

Siprofloksasin ve Klinik Kullanımı

Semra Çalangu

Kinolonlar, biyoşimik olarak nalidiksik asit'e benzeyen antimikrobik ajanlardır. Günümüzde antimikrobik tedaviye girmiş olan fluorlu kinolon türevleri, yani fluorokinolonlar, nalidiksik asit, oksolinik asit, sinoksasin gibi sadece üriner infeksiyonları tedavi etmekle kalmazlar; farklı farmakolojik ve kemoterapötik özellikleri sayesinde sistemik infeksiyonlarda da kullanılabilirler. Ülkemizde fluorlu kinolonlardan üçü, ofloksasin, siprofloksasin ve pefloksasin piyasada bulunmaktadır.

Siprofloksasin'in *Pseudomonas aeruginosa*'ya da içine alan oldukça geniş bir Gram-negatif etki spektrumu vardır. Gram-pozitif bakterilerin de çoğu siprofloksasin'e orta derecede duyarlıdır. Siprofloksasin, oral veya intravenöz yoldan kullanılabilir.

In Vitro Etkinlik

Siprofloksasin, diğer fluorlu kinolonlar gibi, bakterilerin DNA giraz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Birçok bakteri suşuna karşı in vitro bakteriyel etkisi, diğer kinolonlardan daha güçlüdür. Bazı *Providencia* suşları dışında tüm *Enterobacteriaceae* ailesine karşı MİK₉₀ düzeyi 1 mg/l veya altındadır. *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Branhamella catarrhalis*, *Haemophilus* ve *Acinetobacter* suşları da siprofloksasin'e çok duyarlıdır. *Pseudomonas aeruginosa* siprofloksasin'e duyarlı (MİK₉₀<1 mg/l) olduğu halde, diğer *Pseudomonas* suşları için MİK₉₀ daha yüksektir. Siprofloksasin *P. aeruginosa*'ya ve *Acinetobacter* türlerine en etkili kinolondur (1).

Gram-pozitif koklara karşı en etkili kinolonlar ofloksasin ve siprofloksasin'dir (2). Metisiline dirençli *S. aureus* suşları dahil, stafilokoklar için MİK₉₀<1 mg/l'dir; ancak, ağır stafilokok infeksiyonlarında siprofloksasin'in klinik etkinliğine güvenilemez (3). Aynı şekilde, pnömokokların ve enterokokların da MİK₉₀ düzeyleri serum doruk düzeyine yakın olduğundan, bu etkenlere bağlı ağır sistemik infeksiyonlarda siprofloksasin dahil, hiçbir kinolon önerilmemelidir (4). Beta-hemolitik streptokoklar ve diğer streptokok suşları siprofloksasin'e ancak az veya orta derecede duyarlıdır. Gram-pozitif çomaklardan *Listeria monocytogenes*'e siprofloksasin'in oldukça etkili olduğu, fakat *Nocardia* türlerine etkisiz kaldığı gösterilmiştir (5).

Siprofloksasin'in hücre içi patojenlere karşı biyolojik aktivite gösterdiği, çeşitli in vitro ve in vivo deneylerle kanıtlanmıştır (6). *Brucella*, *M. tuberculosis*, *M. fortuitum*, *M. avium intracellulare* gibi hücre içi bakteriler, siprofloksasin'e duyarlıdır (2).

Chlamydia trachomatis ve *Ureaplasma urealyticum* kinolonlara ancak orta derecede duyarlıdır; bunlara en etkili kinolon da siprofloksasin'dir (7,8).

Siprofloksasin ve diğer kinolonlar *Bacteroides fragilis*,

Clostridium türleri ve *Peptostreptococcus* türleri gibi anaerob bakterilere etkisizdirler (1,9,10),

Farmakolojik Özellikler

Siprofloksasin sindirim kanalından çok iyi emilir. Oral yoldan 500 mg verildikten 2 saat sonra serum doruk düzeyi 1-3 mg/l'ye ulaşır. Yukarıda belirtildiği gibi bu düzey, Gram-negatif bakterilerin hemen hemen tümünün, Gram-pozitif bakterilerin de çoğunun MİK değerinin üzerindedir. Midenin dolu olması emilimi geciktirebilir, fakat azaltmaz. Buna karşılık magnezyum ve alüminyum içeren antasitler ile birlikte alınması, siprofloksasin'in emilimini ve biyoyaralanımını azaltır. Simetidin, ranitidin veya kalsiyum içeren antasitler ise klinik biyoyaralanımı pek etkilemez (11,12).

