

## PEDİATRİDE KİNOLONLARIN KULLANIMI\*

Ayper SOMER

### ÖZET

Kinolonlar, özellikle siprofloksasin başta kistik fibroz olmak üzere seçilmiş pediatrik infeksiyonların tedavisinde kullanılan antimikrobiyal tedavi alternatifidir. Yeni fluorokinolonlar geniş spektrumlu antibakteriyel etkinlik, iyi doku penetrasyonu, oral uygulama kolaylığı ve güvenilirlik sağlamaktadırlar. Fluorokinolonların çocuklarda kullanımı genç hayvanlarda saptanan artropati riski nedeni ile sınırlandırılmıştır. Yeni çalışmalar bu ilacın çocuklarda kullanımının güvenli olduğu şeklindedir; ancak daha fazla sayıda izlem çalışmaları gerekmektedir. Bu süre zarfında fluorokinolonlar daha etkili ve güvenilir tedavi seçeneklerinin olmadığı pediatrik hasta gruplarına rezerve edilmelidir.

**Anahtar sözcükler:** Fluorokinolonlar, siprofloksasin, çocuk

### SUMMARY

#### *The use of quinolones in pediatrics.*

The quinolones, especially ciprofloxacin, have been prescribed for the treatment of many selected pediatric infections, particularly those in patients with cystic fibrosis. The newer fluoroquinolones have broad-spectrum bactericidal activity, excellent bioavailability, good tissue penetration and favorable safety and tolerability profiles. Use of fluoroquinolones in children has been limited because of their potential to induce arthropathy in juvenile animals. Recent studies in pediatric patients indicates that the fluoroquinolones are effective and safe; nevertheless further follow-up studies are needed. Until further studies demonstrate the safety and efficacy of the newer quinolones in children, this group of antibiotic should be reserved for treatment of infections when safe and alternative therapies are not available.

**Key words:** Fluoroquinolones, ciprofloxacin, children

### GİRİŞ

1940'lı yıllarda penisilinlerin kullanıma girmesi ile insan-bakteri savaşında önemli bir aşama kaydedilmiştir. Ancak bakteriler kısa sürede bu duruma uyum sağlamışlar ve direnç gelişim mekanizmalarını devreye sokarak insanları değişik antibiyotik gruplarını keşfetmeye zorlamışlardır. Bu arayışlar içinde kinolon grubu antibiyotiklerin özel bir yeri vardır.

Nalidiksik asidin bulunmasını izleyerek son 30 yılda 100'den fazla kinolon grubu antibiyotik sentezlenmiş ve bunların büyük kısmı da değişik nedenlerle kullanımdan kaldırılmıştır (28). Kısaca kinolon grubu başka hiçbir antibiyotik grubunda görülmeyen bir gelişim göstermiş ve 1990'lı yıllardan 2000'li yıllara kapsamındaki kullanılan antibiyotik sayısı iki katına çıkmıştır. Örneğin son beş yılda Amerika Birleşik Devletleri'nde, üçü sonra kullanımdan kaldırılan, altı yeni fluorokinolon (levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksa-

sin, trovafloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin) kullanıma girmiştir (27).

Yeni fluorokinolonlar daha geniş bakteriyel etki spektrumuna, daha iyi oral etkinlik, daha iyi doku penetrasyonu ve daha iyi tolerabilite ve güvenilirliğe sahip olan ajanlardır. Ancak "Amerikan Gıda ve İlaç Birliği" (F.D.A.) fluorokinolonların 18 yaş altındaki kullanımını "olası kırıldak hasarı" nedeniyle sınırlandırmıştır. Başta A.B.D. olmak üzere birçok ülkede 18 yaş altında fluorokinolonların kullanımını araştıran birçok çalışma yürütülmektedir. F.D.A. tarafından yakın bir gelecekte çocuklarda bir veya birkaç kinolonun sınırlı endikasyonlarda kullanımının onaylanması söz konusudur (11). Ek kullanım endikasyonları geliştikçe pediatri uzmanları da bu ajanları kullanmak isteyeceklerdir; bu nedenle bu konuda bilgilerin artırılması gerekmektedir.

### KİNOLONLARIN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

İlk kinolon antibiyotik nalidiksik asit olup 1962 yılında sıtma tedavisi ile ilgili araştırmalar sırasında keşfedilmiş ve 1964 yılında çocuklarda kullanımı onaylanmıştır. Diğer ki-

نونlar nalidiksik asitten türetilmiştir. Kinolonların sınıflaması tablo 1'de sunulmuştur (28).

\* 17. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde Birlikte Çalışım-1 oturumunda sunulmuştur (26-30 Mayıs 2002, Kiriş-Antalya). İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmunoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

Tablo 1. Kinolonların sınıflaması.

