

Kinolonlar

Quinolones

Uzm. Dr. Emine GÜNAL¹, Prof. Dr. Hakan ERDEM²

¹ Diyarbakır Asker Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Diyarbakır

² Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul

ÖZET

Kinolonlar, geniş antibakteriyel etki spektrumu nedeniyle son yılların en popüler antibiyotik sınıfı haline gelmiştir. Molekülün temel çatısına yan zincirler eklenebilmesi, çok sayıda yeni kinolon bileşiklerinin elde edilmesine olanak sağlamıştır. Yeni kuşak kinolonlar, kapsamlı gram-negatif etkinliklerine ek olarak, gram-pozitif ve anaerob bakterilerle gelişen infeksiyonlarda da etkin seçeneklerdir. Mükemmel farmakokinetiği, günde bir ya da iki doz kullanılmaları hasta uyumunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, güvenli yan etki profiline sahip olması, kinolonları antibakteriyel sahada beta-laktam sınıfı antibiyotiklerin en büyük rakibi haline getirmiştir. Bu yazıda, kinolonların kimyasal yapısı, tarihsel gelişimi ve sınıflandırması, antimikrobiyal aktivitesi, direnç mekanizmaları, dirençli türlerin epidemiyolojisi, farmakokinetiği, farmakodinamiği, yan etkileri, ilaç etkileşimleri, gebelikte kullanımı, klinik uygulamaları ve yeni kinolonlar ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kinolon, antibiyotik, farmakokinetik, farmakodinamik, terapötik kullanım

SUMMARY

Quinolones has become the most popular class of antibiotics in recent years due to the broad spectrum of antibacterial activity. Addition of the side chains to the main roof of the molecule has allowed to obtain a number of new quinolone compounds. The new generation quinolones are effective options in the infections caused by gram-positive and anaerobic bacteria in addition to extensive gram-negative activities. Their excellent pharmacokinetics, use as one or two doses per day, facilitate patient compliance. Also, having a safe side effect profile rendered the quinolones the biggest competitor of the beta-lactam class antibiotics in antibacterial area. In this paper, the chemical structure, historical development and classification, antimicrobial activity, resistance mechanisms, epidemiology of resistant strains, pharmacokinetics, pharmacodynamics, side effects, drug interactions, use in pregnancy, clinical applications, and newer quinolones are elaborated on the quinolones.

Key Words: Quinolone, antibiotic, pharmacokinetic, pharmacodynamic, therapeutic use

Kinolonlar, pek çok infeksiyonda etkili olmaları sebebiyle son yılların en popüler antibiyotik sınıfı haline gelmiştir. Kapsamlı gram-negatif etkinliklerine ek olarak, gram-pozitif ve anaerob bakterilerle gelişen infeksiyonlarda da etkin seçeneklerdir. Mükemmel farmakokinetiği ve günde bir ya da iki doz kullanılması hasta uyumunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, güvenli yan etki profiline sahip olması, kinolonları antibakteriyel sahada beta-laktam sınıfı antibiyotiklerin en büyük rakibi haline getirmiştir.

Kinolonların ilk üyesi, 1962 yılında patent alan nalidiksik asittir. Bu ilaç malarya tedavisinde kullanılan klorokinin saflaştırılmasıyla elde edilmiştir. Nalidiksik asit kabul edilebilir gram-negatif etkinliği ve idrar konsantrasyonunun iyi olması sebebiyle idrar yolu infeksiyonlarında uygun bir seçenek olmuştur. Ancak oral absorpsiyonunun iyi olmaması ve serum zirve konsantrasyonunun 0.5 g/L'den az olması nedeniyle sistemik infeksiyonlarda iyi bir seçenek olamamıştır. 1970'li yıllarda gündeme gelen oksolinik asit ve sinoksasin ise klinik kullanım açısından sınırlı kabul edilmiştir. Molekülün temel çatısına yan zincirler eklenerek elde edilen norfloksasin ilk kez 1978 yılında patent almıştır. 1980'li yıllardan sonra ilacın temel yapısında yapılan değişikliklerle floro ve piperazin türevlerinin geliştirilmesi, kinolonların yaygın klinik kullanıma girmesine olanak sağlamıştır. İlacın C-6 pozisyonuna flor eklenmesiyle DNA giraz inhibisyonu ve artmış bakteri içi penetrasyonla birlikte gram-pozitif antibakteriyel aktivite sağlamıştır. C-7 pozisyonuna eklenen piperazin grubu ise ilacın aerob gram-negatif bakterilere ve stafilokoklara karşı etkinliğini artırmıştır. Molekülün karboksil ve keto grupları, muhtemelen enol şekline

geçerek Ca^{2+} ile bağlanma sağlar. C-8 pozisyonuna eklenen ikinci florin grubu ilacın emilimini ve yarı ömrünü artırırken, aynı zamanda fototoksosite yan etkisini de artırmıştır. C-7 halkasının alkilasyonu, ilacın anti-gram-pozitif aktivitesini ve eliminasyon yarı ömrünü; N-1 pozisyonuna siklopropil grubu, C-5 pozisyonuna amino grubu ve C-8 pozisyonuna florin eklenmesi, mikoplazma ve klamidyalara karşı etkinliğini artırmıştır. C-8 pozisyonuna metoksi grubunun eklenmesiyle, topoizomerez II ve IV enzimleri hedeflenmiş ve muhtemelen olası kinolon direnci azaltılmıştır. Bu değişiklikler, çok sayıda yeni kinolon bileşiklerinin elde edilerek ilacın geniş antibakteriyel etki spektrumu, eşsiz etki mekanizması, oral ve intravenöz kullanım, gastrointestinal sistemden iyi absorpsiyon, mükemmel doku dağılımı ve düşük yan etki insidansı gibi önemli klinik kullanım kolaylıklarına sahip olmasını sağlamıştır.

KİMYASAL YAPI ve SINIFLANDIRMA

Kinolonların farmakokinetik ve antibakteriyel farklılıkları, kimyasal yapılarındaki çeşitlilikten kaynaklanmaktadır. Ortak iskelet olan 4-okso-1,4-dihidrokinolon (4-kinolon), 4. pozisyonundaki karbon (C) atomuna oksijen molekülü eklenmesiyle oluşur. Naftiridinler (nalidiksik asit, enoksasin, tosufloksasin, travofloksasin ve gemifloksasin), 8. C atomuna nitrojen eklenmesiyle oluşan 8-aza-4-kinolonlardır. Kinolinler (sinoksasin), 2. pozisyona ikinci nitrojenin eklenmesiyle oluşan 2-aza-4-kinolonlardır. Pridoprimidinler (pipemidik ve piromidik asitler) ise 6. ve 8. pozisyonlara eklenen nitrojenlerle oluşan 6,8-diaza-4-kinolonlardır. Diğer tüm yüksek aktiviteye sahip ajanlar 4-kinolonlar olarak sınıflandırılır (Tablo 1).

Tablo 1. Kinolonların sınıflandırılması

1. kuşak kinolonlar	2. kuşak kinolonlar	3. kuşak kinolonlar ^b	4. kuşak kinolonlar ^c
Sinoksasin	Norfloksasin	Grepafloksasin	Travofloksasin
Oksolinik asit	Enoksasin	Sparfloksasin	Moksifloksasin
Nalidiksik asit	Ofloksasin	Temafloksasin	Gemifloksasin
Piromidik asit	Siprofloksasin ^a	Pazufloksasin	Klinofloksasin
Pipemidik asit	Pefloksasin	Tosufloksasin	Sitafloksasin
Flumekin	Lomefloksasin	Gatifloksasin	Garenoksasin
Piromidik asit	Fleroksasin		
	Levofloksasin		

^a *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı en etkili kinolon.

^b *Streptococcus pneumoniae* ve anaeroplara karşı daha etkili kinolon grubu.

^c *Streptococcus pneumoniae* ve anaeroplara karşı en etkili kinolon grubu.

Yeni kinolon bileşikleri klinik araştırma altındadır. Ancak, bazı umut verici bileşikler toksisiteyi nedeniyle klinik kullanımdan çekilmiştir. Bunlar şunlardır:

1. Grepafloksasin; kardiyak yan etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir.
2. Sparfloksasin; satış kotalarına erişilememesi nedeniyle 2001 yılında geri çekilmiştir.
3. Travofloksasin; hepatotoksisite nedeniyle geri çekilmiştir.
4. Gatifloksasin; diğer kinolonlara göre artmış hipoglisemi ve hiperglisemi yan etki sıklığı nedeniyle geri çekilmiştir.

Gemifloksasin; toplumda gelişen pnömoni ve kronik bronşit akut alevlenmesi tanılarında endikasyon almıştır. Ancak yedi günden uzun süreli kullanımında 40 yaş altı kadınların %14'ünde allejik döküntülerin ortaya çıkması, ilacın kullanımını kısıtlamıştır.

ETKİ MEKANİZMASI

Kinolonlar bakteri DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimini inhibe eder. Her iki enzim de bakteri hücrelerinde başarılı bir DNA replikasyonu ve hücre bölünmesi için esastır. Topoizomeraz II, *gyrA* ve *gyrB* genlerinin ürünü olup, iki alfa, iki beta monomeri olmak üzere toplam dört alt ünitelerden oluşmaktadır. Genel olarak kinolonların gram-negatif etkinliği DNA giraz, gram-pozitif etkinliği ise topoizomeraz IV inhibisyonuna bağlıdır. DNA giraz oldukça uzun bir molekül olan bakteri DNA'sının süpersarmal oluşturarak, bakteri sitoplazması içine sığdırılmasını sağlar. Öte yandan DNA zincirinin replikasyon ve transkripsiyonuna olanak sağlamak için DNA çift iplikçığının bu bölgede geçici olarak birbirinden ayrılması gerekir. Bu amaçla DNA giraz, iki zinciri de kırıp negatif sarmallaşma sağlayarak, replikasyon ve transkripsiyonu mümkün kılar. Daha sonra kırılan zinciri tekrar bağlar ve pozitif süpersarmallaşma sağlar. Kinolonlar, DNA giraz enziminin direkt alfa alt birimini etkiler ve DNA girazın, DNA ile oluşturduğu kompleksi stabilize ederek enzimi çalışmaz hale getirir. Kinolonların, "DNA-DNA giraz" enzim kompleksine bağlanarak bakteri DNA'sının replikasyonunu durdurduğu da öne sürülmektedir. DNA giraz inhibisyonu sonucu, bakteri DNA'sı bakteri içine sığamayacak kadar uzun bir molekül haline alır, bakterinin şekli bozulur. DNA'nın replikasyonu, transkripsiyonu ve gereğinde tamiri yapılamaz hale gelir. Sonuç olarak, bakteri hücresi anormal şekilde uzayarak ölür. Topoizomeraz IV enzimi ise bölünmekte olan bakteri hücrelerinde replikasyon

sonucu oluşan yavru DNA moleküllerinin birbirine sarılarak pozitif süpersarmal haline gelmesini sağlar. Topoizomeraz IV'ün inhibe edilmesiyle de bakterinin bölünmesi sırasında yeni oluşan DNA'nın genç bakterilere bölünmesi eylemi engellenmiş olur. Dolayısıyla kinolonlar rutin dozlarda bakterisiddir.

