

FLOROKİNOLONLARIN PEDIATRİDE KULLANIMI

Ergin Çiftçi • Ülker Doğru

ÖZET

Florokinolonlar erişkin hastalarda yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik sınıfıdır. Deney hayvanlarında kıkırdak toksisitesi oluşturmaları nedeniyle bu antibiyotiklerin çocuklarda kullanılması ile ilgili endişeler vardır. Buna karşın, bakterilerde direnç gelişiminin giderek artışı çocuk hekimlerini hastalarında bu antibiyotikleri denemeye zorlamaktadır. Bu gün başta kistik fibrozisli hastalarda olmak üzere üriner sistem infeksiyonları, enterik patojenlere bağlı gastroenteritler, kronik süperatif otitis media, yenidoğan infeksiyonları, febril nötropenik hastalar gibi çeşitli infeksiyonlarda florokinolonlar risk-fayda oranı göz önüne alınarak kullanılmaktadır. Burada çocukların çeşitli infeksiyonlarında florokinolonların kullanımı ile ilgili gözlem ve öneriler gözden geçirilecektir.

Anahtar Sözcükler: Florokinolonlar, Pediatrik infeksiyonlar

SUMMARY

Use of the Fluoroquinolones in Paediatrics

Fluoroquinolones are an antibiotic class, which is widely using in adult patients. Because of cartilage toxicity in experimental animals treated with fluoroquinolones, there are concerns about the use of these antibiotics in paediatric patients. However, increasing antibiotic resistance in bacteria has been forced paediatricians to use of fluoroquinolones in their patients. Currently, regarding with risk-benefit ratio, fluoroquinolones have been using in various paediatric infections such as urinary tract infections, gastroenteritis due to enteric pathogens, chronic suppurative otitis media, neonatal infections, febrile neutropenic patients, and especially cystic fibrosis patients. Herein, observations and recommendations about the use of the fluoroquinolones in paediatric infections will be reviewed.

Key words: Fluoroquinolones, Paediatric infections

Florokinolonlar bugün erişkinlerdeki infeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antibiyotik grubu haline gelmiştir. Kıkırdak toksisitesi potansiyelinden dolayı bu antibiyotiklerin çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır. Ancak özellikle bazı bakterilerde giderek artan direnç ve buna paralellik gösteren tedavi başarısızlıkları çocuk hekimlerini hastalarında florokinolonları kullanmaya itmiştir. Çocuklarda beklenen yan etkilerin görülmemesi cesaretlendirici olmuş ve kullanımları yaygınlaşmaya başlamıştır. Burada florokinolonların özellikle çocukluk yaş grubundaki hastalarda kullanımına dayanan gözlemler ve öneriler tartışılacaktır.

KİNOLONLAR VE YAN ETKİLERİ

Kinolonların ilk üyesi olan nalidiksik asid 1962 yılında bir antimalaryal ilaç olan klorokin üzerine yapılan araştırmalar sırasında bulunmuştur. Bu molekülü flumekin, pipemidik asid, oksolinik asid, sinoksasin gibi kinolonlar izlemiştir. Nalidiksik asid ve bunun di-

şindeki ilk kinolonların antibakteriyel spektrumlarının dar oluşu, toksisiteleri ve tedavi sırasında hızlı direnç gelişmesi klinik kullanımlarını üriner sistem infeksiyonları ve bakteriyel gastroenteritlerle sınırlamıştır (1).

Bin dokuz yüz seksenli yıllarda kullanıma giren siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin gibi florlanmış kinolonlar nalidiksik aside göre daha geniş antibakteriyel spektrumları, daha üstün farmakokinetik özellikleri, direnç gelişiminin daha yavaş olmasıyla yaygın klinik kullanım alanı bulmuşlardır. Giderek Gram-pozitif bakterilere karşı etkinliğin arttırıldığı sparfloksasin, gatifloksasin gibi mokeküller geliştirilmiştir. Florokinolonlar bakterisidal etkileri, oral ve parenteral kullanılabilirliği, toksisitelerinin az oluşuyla da üstünde giderek daha çok araştırma yapılan, sürekli yeni moleküller geliştirilen bir antibiyotik sınıfı olarak dikkati çekmiştir. Bu güne dek kinolonların binlerce türevi elde edilmiştir ve bu yöndeki araştırmalar hala sürmektedir (1,2).

Florokinolonların antibakteriyel spektrumu gram-negatif ürogenital, intestinal, respiratuar ve nosokomi-

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı

yal patojenleri, stafilokokları ve bazı intrasellüler bakterileri kapsar (1). Streptokoklara ve anaeroplara karşı etkisi zayıf-orta düzeyde olmasına karşın sentezlenen daha yeni bileşikler arttırılmış antistreptokoksik ve antianaerobik aktivite gösterir (3,4). Günümüzde kinolonlar erişkin hastalarda üriner sistem infeksiyonları, bakteriyel gastroenterit, enterik ateş, gonore, şankroid, kronik osteomyelit, diyabetik ayak infeksiyonları, nosokomiyal pnömoni ve sepsis gibi *P. aeruginosa* ve Gram-negatif bakterilerin etken olduğu bazı ciddi infeksiyonlarda ilk seçenek veya tedavi alternatifi olarak kullanılmaktadır. Bunların dışında menenjit, endokardit, deri ve yumuşak doku, göz ve kulak infeksiyonlarında kullanım alanı bulmaktadır. Gram-pozitif ve anaerob mikroorganizmaların etken olduğu infeksiyonlarda kullanımları sınırlı olmasına karşın yeni moleküllerin bu bakterilere karşı etkinliği arttırılmaktadır (1,2). Halen mevcut kinolonların pediatrik kullanım açısından en önemli özellikleri *Pseudomonas aeruginosa*, nosokomiyal *Enterobacteriaceae*, metisiline dirençli ve duyarlı *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis* suşlarına karşı oldukça etkin iken A ve B grubu streptokoklar gibi streptokoklara, pnömokoklara ve enterokoklara karşı etkisinin yetersiz oluşudur. *Haemophilus influenzae*'nin beta laktamaz üreten suşları, *Moroxella catarhalis*, koliformlar ve *Neisseria meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae*'nin penisiline dirençli suşları gibi diğer gram-negatif patojenlere karşı aktiviteleri mükemmel olmakla birlikte bu patojenlerle olan çocukluk çağı infeksiyonlarının etkin tedavisi için, genellikle beta laktam antibiyotikler olmak üzere, etkin ve güvenilir bileşikler mevcuttur (5).

Erişkinlerde yapılan araştırmalar florokinolonların genellikle hızlı ve yeterli oral emilime, serumda 8-12 saat doz aralığına olanak sağlayan nisbeten uzun yarı ömüre, yüksek dağılım hacmi ve vücut sıvılarına ve hücrelerine iyi penetrasyona, proteinlere az bağlanmaya, hem böbrek ve hem de hepatik eliminasyona ve kısıtlı metabolik dönüşüme sahip olduğunu göstermiştir. Elbette çeşitli kinolonlar arasında özel durumlarda göz önünde bulundurulması gereken az veya çok önem taşıyan farmakokinetik farklılıklar vardır (6). Pediatrik hastalarda florokinolonların farmakokinetiği ile ilgili araştırmaların ışığında çocuklarda deneyimin fazla olduğu bazı florokinolonların çocuklar için önerilen dozları bugün için netlik kazanmıştır (Tablo 1) (7-10).