Sınıf	Ajan	Antimikrobiyal spektrum
Birinci kuşak	Nalidiksik asit Sinoksasin	Gram negatif organizmalar (Pseudomonas hariç)
İkinci kuşak	Norfloksasin Lomefloksasin Enoksasin Ofloksasin Siprofloksasin Pefloksasin	Gram negatif organizmalar (Pseudomonas dahil), bazı Gram pozitif organizmalar (S.aureus dahil, S.pneumoniae hariç) ve bazı atipik patojenler
Üçüncü kuşak	Levofloksasin Sparfloksasin* Grepafloksasin*	2. kuşakla benzer; ek olarak daha geniş Gram pozitif kapsam (penisiline duyarlı ve dirençli S.pneumoniae), atipik patojenlere artmış etkinlik
Dördüncü kuşak	Trovafloksasin* Gatifloksasin Moksifloksasin	3.kuşak benzeri; ek olarak artmış anti-anaerobik etkinlik

\* Yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

Tüm kinolonlar aromatik çift halka yapısında olup 1-4 nitrojen atomu içerir. Bu halkanın üçüncü karbonunda bir karboksil eki, dördüncü karbonunda ise karbonil grubu vardır. Bu iki takı bakteriyel DNA-giraz inhibisyonundan sorumlu olmasının yanı sıra, bakteri dış membranındaki magnezyum iyonu ile şelasyon yaparak antibiyotiğin bakteri hücresi içine girişini arttırırlar. Yeni kinolonlarda C6 pozisyonuna eklenen flor, DNA-giraz inhibisyonunu güçlendirir, bakteri dış membran penetrasyonunu arttırır. Ayrıca başta stafilkoklar olmak üzere Gram pozitif bakterilere etkinlikte artış sağlar. C7, C8 ve N1 pozisyonlarına eklenen takılar antibiyotik spektrumunu oluşturur, toksisite ve farmakokinetik özelliklerini belirler. Örneğin, C7 pozisyonuna eklenen piperazin

halkası antipsödomonal spektrum kazandırır (8,15).

Kinolonların bakteri hücreesindeki hedefi, DNA'nın negatif süper sarmal oluşturması ve sarmalın açılmasından sorumlu olan topoizomeraz enzimleridir. Bakterilerde saptanan dört topoizomerazdan ikisi fluörokinolonların hedefidir: Topoizomeraz II (diğer adıyla DNA-giraz) ve topoizomeraz IV. Gram negatif bakterilerde ana hedef DNA-giraz, Gram pozitif bakterilerde ise topoizomeraz IV'dür. Dört kinolon molekülü, topoizomeraz aktivitesi ile açılmakta olan DNA çift sarmal oyuğuna yerleşerek hem DNA iplikçiklerine hem de topoizomeraz enzimine hidrojen veya magnezyum köprüsü ile bağlanırlar. Böylece DNA replikasyonu engellenir ve bakteri hücresi ölür (27).

## BAKTERİLERDE KİNOLON DİRENCİ

Kinolon direnci 3 değişik mekanizma ile oluşmaktadır (24):

- 1) Topoizomeraz enzimi genlerinde nokta mutasyonları sonucu kinolonun enzime bağlanamaması;
- 2) Bakterinin dış membran proteininin değişmesi sonucu ilacın penetrasyonunda azalma;
- 3) Enerjiye bağımlı dışlama (efluks) sistemi (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*).

DNA giraz dört alt üniteden oluşur, bunların ikisi *gyrA* ve *gyrB* genleri tarafından kodlanır. Topoizomeraz IV iki alt üniteden oluşur ve *parC* ve *parE* genleri tarafından kodlanır. Fluorokinolon direnci DNA-giraz ve topoizomeraz IV genlerinde oluşan nokta mutasyonları sonucu gelişir. *gyrA* Gram negatif bakterilerde ilk oluşan mutasyon yeridir ve bir kinolona karşı gelişen direnç genellikle tüm kinolonları etkiler. Gram pozitif koklarda direnç ise *parC* ve daha sonra *gyrA* genlerinde oluşan mutasyonlar sonucu gelişir. Mutasyon sayısı arttıkça direnç seviyesi de artar ve bir kinolona direnç

gelişimi her zaman diğerlerine de direnç geliştiğini göstermez (3,6,24). Düşük derecede direnç ayrıca ilacı sitoplazmalarından aktif şekilde pompalayan tüm suşlarda efluks sistemi ile de gelişebilir. Hangi şartlar altında bu sistemlerin ekspresyonunun arttığı bilinmemektedir. Mutasyon sonrası direnç hızla yayılır ve tüm toplulukta, hatta coğrafi bölgede dirençli klonlar hakim hale gelir. Plazmid aracılığı ile iletilen direnç bildirilmemektedir (24).

Nokta mutasyonu *P.aeruginosa* ve mikobakterilerde 1000 kat daha siktir. Bu suşlar hastadan hastaya bulaşma yoluyla yayılırlar. Kinolonlarla uzun süreli veya tekrarlayan tedavi (kistik fibroz hastalarında olduğu gibi), giderek artan dozlarda tedavi, enrofloksasinin veterinerlikte kullanılması (dirençli *Salmonella*, *Campylobacter*) ve nütropenik hastalarda yaygın profilaktik kullanım gibi durumlar en önemli risk faktörleridir. Direnç gelişimi hızlı olduğundan kinolonların kullanımı kısıtlanmalı, gerekli olduğu durumlarda uygun doz ve süre ile kullanılmalıdırlar (19).

