

# OFLOKSASİN, SİPROFLOKSASİN, NORFLOKSASİN VE PEFLOKSASİNİN ESCHERICHIA COLI' YE İN-VİTRO ETKİNLİKLERİ

Feriha ÖZKAN<sup>1</sup>, Sercan ULUSOY<sup>2</sup>, Kemal YÜCE<sup>2</sup>

## ÖZET

Florokinolon grubu antibakteriyellerden ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin ve pefloksasinin değişik klinik örneklerden soyutlanan 118 *Escherichia coli* kökenine karşı in-vitro etkinlikleri agar dilüsyon yöntemiyle araştırılmıştır.

Çalışmada kullanılan florokinolon grubundan dört antibakteriyelin *E.coli* kökenlerine in-vitro etkinliklerinin çok iyi olduğu ve aralarında belirgin fark olmadığı saptanmıştır.

## SUMMARY

*Investigation of in-vitro activities of ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and pefloxacin against Escherichia coli strains.*

In-vitro activities of fluoroquinolone group antibacterial agents, such as ofloxacin, ciprofloxacin, norfloxacin and pefloxacin, against 118 *Escherichia coli* strains isolated from various clinical specimens were investigated by agar dilution method.

Their in-vitro activities against *E.coli* strains were excellent. There was no significant difference between their activities.

## GİRİŞ

Kinolon grubu antibakteriyellerin ilki 1962 yılında kullanıma giren nalidiksik asittir. Bu tarihten günümüze kadar çok sayıda ve geniş etki alanlı kinolon grubu yeni antibakteriyeller bulunmuş ve kullanım alanına girmiştir (2, 10).

Kinolonların temel çekirdeği iki halkadan oluşur. Birinci pozisyonda (N), üçüncü pozisyonda (COOH) ve dördüncü karbon atomunda (O) içeren bu temel yapı antibakteriyel etki için gereklidir (2).

Yeni kinolonların etki alanları oldukça geniştir. Başta Gram negatif çomaklar, Gram pozitif koklar ve *Paeruginosa* olmak üzere, mikoplazmalar, klamidyalılar, mikobakteriler, *Legionella* türleri ve plazmodiumlar yeni kinolonların etki alanına girmektedir (4, 16, 19).

Yeni kinolonlar; ürogenital sistem, gastrointestinal sistem ve akciğer infeksiyonları başta olmak üzere deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve osteomyelitler gibi çok çeşitli infeksiyonlarda yaygın olarak kullanılırlar (22, 23).

Çalışmada bu tür infeksiyonlarda en sık soyutlanan etkenlerden biri olan *E.coli*'ye karşı yeni kinolonların in-vitro etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Yatarak tedavi gören hastalardan infeksiyon etkeni olarak soyutlanan 118 *E.coli* kökeni incelemeye alınmıştır. *E.coli* ATCC 25922 kökeni kontrol olarak kullanılmıştır.

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 1) Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 2) Klinik Bakteri-yoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova, İzmir.

Müller-Hinton Agar (MHA) besiyerinde, standart agar dilüsyon yöntemiyle (13) her antibakteriyelin *E.coli* için kökenlerin % 90'ının üremesini inhibe eden konsantrasyonları (MİK<sub>90</sub>) saptanmıştır. NCCLS kriterlerine (14) göre tüm kökenlerin duyarlı veya dirençli oldukları belirlenerek çalışmada incelenen antibakteriyellerin etkinlik oranları belirlenmiştir. Minimal inhibisyon konsantrasyonlarına (MİK) göre bakterilerin çalışmada incelenen antibakteriyellere duyarlı veya dirençli olduklarını belirlemeye yarayan NCCLS kriterleri tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. NCCLS'e göre duyarlılık ve dirençlilik kriterleri.

Antibakteriyel	Duyarlı	Orta duyarlı	Dirençli
Ofloksasin	2 mg/l >	4 mg/l	8 mg/l <
Siprofloksasin	1 mg/l >	2 mg/l	4 mg/l <
Norfloksasin	4 mg/l >	8 mg/l	16 mg/l <
Pefloksasin	1 mg/l >	2 mg/l	4 mg/l <

### BULGULAR

Çalışmada incelenen kinolon grubu antibakteriyellerin *E.coli* kökenlerine karşı saptanan MİK<sub>90</sub> değerleri ile bulunan en düşük ve en yüksek minimal inhibisyon konsantrasyonları (MİK aralıkları) tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Her antibakteriyel için saptanan MİK<sub>90</sub> değerleri ve MİK aralıkları.

	MİK <sub>90</sub> (mg/l)	MİK aralığı (mg/l)
Ofloksasin	0.125	0.015 - 16
Siprofloksasin	0.030	0.07 - 8
Norfloksasin	0.250	0.015 - 16
Pefloksasin	0.250	0.03 - 8

Her antibakteriyel için saptanan dirençli ve duyarlı köken sayıları ve etkinlik oranları tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Çalışmada kullanılan antibakteriyellerin etkinlik oranları, duyarlı ve dirençli köken sayıları.

	n	Duyarlı	Dirençli	Etkinlik oranı
Ofloksasin	118	109	9	% 92
Siprofloksasin	118	110	8	% 93
Norfloksasin	118	109	9	% 92
Pefloksasin	118	107	11	% 90

## TARTIŞMA

Çalışmada *E.coli*'ye karşı in-vitro etkinlikleri araştırılan kinolon grubu dört antibakteriyelin bu bakteri için saptanan MİK<sub>90</sub> değerleri tablo 2'de görülmektedir. Bu değerler çeşitli çalışmalarda bildirilen MİK<sub>90</sub> değerleri ile uyumludur (1, 5, 6, 9, 16).

