

ÇEŞİTLİ ANTİBİYOTİKLERİN SUBMİNİMAL İNİHİTÖR KONSANTRASYONLARININ ÇEŞİTLİ BAKTERİLER ÜZERİNE ETKİLERİ 2. SİPROFLOKSASİN İLE ALINAN SONUÇLAR*,**

Arif KAYGUSUZ, Kurtuluş TÖRECI

ÖZET

Siprofloksasinin 1/2, 1/4 ve 1/8 MIC'larda *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* ve *E.faecalis* türlerinden 3'er suşun canlı kalmasına, üremesine ve ışık mikroskopundaki morfolojilerine etkisi incelenmiştir. Antibiyotiksiz kontrol kültürüne göre 6 saatte üremeyi en az % 90 inhibe eden konsantrasyon "MAC (minimal aktif konsantrasyon)" değeri, inokulumdaki canlı bakteri sayısında azalma "bakterisid etki" olarak tanımlanmıştır.

Siprofloksasinin MAC değeri *E.coli* suşlarının biri için 1/2 MIC, biri için 1/4 MIC; *K.pneumoniae* suşlarının ikisi için 1/2 MIC, biri için 1/8 MIC; *P.mirabilis* suşları için 1/4 MIC; *P.aeruginosa* suşlarının ikisi için 1/2 MIC; *S.aureus* suşlarının ikisi için 1/4 MIC; *E.faecalis* suşlarının ikisi için 1/2 MIC, biri için 1/4 MIC; birer *E.coli*, *P.aeruginosa* ve *S.aureus* suşu için >1/2 MIC olarak bulunmuştur. Siprofloksasin *P.mirabilis* suşları, *K.pneumoniae* suşlarından biri, *S.aureus* suşlarından ikisi için sub-MIC'larda değişik derecede bakterisid etki göstermiştir. Sub-MIC'da siprofloksasin varlığında Gram pozitif koklarda irileşme, Gram negatif çomaklarda filaman oluşumu gözlenmiştir.

Bu bulgular tedavide sub-MIC'da siprofloksasinin de belirli etkinliğinin olabileceği görüşünü desteklemektedir.

SUMMARY

Effects of subminimal inhibitory concentrations (sub-MICs) of various antibiotics on bacteria. 2. Results obtained with ciprofloxacin.

The effects of 1/2, 1/4 and 1/8 MICs of ciprofloxacin on the survival, growth and light-microscopy morphology of 3 strains from each of *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* and *E.faecalis* species were investigated. The lowest concentration of ciprofloxacin which inhibits the bacterial growth at least 90% in 6 hours when compared with growth in antibiotic-free medium was regarded as "MAC (minimal active concentration)" value. The decrease in viable cells added as inoculum was regarded as the "bactericidal action" of sub-MICs.

* Bu araştırma İstanbul Üniversitesi Araştırma Fonu'na desteklenmiştir. Proje No. 511/080592.

** 9. Türkiye Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi'nde sunulmuştur (19-25 Haziran 1994, Ürgüp).

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Mikrobiyoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

MAC values of ciprofloxacin were 1/2 MIC for 1 and 1/4 MIC for another *E.coli* strains; 1/2 MIC for 2 and 1/8 for 1 *K.pneumoniae* strains; 1/4 MIC for 3 *P.mirabilis* strains; 1/2 MIC for 2 *P.aeruginosa* strains; 1/4 MIC for 2 *S.aureus* strains; 1/2 MIC for 2 and 1/4 MIC for 1 *E.faecalis* strains. Ciprofloxacin showed bactericidal effects of varying degrees on 3 *P.mirabilis*, 1 *K.pneumoniae* and 2 *S.aureus* strains at sub-MICs. Morphological changes were observed in the sub-MICs of ciprofloxacin as the increase in the diameter of cells in Gram-positive cocci and, as the filament formation in Gram-negative rods.

The results confirm that sub-MICs of ciprofloxacin may have some effects in the treatment of some infections.

