



**SALAN S. A.**

**DOKTORA TEZI**

**TIBBİ MIKROBİYOLOJİ**

**2024**

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM  
DALI  
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. SUZAN ÖKTEN

**UZUN SÜRELİ KULLANILAN İLAÇLARIN  
ANTİMİKROBİYAL ETKİSİNİN VE ANTİMİKROBİYAL  
AJANLAR İLE ETKİLEŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

( Doktora Tezi )

**ALPARSLAN SEMİH SALAN**

**EDİRNE-2024**

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM  
DALI  
YÜKSEK LİSANS PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. SUZAN ÖKTEN

**UZUN SÜRELİ KULLANILAN İLAÇLARIN  
ANTİMİKROBİYAL ETKİSİNİN VE ANTİMİKROBİYAL  
AJANLAR İLE ETKİLEŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI**

( Doktora Tezi )

**ALPARSLAN SEMİH SALAN**

Destekleyen Kurum: TÜBAP-2023/46

**EDİRNE-2024**

# İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI .....	İ
ETİK BEYAN .....	İİ
İTHAF .....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
SİMGE VE KISALTMALAR.....	V
ÖZET .....	VI
ABSTRACT .....	Vİİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Statinler.....	3
2.2. Antihipertansifler.....	6
2.3. Proton Pompası İnhibitörleri.....	7
2.4. Antimikrobiyal Aktivite Testleri.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	13
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	13
3.1.1. Laboratuvar Malzemeleri.....	13
3.1.2. Cihazlar.....	13
3.1.3. Sarf Malzemeler.....	13
3.1.4. Kullanılan Kimyasal Malzemeler.....	14
3.2. Mikroorganizmalar.....	15
3.3. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi.....	15
4. BULGULAR.....	21
4.1. Mikrodilüsyon Yöntemi Sonuçları.....	21
5. TARTIŞMA.....	77
KAYNAKLAR.....	83
ÖZGEÇMİŞ.....	I
BENZERLİK RAPORU.....	II

## ONAY SAYFASI

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı doktora program çerçevesinde ve Prof. Dr. Suzan ÖKTEN danışmanlığında doktora öğrencisi Alparslan Semih SALAN tarafından tez başlığı “Uzun süreli kullanılan ilaçların antimikrobiyal etkisinin ve antimikrobiyal ajanlar ile etkileşiminin araştırılması” olarak teslim edilen bu tezin tez savunması 03/09/2024 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “**Doktora Tezi**” olarak kabul edilmiştir.

İmza  
Unvan Ad Soyad  
(Jüri Başkanı)

İmza  
Unvan Ad Soyad  
(Üye)

İmza  
Unvan Ad Soyad  
(Üye)

İmza  
Unvan Ad Soyad  
(Üye)

İmza  
Unvan Ad Soyad  
(Danışman)

Oy hakkı bulunmamaktadır

Prof. Dr. Necdet SÜT  
Enstitü Müdürü

## ETİK BEYAN

“Uzun süreli kullanılan ilaçların antimikrobiyal etkisinin ve antimikrobiyal ajanlar ile etkileşiminin araştırılması” adlı bana ait olan tez çalışmamın bütün aşamalarında etik dışı davranışımın olmadığını, bütün verileri ve bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, verilerde ve sonuçlarda herhangi bir tahrifat yapmadığımı, tezimin yazımında yapay zeka yazılımları kullanmadığımı, diğer kaynaklardan elde ettiğim bilgi ve yorumlara tezimde uygun şekilde kaynak gösterdiğimi ve kaynaklar bölümünde yer verdiğimi, patent ve telif haklarını ihlal edici herhangi bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Alparslan Semih SALAN

# İTHAF

“Aileme” ithaf ediyorum.

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim ve tez çalışmam sũresince desteğini ve yardımlarını esirgemeyen kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Suzan ÖKTEN'e, Prof. Dr. Fatma KAYNAK ONURDAĒ'a, projemizin gerçekleşmesinde desteklerinden dolayı TÜBAP birimine sonsuz teőekkũrlerimi sunarım.



## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>ATCC</b>	: American Type Culture Collection
<b>ATOR</b>	: Atorvastatin
<b>CLSI</b>	: Clinical Laboratory Standards Institute
<b>DMSO</b>	: Dimetil sülfoksit
<b>ESO</b>	: Esomeprazol
<b>EUCAST</b>	: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<b>FİK</b>	: Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyonu
<b>LAN</b>	: Lansoprazol
<b>MET</b>	: Metoprolol
<b>MHA</b>	: Mueller Hinton Agar
<b>MHB</b>	: Mueller Hinton Broth
<b>MİK</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
<b>NCTC</b>	: The National Collection of Type Cultures
<b>PROP</b>	: Propranolol
<b>ROS</b>	: Rosuvastatin

## ÖZET

“Uzun süreli kullanılan ilaçların antimikrobiyal etkisinin ve antimikrobiyal ajanlar ile etkileşiminin araştırılması”, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, /Doktora Tezi, Edirne, 2024.

Kronik hastalıklar; yavaş ilerleyen, 3 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.

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 etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle uzun süreli ilaç kullanan kişilerde ilaç seçimlerinin, dozlarının ve kombine kullanımlarının ayarlanmasında antimikrobiyal ajanlara duyarlılıklarının da göz önüne alınarak değerlendirilmesi hedeflenmelidir.

Çalışmamızda, kronik hastalıklarda uzun süreli ve sıklıkla kullanılan bazı ilaçların antimikrobiyal etkilerinin ve diğer antimikrobiyal ajanlarla etkileşimlerinin araştırılması amaçlandı. Bu ilaçlar; hiperlipidemi tedavisinde kullanılan statin grubu ilaçlardan atorvastatin ve rosuvastatin, hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta bloker ilaç grubundan metoprolol ve propranolol, mide koruyucu ilaç grubundan lansoprazol ve esomeprazol olarak belirlendi. Çalışmamızda, Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’ndan temin edilen standart mikroorganizmalar ve anabilim dalı kültür koleksiyonunda yer alan dirençli izolatlar kullanıldı. İlaçların antimikrobiyal etkisi mikrodilüsyon yöntemi ile saptandı. İlaçların antibiyotiklerle ve birbirleriyle kombine kullanımı ile oluşan antimikrobiyal etki ise dama tahtası yöntemi ile belirlendi.

Çalışmamızda, ilaçların antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında, bu antibiyotiklerin izolatlara etki eden MİK değerlerini düşürdüğü ve ayrıca dama tahtası yöntemi sonuçlarına göre dirençli *E. coli* izolatın 3’ünde sinerjik etki gösterdiği tespit edildi.

Sonuç olarak çalışmamızda, kronik hastalıkları nedeniyle uzun süreli ilaç kullanan kişilere uygulanacak olan antimikrobiyal tedavilerde kullanılan ilaçların antimikrobiyal ilaçlar

ile sinerjik ya da antagonist etkisinin ve bu etkilerin tedavide kullanılan antimikrobiyal ajanların inhibitör konsantrasyonlarına etkisinin de değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varıldı. Ayrıca, kronik hastalıklarda kullanılan bazı ilaçların dirençli bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde de potansiyel bir rol oynayabileceği ve bu ilaçların tek başlarına ve antimikrobiyal ajanlarla birlikte duyarlılıklarının araştırılarak tedavide yeni yaklaşımlar geliştirilebileceği düşünölmektedir.

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

**Destekleyen Kurum:** Bu çalışma, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No:2023/46

## ABSTRACT

“Investigation of the antimicrobial effects of long-term used drugs and the interaction with antimicrobial agents”, Trakya University, Institute of Health Science, Department of Medical Microbiology, Doctorate Thesis, Edirne, 2024.

Chronic diseases; It is defined as a condition that progresses slowly, lasts 3 months or longer, is caused by more than one risk factor, affects the person's quality of life, requires constant medical support, and restricts daily life.

People with chronic diseases have to use medication regularly and for a long time. Antimicrobial agents are sometimes used to get her with these drugs. It is thought that the potential antimicrobial activity of long-term used drugs and the interactions with other antimicrobial agents may affect the antimicrobial susceptibility of microorganisms. For this reason, it should be aimed to evaluate the development of resistance to antimicrobial agents by taking into account the development of resistance to antimicrobial agents in adjusting drug selection, doses and combined use in people using drugs for a long time.

Our study aimed to investigate the antimicrobial effects of some drugs that are used frequently and long-term in chronic diseases and the interactions with other antimicrobial agents. These drugs; atorvastatin and rosuvastatin from the statin group of drugs used in the treatment of hyperlipidemia, metoprolol and propranolol from the beta blocker drug group used in the treatment of hypertension, and lansoprazole and esomeprazole from the stomach protective drug group. In our study, standard microorganisms and resistant isolates in the culture collection obtained from Trakya University Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Microbiology were studied. The antimicrobial effect of the drugs was determined by the microdilution method. The effect of the combined use of drugs with antibiotics and each other was determined by the checkerboard method.

In our study, when drugs were used together with antibiotics, these antibiotics reduced the MIC values affecting the isolates, and a synergistic effect was detected in 3 of the resistant *E. coli* isolates according to the checkerboard method results.

As a result, it can be said in our study that drugs used in the treatment of chronic diseases may play a potential role not only in treatment but also in the treatment of resistant

bacterial infections. It is also thought that researching these drugs together with other microorganisms and antimicrobial agents may provide new approaches to treatment.

**Keywords:** Atorvastatin, rosuvastatin, metoprolol, propranolol, lansoprazole, esomeprazole, antimicrobial activity

**Financial Support:** The present study was supported by the Research Fund of Trakya University. Project No: 2023/46



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik hastalıklar; yavaş ilerleyen, 3 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).

Kronik hastalıkların ve belirli sağlık durumlarının kontrolü ve yönetimi için uzun süreli kullanılan ilaçlar oldukça önemlidir. Hastaların yaşam kalitesini arttırmak, hastalıkların ilerlemesini yavaşlatmak ve semptomları yönetmek amacıyla bu ilaçlar yıllarca kullanılabilir. Bu nedenle, uzun süreli ilaç kullanan hastalarda; hastaların tedaviye uyumuna, olası yan etkilere ve kullanılan ilaçların etkinliğine dikkat etmek önemlidir. Uzun süreli tedavi gören hastaların düzenli tıbbi gözetim altında olması ve ilaç etkileşimlerinin izlenmesi gerekmektedir (2).

Antihipertansif ilaçlar, statinler, antidiyabetik ilaçlar, antidepresanlar, tiroid ilaçları, antikoagülanlar, immünosüpresif 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 ve Avrupa ve Asya'da da benzer durumun görüldüğü ve 2023 yılında özellikle Asya'da statin kullanımının büyük ölçüde arttığı rapor edilmiştir (3).

Yüksek tansiyonun kontrolü için hipertansiyon ilaçları kullanılmaktadır. DSÖ'ye göre dünya genelinde 1,13 milyar insanın yüksek tansiyona sahip olduğu bildirilmekte ve bu sayısının 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 itibariyle antihipertansif ilaçların pazarı giderek artmaktadır ve bu durum yüksek tansiyon hasta sayısının giderek artmasının göstergesidir (4).

Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar(NSAIDs) 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<sub>2</sub> reseptör antagonistleri gibi mide koruyucuları kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre artan NSAID kullanımını sonucu mide koruyucularının kullanımı her yıl artmaktadır (5).

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 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.

Bu çalışmada; Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan temin edilen standart mikroorganizmalar ve kültür koleksiyonunda yer alan dirençli izolatlar çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma ile; i)uzun süreli kullanılan ilaçların antimikrobiyal etkinliğinin gösterilmesi ve antimikrobiyal direnç gelişimine neden olabilecek durumların tespit edilmesi, ii)uzun süreli kullanılan ilaçların antimikrobiyal ajanlarla birlikte kullanımlarında etkileşimlerinin gösterilmesi ve antimikrobiyal direnç gelişimine neden olabilecek durumların tespit edilmesi, iii)çalışma sonuçlarında elde edilen veriler değerlendirilerek sık kullanılan ilaçların antimikrobiyal dirence sebep olmaması için gerekli etkin madde, doz ve süre önerilerinin yapılması amaçlanmaktadır. Böylece, uzun süreli kullanılan ilaçların olası antimikrobiyal etkisi ve antimikrobiyal ajanlar ile etkileşimi incelenerek tedavide daha pratik, daha etkili yöntem ve daha uygun doz hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Kronik hastalıklar; yavaş ilerleyen, 3 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). Kronik hastalıkların ve belirli sağlık durumlarının kontrolü ve yönetimi için uzun süreli kullanılan ilaçlar çok önemlidir. Antihipertansif ilaçlar, statinler, antidiyabetik ilaçlar, antidepresanlar, tiroid ilaçları, antikoagülanlar, immünosupresif ilaçlar gibi ilaç sınıfları uzun süreli kullanılan ilaçlar kategorisinde yer almaktadır.

Ülkemizde, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası(İEİS) tarafından yapılan bir araştırmada; kronik bir hastalığı sebebiyle uzun süreli ilaç kullanan kişilerin oranı %9,9 olarak tespit edilmiştir. Bunlar arasında; %45,6'la hipertansiyon, %27,8'le diyabet, %16,5'le kalp hastalığı, %9,7'le hiperkolesterolemi, %6,8'le mide rahatsızlıkları için uzun süreli ilaç kullanıldığı belirtilmiştir. Yine bu çalışmada yaşlar itibarıyla uzun süreli ilaç kullananların oranı incelendiğinde; 30-34 yaş aralığında %4,9, 35-44 yaş aralığında %8,7, 45-54 yaş aralığında %17,3 iken 55-65 yaş aralığında bu oran %28,8 olarak açıklanmıştır. Yine bu çalışmada Türkiye'de en fazla görülen 5 kronik hastalık; %28,4'le hipertansiyon, %15'le diyabet, %9,8'le kalp hastalığı, %6,8'le romatizmal hastalık ve %5,5'le astım olarak belirlenmiştir (6).

### 2.1. Statinler

Statinler hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ve dünyada en sık reçete edilen ilaçlardan biridir. ABD'de 30 milyondan fazla ve dünyada 200 milyona kadar insan kardiyovasküler hastalıkların birincil ve ikincil tedavisi amacıyla kolesterolü düşürmek için statin kullanmaktadır (7). Tüm statinler aynı etki mekanizmasıyla hareket eder ve 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz enzimini rekabetçi bir şekilde inhibe ederler (8). Ancak bu süreçte; geranilgeranilpirofosfat(GGPP) ve farnesilpirofosfat(FPP) gibi önemli izoprenoid ara maddeler de azaldığından Ras, Rac, Rho, Gini hücre sinyal proteinleri azalır ve pleiotropik etkilere neden olur (9,10).

Bir ilacın özellikle geliştirildiği etki dışında gösterdiği etkiye pleiotropik etki denir. Bu etkiler ilacın primer etki mekanizması ile ilgili olarak ortaya çıkabileceği gibi, primer etki

mekanizmasından bağımsız olarak da görülebilmektedir. HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin, pleiotropik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (11). Bu pleiotropik etkiler; endotel fonksiyonunun iyileştirilmesine, enflamatuvar yanıtların ve antioksidan etkilerin modülasyonuna, trombüs oluşumunun önlenmesine neden olur (12). Statinlerin pleiotropik etkileri araştırılmış ve yapılan bir çalışmada; statinlerin immünomodülatör ve antioksidatif etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (13). Ayrıca statinlerin enfeksiyon oluşumunu önleyebildiğini ve düzenli olarak statin kullanan hastalarda ölüm oranlarını azaltabildiğini gösteren çalışmalar vardır (14,15). Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda bakteriyemi ve sepsis hastalarında statin kullanımının daha düşük mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş (16-18) olmakla birlikte, benzer sonuçların elde edilemediği çalışmalar da mevcuttur (19,20). Statinlerin farklı bakteri türlerine karşı antibakteriyel etkisinin gösterildiği çalışmalar da vardır. Örneğin yapılan bir çalışmada; tedavide simvastatin kullanılarak *Staphylococcus aureus* yayılmasının inhiye edildiği belirtilmiştir. Ayrıca atorvastatin, simvastatin ve rosuvastatin kullanılarak çeşitli standart bakteri suşlarına ve klinik izolatlarına karşı antimikrobiyal aktivite gözlenmiştir (21,22).

