ANKEM Derg 16 (No. 3): 382-384 (2002)

SİPROFLOKSASİN

Esin ŞENOL

Siprofloksasin, kinolon grubu antibakteriyel ajanların florlanmış kinolonlar, 4-kinolonlar, kinolon karboksilik asitler de denilen türevlerindendir.

Kinolon grubu antibiyotikler 1960'lardan beri kullanımda olup, bu gruptan kullanıma ilk giren ajan nalidiksik asittir. Daha sonra nalidiksik asit çekirdek yapısındaki kimyasal modifikasyonlarla binlerce kinolon türevi elde edilmiş, ancak bunlardan 10 kadarı klinik kullanım onayı almıştır. Florokinolonlar, nalidiksik asitten etkinlik ve farmakokinetik olarak üstünlüklerinin yanısıra daha az direnç gelişimine neden olan ajanlardır. Bu nedenle kullanıma girdikleri 1980'lerden itibaren, ilaç endüstrisi tarafından en çok ilgi görmüş antimikrobiyal ajanlar olmuş ve kullanım oranları kısa sürede hızla artmıştır.

Siprofloksasin de 1987 yılında kullanıma girdiği tarihten itibaren ABD'de en çok reçete edilen antibiyotik olmuştur.Dünyada 300 milyondan fazla hastada kullanılmıştır.Türkiye'de ise 1989 yılında kullanıma girmiş ve IMS verilerine göre 2001 yılı itibarı ile yaklaşık 4.5 milyon kutu reçetelenmiştir. Bu rakam ile ülkemizde oral antibiyotik pazarında en çok reçetelenen ilk 5 ürün arasında yer almaktadır.

Kinolonlar antimikrobiyal etkinliklerine göre 4 kuşak olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo). Siprofloksasin, 2.kuşak ajanlar içinde yer almakta olup, Gram-negatif pek çok bakteriye ve *Pseudomonas aeruginosa* 'ya en etkin ajandır. Ancak Gram-pozitif bakterilere, özellikle penisiline dirençli *Streptococcus pneumoniae*'ye ve anaerob bakterilere, kısıtlı etkinlik söz konusudur.

Siprofloksasin klinik önem taşıyan pek çok mikroorganizmayı içeren geniş spektrumu, üstün biyoyararlanımı, iyi doku geçişi, uzun yarı ömrü, genel olarak yan etkilerin azlığı nedeni ile çok çekici ve geleneksel olarak parenteral tedavi gerektiren pek çok infeksiyonun başlangıçtan itibaren veya ardışık olarak oral tedavisine olanak sağlıyan bir ajandır. Ancak bu özellikleri ajanın gereğinden fazla kullanımına neden olmaktadır. Çok sayıda infeksiyonda kullanım onayı olmakla birlikte, ilk seçilecek ilaç oldukları endikasyon sayısı oldukça kısıtlıdır. Yaygın kullanımla ilişkili en önemli sorun başlangıçta yavaş geliştiği gözlenen direncin giderek yaygınlaşması ve maaliyettir.

Siprofloksasin genel olarak florokinolanlarla aynı etki mekanizması, farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler göstermektedir. Ancak etki spektrumu, ve yan etkiler bakımından bazı farklılıklar bulunmaktadır. Florokinolonlar içinde en güçlü Gram-negatif antibakteriyal etkinliğe ve en iyi anti-psödomonal etkinliğe sahip olması, siprofloksasini ciddi infeksiyonların tedavisinde seçilecek ajan yapmaktadır.

Etki mekanizması: Tüm kinolonlar gibi bakteriyel topoizomerazlara etki ile DNA sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir. Gram-negatif bakterilerdeki birincil hedefi DNA giraz (topoizomeraz II), ikincil hedefi ise topoizomeraz IV iken, Gram-pozitif bakterilerde tam tersi söz konusudur.