Tablo 1. Florokinolonların çocuklarda önerilen dozları

İlaç	Yol	Doz (mg/kg)	Doz sayısı/gün	Maksimum günlük doz (mg)
Siprofloksasin	PO	15-20	2	1500
	IV	10-15	2	800
Ofloksasin	PO	7.5	2	800
	IV	5	2	600
Norfloksasin	PO	10-15	2	800

YAN ETKİLER VE TOKSİSİTE

Eski ve yeni kinolonların yavru hayvanlarda (köpekler, tavşanlar, fareler, domuzlar, ipek maymunları, kobaylar) artropatiye yol açtığı gösterilmiştir. Bu etkiler çoğunlukla yük taşıyan büyük sinoviyal eklemlerde görülmüş ve günlerle haftalar arasında gelişmiştir. Kinolon verilen yavru hayvanlarda saptanan tipik histopatolojik lezyonlar noninflamatuvar eklem efüzyonunun eşlik ettiği sıvı dolu büller, fissürler, erozyonlar ve kondrositlerin toplanmasıdır. Elektronmikroskopisinde başlangıçta kondrositlerin nekrozu ve mitokondriyle şişme gözlenir, ardından ekstrasellüler matriksin toplanması ve fissür oluşumu gelir. Kinolona bağlı eklem lezyonları klinik olarak aşikar hale geldiğinde topailama ve şişliğin dahil olduğu akut artrit şeklinde ortaya çıkar (11).

Kinolonların artropati yapıcı gerçek mekanizması bilinmemektedir. Kinolonla DNA sentezinin bozulmasının kıkırdak toksisitesi gelişiminde biricil olay olabileceği öne sürülmüştür. Son yıllarda kinolona bağlı artropatiden bu ilaçların magnezyum iyonlarının çelasyonuna yol açması ve sonuçta kondrosit yüzey integrin reseptörlerinin işlevinin değişmesi sorumlu tutulmuştur. İntegrinler aracılığıyla sinyal iletimi kartilaj matriksinin bütünlüğünün sürdürülmesinde rol oynuyor gibi görünmektedir. Ofloksasin verilen ratlarda eklem kıkırdağında fissürlere yakın kondrositlerin integrin ekspresyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. Aynı gözlem farelerde doğrulanmıştır. Beslenmeye bağlı magnezyum eksikliği olan yavru ratlarda histolojik ve ultrastrüktürel olarak kinolona bağlı artropatideki lezyonlarla aynı olması da bu bulguyu desteklemektedir. Bu deneylerde magnezyum eksikliğine ofloksasin tedavisi eklendiğinde yalnızca ilaç ile veya eksiklikle olandan daha fazla kıkırdak hasarı olduğu gösterilmiştir (12).

Erişkin hastaların %5-10 kadarında florokinolonların yan etkileri oluşur ve %1-2'sinde tedavinin kesil-

mesi gerekir (Tablo 2). Gastrointestinal semptomlar (bulantı, karın ağrısı, kusma, ve ishal) %2-8, hafif merkezi sinir sistemi rahatsızlıkları (baş ağrısı, baş dönmesi, ajitasyon ve nadiren nöbetler) %1-4, allerjik deri döküntüsü yaklaşık %1 ve fotosensitivite %1'den azında bildirilmiştir. Karaciğer enzimlerinde yükselme, lökopeni ve eozinofi gibi çeşitli laboratuvar testlerinde değişiklik %1-4 oranında bulunur. Hem klinik hem de laboratuvar yan etkiler geri dönüşlüdür (13). Çocuklardaki ilk bilgiler florokinolonların erişkinler kadar iyi tolere edildiği yönündedir (14-16). Ancak özellikle çocuklardaki toksisite ile ilgili verilerin çoğunluğu nalidiksik asid, siprofloksasin ve norfloksasin ile yapılan araştırmalara dayanmaktadır. Bu ilaçların yeni kuşaklara göre doku penetrasyonu daha zayıfır veya sistemik etkileri daha azdır (12,14). Günümüze dek üç florokinolonun; temafloksasin, grepafloksasin ve trovafloksasinin kullanıma girdikten kısa süre sonra yan etkileri nedeniyle geri çekilmesi yan etkiler konusundaki endişeleri arttırmaktadır.

Kinolonların çocuklarda kullanımı ile ilgili en önemli konu yavru hayvanlarda görülen potansiyel kırık hasarı ile ilişkilidir. Çeşitli gruplar nalidiksik asid ile artropati arasında bağlantı olmadığını retrospektif kontrollü araştırmalarda doğrulamıştır (17). Çeşitli pediatrik araştırmalarda dikkatli klinik, laboratuvar ve radyolojik izlem yeni kinolonların herhangi bir iskelet toksisitesini ortaya koyamamıştır (18-20). Bütün bu sonuçlar insanlarda kinolona bağlı kırık

toksitesisi olmadığını açıklayan türler arası farklılık hipotezini kuvvetle desteklemektedir (21).

Burkhardt ve ark. 1997 yılına dek kinolon kullanan çocuk hastaların yayınlanmış verilerini derleyerek 7000'den fazla hastadan 10 tanesinde kinolona bağlı artropati geliştiğini bildirmiştir (22). Bu on hastadan yedisinin pefloksasin almış olduğunu belirten yazarlar bu ilacın yavru ve erişkin hayvanların her ikisinde de artropati yapan tek kinolon olduğuna dikkat çekmişlerdir. Bu makalede yazarlar çocuklarda hayvan deneylerine göre çok daha az artropati gelişmesinin yavru hayvanların çocuklardan çok daha hızlı büyümesine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu hastalarda genellikle tedavinin 2-3. haftasında bir veya daha fazla eklemde şişlik ve ağrı ortaya çıkmıştır. Diz eklemi en sık tutulan eklem olmuştur. Tedavi kesildikten sonra semptomlar genellikle birkaç haftada azalarak kaybolmuş, bir hastada geri dönüşsüz eklem hasarı ortaya çıkmış ve zamanla iki diz ve bir kalça eklemine protez konulması gerekmiştir. Hastalar standart dozlarda ilaç kullanmışlardır ancak kalıcı eklem hasarı gelişen hastaya iki ayı aşkın süre pefloksasin verilmiştir. Eklem yakınmaları olan hastaların sinovyal sıvısında hücre sayısı normal veya artmış ve mononükleer hücre hakimiyeti saptanmıştır. Bu hastaların radyografisinde patoloji saptanmamıştır (23-26).

BÜYÜME ÜZERİNE ETKİLERİ

Trovafloksasin ve moksifloksasinin yavru hayvanlarda epifizyel büyüme plağına da toksik etki yaptığı bildirilmiştir (12). Bu olası yan etkinin çocuklarda büyümeye etkisini izleyen bazı araştırmalar yapılmıştır.

Martell ve ark. florokinolonlarla tedavi edilen 7 sepsisli yenidoğanı başka tedaviler alan hastalarla karşılaştırmış ve 42 haftalık izlemde büyüme ve gelişme açısından gruplar arasında bir farklılık saptamıştır (27).

Ülkemizden Gürpınar ve ark. yenidoğan sepsisi nedeniyle siprofloksasin (9 hasta) veya sefotaksim alan çocukları 42 ay boyunca büyüme ve gelişme açısından izlemiş ve iki grup arasında fark olmadığını saptamıştır (28).