Intravenöz yoldan 200 mg siprofloksasin uygulanması ile serum konsantrasyonu 2-4 mg/l'ye ulaşır. Bu dozun 12 saatte bir uygulanması ile sistemik infeksiyonların çoğu tedavi edilebilir. Siprofloksasin % 15-40 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Damar dışı ve doküçi sıvılara kolayca dağılır ve pek çok dokuda, serum konsantrasyonu kadar yüksek yoğunluğa ulaşır. Yarılanma ömrü 3-4 saattir (1). Yaklaşık % 45'i değişikliğe uğramaksızın idrar, % 25'i de dışkı yoluyla atılır. Karaciğerde kısmen metabolize olur. Karaciğer yetmezliğinde vücutta birikebilir.

Klinik Uygulama

Siprofloksasin oral yoldan, infeksiyonun ağırlık derecesine göre, günde 500-1500 mg uygulanır. Günlük doz ikiye bölünerek 12 saat arayla verilir. Alt üriner sistem infeksiyonlarında 500 mg günlük doz yeterli olurken, komplike veya üst üriner infeksiyonlarda, solunum yolu, kemik-eklem, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında günlük dozu 1000 mg, ağır akciğer infeksiyonlarında 1500 mg'a çıkarmak gerekir.

Intravenöz uygulama dozu üriner infeksiyonlarda günde iki kez 100 mg, diğer infeksiyonlarda günde iki kez 200 mg'dır. Böbrek yetersizliğinde genellikle doz ayarlaması gerekmez; ancak kreatinin klirensi 20 ml/dakika veya altında olan hastalarda günlük dozu indirmek gerekebilir.

Üriner İnfeksiyonlar

Siprofloksasin *Enterobacteriaceae* ailesi, *P. aeruginosa*, enterokoklar ve *Staphylococcus saprophyticus* dahil olmak üzere hemen hemen bütün üriner patojenler üzerine etkilidir. Klinik çalışmalarda siprofloksasin, komplike olan ve olmayan üriner infeksiyonlarda en az ko-trimoksazol kadar etkili, hattâ reinfeksiyonu önleme açısından daha başarılı bulunmuştur (13,14). Bakteriyel sistitte tek doz 250 mg siprofloksasin ile % 90'a yaklaşan oranda eradikasyon sağlanabilir (15). Kolorektal cerrahiden sonra mesaneye sonda koyulan hastalarda, cerrahi girişimden 5 gün sonra ve sonanın çıkarıldığı gün birer doz 500 mg oral siprofloksasin uygulanmasının, sondaya bağlı üriner infeksiyonları anlamlı öl-

Istanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

4. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi'nde (18-20 Eylül 1990, Diyarbakır) bildirilmiştir.

çüde baskıladığı gösterilmiştir (16). Benzer şekilde, cerrahi girişimden sonra mesane sondası uygulanan hastalara sonda çıkarılıncaya kadar günde 250 mg tek doz oral siprofloksasin verilmesi de, post-operatif profilaksiste etkili olmaktadır (17). Bu yöntemin sakıncası kolon florasının geçici olarak Gram-pozitif yöne kayması ve meydana gelen üriner infeksiyonların siprofloksasine dirençli mikroorganizmalara bağlı hale gelmesidir.

Kural olarak, hastane dışından kaynaklanan ve komplike olmayan alt üriner infeksiyonlarda ilk tedavi olarak siprofloksasin veya bir başka kinolon yerine daha ucuz ilaçlar, örneğin ko-trimoksazol seçilmelidir. Ancak semptomların 48 saatten fazla sürmesi halinde veya hemorajik sistitte bir oral kinolon tercih edilebilir (10).

Komplike üriner infeksiyonlarda siprofloksasin tedavisinin etkinliği pek çok çalışmada araştırılmış ve toplam 623 hastada bakteriyolojik eradikasyon oranı % 84 bulunmuştur (18). *P. aeruginosa* infeksiyonları için bu oran % 70 kadardır. Komplike üriner infeksiyonlarda ofloksasin ile siprofloksasin arasında tedavi yönünden bir fark bulunmamıştır (19).

