

6- FLUOROKİNOLONLAR (KİNOLONLAR)

Prof.Dr.Gül AYANOĞLU-DÜLGER *

Fluorokinolonlar, geniş spektrumlu ve etkinliği yüksek yeni bir grup antimikrobiale ilaçtır. Tamamen sentezle elde edilirler. Önemli bir özelliikleri oral yoldan kullanılabilmeleleridir ki bu da spektrum olarak benzerlik gösterdikleri 3. ve 4. kuşak sefalosporinlere üstünlüklerini oluşturur.

Grubun ilk üyeleri olan Nalidiksik asid ve pipemidik asit sadece idrar yolları antiseptiği olarak kullanılırlar. Dokularda yeterli düzeye ulaşamadıkları için sistemik infeksiyonlarda yararları yoktur. 2. kuşak diyebileceğimiz yeni türevler ise sistemik infeksiyonların, özellikle gr(-) bakterilerin neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar.

Mevcut kemoterapötiklerin çoğuna karşı direnç gelişmiş olması yeni antimikrobiale ilaçların aranmasına neden olmuş, kinolonlar da bu arada geliştirilmiş ve tedaviye girmişlerdir. Genelde bunlara karşı zor direnç geliştiği gibi diğer antibakteriyel ilaçlara aralarında çapraz rezistans da görülmemektedir. Fluorokinolonların ilki 1980'lerin başında Japonlar tarafından lanse edilen Norflaxacin'dir. 1981'de ise Bayer Ciprofloxacini piyasaya sunmuş ve böylece bu türevler üzerinde çalışmalar hızlanmıştır. Bugün pazarlanmış olan veya üzerinde çalışılan çok sayıda kinolon türevi antimikrobiale vardır. Bunların bazıları Tablo I'de verilmiştir.

* M.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Nişantaşı-İST.

Tablo I: Bazı kinolon grubu antibakteriel ilaçlar

Norfloxacin	Pefloxacin,
Enoxacin	Ofloxacin,
Ciprofloxacin	Amifloxacin

Ufak moleküller olup 30°C'nin altında oral veya parenteral preparatları halinde oldukça stabildirler. Ancak ışığa duyarlıdırlar ve karanlıkta saklanmalıdır. Bakır, kurşun, çinko, magnezyum gibi iyonlarla kolayca kelat oluştururlar.

Genelde geniş bir etki spektrumuna sahiptirler, kendilerine duyarlı gr (-) ve gr (+) bakterilere karşı hızla bakterisid etki gösterirler. Duyarlı bakterilere karşı MIK ile MBK'ları birbirine çok yakındır veya aynıdır. Genelde antibiyotik sonrası (pastantibiyotik) etki de gösterirler, yani kısa bir süre ilaçla karşılaşmayı takiben bakteri üremesi eskisi gibi başlayamaz. Örn. Ciprofloxacin'in in vitro etkisi 2-4 saatden başlayıp 6 saate kadar sürebilir, bu nedenle komplikasyonsuz idrar yolu infeksiyonlarında günde tek doz yeterlidir. Türevler arasında Norfloxacin biyoyararlanımı düşük ve intrinsik aktivitesi zayıf bir üye olduğu için ancak idrar yolu infeksiyonlarında kullanılmaktadır. Diğerleri ise genelde idrarda çok yüksek düzeylere ulaşırlar ve bunlar için verilen MIK'lar sistemik infeksiyonlara karşı etkili konsantrasyonlardır, yani idrarda bunun çok üzerinde düzeylere ulaşırlar.

Bunların etkinlikleri plazma konsantrasyonları ile ilgilidir. Şöyle ki, örneğin, bir türev duyarlı bir bakterinin oluşturduğu infeksiyona karşı 12 saatte bir verilirken, daha dirençli bir infeksiyon etkenine karşı 8 saatte bir verilmesi gerekebilir.

Bunlar DNA yapısını bozarak tesir ederler. Ayrıca bakterinin yaşama direncini de azaltırlar.

