

1986'DAN 2010'A KINOLONLAR

Sercan ULUSOY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
sercan.ulusoym@ege.edu.tr

ÖZET

Kinolonlar en geniş antimikrobiyal sınıflarından biridir. 1962 yılında nalidiksik asitin tesadüfen bulunmasından bugüne kinolonlar en yaygın kullanılan ve en etkili ajanlardan biri haline gelmiştir. Bu yazıda kinolonların tarihsel gelişimi ve temel özellikleri gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, antimikrobiyal, kinolon

SUMMARY

Quinolones: From 1986 to 2010

Quinolones are one of the largest classes of antimicrobial agents. Since the fortuitously discovery of the nalidixic acid in 1962, quinolones have become the most widely used and most effective antibacterial agents in the world. In this paper historical development and basic characteristics of quinolones were reviewed.

Keywords: antibacterial, antibiotic, quinolone

Kinolonlar, canlı mikroorganizmalardan elde edilen birçok antibiyotikden farklı olarak kimyasal yollarla elde edilen sentetik maddelerdir. Bu nedenle aslında antibiyotik değil, kemoterapötik maddelerdir. Bu özellikleri laboratuvar koşullarında çok sayıda kinolon molekülünün sentezlenebilmesine olanak sağlamaktadır. Leshner ve arkadaşları tarafından 1962 yılında antimalarial bir ajan olan klorokin sentezi sırasında tesadüfen keşfedilen nalidiksik asitle başlayan kinolonların öyküsü, bugün çok sayıda ve yaygın kullanılan üyeleriyle geniş bir aileye dönüşerek devam etmektedir⁽¹⁾.

İlk üyeleri, 1970'lerin başlarında sadece üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan bu ajanlar günümüzde hemen hemen tüm sistem enfeksiyonlarında, hem toplum hem hastane kökenli enfeksiyonlarda, hem ayaktan hem yatan hastalarda, hafiften ciddiye çok sayıda değişik klinik durumlarda, hem oral hem de parenteral ve yaygın olarak kullanılan bir grup haline gelmiştir. Temel kinolon molekülündeki kimyasal yapı-aktivite ilişkilerinin çok net olarak anlaşılabilmiş olması daha geniş spektrumlu, daha yüksek intrinsek aktiviteli ve daha iyi

ve gelişmiş farmakokinetik profile sahip, daha az yan etkili ve doğal olarak daha iyi klinik sonuçlara ulaşmamızı sağlayan moleküllerin üretilmesinde yol açmıştır^(1,4,10).

2005 yılı itibarıyla, dünyada 800 milyondan fazla insanın kinolonlarla tedavi edildiği bildirilmiştir. Bu sayı muhtemelen günümüzde bir milyarı aşmıştır. 1985-2005 yılları arasında kinolonlarla ilgili 2000'den fazla araştırma makalesi, 600 civarında derleme yazısı yayımlanmıştır. Günümüze değin 10000'den fazla kinolon molekülü sentezlendiği tahmin edilmektedir. Ancak, doğal olarak bunların çok az bir kısmı klinik kullanıma girebilmiş ve klinik kullanım için onay alabilmiştir. Bununla birlikte bu yaygın kullanım direnç sorunlarını ve bazı moleküllerde görülen kabul edilemez yan etkileri de beraberinde getirmiştir⁽¹⁰⁾.

Çok sayıda kinolon molekülü arasındaki in-vitro etkinlik farklılıkları nedeniyle, birçok yazar kinolonları kuşaklara ayırarak incelemeyi yeğlemişlerdir. Ancak, bu sınıflama sefalosporinlerde olduğu gibi net olmayıp değişik yayınlarda farklılıklar gösterebilmektedir^(1,2,9,10).