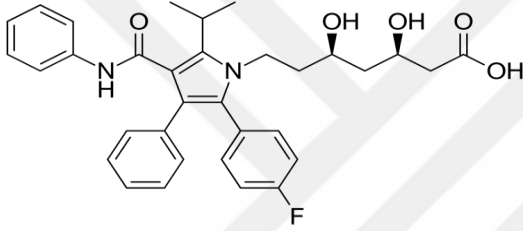
Hayvanlarla yapılan çalışmalar ve insanlarda yapılan gözlemsel çalışmalar, statinlerle tedavi edilen bireylerin bakteriyel enfeksiyonlara daha az yakalandığını göstermektedir (23-27).

Statinler hipolipidemik etkilerini HMG-CoA redüktazın inhibisyonu yoluyla başlatırlar. Bakteri hücrelerinde HMG-CoA redüktaz, izoprenlerin biyosentezinde temel bir bileşendir. Bu nedenle statinlerin antibakteriyel aktivitesinin HMG-CoA redüktazın inhibisyonuyla ilgili olmadığı düşünülmektedir. Antimikrobiyal etkinin; özellikle atorvastatin gibi statinlerin sitotoksik kapasitesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarla statinlerin hücre büyümesini baskıladığı ve apoptozu teşvik ettiği kanıtlanmıştır. Statinlerin tespit edilen antibakteriyel aktivitesinin bu etkilerle ilişkili olabilmesi mümkündür (28). Ancak statinler ile bu konuda yapılan çalışmalar kısıtlıdır ve antimikrobiyal aktivite konusunda ileri birçok çalışmanın yapılması gerekmektedir (29).

Atorvastatin, statin grubuna aittir ve kolesterol biyosentezinde görev alan 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A(HMG-CoA) redüktazın güçlü bir rekabetçi inhibitörüdür. Alvastin, Ator, Ateroz, Lipitor, Tarden gibi müstahzarların etkin maddesidir. Diğer statinlerle karşılaştırıldığında atorvastatinin klerens değeri daha düşüktür (0,25 L/saat/kg) ve yarılanma

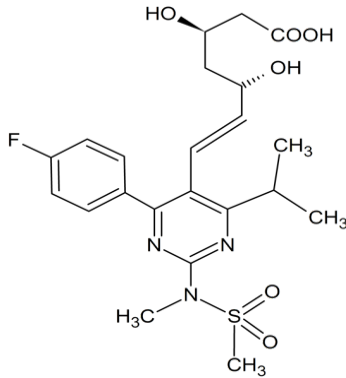
ömrü daha uzundur(15-30 saat) (30). Atorvastatin oral yolla alındığında hızla emilir ve maksimum plazma konsantrasyonuna 1-2 saat içinde ulaşır. Karaciğerde yoğun şekilde metabolize edilir ve safra yoluyla atılır. Atorvastatinin emilim oranı %30 iken oral biyoyararlanım oranı %12'dir (31). İnsan serumunda Cmax değeri 3,0 ng/ml ile 150 ng/ml konsantrasyon aralığındadır (32).

Atorvastatin sentetik bir ilaçtır ve antimikrobiyal etkisi diğer statinlere kıyasla daha düşüktür (Şekil 2.1.1). Simvastatin gibi doğal statinlere kıyasla antimikrobiyal aktivitesinin daha düşük olmasının sentetik olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (33).



**Şekil 2.1.1. Atorvastatinin kimyasal gösterimi (34)**

Rosuvastatin de sentetik bir ilaçtır ve genellikle ağızdan uygulanır (Şekil 2.1.2). Crestor, Ultrox gibi müstahzarların etkin maddesidir. Maksimum plazma konsantrasyonuna (Cmax) 3 ile 5 saat sonra ulaşır. Uygulama dozu, 10 ile 80 mg'dır. Rosuvastatinin oral biyoyararlanımı %20'dir. Yarılanma ömrü ise 20 saattir (35-38). Rosuvastatinin Cmax değeri 6,06 ng/mL'dir (39).

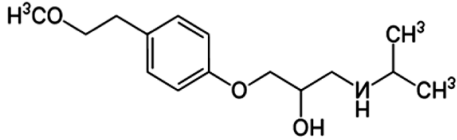


**Şekil 2.1.2. Rosuvastatinin kimyasal gösterimi (40)**

## 2.2. Antihipertansifler

DSÖ'ye göre, dünyada 1,28 milyar yetişkin hipertansiyon hastasıdır. Hipertansiyon, ciddi sağlık komplikasyonlarına neden olan ölümcül bir durumdur. 2019'da açıklanan verilere göre, hipertansiyon prevalansı iki katına çıkmış ve 1,3 milyar kişiye ulaşmıştır. Bu durumun tedavisinde antihipertansif ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar; kan basıncını düşürmek ve hipertansiyon durumuna bağlı komplikasyonları önlemek için kullanılır. Bu ilaçlar; çeşitli mekanizmalarla çalışır ve farklı kategorilere ayrılır. Bu mekanizmalar arasından en çok tercih edilen ilaç sınıfı ise kalp hızını ve kan basıncını düşüren beta bloker ilaç sınıfıdır. Beta bloker ilaç sınıfında yer alan en yaygın etken maddeler ise metoprolol ve propranololdür (41).

Metoprolol, beta-1 adrenerjik reseptörleri seçici olarak bloke eder (Şekil 2.2.1). Beloc, Betablok, Cardovol gibi müstahzarların etkin maddesidir. Oral yolla alınan metoprololün ortalama yarılanma ömrü 3 ila 7 saat arasında değişir. Metoprololün Cmax değeri 5-600 ng/ml'dir. Metoprolol, karaciğerde sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) enzimi tarafından metabolize edilir. Oral biyoyararlanımı yaklaşık %50'dir (42).



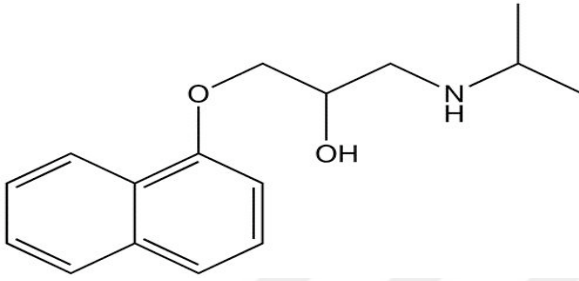
Şekil 2.2.1. Metoprololün kimyasal gösterimi (43)

Propranolol ise, hem beta-1 hem de beta-2 adrenerjik reseptörleri bloke eden nonselektif bir beta bloker türüdür (Şekil 2.2.2). Dideral müstahzarının etkin maddesidir. Cmax değeri 202,2 ile 245 ng/mlarasındadır. Propranololün yarılanma ömrü, yaklaşık 3 ila 6 saat arasındadır. Propranolol karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Oral biyoyararlanımımetoprolole göre oldukça düşüktür ve %25'dir (44).

Antihipertansif ilaçların da antimikrobiyal aktivitelerine yönelik çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda; görülen antimikrobiyal aktivitenin hücre zarı geçirgenliğinin değişmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir. Bununla birlikte dışa atım pompa mekanizmasının

bozulması ve hücre duvarı sentezinde yer alan enzim sisteminin bozulması da olası mekanizmalar olabilir (45).

Bu ilaçların antimikrobiyal aktivite gösterdiği doz, tedavide kullanılan dozlarından çok daha yüksektir. Bununla birlikte, birlikte kullanımlarında antibiyotiklerin aktivitesini, dirençli mikroorganizmaları bile ortadan kaldıracak seviyede artırdığı, hatta beta laktam antibiyotiklerle propranololün birlikte kombinasyonu sonucu metisiline dirençli *Staphylococcus aureus*(MRSA)'un duyarlı hale geldiği belirtilmiştir (46).



**Şekil 2.2.2. Propranolol kimyasal gösterimi (47)**

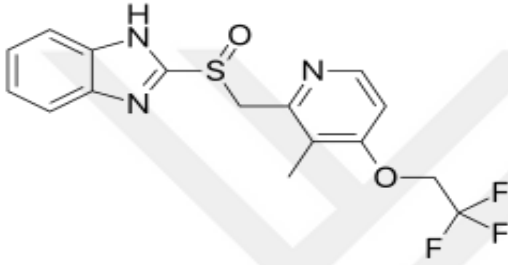
### 2.3. Proton Pompası İnhibitörleri

Dünyada NSAID'ların ve diğer ağrı kesicilerin kullanımı nedeniyle gastrointestinal yan etkiler de artmaktadır ve bu nedenle son yıllarda bu ilaçlarla birlikte mide asit salgısını azaltan ilaçların da birlikte reçete edilmesi kaçınılmaz olmuştur.

Mide asit salgısını azaltan ilaçlar etki mekanizmaları nedeniyle farklı sınıflara ayrılır. Bunlar; proton pompası inhibitörleri, Histamin H<sub>2</sub> reseptör antagonistleri, antimuskarinik ve somatostatin ajanlardır. Bunlar arasında proton pompası inhibitörleri en fazla reçete edilen mide asit salgısını azaltan ilaç sınıfıdır. Omeprazol, lansoprazol, esomeprazol gibi etkin maddeler bu sınıfa aittir ve mide asidini azaltarak peptik ülser ve NSAID'lara bağlı gastrik hasarın tedavisinde kullanılır.

Lansoprazolün yarılanma ömrü yaklaşık 1,5 ile 2 saat arasındadır. Lansor, Pepticer, Aprazol gibi müstahzarların etkin maddesidir (Şekil 2.3.1). Lansoprazolün etkisi, yarılanma ömründen daha uzun sürebilir çünkü ilaç mide asidi salgısını inhibe ederek çalışır ve bu etkiler lansoprazolün plazmadaki konsantrasyonu düştükten sonra da devam edebilir. Lansoprazolün

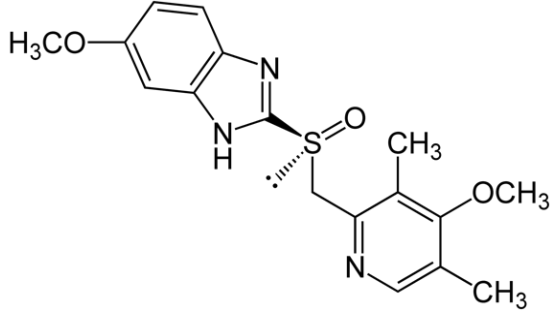
oral biyoyararlanımı yaklaşık %80'dir. Yemeklerle birlikte alındığında biyoyararlanımı azalabilir. Bu nedenle lansoprazol genellikle aç karnına reçete edilir. Lansoprazolün maksimum plazma konsantrasyonuna(Cmax) ulaşma süresi genellikle 1,7 saattir. 30 mg'lık tek bir doz lansoprazol alımından sonra Cmax değeri 600-1600 ng/ml arasında değişebilir. Yapılan bir çalışmada 30 mg lansoprazolün Cmax değeri 1047 ng/ml olarak belirtilmiştir. Lansoprazol karaciğerde sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Lansoprazol ve metabolitleri başlıca idrar yoluyla atılır (48).



**Şekil 2.3.1. Lansoprazolün kimyasal gösterimi (49)**

Esomeprazolün yarılanma ömrü oral yolla alındığında yaklaşık 1,5 saattir. Lansoprazolde olduğu gibi esomeprazolünde etkisi yarılanma ömründen daha uzun sürebilir (Şekil 2.3.2). Nexium, Esom gibi ilaç müstahzarlarının etkin maddesidir. Esomeprazolün oral biyoyararlanımı doza bağlı olarak değişir. Örneğin; 20 mg'lık tek dozdan sonra biyoyararlanım yaklaşık %50 iken, 40 mg tek bir dozdan sonra yaklaşık %64'tür.

Lansoprazolde olduğu gibi yemeklerle birlikte alındığında esomeprazolün biyoyararlanımı azalabilir. Bu nedenle genellikle aç karnına reçete edilir. Esomeprazolün Cmax değerine ulaşma süresi genellikle 2 saat ve Cmax değeri 4,06 µg/mL'dir. Esomeprazol karaciğerde ve özellikle CYP2C19 ve CYP3A4 olmak üzere sitokrom P450 enzim sistemi tarafından metabolize edilir. Esomeprazol ve metabolitleri büyük çoğunlukla idrar yoluyla atılır (50).



**Şekil 2.3.2. Esomeprazolün kimyasal gösterimi (51)**

Proton pompası inhibitörlerinin de antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Yapılan bir çalışmada; proton pompası inhibitörlerinin  $H^+/K^+$ -ATPaz' ı inhibe etmesinden yola çıkılarak görülen antimikrobiyal etkinin hücre zarı geçirgenliğinde meydana gelen değişim sonucu oluşabileceği belirtilmiştir (52). Yine yapılan başka bir çalışmada; proton pompası inhibitörlerinin bakterilerde bulunan ve bir proton pompası olan dışa atım pompası proteinlerini inhibe ederek antimikrobiyal aktivite gösterebileceği belirtilmiştir. Yine yapılan bir çalışmada; proton pompası inhibitörlerinin mantar hücre zarının geçirgenliğini değiştirerek hücre içi pH dengesini bozduğu ve bu nedenle de azol grubu antifungal ilaçlara oluşan direnci azalttığı tespit edilmiştir (53,54).

Günümüzde elde edilen birçok bileşiğin bakterilerde dışa atım pompasını inhibe ettiği ve bu sebeple oluşan antimikrobiyal direnci engellediği gösterilmiştir (55,56). Bundan yola çıkılarak proton pompası inhibitörleri ile antibiyotik kombinasyonlarının, özellikle dirençli mikroorganizmalar tarafından gelişen enfeksiyon hastalıklarının tedavisi için iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda, direnç nedeniyle etkinliğini kaybetmiş olan antimikrobiyal ajanların etkilerinin geri kazanılabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. (56-58)

İlaçlar arası etkileşimler, hasta güvenliği ve ilaç tedavisinin etkinliği açısından önemli bir konudur. Özellikle, antimikrobiyal ajanlarla yapılan etkileşimler, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirebilir. Bu etkileşimlerin anlaşılması, ilaç tedavisinin optimizasyonu için kritik öneme sahiptir (59,60). Uzun süreli ilaç kullanımının ve ilaç etkileşimlerinin klinik sonuçları üzerindeki etkileri, hasta yönetimi ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesi açısından değerlendirilmelidir. Bu bağlamda, antimikrobiyal dirençle mücadelede ilaçların rolü, yeni tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemli bir faktördür (61,62).

## 2.4. Antimikrobiyal Aktivite Testleri

Antimikrobiyal aktivite çalışmaları, yeni sentezlenen, izole edilen ya da etkinliği daha önce gösterilmemiş olan moleküllerin mikroorganizmalar üzerine öldürücü ya da üremeyi durdurucu bir etkisi olup olmadığının saptanması için yapılır. Etkinliği saptanan en düşük dozdaki madde konsantrasyonuna Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) denir. Mikroorganizmaları öldüren en düşük madde konsantrasyonu ise “-sidal” etki olarak belirtilir ve bakteriler için Minimum Bakterisidal Konsantrasyon (MBK), mantarlar için ise Minimum Fungisidal Konsantrasyon (MFC) olarak ifade edilir. Aktivite saptanması için testlere başlamadan önce hangi aktivite testinin yapılacağına karar verilmelidir. Bu seçim yapılırken, madde sayısı, madde miktarı, çözünürlük, kullanılacak mikroorganizmanın özelliği ve mikroorganizma sayısı dikkate alınır (60,63).

Konvansiyonel yöntemlerde mikroorganizmanın kültürünün yapılarak canlılığının ve saflığının kontrol edilmesi ve daha sonra test edilecek madde ile uygun ortamda karşılaştırılması esastır (60). Bu testler dilüsyon ya da difüzyon yöntemleriyle yapılır. Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (Clinical Laboratory Standarts Institute-CLSI) ve EUCAST yapılacak duyarlılık testleri için standart uygulamalar önerir ve tüm dünyada bu standartlar esas alınarak antimikrobiyal aktivite testleri yapılır (63,64).