En etkin oldukları veya bunlara en duyarlı bakteriler şöyle özetlenebilir: Neisseria ve Hemofilus gibi gr (-) enterik basiller, Shigella, Salmonella, Vibrio cholerae gibi çeşitli barsak bakterileri, solunum yolu bakterilerinden Mycoplasma pneumonia, Legionella türleri, Mycobacterium Tuberculosis. Genital bakterilere de etkilidirler. Etreptokoklar ise bunlara daha az duyarlıdır ve idrar yolları dışında kinolonlar tarafından pek inhibe edilmezler.

Genelde ağız ve barsak florasını pek etkilemezler. Ayrıca iyi absorplandıkları ve barsak ortamında fazla kalmadıkları için de süperinfeksiyona neden olma olasılıkları azdır.

Seyrek de olsa bunlara karşı da direnç gelişebilmektedir. Çoğu zaman, fluorokinolonlara karşı direnç varsa bakteriler diğer antimikrobiyal ilaçlara da daha az duyarlıdır. Beta-laktamlarla aralarında çapraz rezistans olabilir. Burada bakteri membranının ilaca olan geçirgenliğinin azalmış olması multipl rezistans nedeni olarak gösterilmektedir.

Genelde rezistan türlere karşı fluorokinolonlar 2-8 katı konsantrasyonlarda etkili olabilmektedirler. Sistemik infeksiyonların tedavisinde kullanılmaları sırasında serum konsantrasyonları MIK'nun 4 katından daha düşükse rezistans gözlenebilmektedir.

Diğer Antibakteriyel İlaçlarla Kombinasyonu:

Direnç gelişimini azaltmak, aditif veya sinerjistik etkileşmeden yararlanmak için kombinasyona başvurulur. Özellikle aerob ve anaerob bakteri infeksiyonlarına karşı spektrumu genişletmek için de kombinasyon kullanılabilir.

Genelde Beta-laktamlar ve Aminoglikozitlerle Ciprofloksacin aditif etkileşme gösterir (*p.aeruginosa*) Imipenem, azlosillin ve aztreonam ile ise sinerjistik etkidir. Mamafih bazen aralarında aldırılmazlık veya antagonizma da olabilir. Rifampinle etkileşme şekli de mikroorganizma türüne göre değişebilmektedir. Genelde tetrasiklinler ve kloramfenikolle aralarında antagonizma vardır.

Nalidiksik asit ise genelde diğer antibakteriyel ilaçlarla aldırılmazlık şeklinde etkileşir. Nitrofurantoin, Rifampin ve diğer kinolonlarla ise antagonist etkidir.

Diğer İlaçlarla Etkileşmeleri:

Bazı fluorokinolonlar diğer ilaçların klerens'ini (eliminasyonunu) azaltabilmektedir, bunların başında da teofilin ve kafein gibi metilksantinler gelmektedir. Örneğin, kronik teofilin kullanımı sırasında (astımlılarda olduğu gibi) enoxacin, ciprofloksacin, norfloksacin gibi kinolonların verilmesi ile teofilin klerensinin anlamlı şekilde azaldığı, buna uygun olarak da kararlı durum plazma düzeylerinin arttığı gözlenmiştir. Büyük olasılıkla kinolonlar biyotransformasyon düzeyinde teofilinle etkileşmektedir, zira enoxacin en fazla oksidasyona uğrayan türevidir ve teofilinle en çok bu etkileşir. Ofloksacin veya fleroxacin ise hemen hemen hiç değişmeden atılan kinolonlardır ve teofilinle etkileşmezler. Bu durumda, teofilin kullanan kişilere kinolon grubu bir antibakteriyel vermek gerektiğinde ofloksacin gibi birinin seçilmesi, teofiline ait istenmeyen etkiler görülmesi olasılığını önleyecektir.

Karaciğer enzimlerini inhibe ettiği bilinen simetidin'in ise ciprofloxacın'ın biyotransformasyonunu azalttığı bildirilmiştir. diğer kinolonlar için böyle bir etkileşme söz konusu olmayabilir, zira daha az biyotransformasyona uğrarlar.

FARMAKOKİNETİKLERİ

Tüm fluorokinolonlar oral yoldan verildiklerinde hızla absorplanır ve verilmenden 1-2 saat sonra plazmada doruk düzeylere ulaşırlar, bu düzeyler tedavi için yeterlidir. Biyoyararlanımları genelde %80'den fazladır, sadece norfloxacinden yararlanım %30-40 gibi düşük bir değerdir.