## FARMAKOKİNETİK ÖZELLİKLERİ

Kinolonlar oral yolla alındığında çok iyi absorbe olur ve tüm vücuda yaygın olarak dağılırlar. Birçok dokuya mükemmel penetrasyon gösterirler. Hücre içine iyi difüzyon, proteine bağlanma oranının düşüklüğü, uzun eliminasyon yarı ömrü ve toksisitelerinin aminoglikozidler, tetrasiklinler, kloramfenikol ve rifampin gibi diğer antimikrobiyal ajanlardan daha az olması gibi özellikleri, pediatrik infeksiyonların tedavisinde kinolonları çekici kılmaktadır (11).

Kinolonlar konsantrasyona bağlı bakterisidal farmakokinetik özellik taşırlar (20,40). Dolayısıyla yüksek serum konsantrasyonlarına ulaşmaları ve duyarlı organizmaları öldürmeleri hızlı ve tamdır. Aminoglikozidler ve beta-laktamlardan farklı olarak fluorokinolonlar hem uyuyan, hem de çoğalan bakteriye etkilidirler. Bakteri ilaçla temas ettikten ve antibiyotik düzeyleri azaldıktan sonra 1-6 saat daha devam eden postantibiyotik etkileri vardır (20).

Hemen tüm kinolonlar böbrek yoluyla elimine edilirler.

Bu durum yüksek mesane konsantrasyonları sağladığından üriner infeksiyonların tedavisinde avantajlıdır. Siprofloksasin ve norfloksasinin enterohepatik dolaşımının olması ve hücre içi etkinliği enterit tedavisinde önemlidir. Pefloksasin başlıca karaciğer; norfloksasin, siprofloksasin, enoksasin ve lomefloksasin böbrek ve karaciğer yoluyla elimine olurlar. Kinolonlar hemodiyaliz veya periton diyalizi yoluyla uzaklaştırılmazlar. Ofloksasin, pefloksasin ve trovafloksasinin merkezi sinir sistemine geçişi diğer kinolonlardan daha iyidir. Kinolonlar lökositlerde serum konsantrasyonunun 10 katına ulaşrlar (20,40).

Peltola ve ark. (30), 1-5 yaş arasındaki çocuklarda kinolon eliminasyonunun 14 haftadan küçük sütçocuklarına göre daha erken olduğunu göstermişler ve 1-5 yaş arası çocuklarda doz aralıklarının 8 saat olması gerektiğini savunmuşlardır. Önerilen doz 30 mg/kg/gün IV veya oral 40 mg/kg/gün şeklindedir.

## KİNOLONLARIN ETKİ SPEKTRUMU

Fluorokinolonların çok geniş antibakteriyel etkinlikleri vardır. İn-vitro etki spektrumları birbirine benzer ise de özel bazı hastalıkların ve bazı özel etkenlerle oluşan infeksiyonların tedavisinde bazıları daha üstündür. Bu farklılıklar direnç gelişim mekanizmaları ile açıklanabilir (27).

Birinci kuşak kinolonlar (nalidiksik asit) Gram negatif bakterilere etkili olup düşük serum düzeyleri sağlamaktadırlar. İkinci kuşak kinolonlar (siprofloksasin) artmış Gram negatif etkinliğe ve sistemik aktiviteye sahiptirler. Üçüncü kuşak kinolonlar (levofloksasin) Gram pozitif bakterilere ve atipik patojenlere artmış etkinlik gösterirler. Dördüncü kuşak kinolonlar ise bunlara ek olarak artmış anaerob etkinliğe de sahiptirler (11,20).

Fluorokinolonların prototipi olarak kabul edilen siprofloksasin aralarında *Paeruginosa*, *Acinetobacter*, *Campylobacter*, *Haemophilus*, *Salmonella* ve *Shigella* türlerinin de olduğu Gram negatif organizmaların hemen hepsine etkilidir. Bu kapsama alanı dışında kalan patojenler ise *Flavobacterium* spp, *Plesiomonas shigelloides*, *Pseudomonas fluorescens* ve *Stenotrophomonas maltophilia*'dir. Gram pozitif etki

spektrumunda ise stafilokok ve streptokokların büyük kısmı (beta-laktam dirençli suşlar dahil) bulunmaktadır. Siprofloksasin genel olarak anaeroblara etkili değildir. Ayrıca *Mycobacterium* türleri, *Chlamydia*, *Legionella* ve *Mycoplasma* türlerine de etkilidir (5,20).

Siprofloksasin ile karşılaştırıldığında yeni fluorokinolonların Gram pozitif bakterilere etkinlikleri daha fazladır ve bu arada Gram negatif etkinliklerinde sadece minimal bir azalma vardır. Genişlemiş Gram pozitif etkinlikleri önemlidir; çünkü özellikle *Streptococcus pneumoniae*'ya karşı etkinlikleri çok iyidir. Levofloksasinin *S.pneumoniae*, *S.aureus* ve enterokoklara, ayrıca *Mycoplasma* ve *Chlamydia* türlerine karşı etkinliği çok fazladır. Sparfloksasin anaeroblara karşı artmış bir etkinliğe sahiptir. Sparfloksasinin *Mycoplasma* türlerine etkinliği de fazladır (5).