Vietnam'da dirençli *Salmonella* epidemisi sırasında siprofloksasin veya ofloksasin verilen çocukları iki yıl boyunca boy uzaması ve kilo artışı açısından izlemiş ve herhangi bir patoloji saptamamıştır (29).

Son yıllarda florokinolonların nörolojik, kardiyolojik ve tendonlar üzerine olan yan etkilerinden bu ilaç

Tablo 2. Florokinolonların yan etkileri

Yan etki tipi	Spesifik yan etkiler
Gastrointestinal	Bulantı, kusma, diare, iştahsızlık, karın ağrısı
CNS	Baş ağrısı, uyku bozuklukları, kişilik değişiklikleri, konfüzyon, deliryum, psikoz, tremor, nöbet
Hepatik	KCFT yüksekliği, kolestatik sarılık, hepatit, karaciğer yetmezliği
Renal	Azotemi, kristalüri, hematüri, interstisyel nefrit, nefropati, böbrek yetmezliği
Dermatolojik	Döküntü, kaşıntı, fotosensitivite, hemorajik büller, bacaklarda pigmentasyon, ürtiker
Kas-iskelet	Artropati, tendinit, tendon rüptürü
Kardiyovasküler	Hipotansiyon, taşikardi, QT _c intervalinde uzama
Diğerleri	İlaç ateşi, serum hastalığı benzeri reaksiyon, anafloktoid reaksiyon, anafoksi, anjiyoödem, bronkospazm, vaskülit.

ların magnezyumu bağlamasının sorumlu olduğu veya en azından bir ölçüde katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (12). Bu varsayım toksisiteyi azaltmak için magnezyum supplementasyonu yapılması fikrini gündeme getirmiş ve bazı deneysel araştırmalardan olumlu sonuçlar alınmıştır (30).

GEBELİKTE FLOROKİNOLON KULLANIMI

Florokinolonlar plasentadan geçmektedir. Gebe maymunlara norfloksasin verilmesi fetüs ossifikasyonunda hafif bir geçikmeye yol açmıştır (31). Berkovitch ve ark. çoğunluğu üriner infeksiyon nedeniyle kinolon verilen 38 gebeyi başka antibiyotik kullanan hastalarla karşılaştırmıştır. Kinolon alan hastalarda fetal distres nedeniyle sezeryanla doğum daha fazla gerçekleşmiş ve bebeklerin doğum ağırlığı da daha fazla bulunmuştur. Sonuçta ilk trimesterde kinolon kullanımının malformasyon veya kas-iskelet sorunu yaratmadığı yorumu yapılmıştır (32).

Bir makalede intrauterin dönemde ofloksasine maruz kalan çocuklarda %11.9 gibi yüksek bir malformasyon oranı görüldüğü bildirilmiştir (33).

Loebstein ve ark. gebeliğinde florokinolon kullanılan 200 kadını başka antibiyotik kullanan hastalarla karşılaştırmıştır. Kinolon alan grupta terapötik abortus oranı daha fazla bulduysa da bu durum önyargılara bağlanmıştır. Bu gebeliklerden doğan çocuklarda kinolon toksisitesi saptanmamıştır. Yazarlar gebeliğinde kinolon alan annelere küretaj yapılmasına gerek olmadığı vurgulamışlardır (34).

PEDIATRİDE POTANSİYEL ENDİKASYONLAR

Florokinolonların çocuklarda kullanımı kistik fibrozisli hastalarla başlamıştır. Bunun dışında nötropenik onkoloji hastaları, komplike üriner sistem infeksiyonları, kronik süpüratif otitis media, dirençli salmonella ve shigella infeksiyonları, subakut veya atipik yerleşimli osteomyelit, santral sinir sistemi infeksiyonları ve dirençli bakterilerle oluşan yenidoğan infeksiyonlarında florokinolonlar kullanılmıştır (5,6,16,19,35).

KİSTİK FİBROZİS

Kistik fibrozisli hastalarda kronik endobronşiyal infeksiyonun başlıca etkeni *P. aeruginosa*'dır. Bu hastalarda intraluminal bakteriler kronik bronşit ve bronşektaziye neden olan bir inflamatuvar yanıtı uyarmaktadır. İnflamatuvar eksuda ve mukusun küçük ve giderek orta boyda hava yollarını tıkamasiyla oluşan ciddi kronik

obstrüktif akciğer hastalığı kistik fibrozisli hastaların önde gelen ölüm nedenidir. Obstrüktif akciğer hastalığının infeksiyöz, inflamatuvar ve belki de immünolojik komponentlerine yönelik etkin tedaviler bu hastalardaki yaşam süresininin uzamasını sağlayacaktır (36).

Kistik fibrozisli hastalarda solunum hastalığının akut bakteriyel alevlenmelerinin tedavisi için antipseudomonal penisilinler/sefalosporinler ve aminoglikozidler kullanılmaktadır. Buna karşın, bu ilaçlara karşı direnç artmaktadır ve intravenöz yoldan verilmesi genellikle hospitalizasyon gerektirir. Bu nedenle, florokinolonlar, özellikle siprofloksasin, *Pseudomonas*'a karşı yüksek etkinliği ile bu hastalarda ilk kez oral tedaviyi olanaklı kılmıştır.

Scully ve ark. 1987'de terminal kistik fibrozisli 8 yaşında bir çocuğun azlosilin ile birlikte uzun süreli siprofloksasin verilerek, ilaca bağlı bir yan etki görülmeksizin, *P. aeruginosa* infeksiyonunun başarıyla tedavi edildiğini bildirmişlerdir. Benzer deneyimlerle diğer araştırmacılar cesaretlendirilmiş, bu siprofloksasin gibi florokinolonlarla çok sayıda pediatrik hastanın tedavi edilmesiyle sonuçlanmıştır (37).

Church ve ark. yaşları 5-17 arasında 84 kistik fibrozisli hastada akut pulmoner alevlenme sırasında intravenöz/oral ardışık siprofloksasin tedavisiyle standart seftazidim-tobramisin tedavisini karşılaştırmış ve her iki grup arasında etkinlik ve yan etki açısından fark saptamamıştır. Siprofloksasin grubunda %22, seftazidim-tobramisin grubunda %21 oranında artrit, artralji, bacak krampları ve myalji gibi kas-iskelet sistemi bozuklukları saptanmış, bu oran kistik fibrozisli hastalardaki artropati oranı sınırları içinde olarak değerlendirilmiştir (38).

Schaad ve ark. akut pulmoner alevlenme nedeniyle 14 günlük standart intravenöz seftazidim-amikasin+inhale amikasin tedavisini tamamlayan kistik fibrozisli hastalara profilaktik olarak 30 mg/kg/gün siprofloksasin±inhale amikasin tedavisi vererek hastaların %77'sinde 3 ay boyunca *P. aeruginosa* için negatif balgam kültürü elde etmiştir. Bu araştırmada üç aylık profilaksi sonunda %23 oranında siprofloksasin direnci saptanmışsa da daha sonra aynı hastalar duyarlı suşlarla kolonize hale gelmiştir (39).