Kinolonlar prostat dokusuna çok iyi geçerler ve serumdaki yoğunluğun birkaç katına ulaşırlar. Siprofloksasin *E. coli*'nin etken olduğu prostatit vakalarında çok etkilidir. *E. coli* dışındaki bakterilere bağlı prostatitte ve tedavinin 2 haftadan kısa tutulduğu vakalarda ise başarı oranı düşüktür (20,21).

Gastrointestinal Infeksiyonlar

Kinolonlar *Shigella*, enterotoksijenik *E. coli*, *Salmonella typhi* ve diğer *Salmonella* suşları, *Campylobacter* türleri, *Aeromonas* türleri, *Vibrio cholerae* ve *Vibrio parahaemolyticus*'u inhibe ederler. Barsak lümeninde yüksek konsantrasyonlara ulaşıkları için, patojen bakteriler 48 saat içinde barsaktan eradike edilebilir. Kuramsal olarak, yüksek konsantrasyonlara ulaşılması direnç gelişimini, *Bacteroides*, *Clostridium* türleri ve anaerob streptokokların etkilenmemesi de bakteriyel aşırı çoğalmayı ve dirençli bakteri, mantar gibi mikroorganizmalarla süperinfeksiyonu önler (22). Bu özellikleri nedeniyle kinolonlar, nötropenik hastalarda gastrointestinal florayı baskılamak amacı ile de kullanılabilir (2,10).

Akut bakteriyel diyarenin ve turist ishalinin tedavisinde siprofloksasin, ko-trimoksazol kadar etkin ve başarılı bulunmuştur. *Salmonella* taşıyıcılığının siprofloksasin ile % 80'i aşan oranda eradike edilebildiği gösterilmiştir (18). Kinolonlar tifo, basilli dizanteri ve kolera tedavisinde son derece etkin ilaçlardır ve tedavinin başarı oranı çok yüksektir (23-25). Ancak, bu hastalıkların sağlık harcamalarına fazla para ayıramayan ülkelerde çok daha sık olduğu unutulmamalıdır. Türkiye'nin de içinde bulunduğu bu ülkelerde tifo ve diğer barsak infeksiyonlarının tedavisinde kinolonlar ilk seçilecek ilaç olmamalı, direnç belirlenmediği sürece daha ucuz ilaçlar tercih edilmelidir.

Kinolonlar antral gastritte ve peptik ülserde mideden izole edilen *Campylobacter pylori*'yi in vitro koşullarda inhibe ederler. Bu açıdan bizmut preparatlarına üstün olup olmadıkları bilinmemektedir. Siprofloksasin antral gastritli hastalarda denenmiş, fakat yeterince etkili olmamıştır. Ayrıca kullanım sırasında direnç gelişimi bildirilmiştir (18).

Solunum Yolu Infeksiyonları

H. influenzae, *B. catarrhalis*, *K. pneumoniae* gibi bazı

solunum yolu patojenleri kinolonlara çok duyarlıdır. Buna karşılık *M. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Legionella*, *M. tuberculosis* ancak orta derecede duyarlılık gösterirler. Solunum yolu infeksiyonlarının en sık rastlanılan bakteriyel etkeni *Streptococcus pneumoniae* ise kinolonlara en az duyarlı olanıdır. Oral anaeroblar da kinolonlara dayanıklıdır. Siprofloksasin'in bronş salgısındaki yoğunluğu serumunkine yakındır; akciğer dokusundaki yoğunluğu ise serumdakini aşar.

Haemophilus ve *Branhamella* infeksiyonlarının tedavisinde günde 2 kez 250 mg oral siprofloksasin yeterli olurken, pnömokok infeksiyonlarında daha yüksek dozlar bile yeterli olmayabilir. *Streptococcus pneumoniae*'nin etken olabileceği solunum yolu infeksiyonlarında en iyisi, siprofloksasin veya bir başka kinolon kullanmamaktır. Pnömokok infeksiyonlarında halâ ilk seçilecek ilaçlar beta-laktamlar veya makrolidlerdir. Buna karşılık *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Serratia* gibi Gram-negatif aerob bakterilerin yol açtığı hastane pnömonilerinde tedaviye intravenöz siprofloksasin ile başlanabilir. Daha sonra tedavi 3-4 hafta oral siprofloksasin ile sürdürülebilir.

Siprofloksasin ve diğer kinolonlar, hastane dışından kaynaklanan pnömonide asla ilk seçilecek ilaçlar arasında değildir. Çünkü hastane dışı pnömoninin en sık görülen üç etkeni, yani *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* ve aspirasyon pnömonisine yol açan oral anaeroblar, siprofloksasin'e güvenilemeyecek bir duyarlılık gösterirler.