Dilüsyon yöntemleri sıvı dilüsyon yöntemleri olarak sıvı ortamda ve agar dilüsyon yöntemleri olarak katı ortamda uygulanır. Sıvı dilüsyon yöntemi; madde miktarına bağlı olarak makrodilüsyon veya mikrodilüsyon şeklinde uygulanabilir. Kantitatif olarak sonuç verdikleri için duyarlılığın saptanmasında en hassas yöntemlerdir. Bu yöntemlerde, antibiyotiğin seri dilüsyonları sıvı besiyerinde hazırlanır. Hazırlanan madde konsantrasyonları hazırlanır ve her bir madde konsantrasyonuna, inokulum yoğunluğu bilinen sabit miktarda mikroorganizma süspansiyonu eklenir. İnkübasyonu takiben etkin konsantrasyonlar tespit edilir. Agar dilüsyon yönteminde ise, belli bir sıcaklığa kadar soğutulmuş katı besiyerine, test edilecek madde çözeltilerinin uygun dilüsyonları tek tek eklenir, iyice karıştırılır ve petri plaklarına dökülerek katılaşması beklenir. Tüm katı besiyeri yüzeylerine inokulum yoğunluğu bilinen sabit miktarda mikroorganizma inokülasyonu yapılır. MİK değeri inkübasyon sonunda plaklarda üremeyi inhibe eden en düşük madde yoğunluğu olarak kabul edilir (60).

Difüzyon yöntemleri, sıklıkla disk difüzyon olarak uygulanır. Son yıllarda ticari olarak piyasaya çıkmış olan E-test yöntemi de kullanılmaktadır. Disk difüzyon yönteminde, katı besiyeri yüzeyine yayma ekim ile pasajlanan mikroorganizmaların üremesinin, besiyerinin yüzeyine konan disklerden yayılan antimikrobiyal madde tarafından engellenmesi esastır. Üremenin engellenmesi disklerin etrafında oluşan zonların ölçülmesi ile gösterilir (64). Standartlarda belirtilen zon çapı aralıkları ile karşılaştırılan sonuçlara göre, mikroorganizmanın antimikrobiyal maddeye duyarlı ya da dirençli olduğu tespit edilir. E-test; katı besiyeri üzerine farklı yoğunluklarda antibiyotik emdirilmiş şeritler kullanılarak yapılır. Bu şeritler ticari olarak satılır (60,65). MİK değeri, şerit etrafında oluşan inhibitör elipsinin, şerit üzerindeki ölçükle kesiştiği nokta olarak belirlenir.

İlaç-ilaç ya da ilaç-madde kombinasyonlarının antimikrobiyal etkinliğinin saptanmasında kullanılan testlere sinerji testleri denir. Sinerjik etkinin saptanması için Dama Tahtası Testi ve Time-Kill yöntemleri kullanılır (66).

Dama tahtası testinde, sinerjik etki test edilecek olan madde kombinasyonlarının 96 kuyucuklu plak üzerinde elde edilen farklı konsantrasyonları ile standart yoğunluktaki mikroorganizma karşılaştırılarak kombinasyonun etkinliği tespit edilir. Maddelerin kombinasyondan elde edilen MİK değerleri ve kontrol kuyucuğu ile tespit edilen MİK değerlerinin oranı Fraksiyonel İnhibitör Konsantrasyonunu (FİK) verir. FİK değeri, üreme görülmeyen kuyucuklardaki konsantrasyonun, MİK değerine bölünmesi ile elde edilir. FİK değerleri toplanarak FİK indeksi (FİKİ) hesaplanır. (Şekil 2.4.1) (66,67).

$$\begin{aligned} \text{FİK A} &= \text{MİK}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİK A} \\ \text{FİK B} &= \text{MİK}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİK B} \\ \text{FİK} &= \text{FİK A} + \text{FİK B} \\ \text{FİK} \leq 0,5, & \text{ sinerjik etki} \\ 0,5 < \text{FİK} \leq 4, & \text{ aditif etki} \\ \text{FİK} > 4, & \text{ antagonistik etki} \end{aligned}$$

Şekil 2.4.1. FİK değerlerinin hesaplanması

Time kill yöntemi, antimikrobiyal madde konsantrasyonuna karşı zamana bağlı olarak çizilen grafik üzerinden antimikrobiyal maddenin-sidal etkisinin saptanmasını sağlayan bir yöntemdir. Zamana bağlı azalma için farklı zamanlarda pasajlar yapılarak mikroorganizma sayısı grafik üzerinde belirtilir (66).



## **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler**

#### **3.1.1. Laboratuvar Malzemeleri**

96 kuyucuklu mikroplak (Lp Italiana Spa, İtalya)

Beher

Deney tüpü

Kriyovial ( IsoLab, Türkiye)

Erlen

Milipor filtre (0,22 µm) (Milipore®, Almanya)

Paslanmaz çelik spatül

#### **3.1.2. Cihazlar**

Analitik terazi (Ohaus, ABD)

Biyogüvenlik kabini Sınıf II (Alpina, Almanya)

Çok kanallı otomatik mikropipetler (Eppendorf, Almanya)

Tek kanallı mikropipetler (Eppendorf, Almanya)

Densitometre (Biosan, Letonya)

Derin dondurucu (Arçelik, Türkiye)

Erlen (Redline by rinder, İstanbul)

Manyetik karıştırıcı (VELP, İtalya)

Otoklav (Daihan Scientific Maxterile 47 lt, Güney Kore)

Pastör fırını( Daihan, Güney Kore)

Vortex (VELP, İtalya)

#### **3.1.3. Sarf Malzemeler**

Eküvyon çubuğu

Mikropipet ucu (Axygen, ABD)

Petri kabı(Fıratmed, Türkiye)

Tek kullanımlık steril öze

#### **3.1.4. Kullanılan Kimyasal Malzemeler**

Atorvastatin Calcium (Sigma, Almanya)

Rosuvastatin Calcium (Cayman, Almanya)

Metoprolol succinate (Cayman, Almanya)

Esomeprazol (Cayman, Almanya)

Lansoprazol (Cayman, Almanya)

Agar agar (Sigma, Almanya)

Ampisilin (Mustafa Nevzat Pharma, Türkiye)

Siprofloksasin (Sigma, Almanya)

Gentamisin (Sigma, Almanya)

Meropenem (Sigma, Almanya)

İmipenem (Sigma, Almanya)

Distile su

Gliserol

Mueller Hinton Agae (MHA) (Merck, Almanya)

Mueller Hinton Broth (MHB) ( Merck, Almanya)

Serum fizyolojik

Triptik Soy Agar (TSA) (LabM, Türkiye)

Triptik Soy Broth (TSB) (LabM, Türkiye)

Dimetilsülfoksit (DMSO)(Merck, Almanya)

### 3.2. Mikroorganizmalar

Çalışmada; CLSI M100-S32 (2022) ve Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing- EUCAST)(68) tarafından önerilen kalite kontrol suşları olarak, *Pseudomonas aeruginosa* Amerikan Tip Kültür Koleksiyonu (American Type Culture Collection- ATCC) 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Acinetobacter baumannii* NCTC 13420, *S. aureus* ATCC 29213, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 standart suşları ve Trakya Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalından temin edilen dirençli klinik izolatları kullanıldı. Her izolat boncuklu kriyoviallerde stoklanarak, -80°C’de saklandı.

### 3.3. Sıvı Mikrodilüsyon Yöntemi

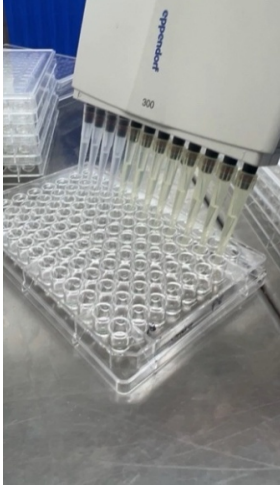
Antimikrobiyal duyarlılık testleri CLSI M100-S32 ve EUCAST önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi (64,68). *S. aureus* ATCC 29213, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212, *A. baumannii* NCTC 13420 ve *K. pneumoniae* ATCC 700603 standart suşları kalite kontrol suşları olarak kullanıldı.

Çalışmada Mueller Hinton Agar (MHA) (Merck) ve katyon ayarlı Mueller Hinton Broth (MHB) (Merck) kullanıldı. Besiyerleri 121°C’de 15 dakika otoklavlanarak steril edildi. Mikrodilüsyon testi için 96 kuyucuklu mikropklara 100 µL hacimde eklendi. MHA plaklarında üretilen *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* kolonileri öze ile alınarak steril serum fizyolojik içerisinde süspanse edildi. Süspanسیونun bulanıklığı, McFarland 0.5 standardına uygun bulanıklığa göre ayarlandı. McFarland yoğunluğu densitometre cihazı (Biosan) kullanılarak saptandı. Bakteri süspanسیونu McFarland 0.5 yoğunluğuna (Şekil 3.3.1) ayarlandıktan sonra 1:100 oranında dilüe edilerek  $5 \times 10^5$  CFU/mL yoğunluğunda kullanıldı.

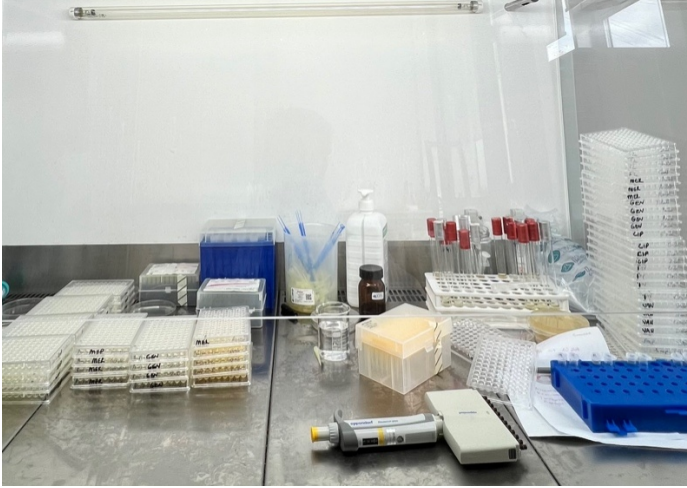


**Şekil 3.3.1. Mikrodilüsyon yöntemi için McFarland 0,5 standart yokluğunda bakteri süspansiyonu hazırlanması**

Metoprolol, propranolol, ampisilin, vankomisin, gentamisin, meropenem, imipenem ve siprofloksasin stok çözeltileri distile su içerisinde, atorvastatin(Ator), rosuvastatin(Ros), lansoprazol(Lan) ve esomeprazol(Eso) stok çözeltileri ise dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde hazırlandı. Stok solüsyonları hazırlanan metoprolol(Met), propranolol(Prop), ampisilin(Amp), vankomisin(Van), gentamisin(Gen), meropenem(Mer), imipenem(İmi), siprofloksasin(Sip), atorvastatin, rosuvastatin, lansoprazol ve esomeprazol, mikrodilüsyon plaklarının ilk kuyucuklarına 100 µL hacimde eklendi, böylece stok solüsyondaki madde konsantrasyonu yarı yarıya sulandırılmış oldu. Çok kanallı mikropipet (Eppendorf®) kullanılarak çift katlı dilüsyon yapılarak, mikrodilüsyon plaklarının takip eden kuyucuklarında da madde konsantrasyonu her defasında yarı yarıya azaltıldı (Şekil 3.3.2). Sonuç olarak mikroplaklarda 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; imipenem ve siprofloksasinin 1-0,0004 µg/mL seri konsantrasyonları elde edildi. Dilüsyon işlemi tamamlandıktan sonra, mikrodilüsyon plağındaki her kuyucuğa, hazırlanan inokulum süspansiyonundan 10 µL inokülasyon yapıldı. Her mikrodilüsyon plağında sadece besiyeri ve mikroorganizma içeren, sadece besiyeri içeren kontrol kuyucukları eklendi (Şekil 3.3.3). Bakteri inoküle edilmiş mikrodilüsyon plakları 37°C’de 18-24 saat inkübe edildi.



**Şekil 3.3.2. Sıvı mikrodilüsyon yönteminde dilüsyon işlemi**



**Şekil 3.3.3. Kullanılan maddelerin kombinasyonlarının antimikrobiyal etkisinin belirlenmesi**

MİK, mikroorganizmanın mikrodilüsyon kuyucuklarındaki üremesini makroskobik olarak tamamen inhibe eden en düşük madde konsantrasyonu olarak saptandı. Böylece izolatların ilaç etkin maddelerine ve antibiyotiklerine olan duyarlılıkları saptandı. Tüm deneyler 3 paralel çalışma olarak tekrarlandı.

### **3.4. Dama Tahtası Yöntemi**

Dama tahtası yönteminde, doksan altı kuyucuklu, U tabanlı mikroplakların soldan sağa ilk 11kuyucuğuna metoprololün, propranololün, atorvastatinin, rosuvastatinin, lansoprazolün ve

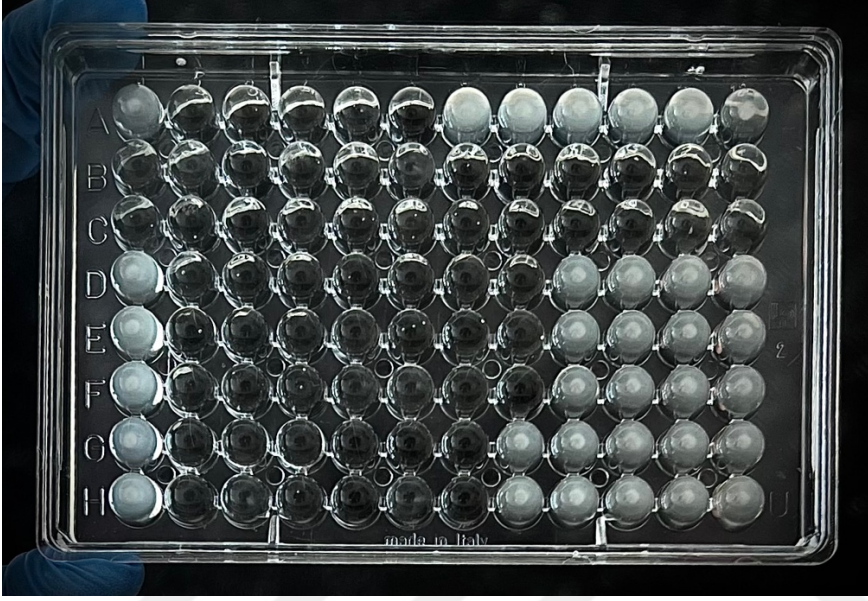
esomeprazolün(512-0,5 µg/mL) seri sulandırılmaları, bir başka mikroplağın yukarıdan aşağı ilk 7 kuyucuğuna ise antibiyotiklerin seri sulandırılmaları dağıtıldı. Siprofloksasin içeren mikroplaklarda ise; mikroplakların soldan sağa ilk 11 kuyucuğuna siprofloksasinin seri sulandırılmaları; bir başka mikroplağın yukarıdan aşağı ilk 7 kuyucuğuna ise ilaçların seri sulandırılmaları dağıtıldı. Antibiyotiklerin seri sulandırım konsantrasyonları; 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 olacak şekilde ayarlandı. İki plağın içerikleri başka bir mikroplakta birleştirildi. Kullanılan antibiyotiklerin konsantrasyon aralıkları, MİK değerlerine göre tespit edildi. MHA plaklarında üretilmiş olan *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* kolonilerinden öze ile alınarak steril serum fizyolojik içerisinde süspanse edildi. Süspansiyonun bulanıklığı, McFarland 0,5 standardına uygun bulanıklığa ayarlandı. Bakteri süspansiyonu McFarland 0,5 yoğunluğunda ayarlandıktan sonra 1:100 oranında dilüe edilerek,  $5 \times 10^5$  CFU/mL yoğunluğunda kullanıldı. Hazırlanan inokülüm ilaç ve antibiyotiklerin seri sulandırılmalarının konsantrasyonlarını içeren plaklara her kuyucuğa 10 µL olacak şekilde eklendi. Plaklar 37°C’de 18-24 saat inkübe edildi (Şekil 3.4.1) (66,69).