Frederiksen ve ark. kistik fibrozisli hastalarda ilk *P. aeruginosa* kolonizasyonunda siprofloksasin ve kolistinden oluşan basamaklı tedavilerini daha önceki yıllardaki standart tedavileri ile karşılaştırdıklarında üç buçuk yıllık izlem sonunda siprofloksasin+kolistin

grubunda yalnızca %16 oranında kronik *P. aeruginosa* infeksiyonu gelişirken kontrol grubunda bu oran %72 olarak bulunmuştur. Etkin bakteriyel eradikasyonun sonucuyla uyumlu olarak bu hastalar kontrol grubuna göre daha iyi akciğer fonksiyon testlerine sahip bulunmuştur (40).

Richard ve ark. kistik fibrozisli çocukların akut pulmoner alevlenmelerinde oral siprofloksasin tedavisini standart intravenöz seftazidim+tobramisin tedavisi ile karşılaştırmış ve klinik başarı ve yan etki oranını iki grupta eşdeğer olarak bulmuşlardır. *P. aeruginosa*'nın geçici supresyonu oral siprofloksasin grubunda %24 oranında bulunurken intravenöz seftazidim+tobramisin grubunda %63 olarak bulunmuş, ancak bu hastalarda *P. aeruginosa* tamamen eradike edilemediğinden bakteriyolojik iyileşme ile klinik akıbet arasında bir korelasyon saptanmamıştır (41).

Schaad ve ark. kombine solunum ve kalp yetmezliğinden ölen terminal kistik fibrozisli 7 ve 13 yaşında iki kız hastada iskelet toksisitesi için postmortem morfolojik araştırmalar yapmışlardır. Her iki hasta da, pseudomonal akciğer infeksiyonlarının tedavisi için, doyurucu sonuçlar veren, toplam olarak sırasıyla 10 ve 9 ay olmak üzere, tekrarlayan oral siprofloksasin kürleri (30 mg/kg günde iki kez, 2-12 hafta) almıştır. Tedavi iyi tolere edilmiş ve potansiyel iskelet toksisitesi için yoğun izlem (kemik metabolizması çalışmaları ve sol dizin alışımlı röntgen ve MR görüntüleri dahil) artropati bulgusu göstermemiştir. Otopside her iki olgunun sol dizi makroskopik olarak normal bulunmuş, mikroskopide kinolon verilen hayvanlarda gözlenen benzer histopatolojik kıkırdak lezyonlarının olmadığını saptanmıştır (42).

Bu araştırmalar özellikle siprofloksasinin kistik fibrozisli çocuk hastaların tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Bu umut verici sonuçlar florokinolonların kistik fibrozisli çocuk hastalarda kullanımının onaylanmasını sağlamıştır.

İDRAR YOLU İNFEKSİYONLARI

Komplike idrar yolu infeksiyonlarında etken patojenler çoğunlukla Gram-negatifler, özellikle Enterobacteriaceae ve *P. aeruginosa*'dır. Çoklu dirençli organizmaların ortaya çıkışı, düzelmeyen infeksiyonlar ve parenteral ilaç verilme için hospitalizasyon gereksinimi nedeniyle günümüzdeki tedavi seçenekleri idealin altındadır. Bu bakterilere karşı aktivitelerinin iyi olmasının yanısıra, florokinolonların çoğunlukla metabolize

edilmeden idrarla atılarak idrarda antibakteriyel etkilerini sürdürmeleri, böbrek fonksiyonlarının bozukluğunda önemli doz değişikliği gerektirmemeleri ve olası yüksek dozların iyi tolere edilmesi, altta yatan hastalığa karşı aktivitelerini yeterli oranda sürdürebilmeleri onları komplike üriner infeksiyonların tedavisinde uygun bir tedavi seçeneği haline getirmektedir (43).

Van Wijk ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada *Pseudomonas* ve çoklu dirençli *Escherichia coli*'nin yol açtığı idrar yolu infeksiyonu olan 5 ay-19 yaş arasındaki 40 hasta 9-14 mg/kg günde iki kez norfloksasin ile tedavi edilmiş, ardından profilaksi için 2-6 mg/kg/gün dozunda devam edilmiştir. Profilaksiyle birlikte ortalama tedavi süresi erkeklerde 48 ve kızlarda 296 gün olarak gerçekleşmiştir. Bu tedaviden sonra bütün hastalar iyileşmiştir. Profilaksi sırasında hastaların %18'inden enterococcus izole edilmiş ve hastaların %2,5'i *P. aeruginosa*'nın kinolona dirençli suşları ile infekte hale gelmiştir (44).

Benzer şekilde Fujii ve ark. norfloksasin ile tedavi edilen kültürle doğrulanmış idrar yolu infeksiyonu olan 106 çocukta %98 başarı bildirmiştir (45).

Bu sonuçlar florokinolonların dirençli bakterilerin etken olduğu komplike üriner sistem infeksiyonu olan çocuklarda kullanılabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda erişkin hastalarda tekrarlayan üriner infeksiyonların önlenmesinde siprofloksasin günde tek doz, pefloksasin ve fleroksasinin haftada tek doz uygulamasının etkin olduğu gösterilmiştir. Hasta uyumunu arttıracak benzer yaklaşımların çocuklarda da uygulanabileceği bildirilmektedir (46).

KULAK, BURUN VE BOĞAZ İNFEKSİYONLARI

Kronik süpüratif otitis media perforans timpanik membrandan veya timpanostomi tüpünden 6 hafta veya daha uzun süreyle otore olması olarak tanımlanabilir ve hastalarda ciddi intratemporal veya intrakraniyal komplikasyonlara predispozisyon yaratabilir. Böyle olgulardan *P. aeruginosa* hemen her zaman izole edilir. Kolesteatoma yoksa sistemik antibiyotiklerle tedavi ve aural lavaj etkilidir. Florokinolonlar oral etkinliği olan tek ilaç grubudur ve böylece parenteral kullanım ve hospitalizasyonla ilişkili sakıncalar azaltılır (21).

Ülkemizden Aslan ve ark. kronik süpüratif otitis medialis erişkin hastalarda 14 günlük topikal 250 µg/ml siprofloksasin damla ile %78.1 ve topikal 125 µg/ml siprofloksasin damla ile %83.3 klinik başarı elde etmiş, 21 günlük tedavide her iki grupta %100 bak-

teriyolojik eradikasyon sağlanmıştır. Yazarlar siprofloksasinin çocuklarda güvenilirliğine dikkat çekerek topikal tedavinin çocuklarda da kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (47).

Lang ve ark. 1,5-84 ay (ortalama 18 ay) süreyle kolesteatomasız kronik süpuratif otitis media ile prezente olan, 22 ay-14 yaş (ortalama 52 ay) arasındaki 21 hastada siprofloksasin tedavisinin sonuçlarını yayınlamıştır. Bütün hastalar önceden otit için alınmış oral ilaçlarla başarısızlıkla sonuçlanan tedaviler almış ve bunların çoğundan *P. aeruginosa* izole edilmiştir. Hastalar 10-25 gün (ortalama 16,7 gün) oral siprofloksasin (15 mg/kg günde iki kez) almıştır. Hastaların %86'sında ortalama 9,7 günlük bir tedaviden sonra süpurasyon kesilmiştir. Tedavi başarısızlığı yaşanan 3 hastada tedavi sırasında *P. aeruginosa*'nın siprofloksasine dirençli suşlarının ortaya çıktığı saptanmıştır ve 16 aylık izlem sırasında 18 hastanın 7'sinde (%39) infeksiyon yinelemiştir (48).