Ofloksasin, siprofloksasin, norfloksasin ve pefloksasin için belirlenen etkinlik oranları sırasıyla % 92, % 93, % 92 ve % 90'dır. Bu sonuçlardan kinolonların *E.coli*'ye karşı in-vitro etkinliklerinin çok iyi olduğu ve aralarında belirgin bir fark olmadığı saptanmıştır. Çeşitli yayınlarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir (3, 5, 16).

Kinolonlara karşı bakteriyel direnç oluşumundaki başlıca mekanizma mutasyondur. Dirence yol açan mutasyon oranı da çok düşüktür. Kinolonlara karşı direnç gelişiminin olmaması veya çok az görülmesi bu nedene bağlanmaktadır (7, 8, 21).

Bazı yayınlarda *E.coli*'ye karşı en etkili kinolon grubu antibakteriyelin siprofloksasin olduğu bildirilmiştir (11, 12, 15). Buna karşılık Sato ve ark. (20) ofloksasinin etkinliğinin diğerlerinden daha fazla olduğunu saptamışlardır.

Norfloksasin ve pefloksasinin *E.coli*'ye karşı en etkili kinolon olduğuna ilişkin yayınlara rastlanmamıştır.

Çalışmada *E.coli*'ye karşı saptanan etkinlik oranlarının çok iyi olması nedeniyle kinolonların bu bakterinin neden olduğu çeşitli infeksiyonların tedavisinde etkili ve güvenilir ilaçlar olduğu sonucuna varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Bremner DA, Dickie SA, Singh KP: In vitro activity of fleroxacin compared with three other quinolones, *J Antimicrob Chemother* 22: 19 (1985).
2. Crumplin GC: Aspects of chemistry in the development of the 4 quinolone antibacterial agents, *Rev Infect Dis* 10: 2 (1988).
3. Fernandes CJ, Ackerman VP: In vitro studies of ciprofloxacin and survey of resistance pattern in current isolates, *Diag Microbiol Infect Dis* 13: 79 (1990).
4. Furneri PM, Tempera G, Caccamo F, Speciale AM: In vitro activity of ciprofloxacin against clinical isolates and standard strains of Mycoplasmas and Chlamydiae, *Rev Infect Dis* 10: 55 (1988).
5. Georgopoulos A, Breyer S, Georgopoulos M, Mailer H, Graninger W: In vitro activity of fleroxacin, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl D): 25 (1988).
6. Gonzales PJ, Henwood JM: Pefloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use, *Drugs* 37: 629 (1989).
7. Hooper DC, Wolfson JS: Fluoroquinolone antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324: 384 (1991).
8. Jacoby GA, Archer GL: New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324: 601 (1991).
9. King A, Philips I: The comparative in vitro activity of eight newer quinolones and nalidixic acid, *J Antimicrob Chemother* 18 (Suppl D): 1 (1986).
10. Mitsuhashi S: International experiences with ofloxacin, a new quinolone, *Infection* 14: 223 (1986).
11. Mitsuhashi S: Comparative antibacterial activity of new quinolone-carboxylic acid derivatives, *Rev Infect Dis* 10: 27 (1988).
12. Nakashio S, Hori S, Shimada J: Antimicrobial activities of ciprofloxacin and 6 other new quinolones in vitro against recent clinical pathogens, *Drugs* 45: 1 (1992).
13. NCCLS: *Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically*, 2. baskı, Document M7-A2, Villanova (1990).

14. NCCLS: *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*, Document M100-S3 (M2-A4), Villanova (1991).
15. Paganoni R, Herzog CH, Braunsteiner A, Pohl P: Fleroxacin: In vitro activity worldwide against 20,807 clinical isolates and comparison to ciprofloxacin and norfloxacin, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl D): 1 (1988).
16. Philips I, King A: Comparative activity of the 4-quinolones, *Rev Infect Dis* 10: 70 (1988).
17. Saito H, Watanabe T, Tomioka H, Sato K: Susceptibility of various Mycobacteria to quinolones, *Rev Infect Dis* 10: 52 (1988).
18. Saravolatz L, Pohlod D, Havlichek D, Lucho VJ: Effect of quinolones, erythromycin and rifampin on the extra and intracellular growth of *Legionella pneumophila*, *Rev Infect Dis* 10: 53 (1988).
19. Sarma PS: A new drug in the treatment of falciparum malaria, *Ann Intern Med* 111: 336 (1989).
20. Sato K, Inoue Y, Fuji T, Aoyama S, Mitsuhashi S: Antibacterial activity of ofloxacin and its mode of action, *Infection* 14: 226 (1986).
21. Smith JT: The mode of action of 4-quinolones and possible mechanism of resistance, *J Antimicrob Chemother* 18 (Suppl D): 21 (1986).
22. Willke A: Kinolonların klinik kullanımları, *Antibiyot Bült* 1: 75 (1991).
23. Yüce K: *Yeni Quinolone Antibiyotikler*, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No. 138, İzmir (1991).