**Şekil 3.4.1. Mikroplakların 37°C’de 18-24 saat inkübe edilmesi**

Kombinasyon testinin değerlendirilmesi FİK indeksine göre yapıldı. FİK indeksi hesaplanırken, MİK değeri tespit edilemeyen antibiyotiklerde plaktaki en yüksek antibiyotik

konsantrasyonları dikkate alındı. Dama tahtası yöntemi uygulanarak antibiyotiklerin ve ilaçların birçok farklı konsantrasyon kombinasyonu denenerek, birlikte etkili oldukları en uygun konsantrasyon kombinasyonu tespit edildi (Şekil 3.4.2). Tüm deneyler 3 paralel çalışma olarak tekrarlandı (Tablo 3.4.3).



Şekil 3.4.2. Dama tahtası yönteminde sonuçların değerlendirilmesi

**Tablo 3.4.3. Kombinasyondaki maddelerin etkili konsantrasyonlarının ( $\mu\text{g/mL}$ ) gösterilmesi**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0.5/0
B	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0.5/8
C	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0.5/4
D	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0.5/2
E	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0.5/1
F	0/0.5	512/0.5	256/0.5	128/0.5	64/0.5	32/0.5	16/0.5	8/0.5	4/0.5	2/0.5	1/0.5	0.5/0.5
G	0/0.25	512/0.25	256/0.25	128/0.25	64/0.25	32/0.25	16/0.25	8/0.25	4/0.25	2/0.25	1/0.25	0.5/0.25
H	0/0.125	512/0.125	256/0.125	128/0.125	64/0.125	32/0.125	16/0.125	8/0.125	4/0.125	2/0.125	1/0.125	0.5/0.125

- 1A Kontrol kuyucuğu (sadece besiyeri ve bakteri içerir): sarı renk
- 1 (B-H) Sadece antibiyotiklerin seri dilüsyonu: yeşil renk
- A (2-12) Sadece ilaçların (metoprolol, propranolol, atorvastatin, rosuvastatin, lansoprazol, esomeprazol) seri dilüsyonu: pembe renk
- Diğer kuyucuklar ilaç/antibiyotik kombinasyon konsantrasyonları: mavi renk

## 4. BULGULAR

### 4.1. Mikrodilüsyon Yöntemi Sonuçları

EUCAST tarafından önerilen MİK değerleri tablosu kullanılarak elde edilen sonuçlar değerlendirildi. *S. aureus* izolatlarında ampisilin için MİK değeri  $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$  ise duyarlı,  $> 2 \mu\text{g/mL}$  ise dirençli olarak kabul edildi. *E. coli* izolatlarında siprofloksasin için MİK değeri  $\leq 0,004 \mu\text{g/mL}$  ise duyarlı,  $> 0,016 \mu\text{g/mL}$  ise dirençli olarak kabul edildi. *P. aeruginosa* izolatlarında gentamisin için MİK değeri  $\leq 0,5 \mu\text{g/mL}$  ise duyarlı,  $> 2 \mu\text{g/mL}$  ise dirençli olarak kabul edildi. *E. faecalis* izolatlarında vankomisin için MİK değeri  $\leq 1 \mu\text{g/mL}$  ise duyarlı,  $> 4 \mu\text{g/mL}$  ise dirençli olarak kabul edildi. *A. baumannii* izolatlarında meropenem için MİK değeri  $\leq 2 \mu\text{g/mL}$  ise duyarlı,  $> 8 \mu\text{g/mL}$  ise dirençli olarak kabul edildi. *K. pneumoniae* izolatlarında imipenem için MİK değeri  $\leq 0,03 \mu\text{g/mL}$  ise duyarlı,  $> 0,25 \mu\text{g/mL}$  ise dirençli olarak kabul edildi (Tablo 4.1.1). Sonuç olarak 5'er tane *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* izolatının hepsinin ilgili antibiyotiklere dirençli olduğu tespit edildi (Tablo 4.1.2).

**Tablo 4.1.1. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi tarafından belirtilen bakteriler için klinik sınır değerleri**

	Ampisilin		Vankomisin		Gentamisin		Siprofloksasin		Meropenem		İmipenem	
	S $\leq$	R>	S $\leq$	R>	S $\leq$	R>	S $\leq$	R>	S $\leq$	R>	S $\leq$	R>
<i>S. aureus</i>	0,5	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	-	-	0,004	0,016	-	-	-	-
<i>P. aeruginosa</i>	-	-	-	-	0,5	2	-	-	-	-	-	-
<i>E. faecalis</i>	-	-	1	4	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>A. baumannii</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	2	8	-	-
<i>K. pneumoniae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,03	0,25

**Tablo 4.1.2. İzolatların antibiyotiklere duyarlılık sonuçları**

Minimum İnhibitör Konsantrasyonu( $\mu\text{g/mL}$ )	
<b>İzolat numarası</b>	<b>Ampisilin</b>
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1
S1	>16
S2	>16
S3	>16
S4	>16
S5	>16
	<b>Siprofloksasin</b>
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,015
E1	>0,06
E2	>0,06
E3	>0,06
E4	>0,06
E5	>0,06
	<b>Gentamisin</b>
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1
P1	>8
P2	>8
P3	>8
P4	>8
P5	>8
	<b>Vankomisin</b>
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	2
V1	>16
V2	>16
V3	>16
V4	>16
V5	>16
	<b>Meropenem</b>
<i>A. baumannii</i> NCTC 13420	4
A1	>16
A2	>16
A3	>16
A4	>16
A5	>16
	<b>İmipenem</b>
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	0,03
K1	>0,25
K2	>0,25
K3	>0,25
K4	>0,25
K5	>0,25

**Tablo 4.1.3. İlaçların ve kombinasyonlarının *S. aureus* üzerine etkileri**

<b>ATOR<sup>a</sup></b>					
	<b>Amp<sup>b</sup></b> <b>(µg/mL)</b>	<b>Ator (µg/mL)</b>	<b>Amp+Ator(µg/mL)</b>	<b>Amp+Ator</b> <b>FİKİ*</b>	<b>Amp+Ator</b> <b>etkileşim türü</b>
<b><i>S. aureus</i> ATCC</b> <b>29213</b>	1	512	512/0,5 512/0,25	1,5 1,25	Aditif etki Aditif etki
<b>S1</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S2</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S3</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S4</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S5</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>ROS<sup>c</sup></b>					
		<b>Ros(µg/mL)</b>	<b>Amp+Ros(µg/mL)</b>	<b>Amp+Ros FİKİ</b>	<b>Amp+Ros</b> <b>etkileşim türü</b>
<b><i>S. aureus</i> ATCC</b> <b>29213</b>	1	512	512/0,5 512/0,25	1,5 1,25	Aditif etki Aditif etki
<b>S1</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S2</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S3</b>	>16	256	256/8	1,5	Aditif etki
<b>S4</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S5</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki

**Tablo 4.1.3. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *S. aureus* üzerine etkileri**

<b>MET<sup>d</sup></b>					
		<b>Met(µg/mL)</b>	<b>Amp+Met(µg/mL)</b>	<b>Amp+Met FİKİ</b>	<b>Amp+Met etkileşim türü</b>
<b><i>S. aureus</i> ATCC 29213</b>	1	256	256/2 256/1 256/0,5 256/0,25	3 2 1,5 1,25	Aditif etki Aditif etki Aditif etki Aditif etki
<b>S1</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S2</b>	>16	512	256/8	1	Aditif etki
<b>S3</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S4</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>S5</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
<b>PROP<sup>e</sup></b>					
		<b>Prop (µg/mL)</b>	<b>Amp+Prop(µg/mL)</b>	<b>Amp+Prop FİKİ</b>	<b>Amp+Prop etkileşim türü</b>
<b><i>S. aureus</i> ATCC 29213</b>	1	512	256/0,5 256/0,25	1 0,75	Aditif etki Aditif etki
<b>S1</b>	>16	512	256/8	1,5	Aditif etki
<b>S2</b>	>16	512	256/1 256/0,5 256/0,25	0,56 0,53 0,51	Aditif etki Aditif etki Aditif etki
<b>S3</b>	>16	256	128/8	1	Aditif etki
<b>S4</b>	>16	512	256/8 256/4	1 0,75	Aditif etki Aditif etki
<b>S5</b>	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki

**Tablo 4.1.3. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *S. aureus* üzerine etkileri**

LAN <sup>f</sup>					
		Lan(µg/mL)	Amp+Lan(µg/mL)	Amp+Lan FİKİ	Amp+Lan etkileşim türü
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1	512	256/0,5 256/0,25	1 0,75	Aditif etki Aditif etki
S1	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
S2	>16	256	256/8	1,5	Aditif etki
S3	>16	256	256/0,5 256/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
S4	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
S5	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,03 1,01	Aditif etki Aditif etki
ESO <sup>g</sup>					
		Eso(µg/mL)	Amp+Eso(µg/mL)	Amp+Eso FİKİ	Amp+Eso etkileşim türü
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	1	512	512/2 512/1 512/0,5 512/0,25	3 2 1,5 1,25	Aditif etki Aditif etki Aditif etki Aditif etki
S1	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,06 1,03	Aditif etki Aditif etki
S2	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,06 1,03	Aditif etki Aditif etki
S3	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,06 1,03	Aditif etki Aditif etki
S4	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,06 1,03	Aditif etki Aditif etki
S5	>16	512	512/0,5 512/0,25	1,06 1,03	Aditif etki Aditif etki

a:Atorvastatin; b: Ampisilin; c:Rosuvastatin; d:Metoprolol; e: Propranolol; f: Lansoprazol; g: Eesomeprazol; \*:Franksiyonel İnhibitör Konsantrasyonu İndeksi

Tablo 4.1.3’de verilen değerlere göre çalışmaya alınan *S. aureus* izolatlarının hepsi ampisiline dirençlidir. “Amp ve ator” ve “amp ve eso” varlığında (512 µg/mL), ampisilin MİK değerlerinde 32-64 kat, “amp ve ros” ve “amp ve lan” varlığında (256 ve 512 µg/mL), ampisilin MİK değerlerinde 2-64 kat, “amp ve met” varlığında (256 ve 512 µg/mL), ampisilin MİK değerlerinde 2-64 kat, “amp ve prop” varlığında (128-512 µg/mL), ampisilin MİK değerlerinde 2-64 kat azalma tespit edildi. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, EUCAST tarafından önerilen duyarlılık sınırları içerisinde yer aldığı tespit edildi. Ayrıca, çalışmamıza dahil edilen *S. aureus* ATCC 29213 suşunda ve 5 dirençli *S. aureus* izolatının hepsinde ampisilin ve kullanılan ilaçlar arasında aditif etki tespit edildi.

**Tablo 4.1.4. İlaçların ve kombinasyonlarının *E. coli* üzerine etkileri**

	Sip <sup>b</sup> (µg/mL)	ATOR <sup>a</sup>			
		Ator (µg/mL)	Sip+Ator (µg/mL)	Sip+Ator FİKİ*	Sip+Ator etkileşim türü
<i>E. coli</i> 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 <sup>c</sup>					
		Ros (µg/mL)	Sip+Ros (µg/mL)	Sip+Ros FİKİ	Sip+Ros etkileşim türü
<i>E. coli</i> 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

**Tablo 4.1.4. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *E. coli* üzerine etkileri**

		MET <sup>d</sup>			
		Met (µg/mL)	Sip+Met(µg/mL)	Sip+Met FİKİ	Sip+Met etkileşim türü
<i>E. coli</i> 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 <sup>e</sup>			
		Prop (µg/mL)	Sip+Prop(µg/mL)	Sip+Prop FİKİ	Sip+Prop etkileşim türü
<i>E. coli</i> 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	<b>Sinerjik etki</b> <b>Sinerjik etki</b>
E2	0,06	256	64/0,015	0,41	<b>Sinerjik etki</b>
E3	0,06	256	64/0,015	0,41	<b>Sinerjik etki</b>
E4	0,06	512	512/0,03	1,5	Aditif etki
E5	0,06	512	512/0,03	1,5	Aditif etki
		LAN <sup>f</sup>			
		Lan (µg/mL)	Sip+Lan(µg/mL)	Sip+Lan FİKİ değeri	Sip+Lan etkileşim türü
<i>E. coli</i> 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

**Tablo 4.1.4. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *E. coli* üzerine etkileri**

		ESO <sup>g</sup>			
		Eso (µg/mL)	Sip+Eso(µg/mL)	Sip+Eso değeri	FİKİ Sip+Eso etkileşim türü
<i>E. coli</i> ATCC 25922	0,015	256	8/0,015	1,03	Aditif etki
			16/0,015	1,06	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 İnhibitör Konsantrasyonu İndeksi

Tablo 4.1.4’de verilen değerlere göre çalışmaya alınan *E. coli* izolatlarının hepsi siprofloksasine dirençlidir. İzolatlarda; “sip ve ator” varlığında (128 ve 512 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde 8 kat, “sip ve ros” varlığında (8, 16 ve 128 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde 2 kat, “sip ve met” varlığında (512 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde 2 kat, “sip ve prop” varlığında (32 , 64 ve 512 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde 2-4 kat, “sip ve lan” varlığında (32 ve 128 µg/mL), siprofloksasin MİK değerlerinde 2-4 kat, “sip ve eso” varlığında (256 µg/mL) ise siprofloksasin MİK değerlerinde 2 kat azalma tespit edildi. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, EUCAST önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içerisinde olduğu tespit edildi. Ayrıca E1, E2 ve E3 izolatlarına karşı siprofloksasin ve propranololün birlikte kullanımında sinerjik etki tespit edildi. 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 belirlendi.

**Tablo 4.1.5. İlaçların ve kombinasyonlarının *P. aeruginosa* üzerine etkileri**

<b>ATOR<sup>a</sup></b>					
	<b>Gen<sup>b</sup> (µg/mL)</b>	<b>Ator (µg/mL)</b>	<b>Gen+Ator (µg/mL)</b>	<b>Gen+Ator FİKİ<sup>*</sup> (µg/mL)</b>	<b>Gen+Ator etkileşim türü</b>
<i>P. aeruginosa</i> 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	0,75	Aditif etki
			32/8	1,06	Aditif etki
<b>ROS<sup>c</sup></b>					
		<b>Ros (µg/mL)</b>	<b>Gen+Ros (µg/mL)</b>	<b>Gen+Ros FİKİ (µg/mL)</b>	<b>Gen+Ros etkileşim türü</b>
<i>P. aeruginosa</i> 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	0,56	Aditif etki
			32/8	1,12	Aditif etki
<b>MET<sup>d</sup></b>					
		<b>Met (µg/mL)</b>	<b>Gen+Met(µg/mL)</b>	<b>Gen+Met FİKİ değeri</b>	<b>Gen+Met etkileşim türü</b>
<i>P. aeruginosa</i> 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

**Tablo 4.1.5. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *P. aeruginosa* üzerine etkileri**

		<b>PROP<sup>c</sup></b>			
		<b>Prop (µg/mL)</b>	<b>Gen+Prop(µg/mL)</b>	<b>Gen+Prop FİKİ değeri</b>	<b>Gen+Prop etkileşim türü</b>
<i>P. aeruginosa</i> 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
		<b>LAN<sup>f</sup></b>			
		<b>Lan (µg/mL)</b>	<b>Gen+Lan(µg/mL)</b>	<b>Gen+Lan FİKİ değeri</b>	<b>Gen+Lan etkileşim türü</b>
<i>P. aeruginosa</i> 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
		<b>ESO<sup>g</sup></b>			
		<b>Eso (µg/mL)</b>	<b>Gen+Eso konsantrasyonu</b>	<b>Gen+Eso FİKİ değeri</b>	<b>Gen+Eso etkileşim türü</b>
<i>P. aeruginosa</i> 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 İnhibitör Konsantrasyonu İndeksi

Tablo 4.1.5’de verilen değerlere göre çalışmaya alınan *P. aeruginosa* izolatlarının hepsi gentamisine dirençlidir. İzolatlarda, “gen ve ator” varlığında (128 ve 256 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 2-64 kat, “gen ve ros” varlığında (128 ve 256 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 4-64 kat, “gen ve met” varlığında (512 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 64 kat, “gen ve prop” varlığında (256-512 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 4-64 kat, “gen ve lan” varlığında (128-256 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 64 kat, “gen ve eso” varlığında ise (128-512 µg/mL), gentamisin MİK değerlerinde 2-64 kat azalma tespit edildi. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, EUCAST önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içerisinde olduğu tespit edildi. Ayrıca, çalışmamıza dahil edilen *P. aeruginosa* ATCC 27853 suşu ve 5 dirençli *P. aeruginosa* izolatlarının hepsinde gentamisin ve kullanılan ilaçlar arasında aditif etki tespit edildi.

