

# SEFPROZİL, SEFUROKSİM VE SİPROFLOKSASİNİN İDRARDAN İZOLE EDİLEN ESCHERICHIA COLI VE KLEBSIELLA PNEUMONIAE SUŞLARINA ETKİNLİĞİNİN MİKRODİLÜSYON YÖNTEMİ İLE ARAŞTIRILMASI\*

Muhiddin DİLER, Gürol EMEKDAŞ, Ömer KOCABEYOĞLU,  
Ali ERDEMOĞLU, Ertan ARICA

## ÖZET

Akut ve komplike olmamış üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde oral antibiyotikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmada sefprozil, sefuroksim ve siprofloksasinin idrardan izole edilen 100 *Escherichia coli* ve 100 *Klebsiella pneumoniae* suşuna etkinliği NCCLS (M7-A4) standartlarına uygun olarak yapılan mikrodilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır. Sefprozil ve sefuroksimin MIC<sub>90</sub> değeri *E. coli* suşları için 8 mg/L, *K. pneumoniae* suşları için ise sırasıyla 32 mg/L ve 16 mg/L olarak bulunmuştur. Siprofloksasinin MIC<sub>90</sub> değeri *E. coli* suşları için 0.5 mg/L ve *K. pneumoniae* suşları için ise 1 mg/L'dir. Tüm *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşları siprofloksasine duyarlı bulunmuş olup *E. coli* suşlarının sefprozile duyarlılık oranı % 97, sefuroksime duyarlılık oranı ise % 96'dır. *K. pneumoniae* suşlarının % 89'u sefprozile ve % 95'i sefuroksime duyarlı bulunmuştur. Çalışmada elde edilen sonuçlar; siprofloksasinin *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarına etkinliğinin Türkiye'de yeni kullanıma giren bir antibiyotik olan sefprozil ile sefuroksimden daha fazla olduğunu göstermektedir.

## SUMMARY

*Investigation of the efficacy of cefprozil, cefuroxime and ciprofloxacin against Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae strains isolated from urine specimens using microdilution test.*

Oral antibiotics have been widely used in the treatment of acute and uncomplicated urinary tract infections. In this study, the efficacy of cefprozil, cefuroxime and ciprofloxacin have been investigated against 100 *Escherichia coli* and 100 *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urine specimens. Microdilution test performed according to NCCLS M7-A4 standards, MIC<sub>90</sub> values detected as 8 mg/L for cefprozil and cefuroxime, 0.5 mg/L for ciprofloxacin against *E. coli* strains. MIC<sub>90</sub> value also detected against *K. pneumoniae* strains as 32 mg/L for cefprozil, 16 mg/L for cefuroxime and 1 mg/L for ciprofloxacin. All *E. coli* and *K. pneumoniae* strains were found susceptible to ciprofloxacin. However susceptibility rates detected as 97% to cefprozil and 96% to cefuroxime for *E. coli* strains; 89% to cefprozil and 95% to cefuroxime for *K. pneumoniae* strains. The results of this study have shown that ciprofloxacin is more effective than cefprozil, which is newly introduced in Turkey and cefuroxime for *E. coli* and *K. pneumoniae* strains.

\* XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur (4-9 Ekim 1998, Antalya).

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

## GİRİŞ

Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ) sıklıkla rastlanılan infeksiyonlar olup, bu infeksiyonlarda *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* en sık rastlanan etkenlerdir. Son yıllarda antimikrobiyal ajanların sayısındaki hızlı artış, diğer Gram negatif bakteri infeksiyonlarının tedavisinde de olduğu gibi uygun ajani seçme zorunluluğunu ortaya çıkarmaktadır. Antibiyotiklerin sayısındaki bu artışa paralel olarak, bakteriler de çeşitli yollarla bu antibiyotiklere direnç geliştirmektedir (1).

Sefprozil, minimum inhibitör konsantrasyonlarına yakın değerlerde bakterisidal bir ajan olup, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae* ve *Enterobacteriaceae* ailesinde bulunan TEM-1 ve SHV-1 gibi plazmide bağlı oluşan beta-laktamazlara dayanıklılığı artırılmış, ikinci kuşak bir sefalosporindir (7). Oral yoldan alındığında % 95'i değişmeden idrarla atılan ve üriner sistem infeksiyonlarına yol açan bakterilere etkin olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuş olan sefuroksim aksetil, sefuroksimin gastrointestinal emilimi daha iyi olan bir esteridir (3).

