

BÖLÜM 8

FLOROKİNOLONLARIN ETKİ SPEKTRUMU VE KULLANIM ALANLARI

Ufuk SÖNMEZ ATALAY¹

Giriş

Kinolonlar geniş spektrumlu, doku dağılımı, oral biyoyararlanımı yüksek ve bakterisidal etkili sentetik antibiyotiklerdir. Etki spektrumları genellikle Gram negatif bakterileri, bazı kinolonlarda ise kısmen de Gram pozitif bakterileri kapsamaktadır. Geliştirildikleri ilk yıllarda yalnızca üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılırken, daha sonra geliştirilen kinolonlar sayesinde bu antibiyotikler deri-yumuşak doku enfeksiyonları, osteomyelit, pnömoni ve tüberküloz gibi hastalıkların tedavilerinde de kullanılmaktadır. Bu bölümde kinolonların genel özellikleri ve klinik kullanım alanları ele alınacaktır.

Kinolon Bileşeni

Kinolonlar; 4-kinolonlar, piridin-beta karboksilik asitler ve kinolon karboksilik asitler olarak da bilinen büyük bir sentetik antimikrobiyal gruptur. Kinolonların ilk üyesi olan nalidiksik asit, ilk defa 1962 yılında Lesher tarafından tanımlanan ve klorokin sentezinin bir yan ürünü olarak ortaya çıkmış bir antimikrobiyal ajandır (1). Bin dokuz yüz yetmişli yıllarda okzolinik asit ve sinoksasin bileşenleri geliştirildi, daha sonra 1980'lerde florin ve piperazinilli türevleri ile kinolonlara daha yüksek etki ve geniş antimikrobiyal etkinlik özelliği getirildi. Nalidiksik asitin yapısında değişiklik yapılarak Gram negatif ve *Pseudomonas aeruginosa*'ya karşı etkisi güçlü olan norfloksasin ve onun ardından da siprofloksasin geliştirildi.

¹ Uzm. Dr., İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ufuksonmez87@gmail.com

Kinolonlar mikobakteriyel enfeksiyonlarda, klasik antitüberküloz ilaçlarına direnç gelişmesi durumunda kullanılmaktadır. Özellikle levofloksasin ve moksifloksasin dirençli tüberküloz tedavisinde ikinci basamak rejimlerdendir. Erken bakterisidal aktivite için günde bir kez verilen 1 gr levofloksasin veya günde bir kez verilen 400 mg moksifloksasinin izoniyazide benzer etkisi olduğu görülmüştür (27). Tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonlarında (*M. avium-intracellulare kompleks*) siprofloksasin üçlü ve dörtlü rejimlerde de kullanılmaktadır (28,29).

Seçilmiş nötropenik ateş vakalarında oral siprofloksasin ile amoksisilin/klavulonat tedavisi kullanılmaktadır. Ayrıca oral siprofloksasin ve ofloksasin profilaksi-leri nötropenik hastalarda Gram negatif bakteriyemi olasılığını düşürmekte ve ilk ateş süresini geciktirmektedir.

Kaynaklar

1. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases Ninth Edition. Quinolones; 426-448.
2. Wang JC. DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem.* 1996;65:635-692.
3. Ullsperger C, Cozzarelli NR. Contrasting enzymatic activities of topoisomerase IV and DNA gyrase from *Escherichia coli*. *J Biol Chem.* 1996;271: 31549-31555.
4. Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B, et al. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell.* 2007;130:797-810.
5. Eliopoulos CT, Eliopoulos GM. Activity in vitro of the quinolones. In: Hooper DC, Rubinstein E, eds. *Quinolone Antimicrobial Agents*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2003:91-111.
6. Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Activity in vitro of the quinolones. In: Hooper DC, Wolfson JS, eds. *Quinolone Antimicrobial Agents*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1993:161-193.
7. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev.* 1989;2:378-424.
8. Jones RN, Fritsche TR, Sader HS. Antimicrobial activity of DC-159a, a new fluoroquinolone, against 1,149 recently collected clinical isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52:3763-3775.
9. Aldred KJ, McPherson SA, Wang P, et al. Drug interactions with *Bacillus anthracis* topoisomerase IV: biochemical basis for quinolone action and resistance. *Biochemistry.* 2012;51:370-381.
10. Dudley MN. Pharmacokinetics of fluoroquinolones. In: Hooper DC, Rubinstein E, eds. *Quinolone Antimicrobial Agents*. Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2003:115-132.
11. Lode H, Hoffken G, Boeck M, et al. Quinolone pharmacokinetics and metabolism. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26(supplB):41-49.
12. Nau R, Sorgel F, Eiffert H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:858-883.
13. Raz R, Chazan B, Kennes Y, et al. Empiric use of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)