**Tablo 4.1.6. İlaçların ve kombinasyonlarının *E. faecalis* üzerine etkileri**

		ATOR <sup>a</sup>			
	Van <sup>b</sup> (µg/mL)	Ator (µg/mL)	Van+Ator (µg/mL)	Van+Ator FİKİ* (µg/mL)	Van+Ator etkileşim türü
<i>E. faecalis</i> 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 <sup>c</sup>			
		Ros (µg/mL)	Van +Ros (µg/mL)	Van+Ros FİKİ (µg/mL)	Van+Ros etkileşim türü
<i>E. faecalis</i> 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

**Tablo 4.1.6. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *E. faecalis* üzerine etkileri**

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
<b>MET<sup>d</sup></b>					
		<b>Met (µg/mL)</b>	<b>Van+Met(µg/mL)</b>	<b>Van+Met FİKİ değeri</b>	<b>Van+Met etkileşim türü</b>
<i>E. faecalis</i> 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
<b>PROP<sup>e</sup></b>					
		<b>Prop (µg/mL)</b>	<b>Van+Prop(µg/mL)</b>	<b>Van+Prop FİKİ değeri</b>	<b>Van+Prop etkileşim türü</b>
<i>E. faecalis</i> 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
<b>LAN<sup>f</sup></b>					
		<b>Lan (µg/mL)</b>	<b>Van+Lan(µg/mL)</b>	<b>Van+Lan FİKİ değeri</b>	<b>Van+Lan etkileşim türü</b>
<i>E. faecalis</i> 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

**Tablo 4.1.6. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *E. faecalis* üzerine etkileri**

V5	>16	128	128/0,25	1,01	Aditif etki
ESO <sup>g</sup>					
		Eso(µg/mL)	Van+Eso(µg/mL)	Van+Eso FİKİ değeri	Van+Eso etkileşim türü
<i>E. faecalis</i> 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 İnhibitör Konsantrasyonu İndeksi

Tablo 4.1.6’da verilen değerlere göre çalışmaya alınan *E. faecalis* izolatlarının hepsi vankomisine dirençlidir. İzolatlarda, “van ve ator” ve “van ve eso” varlığında (256 µg/mL), vankomisin MİK değerlerinde 64 kat, “van ve ros” ve “van ve prop” varlığında (128 ve 256 µg/mL), vankomisin MİK değerlerinde 64 kat, “van ve met” varlığında (512 µg/mL), vankomisin MİK değerlerinde 64 kat, “van ve lan” varlığında (128 ve 256 µg/mL), vankomisin MİK değerlerinde 64 kat azalma tespit edildi. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, EUCAST önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içerisinde olduğu tespit edildi. Ayrıca, çalışmamıza dahil edilen *E. faecalis* ATCC 29212 suşu ve 5 dirençli *E. faecalis* izolatlarının hepsinde vankomisin ve kullanılan tüm ilaçlar arasında aditif etki tespit edildi.

**Tablo 4.1.7. İlaçların ve kombinasyonlarının *A. baumannii* üzerine etkileri**

		ATOR <sup>a</sup>			
	Mer <sup>b</sup> (µg/mL)	Ator (µg/mL)	Mer+Ator (µg/mL)	Mer+Ator FİKİ* (µg/mL)	Mer+Ator etkileşim türü
<i>A. baumannii</i> 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 <sup>c</sup>			
		Ros(µg/mL)	Mer +Ros (µg/mL)	Mer+Ros FİKİ (µg/mL)	Mer+Ros etkileşim türü
<i>A. baumannii</i> 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 <sup>d</sup>			
		Met (µg/mL)	Mer+Met(µg/mL)	Mer+Met FİKİ değeri	Mer+Met etkileşim türü
<i>A. baumannii</i> 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 4.1.7. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *A. baumannii* üzerine etkileri**

		<b>PROP<sup>e</sup></b>			
		<b>Prop (µg/mL)</b>	<b>Mer+Prop(µg/mL)</b>	<b>Mer+Prop FİKİ değeri</b>	<b>Mer+Prop etkileşim türü</b>
<i>A. baumannii</i> NCTC 13420	4	128	128/0,25	1,06	Aditif etki
<b>A1</b>	>16	128	16/16 32/16 64/16 64/8	1,12 1,25 1,5 1	Aditif etki Aditif etki Aditif etki Aditif etki
<b>A2</b>	>16	128	128/0,25	1,06	Aditif etki
<b>A3</b>	>16	128	128/0,25	1,06	Aditif etki
<b>A4</b>	>16	128	16/16 32/16 64/16 64/8	1.12 1,25 1,5 1	Aditif etki Aditif etki Aditif etki Aditif etki
<b>A5</b>	>16	128	64/16	1,5	Aditif etki
		<b>LAN<sup>f</sup></b>			
		<b>Lan (µg/mL)</b>	<b>Mer+Lan(µg/mL)</b>	<b>Mer+Lan FİKİ değeri</b>	<b>Mer+Lan etkileşim türü</b>
<i>A. baumannii</i> NCTC 13420	4	256	256/0,25	1,06	Aditif etki
<b>A1</b>	>16	64	64/0,25	1,01	Aditif etki
<b>A2</b>	>16	128	128/0,25	1,01	Aditif etki
<b>A3</b>	>16	256	256/0,25	1,01	Aditif etki
<b>A4</b>	>16	64	32/0,5	0,53	Aditif etki
<b>A5</b>	>16	256	128/0,25	0,51	Aditif etki

**Tablo 4.1.7. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *A. baumannii* üzerine etkileri**

		ESO <sup>g</sup>			
		Eso (µg/mL)	Mer+Eso(µg/mL)	Mer+Eso FİKİ değeri	Mer+Eso etkileşim türü
<i>A. baumannii</i> 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 İnhibitör Konsantrasyonu İndeksi

Tablo 4.1.7’de verilen değerlere göre çalışmaya alınan *A. baumannii* izolatlarının hepsi meropeneme dirençlidir. İzolatlarda; “mer ve ator” ve “mer ve ros” varlığında (32-256 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 64 kat, “mer ve met” varlığında (512 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 64 kat, “mer ve prop” varlığında (64 ve 128 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 2-64 kat, “mer ve lan” varlığında (32-256 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 32-64 kat, “mer ve eso” varlığında (64-256 µg/mL), meropenem MİK değerlerinde 4-64 kat azalma tespit edildi. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, EUCAST önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içerisinde olduğu tespit edildi. Ayrıca, çalışmamıza dahil edilen *A. baumannii* NCTC 13420 suşu ve 5 dirençli *A. baumannii* izolatlarının hepsinde meropenem ve kullanılan tüm ilaçlar arasında aditif etki tespit edildi.

**Tablo 4.1.8. İlaçların ve kombinasyonlarının *K. pneumoniae* üzerine etkileri**

<b>ATOR<sup>a</sup></b>					
	<b>İmi<sup>b</sup></b> <b>(µg/mL)</b>	<b>Ator</b> <b>(µg/mL)</b>	<b>İmi+Ator(µg/mL)</b>	<b>İmi+Ator FİKİ<sup>*</sup></b> <b>(µg/mL)</b>	<b>İmi+Ator</b> <b>etkileşim türü</b>
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 70063	0,03	128	64/0,015	1	Aditif etki
<b>K1</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K2</b>	>1	256	128/0,015	0,51	Aditif etki
<b>K3</b>	>1	256	128/0,015	0,51	Aditif etki
<b>K4</b>	>1	256	128/0,015	0,51	Aditif etki
<b>K5</b>	>1	128	128/0,015	1,01	Aditif etki
<b>ROS<sup>c</sup></b>					
		<b>Ros</b> <b>(µg/mL)</b>	<b>İmi +Ros (µg/mL)</b>	<b>İmi+Ros FİKİ</b> <b>(µg/mL)</b>	<b>İmi+Ros</b> <b>etkileşim türü</b>
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 70063	0,03	256	256/0,015	1,5	Aditif etki
<b>K1</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K2</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K3</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K4</b>	>1	128	128/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K5</b>	>1	256	128/0,015	0,51	Aditif etki
<b>MET<sup>d</sup></b>					
		<b>Met</b> <b>(µg/mL)</b>	<b>İmi+Met(µg/mL)</b>	<b>İmi+Met FİKİ</b> <b>değeri</b>	<b>İmi+Met</b> <b>etkileşim türü</b>
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 70063	0,03	512	512/0,015	1,5	Aditif etki
<b>K1</b>	0,5	512	512/0,015	1,03	Aditif etki
<b>K2</b>	1	512	512/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K3</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K4</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K5</b>	>1	512	512/0,015	1,01	Aditif etki

**Tablo 4.1.8. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *K. pneumoniae* üzerine etkileri**

		<b>PROP<sup>e</sup></b>			
		<b>Prop (µg/mL)</b>	<b>İmi+Prop(µg/mL)</b>	<b>İmi+Prop FİKİ değeri</b>	<b>İmi+Prop etkileşim türü</b>
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 70063	0,03	512	128/0,015	0,75	Aditif etki
<b>K1</b>	>1	256	128/1	1,5	Aditif etki
<b>K2</b>	>1	512	256/0,015	0,51	Aditif etki
<b>K3</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K4</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K5</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
		<b>LAN<sup>f</sup></b>			
		<b>Lan (µg/mL)</b>	<b>İmi+Lan(µg/mL)</b>	<b>İmi+LanFİKİ değeri</b>	<b>İmi+Lan etkileşim türü</b>
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 70063	0,03	256	128/0,015	1	Aditif etki
<b>K1</b>	>1	256	256/0,015	1,01	Aditif etki
<b>K2</b>	>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
<b>K3</b>	>1	128	64/0,015	0,51	Aditif etki
<b>K4</b>	>1	128	64/0,015	0,51	Aditif etki
<b>K5</b>	>1	128	128/0,015	1,01	Aditif etki

**Tablo 4.1.8. (Devam) İlaçların ve kombinasyonlarının *K. pneumoniae* üzerine etkileri**

		ESO <sup>g</sup>			
		Eso (µg/mL)	İmi+Eso(µg/mL)	İmi+Eso değeri	FİKİ İmi+Eso etkileşim türü
<i>K. pneumoniae</i> 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 İnhibitör Konsantrasyonu İndeksi

Tablo 4.1.8’de verilen değerlere göre çalışmaya alınan *K. pneumoniae* izolatlarının hepsi imipeneme dirençlidir. İzolatlarda, “imi ve ator” ve “imi ve ros” varlığında (128 ve 256 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 64 kat, “imi ve met” varlığında (256 ve 512 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 32-64 kat, “imi ve prop” varlığında (128 ve 256 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 64 kat, “imi ve lan” varlığında (64 ve 256 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 2-64 kat, “imi ve eso” varlığında (64 ve 256 µg/mL), imipenem MİK değerlerinde 2-64 kat azalma tespit edildi. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun, EUCAST önerileri doğrultusunda duyarlılık sınırları içerisinde olduğu tespit edildi. Ayrıca, çalışmamıza dahil edilen *K. pneumoniae* ATCC70063 suşu ve 5 dirençli *K. pneumoniae* izolatlarının hepsinde imipenem ve kullanılan tüm ilaçlar arasında aditif etki tespit edildi.

Ayrıca bazı izolatlar üzerine antibiyotiklerin ilaçlarla olan kombinasyonlarının FİKİ değerleri tabloları aşağıda verilmiştir (Tablo 4.1.9- Tablo 4.1.45).

**Tablo 4.1.9. *E. coli*-1 izolatı için siprofloksasin ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

$$\text{FİK S} = \text{MİKS}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİKS}$$

$$\text{FİK P} = \text{MİKP}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİKP}$$

$$\text{FİK} = 32/256 + 0,01/0,06 = 0,29 \text{ Sinerjik etki}$$

$$\text{FİK S} = \text{MİKS}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİKS}$$

$$\text{FİK P} = \text{MİKP}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİKP}$$

$$\text{FİK} = 64/256 + 0,01/0,06 = 0,41 \text{ Sinerjik etki}$$

**Tablo 4.1.10. *E. coli*-2 izolatı için siprofloksasin ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

$$\text{FİK S} = \text{MİKS}_{\text{kombinasyon}}/\text{MİKS}$$

$$\text{FİK P} = \text{MİKP}_{\text{kombinasyon}}/\text{MİKP}$$

$$\text{FİK} = 64/256 + 0,01/0,06 = 0,41 \text{ Sinerjik etki}$$

**Tablo 4.1.11. *E. coli*-3 izolatı için siprofloksasin ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S = MİKS<sub>kombinasyon</sub>/MİKS

FİK P = MİKP<sub>kombinasyon</sub>/MİKP

FİK = 64/256 + 0,01/0,06 = 0,41 Sinerjik etki

**Tablo 4.1.12. *E. coli*-1 izolatı için siprofloksasin ve atorvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S =  $MİKS_{\text{kombinasyon}}/MİKS$

FİK A =  $MİKA_{\text{kombinasyon}}/MİKA$

FİK =  $128/256 + 0,008/0,06 = 0,63$  Aditif etki

**Tablo 4.1.13. *E. coli*-3 izolatı için siprofloksasin ve atorvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S =  $MİKS_{\text{kombinasyon}}/MİKS$

FİK A =  $MİKA_{\text{kombinasyon}}/MİKA$

FİK =  $128/256 + 0,008/0,06 = 0,63$  Aditif etki

**Tablo 4.1.14. *E. coli*-2 izolatı için siprofloksasin ve atorvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S = MİKS<sub>kombinasyon</sub>/MİKS

FİK A = MİKA<sub>kombinasyon</sub>/MİKA

FİK = 128/256 + 0,008/0,06 = 0,63 Aditif etki

**Tablo 4.1.15. *E. coli*-5 izolatı için siprofloksasin ve atorvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

$$\text{FİK S} = \text{MİKS}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİKS}$$

$$\text{FİK A} = \text{MİKA}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİKA}$$

$$\text{FİK} = 128/256 + 0,008/0,06 = 0,63 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.16. *E. coli*-1 izolatı için siprofloksasin ve rosuvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S =  $MİKS_{\text{kombinasyon}}/MİKS$

FİK R =  $MİKR_{\text{kombinasyon}}/MİKR$

FİK =  $8/256 + 0,03/0,06 = 0,53$  Aditif etki

**Tablo 4.1.17. *E. coli*-4 izolatı için siprofloksasin ve rosuvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S =  $MİKS_{\text{kombinasyon}}/MİKS$

FİK R =  $MİKR_{\text{kombinasyon}}/MİKR$

FİK =  $16/256 + 0,03/0,06 = 0,56$  Aditif etki

**Tablo 4.1.18. *E. coli*-2 izolatı için siprofloksasin ve lansprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S =  $MİKS_{\text{kombinasyon}}/MİKS$

FİK R =  $MİKR_{\text{kombinasyon}}/MİKR$

FİK =  $128/256 + 0,01/0,06 = 0,66$  Aditif etki

**Tablo 4.1.19. *P. aeruginosa*-5 izolatı için gentamisin ve atorvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
C	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
D	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
E	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
F	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
G	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
H	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125

