

Yeni Antibiyotiklerin (Sefuroksim Aksetil, Roksitromisin, Azitromisin, Siprofloksasin) Farmakokinetik ve İstenmeyen Etki Açısından Özellikleri

Lütfiye Eroğlu

Tedavide antimikrobik drog seçimini belirleyen belli başlı üç faktör bulunmaktadır (Tablo 1):

Tedavi seçiminde infeksiyona neden olan mikroorganizmaların etyolojisi, droglara duyarlılığı, konakçının immün işlevlerinin durumu, infeksiyon yeri, emilim ve atılım organlarının sağlığının yansırı antimikrobik ajanın farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, yarar/zarar, yarar/maliyet oranı gözönüne alınmalıdır.

Sefuroksim Aksetil

Oral antibiyotikler kullanım kolaylığı ve maliyet açısından parenteral preparatlara karşı üstünlük taşımaktadırlar. İlk oral sefalosporinler 1. kuşak üyeleri olup, antibakteriyel aktiviteleri sınırlı olduğundan diğer kuşaklardan oral preparatlar geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu yollardan biri de ana drogdan esterli türevler hazırlayarak emilimi kolaylaştırmaktır (Tablo 2). 1. kuşak oral sefalosporinlerin emilimleri oldukça iyi, plazma yarılanma ömürleri düşüktür. Kan beyin engelini aşmaları ise güçtür. 3. kuşak oral sefalosporinler göreceli uzun plazma yarılanma ömürleri, oldukça düşük toksisite ve kan beyin engelini aşmaları yönünden diğer kuşak üyelerine karşı üstünlük taşımaktadırlar (1).

3. kuşaktan sefiksime % 50 oranında emilen, biyoyararlanımı % 20-25 arasında değişen, yarılanma ömrü diğerlerine göre oldukça uzun (~ 3 saat) ve serebrospinal sıvıda yeterli inhibitör yoğunlukta bulunabilen bir antibiyotiktir (2). Plazma yarılanma ömrü yaşlılarda uzamaktadır.

İstenmeyen etkilerinin başında diyare veya gevşek feçes

gelmektedir ki bu olasılıkla emilemeyen sefiksimden kaynaklanır. İstenmeyen etkiler yaşlılarda ve çocuklarda daha sık ve şiddetlidir (2).

Sefalosporinlerin esterli türevlerinden tedavide yaygın kullanılan sefuroksim aksetildir.

İkinci kuşak sefalosporinlerden olan sefuroksim sodyum ağız yolu ile ancak % 1 oranında emilebildiğinden oral preparatını hazırlama araştırmaları sonucunda prodrug sefuroksim aksetil bulunmuştur. Sefuroksim aksetil, sefuroksimdeki C₄ pozisyonuna asetoksietilester bağlanması ile oluşur. Klinik olarak etkin olabilmesi için bu asetil grubunun hidrolize uğraması gerekmektedir. Bu hidroliz kanda, karaciğerde ve intestinal mukozada yaygın olarak bulunan nonspesifik esterazlar tarafından yaklaşık 3.5'da gerçekleştirilir (3). Esterazların aktiviteleri türe göre değişiklik göstermektedir (3).

Sefuroksim aksetilin biyoyararlanımı % 30-55 arasında değişmektedir. Bu düşük biyoyararlanımı iyileştirmek için formülasyon çalışmaları yapılmaktadır (1).

