

FLOROKİNOLONLARIN AKUT BAKTERİYEL DİARE, OSTEOMİYELIT, CİLT VE YUMUŞAK DOKU İNFEKSİYONLARI VE ÜRİNER İNFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Volkan KORTEN

Fluoroquinolones in the treatment of acute bacterial diarrhea, of osteomyelitis, and of the skin, soft tissue and urinary infections.

Yeni florokinolonlar geniş antibakteriyel spektrumları, eşsiz etki mekanizmaları, oral alımdan sonra gastrointestinal kanaldan iyi absorpsiyonları, mükemmel doku dağılımları, nadir toksisite ve yan etkileri nedeni ile klinikte yaygın bir kullanım alanı bulmuşlardır. Komplike üriner infeksiyonlar, osteomyelit ve gastrointestinal infeksiyonlar tedavide en büyük değişiklik oluşturdukları alanlar arasında gelmektedir.

AKUT BAKTERİYEL DIARELER

İnfeksiyöz diareler gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir hastalık ve ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin olmak üzere tüm dünyada, ampicilin ve trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) gibi sık kullanılan antibiyotiklere karşı artan bir direnç mevcuttur. Florokinolonlar, ulaştıkları yüksek fekal konsantrasyonlar, uzun atılım yarı ömürleri ve toksijenik *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio*, *Yersinia* ve *Campylobacter* türleri gibi sık rastlanan patojenlere karşı yüksek in-vitro aktiviteleri nedeni ile bu alanda önemli bir kullanım alanı bulmuşlardır.

Shigellosis: Antibiyotik tedavisinin ateş, diare ve organizmanın gaitada çıkış süresini kısalttığı bilinmektedir. Erişkinde shigellosis'in değişik florokinolonlarla tek doz tedavisinin, daha uzun süreli TMP-SMX veya florokinolon tedavisi kadar etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır(1). Yalnız bir çalışmada, tek doz 1 g siprofloksasinin *S.dysenteriae* tip 1 infeksiyonunda 10 günlük tedaviden daha az etkili olduğu bulunmuştur(3). Çocuklarda shigellosis tedavisinde florokinolonlarla yapılmış çalışmalar oldukça sınırlıdır. Birçok klinisyen tek doz florokinolon tedavisinin shigellosis'te ilk seçilecek tedavi yolu olduğuna inanmaktadır.

Seyahat edenlerin diareisi: Çalışmalar florokinolonların bu alanda sık kullanılan antimikrobiyal ajanlar kadar veya daha etkili olduğunu göstermektedir. Tek doz tedavi bu alanda da denenmiştir. Fleroksasinin 400 mg tek doz veya 2 gün kullanımı arasında etkinlik açısından bir fark bulunmamıştır(11). Seyahat edenlerin diareisinde korunma amacı ile rutin antibiyotik kullanımı önerilmemekle birlikte, florokinolonlar bu alanda da etkilidir. Aktif inflamatuvar barsak hastalığı olan, diüretik kullanan kalp ve hipertansiyon hastaları, insülin alan diabetikler, omeprazole veya H₂ blokleri kullanan kişiler ve AIDS hastaları gibi bazı yüksek riskli gruplarda kullanımı düşünülebilir.

Salmonellozis: Tifo dışı salmonella gastroenteritinde antibiyotik kullanımının klinik düzelmeyi etkilemediği, klinik veya bakteriyolojik başarısızlık ya da relapsa yol açtığı, hatta taşıyıcılığın sistemik hastalığa dönüşmesine bile neden olabildiği bilinmektedir. Florokinolonlar da benzer şekilde salmonella eliminasyonunu geciktirebilmekte veya relapsı önleyememektedirler. *S.typhimurium*'da tedavi sonrası siprofloksasin direnci de gösterilmiştir. Bu nedenlerle salmonella gastroenteritlerinde florokinolonların diğer antibiyotiklerde olduğu gibi dikkatle kullanılmaları gereklidir. Tedavinin yenidoğan, genç bebekler, dalağı olmayan, böbrek yetmezliği gibi kronik hastalığı bulunan veya immün yetmezliği olan hastalarla sınırlandırılması önerilmektedir(1).