Siprofloksasin, *Pseudomonas aeruginosa*'nın etken olduğu nekrotizan otitte son derece etkilidir. Bu infeksiyonun tedavisinde parenteral penisilinlerin ve antibiyotik kombinasyonlarının yerini alabilir (26).

Kistik fibrozda kinolon tedavisi, bugün için sadece siprofloksasin ve ofloksasin ile sınırlıdır (27). Karşılaştırmalı çalışmalarda siprofloksasin en az antipsödomonal beta-laktam ve aminoglikozid kombinasyonları kadar etkili gözükmektedir. Bu vakalarda siprofloksasin ile klinik düzelme sağlandıktan sonra dirençli *Pseudomonas* suşlarının geliştiği ve hastanın durumunun yeniden bozulduğu bildirilmiştir (28).

Legionella pnömonisinde eritromisin, ilk seçenek olma özelliğini korumaktadır. Ancak, eritromisin'e dirençli *Legionella* infeksiyonlarının siprofloksasin ile tedavi edilebildiği bildirilmiştir (29).

Diğer Infeksiyonlar

Penisilnaz yapan gonokoklar dahil, gonorenin tedavisi tek doz kinolon ile mümkündür ve bütün kinolonlar aynı derecede etkili gözükmektedir. Gonore, 100-500 mg tek doz siprofloksasin ile tedavi edilebilir. Gonokoksik artrit de siprofloksasin'in etkili olabileceği bildirilmiştir (18). Buna karşılık, non-gonokoksik üretrit tedavisinde siprofloksasin dahil, hiçbir kinolon tetrasiklin kadar etkili değildir. *Chlamydia trachomatis* üretritinde siprofloksasin'in etkisi doksisiklinden belirgin olarak daha düşüktür ve günde 2 gram gibi yüksek dozlarla 1 haftalık tedaviden sonra bile nüks oranı % 40-50 kadardır (30,31). *Ureaplasma urealyticum* in vitro koşullarda *C. trachomatis*'ten daha dirençli gözükmesine rağmen, *Ureaplasma* üretritinde siprofloksasin'den daha iyi sonuç alınabilir (18). Buna karşın *Ureaplasma* ve *Mycoplasma*'ya bağlı genital infeksiyonlarda daha fazla deneyim gerekmektedir. Bugünkü bilgilerimize göre siprofloksasin ve diğer kinolonlar, non-gonokoksik üretrit tedavisinde yetersizdir.

Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında da kinolonlar ilk seçilecek ajanlar arasında değildir. Yumuşak dokuya iyi penetre olmalarına rağmen, Gram-pozitif bakterilere ve anaeroblara etkinliklerinin iyi olmayışı kinolonları ideal seçim olmaktan çıkarır. Streptokoksik pyoderimde beta-laktamlar veya makrolidler tercih edilmelidir. Selülit, cerrahi yara infeksiyonları ve infekte ülserler Gram-negatif enterik çomaklara bağlı ise oral siprofloksasin (günde 2 kez 500-750 mg) ile klinik ve bakteriyolojik kür sağlanabilmektedir (32,33). Stafilokok ve streptokok infeksiyonlarında ise günlük doz 1.5-2 gram'dan az olmamalıdır (33). Özellikle diyabetiklerin ayak yaralarında *Pseudomonas aeruginosa*'nın eradike edilemediği, tedavi sırasında *P. aeruginosa*'ya ve stafilokoklara karşı direnç gelişebildiği ve bunun tedavi yetersizliğine sebep olabildiği bildirilmiştir (32). Sonuç olarak siprofloksasin deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında orta derecede etkilidir. Bu etki aerob Gram-negatif çomak infeksiyonlarında sefalosporinler ile, örneğin sefotaksim ile karşılaştırılabilir düzeydedir. Anaerob infeksiyonlarda ayrıca antianaerob ajan eklemek gerekir. *S. aureus*, *S. pyogenes* gibi deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının başta gelen patojenleri siprofloksasin tedavisine cevap verebilir; fakat bu infeksiyonlarda halâ ilk seçilecek ilaçlar penisilin G, yarı sentetik penisilinler veya sefalosporinlerdir (18).