FİK G =  $MiKG_{\text{kombinasyon}}/MiKG$

FİK A =  $MiKA_{\text{kombinasyon}}/MiKA$

FİK =  $128/512 + 4/8 = 0,75$  Aditif etki

**Tablo 4.1.20. *P. aeruginosa*-2 izolatu için gentamisin ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
C	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
D	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
E	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
F	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
G	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
H	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125

$$FİK\ G = MİK_{G\text{kombinasyon}}/MİK\ G$$

$$FİK\ A = MİK_{A\text{kombinasyon}}/MİK\ A$$

$$FİK = 256/512 + 0,25/8 = 0,53\ \text{Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.21. *P. aeruginosa*-4 izolatu için gentamisin ve esomeprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
C	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
D	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
E	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
F	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
G	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
H	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125

FİK G =  $MiKG_{\text{kombinasyon}}/MiKG$

FİK E =  $MiKE_{\text{kombinasyon}}/MiKE$

FİK =  $128/256 + 0,5/8 = 0,56$  Aditif etki

**Tablo 4.1.22. *E. faecalis*-4 izolatu için vankomisin ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

$$FİK V = MİKV_{\text{kombinasyon}}/MİKV$$

$$FİK P = MİKP_{\text{kombinasyon}}/MİKP$$

$$FİK = 128/256 + 0,25/16 = 0,51 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.23. *E. faecalis*-2 izolatu için vankomisin ve lansoprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

$$FİK V = MİKV_{\text{kombinasyon}}/MİKV$$

$$FİK L = MİKL_{\text{kombinasyon}}/MİKL$$

$$FİK = 64/128 + 0,25/16 = 0,51 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.24. *A. baumannii*-4 izolatu için meropenem ve atorvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

$$\text{FİK M} = \text{MİK}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİK}$$

$$\text{FİK A} = \text{MİKA}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİKA}$$

$$\text{FİK} = 32/64 + 0,25/16 = 0,51 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.25. *A. baumannii*-4 izolatı için meropenem ve rosuvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

$$\text{FİK M} = \text{MİK M}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİK M}$$

$$\text{FİK R} = \text{MİK R}_{\text{kombinasyon}} / \text{MİK R}$$

$$\text{FİK} = 32/64 + 0,25/16 = 0,51 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.26. A. baumannii-4 izolatı için meropenem ve lansoprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

$$FİK M = MİK M_{\text{kombinasyon}} / MİK M$$

$$FİK L = MİK L_{\text{kombinasyon}} / MİK L$$

$$FİK = 32/64 + 0,5/16 = 0,53 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.27. *K. pneumoniae*-2 izolatu için imipenem ve atorvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0.5/0
B	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0.5/1
C	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
D	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
E	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125
F	0/0,0625	512/0,0625	256/0,0625	128/0,0625	64/0,0625	32/0,0625	16/0,0625	8/0,0625	4/0,0625	2/0,0625	1/0,0625	0,5/0,0625
G	0/0,03125	512/0,03125	256/0,03125	128/0,03125	64/0,03125	32/0,03125	16/0,03125	8/0,03125	4/0,03125	2/0,03125	1/0,03125	0,5/0,03125
H	0/0,015625	512/0,015625	256/0,015625	128/0,015625	64/0,015625	32/0,015625	16/0,015625	8/0,015625	4/0,015625	2/0,015625	1/0,015625	0,5/0,015625

$FİK İ = MİK_{i,kombinasyon} / MİK_i$

$FİK A = MİK_{A,kombinasyon} / MİK_A$

$FİK = 128/256 + 0,01/1 = 0,51$  Aditif etki

**Tablo 4.1.28. *K. pneumoniae*-3 izolatı için imipenem ve atorvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0.5/0
B	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0.5/1
C	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
D	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
E	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125
F	0/0,0625	512/0,0625	256/0,0625	128/0,0625	64/0,0625	32/0,0625	16/0,0625	8/0,0625	4/0,0625	2/0,0625	1/0,0625	0,5/0,0625
G	0/0,03125	512/0,03125	256/0,03125	128/0,03125	64/0,03125	32/0,03125	16/0,03125	8/0,03125	4/0,03125	2/0,03125	1/0,03125	0,5/0,03125
H	0/0,015625	512/0,015625	256/0,015625	128/0,015625	64/0,015625	32/0,015625	16/0,015625	8/0,015625	4/0,015625	2/0,015625	1/0,015625	0,5/0,015625

FİK İ = MİK<sub>i</sub><sub>kombinasyon</sub>/MİK<sub>i</sub>

FİK A = MİK<sub>A</sub><sub>kombinasyon</sub>/MİK<sub>A</sub>

FİK = 128/256 + 0,01/1 = 0,51 Aditif etki

**Tablo 4.1.29. *K. pneumoniae*-4 izolatı için imipenem ve atorvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0.5/0
B	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0.5/1
C	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
D	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
E	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125
F	0/0,0625	512/0,0625	256/0,0625	128/0,0625	64/0,0625	32/0,0625	16/0,0625	8/0,0625	4/0,0625	2/0,0625	1/0,0625	0,5/0,0625
G	0/0,03125	512/0,03125	256/0,03125	128/0,03125	64/0,03125	32/0,03125	16/0,03125	8/0,03125	4/0,03125	2/0,03125	1/0,03125	0,5/0,03125
H	0/0,015625	512/0,015625	256/0,015625	128/0,015625	64/0,015625	32/0,015625	16/0,015625	8/0,015625	4/0,015625	2/0,015625	1/0,015625	0,5/0,015625

$$FİK İ = MİK_{i,kombinasyon} / MİK_i$$

$$FİK A = MİK_{A,kombinasyon} / MİK_A$$

$$FİK = 128/256 + 0,01/1 = 0,51 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.30. *K. pneumoniae*-5 izolatu için imipenem ve rosuvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
C	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
D	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
E	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125
F	0/0,0625	512/0,0625	256/0,0625	128/0,0625	64/0,0625	32/0,0625	16/0,0625	8/0,0625	4/0,0625	2/0,0625	1/0,0625	0,5/0,0625
G	0/0,03125	512/0,03125	256/0,03125	128/0,03125	64/0,03125	32/0,03125	16/0,03125	8/0,03125	4/0,03125	2/0,03125	1/0,03125	0,5/0,03125
H	0/0,015625	512/0,015625	256/0,015625	128/0,015625	64/0,015625	32/0,015625	16/0,015625	8/0,015625	4/0,015625	2/0,015625	1/0,015625	0,5/0,015625

$$FİK İ = MİK_{i\text{kombinasyon}}/MİK_i$$

$$FİK R = MİK_{R\text{kombinasyon}}/MİK_R$$

$$FİK = 128/256 + 0,01/1 = 0,51 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.31. *K. pneumoniae*-2 izolatu için imipenem ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0.5/0
B	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0.5/1
C	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
D	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
E	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125
F	0/0,0625	512/0,0625	256/0,0625	128/0,0625	64/0,0625	32/0,0625	16/0,0625	8/0,0625	4/0,0625	2/0,0625	1/0,0625	0,5/0,0625
G	0/0,03125	512/0,03125	256/0,03125	128/0,03125	64/0,03125	32/0,03125	16/0,03125	8/0,03125	4/0,03125	2/0,03125	1/0,03125	0,5/0,03125
H	0/0,015625	512/0,015625	256/0,015625	128/0,015625	64/0,015625	32/0,015625	16/0,015625	8/0,015625	4/0,015625	2/0,015625	1/0,015625	0,5/0,015625

$$FİK İ = MİK_{i\text{kombinasyon}}/MİK_i$$

$$FİK P = MİK_{P\text{kombinasyon}}/MİK_P$$

$$FİK = 256/512 + 0,01/1 = 0,51 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.32. *K. pneumoniae*-3 izolatu için imipenem ve lansoprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0.5/0
B	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0.5/1
C	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
D	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
E	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125
F	0/0,0625	512/0,0625	256/0,0625	128/0,0625	64/0,0625	32/0,0625	16/0,0625	8/0,0625	4/0,0625	2/0,0625	1/0,0625	0,5/0,0625
G	0/0,03125	512/0,03125	256/0,03125	128/0,03125	64/0,03125	32/0,03125	16/0,03125	8/0,03125	4/0,03125	2/0,03125	1/0,03125	0,5/0,03125
H	0/0,015625	512/0,015625	256/0,015625	128/0,015625	64/0,015625	32/0,015625	16/0,015625	8/0,015625	4/0,015625	2/0,015625	1/0,015625	0,5/0,015625

$$FİK İ = MİK_{kombinasyon} / MİK$$

$$FİK L = MİK_{Lkombinasyon} / MİK L$$

$$FİK = 64/128 + 0,01/1 = 0,51 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.33. *K. pneumoniae*-4 izolatu için imipenem ve lansoprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
C	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
D	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
E	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125
F	0/0,0625	512/0,0625	256/0,0625	128/0,0625	64/0,0625	32/0,0625	16/0,0625	8/0,0625	4/0,0625	2/0,0625	1/0,0625	0,5/0,0625
G	0/0,03125	512/0,03125	256/0,03125	128/0,03125	64/0,03125	32/0,03125	16/0,03125	8/0,03125	4/0,03125	2/0,03125	1/0,03125	0,5/0,03125
H	0/0,015625	512/0,015625	256/0,015625	128/0,015625	64/0,015625	32/0,015625	16/0,015625	8/0,015625	4/0,015625	2/0,015625	1/0,015625	0,5/0,015625

FİK İ =  $MiKi_{\text{kombinasyon}}/MiKi$

FİK L =  $MiKL_{\text{kombinasyon}}/MiKL$

FİK =  $64/128 + 0,01/1 = 0,51$  Aditif etki

**Tablo 4.1.34. *S. aureus* ATCC 29213 izolatı için ampisilin ve metoprolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

FİK A =  $MiKA_{\text{kombinasyon}}/MiKA$

FİK M =  $MiKM_{\text{kombinasyon}}/MiKM$

FİK =  $128/256 + 0,25/1 = 0,75$  Aditif etki

**Tablo 4.1.35. *S. aureus* ATCC 29213 izolatı için ampisilin ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

FİK A =  $MiKA_{\text{kombinasyon}}/MiKA$

FİK P =  $MiKP_{\text{kombinasyon}}/MiKP$

FİK =  $256/512 + 0,25/1 = 0,75$  Aditif etki

**Tablo 4.1.36. *S. aureus*-2 izolatu için ampisilin ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

FİK A =  $MİKA_{\text{kombinasyon}}/MİKA$

FİK P =  $MİKP_{\text{kombinasyon}}/MİKP$

FİK =  $256/512 + 0,25/16 = 0,5$  Aditif etki

**Tablo 4.1.37. *S. aureus* ATCC 29213 izolatı için ampisilin ve lansoprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

FİK A =  $MiKA_{\text{kombinasyon}}/MiKA$

FİK L =  $MiKL_{\text{kombinasyon}}/MiKL$

FİK =  $256/512 + 0,25/1 = 0,75$  Aditif etki

**Tablo 4.1.38. *E. coli*-1 izolatı için siprofloksasin ve lansprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S =  $M_{iKS_{kombinasyon}}/M_{iKS}$

FİK L =  $M_{iKL_{kombinasyon}}/M_{iKL}$

FİK =  $128/256 + 0,015/0,06 = 0,75$  Aditif etki

**Tablo 4.1.39. *E. coli*-3 izolatı için siprofloksasin ve lansprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S =  $M_{\text{IKS}}^{\text{kombinasyon}}/M_{\text{IKS}}$

FİK L =  $M_{\text{IKL}}^{\text{kombinasyon}}/M_{\text{IKL}}$

FİK =  $32/128 + 0,03/0,06 = 0,75$  Aditif etki

**Tablo 4.1.40. *E. coli*-5 izolatı için siprofloksasin ve lansprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	0/1	0/0,5	0/0,25	0/0,125	0/0,0625	0/0,03125	0/0,015625	0/0,0078125	0/0,0039	0/0,0019	0/0,0009
B	512/0	512/1	512/0,5	512/0,25	512/0,125	512/0,0625	512/0,03125	512/0,015625	512/0,0078125	512/0,0039	512/0,0019	512/0,0009
C	256/0	256/1	256/0,5	256/0,25	256/0,125	256/0,0625	256/0,03125	256/0,015625	256/0,0078125	256/0,0039	256/0,0019	256/0,0009
D	128/0	128/1	128/0,5	128/0,25	128/0,125	128/0,0625	128/0,03125	128/0,015625	128/0,0078125	128/0,0039	128/0,0019	128/0,0009
E	64/0	64/1	64/0,5	64/0,25	64/0,125	64/0,0625	64/0,03125	64/0,015625	64/0,0078125	64/0,0039	64/0,0019	64/0,0009
F	32/0	32/1	32/0,5	32/0,25	32/0,125	32/0,0625	32/0,03125	32/0,015625	32/0,0078125	32/0,0039	32/0,0019	32/0,0009
G	16/0	16/1	16/0,5	16/0,25	16/0,125	16/0,0625	16/0,03125	16/0,015625	16/0,0078125	16/0,0039	16/0,0019	16/0,0009
H	8/0	8/1	8/0,5	8/0,25	8/0,125	8/0,0625	8/0,03125	8/0,015625	8/0,0078125	8/0,0039	8/0,0019	8/0,0009

FİK S =  $M_{\text{IKS}_{\text{kombinasyon}}}/M_{\text{IKS}}$

FİK L =  $M_{\text{IKL}_{\text{kombinasyon}}}/M_{\text{IKL}}$

FİK =  $32/128 + 0,03/0,06 = 0,75$  Aditif etki

**Tablo 4.1.41. *P. aeruginosa*-3 izolatu için gentamisin ve rosuvastatin kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
C	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
D	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
E	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
F	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
G	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
H	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125

$$FİK G = MİK G_{\text{kombinasyon}} / MİK G$$

$$FİK R = MİK R_{\text{kombinasyon}} / MİK R$$

$$FİK = 128/256 + 2/8 = 0,75 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.42. *P. aeruginosa*-5 izolatı için gentamisin ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
C	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
D	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
E	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
F	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
G	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
H	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125

$$FİK G = MİK_{kombinasyon} / MİK$$

$$FİK P = MİK_{kombinasyon} / MİK$$

$$FİK = 256/512 + 2/8 = 0,75 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.43. *K. pneumoniae*-2 izolatu için imipenem ve lansoprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0.5/0
B	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0.5/1
C	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
D	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
E	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125
F	0/0,0625	512/0,0625	256/0,0625	128/0,0625	64/0,0625	32/0,0625	16/0,0625	8/0,0625	4/0,0625	2/0,0625	1/0,0625	0,5/0,0625
G	0/0,03125	512/0,03125	256/0,03125	128/0,03125	64/0,03125	32/0,03125	16/0,03125	8/0,03125	4/0,03125	2/0,03125	1/0,03125	0,5/0,03125
H	0/0,015625	512/0,015625	256/0,015625	128/0,015625	64/0,015625	32/0,015625	16/0,015625	8/0,015625	4/0,015625	2/0,015625	1/0,015625	0,5/0,015625

$$F\dot{I}K \dot{I} = M\dot{I}K\dot{I}_{\text{kombinasyon}}/M\dot{I}K\dot{I}$$

$$F\dot{I}K L = M\dot{I}K L_{\text{kombinasyon}}/M\dot{I}K L$$

$$F\dot{I}K = 64/128 + 0,25/1 = 0,75 \text{ Aditif etki}$$

**Tablo 4.1.44. *S. aureus*-4 izolatı için ampisilin ve propranolol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/16	512/16	256/16	128/16	64/16	32/16	16/16	8/16	4/16	2/16	1/16	0,5/16
C	0/8	512/8	256/8	128/8	64/8	32/8	16/8	8/8	4/8	2/8	1/8	0,5/8
D	0/4	512/4	256/4	128/4	64/4	32/4	16/4	8/4	4/4	2/4	1/4	0,5/4
E	0/2	512/2	256/2	128/2	64/2	32/2	16/2	8/2	4/2	2/2	1/2	0,5/2
F	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
G	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
H	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25