Akut diarede empirik tedavi: Önemli bir kısmı *Shigella*, *Campylobacter* ve *Salmonella* türleri ile gelişen akut inflamatuvar diarelerde empirik tedavi kullanımı gerekli olabilmektedir. Florokinolonların bu amaçla kullanıldığı çalışmalarda ateş ve diare süresinin belirgin ölçüde kısaltıldığı gösterilmiş olmakla birlikte, salmonelloziste relapslar ve *Campylobacter* türlerinde direnç gelişimi gözlenmiştir. Fleroksasin 400 mg tek doz ve 3 gün plaseboya göre daha hızlı klinik iyileşme sağlamakla birlikte, iki doz grubu arasında klinik ve bakteriyolojik yönden

farklılık bulunamamıştır(4). Tablo 1'de akut diarelerde florokinolon kullanımı ile ilgili öneriler gösterilmiştir(1).

Tablo 1. Florokinolonların günümüzde akut bakteriyel diare tedavisinde kullanımı ile ilgili öneriler(1).

Endikasyon	Florokinolonlar		Öneriler
	Endike	Etkin	
Shigellosis	+	+	Tek doz
Seyahat edenlerin diareisi/tedavi	+	+	Tek doz
/profilaksi	-	+	Yalnız riskli kişilerde
Salmonellozis	±	±	Yüksek relaps oranı, geç eliminasyon, direnc gelişimi?
Empirik tedavi	±	+	Kime verileceği?

OSTEOMİYELIT

Erişkin hastalarda kemik ve eklem infeksiyonlarının klasik antibiyotik tedavisi uzun süreli hastanede kalmayı veya parenteral ajanların hastane dışında uygulanmasını gerektirmektedir. Florokinolonlar son yıllarda uzun süreli oral kullanıma olanak vermeleri, yan etkilerinin az olması, kemiğe yeterli konsantrasyonlarda penetre olmaları ve sık karşılaşılan etkenlere karşı in-vitro aktivitelerinin uygun olması nedeni ile bu tip infeksiyonların tedavisinde belirgin bir avantaj elde etmişlerdir. Siprofloksasinin günde iki kez oral 750 mg dozda, geniş spektrumlu sefalosporinler veya nafsillin + aminoglikozidden oluşan parenteral tedavi ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, siprofloksasin ile % 77, intravenöz tedaviler ile % 79 başarı elde edilmiştir(7). Florokinolonlarla yapılan değişik osteomyelit tedavi çalışmaları analiz edildiğinde siprofloksasin ile ortalama 74 gün tedavi edilen 368 hastada % 76 uzun süreli başarı sağlanmış ve *S.aureus* ile gelişen osteomyelitlerde % 78, *P.aeruginosa* ile gelişenlerde % 79 bakteriyolojik eradikasyon elde edilmiştir(5). Ancak bu çalışmalarda, diabet veya periferik damar hastalığı olanlarda *S.aureus*'un neden olduğu süperinfeksiyon veya persistan infeksiyonlara veya *P.aeruginosa*'da direnc gelişimine rastlanmıştır. Ofloksasin ortalama 104 gün süre ile 44 hastaya uygulanmış, % 73 uzun süreli başarı sağlanmış ve *S.aureus*'da % 74, *P.aeruginosa*'da % 67 bakteriyolojik eradikasyon elde edilmiştir(5). Ofloksasin ile yapılan çalışmalarda *S.aureus*'un etken olduğu osteomyelitlerde persistans veya direnc gelişimi saptanmamıştır. Pefloksasinin ortalama 163 gün kullanıldığı 38 hastada uzun süreli başarı % 81 bulunmuş, *S.aureus*'da % 80, *P.aeruginosa*'da % 75 eradikasyon sağlanmıştır(5). Tek doz 400 mg fleroksasin ile tedavi edilen 39 osteomyelitli hastanın % 79'unda bakteriyolojik kür sağlanmıştır(8,10).

Florokinolonlar infekte eklem protezlerinde sık rastlanan organizmalara karşı mükemmel bir aktiviteye sahiptirler. Ancak ilaç kesildiğinde bu hastalarda sıklıkla relaps görülmektedir. Cerrahinin kontrendike olduğu durumlarda kronik veya ömür boyu tedavi gerekli gibi görülmektedir.