Son kanıtlar C-8 metoksi kinolonların (moksifloksasin, gatifloksasin), muhtemelen bölünme halinde olmayan bakteri hücrelerini öldürdüğünü ve dirençli mutantlara karşı, C-8 metoksi yan zincirine sahip olmayan kinolonlardan daha yüksek aktiviteye sahip olduklarını göstermiştir. Bu ilaçlar paradoksal olarak düşük konsantrasyonlarda bakterisidal, yüksek konsantrasyonlarda ise bakteri RNA replikasyonunu ve dolayısıyla protein sentezini inhibe ederek bakteriyostatik etki gösterebilir. Bazı kinolonlar, birden fazla mekanizmayla bakteri hücrelerini öldürebilir. Örneğin; siprofloksasin ve ofloksasinin bakteri sitoplazma membran bütünlüğünü bozdukları ileri sürülmüştür. Bu iki ilaç diğer florokinolonlardan daha güçlü antibakteriyel etkinlik gösterir. İnsan hücrelerinde DNA giraz yoktur. Aynı işlevi gören farklı bir DNA topoizomeraz II türü söz konusu olup, kinolonların insan topoizomeraz II'si üzerindeki inhibitör etkinliği 54-2460 kat daha azdır. Bu nedenle kinolonlar insan hücrelerinde belirgin bir toksisite oluşturmaz.

ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE

Florlanmış kinolonlar olarak da bilinen ikinci kuşak kinolonlar (norfloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, ofloksasin vb.) nalidiksik asite göre çok daha potent olup, oldukça geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip ilaçlardır. Ancak florokinolonların özellikle rifampisini de içeren çoğul ilaca dirençli izolatlarla gelişmiş tüberküloz tedavisindeki önemi henüz yeterince açıklık kazanmamıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada'daki iki merkezde toplanan çoğul ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* izolatlarında siprofloksasin direnci %1 olarak bulunmuştur. Florokinolonların diğer bakteriyel infeksiyonların tedavisinde çok yaygın kullanılmasının, dirençli *M. tuberculosis* türlerinin seçilmesine neden olabileceği kuşkusu artmaktadır. Bu konudaki bir diğer kaygı ise kinolon kullanımının kültür negatifliğine yol açarak tüberküloz tanısını geciktirmesidir. Bu görüşü destekleyen bir çalışma sonucunda, yeni teşhis edilmiş tüberküloz olgularının hiçbirinde önceki kinolon kullanım öyküsü söz konusu değildir.

Florokinolonlar ayrıca, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium chelonae*

türlerinin bazılarında karşı etkili, ancak *Mycobacterium avium* complex üzerinde zayıf etkili bulunmuştur. Bazı hayvan çalışmalarında ve lepromatöz lepralı hastaların tedavisinde ofloksasin ve sparfloksasin, *Mycobacterium leprae*'ya karşı etkili bulunmuştur.

Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin; *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve genital patojenlerden *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* gibi atipik patojenlere karşı etkilidir. *Treponema pallidum* hayvan çalışmalarında ofloksasine karşı dirençli bulunmuştur ve diğer kinolonların da bu spirokete karşı etkili olduğu gösterilmemiştir.

Yeni kuşak kinolonlar enterik gram-negatif bakterilere karşı hemen hemen siprofloksasin ve ofloksasin kadar etkili kalmıştır. Levofloksasin, ofloksasin ile aynı gram-negatif etki spektrumuna sahiptir ve hatta daha potenttir. Levofloksasin ve moksifloksasinin gram-negatif kapsamı siprofloksasinle benzerdir, fakat bazı *Pseudomonas aeruginosa* türlerine karşı daha az etkinliğe sahipken, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı ise siprofloksasin ve ofloksasinden daha yüksek etkinliğe sahiptir.

Yeni kuşak kinolonlar, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* gibi diğer atipik solunum yolu patojenleri ve pnömokoklar üzerinde daha etkilidir. Gemifloksasin pnömokoklara karşı kendine özgü yüksek bir aktiviteye sahiptir. Yeni kuşak kinolonlar, *S. pneumoniae*'ya ek olarak diğer gram-pozitif koklara siprofloksasine göre artmış aktivite göstermelerine rağmen, stafilocok ve enterokok infeksiyonlarının tedavisinde, sınırda intrensek etkinlikleriyle ve kazanılmış dirence bağlı olarak sınırlı aktiviteye sahiptir. Florokinolonlar, stafilocoklar arasında en çok metisiline duyarlı suşlar üzerinde etkilidir. Levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin ise stafilocoklar üzerindeki en etkili kinolonlardır. Özellikle metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* türleri siprofloksasine karşı dirençli olup, yeni kuşak ajanlara karşı da çapraz direnç kazanmış olabilir. Aynı durum metisiline dirençli ve duyarlı koagülaz-negatif stafilocoklar için de söz konusudur. Levofloksasin ve moksifloksasinin enterokoklara karşı etkinlikleri sınırdadır. Vankomisine dirençli *Enterococcus faecium*'un kinolon için minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri üst sınırdadır.

Yeni kuşak kinolonların (travofloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin) streptokoklar başta olmak üzere gram-pozitif bakteri

etkinliklerinin yanı sıra anaeroplara karşı da etkinlikleri artmıştır. Travofloksasin *L. pneumophila* üzerinde mükemmel etkinliğe sahip olduğu gibi *Bacteroides fragilis*'e karşı da etkindir. Klinik kullanımdaki kinolonlardan yalnızca moksifloksasin anaerop bakterilere karşı yeterli aktiviteye sahiptir. Randomize çift-kör bir klinik çalışmada, intraabdominal infeksiyon komplikasyonu gelişmiş hastaların tedavisinde moksifloksasin, piperasilin-tazobaktam ve amoksisilin-klavulanik asit kullanımı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, *Bacteroides* türlerinin eradikasyonunda moksifloksasin kolu daha etkin bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise *B. fragilis* ve diğer *Bacteroides* türlerinde %10 moksifloksasin direnci olduğuna dikkat çekilmiştir.

DİRENÇ MEKANİZMASI

Florokinolonlara karşı gelişen bakteri direnci, florlanmamış eski bileşiklere karşı gelişen dirençten daha azdır. Gram-pozitif bakteri mutasyonlarıyla oluşan kinolon direnci de gram-negatif mikroorganizmalara karşı olduğundan daha siktir. Kinolon direncinin gelişmesi muhtemelen tedavinin süresi ve yoğunluğuyla ilişkilidir. Kinolonlara karşı azalmış duyarlılık, bakterinin ilaçla subinhibitör konsantrasyonda sıkça temasına bağlı gelişebilir. *S. aureus* infeksiyonlarında kinolonlara beş günden fazla maruz kalmak in vitro olarak ilaç direnciyle ilişkili bulunmuştur. Kinolonlara karşı gelişen başlıca direnç kromozomal genlerin mutasyonu ile olur. Bunlar;

1. Topoizomeraz II ve topoizomeraz IV'ü kodlayan genlerdeki nokta mutasyonlar,
2. Dış membran difüzyon kanallarında değişikliğe yol açan sitoplazmik membran eflüks pompası proteinlerini regüle eden genlerdeki mutasyonlardır.

Mutasyon sonucu dış membran proteinlerinin üretiminin azalması (özellikle OmpF), bazı türlerde kinolonların hücre içine girişinin azalması sonucu kinolon direncine katkıda bulunur. Aslında, kinolonlara direnç kazanılmasında, dış membran proteinlerinin rolü iyi tanımlanmamıştır. Çünkü söz konusu mutasyonlar, kinolonların MİK değerlerini belirgin olarak değiştirmez. Gram-negatif bakterilerde özellikle *gyrA* gen ürünü olan topoizomeraz II, primer hedef enzimdir. Topoizomeraz IV mutasyonları ise direnç seviyesini artırabilir. Gram-pozitif bakterilerde her iki topoizomeraz da primer hedefdir. Topoizomeraz mutasyonları sonucunda, kinolonların hedef enzime bağlanma aktivitesi azalmış olur. Tekil mutasyonlar genellikle MİK değerlerinde 2-8 kat artışa yol açar ve sınırda duyarlı-

lığa neden olabilir. Oysa gerçek anlamda direnç gelişmesi için birden fazla mutasyon gereklidir. Gelişen direnç mutasyonları, diğer kinolonlara da bir derece direnç oluşturduğunu düşündürür.

Qnr proteinlerinin ekspresyonunda meydana gelen değişiklik sonucu, kinolonlara karşı gelişen plazmid aracılı direnç, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* türleri ve diğer enterik bakterilerin bazı türlerinde rapor edilmiştir. Qnr proteinlerini kodlayan plazmidler düşük seviyede kinolon direncine neden olur. Genellikle diğer antibiyotik direnç genlerini de kodlar ve mutasyonların birikmesiyle oldukça dirençli türler ortaya çıkabilir. ABD'de 1992-2004 yılları arasında Qnr genleri saptanan 313 seftazidime dirençli *Enterobacteriaceae* izolatı irdelenmiş, *K. pneumoniae* izolatlarının %20'si, *Enterobacter* izolatlarının %31'i, *E. coli* izolatlarının %4'ünde Qnr geni tespit edilmiştir.

Plazmid tarafından kodlanan bir efluks pompası olan QepA proteini, norfloksasin ve siprofloksasin gibi florokinolonları hücre dışına pompalar ve düşük düzeyde dirence yol açar. QepA proteinini kodlayan izolatlar Avrupa ve Japonya'da bulunmuş olup, ne derece yayıldığı konusunda yeterli veri yoktur.

Bir olguda, aminoglikozid asetiltransferaz sentezi için plazmid tarafından kodlanan genin mutasyonu ile bir florokinolon modifiye edici enzim olduğu gösterilmiştir. Bu enzim siprofloksasine düşük, tobramisin ve amikasinine yüksek düzeyde dirence yol açmaktadır.

DİRENÇLİ TÜRLERİN EPİDEMİYOLOJİSİ

P. aeruginosa ve metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) izolatlarında kinolone direnci oldukça sıktır. Kinolonların toplumda ve hastanede artan kullanımına bağlı olarak, hastanede gelişen *P. aeruginosa* suşlarında artan direnç oranlarından bahsedilmekte ve özellikle MRSA gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Florokinolon direncinin kazanılması, bu ilacın insan ve hayvanlarda sık kullanımıyla ilişkilidir. Nozokomiyal geçiş ve seçici antibiyotik baskı altında dirençli türlerin seçilmesi, MRSA ve kinolona dirençli *S. aureus* prevalansının artışına katkıda bulunabilir. *S. pneumoniae* türleri arasında florokinolon direnci az olmakla birlikte bazı ülkelerde bildirilmiştir. Enterik bakterilerde direnç önceden kinolon kullanma öyküsü varlığında artmaktadır. İshalli hastalarda etken olan *Campylobacter jejuni* türlerinde de kinolon direnci artmıştır. Kampilobakter infeksiyonları için hayvan yemlerine kinolon eklenmesiyle hayvan ve insanlarda dirençli izolatların bulunması arasında ilişki vardır.