Yine çalışmamızda kullandığımız ve oral formu mevcut diğer bir antibiyotik olan siprofloksasin ise, kinolon grubu antibiyotiklerden olup, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de idrar yolu infeksiyonlarının da dahil olduğu birçok infeksiyonun tedavisinde önemli bir yer tutmaya başlamıştır (3,9).

Bu çalışmada Türkiye'de en son kullanıma giren oral bir sefalosporin olan sefprozil ile, yine oral bir sefalosporin olan sefuroksim aksetil ve oral formu da mevcut bir kinolon grubu antibiyotik olan siprofloksasinin idrardan izole edilen *Escherichia coli* ve *Klebsiella pneumoniae* suşlarına etkinliğinin araştırılması ve sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi'nde 1998 yılında idrar örneklerinden izole edilen 100 *E. coli* ve 100 *K. pneumoniae* olmak üzere toplam 200 suşa siprofloksasin, sefprozil ve sefuroksimin etkinliği NCCLS (M7-A4) standartlarına uygun olarak yapılan mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır (10).

## BULGULAR

Çalışmada elde edilen bulgular tabloda gösterilmiştir.

Tablo. *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarının çeşitli antibiyotiklere duyarlılık oranları ve MIC değerleri.

Suşlar	Antibiyotik	MIC <sub>50</sub> mg/L	MIC <sub>90</sub> mg/L	Duyarlı		Dirençli		MIC aralığı
				Sayı	%	Sayı	%	
<i>E. coli</i> (n:100)	Sefprozil	1	8	97	97	3	3	0.25-64
	Sefuroksim	2	8	96	96	4	4	0.12-64
	Siprofloksasin	0.12	0.5	100	100	-	-	0.03-4
<i>K. pneumoniae</i> (n:100)	Sefprozil	1	32	89	89	11	11	0.25-128
	Sefuroksim	1	16	95	95	5	5	0.12-64
	Siprofloksasin	0.12	1	100	100	-	-	0.12-4

## TARTIŞMA

Sefalosporinlerin çoğu parenteral ajanlardır. İlk oral bileşik, sefalekssin olup hâlâ yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde oral sefalosporinler iki yönde geliştirilmektedirler. Birincisi sefuroksim aksetil ve sefpodoksım proksetil gibi prodrug olarak oluşturulmaları, ikincisi ise sefprozil ve sefiksim gibi absorpsiyon sonrası değişmeyen bileşiklerin oluşturulmasıdır (2,15).

Sefprozil 1991'de FDA onayı almış olan yeni oral semisentetik bir sefalosporindir. Yapısal olarak diğer oral sefalosporinlere benzemektedir. Sahip olduğu 7-fenilglisil yan zinciri nedeni ile beta-laktamazlara dayanıklı bir antimikrobiyal ajandır (10,11).

Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da standart yöntemler kullanılarak diğer beta-laktamlarla sefprozilin aktivitesinin karşılaştırıldığı çok sayıda in-vitro çalışmalar yapılmıştır (14,15). Bu çalışmaların sonucuna göre; *Enterobacteriaceae* ailesine karşı sefprozil, sefuroksim ve sefaklorun etkinliği benzer bulunmuştur. *E. coli* suşları için sefuroksim ve sefprozilin MIC<sub>90</sub> değerleri 4 mg/L olarak bulunurken, *Klebsiella* suşları için MIC<sub>90</sub> değerleri sefprozil için 32 mg/L, sefuroksim için ise 16 mg/L olarak belirlenmiştir (13).

Çalışmamızda da benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır. *E. coli* suşları için sefprozil ve sefuroksimin MIC<sub>90</sub> değerleri 8 mg/L bulunurken, *K. pneumoniae* suşları için sefprozilin MIC<sub>90</sub> değeri 32 mg/L, sefuroksimin MIC<sub>90</sub> değeri ise 16 mg/L olarak bulunmuştur.

Kinolon grubu antibiyotiklerin in-vitro aktiviteleri incelendiğinde, *Enterobacteriaceae* ailesine karşı mükemmel etkileri olduğu ve patojen *E. coli* suşlarını düşük konsantrasyonlarda inhibe ettikleri görülmektedir (9).

Elçi ve ark. (6) idrar örneklerinden izole ettikleri *E. coli* suşlarına siprofloksasinin in-vitro etkinliğini tüp dilüsyon yöntemi ile araştırdıkları çalışmalarında, siprofloksasin duyarlılığını % 90 olarak belirlemişlerdir.