Sefuroksim lezzeti kötü olduğu için farmasötik biçim olarak film kaplı tabletler yeğlenmektedir. Ancak bu preparatların mide ortamında çözünmez jel oluşturma olasılıkları bulunmaktadır. Midenin asid ortamında dayanıklı olan sefuroksim aksetil, barsakta luminal esterazlar tarafından hızla sefuroksime dönüştürülür. Sefuroksim fizyolojik pH'larda anyon durumunda olduğundan lipid çözünürlüğü ve dolayısı ile emilimi yok denecek derecede düşüktür. Ancak yiyeceklerden hemen sonra alınırsa biyoyararlanım % 25-70, serum yoğunluğu % 25-87 oranında artabilir. Yiyeceklerin esterazları basıkadıkları düşünülmektedir (3). Biyoyararlanımın yiyeceklerle bağlı olması doğal olarak sefuroksim aksetilin düzenli serum düzeyi sağlanması olasılığına kuşku düşürmektedir. So-

Tablo 1. Antimikrobik Drog Seçimi

İNFEKSİYON	
KONAK	DROG
DROG	
* FARMASÖTİK BİÇİMİN ÖZELLİKLERİ	
* FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLER	
Emilim	
Dağılım	
Metabolizma	
Atılım	
* FARMAKODİNAMİK ÖZELLİKLER	
Etki biçimi	
Güvenilirlik	
* YARAR/MALİYET ORANI	

Tablo 2. Oral Sefalosporinler

Kuşak	Antibiyotik	Emilim %	Doruk yoğunluk µg/ml	t 1/2 (saat)
1	Sefaleksim*	60-100	18	0.6-1.3
1	Sefradin*	90-100	15-19	1.0
1	Sefadroksil*	90-100	9-15	1.3-1.5
2	Sefaklor*		12	0.6-0.9
3	Sefiksime	50	3.9	3.0
3	Sefitibuten		11.6	1.5-2.1
Esterli Türevler				
2	Sefuroksim*	30-400	4	0.9-1.4
3	Sefetamet	30-40	10.4	1.9
3	Sefpodoksime		1.7-3.0	1.8-1.9

* Ülkemizde bulunan

İstanbul Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul
4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (18-20 Eylül 1990, Diyarbakır) bildirilmiştir.

Tablo 3. Sefuroksim Aksetil'in İstenmeyen Etkileri

- * SİNDİRİM SİSTEMİ
 - Bulantı, kusma
 - Nonspesifik diyare
 - Clostridium difficile* ilintili diyare
- * İMMÜNÖLOJİK REAKSİYONLAR
 - Aşırı duyarlılık
 - Deri reaksiyonları, ürtiker, kaşıntı
 - Drog ateşi
 - Anafilaksi
 - Penisilinler ile çapraz reaksiyon
- * HEMATOLOJİK REAKSİYONLAR
 - Eosinofili
 - Trombositoz
 - Lökopeni
 - Coombs testi pozitifliği
 - Hemolitik anemi
- * KOAGÜLOPATİLER
 - Trombositopeni
 - Trombosit işlevinde bozulma
 - Hipoprotrombinemi
 - Fekal Florada değişiklik
 - Protrombin sentezinde değişiklik
- * HEPATOTOKSİSİTE
 - Transaminaz/alkalen fosfataz artışı
- * NEFROTOKSİSİTE
- * MİKROBİYOLOJİK
 - Klinik süper infeksiyonlar
 - Ekolojik etkiler
- * ETKİLEŞİMLER
 - Tanı testleri
 - Alkol
 - Diğer beta-laktamlar
 - Antikoagülanlar
 - Aminoglikozidler ve diüretikler

runlardan biri hasta/çevresinin ilacı yiyeceklerle birlikte kullanmaya duyarlılık gösterip gösteremeyeceği, diğeri de hasta ve çocukların yeterli yiyecek alıp almayacaklarıdır (3). Ayrıca hasta çocuk ve yaşlılarda biyoyararlanıma ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

Sefuroksim aksetil kanda sefuroksim biçiminde bulunmakta ve plazma proteinlerine % 33 oranında bağlanmaktadır. Plevra sıvısı, spuium, kemik, sinovyal sıvı, göz sıvısında dağılır. Beden doku ve sıvılarında yoğunluğu infeksiyonun yerine, infeksiyon ile tedavinin başlaması aralığına vb. bağlıdır (4).