Nalidiksik asit ve ardından sentezlenen

oksolinik asit, sinoksasin, piromidik asit, pipemidik asit, flumekin gibi kinolon türevleri birinci kuşak kinolonlar olarak adlandırılmıştır. Bu grubun üyeleri aerop Gram negatif bakterilere oldukça etkili olmasına karşın, Gram pozitif aerop bakterilere ve anaerop bakterilere karşı etkin değildir. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri de iyi olmadığından üriner sistem infeksiyonları gibi belli endikasyonlarda ve kısıtlı kullanım alanına sahiptirler. Sistemik kullanıma da uygun olmayan bu ajanların günümüzde kullanımları söz konusu değildir. Geniş etki spektrumlu ve yaygın kullanım alanına sahip, aynı zamanda iyi farmakokinetik özellikleri olan kinolonlar 1980'den sonra kullanıma girmeye başlamışlardır. Molekülün C-6 pozisyonuna bir flor eklenmesiyle elde edilen yeni moleküller florokinolonlar olarak adlandırılmış ve ikinci kuşak kinolonlar olarak sınıflandırılmıştır. Bu değişiklik grup üyelerine birinci kuşaklara göre daha iyi bir Gram negatif etkinlik ve ilave olarak Gram pozitif etkinlik kazandırmıştır. Norfloksasin (1986) bu grubun ilk üyesi olup bunu siprofloksasin (1987) ve ofloksasin (1988) izlemiştir. Siprofloksasin güçlü antipsödomonal etkiye de sahip olup, daha sonra sentezlenen moleküller dahil en güçlü antipsödomonal kinolon olma özelliğini sürdürmektedir. Diğer ikinci kuşak kinolonlar arasında enoksasin, fleroksasin, lomefloksasin, pefloksasin ve rufloksasin vardır. Ancak, bu moleküller öncekiler kadar yaygın kullanım alanı bulamamıştır^(6,8,9,10).

1990'lı yıllar ise üçüncü kuşak kinolonların geliştirildiği yıllar olmuştur. Levofloksasin, grepafloksasin, gatifloksasin, sparfloksasin, temafloksasin, tosufloksasin ve pazufloksasin bu grubun üyeleridir. Üçüncü kuşak kinolonların etki spektrumu özellikle pnömokoklara karşı olmak üzere artmış Gram pozitif etkinlik ve anaeroplara karşı orta derecede etkinlik olarak özetlenebilir. Ancak, bu moleküllerin büyük kısmı klinik kullanıma girmeden veya girdikten bir süre sonra yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmışlardır. Bu gruptan sadece levofloksasin uzun yıllar sorunsuz ve yaygın olarak kullanılmış ve halen de kullanımına devam edilmektedir. 1990'ların sonu ve 2000'li yıllarda ise, trovafloksasin, klinafloksasin, sitafloksasin,

moksifloksasin ve gemifloksasinin yer aldığı dördüncü kuşak kinolonlar gündeme gelmiştir (Tablo 1). Bunlar pnömokoklara karşı daha da artmış etkinlik yanında çok güçlü antianaerop etkinliğe sahip moleküllerdir. Ancak bunlar içinde de günümüzde sadece moksifloksasin ve gemifloksasin kullanılmakta olup, diğerleri yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmışlardır^(6,8,9,10).

Tablo 1. Kinolonların sınıflandırılması (Kaynak 1 ve 10'dan uyarlanmıştır).

