

KRONİK BRONŞİT AKUT EKSASERBASYONUNUN TEDAVİSİNDE SİPROFLOKSASİNİN ETKİNLİĞİ ve GÜVENİLİRLİĞİ

Osman Nuri HATİPOĞLU*

Sevin KIRDAR**

Atila AKKOÇLU***

Nedim ÇAKIR**

Celal KARLIKAYA*

Eyüp Sabri UÇAN***

ÖZET

Kronik bronşit akut eksaserbasyonlu hastaların tedavisinde siprofloksasinin etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırmalı olmayan bir çalışmada değerlendirildi. Hastalara 10 gün boyunca 500 mg siprofloksasin tablet günde iki kez uygulandı. Siprofloksasinin klinik güvenilirliği çalışmaya alınan 59 hastanın 44'ünde, etkinliği ise 42'sinde değerlendirildi. Moraxella catarrhalis, Klebsiella türleri, Haemophilus influenzae ve Pseudomonas aeruginosa saptanan en yaygın patojenlerdi. Klinik başarı oranı %95 (40/42), bakteriyolojik kür oranı %86 (13/15) olarak bulundu. Siprofloksasin oldukça iyi tolere edildi. Hastaların beşinde (%11) yan etki gözlemlendi ve bunların ikisinde (%4) tedavinin kesilmesine neden oldu. Siprofloksasin kronik bronşit akut eksaserbasyonlu olguların tedavisinde oldukça etkili ve güvenilir bulunmuştur. **Anahtar kelimeler:** Kronik bronşit akut eksaserbasyon, siprofloksasin

* Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE

** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

***Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

Yazışma Adresi:

Yard. Doç. Dr. Osman Nuri Hatipoğlu. Trakya Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE
Tel: 0284-2357641/1124
Fax: 0284-2357652

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF CIPROFLOXACIN IN THE TREATMENT OF ACUTE EXACERBATIONS OF CHRONIC BRONCHITIS

The efficacy and safety of ciprofloxacin in treating patients with acute exacerbations of chronic bronchitis was assessed in a noncomparative study. Patients received ciprofloxacin 500 mg bid for 10 days. The efficacy and safety of ciprofloxacin was evaluated in 42 and 44 of 59 patients enrolled the study, respectively. Moraxella catarrhalis, Klebsiella species, Haemophilus influenzae and Pseudomonas aeruginosa were predominant pathogens. The clinical success and bacteriologic cure rate was 95% (40/42) and 86% (13/15), respectively. Ciprofloxacin was well tolerated. Adverse effects were seen in five patients (11%), causing treatment to be discontinued in two (4%). Ciprofloxacin was highly effective and well tolerated in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis.

Keywords: Acute exacerbations of chronic bronchitis, ciprofloxacin.

GİRİŞ

4-Florokinolonlar kronik bronşitin akut eksaserbasyonlarında karşılaşılan solunumsal patojenlerin pek çoğuna karşı mükemmel antibakteriyel aktivite gösterirler. İn-vitro çalışmalar siprofloksasinin Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae, Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae gibi solunumsal patojenlere karşı oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Streptococcus pneumoniae'ye karşı in-vitro aktivitesi ise daha düşük bulunmuştur (1). Farmakolojik çalışmalar siprofloksasinin bronşial mukozaya ve balgama çok iyi penetre olduğunu, solunum yollarında yüksek ilaç konsantrasyonlarına ulaştığını göstermiştir. Bu farmakolojik özelliklerinden dolayı Streptococcus pneumoniae'nin neden olduğu solunum yolu infeksiyonlarında da oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır (2-5). Çeşitli çalışma sonuçlarını irdeleyen derlemelerde kronik bronşitin akut eksaserbasyonlarında florokinolonların etkinliğinin %80-95 olduğu ve başta Haemophilus influenzae olmak üzere, bakteriyel eradikasyon açısından siprofloksasinin ampisilin, sefaklor, sefalekssin ve josamisin gibi ajanlara üstünlüğü belirtilmiştir (6).