Plasentayı aşabilir ve süte geçebilir. Ancak normal koşullarda kan beyin engelini aşmamaktadır. Plazma yarılanma ömrü 70 dakika olup değişmeden büyük ölçüde glomerüler filtrasyon ve tubuler sekresyon ile atılır. Safrada az miktarda

Tablo 4. Azitromisin

- * Oral Biyoyararlanımı % 37
- * Asid ortamda eritromisinden daha dayanıklı
- * t 1/2 = 11-14 saat
- * ∞_1 asid glikoproteine bağlanırlılığı % 50
- * Doku/serum yoğunluğu oranı 10/100
- * Doku t 1/2 = 2-4 gün

bulunmasına karşın idrardaki yoğunluğu yüksektir (4).

Başlıca istenmeyen etkileri arasında sindirim sistemine ilişkin yakınmalar yer almaktadır (Tablo 3). *Clostridium difficile*'nin üremesini hızlandırır. Ancak bu etki amoksisilin klavulanat veya sefaklardan daha fazla değildir (2).

Roksitromisin

Makrolid grubu antibiyotikler 1952'den beri tedavide kullanılmaktadır. Eritromisin bu grubun en yaygın kullanılan üyesidir. Eritromisinin pekçok tuz ve ester biçimi sentezlenmesine karşın bazı olumsuz yanları hala giderilmemiştir. Bu olumsuz özellikleri yenmek için 14'den fazla yeni makrolid üyesi denenmektedir. Araştırmalar eritromisinin antibakteriyel spektrumunu geliştirmeye ve farmakokinetik özelliklerini iyileştirmeye yöneliktir.

Eritromisinin farmakokinetik açıdan zayıf yanları arasında biyoyararlanımının düşük olması, kandaki yoğunluğunun düzensizliği, midenin asid ortamında dayanıksızlığı ve plazma yarılanma ömrünün kısa olması (2 saat) sayılabilir. Yeni makrolidler bu sorunlara bir ölçüde çözüm getirmişlerdir. Yeni üyeler içinde en umut vaat edenler azitromisin ve roksitromisindir.

Azitromisin, makrolid aglikon halkasında azot atomu taşıyan azalid diye bilinen bir sınıftandır. Farmakokinetik özellikleri Tablo 4'de özetlenmiştir (5).

Roksitromisin, eritromisine benzer antibakteriyel aktivitede, eritromisinin eteroksim türevi olup, prototip drogdan daha üstün farmakokinetik özellikler taşımaktadır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada (6) eritromisin ve roksitromisinin farmakokinetik özellikleri özetlenmiştir (Tablo 5).

Roksitromisinin hem doruk yoğunluğunun hem de eğrinin altında kalan alan üzerinden biyoyararlanımının eritromisinden anlamlı biçimde yüksek olduğu görülmektedir. Yiyecek bu parametreleri farklı biçimde etkilemektedir. Droglar eğer yemek sırasında ya da yemekten hemen sonra alınırlarsa biyoyararlanım % 25-50 oranında düşmekte, doruk yoğunluğa ulaşma süresi eritromisin stearatta değişmezken diğerlerinde 6-7 saate kadar uzamaktadır.

Droglar yemekten 15-60 dakika önce alındıklarında biyoyararlanımda değişme görünmemektedir.

Makrolid antibiyotikler plazma proteinlerine değişik oranlarda bağlanmaktadır. Bu bağlanma başlıca ∞_1 asid glikoproteinedir ve eritromisin için % 72, roksitromisin için % 96'dır (5). Roksitromisinin bağlanması doyurulabilir biçimdedir ve drog serum düzeyi 4 mg/L'i aşınca bağlanmada doyma olur. Diğer deyişle drogun serbest miktarı artar. Bu bölümü eliminasyona elverişli olduğu için roksitromisinin eğrinin altında