Birinci kuşak kinolonlar

Nalidiksik asit
Oksolinik asit
Sinoksasin
Piromidik asit
Pipemidik asit
Flumekin

İkinci kuşak kinolonlar

Norfloksasin
Pefloksasin
Enoksasin
Siprofloksasin
Lomefloksasin
Ofloksasin

Üçüncü kuşak kinolonlar

Levofloksasin
Sparfloksasin
Gatifloksasin
Grepafloksasin

Dördüncü kuşak kinolonlar

Trovafloksasin
Moksifloksasin
Gemifloksasin

Günümüzde çok sayıda infeksiyon hastalığı oral veya parenteral yoldan kinolonlarla tedavi edilmektedir. Klinik etkinlikleri toplum kökenli pnömoniler, kronik bronşitin akut alevlenmeleri, akut bakteriyel rinosinüzitler ve nozokomiyal pnömoniler dahil solunum yolu infeksiyonlarında kanıtlanmıştır. Ayrıca, komplike olmayan ve bazı komplike üriner sistem infeksiyonları, bakteriyel prostatitler, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, kemik ve eklem infeksiyonları, gastrointestinal sistem infeksiyonları (enterotoksinojen *Escherichia coli*, *Salmonella* türleri, *Shigella* türleri, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Vibrio* türleri ile oluşanlar dahil) etkili olduğu diğer infeksiyonlardır. Pelvik infeksiyonlar, şankroid, gonokokal ve klamidyal infeksiyonlar gibi cinsel yolla bulaşan infeksiyonlar

da kinolonlarla başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir. Bazı kinolonlar bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda febril nötropeni tedavisinde de kullanılabilir. Görüldüğü gibi kinolonlar tüm antibakteriyeller içinde en fazla endikasyona sahip ilaçlar arasında başta gelmektedir. Santral sinir sistemi infeksiyonları gibi bazı endikasyonları bir kenara bırakacak olursak neredeyse tüm infeksiyonlarda kullanılabilirler (Tablo 2). Ancak, burada vurgulanması gereken en önemli konu, tüm kinolonların yukarıda sayılan tüm endikasyonlarda ruhsatlı olmadığıdır. Farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri arasında çok farklılıklar olması nedeniyle farklı endikasyonlarda klinik etkinlikleri arasında farklılıklar olabilmektedir. Bu nedenle etkinliği kanıtlanmamış ve onay almamış olduğu endikasyonlarda kullanımından mutlaka

kaçınılmalıdır^(1,2,6,10).

ABD’de günümüzde en fazla kullanılan kinolonlar siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasindir. Gemifloksasin ise 2004 yılında kullanıma girmiştir. Ülkemizde, gatifloksasin bulunmamaktadır. Gemifloksasin ise 2008 yılında kullanıma girmiştir.

Birinci kuşak kinolonların günümüzde kullanımları yoktur. İkinci kuşak kinolonlardan siprofloksasin en fazla endikasyonu bulunan kinolondur. Hem komplike hem de nonkomplike üriner sistem infeksiyonlarında (sistit, piyelonefrit ve kronik bakteriyel prostatit dahil), nonkomplike ürogenital ve rektal gonore, deri ve diğer yumuşak doku infeksiyonları, kemik ve eklem infeksiyonları, infeksiyöz diyareler ve salmonelloz, batıncı infeksiyonlar (metronidazol ile kombine olarak) başta olmak üzere çok sayıda endikasyonu vardır. Ülkemizde de bugüne kadar en fazla kullanılan kinolondur. Ofloksasin de hemen hemen benzer endikasyonlarda ve yaygın olarak kullanılan diğer kinolondur. Bu gruptan ülkemizde bulunan norfloksasin, pefloksasin ve enoksasin yaygın olarak kullanılan kinolonlar değildir^(1,2,6,10).

Siprofloksasinin antipsödomal özelliğinin de olması ve çok iyi PK/PD özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmasına karşın pnömokoklara karşı sınırındaki etkisi nedeniyle gerek bu molekülün gerekse ofloksasinin solunum yolu infeksiyonlarında kullanımına uzun yıllar kuşkuyla bakılmıştır. 90’lı yılların sonunda kullanıma giren levofloksasin; ofloksasin molekülünden türetilmiş ve pnömokoklara karşı in-vitro etkinliği ofloksasine göre 1-2 dilüsyon daha güçlü olan bir üçüncü kuşak kinolondur. Bu özelliği nedeniyle solunum yolu infeksiyonlarında daha güvenle kullanılmaya başlanmış ve solunum yolu kinolonları olarak adlandırılan grubun ilk üyelerinden olmuştur. Zaman içinde hızla antipnömokoksik etkili başka moleküller de geliştirilmiş ancak çoğu yan etki sorunu nedeniyle kullanıma girememiş ya da kullanımdan kısa sürede çekilmiştir. Levofloksasin bugün ülkemizde toplum ve hastane kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi, akut sinüzitler gibi solunum yolu infeksiyonları dışında, komplike ve nonkomplike üriner sistem infeksiyonları, komplike ve nonkomplike deri yumu-