Çöplü ve ark. (4) üriner sistem infeksiyonu etkeni olarak izole ettikleri 100 *E. coli* suşu için mikrodilüsyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada siprofloksasin duyarlılığını % 87, MIC<sub>90</sub> değerini ise 4 µg/ml olarak bulurlarken, çeşitli araştırmacılar kinolonların *E. coli* suşları için MIC<sub>50</sub> ve MIC<sub>90</sub> değerlerini daha düşük olarak belirlemişler, MIC aralığını ise 0.06 µg/ml ile 2 µg/ml arasında tesbit etmişlerdir (5).

Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *Klebsiella* suşlarının kinolonlara duyarlılıkları, *E. coli* suşlarına oranla daha düşük olup, ayrıca 1985 yılından başlayarak gittikçe artan bir direncin de ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (11,12). Rydberg ve ark. (12) 1991 yılında 92 *Klebsiella* suşunun siprofloksasine % 4 oranında dirençli olduğunu bildirmişlerdir. Koşan ve ark. (8) yaptıkları bir çalışmada *K. pneumoniae* suşlarında siprofloksasine direnç saptamamışlardır. Çalışmamızda da gerek *E. coli* ve gerekse *K. pneumoniae* suşlarında siprofloksasin direncine rastlanmamıştır.

Bu çalışmada yeni bir sefalosporin olan sefprozilin *E. coli* suşlarına etkinliğinin sefuroksime benzer, *K. pneumoniae* suşlarında sefuroksimden biraz daha az olduğu gözlenmiştir. Çalışmada *E. coli* ve *K. pneumoniae* suşlarının tamamının siprofloksasine duyarlı bulunması, üriner sistem infeksiyonlarının ampirik tedavisinde siprofloksasini ilk seçilecek antibiyotikler arasında ön plana çıkarmaktadır.

## KAYNAKLAR

- 1- Acar JF, Goldstein F: Urinary tract infections, "J C Peechere, J Acar, M Armengaud, B Greiner, R Moellering, M Sande, E Waldvogel, S. Zinner (eds): *Infection: Recognition, Understanding, Treatment*" kitabında s. 281, Lea Febiger, Philadelphia (1984).
- 2- Barriere SL: Pharmacology and pharmacokinetics of cefprozil, *Clin Infect Dis* 14: 184 (1994).
- 3- Cox CE, Sherril JM, Cocchetto DM: Evaluation of cefuroxime axetil, cefaclor and cephalexin in the treatment of urinary tract infections in adults, *Curr Ther Res* 42: 124 (1987).
- 4- Çöplü N, Zarakolu P, Gürsoy G, Güvener E: Üriner sistem infeksiyonlarından izole edilen *E. coli* suşları için kinolonların MİK değerleri, *ANKEM Derg* 8: 19 (1994).
- 5- Digranes A, Dibb WL, Benonisen E: In-vitro activities of ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin and rosoxacin compared with cinoxacin and trimethoprim, *Chemotherapy* 31: 466 (1985).
- 6- Elçi S, Akpolat NÖ, Gül K: İdrar örneklerinden izole edilen *E. coli* suşlarının bazı kinolonlara duyarlılıkları, *ANKEM Derg* 12: 86 (1998).
- 7- Klein JO, Wise R: Introduction, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 837 (1994).
- 8- Koşan E, Kocabeyoğlu Ö, Keskin K, Öztürkeri H: Klinik örneklerden izole edilen çeşitli bakteri suşlarında kinolon direnci, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 21: 303 (1991).
- 9- Moellering RC Jr: The place of quinolone in everyday clinical practice, *Chemotherapy* 42: 54 (1996).
- 10- National Committee for Clinical Laboratory Standards: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, Approved Standard, NCCLS Document M7-A4, Wayne Pa (1998).
- 11- Rubinstein E, Mark Z, Keren G, Alkan M, Berger S, Bogokowski B: Comparative activity of ofloxacin with reference to bacterial strains isolated in in-patients and out-patients, *Infection* 14 (Suppl 1): 20 (1986).
- 12- Rydberg J, Larsson C, Miorner H: Resistance to fluoroquinolones in *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*, *Scand J Infect Dis* 26: 317 (1994).
- 13- Thornsberry C: Review of the in vitro antibacterial activity of cefprozil, a new oral cephalosporin, *Clin Infect Dis* 14: 189 (1994).
- 14- Usluer G, Ünal S: Sefprozil, *Flora Derg* 2 (Ek 4): 2 (1997).
- 15- Wise R: Comparative microbiological activity and pharmacokinetics of cefprozil, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 13: 839 (1994).