Wintermeyer ve ark. başka antibiyotik tedavilerine yanıt vermeyen ve hepsinden *P. aeruginosa* izole edilen kronik süpuratif otitis medialis 29 çocuk hastaya 14 gün boyunca topikal siprofloksasin tedavisi uygulamış ve %70 oranında kür sağlamıştır. Bu hastalarda tedavi sonraki yıl içindeki otere sayısı tedavi öncesi yıla göre belirgin azalmış olarak bulunmuştur (49).

Bu sonuçlar kronik süpuratif otitis medialis çocuklarda florokinolonların topikal veya sistemik olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

SANTRAL SINIR SİSTEMİ İNFEKSİYONLAR

Florokinolonların beyin omurilik sıvısına çok iyi bir geçişi vardır ve erişkinlerde ventrikülit ve Gram-negatif basil menenjit gibi santral sinir sistemi infeksiyonlarının tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (50). Santral sinir sistemi infeksiyonu olan infant ve çocukların başarıyla tedavisine ilişkin az sayıda olgu sunuları yayınlanmıştır (51).

Çocuklarda epidemik meningokok menenjit tedavisinde trovafloksasin ile %90.3 ve seftriakson ile %89 oranında kür elde edildiğini bildiren araştırma ile trovafloksasin çocuklarda menenjit tedavisinde ümit veren bir ilaç gibi görünmesine karşın bu ilaç toksisitesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (52).

Salmonella enteritidis'e bağlı multiple beyin apseleri olan ve önce sırasıyla ampicilin, sefotaksim ve klozaksim verilmiş olan bir yenidoğan siprofloksasin ile başarıyla tedavi edilmiştir (53).

Bhutta Pakistan'dan *Salmonella paratyphi B*'ye bağlı menenjit olan bir yenidoğan olgusu bildirmiştir. Bu hastadan izole edilen çoklu dirençli mikroorganizma başlangıçta siprofloksasine orta derecede duyarlıyken bu antibiyotikle tedavi edilmesinden sonra tamamen dirençli hale gelmiş ve hasta ancak imipenemle sekilli olarak iyileşmiştir. Böyle gelişmekte olan ülkelerde kinolonların kontrolsüz kullanımı direnç gelişimine neden olmaktadır (54).

NÖTROPENİK HASTALAR

Son yıllarda febril nötropeni ataklarında titizlikle belirlenecek "düşük risk grubu" hastaların oral antibiyotiklerle tedavisi gündeme gelmiştir. Florokinolonlar böyle bir kullanım için uygun antibiyotikler gibi görünmektedir. Bu konuda erişkin hastalara yönelik olarak yapılan araştırmalar siprofloksasin monoterapisinin seftazidime üstün olmadığını göstermiştir ve siprofloksasinin bir beta laktam antibiyotikle kombine edilerek kullanılması önerilmektedir. Çocuklardaki febril nötropeni ataklarının tedavisinde ampirik tedavi olarak siprofloksasin, norfloksasin ve ofloksasin kullanılan sekiz bildiriye derleyen Freifeld ve ark. düşük riskli febril nötropeni tedavisinde florokinolonların uygun ilaçlar olduğu sonucuna varmıştır (55). Ancak bu ilaçların Gram-pozitif bakterilere karşı etkinliği yetersiz olduğundan yüksek riskli febril nötropenili hastalarda kullanılmamalıdır. Gatifloksasin ve moksifloksasin gibi daha geniş spektrumlu florokinolonlar yüksek riskli hastaların tedavisi için uygun adaylar gibi görünmektedir (16).

Nötropenik kanser hastaları kendi bakteriyel floralarından, özellikle gastrointestinal sistemdeki Gram-negatif bakterilerinden kaynaklanan bir risk altındadır. Bu hastalardaki nötropeni kemoterapiden sonra sıklıkla önceden tahmin edilebilen bir zamanda ortaya çıktığı için, özellikle Gram-negatif bakterilere etkili, anaeroblara etkisi az oral antibiyotik profilaksisi barsak florasını baskılayarak febril nötropeni ataklarını azaltabilir. Florokinolonlar bakteridal etkileri, Gram-negatif aerob bakterilere karşı etkin iken anaerobik etkilerinin minimal olması, plazmid aracılı direnç gelişmemesi, yarı ömürlerinin uzunluğu, iyi tolere edilmesi, oral veya parenteral verilebilmesi nedeniyle nötropenik hastaların profilaksisinde oldukça uygun antibiyotikler gibi görünmektedir. Bu konuda çocuklarda yapılan araştırma sayısı sınırlıdır ve daha fazla veriye gereksinim vardır (56).

YENİDOĞAN İNFEKSİYONLARI

Yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde oluşan infeksiyonlarda dirençli mikroorganizmaların artışı florokinolonları hayat kurtarıcı tedavi seçeneği olarak ortaya çıkarmaktadır (57).

Shaad ve ark. alışılmış tedavinin başarısızlığından sonra, florokinolonlarla tedavi edilen yenidoğan dönemindeki 27 hastanın sonuçlarını derlemişlerdir. Tedavi edilen hastalar; septisemi (19 olgu), beyin apsesi (1 olgu), izole veya eşlik eden menenjit (8 olgu), akciğer infeksiyonu (1 olgu) ve idrar yolu infeksiyonu (1 olgu) tanısı almışlardır. Bu yenidoğanlardan izole edilen patojenler *Enterobacter cloacae* (9 olgu), *Salmonella* (3 olgu), *Pseudomonas* (2 olgu) *E. coli* (1 olgu), *Klebsiella* (1 olgu) ve *Staphylococcus aureus* (1 olgu) olarak saptanmıştır. Siprofloksasin 23 yenidoğanda 7-40 mg/kg/gün arasında değişen dozlarda ve pefloksasin 4 yenidoğanda 15-20 mg/kg/gün arasındaki dozlarda kullanılmıştır. Bazı hastalarda etkisiz ilaçlarla önceden uzun süreli tedavi yapılmış olmasına karşın bakteriyolojik kür oranı %90'dan fazla bulunmuştur (21).

GASTROİNTESTİNAL İNFEKSİYONLAR

Gastrointestinal infeksiyonlar bütün dünyada infantlar ve küçük çocuklar arasında ciddi morbidite ve önemli mortalite nedenidir ve *Shigella* ve *Salmonella* suşlarında çoklu direnç artmaktadır. Florokinolonlar gastrointestinal infeksiyonların tedavisiyle ilgili çeşitli avantajlı özellikleri vardır. Dışkıda konsantrasyonları; siprofloksasin ilacın serum konsantrasyonununun 10-100 katı kadar dışkı konsantrasyonlarına ulaşır. Ayrıca emilim ve dışkı konsantrasyonu diare ile fazla etkilenmez ve ofloksasin ile siprofloksasinin dışkıdaki etkisinin tedaviden sonra birkaç gün devam etmesi diarede kısa süreli tedaviye olanak sağlar (21,58).

Salmonella infeksiyonları

Bir araştırmada yaşları 1 ay-9,5 yaş arasındaki invaziv salmonellozisli 16 hasta kiloya göre önerilen dozlarda ampisilin, amoksisilin veya trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX) tedavisi başlanmış, tedavinin 4-8. günlerinde klinik yanıtızsızlık saptanan 7 hastaya 7 gün boyunca 12 mg/kg/gün pefloksasin verilmiştir. Hastaların hepsi tedavinin 1-3. günlerinde ateşsiz hale gelmiş ve diareleri tamamen düzelmiştir. Nüks yalnızca bir hastada oluşmuş ve hiçbirinde herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (59).