Bu çalışmada kronik bronşitin akut eksaserbasyonlarında siprofloksasinin etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine kronik bronşit akut eksaserbasyonu nedeniyle başvuran hastalara uygulandı. 18 ve üzeri yaşta ve klinik olarak kronik bronşit akut eksaserbasyon kriterlerine sahip olan hastalar çalışmaya alındı. Kronik bronşit, en az iki yıl üst üste olmak üzere yılın en az ardışık üç ayı boyunca öksürük ve balgam çıkarma olarak, akut eksaserbasyon ise dispne artış, öksürük ve balgam miktarında artış ve balgam renginde değişiklik olarak tanımlandı. Kronik bronşit, solunum fonksiyon testlerine göre hafif (FEV1/FVC: %60) veya orta-ciddi (FEV1/FVC<%60) kronik bronşit olarak iki gruba ayrıldı. Siprofloksasine karşı aşırı duyarlılığı olduğu bilinenler, karaciğer veya böbrek hastaları, gebeler, son üç gün içinde antibiyotik kullanmış olanlar, epilepsi öyküsü olanlar, yoğun bakım ünitesinde takibi gereken hastalar, akciğer grafisinde parankimal infiltrasyon saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Başlangıçta tüm hastalar için semptom özellikleri (ateş, öksürük ve nefes darlığının şiddeti, balgam miktarı ve rengi) fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testleri, akciğer grafileri, kan ve idrar tahlillerini içeren tam bir klinik ve fizyolojik değerlendirme yapıldı. Hastalığın ciddiyetine göre hastalara ayaktan veya yatarak siprofloksasin 500 mg tablet 10 gün süreyle günde iki kez uygulandı. Yan etki saptanan olgularda kan teofilin düzeyi ölçüldü. Poliklinikten takip edilen hastalar, tedavinin 5. günü ve tedavi sonrası kontrole çağrıldı. Hastanede yatırılarak tedavi edilen hastaların ise günlük takipleri yapıldı. Başlangıç balgam incelemesinde olası etken saptanan hastalardan 5. günde ve tedavi bitiminden sonraki 24-48 saat içerisinde balgam incelemesi tekrarlandı. Balgam kültüründeki izole edilen mikroorganizma, balgam Gram boyama ve hastanın klinik bulguları ile uyumlu ise anlamlı kabul edildi.

Tedavinin etkinliği bakteriyolojik ve klinik özelliklere göre değerlendirildi. Klinik cevap; semptom ve fizik bulgulardaki düzelmeye göre klinik kür, klinik iyileşme ve başarısızlık olarak değerlendirildi. Bakteriyolojik cevap ise kür, yetersiz yanıt, reinfeksiyon olarak sınıflandırıldı.

BULGULAR

Toplam 59 hasta çalışmaya girdi. Bunlardan 15'i takipleri yeterli olmadığı için etkinlik ve güvenilirlik analizine alınmadı. Yaşları 29 ile 76 arasında değişen (ortalama 57.9 ± 11.2 yıl). 32'si erkek, 44 hasta değerlendirildi. Hastaların 12'sini hafif kronik bronşitli olgular, 32'sini ise orta-ciddi kronik bronşitli olgular oluşturuyordu. Hastaların 12'si hastanede yatırılarak tedavi edildi. Hastaların çeşitli bazal ve demografik özellikleri Tablo I de gösterilmiştir.

Tablo I: Hastaların çeşitli bazal ve demografik özellikleri

	Hafif kronik bronşit	Orta-ciddi kronik bronşit	Toplam
Hasta sayısı	12	32	44
Yaş (yıl)	53.9 ± 12.6	61.4 ± 8.0	57.9 ± 11.2
Cins (E/K)	9/3	24/9	32/12
Sigara (Paket/yıl)	30.6 ± 13.8	38.7 ± 9.8	34.7 ± 12.5
Yatan hasta (n)	0	12	12
Hastalık süresi (yıl)	8.2 ± 6.0	9.0 ± 5.9	8.6 ± 5.9
Hastaneye yatış öyküsü (n)	2	20	22
İzole edilen patojenler (n)	8	19	27
İzole edilen anlamlı patojenler (n)	3	12	15