Tablo 5. Eritromisin ve Roksitromisin'in Farmakokinetik Özellikleri

Antibiyotik	Doz (mg)	Doruk yoğunluğa ulaşma süresi (saat)	Doruk yoğunluk mg/L	EAA mg/S/L
Eritromisin stearat	500	1-3	0.5-2.9	7.5
Eritromisin baz	500	1-5	1.9-3.8	5.8-11.2
Roksitromisin	125	1-3	5.4-7.9	53-81

EAA: Serum yoğunluğu zaman eğrisinde eğrinin altında kalan alan; S:Saat

da kalan alan, bir başka söylemde bedende bulunan miktarı dozun artışı ile koşutluk göstermez (6). Roksitromisinin total serum düzeyi 3.3'den 8.4 mg/L'e yükseldiğinde serbest bölüm % 4.3'den % 13.4'e yükselir. Eritromisinde de bu doyma olayı olmasına karşın onun proteine bağlanırlığı düşük olduğundan klinik açıdan anlam taşımamaktadır.

Roksitromisin karaciğerde metabolik değişime uğramakta ama asıl, değişmeden % 53'ü feces, % 13'ü solumum havası, % 7'si idrar ile atılmaktadır. Roksitromisin'in en önemli üstünlüğü plazma yarılanma ömrünün yaklaşık 10-12 saat olmasıdır. Bu, kullanım açısından kolaylık sağlamaktadır. Kararlı kan düzeyine 3-4 günde ulaşmaktadır (7). Eritromisin gibi kan beyin engelini aşmadığından serebrospinal sıvıda önemli miktarda bulunmaz. Süte geçen miktarı % 0.05 gibi ihmal edilecek düzeydedir (7). Plasentayı da kolay aşmaktadır (8).

Dokulara dağılım oldukça iyidir. Hem eritromisin hem de roksitromisin tonsillerde serumdaki düzeylerinde bulunurlar. Yaklaşık 100'ün üstünde hastada yapılan bir çalışmada roksitromisinin streptokoksik farenjitin eradikasyonunda eritromisine seçenek olamayacağı ve farenjial dokudaki düzeyinin göreceli düşük olmasının (dokuda 0.16, serumda 0.23) bunun bir ölçüde sorumlusu olduğu belirtilmiştir (2).

Akciğer dokusunda eritromisinden yüksek yoğunlukta bulunmakla birlikte, eritromisinin doku/serum düzeyi oranı daha yüksektir (6). Benzer sonuçlar diğer dokular için de geçerlidir.

Makrolid grubu antibiyotiklerin önemli özelliklerinden biri de hücre içinde birikebilmeleridir. Pka değeri 9.2 olan roksitromisin Pka değeri 8.8 olan eritromisine göre çeşitli fagositik hücrelerde özellikle lizozomal fraksiyonda önemli ölçüde birikmektedir (9). Bu özellik hücre içine giren bakterilerin yok edilmesinde önemli bir üstünlük sağlamaktadır.

Yaşlı bireylerde (60-79 yaş) roksitromisinin plazma yarılanma ömrü 17-36 saat arasında değişmekte hem serum doruk yoğunluğu (t 1/2) hem de eğrinin altında kalan alan artmaktadır (6). Çocuklarda 25 mg/kg doz roksitromisin verildiğinde t 1/2 20 saate kadar uzamaktadır. Uzamanın çocuklarda dağılım hacminin büyük olmasından kaynaklandığı öne sürülmektedir (10).

Böbrek yetmezliği durumlarında eritromisinin t 1/2'si değişmediği halde roksitromisinininki 10-26 arasında değişmekte, alkolik karaciğer hastalığında ise eritromisinin t 1/2'si % 60 oranında artarken, roksitromisinininki 19-36 saat arasında kalmaktadır (6).