Antimikrobiyal etkinlik: Siprofloksasin, tüm florokinolonlar gibi enterik Gram-negatif çomaklar da dahil aerobik Gram-negatif çomaklara oldukça düşük konsantrasyonlarda (≤1 mg/L) hatta in-vitro olarak diğer kinolonlardan daha düşük konsantrasyonlarda etkilidir. *Pseudomonas aeruginosa*'ya en etkili (MIC_{50}-MIC_{90}: 0.25- 1 mg/ml) kinolondur. İki nozokomiyal Gram-negatif patojen *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Acinetobacter calcoaceticus* ise değişken duyarlılık göstermektedir. Ayrıca *Mycobacterium, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae*'ya orta düzeyde ve *Legionella pneumophila*'ya ise oldukça etkilidir. Ofloksasin ile birlikte ikinci basamak antitüberküloz ajanlar arasında kabul edilmektedir. Gram-pozitif bakterilere etkinlik iyi olmamakla

Tablo. Kinolonların sınıflandırılması.

Birinci kuşak	**Üçüncü kuşak****
Nalidiksik asit	Levofloksasin
Oksolinik asit	Sparfloksasin
Sinoksakin	Gatifloksasin
İkinci kuşak	Grepafloksasin
Norfloksasin	**Dördüncü kuşak**
Siprofloksasin*	Travofloksasin
Enoksasin	Moksifloksasin
Lomefloksasin	
Ofloksasin	

*Pseudomonas için en potent kinolon

**Pneumococcus ve/veya anaerob erken kinolonlardan daha iyi.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Beşevler, Ankara.

birlikte, metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* (MSSA) ve *Staphylococcus saprophyticus* gibi koagulaz negatif (KNS) bazı stafilokoklara etkilidir. Aslında siprofloksasin klinik kullanıma girdiği ilk yılllarda metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)lara da etkili iken yaygın kullanım hızla direnç gelişimine yol açmıştır. Streptokoklar az duyarlıdır, enterokok duyarlılığı değişkendir, anaerob etkinlikleri ise yoktur.

Antibakteriyel etkinlik, aminoglikozidlerdeki gibi konsantrasyona bağımlıdır.

Ayrıca diğer florokinolonlar gibi, ilaç dozu ve kullanım süresi ile uzama eğilimi gösteren 1-2 saatlik bir postantibakteriyel etkinlik (PAE) söz konusudur.

Diğer antimikrobiyellerle kombinasyonda genellikle herhangi bir etkileşime yol açmamaktadır. Ancak yapılan çalışmalara göre, imipenem ve azlosilin ile siprofloksasin kombinasyonunu *P. aeruginosa* suşlarının % 30-50'sinde sinerjizm göstermektedir. Rifampisin ile kombinasyonları ise *S. aureus*'a antagonistik etki göstermektedir.

Direnç gelişimi: Direnç gelişimi kromozomal genlerde spontan mutasyonla olmaktadır. Mutasyon sonucu ya hedef enzim (DNA giraz) değişimi veya bakteriyel membranda geçirgenlik azalması sonucu direnç ortaya çıkmaktadır. Kinolonların yaygın kullanımı başlangıçta yavaş gelişen direncin yaygınlaşmasındaki en önemli nedendir. Direnç sorunu özellikle başlangıç MIC değerleri yüksek olan *P.aeruginosa* ve *S.aureus* gibi suşlarda sorun olmaktadır. Bugün *P.aeruginosa*'larda % 15-30' ulaşan, *S.aureus*'da ise genel bir direnç söz konusudur. Özellikle kronik infeksiyon, tekrarlayan ve uzun süreli kullanım, yabancı cisim varlığı, suboptimal konsantrasyonlarda kullanım direnç gelişiminde rol oynayan önemli faktörlerdir. Son yıllarda yayınlanan bildiriler başlangıçta İspanya'da, ancak sonraları diğer Avrupa ülkeleri ve ABD'de de hem toplumsal, hem nozokomiyal *Escherichia coli* suşlarında % 10-30'lara ulaşan bir direnci göstermektedir. Gene profilaktik olarak siprofloksasin kullanılan kanser hastalarında kan izolatı *E.coli* suşlarında da direnç bildirilmektedir.