Tedavi öncesi elde edilen balgam örneklerinde 27 mikroorganizma saptandı. Bunlardan 15'i anlamlı olarak kabul edildi. Moraxella catarrhalis 5 olguda, Klebsiella türleri 4 olguda, Haemophilus influenzae ve Pseudomonas aeruginosa 2 olguda, Streptococcus pneumoniae ve Staphylococcus aureus 1 olguda etken patojen olarak saptandı (Tablo II). Bu patojenlerin tamamı siprofloksasine karşı tam veya orta derecede duyarlılık gösterdi. Üç isolatın ise siprofloksasine duyarlılığı bilinmiyordu. Hastaların 13'ünde hedef patojenler eradike edildi ve bu hastalarda bakteriyolojik yanıt kür olarak değerlendirildi. 12 hastada eradikasyon, tedavinin 5. günü elde edilen balgam kültürlerinde, Moraxella catarrhalis etken olduğu 1 hastada ise eradikasyon tedavi sonunda elde edilen balgam kültüründe sağlandı. Tedaviye rağmen Klebsiella türleri sebat eden 1 hastada bakteriyolojik yanıt yetersiz olarak kabul edildi. Başlangıç kültüründe Staphylococcus aureus saptanan 1 hastada ise bu etken eradike edilirken Acinetobacter türleri ile reinfeksiyon gelişti. Anlamlı kabul edilmeyen üremelerin hepsini oral streptokoklar oluşturuyordu.

Tablo II: İzole edilen anlamlı patojenler

Mikroorganizma	Hasta sayısı
Moraxella catarrhalis	5
Klebsiella türleri	4
Haemophilus influenzae	2
Pseudomonas aeruginosa	2
Streptococcus pneumoniae	1
Staphylococcus aureus	1

Etkinlik analizine alınan 42 hastanın 25'inde (%59) klinik kür, 15'inde (%36) klinik düzelleme sağlandı. Biri etken tespit edilen, diğeri etken tespit edilemeyen gruptan olmak üzere 2 (%5) hastada yetersiz yanıt elde edildi. Sadece iki hastada klinik ve bakteriyolojik yanıt açısından uyumsuzluk vardı: Bunlardan birinde klinik iyileşme sağlanmasına rağmen yetersiz bakteriyolojik yanıt alınırken, diğeri ise klinik yanıt alınmamasına rağmen bakteriyolojik kür elde edildi. Klinik ve bakteriyolojik yanıt oranları Tablo III de gösterilmiştir. Güvenilirlik analizine alınan toplam 44 hastanın 5'inde tedavi sırasında yan etki gelişti. Bunların 2'sinde yan etki nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Tedavinin sonlandırılmasını gerektiren yan etkiler: Bir hastada deri döküntüsü, diğeri ise ciddi karın ağrısı, bulantı ve kusma idi. Tedaviyi kesmeyi gerektirmeyen yan etkiler ise 2 hastada bulantı, 1 hastada ise baş ağrısıydı. Bu hastaların hepsinde kan teofilin düzeyleri normal etkinlik düzeyleri arasında saptandı (5-15mg/dl).

Tablo III: Klinik ve bakteriyel yanıt oranları

Klinik yanıt	n (%)	Bakteriyolojik yanıt	n (%)
Klinik Kür	25 (%59)	Kür	13 (%86)
Klinik iyileşme	15 (%36)	Yetersiz	1 (%7)
Klinik başarısızlık	2 (%5)	Reinfeksiyon	1 (%7)

TARTIŞMA

Bu çalışmada, hasta popülasyonumuzda klinik yanıt oranını (klinik kür ve düzelleme) %95, bakteriyolojik yanıt oranını ise %86 olarak saptadık. 15 (%36) hastada balgam kültürlerinde anlamlı üreme saptadık. Etken saptadığımız olguların 12'sini orta-ciddi kronik bronşitli hastalar oluşturuyordu. En yaygın patojenler Moraxella catarrhalis ve Klebsiella türleri idi (%60, 9/15). Klinik yanıt ile bakteriyolojik yanıt 2 hasta hariç hastaların tümünde birbiri ile uyumluydu. Klinik yanıt alınan 1 hastada, Klebsiella pneumoniae eradike edilemedi. Bir hastada ise tedavi ile Pseudomonas aeruginosa eradike edilmesine rağmen klinik yanıt alınamadı. Klinik ve bakteriyolojik yanıt oranlarımız diğer çalışma sonuçlarıyla uyumluydu (2,3,7). Farklılık, bizim hasta

popülasyonumuzdaki etkenlerin çok büyük bir bölümünü Gram negatif mikroorganizmaların oluşturması (%87) ve Streptococcus pneumoniae'nin olgularımızın sadece birinde saptanmasıydı.

Siprofloksasin genellikle iyi tolere edildi. Çoğunluğu gastrointestinal olmak üzere olguların 5'inde (%11) yan etki saptandı. Sadece 2 olguda (%4) tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetliydi. Yan etki saptanan hastaların hepsinde serum teofilin düzeyleri normal etkinlik sınırları içerisinde bulundu. Hasta popülasyonumuzda saptadığımız yan etki profili önceki çalışma sonuçları ile benzerdi (4,7,8).

