

PARENTERAL KİNOLON KULLANIMI

Semra ÇALANGU

Parenteral use of quinolones.

Ofloksasin (OFX) ve siprofloksasin (CPX) gibi sistemik etkili kinolonların, antibiyotik alanında yeni bir çığır açtığı söylenebilir. Bu kinolonların kullanıma girmesi ile ilk kez, Garm-negatif çomakların yol açtığı orta şiddetteki infeksiyonları oral bir ilaçla "evde" tedavi etmek mümkün olmuştur. Bu, hem tedavi kalitesi, hem de tedavi maliyeti açısından olumlu bir gelişmedir. Ancak, kullanım sırasında etki spektrumu göz önünde tutulmalıdır: OFX ve CPX, pefloksasin, enoksasin, norfloksasin gibi kinolonlar, etkenler arasında *S.pneumoniae*'nin ön sıradada yer aldığı hastane dışı üst ve alt solunum yolu infeksiyonlarında iyi bir empirik tedavi seçenekleri sayılabilir. Aynı şekilde bu kinolonların antianaerobik etkinlikleri yoktur. Örneğin diayetik ayak infeksiyonlarında antianaerobik etkili bir antibiyotikle kombine edilmeleri gereklidir (5,6,12).

Oral kinolonlar, hastane dışında en fazla reçeteyle yazılan antibiyotikler arasında oral beta-laktamların ardından ikinci sırayı almaktadır. En sık indikasyon nedenleri üriner infeksiyon ve KOAH akut alevlenmesi şeklindeki alt solunum yolu infeksiyonlarıdır. Ayrıca gastrointestinal infeksiyonların ve enterik ateşin tedavisinde kullanımını giderek artmaktadır (1,2,9). *Chlamydia* gibi cinsel temasla bulaşan hastalık etkenlerince etkili olabilmeleri, *M.tuberculosis*'e in-vitro ve in-vivo etkinlikleri yeni kullanım alanları yaratırken, antianaerop etkinliklerinin olmaması nötropenik hastalarda selektif barsak dekontaminasyonu için seçilmelerine yol açmıştır.

Basit (non-komplike) sistit ve akut bakteriyel ishallerin tedavisinde herhangi bir oral kinolonun tek doz halinde verilmesi genellikle yeterli olur.

H.influenzae, *M.catarrhalis*, *K.pneumoniae* gibi bazı solunum yolu patojenleri de kinolonlara çok duyarlıdır. Buna karşılık *M.pneumoniae*, *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *Legionella*, *M.tuberculosis* ancak orta derecede duyarlılık gösterirler. Solunum yolu infeksiyonlarının en sık etkeni *S.pneumoniae*, piyasada bulunan kinolonlara en az duyarlı olanıdır. Oral anaeroblar da mevcut kinolonlara dirençlidir. Buna göre, *Haemophilus* ve *Moraxella* gibi bakterilere bağlı solunum yolu infeksiyonlarının günde tek doz oral kinolon ile tedavi edilmesi mümkünür; fakat *S.pneumoniae* veya *P.aeruginosa* gibi etkenlerce bağlı pnömonilerde, ağır sistemik infeksiyonlarda hastayı oral kinolon ile tedavi etmeye kalkışmamalıdır (7). *Haemophilus* ve *Moraxella* infeksiyonlarının tedavisinde günde 2 kez 250 mg CPX yeterli olurken, pnömokok infeksiyonlarında daha yüksek dozlar bile yeterli olmayıabilir. Osteomyelitte ve ağır seyirli deri-yumuşak doku infeksiyonlarında da oral tedavi mümkünür; fakat günde tek doz yerine iki dozla başlanması önerilir (12). Günde tek doz oral kinolon tedavisinde gözönünde tutulması gereken en önemli nokta, özellikle *S.aureus* ve *P.aeruginosa* gibi bakterilerde direnç gelişiminin artması olasılığıdır. Ayrıca yeterli debridman uygulanmamışsa veya protez gibi yabancı cisimler varsa oral kinolon tedavisinin başarılı olması mümkün değildir.