FİK A =  $M_{iKA_{kombinasyon}}/M_{iKA}$

FİK P =  $M_{iKP_{kombinasyon}}/M_{iKP}$

FİK =  $256/512 + 4/16 = 0,75$  Aditif etki

**Tablo 4.1.45. *K. pneumoniae*-2 izolatu için imipenem ve esomeprazol kombinasyonunun konsantrasyon değerleri**

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	0/0	512/0	256/0	128/0	64/0	32/0	16/0	8/0	4/0	2/0	1/0	0,5/0
B	0/1	512/1	256/1	128/1	64/1	32/1	16/1	8/1	4/1	2/1	1/1	0,5/1
C	0/0,5	512/0,5	256/0,5	128/0,5	64/0,5	32/0,5	16/0,5	8/0,5	4/0,5	2/0,5	1/0,5	0,5/0,5
D	0/0,25	512/0,25	256/0,25	128/0,25	64/0,25	32/0,25	16/0,25	8/0,25	4/0,25	2/0,25	1/0,25	0,5/0,25
E	0/0,125	512/0,125	256/0,125	128/0,125	64/0,125	32/0,125	16/0,125	8/0,125	4/0,125	2/0,125	1/0,125	0,5/0,125
F	0/0,0625	512/0,0625	256/0,0625	128/0,0625	64/0,0625	32/0,0625	16/0,0625	8/0,0625	4/0,0625	2/0,0625	1/0,0625	0,5/0,0625
G	0/0,03125	512/0,03125	256/0,03125	128/0,03125	64/0,03125	32/0,03125	16/0,03125	8/0,03125	4/0,03125	2/0,03125	1/0,03125	0,5/0,03125
H	0/0,015625	512/0,015625	256/0,015625	128/0,015625	64/0,015625	32/0,015625	16/0,015625	8/0,015625	4/0,015625	2/0,015625	1/0,015625	0,5/0,015625

$$FİK İ = MİK_{kombinasyon} / MİK İ$$

$$FİK E = MİK E_{kombinasyon} / MİK E$$

$$FİK = 64/256 + 0,25/0,5 = 0,75 \text{ Aditif etki}$$

## 5. TARTIŞMA

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 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 (70-72). Bu sonuçlara zıt olarak, yapılan bir çalışmada; atorvastatinin tek başına kullanımında ve siprofloksasin ve tobramisinle kombinasyonlarında herhangi bir antimikrobiyal aktivite tespit edilmediği belirtilmiştir (73). Bizim çalışmamızda ise atorvastatin ve rosuvastatin varlığında dirençli *S. aureus*, *E. faecalis* ve *A. baumannii* ve *K. pneumoniae* izolatlarına karşı antibiyotiklerin MİK değerlerinde 4 kat ve daha fazla azalma tespit edildi. Atorvastatin ve rosuvastatin varlığında dirençli *P. aeruginosa* izolatlarına karşı gentamisin, MİK değerinde 2-64 kat azalma gözlenirken, siprofloksasine dirençli *E. coli* izolatları üzerine siprofloksasinin MİK değerlerinde sırasıyla 8 ve 2 kat azalma tespit edildi. 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 (74). Çalışmamızda da, atorvastatin ve rosuvastatin için tespit edilen etkili konsantrasyonlar plazma serum konsantrasyonundan daha yüksektir.

Ko ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; bakterilere karşı statinlerin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada elde edilen bulgular statinlerin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkisinin olduğunu göstermektedir (75). Bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde edilen bulgularla uyumludur.

Masadeh ve ark. (28) tarafından yapılan bir çalışmada, 16 bakterine izolatına karşı atorvastatin, rosuvastatin ve simvastatinin antibakteriyel aktivitesi araştırılmış ve özellikle *P. aeruginosa*, MRSA, VRE, *A. baumannii*, *E. coli* izolatlarında atorvastatin ve simvastatinin antibakteriyel etkisinin rosuvastatine göre daha fazla olduğu vurgulanmıştır. VRE izolatlarına karşı atorvastatinin antibakteriyel aktivitesinin ise simvastatine göre daha güçlü olduğunu belirtmişlerdir.

Abu Mellal ve ark. (76) tarafından yapılan bir çalışmada; 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 ampisilin MİK değerini azalttığı belirtilmiştir. Sankar ve ark. (77)'da benzer şekilde; atorvastatin ve ampisilin kombinasyonunun *Staphylococcus spp.* ve *E. coli* izolatları üzerinde sinerjik bir antibakteriyel etki gösterdiğini ve atorvastatin-ampisilin kombinasyonun; *E. coli* izolatlarında ampisilin MİK değerini azalttığını göstermiştir.

Bizim çalışmamızda ise; ampisilin ilaçlarla olan kombinasyonunda sinerjik etki elde edilememesine rağmen, elde edilen yeni MİK değerlerinde azalma tespit edilmiş ve hatta bu yeni MİK değerlerinin çoğunun EUCAST önerilerine göre duyarlılık sınırları içerisinde yer aldığı tespit edilmiştir.

Abdelaziz ve ark. (78) tarafından yapılan bir çalışmada; *S. aureus* suşlarına karşı rosuvastatinin birçok antimikrobiyal ile birlikte kullanımının antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Çalışmada kullanılan izolatlara karşı levofloksasin-rosuvastatin kombinasyonunda sinerjik etki bulunduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda rosuvastatinin

ilaçlarla olan kombinasyonlarında sinerjik etki elde edilememesine rağmen, elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun EUCAST duyarlılık sınırları içerisinde yer aldığı tespit edildi.

Mahmoud ve ark. (79) ise maya suşları ile yaptığı çalışmada; atorvastatinin azol grubu ilaçlara dirençli *Candida albicans* suşları üzerindeki fungisidal etkisini araştırmıştır. Atorvastatinin; flukanazol, itrakanazol, ketokanazol ve vorikanazol ile kombinasyonlarının *C. albicans*'a karşı etkili olduğunu göstermiştir ve atorvastatinin dirençli suşlar üzerinde de aktiviteyi olumlu yönde etkilediği bildirilmiştir. Bu araştırma, atorvastatin ve flukanazol kombinasyonunun *C. albicans* üzerinde sinerjik bir etki yarattığını ortaya koymaktadır. Kombinasyonun, *C. albicans*'ın üremesini inhibe etme yeteneğini artırdığı ve bu etkinin azollere dirençli *Candida* suşları üzerinde de gözlemlendiği belirtilmektedir. Ava ve ark. (80) tarafından yapılan bir çalışmada ise; atorvastatinin flukanazol ve bir antifungal ajan olan nistatin ile kombinasyonlarının *Candida spp* üzerindeki etkilerini değerlendirmiştir. Yapılan çalışmada araştırmacılar; atorvastatin-flukanazol kombinasyonunda herhangi anlamlı etki tespit etmemesine rağmen, nistatine dirençli olan *Candida* suşlarında atorvastatin-nistatin kombinasyonunun bu suşlara karşı etkili olduğunu ve nistatinin etkinliğini artırdığını belirtmişlerdir. Bu sonuçlar uzun süreli kullanılan ilaçların sadece antibakteriyel etkilerinin olmadığını, antifungal etkilere de sahip olabileceğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda ise; ampisilinin ilaçlarla kombinasyonlarında aditif etki elde edilirken; 64-512 µg/mL atorvastatin varlığında, dirençli izolatlar üzerine ampisilinin MİK değerinde 4 kattan fazla azalma tespit edildi. Bu bulgular sonucunda, hiperlipidemi hastalarında bu izolatların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde rutin tedavi yöntemleri yerine kişiye özel tedavi protokolü uygulanması gerektiği söylenebilir.

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 (81-83). Yine yapılan bir çalışmada; propranololün azol grubu antifungallerle kombinasyonunun *C. albicans* üzerine etkileri incelenmiştir. Araştırmacılar, propranolol ve azol grubu antifungallerin kombinasyonunun sinerjik bir antifungal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu kombinasyonun, azollerin antifungal etkinliğini artırarak, *C. albicans* enfeksiyonlarının tedavisinde potansiyel bir iyileştirme sağlayabileceğini belirtmiştir (84).

Bizim çalışmamızda 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 edildi. Bununla beraber 32-64 µg/mL propranolol ile 0,01 µg/mL siprofloksasin kullanımı sonucunda 5 izolatın 3'ünde sinerjik etki tespit edildi. Ayrıca çalışmamızda 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 2 kat azalma tespit edildi. FİK değerleri hesaplandığında; tüm izolatlar karşı antibiyotiklerin metoprololle kombine kullanımı sonucu aditif etki elde edildi. Elde edilen yeni MİK değerlerinin çoğunun EUCAST duyarlılık sınırları içerisinde yer aldığı tespit edildi. Propranololün ve metoprololün antimikrobiyal etkisi ve antimikrobiyallerle olan etkileşiminin araştırılması ile literatürde yeterli çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim sonuçlarımız, 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.

Lu ve ark. (85) tarafından yapılan bir çalışmada dirençli *C. albicans* suşlarına karşı; omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol ve ilaprazolün flukanazol ile birlikte kombine kullanımının etkileri araştırılmıştır. Araştırmacılar çalışmada bu ilaçların flukanazolle kombine kullanımının güçlü bir sinerjik etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda; 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 2 kat azalma tespit edildi. 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 edildi. Elde edilen yeni MİK değerlerinin büyük bir kısmının EUCAST duyarlılık sınırları içinde yer aldığı tespit edilmiştir. Bakterilerde görülen direncin sebeplerinden biri de dışa atım pompa proteinleridir (DAP). DAP proteinleri yüksek düzeyde sentezlendiklerinde birçok ilaca karşı çoklu ilaç direnci oluşumuna neden olduğu bilinmektedir (86,87). 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 ark. (88) tarafından yapılan bir çalışmada, farelerde sepsis tedavisinde atorvastatinin ile imipenemin tek başlarına ve kombine kullanımları araştırılmıştır. Çalışmada; sepsis başladıktan sonra atorvastatin-imipenem kombinasyonunun farelerin hayatta kalma süresini iyileştirirken tek başlarına atorvastatin yada imipenem kullanıldığında tedavide herhangi bir sonuç elde edilemediği belirtilmiştir. Başka bir çalışmada (89), bronşiektazi hastalarında *P. aeruginosa*'nın neden olduğu enfeksiyonlarda atorvastatinin anti-enflamatuvar etkileri sayesinde hastalığın seyrini iyileştirebileceği belirtilmektedir. Ayrıca çalışmada, atorvastatin tedavisi ile hastalarda sputum hacmi, bakteriyel yük ve hava yolu fonksiyonları gibi çeşitli semptomlar üzerinde olumlu etkiler gözlenmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre in vitro olarak yapılan çalışmaların in vivo olarak da araştırılması önerilmektedir.

Tıbbi tedavinin başarısında en önemli durum; ilaçların doğru ve düzenli olarak kullanılmasıdır. Hastaların klinik bulgularına göre ilacı yeterli dozda ve sürede kullanabilecekleri tedavinin 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. Özellikle hastanelerde görülen enfeksiyonların en önemli nedenlerinden biri, aşırı miktarda ve uygunsuz antibiyotik kullanımınıdır. Hastaların klinik bulgularına göre uygun olmayan antibiyotik kullanımı, uzun süreli ilaç kullanan hastalarda hastaların tedavi edilememesine ve hastaların ilaçların yan etkisine maruz kalmasına neden olur. 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.

Uzun süreli ilaç kullanan hastalarla, kronik rahatsızlığı sebebiyle ilaç kullanmayan hastalar arasında enfeksiyon önleme tedavi protokolü bakımından farklılık olması kaçınılmazdır. Elde ettiğimiz bulgularda bunu desteklemektedir. Bu nedenle uzun süreli ilaç kullanan hastalarda; kullanılan ilaçlarla antimikrobialerin tedavi edici kombinasyonlarının tespit edilmesi ve böylece uygun ilaç kombinasyonu sağlanarak tedavide zaman tasarrufu ve maliyette azalma sağlanabileceği önerilmektedir.



## KAYNAKLAR

1. WHO. Global Status Report on Noncommunicable Diseases [Web Page]. World Health Organization; [Cited Date: 2010]. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458\\_eng.pdf?sequence=1&ua=1](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44579/9789240686458_eng.pdf?sequence=1&ua=1).
2. Altuntaş O, Akı E, Huri M. Kronik hastalıklarda ilaç kullanımının yaşam kalitesi ve sosyal katılıma etkisi üzerine nitel bir çalışma a qualitative study on the effect of drug use in chronic diseases on the quality of life and social participation. *Ergoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi*. 2015;3:79-86.
3. Jerwood S, Cohen J. *J of Antimicrob Chemother*. 2008;61:362-4. doi:10.1093/jac/dkm496.
4. 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;15:151. doi:10.3390/ph15020151.
5. Bielinska A, Gluszko P: Statins are they potentially useful in rheumatology?. *Pol Arch Med Wewn*. 2007;117:420-5.
6. TEB. İlaç kullanımında demografik özellikler. [Web Page]. Türk Eczacıları Birliği; [Cited Date: 15.02.2015]. Available from: [https://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebhaberler/temmuz\\_agustos09/7.pdf](https://e-kutuphane.teb.org.tr/pdf/tebhaberler/temmuz_agustos09/7.pdf).
7. Blaha MJ, Martin SS. How do statins work? Changing paradigms with implications for statin allocation. *J Am Coll of Cardiol*. 2013; 62:2392-4. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.1626.
8. Hitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther*. 2006;112:71-105. doi:10.1016/j.pharmthera.2006.03.003.

9. Chow OA, KV MB, Bright AT, Hensler ME, Zinkernagel AS, Cogen AL, et al. Statins enhance formation of phagocyte extracellular traps. *Cell Host Microbe*. 2010;8:445–54. doi:10.1016/j.chom.2010.10.005.
10. Kozarov E, Padro T, Badimon L. View of statins as antimicrobials in cardiovascular risk modification. *Cardiovasc Res*. 2014;102:362–74. doi:10.1093/cvr/cvu058.
11. Kostapanos MS, Milionis HJ, Elisaf MS: An overview of the extra-lipid effects of rosuvastatin. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008;13:157-74. doi: 10.1177/1074248408318628.
12. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the asteroid trial. *Jama*. 2006;295:1556-65. doi: 10.1001/jama.295.13.jpc60002.
13. Terblanche M, Almog Y, Rosenson RS, Smith TS, Hackam DG: Statins and sepsis: multiple modifications at multiple levels. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:358-68. doi:10.1016/S1473-3099(07)70111-1.
14. Chello M, Patti G, Candura D et al. Effects of atorvastatin on systemic inflammatory response after coronary bypass surgery. *Crit Care Med*. 2006;34: 660–7. doi:10.1097/01.CCM.0000201407.89977.EA.
15. Hackam DG, Mamdani M, Li P et al. Statins and sepsis in patients with cardiovascular disease: a population-based cohort analysis. *Lancet*. 2006;367:413-8. doi:10.1016/S0140-6736(06)68041-0.
16. Tamanai-Shacoori Z, Shacoori V, Jolivet-Gougeon A, Vo Van J, Repre M, Donnio P, et al. The antibacterial activity of tramadol against bacteria associated with infectious complications after local or regional anesthesia. *Anesth Analg*. 2007;105:524–7. doi:10.1213/01.ane.0000267525.51017.b8.
17. Kose AA, Karabaggli Y, Kiremitci A, Kocman E, Cetin C. Do local anesthetics have antibacterial effect on staphylococcus aureus under in vivo conditions? An experimental study. *Dermatol. Surg*. 2010;36:848–52. doi:10.1111/j.1524-4725.2010.01559.x.
18. Rota S, Kaya, Timliothlu O. Do opioids have an antibacterial effect? *Can. J. Anaesth*. 2010;44:679–80. doi:10.1007/BF03015460.