Trovafloksasin en güçlü anti-anaerobik etkinliğe sahip kinolon olup *Bacteroides* türlerine etkilidir, ancak kullanımdan kaldırılmıştır. Moksifloksasin ve gatifloksasin Gram pozitif koklara daha etkilidir, siprofloksasin ise *Paeruginosa*'ya daha etkindir (Tablo 2) (5).

Tablo 2. Sık kullanılan fluorokinolonların in-vitro etkinliği (6).

Antimikrobiyal	Streptokok	Stafilokok	Enterobacteriaceae	Paeruginosa	Anaeroblar
Siprofloksasin	2	2	3	2-3	1
Ofloksasin	2	2	3	2	1
Levofloksasin	2-3	2	3	2	1
Moksifloksasin	3	2-3	3	2	2
Gatifloksasin	3	2-3	3	2	2

1= zayıf etkinlik; 2= orta etkinlik; 3= çok iyi etkinlik

## İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Kinolonlar ile başka ilaçlar arasında pek çok etkileşim bildirilmiştir. Pediatriye en önemlisi Mg veya Al tuzları içeren antiasidler, çinkolu polivitaminler, demir ilaçları ve süt ürünleri ile kinolonun katyon kompleksleri oluşturması ve ilacın emiliminin azalmasıdır (20,31). Kinolonların büyük kısmı teofilinin karaciğer metabolizmasını etkiler. Teofilin ile birlikte enoksasin veya siprofloksasinin birlikte kullanımı sonucu birikme bulguları (ajitasyon, huzursuzluk, kusma, halüsinasyonlar ve konvülsiyonlar) görülebilir. Teofilin tedavisi kesilemezse kinolon tedavisi alan her olguda mutlaka kan

teofilin düzeyleri izlenmelidir (25).

Kinolonlar teofilin, kafein, varfarin ve siklosporin ile birlikte kullanıldığında bu ilaçların kan düzeylerini artırırlar. Antiasid ve katyon içeren bileşiklerle birlikte kullanıldığında kinolonların kan düzeyi düşer. Nonsteroid antiinflamatuvar ajanlarla birlikte kullanıldığında konvülsiyon gelişimi bildirilmiştir. Bu etkileşimlerin büyük kısmı sitokrom P450 ve IA2 fonksiyonu üzerine olan etkilere bağlıdır (25,31) (Tablo 3 ve 4).

Tablo 3. Diğer ilaçların siprofloksasin üzerine etkileri.

Antiasidler	Absorpsiyonu azalır
Antineoplastikler	Serum konsantrasyonu azalır
Azlosilin	Klirens azalır, serum siprofloksasin düzeyi artar
Simetidin	Klirens azalır, serum siprofloksasin düzeyi artar
Probenesid	Klirens azalır, serum siprofloksasin düzeyi artar

Tablo 4. Siprofloksasinin diğer ilaçlar üzerine olan etkileri.

Kafein	Klirens azalır, ilaç düzeyi artar
Siklosporin	Nefrotoksisite riski artar
Fenitoin	Serum düzeyi azalır
Teofilin	Klirens azalır, ilaç düzeyi artar
Warfarin	Etkisini artırır

## KINOLONLARIN YAN ETKİLERİ

Tüm kinolon türevlerinin ortak özellikleri gastrointestinal sistem yan etkileri ve eklem kıkırdığı üzerine olan toksik etkileridir.

Çocuklarda, büyüme çağındaki adolesanlarda ve gebelerde kinolonların kullanımının kısıtlanmasına neden olan toksik etkisi artropatik etkileridir. Kinolona bağlı artropati köpek, tavşan, sıçan, domuz, kobay ve maymun gibi hayvanlarda gösterilmiştir. Bu hayvanlarda hem eski, hem de yeni türevlerle özellikle ağırlık taşıyan eklemlerde belirgin artropatik etkiler gelişmiştir (23,39). Hayvan çalışmalarında kinolonlara bağlı etkiler elektron mikroskopisinde kondrosit nekrozu, mitokondride şişme, ekstraselüler matrikste dağılıma ve kollajen kaybı; makroskopik olarak çatlak (fissür) oluşumu, erozyon ve vezikül oluşumu; klinikte ise inflamatuvar olmayan eklem efüzyonu ve akut artrit şeklinde tanımlanmıştır (39). Hayvanlarda oluşturulan artropatilerin ortak özellikleri, hayvanların juvenil olması, ağırlık taşıyan sinoviyal eklemlerin tutulması, artropatinin günler-haftalar içinde gelişmesi, etkinin doza, hayvan türüne ve çalışılan ilaca bağlı olarak değişkenlik göstermesidir (7). Köpek ve domuzlarda klinik bulgular manyetik rezonans görüntüleme yöntemi (MRG) ile önceden belirlenmiştir. Köpeklerde artropati reversibl, diğer hayvanlarda ise persistandır (12). Bu çalışmalarda kinolon

düzei kıkırdakta serumdakinden yüksek bulunmuştur (39).

Bu yan etkinin mekanizması bilinmemektedir, ancak hem kollajen depolanmasında değişiklikler, hem de kondrosit fonksiyonlarında bozulmalar ile birlikte olduğu sanılmaktadır (38). Eklem kıkırdaklarını ilgilendiren bu olası hasar riski klinisyenleri çocuklarda siprofloksasin kullanımı konusunda oldukça dikkatli olmaya itmektedir.