Travmayı veya cerrahi girişimi izleyen, ya da vasküler beslenme yetersizliği sonucu gelişen erişkin osteomyelitinde oral kinolonlar, uzun süren parenteral tedavinin yerini alması beklenen yeni bir umut ışığıdır. Çeşitli çalışmalarda oral siprofloksasin (günde iki kez 750 mg) ile % 50-85 oranında başarı sağlandığı bildirilmektedir (18). Osteomyelit tedavisinde siprofloksasin'e yamıt alınmayışının başlıca nedenleri tedavi sırasında *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ve *Serratia marcescens*'e direnç gelişmesi, yeterli debridman uygulanamayışı, metal protezlerin veya yabancı cisimlerin varlığı olarak sıralanmaktadır (18). Septik artritte siprofloksasin tedavisi sonuçları da osteomyelit tedavisi sonuçlarına benzerlik göstermektedir.

Bruselloz tedavisinde kinolonların yerini saptamak için yapılan az sayıda çalışma vardır (34,35). Tek başına siprofloksasin'in 6-8 hafta uygulandığı bir seride nüks oranı % 20 olarak verilmiştir (35).

Febril nötropenik hastalarda belgelenen bakteriyeminin ampirik tedavisinde siprofloksasin (günde 2 kez 200 mg) tek başına veya diğer antibiyotiklerle birlikte kullanılmıştır. Yapılan araştırmalar bu hastalarda siprofloksasin'in tek başına yeterli olmadığını, siprofloksasin ile birlikte vankomisin ve aminoglikozid içeren kombinasyonların, tedavinin başarı yüzdesini artırdığını ortaya koymaktadır (18). Siprofloksasin'i bir penisilin ile kombine ederek Gram-pozitif etkinliğinin artırılması, hem beta-laktam/aminoglikozid kombinasyonu kadar etkili olmasını, hem de aminoglikozid toksisitesinden kaçınılmasını sağlamaktadır (36). Ancak, febril nötropenik hastalarda *Staphylococcus epidermidis*'in giderek artan oranlarda bakteriyemiden sorumlu olduğu ve ampirik kombinasyonlarda bir antistafilokoksik penisilin'in veya vankomisin'in seçilmesinin gerektiği unutulmamalıdır.

Duyarlı bakterilerin etken olduğu bakteriyemilerde intravenöz siprofloksasin (günde iki kez 200-300 mg) % 90-95 oranında klinik ve bakteriyolojik kür sağlamaktadır (37). İnfektif endokardit tedavisi ile ilgili çalışmaların çoğu deneysel araştırmalardır. Hayvan deneylerinde siprofloksasin, *S. aureus* endokarditinde oldukça etkili gözükmektedir; ancak enterokok endokarditinde penisilinden ve penisilin/gentamisin kombinasyonundan çok daha az etkilidir.

Siprofloksasin, inflamasyonlu meninklerden beyin-

omurilik sıvısına geçebilir. BOS düzeyi serum düzeyinin % 40'ı kadardır (18). Bu düzey genellikle *S. pneumoniae* ve *P. aeruginosa*'nın inhibisyonu için yeterli değildir (1). Buna karşılık diğer Gram-negatif çomak menenjitlerinde, günde 2 kez 200 mg intravenöz siprofloksasin infüzyonu ile tedavi sağlandığı ve 10 günlük tedavinin yeterli olduğu bildirilmektedir. Siprofloksasin BOS'da ancak düşük konsantrasyonlara ulaşabildiği için, etken patojenin MİK düzeyinin ve BOS siprofloksasin konsantrasyonunun ölçülemediği durumlarda bu tedavinin uygulanmaması önerilmektedir (38).

Nazofaringeal meningokok taşıyıcılığını tek doz 750 mg veya 2-5 gün, günde 2 kez 250-500 mg oral siprofloksasin ile % 96-100 oranında ortadan kaldırmak mümkündür (18). Hastanelerde MRSA taşıyıcılığının eradikasyonu için yapılan denemeler ise bu denli başarılı olmamıştır.