GİRİŞ

Antibiyotiklerin MIC altındaki konsantrasyonlarda (sub-MIC)'da bakteriler üzerine çeşitli etkilerinin olduğu ve bu etkilerin tedavide önemli olabileceği çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1, 2, 11, 15). Ülkemizde izole edilen bazı bakteri suşları için amikasinin 6 saatlik bir inkübasyonda antibiyotiksiz ortamdakine oranla üremeyi en az % 90 azaltan MAC (minimal aktif konsantrasyon) değerleri, MIC/MAC oranları, inokulumdaki bakterilerin canlı kalmaları ve morfolojileri üzerine etkisi bir başka yazımızda bildirilmiştir (16). Bu çalışmada siprofloksasin ile aldığımız sonuçlar bildirilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada üçer *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *P.aeruginosa*, *S.aureus* ve *E.faecalis* suşu kullanılmıştır. Siprofloksasin Bayer Türk Kimya San. Ltd. Ş.'den sağlanmıştır. Suşlar, besiyerleri, antibiyotik çözeltisinin hazırlanması ve deneylerde kullanılan yöntemler daha önce bildirilmiştir (16). Özetle $\sim 5 \times 10^5$ cfu/ml bakteri ve siprofloksasinin 1/2, 1/4, 1/8 MIC'ünü içeren 2 ml hacimde karışımlar ve antibiyotiksiz kontrol tüpü 37°C'de 6 saat inkübe edilmiş ve canlı bakteri sayımları yapılarak kontrole göre üremeyi en az % 90 azaltan MAC değerleri ve MIC/MAC oranları saptanmıştır. Inkübasyon sonunda inokulumla ilave edilen canlı bakteri sayısında 3 log veya fazla azalma görülmesi "belirgin", 1-3 log azalma "orta derecede", 0.5-1 log azalma "düşük derecede" bakterisid etki olarak tanımlanmıştır. Sub-MIC'ların morfoloji üzerine etkisi her türden 1 suş için metil alkolle tespit edilmiş ve Gram yöntemi ile boyanmış preparasyonlarda ışık mikroskobu ile incelenmiştir.

BULGULAR

Alınan sonuçlar tablo 1, 2, ve 3'de gösterilmiştir.

Siprofloksasinin 1 *E.coli* suşu için MAC değeri 1/4 MIC, MIC/MAC oranı 4; bir suş için MAC değeri 1/2 MIC, MIC/MAC oranı 2; bir diğer suş içinse MAC değeri >1/2 MIC, MIC/MAC oranı <2 olarak bulunmuş, 3 suş için de 1/2 MIC'da dahi bakterisid etki saptanmamıştır.

Siprofloksasinin 2 *K.pneumoniae* suşu için MAC değeri 1/2 MIC, MIC/MAC oranı 2; bir suş içinse MAC değeri <1/8 MIC, MIC/MAC oranı >8 olarak bulunmuştur. Son suş için 1/8 MIC'da siprofloksasinde düşük derecede bakterisid etki saptanmıştır.

Siprofloksasinin 3 *P.mirabilis* suşu için de MAC değeri 1/4 MIC, MIC/MAC oranı 4 olarak bulunmuş; 1/2 MIC'da bir suş için belirgin bakterisid etki, diğer 2 suş için orta derecede bakterisid etki saptanmıştır.

Siprofloksasinin 2 *P.aeruginosa* suşu için MAC değeri 1/2 MIC, MIC/MAC oranı 2; bir suş için MAC değeri >1/2 MIC, MIC/MAC oranı <2 olarak bulunmuş, hiçbir suş için 1/2 MIC'da dahi bakterisid etki saptanmamıştır.

Siprofloksasinin 2 *S.aureus* suşu için MAC değeri 1/4 MIC, MIC/MAC oranı 4; bir suş için MAC değeri >1/2 MIC, MIC/MAC oranı <2 olarak bulunmuştur. İki suş için 1/2 MIC'da orta derecede bakterisid etki saptanmıştır.

Siprofloksasinin 2 *E.faecalis* suşu için MAC değeri 1/2 MIC, MIC/MAC oranı 2; bir suş için MAC değeri 1/4 MIC, MIC/MAC oranı 4 olarak bulunmuştur. Hiçbir suş için 1/2 MIC'da dahi bakterisid etki saptanmamıştır.

