

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

60 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA
LEVOFLOKSASİN
KULLANIMININ
GÜVENİLİRLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

DR. KENAN ŞAKAR

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2018

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

60 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA LEVOFLOKSASİN KULLANIMININ GÜVENİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. KENAN ŞAKAR

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. AHMET TURAN IŞIK

İZMİR-2018

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
4.BULGULAR	24
5.TARTIŞMA	32
6.SONUÇ	35
KAYNAKLAR	36

TEŞEKKÜR YAZISI

Uzmanlık eğitim ve öğrenimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini paylaşan, ilk günden son güne kadar tezimin her aşamasında desteğini, ilgisini ve bilgisini esirgemeyen değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Turan IŞIK'a;

Asistanlık eğitimim süresince her türlü bilgi, görgü ve tecrübelerinden her zaman faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş ÖNEN başta olmak üzere bütün değerli İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim görevlilerine;

Tez hazırlama sürecinde çalışmanın her konusunda yardımcı olan, sonsuz sabırla desteğini hiç esirgemeyen Uzm Dr. Ali Ekrem AYDIN'a ve istatistiksel analizler konusunda yardımcı olan Uzm Dr. Süleyman Emre KOÇYİĞİT'e;

Asistanlık hayatımda beraber çalıştığım, ikinci bir ailem bildiğim eş kıdemlerim olan Dr. Esra ERPEK, Dr. Neyran ÖZCAN, Dr. Pakize Elif ERKMEN ve Dr. Ümmügülsüm KESKİN başta olmak üzere bütün çalışma arkadaşlarıma;

Sabır ve emekleriyle beni büyütüp yetiştiren, hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve bana yol gösteren, hiçbir desteği esirgemeyen çok sevdiğim annem Nurten ŞAKAR, babam Mehmet ŞAKAR ve ablam Kadriye ŞAKAR'a;

Teşekkür ederim
Dr. Kenan ŞAKAR

TABLO VE ŐEKİL LİSTESİ

Tablo-1: Kinolonların Sınıflandırılması

Tablo-2: Kinolonların Etki Spektrumu

Tablo-3: Kinolonların Farmakokinetik Özellikleri

Tablo-4: Yaygın kullanılan bazı kinolonların onaylı kullanım alanlar

Tablo-5: Çalışmada yer alan hastaların klinik özellikleri

Tablo-6: Çalışmada yer alan hastaların kullandığı ilaçlar

Tablo-7: Hastaların levofloksasin alma endikasyonları

Tablo-8: Hastaların levofloksasin uygulama yolları

Tablo-9: Hastaların aldığı levofloksasin dozları

Tablo-10: Hastaların daha önce levofloksasin kullanım mevcudiyeti

Tablo-11: Çalışmada yer alan hastaların laboratuvar verileri

Tablo-12: Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası deliryum varlığı

Tablo-13: Hastaların 3. ve 7. gün takiplerindeki QT ve QTc uzunlukları ile kalp atım hızındaki değişim oranları

Tablo-14: Bazal, 3. ve 7. gün takiplerinde QTc uzun olan hasta sayı ve oranları

Tablo-15: QTc Değerlerindeki değişimin cinsiyet ile ilişkisi

Tablo-16: QTc Değerlerindeki değişimin tedavi uygulama yolu ile ilişkisi

Tablo-17: Amiodaron kullanan hastalardaki bazal, 3. ve 7. gün takiplerinde uzun QTc sayı ve oranları