Sonuç olarak, siprofloksasin, antimikrobik etkisi çok geniş, sistemik emilimi ve etkinliği çok iyi olan bir oral kinolondur. Antipsödomonal etkinliği olan ilk oral antibiyotiktir. Bu nedenle hekimler tarafından hemen benimsenmiştir. Reçetelere en sık yazılan antibiyotiklerden biri olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her gün 700.000 dolarlık siprofloksasin satıldığı, her 44 Amerikalıdan birinin reçetesine siprofloksasin yazıldığı bildirilmektedir (39). Bu yaygın kullanım, kötü kullanımı da beraberinde getirmektedir. Siprofloksasin reklamlarında *Streptococcus pneumoniae* dahil tüm alt solunum yolları infeksiyonlarında, *Streptococcus pyogenes* dahil deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının hepsinde siprofloksasin indikasyonu olduğunun vurgulanması, bazen geri dönüşümlü olanaksız tedavi yanlışlıklarına yol açmaktadır (39). Siprofloksasin'in yanlış ve gereksiz kullanımının bir "salgın" halini almasından korkulmaktadır. Bu salıngın korunmak için, reklamlar ne derse desin, hekimler bilmelidir ki:

1. Siprofloksasin polikliniklerde ve muayenehanelerde sık rastladığımız hastane dışı infeksiyonlar, örneğin farenjit, otitis media, sinüzit, pnömoni tedavisinde ampirik olarak ilk seçilecek antibiyotik değildir.

2. Streptokoklara ve anaeroblara etkisi iyi olmadığı için selülit gibi deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılması uygun değildir.

3. Anaerobların katkısından kuşku duyulan infeksiyonlarda, örneğin intraabdominal infeksiyonlarda ve abselerde, dekübitüs ülserlerinde, diyabetik ayak yaralarında tek başına kullanılmamalıdır.

4. Hastaneye yatırılması gereken ağır infeksiyonlarda siprofloksasin vererek hastayı evinde tutmaya çalışmamalıdır (39).

Bugün için siprofloksasin'in hastane dışında en önemli kullanım alanları diğer antimikrobik ajanlara dirençli üriner infeksiyonlar ve erişkinlerin kronik osteomyelitidir. Hastanede siprofloksasin seçimi de antibiyotik duyarlılık testlerine göre yapılmalı ve yaygın antibiyotik kullanılan birimlerde direnç paterni izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Neu HC. Quinolones: a new class of antimicrobial agents with wide potential uses. *Med Clin North Am* 1988; 72: 623-36
2. Walker RC, Wright AJ. The quinolones. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 1007-12
3. Righter J. Ciprofloxacin treatment of *Staphylococcus aureus* infections. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20: 595-7
4. Davies BI, Maesen FPV, Baur C. Ciprofloxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5: 226-31
5. Auckenthaler R, Michéa-Hamzhepour M, Pechére JC. In vitro ac-