İlk keşfedilen kinolon olan nalidiksik asit çocuklarda üriner sistem infeksiyonlarında 30 yıldan fazla bir süredir kullanılmaktadır. Bu antibiyotiğin juvenil hayvanlarda kıkırdak hasarı yaptığı gösterilmiş olmasına rağmen çocuklarda nalidiksik aside bağlı artropati gösterilememiştir. Bir çalışmada üriner sistem infeksiyonu profilaksisi için ortalama 116 gün süre ile nalidiksik asit kullanan 78 çocuk, başka antibiyotik kullanan kontrollerle karşılaştırılmış ve artralji, artropati gelişen hasta sayısı her iki grupta da benzer bulunmuştur. Bunlardan 39'unun 20 yıllık izleminde büyüme bozukluğu saptanmamıştır (37).

Kinolonlardan siprofloksasinin çocuklarda yan etkileri, ilacı üreten ve araştırma tabanlı kullanımı için dağıtan laboratuvar tarafından 1991 yılında yayınlanmıştır (10). Bu zamana kadar 600 kistik fibrozlu çocukta siprofloksasin akciğer

infeksiyonunun tedavisinde kullanılmıştı. Tedavi sırasında sekiz kız hastada hafif artraljiler saptanmış ve tedavi kesilmesi ile yakınmalar geçmişti. Bu sıklık değişik çalışmalarda başka antibiyotik kullanan hastalarda saptanan artralji sıklığı ile benzer bulunmuştur. 1997 yılında bu çalışmaya alınan hasta sayısı 1,795 olmuştur ve artralji sıklığı % 1.5 olarak bildirilmiştir (18). Hiçbir hastada artropati bildirilmemiştir.

Literatürde çocuklarda kinolon kullanımının yan etkilerini değerlendiren klinik çalışmalarda hasta topluluğunun büyük kısmını kistik fibroz olguları oluşturmaktadır. Kistik fibroz hastalarında hastalığın seyri sırasında geçici veya kalıcı artropatinin % 4-7, artrit ise % 2 oranında bildirildiği göz önüne alındığında, kinolona bağlı eklem kırıkdağı sıklığının belirlenmesinin zorluğu ortaya çıkmaktadır (14,41).

Manyetik rezonans görüntüleme siprofloksasin alan çocuklarda erken eklem değişikliklerinin saptanması amacı ile kullanılmaktadır. Schaad ve ark. (35) kistik fibrozlu 18 çocukta üç aylık siprofloksasin tedavisi sırasında ve 4-6 ay sonraki izlemlerinde MRG bulgularına ek olarak iskelet fonksiyon testleri, boy uzama hızı, laboratuvar testleri ve fizik muayene bulgularında anormal bulgular saptamamışlardır. Yine Schaad ve ark. (34) daha önce defalarca siprofloksasin tedavisi alan ve kaybedilen 2 kistik fibrozlu olgunun otopsislerinde de patolojik bulgu gösterememişlerdir.

Benzer çalışmalar Slovakya ve Vietnam'da da yapılmıştır. Slovakya çalışmasında 4-18 yaş arası ofloksasin veya siprofloksasin tedavisi alan 29 kistik fibrozlu çocuk kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Değerlendirilen 14 çocuktan 6'sında tedavi sırasında geçici artraljiler gelişmiştir ve bu oran kontrolden farklı bulunmamıştır (13). Kinolon kullanan çocukların büyüme hızı açısından longitüdinal izlendiği Vietnam çalışmasında ise hasar saptanamamıştır (4). Bu çalışmada tifo nedeni ile siprofloksasin veya ofloksasin tedavisi alan 326 çocuk iki yıl süre

ile izlenmiş ve kontrol grubu ile benzer bulgular elde edilmiştir.

Kinolonlar bugüne kadar dünyada 10,000'den fazla çocukta kullanılmış ve bu ilaçlara bağlı kırıkdağı hasarı bildirilmemiştir (11). Kinolonların artropatik etkileri ile ilgili olgu sunumlarının ortak bulgusu tedavi kesildiğinde düzelen efüzyonlu veya efüzyonsuz reversibl artraljidir. En sık rastlanan ve en ciddi fluorokinolon yan etkisi 175,000 ile 800,000 dozda bir görülmekte olan tendonit ve tendon rüptürüdür. Kortikosteroid kullanımının tendon rüptürü riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Bildirilen olguların 25-84 yaşları arasında norfloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, enoksasin, sparfloksasin veya levofloksasin kullanan hastalar olması, bu yan etkinin çocuklarda sık olmadığını düşündürmektedir (2).

**Diğer Yan Etkiler:** Fluorokinolonların klinik yan etkileri erişkin ve çocuklarda % 5-15 oranında görülür ve ancak % 1-2'sinde ilacın kesilmesini gerektirir (10). En sık rastlanan yan etkiler gastrointestinal reaksiyonlar (bulantı, karın ağrısı, kusma ve ishal) (% 2-6), minor merkezi sinir sistemi değişiklikleri (başağrısı, baş dönmesi, ajitasyon, uykusuzluk, nadiren konvülsiyonlar) (% 1.2) ve deri döküntüleridir (allerjik, nadiren fotosensitivite) (% 1.1). Laboratuvar değişiklikleri ise % 1-4 arasında olup karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, lökopeni ve eozinofilidir. Hem klinik, hem de laboratuvar bulguları hemen daima reversibldir (10,26).