ABD'de ve dünyanın diğer bölgelerinde kinolona dirençli *Neisseria gonorrhoeae* izolatlarının arttığı bildirildiğinden dirençli gonokokların klonal yayılmasını önlemek için gonore tedavisinde uzun süreli kinolon kullanımı tavsiye edilmemektedir.

FARMAKOKİNETİK

Kinolonlar oldukça küçük ve lipofilik yapıya sahip moleküllerdir. Bu ilaçlar üst gastrointestinal sistemden iyi emilir. Biyoyararlanımları tüm kinolon bileşiklerinde %50-100 arasındadır. Oral biyoyararlanımlarının iyi olması nedeniyle, hastanın klinik durumu oral alım için elverişli olur olmaz oral tedaviye geçilebilmesi, kinolonların önemli bir avantajıdır. Norfloksasinin oral biyoyararlanımı %30-40, fleroksasin, pefloksasin ve lomefloksasinin %80-90, siprofloksasinin %70, ofloksasin ve levofloksasinin %95'in üzerinde, moksifloksasinin ise %86 olduğu bulunmuştur. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin oral ve intravenöz, gemifloksasin ise yalnızca oral formülasyona sahiptir. Tablo 2'de kinolonların farmakokinetik özellikleri sunulmaktadır.

Maksimum serum konsantrasyonuna genellikle ilacın alımından sonraki 1-3 saat içinde ulaşılır. İlacın besinlerle birlikte alımı da esas olarak emilimini değiştirmez. Ancak, emilimi yavaşlatması nedeniyle maksimum serum ilaç konsantrasyonuna ulaşılma sürecini geciktirebilir. Kinolonların emilimi nazogastrik sonda veya jejunostomi tüpüyle verildikleri zaman da iyidir. Fakat, eş zamanlı enteral beslenme söz konusuysa azalabilir. Maksimum serum kinolon konsantrasyonları, alışılmış dozajlarında, norfloksasin ve gemifloksasin için en düşük, levofloksasin için ise en yüksektir.

Kinolonlar, küçük, lipofilik molekül yapısına sahip olmaları ve proteinlere düşük oranda bağlanmaları nedeniyle tüm vücut sıvılarına yüksek oranda geçer ve oldukça geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Hücre içine kolayca girdiklerinden, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Brucella*, *M. tuberculosis* ve *M. avium intracellulare* gibi hücre içi patojenlere etkili olmaktadır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (%14-51). En az iyonize, yani en lipofilik oldukları ortam, pH 7.4'tür. Ancak amfoter bileşik olmaları sebebiyle hem asidik hem de bazik ortamlarda toplanabilir. Sanal dağılım hacimleri genellikle 2 L/kg olup, dağılım hacmi en düşük olan ofloksasin, en yüksek olan grepafloksasin ve sparfloksasindir (4 L/kg).

Kinolonların, özellikle safra, akciğer, bronş mukozası, prostat dokusu, feçes, idrar, çizgili kas, nötrofiller ve

Tablo 2. Kinolonların farmakokinetik özellikleri

Kinolon	Doz (mg)	K _{maks} (µg/mL)	Biyoyararlanım (%)	Yarılanma ömrü (saat)	Renal klerens (mL/dakika)	Renal atılım* (%)
Norfloksasin	400 PO	1.5	50	3.3	234	27
Ofloksasin	400 PO	4.6	> 95	4-5	195	73
	400 IV	5.5	-	6	190	-
Siprofloksasin	500 PO	2.4	70	4	358	40
	400 IV	4.6	-	5-6	300	-
Levofloksasin	500 PO	5.7	99	6-8	116	77
	500 IV	6.4	-	6-8	99	-
Moksifloksasin	400 PO	4.5	88	11-12	43	22
	400 IV	4.4	-	8-15	-	-
Gemifloksasin	320 PO	1.8	70	7	150	30

K_{maks}: Maksimum serum konsantrasyonu; PO: Ağız yoluyla; IV: İntravenöz.
* 24 saat sonra dozun idrardaki kümülatif yüzdesi.

makrofajlardaki konsantrasyonu, plazma konsantrasyonundan daha yüksektir. Siprofloksasinin nötrofillerdeki konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonunun 4-7 katı kadardır. Moksifloksasin dışında, böbrek ve idrar konsantrasyonları, majör atılım yolu böbrek olan kinolonlar için yüksektir. Prostat sıvısı, tükürük, ejekulat, nazal ve bronşiyal mukus salgısı içinde, plazmadaki kadar olmasa da diğer antibiyotiklere göre daha yüksek konsantrasyonda akümüle olur. Siprofloksasinin vitreusa ve lense ulaştığı gösterilmiştir. Kemik dokuya geçişleri göreceli olarak iyidir. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'ndaki konsantrasyonları daha düşüktür. Pefloksasin ve ofloksasin, BOS'a en iyi geçen kinolonlardır. Pefloksasinin serum konsantrasyonu, BOS konsantrasyonunun %40'ı kadardır. Ancak pefloksasinin, fagositlere penetrasyonu düşük orandadır.

Kinolonlar farmakodinamik özellikleri nedeniyle konsantrasyona bağlı olarak, aminoglikozidlerdeki gibi, postantibiyotik etki özelliğine sahiptir. Etkenlere göre değişmekle beraber, 1-6 saatlik bir postantibiyotik etki gözlenmiştir.

İLACIN YARI ÖMRÜ

Kinolonların plazma proteinlerine bağlanma oranları düşük, vücut dağılım hacimleri yüksek olduğu için, eliminasyon yarı ömürleri de uzundur ve bu özellik ilacın günde tek doz veya ikiye bölünmüş dozlar şeklinde alınmasına olanak sağlar. İlacın son eliminasyon yarı ömrü, siprofloksasin için 3-4 saat, norfloksasin, ofloksasin ve enoksasin için 4-6 saat, levofloksasin,

moksifloksasin, gatifloksasin, lomefloksasin ve gemifloksasin için 6-8 saat, grepafloksasin, fleroksasin, pefloksasin için 9-12 saat ve sparfloksasin için 21 saattir. Levofloksasinin yarı ömrü, ofloksasinden hafifçe daha uzun olmasına rağmen, biraz daha yüksek dozda ve günde iki kez yerine tek doz olarak kullanılmaktadır. Ayrıca etkinliği, ofloksasine göre iki kat daha fazladır.

ELİMİNASYON YOLLARI

Kinolonlar arasında temel eliminasyon yolları değişiklik gösterir. Norfloksasin, ofloksasin, levofloksasin, fleroksasin, gatifloksasin ve lomefloksasin, karaciğerde fazla bir değişikliğe uğramaksızın böbrek tarafından atılır. Böbrek yoluyla atılım, glomerüler filtrasyon veya tübüler sekresyonla olur. Asidik ilaçların tübüler sekresyonunu inhibe eden probenesid, norfloksasin ve siprofloksasinin renal atılımını da belirgin olarak yavaşlatarak serum konsantrasyonlarını artırır. Ofloksasin ve levofloksasin vücutta en az metabolize olan kinolonlar olup, büyük oranda değişmeden böbrek yoluyla atılır. Yaklaşık %10'u karaciğerde minimal biyotransformasyona uğrar. Norfloksasinin %15'inden azı karaciğerde metabolize edilir ve büyük kısmı böbreklerle atılır. Norfloksasin, ofloksasin ve levofloksasinin idrar konsantrasyonları, plazma konsantrasyonlarının 300-400 katına ulaşabilir ve bu nedenle idrar yolu infeksiyonlarında tercih edilir.

Nalidiksik asit, pefloksasin, moksifloksasin, travofloksasin ve sparfloksasinin eliminasyonu karaciğer yoluyla olur. Kinolonlar karaciğerde, bileşiğe göre değişen oranlarda sitokrom P450 enzimleriyle metabolize

edilir. Bu metabolizma, genellikle piperazin halkasının oksitlenmesiyle olur. Pefloksasin en fazla metabolize edilen kinolon olup, %85'i karaciğerde metabolize edilir ve bazı metabolitleri de antibakteriyel aktivite gösterir. Enoksasin ve siprofloksasinin yarıdan azı karaciğerde daha az aktif metabolitlerine dönüştürülerek ve kısmen değişmemiş olarak safra yoluyla atılır. Siprofloksasin, muhtemelen karaciğerden ilk geçişte bir miktar metabolize olmaktadır (first pass metabolism). Siprofloksasinin safra konsantrasyonları oldukça yüksek olup, safra yolu infeksiyonlarında tercih edilme sebebidir. Kinolonların safra konsantrasyonları plazma konsantrasyonlarının 2-10 katıdır.

Hepatik metabolizma ve safra yoluyla atılım moksifloksasinin eliminasyonunda temel yoldur (%25'i feçesle değişmeden, %38'i sülfat metaboliti, %14'ü glukuronid metaboliti şeklinde atılır). Diğer kinolonların çoğu, hem böbrek hem de karaciğer yolu olmak üzere, ortak atılıma sahiptir.

DOZ AYARLAMA

Kinolon bileşikler arasında, böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarı farklıdır. Moksifloksasin için renal yetmezlikte doz ayarı gerekmez. Levofloksasin ve ofloksasin dozunun kreatinin klerensi 50 mL/dakikanın altında olan hastalarda, norfloksasin ve siprofloksasin dozunun kreatinin klerensi 30 mL/dakikanın altında olanlarda, yarıya düşürülmesi veya doz aralığının iki katına çıkarılması tavsiye edilir. Böbrek yetmezliği olmaksızın karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç doz ayarı gerekmez. Sirozlu hastalarda genellikle norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasinin yarı ömründe artış görülmemiştir. Moksifloksasin alan Childs-Pugh sınıf A sirozlu hastalarda ilaç doz ayarı gerekmez. Childs-Pugh Sınıf B ve C'li hastalar için bu konuda yeterli veri mevcut değildir.

Norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasinin hemodiyaliz yoluyla atılımı düşüktür. Sürekli venovenöz hemofiltrasyon, siprofloksasin ve levofloksasinin bir miktar eliminasyonuyla sonuçlanır. Fakat, alışılmış günlük dozlar siprofloksasin ve levofloksasin için yeterli terapötik ilaç düzeyi sağlar. Periton diyalizi ofloksasin ve siprofloksasinin atılımını bir miktar artırır.

YAN ETKİLER

Kinolonlar yüksek tolerabiliteye sahip, başta siprofloksasin ve ofloksasin olmak üzere yaygın klinik kullanımlarıyla kapsamlı olarak değerlendirilmiş ve randomize çift-kör çalışmalarla etkinliği, yan etki profilleri iyi gözlenmiş ilaçlardır. Ancak zaman zaman bazı olgularda sıra dışı yan etkileri tanımlanmıştır.

Grepafloksasin, kardiyovasküler yan etkileri sonucu yedi kişinin ölümüne yol açmaktan sorumlu tutulmuş ve bu nedenle üreticileri tarafından dünya çapında piyasadan çekilmiştir. "Food and Drug Administration (FDA)" şiddetli nozokomiyal ve toplum kaynaklı infeksiyonlara sahip hastanede yatan hastalarda karaciğer yetmezliğine neden olması sebebiyle travofloksasinin kullanımının kısıtlanmasını tavsiye etmiştir. Bu gelişmeden sonra travofloksasin de piyasadan geri çekilmiştir.