Günde tek doz oral tedavi için bir kinolon kullanılması düşünülmüştür, seçilecek kinolonun farmakokinetik özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır: Sağlıklı erişkinlerde 400 mg tek bir oral doz verilerek karşılaştırıldığında yarılanma ömrü en uzun kinolonlar fleroksasin ve pefloksasindir. Bu kinolonların yarılanma ömrü yaklaşık 10 saat, OFX'in 5 saat, CPX ve norfloksasinin 3.3 saatdir. Maksimum serum konsantrasyonu (C_{max}) OFX için 4 μ g/ml, pefloksasin için 3.3 μ g/ml, CPX ve norfloksasin için 1.5 μ g/ml'dir. Zamana göre serum konsantrasyon eğrisinin altında kalan alan (AUC), pefloksasin ve OFX örneklerinde CPX ve norfloksasine göre belirgin olarak büyütür (13). Bu özellikleri göz önüne alarak, orta dereceli ve ağır infeksiyonlarda günde tek doz OFX ile iki doz CPX'in karşılaştırıldığı çok merkezli bir çalışmada, tek doz OFX iki doz CPX kadar etkili ve güvenli bulunmuştur (3).

Kinolonların infeksiyon tedavisinde sağladığı en önemli avantaj, oral tedavinin parenteral tedavi kadar etkin olmasıdır. O halde parenteral kinolon kullanımına ne gerek var? Bu sorunun yanıtı, oral kinolonların geniş antibakteriyel etki spektrumuna karşın bazı zayıf yönlerinin de olmasıdır:

1- Magnezyum ve alüminyum içeren antasitler, oral kinolonların emilimini ve biyoyararlanımını azaltırlar.

2- Maksimum serum konsantrasyonları, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*, *Listeria* gibi klinik önemi olan bazı Gram-pozitif bakteriler için MİK değerlerinin ancak biraz üzerindedir.

3- Düşük serum konsantrasyonları, *P.aeruginosa*, *S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.marcescens* gibi "zor" bakterilerin direnç gelişimini kolaylaştırır.

4- Özellikle alt solunum yolu infeksiyonlarında toksisite korkusu, kinolonun yetersiz dozda verilmesine yol açabilir.

Oral tedavinin yetersiz kalabileceği gastrointestinal intolerans, hastane pnömonileri, yoğun bakım infeksiyonları gibi durumlarda tedaviye parenteral kinolon ile başlanabilir. Oral ve IV şekillerinin farmakokinetik özellikleri çok benzer olduğundan, birkaç günlük IV tedaviden sonra oral uygulamaya geçilebilir (3). Aslında IV kinolon oral kinolondan daha "güçlü" değildir. OFX'in IV uygulanması ile başlangıçta, aynı mikardaki oral OFX'e oranla biraz daha yüksek bir plazma konsantrasyonu sağlanır; fakat bu fark kısa sürede ortadan kalkar ve her iki şekildeki uygulamanın eliminasyon eğrisi birbirine paralel gider (8).

Hastane infeksiyonlarında, özellikle hasta bakımı kadar antibiyotik kullanımının da "yüksek" olduğu yoğun bakım birimlerinde kinolon kullanımı sırasında dikkat edilecek en önemli nokta, direnç gelişimi paterninin izlenmesidir. Belirtildiği gibi MRSA ve *P.aeruginosa* direnç gelişimi açısından en riskli bakterilerdir. *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* gibi kolay direnç oluşturan bakteriler dışında *Enterobacteriaceae* ailesinde direnç gelişimi nisbeten az görülürse de, özellikle yoğun bakım birimlerinde *Klebsiella spp.* başta olmak üzere tüm enterik çomaklarda direnç orani artabilir.

İstanbul Tıp Fakültesi Yoğun Bakım Ünitesinde 1993 yılında hastane infeksiyonlarından izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında CPX direnci %22 iken *K.pneumoniae* suşlarında %50 oranında OFX ve CPX direnci belirlenmiştir (10). Ampirik tedavide her iki hastadan birinde tedavi başarısızlığına yol açabilecek bu veri üzerine Hastane Antibiyotik Kontrol Komitesi kinolon kullanımına kısıtlama getirmiştir. 1994 yılında *K.pneumoniae* suşlarında CPX duyarlılığı %88'e ulaşmıştır (11). 1995 yılında aynı derecede etkin olduğu saptanan OFX yeniden hastane

formüllerine alınmıştır. *P.aeruginosa* suşlarındaki kinolon direnci ise artışını sürdürmektedir; 1996 yılının ilk aylarında Yoğun Bakım Ünitesinden elde edilen *P.aeruginosa* suşlarının sadece %38'i ofloksasine, %41'i siprofloksasine duyarlı bulunmuştur (4).