- in the treatment of women with uncomplicated urinary tract infections, in a geographical area with a high prevalence of TMP-SMX-resistant uropathogens. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1165–1169.
14. Manges AR, Johnson JR, Foxman B, et al. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med.* 2001;345:1007–1013.
 15. Sabbaj J, Hoagland VL, Cook T. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men. *Scand J Infect Dis.* 1986;48:48–53.
 16. Hooper DC, Wolfson JS. Treatment of genitourinary tract infections with fluoroquinolones: clinical efficacy in genital infections and adverse effects. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33:1662–1667.
 17. Thorpe EM, Schwebke JR, Hook EW, et al. Comparison of single-dose cefuroxime axetil with ciprofloxacin in treatment of uncomplicated gonorrhoea caused by penicillinase-producing and non-penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae* strains. *Antimicrob Agents Chemother.* 1996;40:2775–2780.
 18. Peeling RW, Ronald AR. Use of quinolones for treatment of sexually transmitted diseases. In: Hooper DC, Rubinstein E, eds. *Quinolone Antimicrobial Agents.* Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2003:171–192.
 19. Kitchen VS, Donegan C, Ward H, et al. Comparison of ofloxacin with doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis and cervical chlamydial infection. *J Antimicrob Chemother.* 1990;26(supplD):99–105.
 20. Mikamo H, Sato Y, Hayasaki Y, et al. Adequate levofloxacin treatment schedules for uterine cervicitis caused by *Chlamydia trachomatis.* *Chemotherapy.* 2000;46:150–152.
 21. Bennish ML. Treatment and prophylaxis of gastroenteritis. In: Hooper DC, Rubinstein E, eds. *Quinolone Antimicrobial Agents.* Washington, DC: American Society for Microbiology Press; 2003:193–216.
 22. Wiström J, Jertborn M, Hedstrom SA, et al. Short-term self-treatment of travellers' diarrhoea with norfloxacin: a placebo-controlled study. *J Antimicrob Chemother.* 1989;23:905–913.
 23. Ericsson CD, Johnson PC, DuPont HL, et al. Ciprofloxacin or trimethoprim-sulfamethoxazole as initial therapy for travelers' diarrhea. A placebo-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med.* 1987;106:216–220
 24. Ott SR, Allewelt M, Lorenz J, et al. Moxifloxacin vs ampicillin/sulbactam in aspiration pneumonia and primary lung abscess. *Infection.* 2008;36:23–30
 25. Gentry LO. Oral antimicrobial therapy for osteomyelitis. *Ann Intern Med.* 1991;114:986–987.
 26. Pullman J, Gardovskis J, Farley B, et al. Efficacy and safety of delafloxacin compared with vancomycin plus aztreonam for acute bacterial skin and skin structure infections: a phase 3, double-blind, randomized study. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:3471–3480
 27. Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:605–612.
 28. de Lalla F, Maserati R, Scarpellini P, et al. Clarithromycin-ciprofloxacin-amikacin for therapy of *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* bacteremia in patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:1567–1569
 29. Kemper CA, Meng TC, Nussbaum J, et al. Treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS with a four-drug oral regimen. Rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. The california collaborative treatment group. *Ann Intern Med.* 1992;116:466–472.