Drog etkileşimleri açısından roksitromisin eritromisine göre biraz daha güvenlidir. Çünkü drogların biyotransformasyonunda başlıca rolü oynayan sitokrom p450 enzim sistemi üzerine, eritromisin gibi güçlü inhibitör etki göstermemektedir (11). Bilindiği gibi eritromisin, karbamazepin, digoksin, teofilin ve kortikosteroidler ile önemli etkileşimler gösterir (6,11). Eritromisin teofilin t 1/2'sini % 15 oranında artırmaya karşılık roksitromisin % 8 oranında artırmaktadır (6). Ama yine de iki drogun birlikte kullanıldığı durumlarda teofilin düzeyinin izlenmesi yerinde olur (6). Roksitromisinin karbamazepin ile etkileşimi bulunmamaktadır (12).

Roksitromisin ω_1 asid glikoproteine bağlanan droglar ile etkileşmektedir ve bunun en belirgin örneği disopiramid ile etkileşimdir (13). Lidokain ile olan etkileşimi zayıftır (7).

Eritromisinin kullanımını sınırlayan özelliklerinden başlıcası istenmeyen etkileri, özellikle sindirim sistemine ilişkin olanlarıdır. Eritromisinin karaciğeri haraplayıcı etkisi ise en fazla estolat tuzu ile görülmektedir. Deneysel bir çalışmada karaciğer hücre haraplanmasının indeksi olarak LDH ve GOT alınarak roksitromisin, eritromisin baz ve eritromi-

Tablo 6. Roksitromisin'in İstenmeyen Etkileri

- * SİNDİRİM SİSTEMİ: Bulantı, abdominal ağrı, diyare, kusma, konstipasyon, dispepsi, anoreksiya, oral kandidoz, melena
- * DERİ: Ürtiker, döküntü, kaşıntı, ekzema
- * SİNİR SİSTEMİ: Uyuklama, kulak çınlaması, baş dönmesi, başağrısı
- * GENEL DURUM: Zayıflık, bitkinlik
- * DİĞERLERİ: Göz bozuklukları, vajinal kandidoz
- * HEPATİK HARAPLANMA

sin estolat incelenmiştir. Roksitromisinin GOT üzerine etkisi eritromisin estolatdan az, ama baza eşdeğerdedir. LDH kriter alındığında estolat kadar toksik görünmekte, eritromisin bazdan 2-6 kez daha hücre membranını haraplayıcı etki göstermektedir.

Roksitromisin ile tedavide % 4-5 oranında istenmeyen etki görülmektedir (14). Eritromisinde olduğu gibi istenmeyen etkilerin başında sindirim sistemine ilişkin yakınmalar yer almaktadır (Tablo 6). Ancak sindirim sistemine ilişkin yakınmalar eritromisine göre daha az şiddettedir (14).

Makrolid grubundan josamisin, klaritromisin, spiramisin ile eritromisinde olduğu gibi drog etkileşim görülmemektedir. Bu droglardan josamisinin t 1/2'si ortalama 1.5-2 saat, spiramisinininki 7 saattir.

Siprofloksasin

Yapıca 60'lı yıllarda keşfedilen nalidiksik aside benzeyen fluorokinolon ailesine katılan üye sayısı giderek artmaktadır. Günümüzde kullanılan kinolonların hepsi 6-Fluoro 7-piperazin yapısındadırlar ve N₁ de bir takı taşırlar. Ayrıca 3'de karboksil, 4'de keto, 8'de ise karbon veya azot bulunur. Kinolonların antibakteriyel aktivitesi için 3 ve 4 nolu atomların durumu değişiklik göstermemelidir. N₁ ve 7 atomdaki ekler hem mikrobiyolojik aktiviteyi hem de farmakokinetik özellikleri değiştirirler. Piperazin grubunda metil kökü olması emilimi artırır (15).

Hemen tüm fluorokinolonların ağız yolundan emilimleri iyidir. İçlerinde en az emileni norfloksasindir. Enoksasinin emilimi ise değişkendir. Ofloksasinin serum düzeyi de bireysel farklılıkları gösterir (16).