Tablo 2. Yaygın kullanılan bazı kinolonların onaylı kullanım alanları (Kaynak 1’den uyarlanmıştır).

Siprofloksasin
Kadınlarda akut basit sistit
Üriner sistem infeksiyonları
Kronik bakteriyel prostatit
Nonkomplike servikal ve üretral gonore
Deri/yumuşak doku infeksiyonları
Kemik/eklem infeksiyonları
İnfeziyöz diyareler
Salmonelloz
Komplike batıncı infeksiyonlar (metronidazol ile kombine)
Akut sinüzit
Alt solunum yolu infeksiyonları
Hastane kökenli pnömoni
Levofloksasin
Nonkomplike üriner sistem infeksiyonları
Komplike üriner sistem infeksiyonları
Akut piyelonefrit
Kronik bakteriyel prostatit
Komplike/nonkomplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları
Akut sinüzit
Kronik bronşitin akut alevlenmeleri
Toplum kökenli pnömoniler
Hastane kökenli pnömoniler
Moksifloksasin
Akut bakteriyel sinüzit
Kronik bronşitin akut alevlenmeleri
Toplum kökenli pnömoniler
Komplike deri/yumuşak doku infeksiyonları
Komplike batıncı infeksiyonlar
Gemifloksasin
Akut bakteriyel sinüzit
Kronik bronşitin akut alevlenmeleri
Toplum kökenli pnömoniler

şak doku infeksiyonları olmak üzere üç endikasyonda ruhsatlardır^(1,2,6,9,10).

Moksifloksasin ülkemizde 2002 yılında kullanıma giren dördüncü kuşak bir kinolondur. Pnömonoklara karşı MİK değerleri levofloksasinden birkaç dilüsyon daha düşük olup daha yüksek antipnömokoksik etkinliğe sahiptir. Ayrıca, iyi bir Gram negatif etkinliği yanında çok güçlü bir anti-anaerop etkinliği söz konusudur. Kullanıma girdiği 2002 yılında sadece pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi ve akut sinüzit gibi solunum yolu infeksiyonları ruhsatı olan bu molekül de solunum yolu kinolonları arasında yer almış, ancak daha sonra klinik etkinliğinin kanıtlanması üzerine 2006 yılında komplike deri-yumuşak doku infeksiyonlarında ve 2007 yılında da komplike intraabdominal infeksiyonlarda kullanımı onay almıştır⁽⁷⁾.

Gemifloksasin ülkemizde en son kullanıma giren solunum yolu kinolonudur. 2008 yılında, toplum kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi ve akut sinüzit tedavilerinde kullanımı onaylanmıştır⁽³⁾.

Kinolonların her bir üyesinin değişik infeksiyonların tedavisinde kullanımı onaylı olsa bile olası etkenlerin duyarlılık durumları göz önüne alınmalıdır. Bu bağlamda, bütün kinolonların eşdeğer olmadıkları ve birbirlerinin yerine kullanılamayacakları akıldan çıkarılmamalıdır. Kinolonlardan en fazla yararlanmanın yolu, her bir moleküle ait spesifik özelliklerin klinisyenler tarafından iyi bilinmesidir. Örneğin, siprofloksasin duyarlı *Pseudomonas aeruginosa* dahil Gram negatif aerop çomaklarla oluşan infeksiyonlarda hâlâ en iyi kinolon seçeneği olmaya devam etmektedir.