Klinik denemelerde en sık görülen yan etki %3-17 oranında gastrointestinal sistem yan etkileri olmuştur. Çoğu hastada bulantı, kusma, iştahsızlık ve abdominal rahatsızlık, hafif şekilde görülebilirken, ishal daha az sıklıkla görülür. Diğer sık görülen yan etkiler, %0.9-11 hastada gözlenen santral sinir sistemi yan etkileridir. Semptomlar çoğunlukla hafif baş ağrısı, baş dönmesi ve sersemlik olup, bunu uykusuzluk ve ruh hali değişikliği, anksiyete ve ajitasyon izler. Halüsinasyon, deliryum ve felç oldukça seyrek görülür. Günde 200 mg oral travofloksasin alan hastaların %11'inde baş dönmesi rapor edilmiştir. Teofilin birikimi olan ve nonsteroid antiinflamatuar ilaç (NSAİİ) kullanan hastaların bazılarında felç görülebilir.

Allerjik deri reaksiyonları kinolon alan hastaların %0.4-2.2'sinde görülmüştür. Sıklıkla nonspesifik döküntüler görülür. Yapılan prospektif çalışmalarda, yeni kinolonlardan gemifloksasinin %2.8 oranında hafif döküntü yaptığı bulunmuştur. Fakat beklenmedik bir biçimde 40 yaş altında ve ilacı yedi günden fazla kullanan kadınlarda bu oranın %14'e yükseldiği, tedavi süresi beş günle sınırlı tutulursa döküntü oranının %1.2-2.1'de kaldığı gözlenmiştir. Sonradan bu hastalarda diğer kinolonlar verildiği takdirde döküntü açısından artmış risk olup olmayacağı açıklık kazanmamıştır. Bazı hastalarda özellikle ultraviyole A ışığına maruziyet sonrasında daha fazla olmak üzere fototoksisite reaksiyonları geliştiği bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, lomefloksasin ve sparfloksasin kullanımıyla daha sık olmuştur. Söz konusu her iki ajan da 8. pozisyonda halojen tuzu ihtiva etmektedir ki bunun artmış fototoksisiteden sorumlu olduğu bilinir. Sekizinci pozisyonda metoksi grubu içeren moksifloksasin ve gatifloksasinin fototoksisite potansiyeli daha azdır. Sıradan güneş koruyucular genellikle güneş ışığındaki UVA değil, UVB ışığını engeller. Oktokriken veya Parsol 1789, UVA'yı da bloke ederek, florokinolonların fototoksisite yan etkisine karşı koruma sağlayabilir.

İlaç ateşi, ürtiker, anjiyoödem, vaskülit, serum hastalığı benzeri sendromlar ve anafilaktoid reaksiyon çok nadirdir. Akut interstisyel nefrit nadiren allerjik orijinli olarak gelişebilir ve eozinofilüriye neden olabilir, ancak genellikle kristalüri görülmez. Böbrek biyopsilerinde böbrek interstisyumunda lenfosit ve eozinofil infiltratlar görülebilir.

Kinolonların en çekinilen yan etkilerinden biri de, özellikle epifiz plakları kapanmamış olan 18 yaş altı çocuklarda olabileceği düşünülen kırıkda hasarıdır. Kinolon alan genç hayvanların yük binen eklemlerinde kartilaj erozyonu ve noninflamatuvar efüzyon ile karakterize artropati görülmüş olup, bu nedenle 18 yaşından küçük çocuklarda rutin kullanımı önerilmemiştir. Ancak kistik fibrozisli çocuklarda eklem toksisitesi riskine rağmen kinolonların kısa süreli kullanımı denenmiş, bu çocuklarda ve nalidiksit asit ya da norfloksasin alan diğerlerinde nadiren eklem semptomları görülmüş, ancak geri dönüşlü olmuştur ve artropati gözlenmemiştir. Hatta subklinik kartilaj erozyonunu saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, tedavi edilmiş çocukların eklemleri manyetik rezonans görüntülemeyle değerlendirilmiş ve pozitif bulgu saptanmamıştır. Bu nedenlerle pediatrie kinolon kullanımının artırılması üzerinde düşünülmektedir. Hatta komplike idrar yolu infeksiyonu ve piyelonefritli çocuklarda siprofloksasin kullanımı onaylanmıştır.

Yetişkinlerde nadiren rapor edilen tendinit ve tendon rüptürü riskine karşı FDA, ilaç üreticilerinden kutuların üzerine tendinit ve tendon rüptürü riskini artırdığı konusunda uyarıcı talimat yazmalarını istemiştir. Tendon hasarının başlamasından önce geçen ortanca florokinolon kullanım süresi sekiz gündür. Hollanda'da yapılan bir olgu çalışmasında kinolon kullanan 46.000 hastanın 704'ünde aşıl tendiniti, 38'inde ise aşıl tendon rüptürü tespit edilmiştir. Florokinolon ile tedavi edilen hastalar arasında artmış risk, maruziyet sonrası yıllık 1000 hastada üç olgudur. Glukokortikoid alan 65 yaş üzeri olgularda, böbrek, kalp ve akciğer transplantasyonu olmuş hastalarda beklenen risk daha fazladır.

Hematolojik yan etkiler, hastaların %1'inden azında görülmekte olup, genellikle eozinofili ve lökopeni şeklindedir. EKG'de QT intervalinin uzaması sparfloksasin alan hastalarda görülür ve nadiren ventriküler aritmiye neden olabilir (750.000'de 3 olgu). Sparfloksasin kadar olmasa da grepafloksasin de QT intervalini uzatabilir. Bu nedenle her iki ilaç da piyasadan çekilmiştir. Diğer florokinolonlar da QT uzamasına sebep olmakla birlikte, aritmi yan etkileri son derece nadirdir. Bazı olgularda bu

durum ilaç etkileşimine bağlanmıştır. Moksifloksasinin de uzamış QT intervaline yol açtığı gösterilmiştir.

Travofloksasin tipik olarak klinik denemelerde anormal transaminaz yüksekliğine yol açmamış olmasına karşın, piyasaya çıktıktan sonra ilacı alan 2.5 milyon hastada 1\18.000 sıklıkla semptomatik hepatik reaksiyon bildirilmiştir. Bunlar arasında 14 olguda akut karaciğer yetmezliği gelişmiş, altısı ölümlü sonuçlanmıştır. Bundan dolayı FDA geçici bir öneri yayınlamış, travofloksasinin yalnızca hayatı tehdit eden infeksiyonlarda ve hekimlerin travofloksasinin tedavi yararlarının risklerine ağır bastığını düşündükleri durumlarda kullanılmasını önermiştir. Hepatotoksisite riski iki haftayı aşan kullanımlarda daha fazla olmasına rağmen, bir hastada yalnızca iki günlük kullanım sonrasında görülmesi, travofloksasinin klinik kullanımdan çekilmesine neden olmuştur. Benzer toksisite diğer florokinolonlarla tanımlanmamıştır.

Semptomatik hipoglisemi ve hiperglisemi birlikteliği, diğer kinolonlara göre gatifloksasin kullanımıyla daha sık bildirilmiş olup, gatifloksasin 2006 yılında ABD ve Kanada'da piyasadan geri çekilmiştir. Kinolonların neden olduğu glukoz metabolizmasındaki anormalliklerin nedeni, insülin sekresyonundaki ilaç bağımlı değişikliklerdir. Hastanede yatarak makrolid, ikinci kuşak sefalosporin ve kinolonlarla tedavi edilmiş 66 yaşın üzerindeki hipoglisemi ve hiperglisemili hastalar arasında yapılan bir olgu kontrol çalışmasında gatifloksasin, levofloksasin ve makrolid tedavisi hipoglisemi açısından riskli bulunmuş, ancak moksifloksasin, siprofloksasin ve sefalosporin kullanımıyla artmış risk görülmemiştir. Ayrıca, makrolidlerle karşılaştırıldığında gatifloksasinin, önemli hiperglisemi riskine sahip olduğu gözlenmiş, diğer antibiyotiklerle karşılaştırıldığında ise hiperglisemi açısından artmış risk saptanmamıştır.

GEBELİKTE KULLANIM

Kinolonların hiçbirinin gebelikte kullanımı güvenli bulunmamıştır. Buna karşın, prospektif bir olgu kontrol çalışmasında florokinolonlara maruz kalmış 200 gebe kadın, embriyotoksik olmadığı bilinen antibiyotiklere maruz kalmış 200 kadınla karşılaştırılmış, doğum defektleri, spontan abortus, prematürite veya fetal sıkıntı gibi komplikasyonlar açısından fark gözlenmemiştir. Ancak teratojenik risk kaygısıyla önerilmesi üzerine, terapötik abortus oranı florokinolon grubunda daha fazla olmuştur. Yine gebeliğin ilk trimestirinde norfloksasin ve siprofloksasine maruz kalmış kadınlardan doğan bebeklerde artmış teratojenik komplikasyon saptanmamıştır.

Kinolonlar gebelikte kullanım açısından FDA risk kategorisine göre C grubunda yer almaktadır ve ilacın faydası risklerinden fazla olacaksa kullanımı önerilmektedir. Kinolonlar anne sütüne geçtiği için, laktasyon döneminde de kullanımı önerilmemektedir.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Çok miktarda alüminyum iyonları içeren sükralfat, alüminyum, magnezyum ve daha az ölçüde kalsiyum içeren antiasitlerin oral alımı, muhtemelen katyon-kinolon kompleksinin oluşmasına bağlı olarak kinolonların biyoyararlanımını önemli ölçüde azaltır ve yetersiz emilime neden olur. Bu ajanların kinolon alımından önceki iki saat içinde kullanılmaması gerekir. H₂ reseptör blokerleri ve proton pompa inhibitörleri genellikle kinolonların emilimi üzerinde önemli bir etkiye sahip değildir. Muhtemelen demir ve çinko gibi çok değerlikli katyon bileşikler içerdiğinden nazogastrik tüp yoluyla verilen nütrisyonel destekler de ilaç ile eş zamanlı olarak oral yoldan verildiği takdirde kinolon emilimini azaltabilir. Kinolonların demir-sülfat, çinko içeren multipl vitamin mineralleri ve dideoksi-inozinin tamponlanmış formülasyonlarıyla eş zamanlı olarak alınmasının kinolon emilimini azalttığı rapor edilmiştir.

Aminofilin, amoksisilin ve flukloksasilin, siprofloksasinin intravenöz formülasyonu aynı kateter yoluyla verildiği takdirde presipitasyona yol açabildiğinden, bu ilaçların infüzyonlarının ayrı yapılması önemlidir.