Tablo-18: Bazal, 3. ve 7. gün takiplerinde apatisi olan hasta sayı ve oranları

Tablo-19: Bazal, 3. ve 7. gün takiplerinde ortalama apati skorları

KISALTMALAR

NSAİİ	: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç
EKG	: Elektrokardiyografi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
FDA	: Food and Drug Administration
ÜSi	: Üriner sistem infeksiyonları
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
Enf	: Enfeksiyon
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
PO	: Per oral
IV	: İntravenöz
mL	: Mililitre
GSBL	: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz
VKİ	: Vücut kitle indeksleri
DEÜ	: Dokuz Eylül Üniversitesi
tGFH	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı
ms	: Milisaniye
kmax	: Maksimum kan konsantrasyonu
DM	: Diyabetes Mellitus
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
ADÖ	: Apati Değerlendirme Ölçeği
MDRD	: Modification of Diet in Renal Diseases Study
CAM-ICU	: The confusion assessment method for the intensive care unit
SPSS	: Statistical package for the Social Sciences

60 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA LEVOFLOKSASİN KULLANIMININ GÜVENİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Levofloksasin, alt solunum ve üriner sistem yolları gibi enfeksiyon hastalıkları nedenleriyle yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Her ne kadar yan etki profili açısından güvenli olduğu belirtilse de literatürde QT mesafesinde uzama gibi EKG değişiklikleri, tendinopati ve aşıl tendon rüptürü gibi kas iskelet sistemi bozuklukları, deliryum ve apati gibi bilinç durumunda değişiklikler bildirilmektedir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi çok sayıda komorbiditesi bulunan ve bu nedenle çok sayıda ilaç kullanan geriatric olgularda levofloksasin tedavisinin ne kadar güvenli olduğu ile ilgili kuşkular bulunmaktadır. Bu nedenlerle, bu retrospektif çalışmada geriatric olgularda levofloksasin kullanımının güvenilirliğinin saptanması amaçlanmaktadır.

Hastalar ve Yöntem: Ocak 2015 -Aralık 2017 tarihleri arasında , 60 yaş üstü olup Geriatri Bilim Dalı'na başvuran levofloksasin tedavisini almış 92 hasta retrospektif olarak çalışmaya alındı. Hastaların demografik verileri, kullandığı ilaçlar, komorbiditleri, tendinopati gelişimleri, deliryum varlığı, laboratuvar sonuçları, EKG ve apati skorları incelendi.

Bulgular: 92 hastanın dahil edildiği çalışmamızda, hastaların QT ve QTc uzunlukları ile kalp atım hızındaki değişim oranları incelendi. 3. günlerdeki QT ($p=0,009$), QTc ($p<0,001$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı uzamalar görüldü. Hastaların hiçbirisinde fatal aritmi görülmedi. 3. gündeki kalp atım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,253$). 7. gün takiplerinde ise QT ve QTc değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim izlenmedi. Hastaların deliryum oranlarında istatistiksel olarak anlamlı olarak gerileme saptandı ($p<0,001$). Hastaların hiçbirisinde yeni gelişen apati, deliryum ve tendinopati saptanmadı.

Sonuç: Florokinolonlar, çeşitli enfeksiyöz hastalıkların tedavisi için sık kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Geniş spektrumlu ve hızlı bakterisit etkisi olan popüler ajanlardır. Çalışmamızın da desteklediği gibi geriatric olgularda levofloksasinin iyi tolere edildiği; QTc değerlerinde klinik olarak anlamlı uzama yapmadığı gibi gerek kardiyovasküler ve SSS yan etkileri, gerekse tendinopati açısından geriatric

olgularda güvenli olarak kullanabileceği düşünölmektedir. Ayrıca levofloksasinin oral biyoyararlanımının yüksek olması geriatri pratiğinde kullanım kolaylığı sağladığından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Levofloksasin, 60 yaş ve üstü, QTc uzaması, tendinopati, apati, deliryum, nöbet, kardiyovasküler güvenlilik



ABSTRACT

Introduction And Aim: Levofloxacin is an antibiotic that commonly used for infection diseases such as lower respiratory and urinary tract infections. Although it is stated that it is safe in terms of side effect profile, there are reports such as QT interval prolongation, tendinopathy and achilles tendon rupture, delirium and apathy in the literature. There are concerns about the safety of levofloxacin therapy in geriatric patients with multiple comorbidities, such as diabetes, cardiovascular disease. This retrospective study aims to investigate the safety of the use of levofloxacin in geriatric cases.