Doruk yoğunluğa açken 1-2 saat, tokken 2 saat içinde ulaşılır. Doz ile serum düzeyleri arasında doğrudan bir ilişki söz konusudur. Ancak siprofloksasinde biyoyararlanımın dozdan bağımsız olduğunu öne süren çalışmalar da vardır (11). Kinolonların biyoyararlanımları genel olarak % 83-96 arasında değişmekle birlikte siprofloksasinin biyoyararlanımın % 70 olduğu öne sürülmektedir (17). Olasılıkla siprofloksasin karaciğeri ilk geçişte bir miktar metabolize olmaktadır (first pass metabolism). Ancak yüksek serum düzeyi mutlaka yüksek antibakteriyel etkinliği işaret etmemektedir. Çünkü intrinsik antibakteriyel güç (minimum inhibitör konsantrasyon) ve bakterileri öldürme hızı farklıdır. Bu nokta gözönüne alındığında siprofloksasinin serum düzeyinin düşük olmasına karşın güçlü antibakteriyel ajan olması anlaşılabilir (17).

Kinolonlar plazma proteinlerine önemli ölçüde bağlanmazlar (17). Bütün yeni fluorkinolonlar bedende iyi dağılırlar. Hücre içi yoğunlukları hücre dışı sıvılara göre daha yüksektir (11). Siprofloksasin nötrofillerde serumdaki düzeyinin 4-7 katı miktarda bulunurken, pefloksasin fagositlere oldukça düşük oranda penetre olur (17).

Tablo 7. Fluorokinolon'ların Farmakokinetik Özellikleri

Antibiyotik	Proteine bağlanma	Doruk mg/L Doz=500 mg	Biyoyararlanım %	t 1/2	Atılım (%)		
					Ana drog	Metabolize olma	Safra/feçes
+Siprofloksasin*	35	2	85	3-4.5	30-60	10	15-20
Difloksasin	42	5	-	26	10	20	BY
Enoksasin*	43	2.5	90	4-6	50-55	15	?
Fleroksasin	23	5	96	10	60-70	10	BY
Nalidiksik asid	90	0.3	-	1.5	5	90	BY
Norfloksasin	15	2	80	3-4.5	20-40	20	30
Pefloksasin*	25	7.5	83	6-14	5	55	BY
+Ofloksasin*	8-30	8.5	85-95	3-7	70-90	5-10	3

BY= Bilgi yok, *Parenteral preparat, + Ülkemizde bulunan

Genel olarak dokulardaki yoğunluklar beyin dışında serumdaki yoğunluklarından fazladır. Beyine en fazla ulaşabilen pefloksasin ardından ofloksasindir. Siproflaksasinin göz sıvısına ve lens dokusuna ulaştığı gösterilmiştir (11). Kemik dokusunda serumdaki düzeylerinin altında bulunmaktadır (11). Kinolonlar tükrük ve lakrimal salgılarda, nasal mukozada ve bronşiyal epitel dokusunda yüksek yoğunlukta bulunurlar.

Farmakokinetik özellikleri cinsiyetten bağımsızdır. Plazma yarılanma ömürleri 1-26 saat arasında değişmektedir (17). Bedenden eliminasyonları başlıca karaciğerde metabolize olarak veya değişmeden ya da metabolitlei biçiminde idrar yolu ile atılmaktadır. Siprofloksasin önemli ölçüde safra yolu ile de atılır. İdrardan ise glomerüller filtrasyon ve tubuler sekresyon ile atılırken, fleroksasinin eliminasyonu glomerüller filtrasyon yoluyla (17). Siprofloksasin, enoksasin, norfloksasin oksokinolonlara dönerler. Norfloksasin, pefloksasinin metabolitidir. Metabolitlerin çoğunun antibakteriyel aktiviteleri vardır. Safrada siprofloksasin ve enoksasin serum düzeylerinin 10 katı kadar bulunabilirler (11). Zaman içinde kinolonların t 1/2'sinin uzaması enterohepatik dolaşımından kaynaklanabilir (11).