Bir diğer araştırmada yaşları 1,5-9,5 yaş arasında, 10-62 gündür şiddetli tifosu olan 18 çocuğa ardışık intravenöz/oral siprofloksasin (10 mg/kg/gün) tedavisi verilmiştir. Bu çocukları infekte eden *Salmonella typhi* suşlarının kloramfenikol, ampisilin ve TMP-SMX'e dirençli olduğu saptanmıştır. On sekiz hastadan 17'sinde (%94) klinik kür elde edilmiştir. Bu hastalar iki gün içinde normal bilinç durumlarını yeniden kazanmış ve 3,3 günde ateşleri normale dönmüştür. Bir hastanın bir günlük siprofloksasin tedavisinden sonra ölmesi ciddi malnütrisyonuna ve 62 gündür tifolu olup siprofloksasin tedavisi verildiğinde şokta olmasına bağlanmıştır. Üç aylık izlem sırasında komplikasyon veya relaps saptanmamıştır (60).

Bavdekar ve ark. *in vitro* direnç saptanan, hayatı tehdit eden komplikasyonlar gelişen veya alışılmış tedavinin başarısız olduğu tifolu 78 çocuğu başka bir antibiyotikle kombine veya tek başına siprofloksasin ile tedavi etmiş ve hastalığı kontrol altına almada ve relapsları önleme oldukça başarılı bulmuştur (61).

Tifolu çocuklarda 5 günlük ofloksasin ile 7 günlük sefiksim tedavilerini karşılaştıran Puhong ve ark. başarısızlık oranını ofloksasin grubunda %3, sefiksim grubunda %25 olarak saptamıştır (62).

Ülkemizde yapılan bir araştırmada etkeni duyarlı olanların TMP-SMX, dirençli olanların ofloksasin ile tedavi edildiği tifolu çocukların tedaviye yanıtları karşılaştırılmıştır. Her iki grup tedaviye tam yanıt vermesine karşın ofloksasin ile daha kısa sürede klinik iyileşme ve bakteriyolojik eradikasyon elde edilmiştir (63).

Enterik ateş tedavisinde 7 günlük florokinolon tedavisi etkinliğini kanıtlamış gibi görünmektedir. Tedavi süresini iki veya üç güne indirmeyi amaçlayan araştırmaların ilk sonuçları ümit vericidir. Ancak bu konuda daha fazla araştırma yapılmalıdır (64).

Florokinolonların oral tedaviden sonra yüksek biler konsantrasyonlara ulaşması *Salmonella* taşıyıcılarının tedavisinde önemlidir. Florokinolonların vücut sıvılarına geniş dağılımı ve fagositler tarafından alınması bu intrasellüler organizmanın tedavisi için bir diğer önemli faktördür (21,65).

Kolera

Dirençli suşların ortaya çıkışıyla kolera'nın antibiyotiklerle tedavisi güçleşmektedir. Afrika ve Asya'dan *Vibrio cholerae* O1 biyotip El Tor'da tetrasiklin, ampisilin, kloramfenikol, sülfonamidler, nitrofurantoin, neomisin, TMP-SMX ve gentamisin kombinasyonlarına

karşı direnç bildirilmiştir. Nalidiksik asid ve siprofloksasin, norfloksasin, lemofloksasin gibi florokinolonlar *Vibrio cholerae* 01'e karşı iyi *in vitro* aktiviteye sahiptir. Siprofloksasin tedavisinden sonraki klinik yanıt eritromisin veya tetrasiklin ile alınan ile karşılaştırılabilir düzeyde olmasına karşın siprofloksasin tedavisiyle daha hızlı bakteriyolojik kür elde edilmiştir. Benzer şekilde, norfloksasin ve lemofloksasin ile iyi klinik ve bakteriyolojik yanıt elde edilmiştir (21,65).

***E. coli* gastroenteriti**

Gelişmekte olan ülkelerdeki diarelerde ve turist diarelerinde önemli bir etken olan enterotoksijenik *E. coli*'nin yol açtığı diarenin süresinde siprofloksasin tedavisiyle belirgin bir kısalma olduğu bildirilmiştir. Bir başka çalışmada tedavi edilen bütün hastalarda bakteriyolojik kür elde edilmesine karşın diarede belirgin azalma gösterilememiştir. Enterotoksijenik *E. coli*, *Vibrio cholerae* 01 ve *V. cholerae* 0139 Bengal'in etken olduğu infeksiyonların tedavisinde tek doz tedavinin etkili olabileceğinin göstergeleri vardır. Böyle bir şema, tedavi maliyetinin azlığı önemli bir konu olan gelişmekte olan ülkelerde avantajlı olacaktır. Bu tedavi hasta uyumunun daha iyi olmasını da sağlayabilir ve uygunsuz antibiyotik kullanımına bağlı dirençli suşların ortaya çıkışının sınırlandırılmasına yardımcı olabilir (21,65).

***Shigella* infeksiyonları**

Shigellosis veya basilli dizanteri, önemli bir diare nedenidir ve pek çok gelişmekte olan ülkede yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Çok sayıda gelişmekte olan ülkede ampisilin ve TMP-SMX gibi ilaçlara dirençli suşlar ortaya çıkmıştır ve bazı ülkelerde *Shigella dysenteriae* tip 1 suşları şu anda nalidiksik aside dirençlidir. Buna karşın, siprofloksasin, norfloksasin ve enoksasin gibi florokinolonların erişkinlerde ve çocuklarda *Shigella*'nın yol açtığı infeksiyonların tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (66).

Uganda'da çocuk ve erişkinlerden izole edilen *Shigella* suşlarının hepsinin TMP-SMX'e, yaklaşık üçte birini ampisiline dirençli olduğu bulunurken siprofloksasin ve norfloksasin direncine rastlanmamıştır (67).

Brundi'de çoklu dirençli *Shigella dysenteriae* tip 1 kaynaklı gastroenteriti olan yaşları 9 ay-16 yaş arasında 34 çocuk tek doz pefloksasin ile tedavi edilmiştir. Diare 9 hastada birinci gün, 22 hastada ikinci gün içinde düzelmiş, beşinci günde diare si süren yalnızca üç hasta kalmıştır (68).

Hindistan'da shigellosisli çocuklarda norfloksasin ile nalidiksik asid tedavilerinin etkinliği karşılaştırılmış, norfloksasin grubundakilerin kanlı dışkılama ve diare süreleri daha kısa bulunmuştur (69).

Siprofloksasin gibi kinolonlar enterik bakteriyel infeksiyonlara karşı geniş bir etki spektrumuna sahip görünmektedir. Bu özellik, patojenlerin saptanmasının sıklıkla olanaksız olduğu ve bu nedenle spesifik dar spektrumlu antibiyotiklerde tedavinin uygun olmadığı gelişmekte olan ülkelerde günümüzde tedavide kullanılan diğer antibiyotiklere karşı bir avantaj sağlamaktadır. Buna karşın, Kalküta'da çocuklardan izole edilen 14 *Shigella* suşundan birinin siprofloksasin ve norfloksasine dirençli bulunması bu antibiyotiklerin gelişmekte olan ülkelerde kontrolsüz kullanımının sürmesiyle sözedilen iyi sonuçların sürekli olmayacağını ipuçlarını vermektedir (70).

