



Florokinolonlar Gerçekten Gerekli Değil ise Kullanılmamalı!

Fluoroquinolones Should Not Be Used If They Are Not Really Necessary

Canan Caymaz¹

¹ *Istanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye*

Antimikrobiyaller bakteriyel ya da fungal enfeksiyonu olan hastaların hayatını kurtarır. Ancak bu değerli ilaçların aynı zamanda karanlık bir tarafları da vardır. Bu ilaçlara bağlı gelişen istenmeyen etkiler bazen çok ciddi olabilmektedir. En bilinen üyesi siprofloksasin olan florokinolonlar sıklıkla kullanılan geniş spektrumlu antibakteriyel ilaçlardır. Genellikle solunum yolu, idrar yolu enfeksiyonları ya da kulak enfeksiyonlarında reçete edilirler. Florokinolonlar genelde iyi tolere edilirken Florokinolon kullanan bazı hastalarda tendon rüptürü, kalıcı sinir hasarı ve depresyon gibi ciddi sağlık problemleri gelişir. Bu yan etkilerin nedeni henüz açık değildir (1). Sıklıkla bu yan etkilerle florokinolon bağlantısı kurulamaz ve doktorlar tarafından farklı tanılar konulur.

Florokinolonlar bakterinin ölümüne yol açan bakteriyel topoizomeraz (Top) girazı inhibe ederek bakterileri öldürür (1). Topolojik homeostazın korunması, tüm organizmalarda gen ekspresyonu ve genom replikasyonu için hayati öneme sahiptir. Diğer dairesel genomlara benzer şekilde, fonksiyonel önemi bilinmemekle birlikte, mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) çeşitli topolojik formlarda bulunduğu bilinmektedir. Top2 α ve Top2 β 'nin memeli mitokondrilerinde bulunduğunu, özellikle Top2 β 'nin mtDNA'nın süper-sarmal durumunu düzenlediği bildirilmiştir. Siprofloksasin tarafından Top2 β kaybı veya inhibisyonu, süper-sarmal mtDNA'nın birikmesine ve ardından mitokondriyal transkripsiyonun ve replikasyonun durmasına neden olarak mtDNA kopya sayısının tükenmesine neden olur (2). mtDNA'nın değişen topolojisinin neden olduğu mtDNA kopya sayısı ve mitokondriyal transkripsiyonda azalma, elektron transport zinciri

bileşenlerinde ciddi disregülasyonla sonuçlanır. Bu durum solunum zinciri disfonksiyonuna ve artmış oksidatif strese neden olur (3). Bu mitokondriyal etkiler hem hücre çoğalmasını hem de farklılaşmasını bloke eder. Bu durum florokinolon antibiyotiklerle ilişkili yan etkilerin bazılarını açıklayabilir (2).

Siprofloksasin ve diğer florokinolonların yan etkileri olan tendon rüptürü, eklem enflamasyonu gibi tendinopatiler, kas güçsüzlüğü, santral ve periferik nöropatiler, epilepsi ve psikolojik semptomları (depresyon) içerir. Bu sistemlerdeki hasarın çoğu artan oksidatif stresle ilişkilidir. Siprofloksasin fizyolojik olarak önemli olabilen spermatogenez, beyin gelişimi ve kemik mineralizasyonu gibi hücre farklılaşma süreçlerini engeller ve bunun yanı sıra renal toksisite ve kalp aritmisini uyarır. Bu sistemlerin ortak noktası ise mitokondrilerin bunların oluşmasında merkezi rol oynamasıdır. Mitokondriyal bozulma, bozulmuş hücrel fizyolojiye neden olur. Farmakokinetiği değiştirilen hastalarda siprofloksasin konsantrasyonunda artış olduğu ve mtDNA'da inhibisyon saptanmıştır. Obezite, yaş, renal bozukluk ya da kortikosteroid kullanımı olan hastalar daha sık ani florokinolon yan etkilerine sahiptir. Ani reaksiyon değişmiş farmakokinetiğe sahip olanlarda, normal farmakokinetiğe sahip olanlara göre daha fazla meydana gelir. Ancak bu durum normal farmakokinetiğe sahip olanların zarardan kaçacağı anlamına gelmez. Mitokondriyal hasar geç etkiler ya da gecikmiş yan etkiler ve şu anda florokinolon bağlantısı olmayan diğer hastalıklara da sebep oluyor olabilir (3).