- tivity of newer quinolones against anaerobic bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17 (Suppl B): 29-39
6. Easmon CSF, Crane JP, Blowers A. Effect of ciprofloxacin on intracellular organisms: in-vitro and in-vivo studies. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl D): 43-8
 7. Ridgway GL, Mumtaz G, Gabriel FG, Oriol JD. The activity of ciprofloxacin and other 4-quinolones against Chlamydia trachomatis and Mycoplasmas in vitro. *Eur J Clin Microbiol* 1984; 3: 344-6
 8. Ridgway GL. Antimicrobial chemotherapy of chlamydial infection: where next? *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5: 550-3
 9. Wolfson JS, Hooper DC. The fluoroquinolones: structures, mechanisms of action and resistance, and spectra of activity in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28: 581-6
 10. Neu HC. Clinical use of the quinolones. *Lancet* 1987; ii: 1319-22
 11. Fleming LW, Moreland TA, Stewart WK, Scott AC. Ciprofloxacin and antacids. *Lancet* 1986; ii: 294
 12. Rubinstein E, Segev S. Drug interactions of ciprofloxacin with other non-antibiotic agents. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl 4A): 119-23
 13. Henry NK, Schultz HJ, Grubs NC, Muller SM, Ilstrup DM, Wilson WR. Comparison of ciprofloxacin and co-trimoxazole in the treatment of uncomplicated urinary tract infection in women. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl D): 103-6
 14. Williams AH, Grüneberg RN. Ciprofloxacin and co-trimoxazole in urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl D): 107-10
 15. Garlando F, Rietiker MG, Tauber MG, Fleep M, Meier B, Lüthy R. Single dose ciprofloxacin at 100 versus 250 mg for treatment of uncomplicated urinary tract infections in women. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; 31: 354-6
 16. Wacha H. Efficacy of a single dose regimen of ciprofloxacin in early treatment of UTI. 3rd International Symposium of New Quinolones. July 12-14, 1990. Vancouver, Canada. *Book of Abstracts*. 1990: 301
 17. Van der Wall E, Verkooyen RP, de Groot JM, Verbrugh HA. Postoperative prophylaxis with ciprofloxacin in patients requiring bladder catheters: a double blind, placebo-controlled study. 3rd International Symposium on New Quinolones. July 12-14, 1990. Vancouver, Canada. *Book of Abstracts*. 1990: 346
 18. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev* 1989; 2: 378-424
 19. Kromann-Anderson B, Sommer P, Pers C, Larsen V, Rasmussen F. Ofloxacin compared with ciprofloxacin in the treatment of complicated lower urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22 (Suppl C): 143-7
 20. Guibert J, Destrée D, Konopka C, Acar J. Ciprofloxacin in the treatment of urinary tract infection due to enterobacteria. *Eur J Clin Microbiol* 1986; 5: 247-8
 21. Weidner W, Schiefer HG, Dalhoff A. Treatment of chronic bacterial prostatitis with ciprofloxacin: results of a one-year follow-up study. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl 4A): 280-3
 22. Reeves DS. The effect of quinolone antibacterials on the gastrointestinal flora compared with that of other antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl D): 89-102
 23. Akalm E, Fırat M, Ünal S, Serin A, Baykal M. Clinical efficacy of single-dose or one-day treatment with ofloxacin in shigellosis. *Rev Infect Dis* 1989; 11 (Suppl 5): 160
 24. Altay G, Willke A, Arman D, Tulunay FC. Ofloxacin in cholera. *International Congress for Infectious Diseases*, April 17-21, 1988 Rio de Janeiro, Brazil, Abstract Book, Abstr. no. 719
 25. Morelli G, Mazzoli S, Tortoli E, Minuti P, Conti M, Briante V. Fluoroquinolones versus chloramphenicol in the treatment of typhoid fever. 3rd International Symposium of New Quinolones. July 12-14, 1990. Vancouver, Canada. *Book of Abstracts*. 1990: 233
 26. Sadé J, Lang R, Goshen S, Kitzes-Cohen R. Ciprofloxacin treatment of malignant external otitis. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 5A): 138-41
 27. Bosso JA. Use of ciprofloxacin in cystic fibrosis patient. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 5A): 123-6
 28. Rubio TT, Shapiro C. Ciprofloxacin in the treatment of Pseudomonas infection in cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl D): 147-52
 29. Unerl KE, Lenhart FP, Forst H et al. Brief report: ciprofloxacin in the treatment of legionellosis in critically ill patients including those cases unresponsive to erythromycin. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 5A): 128-31
 30. Hooton TM, Rogers E, Medina TG et al. Ciprofloxacin compared with doxycycline for nongonococcal urethritis. *JAMA* 1990; 264: 1418-21
 31. Fong IW, Linton W, Simbul R et al. Treatment of nongonococcal urethritis with ciprofloxacin. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl 4A): 311-6
 32. Fass R. Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl D): 153-7
 33. Wood MJ, Logan MN. Ciprofloxacin for soft tissue infections. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl D): 159-64
 34. Akalın HE, Ünal S, Gür D, Baykal M. Ofloxacin in the treatment of brucellosis. 3rd International Symposium on New Quinolones, July 12-14, 1990. Vancouver, Canada. *Book of Abstracts*. 1990: 117
 35. Al-Sibai MB, El-Shaker MM, Hussain Quadri SM. The efficacy of ciprofloxacin in the treatment of brucella infection, in one year follow-up. 3rd International Symposium on New Quinolones. July 12-14, 1990. Vancouver, Canada. *Book of Abstracts*. 1990: 116
 36. Kelsey SM, Wood ME, Shaw E, Newland AC. Intravenous ciprofloxacin as empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 5A): 274-7
 37. Neumann C, Echols R, Arcieri G, Becker N. Intravenous ciprofloxacin alone or with sequential oral ciprofloxacin in the treatment of bacteremia. 3rd International Symposium on New Quinolones, July 12-14, 1990. Vancouver, Canada. *Book of Abstracts*. 1990: 482
 38. Schönwald S, Beus I, Lisic M, Car V, Gmajnicki B. Brief report: ciprofloxacin in the treatment of gram-negative bacillary meningitis. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 5A): 248-9
 39. Frieden TR, Mangi RJ. Inappropriate use of oral ciprofloxacin. *JAMA* 1990; 264: 1438-40