Kinolonlar teofilin, kafein ve metilksantinlerin eliminasyon süresini uzatabilir. Bu etki, bazı kinolonların teofilin ve kafein metabolizmasıyla ilişkili olan hepatik sitokrom P450 izozim 1A₂ enzimini inhibe etmelerinden kaynaklanır. Enoksasin teofilin metabolizması üzerinde en büyük etkiye sahip olan kinolondur ve teofilin klerensini azaltarak plazma konsantrasyonunu artırır (%111). Buna karşın teofilin plazma konsantrasyonu, siprofloksasin (%23), minimal olarak norfloksasin, levofloksasin, fleroksasin ve lemofloksasin tarafından da artırılır. Pefloksasin teofilin atılımını %30 azaltır. Teofilinin bazı etkileri, siprofloksasin kullanımıyla birlikte %20-90 artar, fakat norfloksasin, ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin ile %2-11 gibi daha az oranlarda artış gösterir. Siprofloksasinle kombine teofilin alan bazı hastalarda teofilinin serum düzeylerinin izlenmesi veya teofilin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

NSAİİ'ler kinolonların santral sinir sistemini uyarıcı etkisini tetikleyebilir. Enoksasin ve beraberinde bir NSAİİ olan fenbufen alan bir grup Japon hastada felç

geliştiği rapor edilmiştir. Kinolonların NSAİİ ile kombinasyonunun felç gelişimi riskini artırdığı hayvanlarda da rapor edilmiştir. Kinolonların rat beyin dokusunda inhibitör nörotransmitter olan gama aminobütirik asit (GABA)'in reseptörlerine bağlanmasını engellediği ve bu etkinin fenbufen ve teofilin tarafından artırıldığı gösterilmiştir. Kinolonların NSAİİ ile eş zamanlı olarak kullanımının yol açtığı santral sinir sistemi toksisitesinin boyutları netlik kazanmamış olmakla birlikte, her iki grup ilacı birlikte alan hastalar, söz konusu yan etkiler açısından uyarılmalı ve izlenmelidir. Konvülsiyon öyküsü olan hastalarda ise her iki grup ilacın birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Enoksasin ve siprofloksasin, varfarinin daha az aktif metaboliti olan R-enantiomerinin atılımını azaltmaktadır. Bununla beraber, daha aktif S-enantiomeri üzerinde klinik olarak önemli bir etkiye sahip değildir. Bu nedenle önemli ölçüde olmamakla birlikte warfarin metabolizmasını yavaşlatarak, serum ilaç konsantrasyonunu artırabilir. Bu hastalarda protrombin zamanının izlenmesi yararlı olur.

Florokinolonlar kardiyak repolarizasyonla ilişkili olarak potasyum kanallarının inhibe edilmesi yoluyla QT aralığını uzatabilir. Eğer kinolonlar sınıf III (sotalol vb.) ve sınıf Ia antiaritmiklerle (quinidin vb.) veya QT aralığını uzatan diğer ilaçlarla birlikte verilirse, aritmi riski artabilir. Bu yüzden genel olarak kinolonlar QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Kinolonların diğer ilaç etkileşimleri geniş ölçüde çalışılmamıştır. Siprofloksasinin rifampisininin yarı ömrünü uzattığından bahsedilmektedir.

KLİNİK UYGULAMALAR

Kinolonlar klinik kullanım açısından yukarıda bahsedilen önemli pek çok avantaja sahip olmaları nedeniyle çoğu enfeksiyonun tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Florokinolonların klinik etkinliği, toplumda gelişen pnömoni, kronik bronşitin akut bakteriyel alevlenmesi ve sinüzit gibi solunum yolu enfeksiyonlarında, komplike olmayan ve bazı komplike üriner sistem enfeksiyonlarında, bakteriyel prostatitlerde, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında, kemik ve eklem enfeksiyonlarında, gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında ve özellikle toksijenik *E. coli*'ye bağlı infeksiyöz ishal, salmonella enfeksiyonları (tifo ve paratifo, salmonella sepsisi ve kronik salmonella taşıyıcılığı), *Shigella*, *Campylobacter*, *Vibrio* türleri, *Aeromonas* ve *Plesiomonas shigelloides* enfeksiyonlarında etkilidir. Gonokokal ve Klamidyal enfeksiyonların, şankroid gibi bazı cinsel yolla bulaşan hastalıkların ve pelvik infeksi-

yonlarının tedavisinde de kullanılır. Ayrıca, immünyetmezlikli hastalarda oral profilaksi için de kullanılabilir. Siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin, grepafloksasin, travofloksasin ve moksifloksasin gibi yeni ajanların etkinliği klinik araştırmalarla gösterilmiştir. Ancak tüm kinolonların bahsedilen tüm bu hastalıklarda kullanımının onaylanmış olmadığını vurgulamak gerekir. Çoğu hekim, çoğu spesifik infeksiyonda etkinliğiyle ilgili yeterli kanıt olmadığı halde florokinolonları alternatif olarak kullanmaktadır. ABD'de kullanımı onaylanan kinolonlar, nalidiksik asit, norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin, lomefloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin, travofloksasin, gatifloksasin, levofloksasin ve moksifloksasindir. Temafloksasin 1992 yılında, grepafloksasin 1999 yılında geri çekilmiş, travofloksasinin kullanımı ise kısıtlanmıştır. ABD dışında pefloksasin, fleroksasin ve tosufloksasin kullanımı mevcuttur. Türkiye'de müstahzarları bulunan kinolonlar şunlardır:

- Siprofloksasin (IV, oral): 200, 400 mg infüzyon, 500, 750 mg tablet.
- Ofloksasin (IV, oral): 200 mg infüzyon, 200, 400 mg tablet.
- Levofloksasin (IV, oral): 500 mg infüzyon, tablet.
- Moksifloksasin (IV, oral): 400 mg infüzyon, tablet.
- Pefloksasin mezilate dihidrat (IV, oral): 400 mg infüzyon, tablet.
- Norfloksasin (oral): 400 mg tablet.
- Enoksasin (oral): 400 mg tablet.
- Gemifloksasin (oral): 320 mg tablet.
- Gatifloksasin (oftalmik solüsyon): %0.3.
- Lomefloksasin (oftalmik solüsyon): 3 mg/mL

İdrar Yolu İnfeksiyonları

Nalidiksik asit, norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin, fleroksasin, lomefloksasin, pefloksasin, levofloksasin, travofloksasin, gatifloksasin ve özellikle siprofloksasin akut piyelonefrit dahil komplike ve komplike olmayan idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde klinik olarak en fazla denenmiş antibiyotiklerdir. Nalidiksik asit, duyarlı mikroorganizmalarla gelişen akut ve tekrarlayan komplike olmamış idrar yolu infeksiyonlarında kullanılmıştır (yetişkinlerde günde dört kez 1 g/1-2 hafta, gerekirse devamında 0.5 g; çocuklarda 55 mg/kg/gün dörde bölünmüş dozlar şeklinde 1-2 hafta, gerekirse devamında 33 mg/kg). Nalidiksik

asit ayrıca sık tekrarlayan bakteriürinin uzun dönem tedavisinde kullanılmıştır. Ancak tedavi sürecinde direnç gelişmesinden dolayı şifa sağlanamamıştır.

Yeni kuşak kinolonlar, komplike olmayan idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde diğer iyi bilinen ajanlar kadar etkilidir. *Enterobacteriaceae* üyesi mikroorganizmalarla gelişen komplike olmayan alt idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde tek doz norfloksasin (800 mg), siprofloksasin (100 veya 250 mg), fleroksasin (400 mg) ve ofloksasin (200 mg) sıklıkla tedavi edici olmasına rağmen üç günlük tedavi rejimiyle daha yüksek oranda kür sağlanır. Ayrıca, akut sistitlerde ikinci sıklıkla izole edilen patojen olan *Staphylococcus saprophyticus*'a bağlı olarak gelişen sistitlerde tek doz kinolon tedavisi yetersiz kalmıştır. *S. saprophyticus*'ün etken olduğu sistitlerde yedi günlük tedavi önerilmektedir. Kadınlarda tekrarlayan üriner sistem infeksiyonları profilaksisinde, cinsel ilişkiden sonra düşük dozda ofloksasin (100 mg) veya siprofloksasin (125 mg) alınması etkili bulunmuştur. Ayrıca, günde 200 mg norfloksasin alınması, nitrofurantoine göre daha etkilidir. Haftada bir kez oral pefloksasin alınmasının da profilakside etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Akut komplike olmayan piyelonefritlerin tedavisinde norfloksasin, siprofloksasin ve levofloksasin ile 10-14 günlük tedavi etkilidir. Ofloksasin, enoksasin, fleroksasin, pefloksasin ve gemifloksasin de akut komplike olmayan piyelonefritlerin tedavisinde benzer şekilde etkilidir. Kinolonların duyarlı mikroorganizmalarla gelişen komplike idrar yolu infeksiyonlarının tedavisinde 7-14 gün kullanımı yeterlidir. İnfeksiyona yol açan altta yatan düzeltilmemiş genitoüriner anomali varlığında, altı hafta içerisinde relaps oranı %50'dir. Nozokomiyal idrar yolu infeksiyonlarının norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, lomefloksasin, enoksasin, pefloksasin, sparfloksasin, gatifloksasin ve gemifloksasin ile 7-14 günlük tedavisinin kabul edilebilir kür oranlarına sahip olduğu gözlenmiştir. Özellikle çoğul ilaca dirençli *P. aeruginosa* suşlarıyla gelişen idrar yolu infeksiyonlarında, idrarda yüksek konsantrasyonlara ulaşarak direnç gelişimini de önleyebileceğinden, siprofloksasin ve ofloksasin tercih edilmelidir.

Kinolonlar, prostat dokusunda kısmen yüksek konsantrasyonlara ulaşabilmeleri sebebiyle prostatit tedavisinde en etkili ajanlardır ve trimetoprim-sülfametoksazolden üstündür. Akut ve kronik prostatit tedavisinde ortalama 28 (5-84) gün siprofloksasin (1000 mg/gün), ofloksasin (300-600 mg/gün), pefloksasin

(800 mg/gün) ve norfloksasin (800 mg/gün) kullanılması hastaların %63-92'sinde kür sağlamıştır. 1000 mg siprofloksasin, 400 mg ofloksasin veya 800 mg norfloksasinin akut prostatitlerde dört hafta, kronik prostatitlerde 16 haftaya kadar kullanımıyla %90'ın üzerinde başarı sağlanmıştır.

Solunum Yolu İnfeksiyonları

Kinolonlar *S. pneumoniae*, diğer *Streptococcus* türleri ve *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* dahil solunum yolu patojenlerine karşı mükemmel in vitro aktiviteye sahiptir. Kinolonlar ayrıca, nozokomiyal solunum yolu enfeksiyonları ve kronik bronşitin akut alevlenmesinden sorumlu çoğu mikroorganizmaya karşı da etkilidir. Geniş antimikrobiyal etki spektrumları, farmakokinetik avantajları, akciğer dokusu ve balgama mükemmel geçişleri ve yüksek oral biyoyararlanım avantajına sahip olmaları nedeniyle toplumda gelişen pnömoniler, kronik bronşitin akut alevlenmeleri ve bakteriyel sinüzit gibi solunum yolu enfeksiyonlarında son derece etkili ajanlardır. Pürülan bakteriyel bronşit, kronik bronşitin akut alevlenmesi ve pnömonili hastaların siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin, fleroksasin, lomefloksasin veya pefloksasinle ortalama 10 (7-15) günlük tedavisi sonucunda, %76-95 oranında şifa ve %68-96 oranında bakteriyel eradikasyon sağlanmıştır. Ancak, *P. aeruginosa* enfeksiyonlarında %49, *S. pneumoniae* enfeksiyonlarında %39 ve *S. aureus* enfeksiyonlarında %33 oranında bakteriyel persistans, relaps veya tedavi yetmezliği gözlenmiştir.