Siprofloksasinin 1/2-1/4 MIC'larında *E.faecalis* 59 suşunda bakteri hücreleri irileşmiş ve uzun zincirler oluşturmuş; *S.aureus* ATCC 29212 suşunda ise 1/2-1/8 MIC'larda kokların irileştiği gözlenmiştir. *E.coli* ATCC 25922 suşunun kontrol kültüründe çoğunluğu 3-4 µ, arada nadir 5-7 µ'luk çomaklar görülürken antibiyotik konsantrasyonu 1/8 MIC'dan 1/2 MIC'a doğru arttıkça 15-20 µ'u bulan, bazen geniş kavisler çizen filaman şeklinde bakterilerin oluştuğu, normal görünümdekilerin azaldığı veya kaybolduğu saptanmıştır. Diğer Gram negatif çomaklarda da *E.coli*'dekine benzer morfolojik değişiklikler gözlenmiştir. Örneğin *K.pneumoniae* A 15 suşunda 1/2-1/8 MIC siprofloksasinin varlığında uzun ve yer yer normaldekinin 2 katı kalınlığında filamanlar, *P.aeruginosa* ATCC 27853 suşunda 1/4-1/8 MIC'da seyrek fakat 1/2 MIC'da çok sayıda uzun filamanlar gözlenmiştir.

Tablo 1. Siprofloksasin ile *E.coli* ve *K.pneumoniae* suşlarında alınan sonuçlar.

| | E.coli | | | K.pneumoniae | | |
|-----------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | ATCC 25922 | 732 | 626 | A15 | B3 | C15 |
| Başlangıçta | 3.5x10 ^{5*} | 5.0x10 ⁵ | 5.0x10 ⁵ | 4.7x10 ⁵ | 2.3x10 ⁵ | 2.5x10 ⁵ |
| 1/2 MIC | 1.2x10 ⁷ | 1.7x10 ⁷ | 1.0x10 ⁷ | —** | 4.2x10 ⁷ | 1.1x10 ⁶ |
| 1/4 MIC | 1.5x10 ⁷ | 2.0x10 ⁸ | 2.3x10 ⁸ | — | 6.0x10 ⁸ | 7.7x10 ⁷ |
| 1/8 MIC | 3.5x10 ⁷ | 1.2x10 ⁹ | 1.0x10 ⁹ | 1.5x10 ⁵ | 7.5x10 ⁸ | 8.0x10 ⁸ |
| Antibiyotiksiz | 4.0x10 ⁷ | 2.0x10 ⁹ | 1.1x10 ⁹ | 2.2x10 ⁹ | 1.3x10 ⁹ | 1.3x10 ⁸ |
| MIC (µg/ml) | 0.004 | 0.008 | 0.008 | 0.12 | 0.015 | 0.06 |
| MAC | 0.5-1 MIC | 1/4 MIC | 1/2 MIC | <1/8 MIC | 1/2 MIC | 1/2 MIC |
| MIC/MAC | <2 | 4 | 2 | >8 | 2 | 2 |
| Bakterisid etki | | | | | | |
| Belirgin | — | — | — | — | — | — |
| Orta derecede | — | — | — | — | — | — |
| Düşük derecede | — | — | — | 1/8 MIC | — | — |

* İki sayımın ortalaması olarak ml'de canlı bakteri sayısı.

** İki sayım farklı bulunmuş, deney tekrar edilmemiştir.

Tablo 2. Siprofloksasin ile *P.mirabilis* ve *P.aeruginosa* suşlarında alınan sonuçlar.

| | P.mirabilis | | | P.aeruginosa | | |
|-----------------|----------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 654 | 753 | 838 | ATCC 27853 | 15400 | 2313 |
| Başlangıçta | 6.5x10 ^{5*} | 5.0x10 ⁵ | 9.2x10 ⁵ | 5.0x10 ⁵ | 5.5x10 ⁵ | 2.5x10 ⁵ |
| 1/2 MIC | 5.0x10 ³ | <5.0x10 ² | 5.0x10 ³ | 2.2x10 ⁷ | 2.3x10 ⁷ | 3.7x10 ⁵ |
| 1/4 MIC | 7.0x10 ⁶ | 1.7x10 ⁶ | 3.0x10 ⁶ | 8.7x10 ⁷ | 8.5x10 ⁷ | 1.5x10 ⁷ |
| 1/8 MIC | 3.1x10 ⁸ | 3.0x10 ⁷ | 1.5x10 ⁸ | 1.4x10 ⁸ | 2.9x10 ⁸ | 7.0x10 ⁷ |
| Antibiyotiksiz | 6.0x10 ⁸ | 2.2x10 ⁸ | 6.5x10 ⁸ | 2.3x10 ⁸ | 1.7x10 ⁸ | 1.4x10 ⁸ |
| MIC (µg/ml) | 0.03 | 0.03 | 0.03 | 0.12 | 0.25 | 0.12 |
| MAC | 1/4 MIC | 1/4 MIC | 1/4 MIC | 1/2 MIC | 0.5-1 MIC | 1/2 MIC |
| MIC/MAC | 4 | 4 | 4 | 2 | <2 | 2 |
| Bakterisid etki | | | | | | |
| Belirgin | — | 1/2 MIC | — | — | — | — |
| Orta derecede | 1/2 MIC | — | 1/2 MIC | — | — | — |
| Düşük derecede | — | — | — | — | — | — |