Farmakokinetik ve dağılım: Siprofloksasinin oral biyoyarlanımı % 70 olup, intravenöz (İV) formulasyonlarının biyoyaralanımına eştir. Lineer bir emilim kinetiği göstermektedir. Oral alımdan 1-2 saat sonra pik plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Emilim antiasitler, alüminyum, kalsiyum, demir, çinko, magnezyum içeren preparatlarla azalır. Gıda alımı emilimini azaltmamakla birlikte serum tepe değerlerine ulaşma süresini geciktirebilir. Gastrik kanaldan hızla emilmesi ve yavaş elimine olması nedeniyle ortalama sistemik biyoyararlanımı % 85'tir. Serum yarı ömrü 4 saat olduğundan günde 2 kez kullanım mümkündür. Siprofloksasin, BOS hariç tüm vücut sıvıları ve dokularda geniş bir dağılım ve hücre içi de dahil pek çok dokuya çok iyi geçiş gösterir ve serum değerlerinin bile üzerinde konsantrasyonlara erişir.

Eliminasyonda hepatik biyotransformasyon da söz konusudur ve renal klirens toplam klirensin yarısıdır. Bu nedenle kreatinin klirensin 30 mL/dk. olduğu durumlar dışında doz ayarlaması gerekmez. Bir başka önemli nokta da transintestinal eliminasyon da söz konusu olduğundan dışkıda oldukça yüksek konsantrasyonlarda bulunmasıdır.

Yan etkiler: Siprofloksasin genellikle iyi tolere edilen bir ajandır. Yan etkiler genel olarak kinolon yapısı ile ilişkilidir. En sık gözlenen yan etkiler gastrointestinal sistemle ilişkilidir ve % 5 oranında gözlenir. İkinci sıklıkta, % 1-4 oranında santral sinir sistemine ilişkin baş ağrısı, baş dönmesi, uyku bozuklukları, ruhsal durum değişiklikleri gibi bulgularla karşılaşılmaktadır. Nöbet seyrek rastlanılan bir bulgudur ancak steroid-olmayan antiinflamatuvarlarla (NSAİ) ve teofilinle birlikte kullanım bu durumu tetiklemektedir.Allerjik reaksiyonlar (kaşıntı, ürtiker, fototoksisite) ve karaciğer fonksiyon testlerinde asemptomatik yükselmeler daha seyrek, % 1-2 sıklıkta karşılaşılan yan etkilerdir.

Yapılan in-vitro çalışmalar kinolonların kondrositlere toksik olduğunu göstermiştir. Hayvan çalışmaları da immatür hayvanlarda yük taşıyan eklem kıkırdaklarında hasar oluştuğunu göstermiştir. Bu nedenle puberte öncesi çocuklarda kullanımı kısıtlanmıştır.Ancak insan olgularında bunu kanıtlayan bir bulgu yoktur. Kistik fibrozisli 100,000 çocukta kullanılmış ve hiperimmün ya da kistik fibrozisle ilişkili artropati dışında bir bulguya rastlanılmamıştır.

İlaç etkileşimleri: Siprofloksasin teofilinin toplam klirensini azaltmaktadır; bu nedenle birlikte kullanım zorunluluğunda teofilin toksisitesine yol açabileceği unutulmamalıdır. Ayrıca kafein metabolizmasını da inhibe etmektedir. Varfarin, simetidin ve siklosporin klirensinde de azalmaya neden olabilmektedir.

Siprofloksasinin klinik kullanım endikasyonları: Klinik kullanımda pek çok infeksiyon için onay almış olmakla birlikte, seçilecek ilaç olduğu çok az sayıda durum bulunmaktadır. Bunlar ise;

1. *Salmonella* ve *Shigella* spp.
2. *Legionella* spp.
3. *Bartonella henselae* (kedi tırmalaması basili)
4. *Campylobacter jejuni* olarak belirtilmektedir.

Bu durumlar dışında kalan tüm endikasyonlarda daha ucuz ve aynı derecede etkili bir ajanın olup olmadığını kendimize sorduktan sonra siprofloksasin kullanımına karar vermemiz gerekmektedir.

Önemli klinik kullanımları;

1. Üriner sistem infeksiyonları (ÜSİ); Alt ÜSİ'da, 3 günlük kullanım trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ), üst ÜSİ'de 7-10 günlük kullanım standart tedaviler ile eşit etkinliktedir. TMP-SMZ direncinin % 20'nin üzerinde olduğu durumlarda ilk seçimdir. Özellikle *P.aeruginosa*'ya bağlı komplike ÜSİ ile bakteriyel prostatitte seçilecek ajandır.

