

## ANTİBİYOTİKLERİN ETKİSİNİN ULTRASONLA GÜÇLENDİRİLMESİ

Dr.Fuat YÖNDEMLİ \*, Dr. Bülent BAYSAL \*\*

### ÖZET

*Kontamine yaralarda antibiyotiklerle kombine edilen ultrason uygulaması sonucu, antibakteryal etkinin çeşitli yayınlara göre 1.7-10.8 misli arttığı rapor edilmektedir. Ultrasonun, kemoterapötik ajanın mikroorganizma duvarıyla daha çok temasa gelmesini sağlayarak etkili olduğu düşünülmektedir.*

*Bu derlemede konuyla ilgili olarak Doğu Blokunda yapılan çalışmalar hakkında bilgi verilmiştir.*

### SUMMARY

#### *Potential of Antibiotic Effect By Ultrasound*

*Some authors reported that antibacterial effect increases 1.7 to 10.8 times, when antibiotics are used together with ultrasound in the contaminated injuries.*

*It has been suggested that the ultrasound may increase the antibacterial effect, when the antibacterial drug gets in tack more with the microbial cell membrane.*

*In this review, investigations were carried out about this subject in the Eastern Block Countries.*

### GİRİŞ

Kontamine yaraların ultrason desteği altında antibiyotiklerle tedavisi konusunda Doğu Bloku literatüründe birçok yayın bulunmaktadır (1-9) Antibakteryal preparatlarla birlikte uygulanan ultrasonun etki mekanizması hakkında günümüzde henüz fikir birliğine varılmamıştır. Ancak bu yayınların çoğunda ultrasonun, antibakteryal preparatların etkisini değişik derecelerde de olsa kuvvetlendirdiği bildirilmektedir (1, 4, 6).

Konuyla ilgili olarak Volkov ve ark. (1) tarafından yapılan bir araştırmada ultrasonun 5-10 dakika süreyle tatbikinden sonra yaradaki mikroorganizma sayısında %0.4 oranında azalma gözlemlendiği belirtilirken, 20 vaka üzerinde 1981 yılında gerçekleştirilen bir başka araştırmada (3) ise kimyasal antibakteryal preparatlarla beraber ultrason uygulanması sonucu kontamine yarada hiç mikroorganizmaya rastlanmadığı rapor edilmiştir.

Geraskin ve ark (2) gibi bir kısım araştırmacılar ultrasonla birlikte uygulanan antibakteryal preparatların, kontamine yaralardaki mikroorganizma sayısında tedavi öncesine nazaran- büyük bir oranda azalmaya yolaçmadığı görüşündedir. Hatta, antibakteryal preparatlarla birlikte uygulanan ultrasonun sterilizasyon yapmadığı görüşünde olan araştırmacılar (7) bile mevcuttur. Bu yayınlara mukabil, antibiyotiklerle birlikte ultrasonun beş dakika uygulanmasının, koloni sayısını %50 oranında, hatta 5-6 kat azalttığını rapor eden başka çalışmalar (3) da bulunmaktadır. Ukhov ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada (9) Escherichia coli'ye ait koloni sayısının  $3.10^{11}$  den  $5.10^8$ 'e düştüğü, streptokokların ise 300 kere daha azaldığı belirtilmektedir. Adı geçen bu araştırma Ivov Tıp enstitüsünde A.Y. Ukhov, V.C. Petrus, G.V. Shvaidetskaya ve Y.E. Yatskevich tarafından yapılmıştır.

\* S.Ü.T.F. K.B.B. A.B.D. Öğr. Üyesi, Doç. Dr.

\*\* S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji A.B.D. Öğr. Üye.

Ultrason desteği altında antibiyotik veya kemoterapötik preparatların mikroorganizmalara etki mekanizmasını araştırmak için yapılan bu çalışmada şu sorulara cevap aranmıştır:

1-Ultrasonun antimikrobik preparatlar üzerine olan etkisinin araştırılması,

2-Antibakteryal preparatların ultrasonla kombine edildiği durumlarda etkisinin incelenmesi,

3-Her preparatın tek başına etkisinin, ultrasonla kombine edildiği durumlardaki etkisiyle karşılaştırılması.

Ukhov ve arkadaşlarınca gerçekleştirilen bu çalışmada YPOK-7H marka ultrason cihazı kullanılmıştır.Bu cihazdan elde edilen ultrasonun amplitüdü 0.55-0.60 mA, frekansı ise 26.12-26.85 KHz,uygulama süresi ise 1-5 dakika arasında değişmektedir. Benzilpenisilin,streptomisin, ampicilin, linkomisin, monomisin, rifampisin, gentamisin, furacin, rivanol ve iodinol'ün antibakteryal aktivitelerine ultrasonun etkisi araştırılmıştır.Antibiyotikler 20 ml izotonik Na Cl solusyonu içinde dilüe edilmiş ve bu solusyonun 9'ar ml'si iki ayrı tüpe boşaltılmıştır. Bunlardan birine ultrason tatbik edilirken, diğeri kontrol solusyonu olarak tutulmuştur. Antiseptikler terapötik konsantrasyona kadar dilüe edildikten sonra, aynı şekilde yine 9'ar ml lik kısmı iki ayrı tüpe boşaltılmıştır.