Besin fluorokinolonların absorpsiyonunu bir miktar geciktirir fakat total yararlanım ve doruk plazma düzeyleri fazla değişmez. Tok karnına alındıklarında mide-barsak kanalıyla ilgili yan etkilerde de azalma olur.

Aluminyum ve magnezyum içeren antiasitler, laksatifler ve sukralfat gibi ilaçlar da muhtemelen kelat oluşturmak suretiyle fluorokinolonların absorpsiyonunu azaltırlar. Bu nedenle, bu ilaçlarla fluorokinolonların alınmaları en az 2 saat ara ile olmalıdır.

Fluorokinolonlar vücutta hızla ve iyi bir şekilde dağılırlar, tüm vücut sıvıları ve dokulara iyi nüfuz ederler. Genelde, beyin hariç doku konsantrasyonları plazma konsantrasyonlarından yüksektir. Beyin omurilik sıvısına da yeterli geçerler, menenjit halinde bu geçiş daha fazladır. Kemik ve kırık dokusunda yüksek düzeylere ulaşırlar ve bu sayede osteomyelit tedavisinde yararlı olurlar. Prostat dokusuna, dişi üreme organlarına, böbrek parenkiması, safra kesesine de yüksek düzeyde ulaşırlar. Lenf sıvısına da yüksek düzeyde geçtikleri için tifo ve kronik salmonella portörlerinin tedavisinde kullanılırlar.

Fluorokinolonların çoğu ileri derecede biyotransformasyona uğrar ancak biyotransformasyon oranları farklıdır. Ofloxacin en az metabolize olurken (%3-10) Pefloxacin en fazla biyotransformasyona uğrayan (%60-80) türüvdir. Bunlardan çok sayıda metabolit oluşur ve bazıları antibakteriyel etkinliğe sahiptir. Bu metabolitler idrarda yüksek düzeylere ulaşacaklarından anabileceğinin antibakteriyel etkisine katkıda bulunabilirler.

Gerek metabolik ürünler, gerekse değişmemiş ilaç böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır, idrardaki konsantrasyonları çoğunlukla serum düzeylerinin 1-2 katına ulaşır.

Böbrek yetmezliğinin klerens üzerine etkisi her bileşimin eliminasyon yolağına göre değişir. Ofloxacin gibi önemli kısmı değişmeden atılan ilaçların böbrek yetmezliği halinde vücutta birikmeleri söz konusudur. Ciprofloxacın

norfloxacin gibi önemli kısmı metabolize olan ilaçların ise total klerensi yetmezlik çok ileri değilse (kreatinin klerensi 30 ml/dak altına düşmedikçe) fazla etkilenmez. Pefloxacin ise fazla yıkımlandığı için böbrek yetmezliğinden pek etkilenmez.

Kısacası, pefloxacin hariç kinolonlar böbrek yetmezliğinde kullanılırken dozun azaltılması veya doz aralığının genişletilmesi düşünülebilir.

Pefloxacin ileri derecede metabolize olduğu için siroz'da eliminasyonu çok yavaşlar ve dozu azaltılmalıdır.

Yaşlılarda Kullanımları

Fluorokinolonların santral sinir sistemi (SSS) ile ilgili yan etkileri yaşlılarda daha sık görülür, bu nedenle uygun şekilde kullanılmaları ve uygun doz rejiminin seçilmesi önemlidir. Yaşlılarda ilacın eliminasyonu yavaşlayacağından doz aralığının en az 12 saat olması önerilmiştir.

İstenilmeyen Etkileri

Fluorokinolonların kullanılmaları sırasında oluşan istenmeyen etkilerin nispeten az olduğu söylenebilir. Bunların başlıcaları şunlardır:

- 1) Mide barsak kanalıyla ilgili yan etkiler: Bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısı. Bunlar hiçbir zaman ilacın kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli değildir, fakat dozla oranlı olarak artar.
- 2) SSS ile ilgili yan etkiler: Baş ağrısı, baş dönmesi tremor, huzursuzluk, ayrıca anksiyete, sinirlilik, uykusuzluk, öfori görülebilir. Ender olarak psikoz, halusinasyonlar, konfüzyon, ajitasyon oluşturabilirler.
- 3) Fotosensitivite: Enoxacin ve Pefloxacin'le daha sık görülürler.
- 4) Hipersensitivite (aşırı duyarlık) reaksiyonları: Pruritis ve benzeri reaksiyonlar az görülür ve genellikle hafif veya orta şiddettedir.
- 5) Diğer : Eosinofili, lökopeni veya trombositosis gibi kan tablosu değişiklikleri, vajinit gibi kandida infeksiyonları, artralji, miyalji, temporomandibular eklem ağrısı ve tandinit gibi belirtiler bildirilen diğer yan etkiler arasındadır.

Bunlar genelde nefrotoksik değildirler, fakat yüksek doz verilme veya hızlı infüzyon kristalüri ve muhtemel böbrek tahribatına yol açabilir. Bu nedenle yüksek doz ilaç kullanan hastalar bol sıvı almalı ve idrarın alkalileştirilmesinden kaçınılmalıdır.

- 6) Eklem ve kıkırdak dokusuna toksik etki: Genç hayvanlarda yüksek dozda verilmelerinin eklem kıkırdağında toksik etkilere neden olduğu görülmüş. Çocuklarda değişik infeksiyonlarda kullanılmaları sırasında da artropati geliştiği gözlenmiştir; bu daha çok dizler ve ayak bileğinde ortaya çıkmaktadır. Bu artralji (eklem ağrısı) ile belirir ve ilaç kesilince geçer. Nalidiksik asit yetişkinlerde de artralji ve eklem şişmesine neden olabilmektedir.

Eklemlere, kemik ve kıkırdak dokusuna muhtemel toksik etkilerinden dolayı gebelerde, emziren annelerde, çocuklarda ve adolesanlarda kullanılması sakıncalıdır.

Klinikte Başlıca Kullanıldıkları Haller:

- a) Bugün özellikle idrar yolları infeksiyonları ve gastroenteritte çok yararlı oldukları kabul edilmektedir. Ayakta tedavi gören sistit ve pyelonefridi hastalarda çok etkin oldukları kabul edilmektedir. prostatitte de etkin tedavi sağlamaktadırlar. Mamafih bu gibi hallerde öne amoksisilin, ko-trimoksarol gibi daha ucuz ilaçlar denenmeli, infeksiyon uzun sürerse veya kanama varsa kinolonlara geçilmelidir. Tıkanıklık yapan lezyonu olan yaşlı erkek hastalar, böbrek taşı olan kronik hastalarda rezistans gelişebileceğinden önerilmezler.

Zührevi hastalıklarda ilk tercih olabilirler. Gonore ve sankroidde tek bir dozla tedavi sağlayabilirler; penisinile dirençli tiplere de etkilidirlere.

- b) Selülit, subkütan abse, travma veya cerrahi müdahale sonucu oluşmuş yara infeksiyonları, infekte ülserler ve otitis interna (iç kulak iltihabı) gibi deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında ciprofloxacine etkili olmaktadır. Burada oral yoldan kullanılabilirliği üstünlükleridir.
- c) Çeşitli bakteriyel enterit ve diğer mide barsak kanalı infeksiyonlarında iyileşme sağlayabilirler ve ilk tercih olabilirler.
- d) Kronik bronşitte beta laktam ve makrolid antibiyotikler ilk tercih olmalıdır, pnömoni için de aynı şey geçerlidir. Fakat kinolonlar da iyi sonuç vermiştir. Ancak sistik fibrozis özel birdurumdur ve burada kinolonlar çok iyi tedavi sağlamaktadır. Diğer antibiyotiklerle dönüşümlü olarak veya sinerjistik etkidenden yararlanmak üzere kombine halde de kullanılabilirler.
- e) Osteomyelitte de başarılı tedavi sağlamaktadırlar. Ancak osteomyelitte

tedavinin tam olduğunu söyleyebilmek için hasta 3-5 yıl izlenmelidir ve bu yönden kinolonlar için kesin birşey söyleyebilmek için henüz erkendir.

- f) Ayrıca menenjit gibi SSS infeksiyonları ve nütropenik hastalarda gelişen infeksiyonlarda da kullanılabilirler.