* Tablo 1 alt yazısına bakınız.

Tablo 3. Siprofloksasin ile *S.aureus* ve *E.faecalis* suşlarında alınan sonuçlar.

| | S.aureus | | | E.faecalis | | |
|-----------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | ATCC 29212 | 1851 | 2018 | 59 | 60 | 71 |
| Başlangıçta | 2.5x10 ^{5*} | 1.5x10 ⁶ | 8.5x10 ⁵ | 5.0x10 ⁵ | 1.0x10 ⁶ | 1.8x10 ⁶ |
| 1/2 MIC | 5.2x10 ⁷ | 4.4x10 ⁴ | 1.0x10 ⁴ | 9.0x10 ⁶ | 8.5x10 ⁶ | 1.4x10 ⁶ |
| 1/4 MIC | 2.2x10 ⁸ | 2.4x10 ⁷ | 1.1x10 ⁷ | —** | 4.7x10 ⁷ | 9.2x10 ⁶ |
| 1/8 MIC | 3.1x10 ⁸ | 2.3x10 ⁸ | 1.0x10 ⁸ | — | — | 5.5x10 ⁷ |
| Antibiyotiksiz | 4.5x10 ⁸ | 2.6x10 ⁸ | 2.3x10 ⁸ | 1.4x10 ⁸ | 2.5x10 ⁸ | 1.7x10 ⁸ |
| MIC (µg/ml) | 0.5 | 0.5 | 0.25 | 2 | 4 | 4 |
| MAC | 0.5-1 MIC | 1/4 MIC | 1/4 MIC | 1/2 MIC | 1/2 MIC | 1/4 MIC |
| MIC/MAC | <2 | 4 | 4 | 2 | 2 | 2 |
| Bakterisid etki | | | | | | |
| Belirgin | — | — | — | — | — | — |
| Orta derecede | — | 1/2 MIC | 1/2 MIC | — | — | — |
| Düşük derecede | — | — | — | — | — | — |

* Tablo 1 alt yazısına bakınız.

TARTIŞMA

Kinolon grubu antibiyotikler de dahil olmak üzere genel olarak antibiyotiklerin MIC altındaki konsantrasyonlarının bakterisid etkileri ve yine bu konsantrasyonların bakterilerin üremeleri üzerine etkileri oldukça az incelenmiştir. Greenwood (8) ilk kinolonlardan nalidiksik asitin 1/4 MIC konsantrasyonunda bir *E.coli* suşunun üremesini kontrole göre belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Zhanel ve ark (18)

3'ü mukoid üreyen 10 *P.aeruginosa* suşunda 1/4 MIC'da 6 saatte kontrole göre üremede 1 log (% 90)'dan fazla, 1/8 MIC'da ise aynı sürede mukoid olmayan suşlarda 1 log kadar, mukoid suşlarda ise daha az azalma saptamışlardır. Araştırmacıların bulgularından 1/2 MIC'da 6 saatte mukoid olmayan suşlarda canlı bakteri sayısının ortalama % 27±34 oranında, mukoid suşlarda ise % 7±6 oranında azaldığı, suşlar arasında büyük fark olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlar iki suş için MAC değerinin 1/2 MIC olarak bulunduğu, inokulumda 0.5 logu bulan bakterisid etki saptanmadığı bulgularımızla çok uyumludur. Zhanel ve ark (18) siprofloksasinin sub-MIC'larda *P.aeruginosa* suşları üzerine konsantrasyon arttıkça uzayan antibiyotik sonrası etki gösterdiğini de bildirmişlerdir.