Hem etken tespit edilen veya edilemeyen olgular arasında, hem de hafif veya orta-ciddi kronik bronşitli olgular arasında klinik yanıt açısından elde edilen sonuçlar benzerdi. Bu durum, siprofloksasinin hem hafif hem de orta-ciddi kronik bronşitin akut eksaserbasyonlarında ampirik etkinliğini göstermiştir. Bu çalışmanın kısıtlayıcı yönü sadece erken yanıtın değerlendirilmesi, geç yanıtın, yani tedavi sonrası infeksiyonsuz periyodun saptanmamasıdır. Kronik bronşitin akut eksaserbasyonlarında tedavisinde çok değişik antibiyotikler kullanılmıştır. Amoksisilin, ampisilin, eritromisin, tetrasiklin ve ko-trimaksazol gibi standart ajanlara daha geniş aktivite spektrumuna ve farmokokinetik özelliklere sahip kinolonlar, b laktam+b laktamaz inhibitör kombinasyonları, 2.-3. jenerasyon sefalosporinler gibi yeni antibiyotikler eklenmiştir. Son 10 yıl içerisinde Haemophilus influenzae ve Moraxella catarrhalis'in b laktamaz üretimindeki kademeli artış ve son zamanlarda ise penisilin-dirençli pnömokok suşlarının ortaya çıkması yeni antibiyotiklerin daha çok kullanılmasına yol açmıştır. Kronik bronşitin akut eksaserbasyonlarında tedavisinde hangi antibiyotik kullanılacağı konusunda geliştirilmiş bir konsensus yoktur(9). Grossman ve arkadaşları amoksisilin, tetrasiklin ve trimetoprim-sulfametoksazol gibi standart antibiyotiklerle siprofloksasini karşılaştırmışlar ve siprofloksasin tedavisi ile daha iyi bir klinik başarı, daha iyi bir yaşam kalitesi ve daha düşük bir maliyet sağlamışlardır (10). Genel yaklaşım basit kronik bronşitli olgularda amino-penisilinlerin, komplike kronik bronşit olgularında ise florokinolonların kullanılması şeklindedir. Ancak son zamanlarda akut eksaserbasyonların nedeni olarak Chlamydia pneumoniae gibi atipik mikroorganizmaların artan sıklıkla gündeme gelmesi bu tür hastalara yaklaşıma farklı boyutlar getirebilir. Atipik mikroorganizmalara da etkili olması florokinolonların diğer bir üstünlüğü olarak gözükmektedir. Bu konuda karşılaştırmalı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, siprofloksasin kronik bronşitin akut

eksasereasyonlu hastaların tedavisinde etkin ve güvenilir bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Felmingham D, O'Hare MD, Robbins MJ, Wall RA, Williams AH, Cremer A. Comparative in vitro studies with 4 quinolone antimicrobials. *Drugs Under Experimental and Clinical Research* 1985; 11:317-329.
2. Basran GS, Joseph J, Abbas AMA, Hughes C, Tillotson GS. Treatment of acute exacerbations of chronic obstructive airways disease: a comparison of amoxicillin and ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:19-24.
3. Raoof S, Wollschlager C, Khan Faroque. Treatment of respiratory tract infections with ciprofloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18:139-145.
4. Kobayashi H. Clinical efficacy of ciprofloxacin in the treatment of patients with respiratory tract infections in Japan. *Am J Med* 1987; 82:169-173.
5. Gleadhill IC, Ferguson WP, Lowry RC. Efficacy and safety of ciprofloxacin in patients with respiratory infections in comparison with amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18:133-138.
6. Ball AP. Evidence for the efficacy ciprofloxacin in lower respiratory tract infections. *Rev Contemp Pharmacother* 1992; 3:133-142.
7. Hoogkamp-Korstanje JAA, Klein SJ. Ciprofloksasin in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*, 1986; 18:407-413.
8. Davies BI, Maesen FPV, Baur C. Ciprofloxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur J Clin Microbiol* 1986;5:226-231.
9. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998; 113:242-248.
10. Grossman R, Mukherjee Jayanti, Vaughan D, Eastwood C, Cook R, LaForge J, Lampron N. A 1 year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998;113:131-141