

FLOROKİNOLONLAR



Florokinolonlar

- Kinolonlar grubundan klinikte ilk kullanılanlar nalidiksik asit ve bundan türeyen bazı türevleridir. Bunlar yalnız idrar yolu enfeksiyonlarında kullanılırlar. Etkilerine ciddi direnç geliştiği için tedavide önemli yerleri yoktur.
- 1980'lerden sonra geliştirilen nalidiksik asitin florlu türevleri çeşitli enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.
- Tamamen sentetik olarak üretilen kemoterapötiklerdir.
- Geniş spektrumlu hızlı bakterisid etkili antibiyotiklerdir.

Florokinolonlar

| 1. Kuşak | 2. Kuşak | 3. Kuşak |
|---|--|---|
| Nalidiksik asit Oksolinik asit Sinoksasin Piromidik asit Miloksasin Akrosoksasin Pipedimik asit Flumekin | Siprofloksasin Ofloksasin Norfloksasin Pefloksasin Lomefloksasin (lokal kullanılış) Fleroksasin Enoksasin | Levofloksasin Moksifloksasin Grepafloksasin(Kardiyotoksisite) Trovafloksasin(Hepatotoksisite) Temafloksasin(İmmün hemolitik anemi) Klinafloksasin(Fototoksisite) Sparfloksasin (Fototoksisite, QTc uzaması) Gatifloksasin (Hipoglisemi) Gemifloksasin Garenoksasin |

Türkiyede yok

Yan etkiler nedeni ile kullanımdan kaldırılmış

Etki Mekanizması

- Duyarlı bakterilerde DNA sentezi üzerine etkiyle bakterisid etki oluştururlar.
- Etkilerini DNA'yı negatif süpersarmal durumuna getiren topoizomeraz II (DNA giraz) ve topoizomeraz IV enzimlerini inhibe ederek gösterirler.
- Kinolonların etkisine maruz kalan bakteri bölünemez, anormal şekilde uzayarak ölürler.
- Siprofloksasin ve ofloksasin ayrıca bakteri sitoplazma membranını da zedelerler.

Direnç

- ❑ Nalidiksik asite hızlı direnç gelişmesine rağmen, florokinolonlara daha seyrek direnç gelişir.
- ❑ En sık direnç geliştiren mikroorganizmalar stafilokoklar, psödomonas ve serratia türleridir.
- ❑ Rezistans DNA girazın α -alt biriminin sentezini düzenleyen kromozomal giraz genindeki mutasyona bağlıdır.
- ❑ İkinci bir mekanizma ise bazı hücrelerde florokinolonlar için permeabilitenin azalmasıdır.
- ❑ Yalnız direnç gelişmesi kromozomal bir mekanizmaya bağlı olduğundan çok yaygın değildir.

Farmakokinetik

- Lipofilik bileşikler olduklarından oral yolla absorpsiyonları iyidir.
- Norfloksasin için bu oran %30-40, siprofloksasin için %60-80, diğerleri için ise %100'e yakındır.
- Karaciğerde mikrozomal oksidazlar tarafından metabolize edilirler.
- En fazla metabolize edilen %85 oranla pefloksasindir.
- Ofloksasin, norfloksasin ve levofloksasin vücutta en az metabolize edilen kinolonlardır. Siprofloksasinin de yarısından azı karaciğerde metabolize edilir.

Farmakokinetik

- ❑ Eliminasyon yarı ömürleri uzundur.
- ❑ Vücutta dağılımları iyidir. Akciğerler, karaciğer, kalp, kemik ve prostat dokularına iyi geçerler.
- ❑ Dışkıda ve idrarda ilaç konsantrasyonları yüksektir.
- ❑ Polimorfonükleer lökositler ve makrofajlarda konsantre olur.
- ❑ BOS'a geçişleri iyi değildir, sadece pefloksasin serum konsantrasyonunun %40'ı kadar BOS'ta bulunur.
- ❑ Antiasitler, çinko ve demirle şelat yaptıkları için birlikte alınmamalıdır.

Antibakteriyel Spektrum

- Gram negatif basillerden bir çoğuna, Gram negatif koklardan *N. gonore* ve *N. meningitis'e*, Gram pozitif koklardan stafilokoklara etkilidir.
- Streptokok türlerine karşı yalnız **levofloksasin**, **moksifloksasin** ve gatifloksasin etkilidir. Diğerlerinin etkililiği yeterli değildir.
- Anaeroplara karşı bazı 3. kuşak kinolonlar (**moksifloksasin**, gemifloksasin, garenoksasin) etkilidir, diğerlerinin etkisi yoktur.
- Klamidyalara, mikoplazma ve mikobakterilere etkililikleri vardır.

Kullanılışları

□ Solunum yolları enfeksiyonları

- **Hastane dışında gelişen alt solunum yolu enfeksiyonları**
- Özellikle KOAH olanlarda gelişen bronşit ve pnömonilerde kullanılırlar.
- 3. kuşak florokinolonlar *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*'in etken olduğu pnömonilerde ve KOAH alevlenmelerinde kullanılabilirler. Levofloksasinin etkinliğinin en az bu alanda kullanılan klasik ajanlar kadar iyi olduğu gösterilmiştir. Moksifloksasin de belirgin Gram pozitif etkinliğinin yanı sıra daha geniş Gram negatif etkinlik ve anaeroplara da etkisi nedeni ile solunum yolları enfeksiyonlarında avantaj sağlar.
- Teofilinle etkileştiklerinden birlikte kullanılmamalıdır
- Mikoplazma, lejyonella, klamidyaların yaptığı atipik pnömonilerde kullanılırlar.
- **Hastanede gelişen pnömoniler**
- **Nozokomiyal pnömonilerin çoğu** Gram negatif basillerle geliştiği için florokinolonlar kullanılabilir.