Siprofloksasinin sub-MIC'larda *E.coli*, *K.pneumoniae*, *P.mirabilis*, *S.aureus*, *E.faecalis* suşlarının üremeleri üzerine etkisi konusunda bir kaynağa rastlayamadık. Tablolarda görüldüğü gibi siprofloksasin 1/2 veya 1/4 MIC'larda bu bakteri türlerinden suşların 2 veya 3'ünün üremesini en az % 90 oranında inhibe etmiş, *K.pneumoniae* suşlarından birinde, *S.aureus* suşlarından ikisinde ve *P.mirabilis* suşlarından üçünde sub-MIC'larda değişik derecelerde bakterisid etki göstermiştir. Bu bulgularımız bir ölçüde antibiyotiklerin MIC ve MBC değerleri ile yapılan karşılaştırmalarından elde edilen sonuçlarla benzerlikler de göstermektedir. Örneğin MIC 90 değerlerinin karşılaştırılması ile siprofloksasin, stafilokoklara karşı, streptokok ve enterokoklara oranla daha etkili bulunmaktadır (5). Antibiyotikler bakterisid etkileri yönünden karşılaştırıldıklarında kinolonlar aminoglikozidler gibi çabuk bakterisid etki göstermektedirler. Bakterisid etkileri beta-laktamlardan ve vankomisinden daha hızlıdır (2, 12). Çalışmamızda siprofloksasin sub-MIC'larda 2 *S.aureus* suşuna orta derecede bakterisid etkili bulunurken, *E.faecalis* suşları üzerine herhangi bir bakterisid etki göstermemiştir. Bu çalışmada iki *S.aureus* suşu üzerine siprofloksasinin sub-MIC'larda gösterdiği bakterisid etki benzer şekilde yapılan başka bir çalışmamızda (10) penisilin-G, sefalotin ve vankomisin ile oluşmamıştır.

Siprofloksasinin sub-MIC'larda çeşitli bakterilerin morfolojisi üzerine etkileri çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Siprofloksasinin Gram negatif çomaklarda yoğun filaman ve vakuol oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (6, 11, 14). Diver ve Wise (4) siprofloksasinin MIC veya MIC'a yakın konsantrasyonlarında *E.coli*'nin filaman oluşturduğunu, yüksek konsantrasyonlarda ise ovoid hücreler meydana geldiğini göstermiş, filaman oluşumunun kloramfenikol ile önlenmesini ise filaman oluşması için RNA ve protein sentezinin gerektiği şeklinde yorumlamışlardır. Siprofloksasinin PBP'lere etkili olmadığından filaman oluşumunun mekanizması beta-laktamlardan farklıdır ve hücrenin DNA yıkımına karşı verdiği alarm (S.O.S.) cevabı ile hücre bölünmesini inhibe eden protein sentez edildiği, bu proteinlerin hücre bölünmesini önlemesi ile hücrelerde filamanlaşma oluştuğu ileri sürülmektedir (9, 13). Kinolon grubu antibiyotikler, Gram pozitif koklarda hücrelerin irileşmesine neden olmaktadır (7, 17).

Çalışmamızda siprofloksasin *S.aureus*'da kokların irileşmesine, *E.faecalis*'de kokların irileşmesine ve daha uzun zincir oluşumuna, Gram negatif çomaklarda ise, *P.aeruginosa*'da daha az olmakla beraber, uzun filamanlar ve bazen bakterinin 2 katına kadar kalınlaşmasına yol açmıştır.

Subinhibitör antibiyotik konsantrasyonlarında oluşan filaman veya iri bakterilerin bağışık serumlarında daha yüksek titrelerde aglutine olduğu, koloni oluşturan ünit olarak değil de bakteri kitlesi dikkate alınırsa genel olarak daha kolay fagosite edildiği, polimorf nüveli lökositlerin öldürücü etkisine ve serumun bakterisidal etkisine daha duyarlı oldukları, birçok defa yüzeylere adezyonunun, bazı enzim ve toksinleri oluşturma kabiliyetlerinin azaldığı gösterilmiştir (11, 15). Tüm bu etkiler ve sub-MIC'larda antibiyotiklerin bakteri üremesini yavaşlatmaları hatta bazı durumlarda bir ölçüde bakterisid etki göstermeleri, tedavide yararlı olabilecek etkileridir.