DİĞER OLASI ENDİKASYONLAR

Çocuklardaki kayalık dağlar benekli hummasının tedavi seçenekleri olan tetrasiklin ve kloramfenikolün toksisitelerine dikkat çekilerek bu hastalığın tedavisinde florokinolonların kullanımını önerilmiştir (71).

Brown ve ark. konjenital kalp hastalığı nedeniyle Blalock-Taussig şantı konulan ve prostetik materyel kullanılan iki çocuk hastada gelişen bakteriyel endokarditin siprofloksasin ve netilmisin ile başarıyla tedavi edildiğini bildirmiştir. Yazarlar siprofloksasinin a) prostetik materyalde oluşan koruyucu biyofilme penetre olabilmesi, b) aminoglikozidlerle özellikle Gram-negatif bakterilere karşı sinerjistik etki göstermesi, c) oral kullanım seçeneğiyle intravenöz tedavi komplikasyonlarından kaçınmaya olanak sağlaması nedeniyle bu gibi olgularda uygun bir antibiyotik olduğunu vurgulamışlardır (72).

Gross ve ark. bakteriyel konjunktivitli çocuklarda topikal siprofloksasin ve tobramisin tedavisini karşılaştırmış ve her iki tedavi yöntemini eşdeğer bulmuştur (73).

Makhani ve ark. atipik mikobakterilerin etken olduğu servikofasiyal lenfadeniti olan üç çocuğa klaritromisin, amikasin, siprofloksasin ve TMP-SMX'in çeşitli kombinasyonlarını vermiştir. Antitüberküloz ilaçlara dirençli olan bu lezyonlar verilen kombine şema ile gerilemiştir (74).

Florokinolonlar çocuklarda çoklu ilaç dirençli mikobakteriyel hastalık tedavisinin bir parçası olarak kullanılabilir (75).

Uzun süreli oral tedavi gerektiren, subakut ve/veya atipik lokalizasyonlu osteomyelit olgularında florokinolonlar tek başına veya rifampin ile kombine edilerek kullanılabilir (76,77).

Neisseria meningitidis'e bağlı epidemilerin kontrolünde siprofloksasin tek doz oral yolla kullanılabilmesi diğer profilaksi seçenekleri üstüne bir avantaj sağlamaktadır (65).

Çoklu dirençli Gram-negatif sepsis florokinolonlar için potansiyel bir kullanım alanıdır (21).

Stafilokoksik santral sinir sistem şant infeksiyonlarında florokinolonlar kullanılabilir (21).

SONUÇ

Kinolonlar çocuklardaki çeşitli infeksiyonlarda başarıyla ve güvenle kullanılmış olmasına karşın kistik fibrozisli çocuklar dışında kullanımı henüz onaylanmamıştır. Bu nedenle çocuklardaki infeksiyonlarda etkin ve güvenilir tedavi seçenekleri varsa onlar kullanılmalıdır. Başta kistik fibrozisli hastalarda olmak üzere komplike üriner sistem infeksiyonları, enterik patojenlere bağlı gastroenteritler, kronik süpüratif otitis

media, yenidoğan infeksiyonları, febril nötropenik hastalar, atipik yerleşili veya subakut osteomyelit, santral sinir sistemi infeksiyonları, bakteriyel endokardit, dirençli mikobakteri infeksiyonları gibi çeşitli infeksiyonlarda florokinolonlar tek başına veya diğer antibiyotiklele kombine edilerek ve risk-fayda oranı göz önüne alınarak kullanılabilir.

Çocuklarda güvenilirliği kanıtlanmış siprofloksasin, norfloksasin ve ofloksasin gibi florokinolonlar streptokoklara yalnızca orta derecede etkilidir ve bu nedenle pediatrik solunum yolu, nörolojik, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde rutin olarak kullanılmamalıdır. Ayrıca, pediatrik komplikasyonsuz iskelet ve idrar yolu infeksiyonları gibi, daha güvenli olduğu saptanmış diğer antibiyotiklerin ve bilinen duyarlılık paterni mevcut olduğu durumlarda kullanılmamalıdır.

Çocuklarda yapılan araştırmalar önemli bir yan etki olmadığını göstermekle birlikte bunların özellikle kemikler ve eklemler üzerine uzun süreli etkisini saptamak için daha fazla kontrollü araştırmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Hooper DC. Quinolones. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 404-423.
2. Andriole VT. The future of the quinolones. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 1-5.
3. Eliopoulos GM. Activity of newer fluoroquinolones in vitro against Gram-positive bacteria. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 23-28.
4. Appelbaum PC. Quinolone activity against anaerobes. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 60-64.
5. Schaad UB. Use of quinolones in pediatrics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 355-360.
6. Green SDR. Indications and restrictions of fluoroquinolone use in children. *Br J Hosp Med* 1996; 56: 420-423.
7. Peltola H, Vaarala M, Renkonen OV, et al. Pharmacokinetics of single-dose oral ciprofloxacin in infants and small children. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1086-1090.
8. Rubio TT, Miles MV, Lettieri JT, et al. Pharmacokinetic disposition of sequential intravenous/oral ciprofloxacin in pediatric cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbations. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 112-117.
9. Peltola H, Ukkonen P, Saxen H, et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of a new oral suspension of ciprofloxacin in children. *Pediatrics* 1998; 101: 658-662.
10. Schaad UB. Pediatric use of quinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 469-470.
11. Warren RW. Rheumatologic aspects of pediatric cystic fibrosis patients treated with fluoroquinolones. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 118-122.
12. Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 37-42.
13. Norrby SG, Lietman PS. Safety and tolerability of fluoroquinolones. *Drugs* 1993; 45 (Suppl. 3): 59-64.
14. Black A, Redmond AOB, Steen HJ, et al. Tolerance and safety of ciprofloxacin in pediatric patients. *JAC* 1990; 26 (Suppl. F): 25-29.
15. Jick S. Ciprofloxacin safety in a pediatric population. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 130-134.
16. Jafri HS, McCracken GH. Fluoroquinolones in paediatrics. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 43-48.
17. Schaad UB, Wedgwood-Krucko J. Nalidixic acid in children: retrospective matched controlled study for cartilage toxicity. *Infection* 1987; 15: 15-20.