Renal hastalık, interstisyel nefrit ve böbrek taşı siprofloksasin alan erişkinlerde % 1 gibi düşük oranda bildirilmektedir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları ve anafilaksi görülebilir (26). Ayrıca fototoksisite (lomefloksasin ve sparfloksasin), kardiyotoksisite (sparfloksasin) ve hepatotoksisite (trovafloksasin) de gelişmektedir (28). Trovafloksasin hepatotoksik, sparfloksasin ve grepafloksasin kardiyotoksik yan etkilerinden dolayı kullanımdan kaldırılmıştır.

## KİNOLONLARIN FETO-TOKSİK ETKİLERİ

Memeli DNA'sı ile bakteri DNA'sının topoizomerazı birbirine benzer. Bu nedenle kinolonların insan fetusunda da bu enzimi inhibe etme olasılığı teorik olarak mevcuttur. Kinolonlar plasenta yoluyla fetusa ulaşır. Teorik olarak fetusa mutajenik ve karsinojenik etkileri vardır. Kinolonların kırıkdağı affinitesinin yüksek olduğu da bilinmektedir. Fetal distres ve seksio ile doğum, kinolon almış anne bebeklerinde almayanlara göre daha sık bulunmuştur. İntrauterin ofloksasine maruz kalmış bebeklerde malformasyon oranı bir çalışmada % 12 olarak

bildirilmiştir (18). A.B.D., Kanada ve İtalya'da anneleri gebelik sırasında kinolon kullanan 200 bebek yenidoğan döneminde, anneleri gebelik sırasında teratojenik olmayan antibiyotik kullanan 200 bebek ile karşılaştırılmıştır. Gebelerin 136'sı kinolon grubu antibiyotiği birinci trimesterde kullanmış olmasına rağmen major malformasyon, gelişim skorları, fetal distres, doğum ağırlığı, prematürite ve spontan abortus açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (22).

## ÇOCUKLARDA KİNOLON KULLANIM İNDİKASYONLARI

Siprofloksasin çocuklarda en yaygın kullanılan kinolondur. Üstün farmakokinetik özellikleri ve oral kullanma kolaylığı nedeniyle, diğer antibiyotiklere dirençli organizmalarla ortaya çıkan infeksiyonların tedavisinde kullanılabilirler. Dolayısıyla bazı özel durumlarda her bireyin risk ve kazancı göz önüne alınarak fluorokinolon kullanımı gerekebilir. Fluoro-

kinolon kullanımının yararlı olacağı durumlar şunlardır (1):

- 1) Başka bir oral ajanın kullanılamadığı ve alternatif ajanların parenteral olduğu durumlar,
- 2) Çoklu ilaç dirençli Gram negatif patojenler (bazı *Pseudomonas* suşları) ve *Mycobacterium* suşları ile oluşan infeksiyonlar,

3) Bazı özel hastalıklar:

- \* *Paeruginosa* ve bazı çoklu ilaç dirençli Gram negatif bakterilere bağlı üriner sistem infeksiyonu
- \* Kronik süperatif otitis media veya malign otitis eksterna
- \* Kronik osteomyelit
- \* Kistik fibrozun alevlenmeleri
- \* Mikobakteriyel infeksiyonlar
- \* Uzun süreli oral tedavinin gerektiği immun süprese olgularda gelişen diğer Gram negatif bakteri infeksiyonları.

Çocukluk çağında siprofloksasinin kullanımı ile ilgili araştırmaların büyük kısmı kistik fibrozlu olgularda yapılmıştır. Prospektif, randomize, çift kör bir çalışmada kistik fibrozlu olgularda *Paeruginosa*'nın etken olduğu akut pulmoner alevlenmelerde siprofloksasin ile seftazidim+tobramisin kullanımını karşılaştırılmıştır (9). Çalışmaya 130 hasta alınmış ve bir gruba başlangıçta 10 mg/kg IV 8 saatte bir 7 gün, sonra 20 mg/kg 12 saatte bir oral 3 gün siprofloksasin; diğer gruba ise 50 mg/kg 8 saatte bir seftazidim + 3 mg/kg 8 saatte bir tobramisin IV 10 gün verilmiştir. Tüm olgularda hem klinik skorlarda düzelme, hem de solunum testlerinde iyileşme saptanmıştır. Yan etkiler iki grupta da benzer olup hiçbirinde tedavi kesilmesine gerek olmamıştır.

Aynı yazarların bir başka izlem çalışmasında oral siprofloksasin (15 mg/kg, günde 2 kez) ile seftazidim + tobramisin 108 kistik fibrozlu hastada karşılaştırılmıştır (32). Siprofloksasin alan hastaların % 93'ü, kombinasyon tedavisi alanların ise % 96'sında klinik düzelme saptanmıştır. Bununla birlikte *Paeruginosa*'ya bağlı geçici kolonizasyon azalması kombinasyon tedavisi alanlarda % 63, siprofloksasin alanlarda ise % 24 olarak saptanmış ve iki grupta da ciddi yan etki saptanmamıştır.