Bunun yanında antibiyotiklerin sub-MIC'lardaki etkileri her zaman yararlı yönde değildir. Bu konsantrasyonların dirençli bakteri mutantlarının seleksiyonunu sağlaması, dirençte rol alan beta-laktamaz gibi enzimlerin ve bakteri toksinlerinin oluşumunu indüklemesi, konjugasyonla direnç genlerinin aktarımını kolaylaştırması gibi zararlı etkilerinin de olabileceği unutulmamalıdır (3, 15).

KAYNAKLAR

1. Al-Asadi M J S, Greenwood D, O'Grady F: In vitro model simulating the form of exposure of bacteria to antimicrobial drugs encountered in infection, *Antimicrob Agents Chemother* 16: 77 (1979).
2. Craig W: Pharmacodynamics of antimicrobial agents as a basis for determining dosage regimens, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 12 (Suppl 1): 6 (1993).
3. Çokça F, Altay G: Subinhibitör antibiyotik konsantrasyonlarının bakterilerde direnç gelişimi üzerine etkileri, *Mikrobiyol Bült* 26: 333 (1992).
4. Diver J M, Wise R: Morphological and biochemical changes in *Escherichia coli* after exposure to ciprofloxacin, *J Antimicrob Chemother* 18 (Suppl D): 31 (1986).
5. Eliopoulos G M, Eliopoulos C T: Activity in vitro of the quinolones "DC Hooper, JS Wolfson (eds): *Quinolone Antibacterial Agents*, 2. baskı" kitabında s.161, Am Soc Microbiol, Washington (1993).
6. Furet Y X, Pechère J-C: Usual and unusual antibacterial effects of quinolones, *J Antimicrob Chemother* 26 (Suppl B): 7 (1990).
7. Georgopapadaku N H, Dix B A, Mauriz Y R: Possible physiological functions of penicillin-binding proteins in *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 29: 333 (1986).
8. Greenwood D: Differentiation of mechanisms responsible for inoculum effects in the response of *Escherichia coli* to a variety of antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 2: 87 (1976).
9. Hooper D C, Wolfson J S: Mechanisms of quinolone action and bacterial killing, "D C Hooper, J S Wolfson (eds): *Quinolone Antimicrobial Agents*, 2. baskı" kitabında s. 53, Am Soc Microbiol, Washington (1993).
10. Kaygusuz A, Töreci K: Çeşitli antibiyotiklerin subminimal inhibitör konsantrasyonlarının çeşitli bakteriler üzerine etkileri. 3. Penisilin G, sefalotin ve vankomisin ile *S.aureus* ve *E.faecalis* suşlarından alınan sonuçlar, *ANKEM Derg* 8: 385 (1994).
11. Lorian V, Gemmell C G: Effects of low antibiotic concentrations on bacteria: Effects on ultrastructure, virulence, and susceptibility to immunodefenses, "V Lorian (ed): *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 3. baskı" kitabında s. 493, Williams and Wilkins, Baltimore (1991).

12. Maple PAC, Hamilton-Miller JMT, Brumfitt W: Differing activities of quinolones against ciprofloxacin-susceptible and ciprofloxacin-resistant, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, *Antimicrob Agents Chemother* 35: 345 (1991).
13. Piddock L J V, Walters R N, Diver J M: Correlation of quinolone MIC and inhibition of DNA, RNA, and protein synthesis and induction of the SOS response in *Escherichia coli*, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 2331 (1990).
14. Sanders C C: Ciprofloxacin: In vitro activity, mechanisms of action, and resistance, *Rev Infect Dis* 10: 516 (1988).
15. Töreci K: Subinhibitör antibiyotik konsantrasyonlarının etkisi, *Klinikte Antibiyotik Kullanımı Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu*, İstanbul, 25 Kasım (1993).
16. Töreci K, Kaygusuz A: Çeşitli antibiyotiklerin subminimal inhibitör konsantrasyonlarının çeşitli bakteriler üzerine etkileri. 1. Amikasin ile alınan sonuçlar, *ANKEM Derg* 8: 368 (1994).
17. Yavuz S, Kuştimur S, Kocagöz T: Kinolon grubu antibiyotiklerin bakterilerin morfolojik yapılarına etkileri, *Mikrobiol Bült* 28: 210 (1994).
18. Zhanel G G, Crampton J, Kim S, Nicolle L E, Davidson R J, Hoban D J: Antimicrobial activity of subinhibitory concentrations of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* as determined by the killing curve method and the postantibiotic effect, *Chemotherapy* 38: 388 (1992).