

Siprofloksasin Tedavisine Bağlı Epikondilitis Olgusu

A CASE OF EPICONDYLITIS DUE TO CIPROFLOXACIN THERAPY

Dr. Barbaros BAYKAL,^a Dr. H. Levent YAMANEL,^b Dr. Bilgin CÖMERT^b

Acil Tıp AD, ^a Ortopedi ve Travmatoloji AD, ^bDahiliye Yoğun Bakım Ünitesi, GATA, ANKARA

Özet

Geniş spektrumları, mükemmele yakın antibakteriyel etkileri ve genellikle çok iyi tolere edilmeleri nedeni ile florokinolon grubu antibiyotikler klinik pratikte yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bu grup antibiyotikler ile tedavi sırasında tendinöz patolojilerin görülebildiği bilinmektedir. Daha çok Aşil tendonu ile ilgili problemler bildirilmekle birlikte, diğer tendonlarla ilgili problemler de bildirilmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, kinolonların tendon fibroblast metabolizmasını bozduğu ileri sürülmektedir. Bu yazıda siprofloksasin tedavisi sonrası görülen bir lateral epikondilitis olgusu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler : Kinolonlar, siprofloksasin, lateral epikondilit

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:316-318

Abstract

The fluoroquinolone antibiotics, with their wide spectrum, exemplary antibacterial effects and generally high tolerance, have been widely used in clinical practice. During treatment with this group of antibiotics, tendinous pathologies are often witnessed. Although problems related to Achilles tendon constitute the majority of antibiotic-induced anomalies, there have also been reported cases of other tendon involvement. Although the exact nature of the mechanisms involved remain unknown, the quinolones have been recognized as causative agents in disorders of tendon fibroblast metabolism. In this article, we report a case of lateral epicondylitis following ciprofloxacin treatment.

Key Words: Quinolones, ciprofloxacin, tennis elbow

Florokinolon grubu antibiyotikler 1980'lerde kullanıma girmiş olup özellikle gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonlarda sıklıkla kullanılmaktadır. Son zamanlarda çıkan yeni kuşak florokinolonlar gram pozitif ve anaerobik bakterilere karşı da kullanılmaktadır. Geniş spektrumları nedeni ile üriner sistem, gastrointestinal sistem (GİS), bronkopulmoner sistem ve kas-iskelet sistemi enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Ayrıca GİS'den iyi absorbe olurlar, doku perfüzyonları iyidir ve uzun yarı ömürlüdürler.¹ Literatürde florokinolon grubu antibiyotik kullanımı sonrası tendonlarda

patolojilerin olduğu bildirilmektedir. Bu tendinöz patolojiler rüptür ile sonuçlanabilir. En fazla Aşil tendonunda patoloji bildirilmekle birlikte, rotator kaf, patellar tendon, quadriceps tendonu ve daha az oranda da diğer tendonlarda patolojiler bildirilmiştir. Tendinopatinin yüksek strese maruz kalan tendonlarda daha fazla görüldüğü dikkati çekmektedir.² Daha çok pefloksasin ve siprofloksasin kullanımı sonrası görüldükleri rapor edilmektedir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu kabul edilmektedir. İleri yaş (düşük ilaç klerensi), renal yetmezlik, renal transplantlı hastalar, steroid kullanımı, diabetes mellitus, romatizmal hastalıklar, gut, sportif aktivite ve daha önce kinolon kullanımına bağlı tendinopati olması ise risk faktörleri arasında sayılmaktadır.³

Lateral epikondilit, dirsekte sık görülen tendinopatilerden biridir. Toplumun yaklaşık %1-2'sinde görülür. Humerusun lateral epikondil

Geliş Tarihi/Received: 26.12.2003

Kabul Tarihi/Accepted: 10.05.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Barbaros BAYKAL
GATA Acil Tıp AD, 06018, Etlik, ANKARA
bbaykal@gata.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

periostru ve/veya buraya yapışan ekstansör grubu kasların tendonu üzerinde olan ağrıyı tanımlamak için kullanılır. Etiyoloji büyük oranda (yaklaşık % 80), tekrarlayan kronik mikro travmalara bağlıdır. Hastalar dirseklerinin dış kısmında, ekstansör karpi radialis brevis yapışma yerinde veya civarında ağrıdan şikayetçidirler. İstirahatta ağrı yoktur veya hafiftir. Ön kolun pasif pronasyon ve supinasyonu, el bileğinin pasif ekstansiyon ve fleksiyonu ağrısızdır. Ancak dirence karşı el bileği ekstansiyonu ve ağırlık taşıırken yapılan pronasyon ağrı uyandırır. Tanıda bu pozisyonları araştıran testler faydalıdır. Radial, posterior interosseöz, muskulokutan, median ve ulnar sinirin kompresyonları ile karışabilir. Yıllarca tendon yapışma yerinde inflamasyon ile seyreden bir tablo olarak tanımlanan epikondilitin, Kraushaar ve Nirschl tarafından yapılan çalışmalarda tendonlardaki patolojinin inflamasyon bulguları içermediği, alınan biyopsilerde fibroblastik ve vasküler cevap bulguları ile uyumlu anjiyofibroblastik dejenerasyon olduğu ileri sürülmüştür. Bundan dolayı da birçok yazar artık bu patoloji için "tendinozis" tabirini kullanmaktadır.⁴