Alevlenmelerin tedavisinin yanı sıra siprofloksasin kistik fibrozlu çocuk ve genç erişkinlerin antipsödomonal idame tedavisinde de araştırılmıştır. İki kollu bir çalışmada oral siprofloksasin 30 mg/kg/gün tek başına veya inhale amikasin (500 mg/gün) ile kombine olarak karşılaştırılmıştır (36). Tedavi 44 hastada 3 ay sürdürülmüş ve iki kolda da hastaların büyük kısmında klinik iyileşme gözlenmiştir.

Siprofloksasin tedavisinden yarar gören diğer hasta grupları arasında immunkompromize hastalarda gelişen infeksiyonlar ve kanser kemoterapisine bağlı nötropeni olguları yer almaktadır. St.Jude Children's Research Hospital'da fluorokinolonların profilaksisinde kullanımı araştırılmıştır (29). İmmunkompromize hastalarda Gram negatif infeksiyon gelişimini önlemede siprofloksasin profilaksisi başarılı bulunmuş, ancak hastaların Gram pozitif infeksiyonlar açısından yüksek riskli hale geldikleri saptanmıştır. Freifeld ve Pizzo (17) bu hastalarda fluorokinolonların ampirik tedavi olarak kullanımını da incelemişler ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Kinolonlar, tedaviye yanıt vermeyen veya dirençli bakterilerle oluşan komplike üriner sistem infeksiyonlarında da iyi bir seçenektir. Kronik süperatif otitlerin çoğunda kulak akıntısında *Pseudomonas* izole edildiği için bu olgularda kinolon kullanımı intravenöz antibiyotik kullanımının getirdiği mali yükü hafifletmekte, nüks oranını azaltmaktadır (21). Merkezi sinir sistemi infeksiyonlarında (ventrikülit, Gram negatif bakteri menenjiti) özellikle yenidoğanlarda çoklu antibiyotik dirençli Gram negatif çomak menenjitlerinde beyin omurilik sıvısına geçişi iyi olduğundan kullanılabilir (1,11).

Kinolonlar hücre içi *Salmonella*'nın eradikasyonunda beta-laktamlardan daha etkilidir. Siprofloksasinin dışkı konsantrasyonu kandan 10-100 kat fazladır. Absorbsiyonu ve fekal konsantrasyonu ishalden etkilenmez. Fekal aktivitesi ilacı kestikten sonra birkaç gün sürer. Ayrıca yüksek safra konsantrasyonlarına ulaşırlar. Kinolonlar enterotoksijenik *E.coli*, *V.cholerae* (El-Tor) 0139 infeksiyonlarında tek dozda etkili bulunmuştur. Endemik ve epidemik şigeloz, invazif salmonelloz ve kolera, kinolonların diğer indikasyonlarıdır (16,33).

Respiratuar kinolonlar; levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin toplum kökenli pnömonilerde pediatriye kullanılan beta-laktam + makrolid kombinasyonuna bazı avantajlar sağlamaktadır. Çünkü ana patojenler olan ilaç dirençli *S.pneumoniae* ve atipik organizmalara etkilidir (11). Dolayısıyla respiratuar kinolonlar 18 yaş üzerindeki hastalarda hospitalizasyon gerektiren toplum kökenli pnömonilerde ilk seçenektir. Pediatriye toplum kökenli pnömoni tedavisinde levofloksasin kullanımı ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir.

#### KAYNAKLAR

- 1- American Academy of Pediatrics: Antimicrobial agents and related therapy, "LK Pickering (ed): 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 25.baskı" kitabında s. 645, American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL (2000).
- 2- Ball P: Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials, *Drug Safety* 21:407 (1999).
- 3- Bebear CM, Renaudin H, Charron A, et al: Alterations in topoisomerase IV and DNA gyrase in quinolone-resistant mutants of *Mycoplasma hominis* obtained in vitro, *Antimicrob Agents Chemother* 42:2304 (1998).
- 4- Bethell DB, Hien TT, Phi LT, et al: Effects on growth of single short courses of fluoroquinolones, *Arc Dis Child* 74: (1996).
- 5- Blondeau JM: Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review, *Clin Ther* 21:3 (1999).
- 6- Breines DM, Quabdesselam S, Ng EY, et al: Quinolone resistance locus *rfxD* or *Escherichia coli* is a mutant allele of the *parE* gene encoding a subunit of topoisomerase IV, *Antimicrob Agents Chemother* 41:175 (1997).
- 7- Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB: Quinolone arthropathy in animals versus children, *Clin Infect Dis* 25:1196 (1997).
- 8- Chu DTW, Fernandes PB: Structure-activity relationships of the fluoroquinolones, *Antimicrob Agents Chemother* 33:131 (1989).