Yeni kuşak kinolonlardan moksifloksasin ve gatifloksasin, penisiline duyarlı veya dirençli suşlarda olduğu kadar makrolide dirençli *S. pneumoniae* suşlarında da oldukça etkilidir. Ayrıca, diğer gram-pozitif, gram-negatif ve atipik patojenler üzerinde de mükemmel aktiviteye sahip olmaları nedeniyle önemli avantajlara sahiptir. Aynı zamanda, birden fazla bakteri enzimini hedeflemeleri (topoizomeraz II ve IV) direnç gelişimini geciktirmektedir. Anaeroplara karşı artmış aktiviteye sahip olmaları, metabolizmalarının sitokrom P450 sistemine dayanmaması ve moksifloksasin ile renal veya hepatik yetmezlikte, gatifloksasin ile hepatik yetmezlikte doz ayarlamasına gerek duyulmaması, sahip oldukları diğer avantajlardır. Son çalışmalar moksifloksasin ile tedavinin, daha eski kuşak kinolonlar, beta-laktam antibiyotikler ve makrolidlere göre hastalık semptomlarının gerilemesinde daha hızlı etkiye sahip olduğunu, daha az iş gücü kaybıyla tedavi sağladığını ortaya koymuştur. Siprofloksasin ve ofloksasin *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae*,

Legionella türleri ve *C. pneumoniae*'ya bağlı olarak gelişen toplumda gelişen pnömonileri başarıyla tedavi etmiştir. Pnömokoksik pnömonili hastalar, intravenöz siprofloksasin ve ofloksasin ile tedavi edilerek kür sağlanmış olmakla birlikte tedavi yetmezlikleri görülmüştür. Bu yüzden günümüzde toplumda gelişen pnömoni tedavisinde, *S. pneumoniae*'ya karşı aktif olan daha yeni kuşak kinolonlar (levofloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin, moksifloksasin) kullanılmalıdır. Penisiline duyarlı ve dirençli oluşuna bakılmaksızın pnömokoklara karşı en etkili ajan moksifloksasindir. Gatifloksasin de mükemmel antipnömokoksik aktiviteye sahiptir. Levofloksasin 4-8 kat daha az aktiftir. Pnömokoklara karşı yüksek düzeyde levofloksasin direnci, gram-negatif basillerde de artan sıklıkta rapor edilmektedir. Levofloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin; *Legionella*, *Chlamydia* ve *Mycoplasma* türleri de dahil olmak üzere diğer solunum yolu patojenlerine karşı da mükemmel aktiviteye sahiptir. Klinik veriler, siprofloksasin, ofloksasin, pefloksasin ve fleroksasinin, kistik fibrozisli hastalarda gelişen bakteriyel eradikasyonu güç olan *P. aeruginosa* ve çoğunlukla aerop gram-negatif bakterilerden kaynaklanan hastanede gelişen pnömonilerin tedavisinde başarıyla kullanılabilirliğini göstermiştir. Akut alevlenme esnasında balgamında *P. aeruginosa* üremiş kistik fibrozisli hastalar, siprofloksasin (2 x 750 mg PO) ve ofloksasine (2 x 400 mg PO) cevap vermiştir.

Gastrointestinal Sistem İnfeksiyonları

Toksijenik *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ve *Vibrio* türleri dahil ishale neden olan bakteriyel patojenler yeni kuşak kinolonlara oldukça duyarlıdır. Bu ajanlar bağırsak lümeninde ve mukozoda yüksek ilaç konsantrasyonu sağlayarak, tedavinin başlangıcından itibaren 48 saat içinde patojenlerin eradikasyonuna katkıda bulunur. Siprofloksasin günde iki kez 500 mg, norfloksasin günde iki kez 400 mg 3-5 gün veya 400 mg oral tek doz fleroksasin, trimetoprim-sülfametoksazol ile karşılaştırılabilir şekilde akut bakteriyel ishal tedavisinde etkilidir ve %90'dan fazla kür sağlar. Tek doz fleroksasin, kolera, şigeloz ve *Vibrio parahaemolyticus* enfeksiyonlarının iki veya üç günlük tedavisi kadar etkilidir. Tek doz 800 mg norfloksasin veya 1 g siprofloksasin, *Shigella dysenteriae* tip 1 ile infekte hastalar dışında şigeloz tedavisinde etkilidir. Kinolon profilaksisi, akut olarak gelişen seyahat ishalinin tedavisinde rutin olarak gerekmez. Çünkü semptomlar ortaya çıktıktan sonra hastalık tedaviye hızla yanıt verir ve yeni kinolonların gelişigüzel kullanımıyla daha hızlı direnç gelişimi istenmez. Ancak

bununla birlikte sağlığı zayıf kişilerde günlük 400 mg norfloksasin, 500 siprofloksasin, 300 mg ofloksasin veya 400 mg fleroksasin profilaksisi, seyahat ishalinin önlenmesinde oldukça etkilidir.

Tifoid ateşli hastaların tedavisinde günde iki kez 500 mg siprofloksasin, günde 400 mg fleroksasin veya günde iki kez 200 mg ofloklasinin yedi gün süreyle kullanılırsa, %90'ın üzerinde şifa sağlanır. Ayrıca, günde iki kez 500-750 mg dozda dört hafta süreyle siprofloksasin kullanımının, salmonella taşıyıcılığını %86 oranında ortadan kaldırdığı görülmüştür.

Yeni kinolonların *Helicobacter pylori*'yi inhibe etmesine rağmen, bu ajanlar *H. pylori*'ye bağlı gastritin tedavisinde etkili olmamış, tedaviye direnç geliştirmiştir. Siprofloksasinin *Clostridium difficile* enterokolitinin tedavisinde yeri olabilir.

Deri ve Yumuşak Doku İnfeksiyonları

Çoğu kinolon, fakültatif gram-negatif basil veya bu mikroorganizmaların aerop gram-pozitif koklarla birlikte oluşturduğu selülit, cilt altı apse, cerrahi ve travma sonrası gelişen yara infeksiyonu, dekübit infeksiyonu, iskemik ve diyabetik ülserler ve infekte yanık gibi pek çok yumuşak doku infeksiyonunun tedavisinde oldukça etkilidir. Siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin, fleroksasin, levofloksasin, travofloksasin ve moksifloksasin komplike cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde oldukça etkilidir. Komplike olmayan deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında ofloksasin, siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin tedavileri sefalesinle karşılaştırılmış, her iki grupta da tedavi başarısı %90'ın üzerinde bulunmuştur. Gram-negatiflerin etken olduğu komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında siprofloksasin ve ofloksasin, sefotaksim ve seftazidim kadar etkili bulunmuştur. Önceki bileşiklerin anaerop gram-negatif basillere karşı zayıf etkinliği bilindiği için bu kinolonlar, hatta antibakteriyel aktivitesi bilinen yeni kinolonlar, ciddi anaerop infeksiyonların tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır. Anaeroplara etkili antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabilir. Anaerop etkinliğe sahip olan moksifloksasin diyabetik ayak infeksiyonlarında, komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında kullanılabilir. Ayrıca, MRSA'ya bağlı komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kinolonlar ilk seçenek olmamalıdır. Çünkü bu infeksiyonlarda kinolonlar düşük eradikasyon, yüksek rekolonizasyon oranlarına ve dirençli türlerin gelişimine sıklıkla yol açmaktadır. Önceki kinolonlar beta-hemolitik streptokoklara karşı optimal etkili olmayıp, streptokoklara

bağlı nekrotizan fasiyitin tedavisinde tercih edilmemelidir. Streptokoklara karşı daha etkili olan yeni kuşak kinolonlar ile deneyimler yeterli olmamakla birlikte, şiddetli infeksiyonların tedavisinde tavsiye edilmez.

MRSA kolonizasyonu, oral olarak günde iki kez 750 mg dozda alınan siprofloksasinle hastaların %50-79'unda, 7-28 günde eradike edilmiştir. İzolatlar metisiline duyarlı ise kinolon tedavisi rifampisin ile kombine edildiğinde, eradikasyon oranı %100'e çıkmıştır. Siprofloksasinin MRSA kolonizasyonunu eradike edebilmesine veya MRSA infeksiyonlarını tedavi edebilmesine rağmen dirençli türler hızla gelişmiştir.

Osteomyelitler

Kinolonlar, kemik dokuda kısmen yüksek konsantrasyonlara ulaştıkları ve uzun süreli oral kullanıma olanak sağladıkları için osteomyelitlerin tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Siprofloksasin, pefloksasin, ofloksasin ve fleroksasin gibi oral kinolonlar özellikle etken gram-negatif, aerop mikroorganizma olduğunda, osteomyelitlerin monoterapisinde etkili olmuştur. Yabancı cisimle komplike olmuş veya olmamış çoğu akut veya kronik osteomyelit olgusu, 6-8 hafta (4 hafta-6 ay) zarfında siprofloksasin, ofloksasin, fleroksasin veya pefloksasin ile tedavi edilmiştir. Siprofloksasin tedavisi sonrasında yapılan 6 ay-1 yıllık izlemeler sonucunda hastaların %80'inde iyileşme veya şifa gözlenmiştir. Tedavi yetmezliği %15-20 olguda görülmüş, çok az sayıda hastada tekrarlayan infeksiyon gelişmiştir. Özellikle *P. aeruginosa* infeksiyonlarında bazı hastalarda dirençli türler gelişmiştir. Siprofloksasin, ofloksasin ve fleroksasin az sayıda septik artritli hastada ılımlı bir tedavi başarısı sağlamıştır. Stafilokoksik osteomyelitlerin tedavisinde rifampisin ile kombine kullanılmaları, tedavi başarısını artırmaktadır. *M. tuberculosis* osteomyelitinde de siprofloksasin rifampisin kombinasyonunun başarıyla kullanıldığı olgular bildirilmektedir.

Cinsel Yolla Bulaşan Hastalıklar

Penisilinaz üreten türler dahil çoğu kinolon, *N. gonorrhoeae* ve *Haemophilus ducreyi*'ye karşı in vitro olarak son derece etkindir. *C. trachomatis* izolatları sparfloksasin, grepafloksasin, travofloksasin, gatifloksasin, lomefloksasin ve ofloksasine karşı oldukça duyarlı fakat fleroksasin, pefloksasin ve enoksasine karşı dirençlidir. *Gardnerella vaginalis* ve *U. urealyticum* rölatif olarak bu ajanlara dirençli olmakla birlikte siprofloksasine karşı %50 civarında duyarlıdır. Kinolonlar cinsel yolla bulaşan çeşitli infeksiyonların

tedavisinde kullanılmakla birlikte, *T. pallidum*'a karşı etkili değildir ve halen sifiliz tedavisinde yerleri yoktur.