Sonuçta, florokinolonlar duyarlı Gram negatiflerle gelişen kemik infeksiyonlarının tedavisinde büyük bir ilerleme sağlamışlardır. *S.aureus*'a bağlı bazı osteomyelitlerde özellikle rifampin ile kombine edildiklerinde oldukça etkili bulunmalarına rağmen, beta-laktamlar kadar etkili olup olmadıkları halen tartışmalıdır. Ofloksasin, daha iyi in-vitro aktivitesi nedeni ile siprofloksasine göre daha az *S.aureus* süperinfeksiyonuna yol açıyor gözükmektedir. Florokinolonlar anaeroplara karşı aktif olmadıklarından, karışık aerop-anaerop infeksiyonlarda (özellikle vasküler yetmezlikli hastalarda ve diabetiklerde) metronidazol veya klindamisin gibi

etkin bir anaerop ajanla kombine edilmelidir.

CILT VE YUMUŞAK DOKU İNFEKSİYONLARI

Sellülit ve diğer yumuşak doku infeksiyonları pratikte sık görülen infeksiyonlardır. Çoğuna stafilokok ve streptokoklar neden olmakla birlikte, diabetik veya cilt ülserleri olan hastalarda acrop Gram negatif basiller veya anaeroplara da görülebilmektedir. Florokinolonlar *Enterobacteriaceae* ailesine karşı mükemmel bir aktivite gösterirken, metisiline duyarlı stafilokok ve streptokokların çoğuna ve bazı metisiline dirençli stafilokoklara karşı da in-vitro aktiviteye sahiptir. Değişik çalışmalarda oral siprofloksasin, 500-750 mg dozda günde iki kez 5-10 gün uygulandığında hastaların % 77'sinde başarılı bulunmuştur(6). *P.aeruginosa* % 72, *Enterobacteriaceae* % 100 hastada eradike edilmiştir. Florokinolonlar özellikle aminoglikozidlerin tolere edilemediği, sefalosporinlere dirençli patojenlerin veya metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA)'un bulunduğu ve uzun süreli kullanımı gereken olgularda belirgin bir kullanım alanı bulmaktadır(6). Ancak *P.aeruginosa* ve *S.aureus*'da tedavi sırasında direnç gelişimi nadir değildir, bu nedenle ciddi veya derin yerleşimli infeksiyonların tedavisi süresince duyarlılık izlenmelidir. Çoklu-dirençli patojenlerle hastanede yatan hastalarda gelişen zor cilt infeksiyonlarında siprofloksasin, 3. jenerasyon sefalosporinlerle karşılaştırıldığında benzer etkinlikler elde edilmiş, yalnız enterokokal süperinfeksiyonlara siprofloksasin ile tedavi edilenlerde daha sık rastlanmıştır. Tablo 2'de oral florokinolonlarla 3. jenerasyon sefalosporinlerin cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisindeki etkinlik yönünden karşılaştırılmaları görülmektedir(6). Oral florokinolon tedavisi diabetik hastaların % 80'inde, diabetik olmayanların ise % 90'ında başarılı olmuştur. Ancak streptokok ve *P.aeruginosa*'nın diabetik hastalardaki eradikasyonu daha düşük bulunmuştur. Son yıllarda MRSA'da florokinolonlara karşı gittikçe azalan duyarlılık nedeni ile derin yerleşimli infeksiyonlarda florokinolon tedavisi endike kabul edilmemektedir. Cilt ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde günde tek doz fleroksasin, amoksisilin-klavulanat kadar etkin ve güvenli bulunmuştur.

Tablo 2. Oral florokinolonlarla 3. jenerasyon sefalosporinlerin cilt ve yumuşak doku infeksiyonları tedavisindeki etkinliklerinin karşılaştırılması(6).