18. Schaad UB, Wedgwood J. Lack of quinolone-induced arthropathy in children. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30: 414-416.
19. Schaad UB. Use of the quinolones in paediatrics. *Drugs* 1993; 45 (suppl. 3): 37-41.
20. Chysk_ V, Kapila K, Hullmann R, et al. Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use. Emphasis on joint evaluation. *Infection* 1991; 19: 289-296.
21. Schaad UB, Salam MA, Aujard Y, et al. Use of fluoroquinolones in paediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1-9.
22. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1196-1204.
23. Alfaham M, Holt ME, Goodchild MC. Arthropathy in a patient with cystic fibrosis taking ciprofloxacin. *Br Med J* 1987; 295: 699.
24. Jawad ASM. Cystic fibrosis and drug-induced arthropathy. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 179-180.
25. Le Loët X, Fessard C, Noblet C, et al. Severe polyarthropathy in a adolescent treated with pefloxacin [letter]. *J Rheumatol* 1991; 18: 1941-1942.
26. Chang H, Chung MH, Kim JH, et al. Pefloxacin-induced arthropathy in a adolescent with brain abscess. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 641-643.
27. Martell M, de Ben S, Weinberger M, et al. Growth and development in preterm infants receiving fluoroquinolones. *J Perinat Med* 1996; 24: 287-291.
28. Gürpınar A, Balkan E, Kılıç N, et al. The effects of a fluoroquinolone on the growth and development of infants. *J Intern Med Res* 1997; 25: 302-306.
29. Bethell DB, Hien TT, Phi LT, et al. Effects on growth of single short courses of fluoroquinolones. *Arch Dis Child* 1996; 74: 44-46.
30. Stahlmann R, Schwabe R, Pfister K, et al. Supplementation with magnesium and tocopherol diminishes quinolone-induced chondrotoxicity in immature rats. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 393-394.
31. Cukierski MA, Prahalada S, Zacchei AG, et al. Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys: I. Teratology studies and norfloxacin plasma concentration in pregnant and nonpregnant monkeys. *Teratology* 1989; 39: 39-42.
32. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, et al. Safety of new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535-538.
33. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol* 1996; 69: 83-89.
34. Loebstein R, Addis A, Ho E; et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1336-1339.
35. Schaad UB. Role of the new quinolones in pediatric practice. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1043-1046.
36. Smith A. Pathogenesis of bacterial bronchitis in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 91-96.
37. Scully BE, Nakatomi M, Ores C, et al. Ciprofloxacin therapy in cystic fibrosis. *Am J Med* 1987; 82: 196-201.
38. 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* 1997; 16: 97-105.
39. Schaad UB, Wedgwood J, Ruedeberg A, et al. Ciprofloxacin as antipseudomonal treatment in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 106-111.
40. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 330-335.
41. Richard DA, Nousia-Arvanitakis S, Sollich V, et al. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime plus tobramycin in pediatric cystic fibrosis patients: comparison of antipseudomonas efficacy and assesment of safety with ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 572-578.
42. Schaad UB, Sander E, Wedgwood J, et al. Morphologic studies for skeletal toxicity after prolonged ciprofloxacin therapy in two juvenile cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 1047-1049.
43. Ronald A. The quinolones and renal infection *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 96-98.
44. Van Wijk JAE, de Jongh TPVM, Van Gool JD, et al. Using quinolones in urinary tract infections in children. *Adv Antimicrob Antineopl Chemother* 1992; 11(Suppl 2): 157-161.
45. Fujii R, Meguro H, Arimasu O, et al. Evaluation of norfloxacin in the paediatric field: Pediatric Study Group of Norfloxacin. *Jpn J Antibiot* 1990; 43: 181-215.
46. Krcmery S, Hromec J, Tvrdikova M, et al. Newer quinolones in the long term prophylaxis of recurrent urinary tract infections (UTI). *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 99-102.
47. Aslan A, Altuntaş A, Titiz A, et al. A new dosage regimen for topical application of ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 883-885.
48. Lang R, Goshen S, Raas-Rothschild. Oral ciprofloxacin in the management of chronic suppurative otitis media without cholesteatoma in children: preliminary experience in 21 children. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 925-929.
49. Wintermeyer SM, Hart MC, Nahata MC. Efficacy of ototopical ciprofloxacin in pediatric patients with otorrhea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 116: 450-453.
50. Andes DR, Craig WA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13: 595-618.
51. Goepf JG, Lee CKK, Anderson T, et al. Use of ciprofloxacin in an infant with ventriculitis. *J Pediatr* 1992; 121: 303-305.
52. Alghasham AA, Nahata MC. Trovafloxacin: a new fluoroquinolone. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 48-60.

53. Wessalowski R, Thomas L, Kivit J, et al. Multiple brain abscesses caused by *Salmonella enteritidis* in a neonate: successful treatment with ciprofloxacin. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 683-688.
54. Bhutta ZA. Quinolone-resistant *Salmonella paratyphi* B meningitis in a newborn: a case report. *J Infect* 1997; 35: 308-310.
55. Freifeld A, Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 135-139.
56. Patrick CC. Use of fluoroquinolones as prophylactic agents in patients with neutropenia. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 135-139.
57. Yurdakök M. Antibiotic use in neonatal sepsis. *Turk J Pediatr* 1998; 40: 17-33.
58. Edlund J, Nord CA. Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 65-70.
59. Gendrel D, Raymond J, Legal MA, et al. Use of pefloxacin after failure of initial antibiotic treatment in children with severe salmonellosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 209-211.
60. Dutta P, Rasaily R, Saha MR, et al. Occurrence of multi-drug resistant *Salmonella typhi* in Calcutta. *Indian J Med Res* 1992; 95: 179-180.
61. Bavdekar A, Chaudkari M, Bhave S, et al. Ciprofloxacin in typhoid fever. *Indian J Pediatr* 1991; 58: 335-339.
62. Phuong CXT, Kneen R, Tuyet N, et al. A comparative study of ofloxacin and cefixime for treatment of typhoid fever in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 245-248.
63. Secmeer G, Kanra G, Figen G, et al. Ofloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of typhoid fever in children. *Acta Paediatr Jpn* 1997 39: 218-21.
64. Akalın HE. Quinolones in the treatment of typhoid fever. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 52-54.
65. Green S, Tillotson G. Use of ciprofloxacin in developing countries. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 150-159.
66. Tupasi TE. Quinolone use in the developing world. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 55-59.
67. Legros D, Ochola D, Lwanga N, et al. Antibiotic sensitivity of endemic shigella in Mbarara, Uganda. *East Afr Med J* 1998; 75: 160-161.
68. Gendrel D, Moreno JL, Nduwimana M, et al. One-dose treatment with pefloxacin for infection due to multidrug-resistant *Shigella dysenteriae* type 1 in Burundi. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 83.
69. Bhattacharya SK, Bhattacharya MK, Dutta D, et al. Double-blind, randomized clinical trial for safety and efficacy of norfloxacin for shigellosis in children. *Acta Pediatr* 1997; 86: 319-320.
70. Chunder N, Bhattacharya SK, Biswas D, et al. Isolation of a fluoroquinolone resistant *Shigella dysenteriae* 1 strain from Calcutta. *Indian J Med Res* 1997; 106: 494-496.
71. Cale DF, McCarthy MW. Treatment of rocky mountain spotted fever in children. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 492-494.
72. Brown NM, Körner RJ, Zollman RJ, et al. Ciprofloxacin treatment of bacterial endocarditis involving prosthetic material after cardiac surgery. *Arch Dis Child* 1997; 76: 68-69.
73. Gross RD, Hoffman RD, Lindsay RN. A comparison of ciprofloxacin and tobramycin in bacterial conjunctivitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1997; 36: 435-444.
74. Makhani S, Postlethwaite KR, Renny MKC, et al. Atypical cervico-facial mycobacterial infections in childhood. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 36: 119-122.
75. Jacobs MR. Activity of quinolones against mycobacteria. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 19-22.
76. Lew DP, Waldvogel FA. Use of quinolones in osteomyelitis and infected orthopaedic prosthesis. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 2): 85-91.
77. Tsui HF, Chiu KH, Leung KS. Osteomyelitis of the spine due to *Salmonella* infection—conservative treatment with quinolone: a case report. *Can J Surg* 1997; 40: 48-50.