Dirsek bölgesi tendinopatilerde tanı primer olarak anamnez ve fizik muayene ile konur. Direk radyografi, ultrason ve MRI gibi tetkikler tanıya yardımcı olur veya eşlik eden patolojileri ortaya koymaya yarar.^{5,6}

Tedavide hasta eğitimi önemlidir. Tedavi konservatif ve cerrahi olmak üzere 2 ana grupta incelenebilir. Önce genellikle konservatif tedavi tercih edilir. Konservatif tedavi içinde buz uygulaması, akupunktur, aktivite modifikasyonu, masaj, breys uygulaması, ekstrakorporal şok dalga tedavisi ve ilaçlar sayılabilir. İlaç tedavisi olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve lokal kortikosteroid enjeksiyonları kullanılır. Altı aydan uzun süren, 2-3 kez kortikosteroid enjeksiyonuna cevap vermeyen ve ağrının çok şiddetli olduğu olgularda cerrahi tedavi uygulanır. Olguların %10'undan azında cerrahi tedavi gerekmektedir.

Olgu Sunumu

Seksen yaşında erkek hasta nefes darlığı ve

idrarda yanma şikayeti nedeni ile GATA Acil Dahiliye Yoğun Bakıma yatırıldı. Hastanın arteriyel kan basıncı: 150/95 mmHg, kalp hızı: 88/dk. ritmik, vücut ısısı: 37°C idi. Fizik muayenede akciğer oskültasyonunda her iki akciğerde ekspirium uzamış, yer yer ronküsler duyuldu. Yapılan biyokimyasal testlerde, tam idrar tetkikinde her sahada çok miktarda lökosit görülmesi üzerine idrar kültürü alındı ve kültür sonucu gelene kadar üriner enfeksiyonu tedavi amacıyla 12 saatte bir 500 mg siprofloksasin İV olarak başlandı. Tedavinin 2. gününde sağ dirsekte ağrı tarif eden hastanın, şikayetlerinin 3. günde artması üzerine alınan ortopedi konsültasyonunda; FM'de: Dirsek hareket genişliği (ROM) normal sınırlarda, kavrama, kaldırma ve dirence karşı el bileği ekstansiyonu gibi hareketlerde ağrı tarifi mevcut, dirsekte genel bir şişlik olmamakla birlikte lateral epikondil üzerinde lokalize çok hafif şişlik ve palpasyonda ileri derecede hassasiyet mevcuttu. Ciltte herhangi bir renk değişikliği yoktu ve dirsekte lokalize veya yaygın ısı artışı yoktu. Dirseğin AP/L grafisinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Hastanın klinik bulgularına göre lateral epikondilit tanısı kondu ve hikayesi göz önünde bulundurularak, bunun tedavide kullanılan siprofloksasin'e bağlı olduğu düşünüldü. Siprofloksasin tedavisi kesildi, antiinflamatuvar tedaviye başlandı, dirsek askı tespiti ile istirahate alındı ve ertesi günden başlayarak hastanın ağrı ve hassasiyeti giderek azaldı.

Tartışma

Florokinolon grubu antibiyotikler ile tedavi sırasında birçok hastada özellikle Aşil tendonu başta olmak üzere tendonlarda patolojiler bildirilmiştir. Tedavi sırasında bu tür patolojilerin görülme sebebi tam olarak bilinmemektedir. Literatür bilgilerine göre, tendonda anjitis veya inflamatuvar hücre yokluğunda nekrozun varlığı bildirilmektedir. Bazı olgularda histolojik kesitlerde dev hücreler de bildirilmiş fakat bu hücrelerin bulunma sebepleri açıklığa kavuşturulamamıştır. Koeger ve ark. 8 günlük bir florokinolon tedavisini takiben hastaların %40'ında Aşil tendonu, patellar ve supraspinatus tendonlarında, T2 ağırlıklı MRI görüntülerinde