Ofloksasin için renal, pefloksasin için hepatik, siprofloksasin, norfloksasin, enoksasin, fleroksasin ve lomefloksasin için her iki yol da önemlidir. Renal yetersizlikte ofloksasinin t 1/2'si belirgin bir biçimde artarken diğerleri-

nin ki ancak 2 katı yükselmektedir. Bu nedenle çoğunlukla doz değiştirmeye gerek kalmamaktadır. Ancak yaşlılarda ihtiyatlı olmak gerekebilir. Ofloksasin de ise doz aralığının birkaç katına çıkarmak ve dozu azaltmak yerinde olur (15).

Renal yetersizliğin tabiatı da önemlidir. Tubulointerstitial bozukluk tubuler sekresyonu bozarken, glomerüllonefrit glomerüller filtrasyonu bozar (18). Şiddetli böbrek yetersizliğinde idrar siprofloksasin yoğunluğu düştüğünden, üriner infeksiyonlarda doz 8 saatlik aralıklarla verilmelidir.

Karaciğer işlevlerinde azalma siprofloksasinin t 1/2'sini hafif derecede uzatmakta ve serum düzeyini biraz yükseltmektedir (17). Pefloksasinin t 1/2'si yaklaşık % 200 aratmakta norfloksasinde değişiklik olmamaktadır (11). Bir eliminasyon yolunun kapalı olması diğerini uyardığından olasılıkla böbrekler ile karşılanmaktadır (11).

Diğer antibiyotik grupları ile örneğin aminoglikozidler ile karşılaştırıldığında fluorokinolonlar göreceli emniyetlidirler. Terapötik koşullarda yaşamsal tehdit yapacak organ toksisiteleri yoktur. Bununla birlikte bu grubun da bazı istenmeyen etkileri vardır ve kullanılmadan önce yarar/zarar oranları değerlendirilmelidir (Tablo 8). Sindirim sistemine ilişkin belirtiler hemen tüm kinolonlarda aynı sıklıktadır. Fizyolojik floraya etkileri diğer geniş spektrumlu antibiyotiklere göre daha azdır (19). Kinolonların önemli istenmeyen etkileri arasında santral sinir sistemi üzerine olanlar yer almaktadır. Nörotoksikite başlangıçta belirtilenlerden daha sık ve şiddetlidir. Artropati bu grubun çocuklarda kullanımını kısıtlayıcı bir özelliktir (19,20).

Kinolonların pekçok drog ile etkileşimleri söz konusudur

Tablo 8. Fluorokinolon'ların İstenmeyen Etkileri (% 4.4-16.5)

- * SİNDİRİM SİSTEMİ: Bulantı, kusma, abdominal ağrı, anoreksiya, diyare, *Clostridium difficile* ilintili kolit
- * SANTRAL SİNİR SİSTEMİ: Uyku düzensizlikleri, baş ağrısı, sersemlik, ajitasyon, anksiyete, depresyon
- Teofilin + Enoksasin/siprofloksasin: konvülsiyonlar
- * DERİ: Döküntü, ışığa duyarlılık
- * HEMATOLOJİK: Lökopeni, anemi
- * NEFRO TOKSİSİTE: İnterisyel nefrit, hematüri, kristalüri (Siprofloksasin, norfloksasin)
- * BİYOKİMYASAL: Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulmalar, trigliserid, kolesterol ve ürede artış, hiperürisemi
- * ARTHROPATI
- * Görme, tad, koku alma bozuklukları

Tablo 9. Fluorokinolonlar: Drog Etkileşimleri

- * ÇOK DEĞERLİ KATYONLAR (Mg, Ca, Fe, Al, Zn) KINOLONLARIN EMİLMELERİNİ AZALTIRLAR
- * TEOFİLİN: En belirgin ENOKSASIN ile, sırasıyla SİPROFLOKSASİN, NORFLOKSASİN, PEFLOKSASİN TEOFİLİN SERUM DÜZEYİ YÜKSELİR
- * KAFEİN: EKSTASYON
- * ANTİKOLİNERJİKLER: KINOLONLARIN EMİLMİ YAVAŞLAR
- * H₂ BLOKERLERİ: EMİLMİ YAVAŞLATIRLAR
- PEFLOKSASİNİN t1/2'sini UZATIRLAR
- * NONSTERÖİD ANTİİNFLAMATUARLAR
- FENBUFEN + ENOKSASİN = KONVÜLSİYON