Bu arada, mitokondriyal hasar tek teori değil: İnsan böbrek hücrelerinde yapılan bir çalışmada, florokinolonların DNA'yı de-

Yazışma Adresi / Correspondence Address

Canan Caymaz

Istanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp Damar Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul-Türkiye

E-mail: drcanancaymaz@gmail.com

Geliş Tarihi: 02.08.2019 Kabul Tarihi: 03.08.2019

ğıştiren bazı enzimlerin aktif bölgelerindeki demir atomlarına bağlanabileceğini ve bunun sonucunda epigenetik değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir. Bu durum bu ilaçların yan etkileriyle ilişkili olabilir (4). Epigenetik değişiklikler hastalık seyrini başlatan genleri de çalıştırıyor olabilir (3).

Siprofloksasin tarafından etkilenen Top2β diğer dokularla karşılaştırıldığında beyin dokusunda oldukça yüksek seviyededir. Bu beyinin Top2 inhibisyonuna daha yüksek duyarlılık göstereceğini gösterir. Bu siprofloksasinin neden olduğu nöropsikiyatrik yan etkileri açıklayabilir (3). Bir çalışmada hafıza kaybı, panik atak ve depresyon gibi nöropsikiyatrik yan etkiler bildiren 24 kişiden tükürük numunesi alınmış ve bunların 13 (%57)'ünün genellikle popülasyonun sadece %9'unda görülen bir gen varyantını paylaştığı gösterilmiştir. Bu genetik varyantın kinolonların zayıf metabolizmasına neden olduğu düşünülmektedir. Böyle bir mutasyon, beyinde de dahil olmak üzere hücrelerde tehlikeli derecede yüksek seviyelerde ilaç birikmesine neden olabilir (4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde Gıda ve İlaç İdaresi (FDA)'ne 1980'lerden 2015 yılının sonuna kadar, 6575 ölüm raporu dahil 60.000'den fazla hastadan, halen piyasada bulunan beş florokinolonla ilişkili yüzbinlerce çoğu nörolojik ve psikiyatrik semptomların yanı sıra, tendon kopmasını içeren "ciddi olumsuz (advers) olay" ile ilgili bildirim yapılmıştır. FDA 2008 yılında, "kara kutu" uyarıları arasındaki tendon kopması uyarısına 2013 yılında geri dönüşü olmayan sinir hasarı riskini de eklemiştir. Uyarılar arttıkça, hastalar, ilaç üreticilerinin aleyhine dava açmıştır. Kasım 2015'te FDA tarafından, "florokinolon ilişkili sakatlık" kesin olarak kabul edilen 178 olgu temelinde bir sendrom olarak tanımlanmaya karar verilmiştir: Minör hastalıklar nedeniyle florokino-

lon kullanan diğer bakımlardan sağlıklı insanlarda florokinolon kullandıktan sonra gelişen sakatlayıcı ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan durumların gelişmesi olarak tanımlanmıştır (4,5). FDA florokinolonlar ile ilgili ciddi advers olay raporlarının diğer antibiyotiklerden çok daha fazla sakatlık yüzdesine sahip olduğunu fark etmiştir. Bununla birlikte, FDA'nın ilaç etiketleri konusundaki uyarıları, sonuç vermede yavaş kalmıştır. Sadece florokinolon etiketlerinin son 4 veya 5 yılda yaklaşık 20 kez değiştiğini söylüyor. Doktorların bu değişim hızına yetişmesi neredeyse imkansızdır. Yine de, ABD'de florokinolon antibiyotik reçeteleri 2016'da yaklaşık %10 oranında düşmüştür (4).

Yan etkileri nedeniyle bilim adamları doktorların başka ilaçların kullanılabilirliği nispeten hafif enfeksiyonlar için florokinolonları reçete etmemesi gerektiği konusunda hemfikirler (4). Sonuç olarak florokinolonların gerçekten kullanılacak alternatif bir ilaç yoksa kullanılması ve kullanıldıktan sonra hasta izleminde olası yan etkiler açısından dikkatli olunması önerilmektedir.

Kaynaklar

1. University of Eastern Finland. Ciprofloxacin has dramatic effects on the mitochondrial genome: antibiotics should be used cautiously. *Science Daily*. 1 October 2018.
2. Hangas A, Aasumets K, Kekalainen NJ, Paloheina M, Pohjoismaki JL, Gerhold JM, et al. Ciprofloxacin impairs mitochondrial DNA replication initiation through inhibition of topoisomerase 2. *Nucleic Acids Research* 2018;46:9625-36.
3. Cipro: A mitochondrial killing machine. <http://www.myquinstory.info/cipro-a-mitochondrial-killing-machine/>
4. Marchant J. When antibiotics turn toxic. *Nature* 2018;555:431-3.
5. Tennyson LE, Averch TD. An update on fluoroquinolones: the emergence of a multisystem toxicity syndrome. *Urology Pract* 2016;4:383-7.