Gonokok İnfeksiyonları

Bu infeksiyonlar için en düşük etkili oral tek doz, 100 mg siprofloksasin, 200 mg enoksasin, ofloksasin veya sparfloksasin, 400 mg norfloksasin, pefloksasin, fleroksasin veya gatifloksasindir. Bu dozlarla penisilinaz üreten *N. gonorrhoeae* türleri dahil, komplike olmayan gonokok infeksiyonuna sahip kadın ve erkeklerde kür oranı %95-100 civarında olmuştur. Böylece 100 mg siprofloksasin, yeni kinolonların etkili en düşük oral tekli dozu olup, üretral, hatta rektal gonoreli hastaların hemen hemen %100'ünde ve muhtemelen faringeal gonokok infeksiyonlarında da etkilidir. Gonore tedavisinde kinolon kullanımının artışına bağlı olarak, bu ajanlara karşı direnç de yayılmıştır. Sistemik gonokok infeksiyonlarının tedavisinde kinolon kullanımıyla ilgili çok az deneyim vardır.

Klamidya Üretriti, Postgonokoksik ve Nongonokoksik Üretritler

C. trachomatis üretritinde kinolonların hiçbiri tek doz tedaviyle yeterli etkinliğe sahip değildir. Aynı zamanda gonokok infeksiyonları için kullanılan tek dozluk tedavi rejimi, postgonokoksik üretriti de önleyemez. Siprofloksasin oral olarak günde iki kez dört gün süreyle kullanıldığı takdirde, *C. trachomatis* ile koinfekte hastaların %60'ında eradikasyon sağlar ve postgonokoksik üretrit sıklığını %35'ten %12.8'e düşürür. Hatta yedi günlük norfloksasin veya siprofloksasin tedavisine bile yanıt optimal değildir. Günde iki kez ofloksasin yedi gün kullanıldığında, nongonokoksik üretrit veya *C. trachomatis* servisitli hastalarda doksisisiklin kadar etkin bulunmuştur.

Gonokok, klamidya, anaerop ve gram-negatif enterik bakterilere bağlı olarak gelişebilen pelvik inflamatuvar hastalığın tedavisinde 2 x 400 mg ofloksasin veya 1 x 500 mg levofloksasin, 2 x 500 mg metronidazol ile birlikte veya tek başına 14 gün süreyle önerilen tedavi seçeneklerindedir.

Şankroid

H. ducreii'ye karşı en etkili kinolonlar sırasıyla siprofloksasin, sparfloksasin, ofloksasin, fleroksasin, norfloksasin, pefloksasin ve enoksasindir. Şankroidli hastaların tedavisinde 500 mg oral siprofloksasin tek doz verildiğinde %95, günde iki kez oral 500 mg dozunda üç gün verildiğinde ise %100 kür sağlamıştır. HIV-negatif şankroidli erkeklerde tek doz 400 mg fleroksa-

sin veya HIV-pozitif şankroidli erkeklerde 400 mg/gün beş gün süreli tedavi, %90'dan fazla kür sağlamıştır. Halen siprofloksasinin günde iki kez 500 mg üç gün süreyle kullanımı, şankroid tedavisinde "Centers for Disease Control and Prevention (CDC)" tarafından önerilen tedavi rejimidir. *Chalymmatobacterium granulomatis*'e bağlı gelişen donovanosis, Asya, Afrika ve Karayiplerin bazı bölgelerinde genital ülser hastalığının ana nedenidir. Siprofloksasin veya norfloksasin, söz konusu hastalığın tedavisinde etkili bulunarak önerilen ilaçlardır.

İmmünyetmezlikli Konaklarda Kinolon Kullanımı

Sitotoksik tedavi alan nötropenik hastalarda, önceki kinolonlardan bazılarının profilaktik olarak uygulanmasının enterik bakterilerden kaynaklanan bakteremileri azalttığı gösterilmiştir. Ancak gram-pozitif bakterilerden kaynaklanan infeksiyonlarda etkili olmamıştır. Kinolonlar, nötropenik hastalarda gram-pozitif bakterilerin önemli patojenler olarak ön plana çıkmasına katkıda bulunmuştur. Siprofloksasin (günde iki kez 500 mg), norfloksasin (günde iki veya üç kez 400 mg), ofloksasin (günde iki kez 300 mg) ve pefloksasin (günde iki kez 400 mg), granülositopenik hastaların profilaksisinde başarıyla kullanılmıştır. Bu sayede febril nötropenik hastalarda gram-negatif basillerle kolonizasyon, bakteremi ve antibiyotik tedavi süresi belirgin olarak azaltılmıştır. Fakat ateşe bağlı morbidite ve infeksiyona bağlı mortalite üzerinde belirgin bir etkileri olmamıştır. Hatta kinolon profilaksisi alan nötropenik kanser hastalarında gram-negatif mikroorganizmalara karşı kinolon direnci ortaya çıkmıştır. Bu nedenle direnç gelişimini engellemek için "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" kılavuzu, uzamış ve derin nötropeniye sahip yüksek riskli hastalarda mümkün olduğunca kısa süreli kullanımı dışında, kinolon profilaksisini rutin olarak önermemiştir. Febril nötropenik hastalarda kinolon monoterapi önerilmez. Kinolonların rifampisin, penisilin veya makrolid sınıfı bir antibiyotikle kombine edilmesi, başta streptokoklarla olmak üzere, gram-pozitif bakteri infeksiyonlarının sıklığını azaltır. Gram-pozitif bakterilere ve özellikle streptokoklara karşı daha etkin olan en yeni kuşak kinolonların nötropenik hastalarda kullanımı, henüz tam olarak değerlendirilmemiştir.

Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonlarının Tedavisinde Kinolon Kullanımı

Yeni kuşak kinolonlar, sahip oldukları spesifik avantajlar nedeniyle bakteriyel menenjit tedavisinde potansiyel tedavi adayı haline gelmişlerdir. İn vitro olarak

gram-negatif aerop bakterilerin yanı sıra, penisilin ve sefalosporine duyarlı ve dirençli pnömokoklara karşı da in vitro olarak mükemmel etkinliğe sahiptir. Siprofloksasin, ofloksasin ve pefloksasin de beyin dokusu ve BOS'a yeni kinolonlar kadar iyi geçiş gösterir. Santral sinir sisteminin bakteriyel infeksiyonlarında, kinolon kullanımı konusunda klinik deneyimler sınırlıdır. Karşılaştırmalı bir klinik çalışmada travofloksasin, oral veya intravenöz olarak meningokok menenjitli hastalarda seftriakson kadar etkili bulunmuştur. Meningokok türleriyle nazofaringeal taşıyıcılığın tedavisinde oral siprofloksasin, günde iki kez 500 mg dozda beş gün, günde iki kez 250 mg dozda iki gün veya 750 mg tek doz olarak kullanılmış ve hastaların %90'ından fazlasında mikroorganizmayı eradike etmiştir. Benzer sonuçlar küçük bir çalışma grubunda tek doz 400 mg ofloksasinle de elde edilmiştir.

Diğer İnfeksiyonlar

Siprofloksasin ve ofloksasin, diğer ilaçlarla kombine edilerek, çoğul ilaca dirençli akciğer tüberkülozunun tedavisinde ve HIV pozitif hastalarda *M. avium-intracellulare* infeksiyonlarında başarıyla kullanılmıştır. Genel olarak yeni kinolonlar, *M. leprae* dışında mikobakteriyel infeksiyonların tedavisinde, kombinasyon içinde kullanım için iyi seçeneklerdir. Sparfloksasin, pefloksasin ve ofloksasin, lepromatöz lepralı hastalarda etkin bulunmuştur.

S. aureus'a bağlı sağ kalp endokarditi gelişen 10 intravenöz ilaç bağımlısı hastanın tedavisinde rifampisine ek olarak, bir hafta intravenöz, ardından 3 hafta oral, toplam 4 hafta süreyle kullanılan siprofloksasin tedavisi başarılı olmuştur. *Rickettsia conorii*'ye bağlı olarak gelişen akdeniz benekli ateşine sahip 19 hasta, günde iki kez 500 mg oral siprofloksasinin iki gün kullanımıyla tedavi edilmiştir. Yine kedi tırmığı hastalığına sahip beş hasta, günde iki kez 500 mg oral siprofloksasinle hızlı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Diğer Yeni Kinolonlar

Geliştirilmekte olan son kinolonlar, nadifloksasin, pazufloksasin ve sitafloksasindir. Ayrıca, yeni sınıf bileşiklerden olan de-florinoid kinolonlar araştırma altındadır. Söz konusu bileşikler temel kinolon molekülünün C-6 pozisyonunda florin grubuna sahip olmayıp, gram-negatif etkinliklerinin yanı sıra gram-pozitif bakterilere karşı da büyük etkinliğe sahip olacaklardır. Muhtemelen kinolonların yapısal aktivitesine bağlı olarak yeni bileşikler geliştirilmeye devam edilecektir.

KAYNAKLAR

1. Bristol Tequin labeling update includes new indication, glucose warning. *The Pink Sheet*, Vol 64 no: 43. F-D-C Reports, Inc. Chevy Chase, Maryland, 2002: 14.
2. Antibiyotikler ve Diğer Kemoterapötikler. Kayaalp SO (editör). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 8. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık, 1998: 288-93.
3. Adam D. Use of quinolones in pediatric patients. *Rev Infect Dis* 1989; 11(Suppl 5): S1113-6.
4. Andriole CL, Andriole VL. Are all quinolones created equal? In: Andriole VT (ed). *Mediguide to Infectious Diseases* 2002: 1-5.
5. Andriole VT. Use of quinolones in treatment of prostatitis and lower urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 342-50.
6. Arda B, Ulusoy S. Kinolonlar. In: Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler). *Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler*. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008: 497-512.
7. Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: A not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 557-9.
8. Bauernfeind A. Comparative in-vitro activities of the new quinolone, Bay y 3118, and ciprofloxacin, sparfloxacin, tosufloxacin, CI-960 and CI-990. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 505-22.
9. Betriu C, Culebras E, et al. Resistance trends of the *Bacteroides fragilis* group over a 10-year period. 1997 to 2006, in Madrid, Spain. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 2686-90.
10. Bow EJ, Loewen R, et al. Reduced requirement for antibiotic therapy targeting gram-negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 907-12.
11. Bozeman L, Burman W, et al. Fluoroquinolone susceptibility among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from the United States and Canada. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 386-91.
12. Brighty KE, Gootz TD. Chemistry and mechanism of action of the quinolone antibacterials. In: Andriole VT (ed). *The quinolones*. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2000: 33-97.
13. Burman WJ, Goldberg S, et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 331-8.
14. Chan GP, Garcia-Ignacio BY et al. Clinical trial of sparfloxacin for lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 61-5.
15. Chen DK, McGeer A, et al. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. *Canadian Bacterial Surveillance Network*. *N Engl J Med* 1999; 341: 233-9.
16. Chien SC, Rogge MC et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or

- intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2256-60.
17. Chodosh S. Efficacy of fleroxacin versus amoxicillin in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med* 1993; 94(3A): 131S-135S.
 18. Coronado VG, Edwards JR, et al. Ciprofloxacin resistance among nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1995; 16:71-5.
 19. Cuevas LE, Kazembe P, et al. Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *J Infect Dis* 1995; 171: 728-31.
 20. DiCarlo RP, Martin DH. Use of quinolones in sexually transmitted diseases In: Andriole VT (ed). *The Quinolones*. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2000: 227-54.
 21. Dooley K, Flexner C et al. Repeated administration of high-dose intermittent rifapentine reduces rifapentine and moxifloxacin plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 4037-42.
 22. Dubois J, St-Pierre C. Comparative in vitro activity and post-antibiotic effect of gemifloxacin against *Legionella* spp. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45(Suppl 1): 41-6.
 23. DuPont HL, Ericsson CD. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *N Engl J Med* 1993; 328: 1821-7.
 24. Dworkin RJ, Lee BL, et al. Treatment of right-sided *Staphylococcus aureus* endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet* 1989; 2: 1071-3.
 25. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: Decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(Suppl 1): 13-20.
 26. Erdem H. An update on invasive pneumococcal antibiotic resistance in Turkey, 2008. *J Chemother* 2008; 20: 697-701.
 27. Eroğlu L. Yeni antibiyotiklerin (sefuroksim eksetil, roksitromisin, azitromisin, siprofloksasin) farmakokinetik ve istenmeyen etki açısından özellikleri. *Klinik Dergisi* 1990; 3: 103-7.
 28. Fillastre JP, Leroy A, et al. Pharmacokinetics of quinolones in renal insufficiency. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(Suppl B): 51-60.
 29. Flor S. Pharmacokinetics of ofloxacin. An overview. *Am J Med* 1989; 87: 24S-30S.
 30. Fontana RJ, Quallich LG. Acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17: 291-8.
 31. Fox KK, Knapp JS et al. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the United States, 1988-1994: The emergence of decreased susceptibility to the fluoroquinolones. *J Infect Dis* 1997; 175: 1396-403.
 32. Gaba PD, Haley C, et al. Increasing outpatient fluoroquinolone exposure before tuberculosis diagnosis and impact on culture-negative disease. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2317-22.
 33. Gentry LO. Oral antimicrobial therapy for osteomyelitis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 986-7.
 34. Gillespie SH, Gosling RD, et al. Early bactericidal activity of a moxifloxacin and isoniazid combination in smear-positive pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2005; 56: 1169-71.
 35. Glatz K, Szabo D, et al. Emergence of extremely high penicillin and cefotaxime resistance and high-level levofloxacin resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in Hungary. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48: 731-4.
 36. Goldstein EJ. Possible role for the new fluoroquinolones (levofloxacin, grepafloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin, sparfloxacin, and DU-6859a) in the treatment of anaerobic infections: review of current information on efficacy and safety. *Clin Infect Dis* 1996; 23(Suppl 1): 25-30.
 37. Gudiol F, Pallares R, et al. Randomized double-blind evaluation of ciprofloxacin and doxycycline for Mediterranean spotted fever. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 987-8.
 38. Günel E. MRSA Enfeksiyonu Gelişiminde Etkili Risk Faktörlerinin Değerlendirilmesi ve Önceki Antibiyotik Kullanımının MRSA Enfeksiyonu Gelişimi Üzerindeki Rolünün İrdelenmesi (tez). Ankara: Gülhane Askeri Tıp Fakültesi Eğitim Hastanesi; 2008.
 39. Halliwell RF, Davey PG, et al. Antagonism of GABA receptors by 4-quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31: 457-62.
 40. Holley HP. Successful treatment of cat-scratch disease with ciprofloxacin. *JAMA* 1991; 265: 1563-5.
 41. Hong CY, Kim YK, et al. Novel fluoroquinolone antibacterial agents containing oxime-substituted (aminomethyl) pyrrolidines: Synthesis and antibacterial activity of 7-(4-(aminomethyl)-3-(methoxyimino)pyrrolidin-1-yl)-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid (LB20304). *J Med Chem* 1997; 40: 3584-93.
 42. Hooton TM, Batteiger BE, et al. Ofloxacin versus doxycycline for treatment of cervical infection with *Chlamydia trachomatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1144-6.
 43. Hori S, Shimada S. Effects of quinolones on the central nervous system. In: Hooper DC, Wolfson JS (eds). *Quinolone antimicrobial agents*. 2nd ed. Washington: American Society for Microbiology, 1993: 513.
 44. Iravani A. Multicenter study of single-dose and multiple-dose fleroxacin versus ciprofloxacin in the treatment of uncomplicated urinary tract infections. *Am J Med* 1993; 94: 89S-96S.
 45. Israel DS, Stotka J, et al. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 251-6.
 46. Jaillon P, Morganroth J, et al. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. Sparfloxacin Safety Group. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(Suppl A): 161-7.
 47. Ji B, Lounis N, et al. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against *Mycobacterium*

- tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 2066-9.
48. Ji B, Perani EG, et al. Clinical trial of ofloxacin alone and in combination with dapsone plus clofazimine for treatment of lepromatous leprosy. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 662-7.
49. Karchmer AW. Use of quinolones in skin and skin structure (osteomyelitis) and other infections. In: Andriole VT (ed). *The quinolones*. 3rd ed. San Diego: Academic Press, 2000:371-395.
50. Lettau LA. Oral fluoroquinolone therapy in *Clostridium difficile* enterocolitis. *JAMA* 1988; 260: 2216-7.
51. Lipsky BA, Tack KJ, et al. Ofloxacin treatment of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1990; 89: 722-4.
52. Lode H, Hoffken G et al. Quinolone pharmacokinetics and metabolism. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl B): 41-9.
53. Malone RS, Fish DN, et al. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2949-54.
54. Mant TG. Multiple-dose pharmacokinetics of lomefloxacin: rationale for once-a-day dosing. *Am J Med* 1992; 92: 26S-32S.
55. Martinez-Martinez L, Pascual A, et al. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351: 797-9.
56. Miyazaki E, Miyazaki M, et al. Moxifloxacin (BAY12-8039), a new 8-methoxyquinolone, is active in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 85-9.
57. Montay G, Gaillet J. Pharmacokinetics of fluoroquinolones in hepatic failure. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26 (Suppl B): 61-7.
58. Mulligan ME, Ruane PJ, et al. Ciprofloxacin for eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization. *Am J Med* 1987; 82: 215-9.
59. Nicolle LE, DuBois J, et al. Treatment of acute uncomplicated urinary tract infections with 3 days of lomefloxacin compared with treatment with 3 days of norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 574-9.
60. Nightingale CH. Overview of the pharmacokinetics of feroxacin. *Am J Med* 1993; 94: 38S-43S.
61. Nijland HM, Ruslami R, et al. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1001-7.
62. Norrby SR. Side-effects of quinolones: comparisons between quinolones and other antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 378-83.
63. O'Brien DP, Athan E, et al. Successful treatment of *Mycobacterium ulcerans* osteomyelitis with minor surgical debridement and prolonged rifampicin and ciprofloxacin therapy: A case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 123.
64. Ommat R. *Vademecum+ATC Index*. Ankara: Matsa Basimevi, 2009.
65. Orisakwe OE, Agbasi PU, et al. Rifampicin pharmacokinetics with and without ciprofloxacin. *Am J Ther* 2001; 8: 151-3.
66. Owens RC, Ambrose PG. Antimicrobial safety: Focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis* 2005; 41 (Suppl 2): S144-57.
67. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006; 354: 1352-61.
68. Perichon B, Courvalin P, et al. Transferable resistance to aminoglycosides by methylation of G1405 in 16S rRNA and to hydrophilic fluoroquinolones by QepA-mediated efflux in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 2464-9.
69. Polk RE, Healy DP, et al. Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 1841-4.
70. Polk RE, Johnson CK, et al. Predicting hospital rates of fluoroquinolone-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from fluoroquinolone use in US hospitals and their surrounding communities. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 497-503.
71. Preston SL, Drusano GL, et al. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* 1998; 279: 125-9.
72. Radandt JM, Marchbanks CR, et al. Interactions of fluoroquinolones with other drugs: mechanisms, variability, clinical significance, and management. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 272-84.
73. Robicsek A, Strahilevitz J, et al. Fluoroquinolone-modifying enzyme: a new adaptation of a common aminoglycoside acetyltransferase. *Nat Med* 2006; 12: 83-8.
74. Robicsek A, Strahilevitz J, et al. Qnr prevalence in cef-tazidime-resistant Enterobacteriaceae isolates from the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2872-4.
75. Robson RA. The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. *Am J Med* 1992; 92: 22-25.
76. Rubin RH, Shapiro ED, et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infection. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration*. *Clin Infect Dis* 1992; 15 (Suppl 1): S216-27.
77. Rubinstein E. Safety profile of sparfloxacin in the treatment of respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 (Suppl A): 145-60.
78. Scully BE, Nakatomi M, et al. Ciprofloxacin therapy in cystic fibrosis. *Am J Med* 1987; 82: 196-201.
79. Shepherd GM. Hypersensitivity reactions to drugs: evaluation and management. *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 113-25.
80. Simor AE, Ferro S, et al. Comparative in vitro activities of six new fluoroquinolones and other oral antimicrobial agents against *Campylobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; 33: 108-9.

81. Smith KE, Besser JM, et al. Quinolone-resistant *Campylobacter jejuni* infections in Minnesota, 1992-1998. Investigation Team. *N Engl J Med* 1999; 340: 1525-32.
82. Snyderman DR, Jacobus NV, et al. In vitro activities of newer quinolones against bacteroides group organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3276-9.
83. Spangler SK, Jacobs MR, et al. Activity of CP 99,219 compared with those of ciprofloxacin, grepafloxacin, metronidazole, cefoxitin, piperacillin, and piperacillin-tazobactam against 489 anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2471-6.
84. Stahlmann R, Schwabe R. Safety profile of grepafloxacin compared with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40 (Suppl A): 83-92.
85. Stass H, Kubitz D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* 1999;43 (Suppl B): 83-90.
86. Tartaglione TA, Hooton TM. The role of fluoroquinolones in sexually transmitted diseases. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 189-201.
87. Trucksis M, Hooper DC, et al. Emerging resistance to fluoroquinolones in staphylococci: an alert. *Ann Intern Med* 1991; 114: 424-6.
88. Tyndall MW, Plourde PJ, et al. Fleroxacin in the treatment of chancroid: an open study in men seropositive or seronegative for the human immunodeficiency virus type 1. *Am J Med* 1993; 94: 855-885.
89. Uwaydah AK, Al Soub H, et al. Randomized prospective study comparing two dosage regimens of ciprofloxacin for the treatment of typhoid fever. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 707-11.
90. Van Bambeke F, Michot JM et al. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 256-80.
91. Vincent TA. Quinolones. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004
92. Weber SG, Gold HS, et al. Fluoroquinolones and the risk for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1415-22.
93. Yew WW, Kwan SY, et al. In-vitro activity of ofloxacin against *Mycobacterium tuberculosis* and its clinical efficacy in multiply resistant pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 227-36.
94. Yilmaz E, Akalin H, et al. Risk factors in community-acquired/onset urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. *J Chemother* 2008; 20: 581-5.