Parametre	Florokinolonlar (sipro + oflok)	3. jenerasyon sefalosporinler (sefotak + seftaz)
Klinik başarı	73/82 (89%)	57/63 (90%)
Patojen eradikasyonu	90/104 (87%)	84/106 (79%)
Süperinfeksiyon	10/82 (12%)	2/63 (3%)
Direnç gelişimi	4/82 (5%)	1/63 (2%)

ÜRİNER İNFEKSİYONLAR

Florokinolonların hepsi etken patojenlere karşı aktif olmaları ve oral alımdan sonra yüksek idrar konsantrasyonları oluşturmaları nedeni ile üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde çok önemli bir yer kazanmışlardır. Kadınlarda komplike olmayan alt üriner sistem infeksiyonlarında kısa süreli (tek doz veya 3 gün) tedavi yaygın olarak kullanılmaktadır. Diğer antibiyotiklerle yapılan çalışmalarda tek doz tedavinin 3 günlük tedaviden daha az etkili olduğu ortaya konulmuştur(9). Florokinolonların 3 günlük kısa tedavideki klinik etkinliği % 85-95 arasında bulunmuştur. Tek doz tedavisi birçok florokinolonla değişik dozlarda denenmiş ve *Enterobacteriaceae*'a karşı bakteriyolojik etkinlik % 80-90 olarak bulunmuştur. Bu oranlar TMP-SMX ile elde edilenlere benzerdir. Tek dozun 3 günlük tedavi kadar etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, birçok çalışma göz önüne alındığında tek doz tedavinin her 5 kadından birinde başarısızlıkla sonuçlandığı görülmektedir(2). Bu başarısızlık diğer antimikrobiyal ajanlar ile aynıdır. Tek doz florokinolon tedavisinin özellikle *S.saprophyticus*'un etken olduğu infeksiyonlarda daha az etkin olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Üç

günlük tedavi komplike olmayan alt üriner sistem infeksiyonlu kadınların çoğunda yeterli görülmektedir ve tedavinin uzatılması daha yüksek iyileşme sağlamamaktadır.

Komplike üriner sistem infeksiyonlarında florokinolonlarla 7-14 günlük tedavi TMP-SMX, beta-laktam ajanlar ve hatta parenteral ilaçlarla karşılaştırıldığında sıklıkla üstün bulunmuştur. Ancak komplike üriner sistem infeksiyonlu hastalarda, özellikle *P.aeruginosa* etken ise direnç gelişimi görülebilmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Akalin HE: Quinolones in the treatment of acute bacterial diarrhoeal diseases, *Drugs* 45(Suppl 3):114 (1993).
- 2- Andriole VT: Use of quinolones in treatment of prostatitis and lower urinary tract infections, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 10:342 (1991).
- 3- Bennis ML, Salam MA, Khan WA, Khan AM: Treatment of shigellosis: III. Comparison of one- or two dose ciprofloxacin with standard 5-day therapy, *Ann Intern Med* 117:727 (1992).
- 4- Butler T, Lolekha S, Rasidi C, Kadio A, Del Rosal PL, Iskandar H, Rubinstein E, Pastore G: Treatment of acute bacterial diarrhea: A multicenter international trial comparing placebo with fleroxacin given as a single dose or once daily for 3 days, *Am J Med* 94(Suppl 3A):187 (1993).
- 5- Gentry LO: Oral antimicrobial therapy for osteomyelitis, *Ann Intern Med* 114:986 (1991).
- 6- Gentry LO: Therapy with newer oral beta-lactam and quinolone agents for infections of the skin and skin structures: a review, *Clin Infect Dis* 14:285 (1992).
- 7- Gentry LO, Rodriguez-Gomez G: Oral ciprofloxacin compared with parenteral antibiotics in the treatment of osteomyelitis, *Antimicrob Agents Chemother* 34:40 (1990).
- 8- Green SL: Efficacy of oral fleroxacin in bone and joint infections, *Am J Med* 94(Suppl 3A):174 (1993).
- 9- Norrby SR: Short-term treatment of uncomplicated lower urinary tract infections in women, *Rev Infect Dis* 12:458 (1990).
- 10- Putz PA: A pilot study of oral fleroxacin given once daily in patients with bone and joint infections, *Am J Med* 94(Suppl 3A):177 (1993).
- 11- Steffen R, Jori R, DuPont HL, Mathewson JJ, Stürchler D: Efficacy and toxicity of fleroxacin in the treatment of traveler's diarrhea, *Am J Med* 94(Suppl 3A):182 (1993).