Sonuç olarak, parenteral kinolonlar hastane pnömonilerinde, hastancı kaynaklı üriner ve cerrahi infeksiyonlarda, sepsislerde ilk seçilecek antibiyotikler arasındadır. Bu infeksiyonlarda tek başına veya aminoglikozidler gibi diğer antibiyotiklerle kombin edilerek kullanılabilir. Parenteral kinolon tedavisi, hastanın durumu elverdiği takdirde oral kinolonla sürdürülebilir. Hasta oral kinolonla tedaviye evinde devam edebilir. Bu yaklaşım, hastane masraflarını ve tedavi maliyetini öncemli ölçüde azaltacaktır. Günde tek doz uygulama, plazma konsantrasyonu çoğu bakteri için MİK değerinin birkaç katına ulaşan OFX gibi kinolonlarda antibiyotik sonrası etkinin de katkısıyla, tedavi maliyetini daha da düşürebilir. Ancak uzun süreli kullanımlarda, direnç gelişimi yakından izlenmelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Akalın E, Fırat M, Ünal S, Serin A, Baykal M: Clinical efficacy of single-dose or one-day treatment with ofloxacin in shigellosis, *Rev Infect Dis 11 (Suppl 5)*: 160 (1989).
- 2- Altay G, Willke A, Arman D, Tulunay FC: Ofloxacin in cholera, *International Congress for Infections Diseases*, Abstract No.719, Rio de Janeiro (1988).
- 3- Bassaris H, Akalın E, Çalangu S, Ritsez K, Kosmidis J, Milicevic M, Noack H, Raz R, Salewski E, Sukalo M, Tos L, Tourkantonis A: A randomised, multinational study with sequential therapy comparing ciprofloxacin twice daily and ofloxacin once daily, *Infection 23*: 227 (1995).
- 4- Çağatay AA, Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M: Hastanemizdeki Pseudomonas aeruginosa suşlarının grup-I beta-laktamaz yapımının saptanması ve antibiyotik duyarlılıkları, 27. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Progtam ve Özeti Kitabı, s.233, Antalya (1996).
- 5- Fass R: Treatment of skin and soft tissue infections with oral ciprofloxacin, *J Antimicrob Chemother 18 (Suppl D)*: 153 (1986).
- 6- Frieden TR, Mangi RJ: Inappropriate use of oral ciprofloxacin, *JAMA 264*: 1438 (1990).
- 7- Neu HC: Feasibility and limits of once daily oral therapy: Quinolones, *17.ICC, Symposium on Once Daily Oral Antimicrobial Therapy: Is a Concensus Possible?* Symposium Notes p.12, Berlin (1991).
- 8- Thys JP: Ofloxacin-a European perspective *Penetration (Annual issue)*: 18 (1993).
- 9- Trujillo ZI, Quiroz C, Gutierrez MA, Arias J, Renteria M: Fluoroquinolones in the treatment of typhoid fever and the carrier state, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10*: 334 (1991).
- 10- Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Yoğun bakım biriminde trakeal aspiratlardan elde edilen bakteriler ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Klinik Derg 7*: 66 (1994).
- 11- Uzel S, Özsüt H, Eraksoy H, Dilmener M, Çalangu S: Yoğun bakım biriminde ventilatörle ilişkili pnömoni etkeni olabilecek bakterilerin dağılımı ve antibiyotiklere duyarlılıkları, *Klinik Derg 9*: 6 (1996).
- 12- Wolfson JS, Hooper DC: Fluoroquinolone antimicrobial agents, *Clin Microbiol Rev 2*: 378 (1989).
- 13- Wolfson JS, Hooper DC: Pharmacokinetics of quinolones: Newer aspects, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 10*: 334 (1991).