artmış sinyallerin varlığını göstermişlerdir.⁷ Simonin ve ark.nın kemirgenler üzerinde yaptıkları çalışmada, pefloksasinin, tendonun temel yapısını oluşturan proteoglikanların sentezini bozmakta ve tip 1 kollagen üzerindeki oksidatif hasarı arttırdığını bildirmişlerdir.⁸ Williams ve ark.nın yaptığı diğer bir çalışmada siprofloksasinin köpek tendon, paratenon ve kapsüler fibroblast metabolizması üzerine olan etkileri incelenmiş ve siprofloksasinin kültür ortamında omuz kapsül örneklerinde fibroblast proliferasyonunu %66-68, kollagen sentezini %36-48 ve proteoglikan sentezini %14-60 oranında azalttığı, bunun yanında fibroblastlarda matriks degrade edici proteaz aktivitesini ise arttırdığı görülmüştür.² Corps ve ark.nın yaptığı diğer bir çalışmada ise insan tendon eksplantlarından elde edilen hücre kültürleri siprofloksasine maruz bırakılmış ve sonuçta tendinöz hücrelerde siprofloksasinin matriks metalloproteinaz aktivitesini selektif olarak arttırdığı, bunun da tendon yapısı ve bütünlüğünü bozduğu gözlenmiştir.⁹ Florokinolonların bu etkileri hem oral hem de İV uygulama sonrası görülebilir ve yüksek dozlarda daha fazla etki olmasına karşın, tüm tedavi dozlarında etki izlenmektedir.

Bizim olgumuzda da tendinopatinin muhtemel sebebi siprofloksasin kullanımıydı ki zaten patolojiyi açıklayacak başka sebep bulunamadı. Epikondilit oluşumunda rastladığımız sebeplerin olmayışı ve siprofloksasin tedavisinin kesilmesi ile klinik tablonun düzelmesi bizim bu fikrimizi destekleyen faktörlerdir. Ancak literatürde, ilacın kesilmesi ile her zaman olguların düzemediği ve cerrahiye giden olguların varlığı bildirilmektedir.

Florokinolon grubu antibiyotikler çocuklarda da yaygın olarak artropatlere yol açmaktadır. Bu nedenle bu grup antibiyotiklerin çocuklarda kullanımından sakınılmalıdır. Köpeklerde yapılan deneysel bir çalışmada bu antibiyotikler gelişmekte olan köpeklerde artropatiye benzer tablo oluşturmuş, ancak erişkin köpeklerde yüksek dozlarda bile bu bulgulara rastlanmamıştır. Bununla birlikte florokinolonlara bağlı artropatinin büyük sıklıkla benign olduğu ve sekel bırakmadan iyileştiği de bildirilmiştir.¹⁰ Tendinöz patolojilerin

daha çok erişkinlerde görüldüğü ileri sürülmektedir. Bazen artralji benzeri tablolar da görülmekle birlikte bunların derin tendon lezyonlarına bağlı olduğu düşünülmektedir ve ayırıcı tanı için MRI veya US kullanımı önerilmektedir.

Sonuç olarak, özellikle steroid tedavisi ile birlikte kullanıldığında veya renal transplantlı hastalar gibi riskli olgularda florokinolon grubu antibiyotikleri kullanırken tendinopati riskinin olduğu unutulmamalı ve yarar-zarar oranları göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe Taş Kitapevi; 1998. p.287.
2. Williams RJ, Attia E, Wickiewicz TL, Hannafin JA. The effect of ciprofloxacin on tendon, paratenon, and capsular fibroblast metabolism. *Am J Of Sports Med* 2000;28:364-9.
3. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: A critical review of the literature. *Clin Infec Dis* 2003;36:1404-10.
4. Kraushaar BS, Nirschl RP. Tendinosis of the elbow (tennis elbow). Clinical features and findings of histological, immunohistochemical, and electron microscopy studies. *J Bone Joint Surg Am* 1999;81:259-78.
5. Gabel GT. Acute and chronic tendinopathies at the elbow. *Curr Opin Orthop* 2000;11:56-61.
6. Gillet P, Blum A, Hestin D, et al. Magnetic resonance imaging may be an asset to diagnose and classify fluoroquinolone-associated Achilles tendinitis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995;9:52-6.
7. Le Huec JC, Schaefferbeke T, Chauveaux D, Rivel J, Le Rebeller A. Epicondylitis after treatment with fluoroquinolone antibiotics. *J Bone Joint Surg Br* 1995;77:293-5.
8. Simonin MA, Gegout-Pottie P, Minn A, Gillet P, Netter P, Terlain B. Pefloxacin-induced achilles tendon toxicity in rodents: Biochemical changes in proteoglycan synthesis and oxidative damage to collagen. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:867-72.
9. Corps AN, Harrall RL, Curry VA, Fenwick SA, Hazleman BL, Riley GP. Ciprofloxacin enhances the stimulation of matrix metalloproteinase 3 expression by interleukin-1 β in human tendon-derived cells. A potential mechanism of fluoroquinolone-induced tendinopathy. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46:3034-40.
10. Hayem G, Carbon C. A reappraisal of quinolone tolerability. The experience of their musculoskeletal adverse effects. *Drug Saf* 1995;13:338-42.