- 9- Church DA, Kanga JF, Kuhn RJ, et al: Sequential ciprofloxacin therapy in pediatric cystic fibrosis: comparative study vs. ceftazidime/tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations, *Pediatr Infect Dis J* 16:97 (1997).
- 10- Chysky V, Kapila K, Hullmann G, Arcieri G, Schacht P, Echols R: Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use- emphasis on joint evaluation, *Infection* 19:289 (1991).
- 11- Congeni BL, Thomson RB: Fluoroquinolones: considerations for future use, *Pediatr Infect Dis J* 21:345 (2002).
- 12- Dagan R: Fluoroquinolones in pediatrics 1995, *Drugs* 49 (Suppl 2):92 (1995).
- 13- Danisovicova A, Krcmeryova T, Belan S, et al: Magnetic resonance imaging in diagnosis of potential arthropathogenicity in children receiving quinolones: No evidence of quinolone-induced arthropathy, *Drugs* 49 (Suppl 2):492 (1995).
- 14- Dixey J, Redington AN, Butler RC, et al: The arthropathy of cystic fibrosis, *Ann Rheum Dis* 47:218 (1988).
- 15- Domagala JM: Structure-activity and structure-side effect relationship of the quinolone antibacterials, *J Antimicrob Chemother* 33: 685 (1994).
- 16- Echols RM: Introduction: historical perspective-use of ciprofloxacin in children, *Pediatr Infect Dis J* 16:89 (1997).
- 17- Freifeld A, Pizzo P: Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients, *Pediatr Infect Dis J* 16:140 (1997).
- 18- Hampel B, Hullmann R, Schmidt H: Ciprofloxacin in pediatrics: worldwide clinical experience based on compassionate use-safety report, *Pediatr Infect Dis J* 16:127 (1997).
- 19- Hooper D: Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance, *Emerg Infect Dis* 7:337 (2001).
- 20- Hooper D: Quinolones, "GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds): *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 5.baskı" kitabında s.404, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
- 21- Lang R, Goshen S, Raas Rothschild A, et al: Oral ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children: preliminary experience in 21 children, *Pediatr Infect Dis J* 11:925 (1992).
- 22- Loebstein R, Addis A, Ho E, et al: Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study, *Antimicrob Agents Chemother* 42:1336 (1998).
- 23- Machida M, Kisajima H, Aijima H, Maeda A, Ishida R, Ushida H: Toxicokinetic study of norfloxacin-induced arthropathy in juvenile animals, *Toxicol Appl Pharmacol* 105:403 (1990).
- 24- Nakamura S: Mechanisms of quinolone resistance, *J Infect Chemother* 3:128 (1997).
- 25- Niki Y, Hashiguchi K, Okimoto N, et al: Quinolone antimicrobial agents and theophylline, *Chest* 101:881 (1992).
- 26- Norrby SR: Side-effects of quinolones: comparison between quinolones and other antibiotics, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:378 (1991).
- 27- O'Donnell JA, Gelone SP: Antibacterial therapy: Fluoroquinolones, *Infect Dis Clin North Am* 14:489 (2000).
- 28- Owens RC, Ambrose PG: Clinical use of the fluoroquinolones, *Med Clin North Am* 84:1447 (2000).
- 29- Patrick CC: Use of fluoroquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia, *Pediatr Infect Dis J* 16: 135 (1997).
- 30- Peltola H, Vaarala M, Renkonen OV, Neuvonen PJ: Pharmacokinetics of single-dose oral ciprofloxacin in infants and small children, *Antimicrob Agents Chemother* 36:1086 (1992).
- 31- Radant JM, Marchbanks CR, Dudley MN: Interactions of fluoroquinolones with other drugs: mechanisms, variability, clinical significance, and management, *Clin Infect Dis* 14:272 (1992).
- 32- Richard DA, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, et al: Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonal efficacy and assessment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging, *Pediatr Infect Dis J* 16:572 (1997).
- 33- Schaad UB, Salam AM, Aujard Y, et al: Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission, *Pediatr Infect Dis J* 14:1 (1995).
- 34- Schaad UB, Sander E, Wedgwood J, Schaffner T: Morphologic studies for skeletal toxicity after prolonged ciprofloxacin therapy in two juvenile cystic fibrosis patients, *Pediatr Infect Dis J* 11:1047 (1992).
- 35- Schaad UB, Stoupis C, Wedgwood J, Tschaepeler H, Vock P: Clinical, radiologic and magnetic resonance monitoring for skeletal toxicity in pediatric patients with cystic fibrosis receiving a three-month course of ciprofloxacin, *Pediatr Infect Dis J* 10:723 (1991).
- 36- Schaad UB, Wedgwood J, Ruedeberg A, Kramer R, Hampel B: Ciprofloxacin as antipseudomonal treatment in patients with cystic fibrosis, *Pediatr Infect Dis J* 16:106 (1997).
- 37- Schaad UB, Wedgwood-Krucko J: Nalidixic acid in children: retrospective matched controlled study for cartilage toxicity, *Infection* 15:165 (1987).
- 38- Stahlmann R, Forster C, Van Sickle D: Quinolones in children: Are concerns over arthropathy justified?, *Drug Safety* 9:397 (1993).
- 39- Stahlmann R, Merker HJ, Hinz N, Chahoud J, Heger W, Neubert F: Ofloxacin in juvenile non-human primates and rats: arthropathia and drug plasma concentrations, *Arch Toxicol* 64:193 (1990).
- 40- Turnidge J: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones, *Drugs* 58 (Suppl 2):29 (1999).
- 41- Warren RW: Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones, *Pediatr Infect Dis J* 16:118 (1997).