Kullanılışları 2

□ Üriner sistem enfeksiyonları

■ Komplikasyonsuz ÜSE

- Bu duruma *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis* gibi bakteriler yol açmaktadır. Hepsinde kinolonlar etkilidir. Yalnız pahalı olmaları ve klasik ajanların etkililiğinin iyi olması nedeni ile endike değildir.

■ Komplikasyonlu ÜSE

- Bu enfeksiyonların çoğu, özellikle hastanede gelişenler sık kullanılan diğer antibiyotiklere dirençlidirler. Bu nedenle kinolonlar komplikasyonlu ÜSE tedavisinde önemlidirler.
- Çoğul dirençli *P. aeruginosa* ile oluşan ÜSE'da direnç gelişimini engelleyecek kadar yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiklerinden ofloksasin ve siprofloksasin oldukça etkili ajanlardır.
- **Bakteriyel prostatit**
- Prostat dokusunda iyi toplanmaları ve genellikle etken Gram negatif basiller olduğu için kullanılırlar. Tedavi süresi 4-6 hafta olmalıdır.

Kullanılışları 3

□ GİS enfeksiyonları

- Akut diyareyle seyreden enfeksiyonlara yol açan bakterilerin çoğu Gram negatif basillerdir ve kinolonlara oldukça duyarlıdır.
- Günümüzde *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Vibrio* ve *Yersinia* gibi GİS enfeksiyonlarından başlıca sorumlu patojenlerde trimetoprim-sulfametoksazol, ampisilin, kloramfenikol ve tetrasiklin direncinin gittikçe artması kinolonları bakteriyel GİS enfeksiyonlarının ampirik tedavisinde ilk seçenek yapmıştır.
- *Salmonella* enfeksiyonlarında 10 günlük tedavi önerilmektedir.
- Basilli dizanteride 3 günlük tedavi yeterlidir.
- Kolera
- Kronik tifo portörlüğünün eradikasyonu.
- Turist diyaresinin tedavisi ve profilaksisi (Ko-trimoksazol'un alternatifi).

Kullanılışları 4

□ **Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları**

- Bu tür enfeksiyona yol açan bakterilerin çoğu streptokok ve stafilokoklar olduğundan ampirik tedavide 2. kuşak kinolonları kullanmak doğru olmaz.

□ **Osteomyelit**

- Kronik osteomyelitlerin büyük kısmında etken *S. aureus*'tur. Oral kinolon tedavisiyle başarılı sonuçlar alınmıştır.

□ **Gram negatif menenjitler**

- Gram negatif basillerin oluşturduğu menenjitlerde BOS'a geçebilme özelliği nedeniyle özellikle pefloksasin kullanılabilir.

Kullanılışları 5

□ Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

- Gonokokkal enfeksiyonlar: Tek doz oral kinolon tedavisi komplikasyonsuz gonoreli hastalarda oldukça etkilidir ve bu amaçla önerilen tek doz intramusküler seftriaksonun alternatifidir.
- Klamidyal ve diğer nongonokokkal üretritler: Klamidyal üretritlerde 7 günlük kinolon tedavisinin yine 7 günlük doksisiklin tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Diğer nongonokokkal üretritlerde etkinlikleri belli değildir.

Kullanılışları 6

□ **Bakteriyemi**

- Gram negatif bakteriyemilerde önemli etkinlikleri vardır.

□ **Mikobakteriyel enfeksiyonlar**

- *M. tuberculosis* enfeksiyonlarında tek başlarına değil fakat diğer ajanlarla kombine edilebileceği bildirilmiştir.

□ **Bruselloz**

- Ofloksasin ve rifampin kombinasyonunun, doksisisiklin rifampin kombinasyonu kadar etkili olduğu bildirilmiştir.

□ **Göz enfeksiyonları**

- Aköz humore geçebildikleri için Gram negatif basillerin oluşturdukları göz enfeksiyonlarında kullanılırlar.

Yan Etkiler

- En sık bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı gibi GİS yan etkileri görülür.
- Santral Sinir Sistemi: Uykusuzluk, baş ağrısı, kabus görme, baş dönmesi. Bu yan etkilerin kinolonlarla birlikte NSAİİ'lar alındığında daha sık görülür.
- Hipersensitivite reaksiyonları: Deri lezyonları, nadiren anafilaktik reaksiyon görülebilir.
- Fotosensitivite: Lomefloksasin > pefloksasin > enoksasin > ofloksasin > siprofloksasin
- EKG'de QT_C uzaması: sparfloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin.

Yan Etkiler 2

- Kartilaj toksisitesi
Yavru köpek ve siçanlarda uzun süre yüksek doz kinolon kullanılmasının kartilaj dejenerasyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Gebelerde ve 18 yaş altında kinolon kullanılması önerilmez. Başka seçenek olmadığı durumlarda 18 yaş altı çocuklarda kısa süreli kullanılabileceğini ileri sürülmektedir.
- Geri dönüşümlü artropati yapabilir
- Erişkinlerde nadiren görülen tendinit, tendon ruptürüne neden olabileceğinden daha ciddi bir yan etkidir.

Etkileşimler

- ❑ Enoksasin, pefloksasin ve siprofloksasin teofilin ve kafein serum düzeylerini artırır.
- ❑ Enoksasin ve siprofloksasin fenbuprofen ile kullanıldıklarında konvülsiyon oluşturabilirler.
- ❑ Konvülsiyon öyküsü olanlarda zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır.
- ❑ Özellikle enoksasin karaciğerde varfarin metabolizmasını inhibe ederek serum düzeylerinin yükselmesine neden olabilir.
- ❑ Antasitler, demir ve çinko bileşikleri kinolonların absorpsiyonunu bozar.