19. Grimmond T, Brownridge P. Antimicrobial activity of bupivacaine and pethidine. *Anaesth. Intensive Care*. 1986;14:418–20. doi:10.1177/0310057X8601400415.
20. Anderson L, Kaarney T. Use of methadone. *West J. Med*. 2000;172:43–6. doi:10.1136/ewjm.172.1.43.
21. Munoz-Bellido JL, Munoz-Criado S, Garcia-Rodriguez JA. Antimicrobial activity of psychotropic drugs selective serotonin reuptake inhibitors. *Int. J. Antimicrob Agents*. 2000;14:177–80. doi:10.1016/s0924-8579(99)00154-5.
22. Bohnert JA, Szymaniak-Vits M, Schuster S, Kern WV. Efflux inhibition by selective serotonin reuptake inhibitors in *Escherichia coli*. *J. Antimicrob. Chemother*. 2011;66:2057–60. doi:10.1093/jac/dkr258.
23. Chaudhry MZ, Wang JH, Blankson S, Redmond HP. Statin (cerivastatin) protects mice against sepsis-related death via reduced proinflammatory cytokines and enhanced bacterial clearance. *Surg Infect (Larchmt)*. 2008;9:183–94. doi:10.1089/sur.2006.077.
24. Souza Neto JL, Araujo Filho I, Rego AC, Dominici VA, Azevedo IM, Egito ES, et al. Effects of simvastatin in abdominal sepsis in rats. *Acta Cir Bras*. 2006; 21:4;8-12. doi:10.1590/s0102-86502006001000003.
25. Chen CH, Lee RP, Wu WT, Liao KW, Hsu N, Hsu BG. Fluvastatin ameliorates endotoxin induced multiple organ failure in conscious rats. *Resuscitation*. 2007;74:166–74. doi:10.1016/j.resuscitation.2006.12.002.
26. Merx MW, Liehn EA, Janssens U, Luttkien R, Schrader J, Hanrath P, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. *Circulation*. 2004;109:2560–5. doi:10.1161/01.CIR.0000129774.09737.5B.
27. Merx MW, Liehn EA, Graf J, Van de Sandt A, Schaltenbrand M, Schrader J, et al. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation*. 2005;112:117–24. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.502195.

28. Masadeh, M, Mhaidat N, Karem A, Sayer A, Alnasser Z. Antibacterial activity of statins: A comparative study of Atorvastatin, Simvastatin, and Rosuvastatin. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2012;11:13. doi:10.1186/1476-0711-11-13.
29. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J. Antimicrob Chemother.* 2008;61:362–4. doi:10.1093/jac/dkm496.
30. Generaux GT, Bonomo FM, Johnson M, Doan KMM. Impact of SLCO1B1 (OATP1B1) and ABCG2 (BCRP) genetic polymorphisms and inhibition on LDL-C lowering and myopathy of statins. *Xenobiotica.* 2011;41:639-51. doi:10.3109/00498254.2011.562566.
31. Ma L, Dong J, Chen XJ, Wang GJ. Development and validation of atorvastatin by LC-ESI-MS and application in bioequivalence research in healthy Chinese volunteers. *Chromatographia.* 2007;65:737-41. doi:10.1365/s10337-007-0236-4.
32. Chou YC, Wang YK, Charng MJ, Ueng YF. Determination of serum atorvastatin concentrations in lipid- controlling patients with and without myalgia syndrome. *Journal of food and drug analysis.* 2013;147-53 doi:10.1016/j.jfda.2013.05.003.
33. Haeri MR, White K, Qharebeglou M, Ansar MM. Cholesterol suppresses antimicrobial effect of statins. *Iran J Basic Med Sci.* 2015;18:1253–6.
34. Wikipedia. Atorvastatinin kimyasal gösterimi [Web Page]. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Atorvastatin>.
35. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW. Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;55:94-9. doi:10.1046/j.1365-2125.2003.01720.x.
36. Cooper KJ, Martin PD, Dane AL, Warwick MJ, Raza A, Schneck DW, Cantarini MV. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:322–9. doi:10.1016/s0009-9236(02)17633-8.
37. Martin PD, Dane AL, Nwose OM, Schneck DW, Warwick MJ. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: A new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol.* 2002;42:1116-21. doi: 10.1177/009127002401382722.
38. Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after

- morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;54:472–7. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01688.x.
39. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Steve JH, Giles SJ, Phillips PJ, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult Male volunteers. *Clin Ther*. 2003;25:2822-35. doi:10.1016/s0149-2918(03)80336-3.
40. Wikipedia. Rosuvastatinin kimyasal gösterimi [Web Page]. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Rosuvastatin>.
41. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 TO 2019: a pooled analysis of 1201 population representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398:957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
42. Xu, T, Bao S, Geng P, Luo J, Pan P, et al. Determination of metoprolol and its two metabolites in human plasma and urine by high performance liquid chromatography with fluorescence detection and its application in pharmacokinetics. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013;937:60-6. doi:10.1016/j.jchromb.2013.08.017.
43. Wikipedia. Metoprololün kimyasal gösterimi [Web Page]. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Metoprolol>.
44. Leahey WJ, Neill JD, Varma MP, Shanks RG. Comparison of the efficacy and pharmacokinetics of conventional propranolol and a long acting preparation of propranolol. *Br J Clin Pharmacol*. 1980;9:33-40. doi:10.1111/j.1365-2125.1980.tb04793.x.
45. Cederlund H, Mårdh PA. Antibacterial activities of non-antibiotic drugs. *J Antimicrob Chemother*. 1993;32:355-65. doi:10.1093/jac/32.3.355.
46. Tyski S. Non-antibiotics-drugs with additional antimicrobial activity. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2003;60:401-4.
47. Wikipedia. Propranololün kimyasal gösterimi [Web Page]. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Propranolol>.
48. Song M, Gao X, Hang TJ, Wen A. Pharmacokinetic properties of lansoprazole (30-mg enteric-coated capsules) and its metabolites: a single- dose, open-label study in

- healthy chinese male subjects. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2009;70:228–39. doi:10.1016/j.curtheres.2009.05.002.
49. New Drug Approvals. Lansoprazolün kimyasal gösterimi. [Web Page]. <https://newdrugapprovals.org/2021/11/01/lansoprazole/>.
50. Cook EK, Satake N, Sykes BW, Bennett EL, Mills PC. Pharmacokinetics of esomeprazole following intravenous and oral administration in healthy dogs. *Vet Med.* 2016;7:123–31 doi:10.2147/VMRR.S112643.
51. Wikipedia. Esomeprazolün kimyasal gösterimi [Web Page]. <https://tr.wikipedia.org/wiki/Esomeprazol>.
52. Lu M, Yan H, Yu C, Yuan L, Sun S. Proton pump inhibitors act synergistic all with fluconazole against resistant *Candida albicans*. *Sci Rep.* 2020;16;10:498. doi:10.1038/s41598-019-57174-4.
53. Afeltra J, Verweij PE. Antifungal activity of nonantifungal drugs. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:397–407. doi:10.1007/s10096-003-0947-x.
54. Monk BC, Niimi K, Lin S, Knight A, Kardos TB, Cannon RD, et al. Surface- active fungicidal D-peptide inhibitors of the plasma membrane proton pump that block azole resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:57–70. doi:10.1128/AAC.49.1.57-70.2005.
55. Kayış, U. *Acinetobacter baumannii* izolatlarında DNA Gyrase direnç genleri olan GyrA, GyrB ve ParC mutasyonlarının Real Time PCR yöntemiyle araştırılması. [Yüksek Lisans Tezi]. Edirne:Trakya Üniversitesi;2015.
56. Ökten S, Salan AS, Kuyucuklu G, Kaynak Onurdağ F. *Acinetobacter* spp. izolatlarında dışa atım pompası (dap) inhibitörlerinin meropenemin etkinliği üzerine etkisi. *J Fac Pharm Ankara.* 2022;46;35–47. doi:10.33483/jfpau.995682.
57. Vera-Leiva A, Carrasco-Anabalón S, Lima CA, Villagra N, Dominguez M, Bella-Toledo H, Gonzalez-Rocha G. The efflux pump inhibitör phenylalanine-arginine  $\beta$ -naphthylamide (PA $\beta$ N) increases resistance to carbapenems in Chile an clinical isolates of KPC- producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Glob Antimicrob Resist.* 2018;12:73-6. doi:10.1016/j.jgar.2017.12.003.
58. Xu C, Bilya RS, Xu W. adeABCefflux gene in *Acinetobacter baumannii*. Elsevier Ltd, *New Microbes New Infect.* 2019;30:100549. doi:10.1016/j.nmni.2019.100549.

59. Rodriguez AT, Barcelo AF, Gonzalez MB, Esnal DE, Martinez JA, Creus MT. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions with antibacterial agents. *Rev Esp Quimioter.* 2024;37:299-322. doi:10.37201/req/037.2024.
60. Işık Y. *Pseudomonas aeruginosa* Kökenlerinde kinolon direncinin moleküler olarak saptanması (Yüksek lisans tezi). Ankara:Gazi Üniversitesi, 2008.
61. Chai PYC, Chang CT, Chen YH, Chen HY, Tam KW. Effect of drug interactions between carbapenems and valproate on serum valproate concentration: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2021;20:215–23. doi:10.1080/14740338.2021.1865307.
62. Pai MP, Kiser JJ, Gubbins PO, Rodvold KA, editors. *Drug Interactions in Infectious Diseases: Antimicrobial Drug Interactions.* Cham: Springer International Publishing. 2018. doi:10.1007/978-3-319-72416-4.
63. Abbasoğlu U, Çevikbaş A. *Farmasötik Mikrobiyoloji.* Ankara: Efil Yayınevi; 2011. p.527-531.
64. CLSI. 2022. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, M100 S32nd Edition.* Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
65. Demirpek U. *Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri.* 2012. <https://www.klimik.org.tr/wp-content/uploads/2012/02/128201112107-49.pdf>.
66. Özseven AG, Çetin ES, Özseven L. Dama tahtası sinerji testi sonuçlarının farklı yöntemlerle yorumlanması sonuçlarımızı etkiliyor mu? *Mikrobiyol. Bul.* 2012;46:410-20.
67. Döşler S, Gürler B. Antimikrobik etkili katyonik peptitlerin tek başına ve kombinasyon halindeki etkilerinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2006;20:173-9.
68. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 3.1., valid from 2013-02-11.*
69. Bonapace CR, Bosso JA, Friedrich LV, White RL. Comparison of methods of interpretation of checkerboard synergy testing. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002;44:363-6. doi:10.1016/s0732-8893(02)00473-x.
70. Jerwood S, Cohen J. Unexpected Antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61:362–4. doi:10.1093/jac/dkm496.

71. Welsh AM, Kruger P, Faoagali J. Antimicrobial action of atorvastatin and rosuvastatin. *Pathology*. 2009;41:689–91. doi:10.3109/00313020903305860.
72. 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;31:801–6.
73. Kornelsen V, Unger M, Kumar A. Atorvastatin does not display an Antimicrobial activity on its own nor potentiates the activity of other antibiotics against *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978 or *A. baumannii* AB030. *Access Microbiol*. 2021;30;3:000288. doi:10.1099/acmi.0.000288.
74. 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:e0128098. doi:10.1371/journal.pone.0128098.
75. Ko HHT, Lareu RR, Dix BR, Hughes. Statins: Antimicrobial resistance breakers or makers? *Peer J*. 2017; 5:e3952; doi:10.7717/peerj.3952.
76. Abu Mellal A, Husaain N et al. 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. doi:10.2147/TCRM.S214938.
77. Sankar S, Thangamalai R, Pad S, Kannan P. In-vitro synergistic antibacterial effect of atorvastatin and Ampicillin against resistant *Staphylococcus* spp and *E. coli* isolated from bovine mastitis. *bioRxiv*. 2019. doi:10.1101/695817.
78. 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;131:182-96. doi:10.1111/jam.14968.
79. Mahmoud ED, Faraag AHI, El-wafa WMA. In vitro study on the potential fungicidal effects of atorvastatin in combination with some azole drugs against multidrug resistant *Candida albicans*. *World J Microbiol Biotechnol*. 2021;37:191. doi:10.1007/s11274-021-03158-4.
80. Esfehiani AV, Golestannejad Z, Khozeimeh F, Dehghan P, Maheronnaghsh M, Zarei Z. Antifungal effect of atorvastatin against *Candida* species in comparison to fluconazole and Nystatin. *Med Pharm Rep*. 2019;92:368-73. doi:10.15386/mpr-1209.

81. Rolston KVI, Besece D, Kenneth CL, Yoon M, Scott A, White MP. Daptomycin use in neutropenic patients with documented gram-positive infections. Springer. 2014;22:7-14. doi:10.1007/s00520-013-1947-8.
82. 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;65:285-92. doi:10.18388/abp.2017\_2530.
83. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt, TK, et al. Human skin wounds: a major and nowballing threat to public health and the economy. Wound Repair Regen. 2009;17:763-71. doi:10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x.
84. Mayandi V, Kang WT, Ting DSJ, Goh ETL, Lynn MN, Aung TT, et al. Propranolol ameliorates the antifungal activity of azoles in invasive candidiasis. Pharmaceutics. 2023;23;15:1044. doi:10.3390/pharmaceutics15041044.
85. Lu M, Yan H, Yu C, Yuan L, Sun S. Proton pump inhibitors act synergistically with fluconazole against resistant *Candida albicans*. Sci Rep. 2020;10:498. doi:10.1038/s41598-019-57174-4.
86. Coyne S, Courvalin P, Périchon B. Efflux-Mediated antibiotic resistance in *Acinetobacter spp.* Antimicrobi Agents Chemother. 2011;55:947–53. doi:10.1128/AAC.01388-10.
87. Xing L, Barnie P, Su Z, Xu H. Development of Efflux Pumps and Inhibitors (EPIs) in *A. baumannii*. Clin Microbiol. 2014;3:1. doi:10.4172/2327-5073.1000135.
88. Choudhury S, Kannan K, Addison MP, Darzi SA, SinghV, Singh TU. Combined treatment with atorvastatin and imipenem improves survival and vascular functions in mouse model of sepsis, Vascul Pharmacol. 2015;71:139-50. doi:10.1016/j.vph.2015.03.012.
89. Bedi P, Chalmers JD, Graham C, Clarke A, Donaldson S, Doherty C et al. A randomized controlled trial of atorvastatin in patients with Bronchiectasis infected with *Pseudomonas aeruginosa*. Chest. 2017;08-01,152:368-78. doi:10.1016/j.chest.2017.05.017

## ÖZGEÇMİŞ

**Unvanı / Adı Soyadı:**

**Doğum Tarihi / Yeri:**

**Öğrenim Durumu:**

Derece	Alan	Üniversite/Fakülte/Enstitü	Yıl
Doktora			
Yüksek Lisans			
Lisans			

**İş Deneyimi**

Görevi	Kurum	Süre (Başlangıç – Bitiş Yılı)

Yabancı Dili	Okuduğunu Anlama	Konuşma	Yazma	Yabancı Dil Puanı (KPDS/ÜDS/.....)
İngilizce				

# BENZERLİK RAPORU



← Yeni Görünüme git Alparslan Semih SALAN | Alparslan Semih Sala...

< 1 / 1 > ?



T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM  
DALI  
DOKTORA PROGRAMI  
Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. SUZAN ÖKTEN

UZUN SÜRELİ KULLANILAN İLAÇLARIN  
ANTİMİKROBİYAL ETKİSİNİN VE ANTİMİKROBİYAL  
AJANLAR İLE ETKİLEŞİMİNİN ARAŞTIRILMASI

(Doktora Tezi)

ALPARSLAN SEMİH SALAN

Eşleşmelere Genel Bakış

**%11**

1	Trakya University' ne g... Öğrenci Yazılı Ödevi	%8	>
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%<1	>
3	Istanbul University' ne ... Öğrenci Yazılı Ödevi	%<1	>
4	9lib.net İnternet Kaynağı	%<1	>
5	Ankara University' ne g... Öğrenci Yazılı Ödevi	%<1	>
6	AĞUŞ, Neval, ŞİRİN, Mü... Yayın	%<1	>
7	Efe, Kadir. "Metisilin dir... Yayın	%<1	>
8	readgur.com İnternet Kaynağı	%<1	>
9	angora.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	%<1	>