Test mikroorganizması olarak şu türler kullanılmıştır: Staf.aureus 209 P,E. coli ve hastalardan izole edilmiş stafilokok. Ultrasona tabi tutulan ve tutulmayan antibakteryal preparatlardan bir seri hazırlanmıştır. Bunlara test mikroorganizması ilavesiyle, etkisinin bakteristatik mi, bakterisid mi olduğu araştırılmıştır.

Mikroorganizma kolonilerinin elde edilmesinde şu yola başvurulmuştur: Dört adet tüpe, 20 ml. lik tüp muhtevasında 10-6 mikroorganizma bulunacak miktarda stafilokok suşu konmuştur. Birinci ve ikinci tüplere hacmi tamamlayıncaya kadar izotonik NaCl solusyonu ilave edilmiştir.Üçüncü ve dördüncü tüplere 10 ml. ye kadar izotonik NaCl solusyonu ilave edildikten sonra tüpler dikkatle karıştırılmıştır.Bundan sonra her tüpe 10 ml. lik serumda dilüe olacak oranda antibiyotik veya antiseptik ilave edilmiştir. İkinci ve dördüncü tüpler ultrasona tabi tutulmuştur. 1, 2, 3, 4, ve 5 dakika aralıklarla ultrasona tabi tutulan ve tutulmayan tüplerden 0.1 ml alınarak incelenmiş, üreyen koloni sayısına göre etkili olup olmadığı hakkında hükme varılmıştır.

Okhov ve ark. tarafından yapılan bu çalışmanın sonuçlarıyla tartışmasını şöyle ifade edebiliriz:

Ultrasona tabi tutulan antibiyotikler (benzilpenisilin, streptomisin, ampicilin, linkomisin,monomisin,rifampisin, gentamisin) in ve antiseptik preparatlar (furacin, rivanol, iodinol) ın test mikroorganizmaları olan Staf.aureus 209 P ve E.coliye karşı bakterisid veya bakteristatik olan özelliklerinde değişiklik gözlenmemiştir.

Bu durum antimikrobik preparatların, ultrason etkisi altında dezentegrasyona maruz kalmadıklarını ve antimikrobik özelliklerini kaybetmediklerini göstermektedir. Daha sonra yapılan seri araştırmalarda çeşitli antibakteryal preparatların ultrasonla birlikte Staf.aureus ve E.coliye olan etkileri karşılaştırılmıştır.Bulunan sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1'de verilen sonuçlardan görüldüğü gibi, antibakteryal preparatların 5 dakikalık

TABLO 1

Antibakteryel preparatların tek başına ve ultrasonla birlikte uygulandığı durumlarda gösterdiği etkiler.

Mast mikro organizması	Furasin	Furasin + Ultrason	%15 lik Linkomisin Solusyonu	%15 lik Linkomisin solusyonu + Ultrason	%25 lik Linkomisin solusyonu	%25 lik Linkomisin solusyonu + Ultrason	%25 lik Monomisin solusyonu	%25lik Monomisin solusyonu + Ultrason
A.aureus	60.6	30.9	38.4	22.6	21.6	2.0	50.8	24.1
E.coli	66.6	28.1	32.3	17.4	18.2	6.1	55.0	32.3

TABLO 2

AS.aureus 209 P suşuna ampisilin ve ultrasonun birlikte etkisinin sonuçları

Test no	Tayin sayısı	Ortalama Değer	Test sonuçlarının karşılaştırılması			P değeri
			No 1 ve 2	No 2 ve 4	No 3 ve 4	
1	6	896±5.272	43.95	159.4	25.34	0.001
2	6	216±14.557				
3	6	471±16.751				0.001
4	6	46.7±0.774				0.001

etkisi, mikroorganizmaların bir kısmı üzerinde bakterisiddir. Mikrobun türüne ve preparatın antibakteryal etkisine bağlı olarak hayatta kalan Staf.yüzdesi %21.6- %60.6 arasında değişmektedir. E.colide bu oran %18.1-%66.6 sınırlarındadır. Antibakteryal preparatlara ultrasonun kombine edilmesiyle hayatta kalan Staf. yüzdesi %2 ila %30.9 arasında değişmektedir. Aynı oran E.colide ise %6.1 ilâ %32.3 arasındadır.