2. Gonore; tek doz oral tedavide komplike olmayan üretral gonorede seçilecek ajandır. Ancak direnç artışı konusunda bildirimler bulunmaktadır.

3. Gastrointestinal infeksiyonlar ve turist ishali; *Helicobacter pylori* ve *Clostridium difficile* dışında tüm gastrointestinal infeksiyon etkenlerine etkilidir. Diğer seçeneklere yaygın direnç nedeniyle *Shigella* infeksiyonları ile tifoda seçilecek ajanlardandır. Ancak florokinolon dirençli *Salmonella* gastroenteritleri ve artan *Campylobacter* spp. direnci konusunda dikkatli olunmalıdır. Turist ishali profilaksi ve tedavisinde de kullanılmaktadır.

4. Alt solunum yolu infeksiyonları (ASYİ); Gram-pozitif etkinlikleri sınırda olduğundan toplumdan edinilmiş pnömonilerde kullanılmamalıdır. Ancak nozokomiyal pnömoniler, kistik fibrozis ve kronik bronşit akut alevlenmelerinde etkinlik gösterilmiş ve onaylanmıştır. Ayrıca *Legionella* pnömonilerinde de ilk seçilecek ajandır.

5. Osteomiyelit; Duyarlı Gram-negatif etkenlere bağlı osteomyelitlerde ve *P.aeruginosa*'ya bağlı malign otitis eksternada tercih edilecek ajandır.

6. Diğer; Diyabetik ayak ve intraabdominal infeksiyonlarda metronidazolle kombine kullanılabilir. Ayrıca nötropenik hastalarda profilakside ve menengokokal taşıyıcılığın giderilmesinde, çoğul dirençli tüberküloz olgularında kullanım söz konusudur.

Son yayınlanan IDSA rehberinde düşük riskli nötropenik hastalarda amoksisilin/klavulanatla kombine kullanımı önerilmektedir. Bunun dışında geleneksel olarak parenteral tedavi edilen diğer ciddi infeksiyonların başlangıçtan itibaren veya ardışık oral tedavisinde hasta uyumu ve maaliyete etki çalışmaları da sürdürülmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar ciddi infeksiyonların siprofloksasin ile oral tedavisinin ilaç maaliyetlerinde % 40-80 civarında bir azalma sağlasığını göstermektedir.

Son olarak biyolojik savaşta kullanılan *Bacillus anthracis* sporları ile temas sonrası profilakside de ilk seçenek olarak gündeme gelmiştir.

Sonuç olarak, siprofloksasin tüm bu özellikleri ile günlük uygulamada karşılaştığımız pek çok infeksiyonda tanısal çabaya bile gerek kalmaksızın, yaygın bir şekilde ampirik kullanılan çok çekici bir ajan olarak tedavideki yerini almaktadır. Ancak, gerçek kullanım endikasyonları ile kısıtlı kullanılmadıkça tüm bu özelliklerine karşın direnç gelişimi ve artan maaliyet nedeni ile giderek artan sorunlarla karşılaşmamız ve ciddi infeksiyonların oral tedavisine olanak sağlayan böyle bir ajandan yoksun kalmamamız kaçınılmaz olacaktır.

KAYNAKLAR

1- Gibert CL, Seiler M, Joe L, Smith MA, Gordin F: Intravenous and oral ciprofloxacin in the therapy of serious infections, *Diag Microbiol Infect Dis 13:*173 (1990).

2- Hooper DC: Quinolones, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases,* Fifth ed." kitabında s. 404, Churchill Livingstone, Philadelphia (2002).

3- O'Donnell JA, Gelone SP: Fluoroquinolones, *Infect Dis Clin North Am 14:*489 (2000).

4- Oliphant CM, Green GM: Quinolones. A comprehensive review, *Clin Pharmacol 65:*455 (2002).

5- Walker RC: The fluoroquinolones, *Mayo Clin Proc 74:*1030 (1999).

6- Webster A,Gaya H: Quinolones in the treatment of serious infections, *Rev Infect Dis 10 (Suppl 1):*225 (1988).