(Tablo 9). Bu etkileşimlerin büyük bir bölümü klinik açıdan önemlidir. Örneğin teofilin tedavisindeki hastalara kinolon grubu eklendiğinde kan teofilin düzeyi mutlaka izlenmelidir (21,22).

Kaynaklar

1. Neu HC. Antibacterial therapy: Problems and promises (Part I). *Hosp Prac* 1990; 15: 63
2. Jones RN. New oral antimicrobial agents, *Curr Opin Infect Dis* 1989; 2: 367
3. Kelsey MC, A review of the pharmacokinetics and side effects of cefuroxime axetil. In: A.M. Emmerson (ed) "The management of lower respiratory tract infections with cefuroxime axetil" 1987. s.25
4. Davey PG, Lang C. Pharmacokinetics of cefuroxime axetil and a review of the relationship between antibiotic tissue penetration and efficacy. In: I. Phillips (ed) *Issues in the treatment of upper respiratory tract infections*, 1988. s. 7
5. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azithromycin in human serum and tissues. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (suppl A): 73
6. Nilsen OG. Comparative pharmacokinetics of macrolides. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl B): 81
7. Polk RE. Drug-drug interactions with ciprofloxacin and other fluoroquinolones *Am J Med* 1989; 87 (suppl 5A): 76S
8. Bergogne-Berezin E. Tissue distribution of roxithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl B): 113
9. Carlier MB, Zenenbergh A, Tulkens PM. Cellular uptake and sub-cellular distribution of roxithromycin and erythromycin in phagocytic cells. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl B): 47
10. Begue P, Kafetzis A, Albin H, Safran CH. Pharmacokinetics of roxithromycin in paediatrics. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl B): 101
11. Perriti P, Mazzei T. Pharmacokinetics of roxithromycin in renal and hepatic failure and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl B): 107
12. Saint-Salvi B, Tremblay D, Surjus A, Lefebvre MA. A study of the interaction of roxithromycin with theophylline and carbamazepine. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl B): 121
13. Puri SK, Lassman HB. Roxithromycin pharmacokinetic review of a macrolide. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl B): 89
14. Blanc F, D'enfert J, Fiessinger S, Lenour A, Renault M, Rezvani Y. An evaluation of tolerance of roxithromycin in adults. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 (suppl B): 179
15. Neu HC. The Quinolones. *Infect Dis Clin of North Am.* 1989; 3: 625
16. Wise R, Lister D, McNulty CAM, Griggs D, Andrews JM. The comparative pharmacokinetics of five quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (suppl D): 71
17. Bergan T. Pharmacokinetics of fluorinated Quinolones. *The Quinolones*. Academic Press. 1988. s. 119
18. Webb DB, Roberts DE, Williams JD, Asscher AW. Pharmacokinetics of ciprofloxacin in healthy volunteers and patients with impaired kidney function. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (suppl D): 83
19. Stahlman R, Lode H. Safety overview: Toxicity, adverse effects and drug interaction. *The Quinolones*. Academic Press 1988. s.201
20. Shluter G. Ciprofloxacin: Toxicologic evaluation of additional safety data. *Am J Med* 1989; 87 (suppl 5A): 375
21. Kıvanç Ş, Tabak L, Eroglu L, Kılıçarslan Z. Siprofloksasin ve teofilin kullanan hastalarda kan teofilin düzeylerinin değerlendirilmesi. *Ankara Derg* 1990; 4: 287
22. Nix DE, Schentag JJ. The Quinolones. An overview and comparative appraisal of their pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 169