Kinolonlarla ilgili günümüzde en çok tartışılan konu özellikle solunum yolu infeksiyonlarının tedavisinde kullanımıdır. Yaygın kullanımın *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* kökenlerinde kinolon direncini indüleyeceği endişesi bu konunun temelini teşkil etmektedir. Her ne kadar günümüzde bu iki bakteride kinolon direnci çok düşük oranlardaysa da giderek artma eğilimindedir. Daha önemlisi, pnömonoklara karşı daha az potent kinolonların kullanılması halinde bu direncin daha hızlı gelişebildiği, bu nedenle pnömonoklara karşı en güçlü aktivite gösteren kinolonların bu

direnç gelişimini engeleyeceği de öne sürülmektedir. Bu nedenle levofloksasinin pnömoni tedavisinde daha yüksek doz kullanılması gerektiği üzerinde fikir birliği oluşmuştur⁽⁵⁾.

Yazının başında da belirtildiği gibi, kinolon çekirdeğinde yapılan modifikasyonların yeni moleküller sentezlenmesine olanak sağlaması nedeniyle, gelecekte daha iyi özelliklere sahip kinolonların klinik kullanıma girmesi beklenmelidir. Özellikle, stafilokoklara ve enterokoklara daha iyi etkinlik, beyinomurilik sıvısına daha iyi geçebilme, anaeroplara karşı daha geniş etki alanına sahip ve daha etkili, günümüzde tedavisi güç infeksiyonlara neden olan *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas* ve *Alcaligenes* türlerine güçlü etkinlik gösteren, *Mycobacterium* türlerine iyi etkili, ilaç etkileşimleri daha az olan, daha az yan etkili ve tolere edilebilen kinolon moleküllerinin sentezlenmesi bu beklentilerimizin başında gelmektedir. Ayrıca, Lyme hastalığı, malarya, nokardiyoz, toksoplazmoz, pnömosistoz, layşmanyaz gibi infeksiyonların tedavisinde etkili olabilen moleküllerin bulunabilmesi son derece yararlı olacaktır^(1,4).

KAYNAKLAR

1. Andriole VT: The quinolones: past, present and feature, Clin Infect Dis 2005;41(2):119-9.
2. Appelbaum PC, Hunter PA: The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives, Int J Antimicrob Agents 2000;16(1):5-15.
3. Blondeau JM, Missaghi B: Gemifloxacin: a new fluoroquinolone, Expert Opin Pharmacother 2004;5(5):1117-52.
4. Boteva AA, Krasnykh OP: The methods of synthesis, modification, and biological activity of 4-quinolones, Chem Heterocycl Compd 2009;45(7):757-85.
5. Falagas ME, Bliziotis IA, Rafailidis PI: Do high doses of quinolones decrease the emergence of antibacterial resistance? A systematic review of data from comparative clinical trials, J Infect 2007;55(2):97-105.
6. Hooper DC, Strahilevitz J: Quinolones, "Mandell GL, Bennett J, Dolin R (eds): Principles and Practices of Infectious Diseases, 7.baskı" kitabında s.487-510, Churchill Livingstone, Philadelphia (2010).

7. Malangoni MA, Song J, Herrington I, Choudhri S, Pertel P: Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam and amoxicillin-clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections, *Ann Surg* 2006;244(2):204-11.
8. Moellering RC: The fluoroquinolones: the last Samurai? *Clin Infect Dis* 2005;41(2):111-2.
9. Oliphant CM, Green GM: Quinolones: a comprehensive review, *Am Fam Physician* 2002;65(3):455-64.
10. von Bambeke FV, Michot JM, von Eldere JV, Tulkens PM: Quinolones in 2005: an update, *Clin Microbiol Infect* 2005;11(4):256-80.