Ultrason desteği altında kullanılan preparatların antimikrobik etkileri karşılaştırıldığında, tek başına kullanılan furasinden 1.96 kat daha fazla, %15 lik linkomisinden 1.69 kat daha fazla %25 lik linkomisinden ise 10.8 kat daha fazla ve monomisinden 2.1 kad daha fazla oranda stafilokok öldürdükleri görülmektedir. E.coliye karşı olan öldürücü etkileri de 2.3, 1.8, 2.9 ve 1.7 kat daha artmaktadır. Bu sonuçlar ultrasonun, kemoterapötiklerin etkisini güçlendirdiğini ispatlamaktadır.Araştırmacılar ultrasonun, kemoterapötik ajanın mikroorganizma duvarıyla daha çok temasa gelmesini sağlayarak etki ettiği kanaatinde dirler.

Yapılan üçüncü seri araştırmada ise antibiyotik ve ultrasonun beraber kullanılmasının, etkiyi ne derecede artırdığı incelenmiştir. Testler Staf.aureus 209 P suşu üzerinde ve ampisilinle yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2'deki değerlerde de görüldüğü gibi 1000 mikrop suşundan 896±5.272'si koloni yapma kabiliyeti taşımaktadır. Ultrason mikroorganizmaların bu üreme kabiliyetini önemli ölçüde sınırlayarak, koloni sayısını 216±14.557'ye kadar indirmektedir.

Üçüncü testte ise ampisilin stafilokok ile 5 dakika temasta bırakılmıştır. Bu testte koloni yapabilecek suş sayısının 471±16.751'e kadar azaldığı görülmüştür.

Antibiyotik ve ultrason etkisinin birlikte uygulandığı 4. testten alınan sonuçlar ise sadece  $46 \pm 0.774$  mikroorganizma suşunda çoğalma kabiliyetinin kaldığını göstermiştir.

Elde edilen bulgular, bu araştırmada kullanılan komponentlerden herbirinin antimikrobik etki taşıdığını doğrulamaktadır. Sadece ultrason üremeye kabiliyetli suş sayısını %24.1'e kadar, sadece ampisilin %52.6'ya kadar, ultrason destekli antibiyotik ise %5.2'ye kadar düşürmüştür.

Bu çalışma ultrason ve antibiyotik gibi iki antibakteryal komponentin birarada kullanılması halinde elde edilen etkinin, her bir komponentin etkisinin toplamı ölçüsünde artmadığını göstermektedir.

Yazarlar yaptıkları deneysel araştırmalara göre ultrasonun, antibiyotiklerin etkisini güçlendirdiğine inanmaktadırlar. Bu etkinin güçlenmesini ise, ultrason tarafından solusyonun şiddetle karıştırılmasına bağlı olarak, antibiyotiğin bakteri duvarıyla daha fazla temasa gelmesiyle açıklamaktadırlar.

Yazarlar, yaptıkları bu araştırmanın sonuçlarını şöyle özetlemektedirler:

1-Düşük frekanslı ultrason, antibakteryal preparatların antimikrobik (bakteriostatik veya bakterisid) özelliklerini değiştirmemektedir.

2-Antibakteryal preparatların ultrason ile birlikte kullanılmaları, bunların antibakteryal etkilerini 1.7-10.8 kat artırmaktadır.

3-Antibiyotik ve ultrasonun birlikte kullanılmasıyla elde edilen etki, bunların tek başına kullanılmasıyla ortaya çıkan etkilerin toplamı şeklinde olmayıp, birkaç kat artma (4,48 misli şeklindedir).

## KAYNAKLAR

1. Volkov, M.V., Kozmenko, V.V., Şepelova, I.S.: Aktualnie voprosi travmatologiy. Ortopediy, 18: 16-18, 1978.
2. Gereskin, V.I., Scastniy, S.A., Gorbaçov, O.S., Nedenkov, V.G.: Problemi tehniki ve meditsine. Toganrog , 41-47, 1980.
3. Geraskin, V.I., Gorbaçov, O.S., Volkov, V.V.: Problemi injenernoy, Biomeditsini, 105-110, 1982.
4. Kamenev, Y.F.: Aktualnie Voprosi. Traumatologiy i Ortopediy, 21: 12-14, 1980.
5. Loşçilov, V.I., Vedenkov, V.G., Orlova, A.A.: Ultrazvuk i drugie vidi. Energii v hirurgiy, 3: 32-35, 1976.
6. Melnikova, V.M., Kamenev, Y.F.: Profilaktika i leçenie infeksiionnih osloyneniy tyajelih. Traumatologiy, 16-18, 1977.
7. Perelman, I.N., Moiseyev, V.S.: Problemi tehniki ve meditsine. Taganrog, 38-41, 1980.
8. Rani i ranevaya infektsiya Pod. red., Kuzina, M.I., Kostyuçenok, B.M., 1981.
9. Ukhov, A.Y., Petrus, V.S., Shavaidetskaya, G.V., Yatskevitch, Y.E.: Usilenie deysviya antibiotikov ultrazvukom. antibiotiki i meditsinskaya biotekhnologiya, 30:9, 684-687, 1985.