Material and Method: Between January 2015-December 2017, 92 patients who were over 60 years of age and who had received levofloxacin therapy from the Geriatrics Clinic were retrospectively studied. Demographic data, medications, comorbidities, tendinopathy, delirium, laboratory results, ECG and apathy scores were analyzed.

Results: 92 patients were included in the study. The rates of change in QT and QTc interval, heart rate of patients were examined. Statistically significant prolongations were observed in QT ($p=0,009$) and QTc ($p<0,001$) values on the third days. No fatal arrhythmia was found in any of the patients. No statistically significant difference was found in heart rate on the third and seventh days ($p = 0.253$). On the seventh day, there was no statistically significant difference in QT and QTc interval. Statistically significant decrease in delirium rates of the patients was found ($p <0.001$). No new apathy, delirium and tendinopathy were detected in any of the patients.

Conclusion: Fluoroquinolones are a class of drugs commonly used for the treatment of various infectious diseases. They are popular agents with broad spectrum and rapid bactericidal effect. Levofloxacin is well tolerated in geriatric cases as our study supports; QTc interval prolongation is not clinically significant and it can be used safely in geriatric cases in terms of tendinopathy, cardiovascular

and CNS side effects. It is also important that oral bioavailability of levofloxacin is high, as it provides ease of use in geriatric practice.

Key words: Levofloxacin, aged 60 years and over, QTc interval prolongation, tendinopathy, apathy, delirium, seizure, cardiovascular safety



1. GİRİŞ ve AMAÇ:

Enfeksiyon hastalıkları, geriatric olgularda sık görülen hastalıklar grubunda yer almaktadır. Hastanelerde tedavi edilen hastaların en az %20'si, en az bir antibiyotik almaktadır. Antibiyotikler, hekimler tarafından reçetelenen ilaçların büyük bir bölümünü temsil etmektedir. Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan antibiyotiklerin kullanımının artışı ile birlikte antibiyotik direnci dışında, antibiyotiğe bağlı istenmeyen yan etkilerle karşılaşmaktadır. Örneğin; acil servislere antibiyotik kullanımına bağlı alerjik yan etkiler nedeniyle başvuru sıklığıdır. Bunların yanında antibiyotiklere bağlı bulantı, kusma, diyare ve dispeptik yakınmalar sık görülen istenmeyen yan etkilerdir (1-2).

Enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde temel ilkeler geriatric olgular için de geçerlidir. Ancak tedavinin komorbiditeler, yaşam tarzı ve immün sistemin durumuna göre bireyselleştirilmesi önemlidir. Farmakokinetik parametrelerdeki yaşla ilgili değişiklikler ve potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin bilgisi, klinisyene uygun doz ve izleme parametrelerini belirlemeye yardımcı olur. Yaşlıların terapötik çalışmalarda daha fazla kayıt altına alınması, antimikrobiyallerin etkinliği ve güvenilirliğindeki farklılıkları tespit etmek için gereklidir (3).

Florokinolonlar, önemli bir antibakteriyel ilaç sınıfı olup 1995 ve 2002 yılları arasında ABD'de en çok reçete edilen ilaçlar arasında gösterilmiştir (4). Yumuşak doku, solunum ve idrar yolu enfeksiyonları dahil olmak üzere geniş bir enfeksiyon spektrumunda tedavide kullanılmaktadır (5). Kinget ve arkadaşları tarafından önerilen ve antimikrobiyal spektruma dayanan dört nesil fluorokinolon sınıflandırma sistemine göre levofloksasin üçüncü nesil fluorokinolon olarak sınıflandırılmıştır. Üçüncü nesil fluorokinolonlar, Gram pozitif bakterilere ve atipik patojenlere karşı geniş etkinliğe sahiptir. Daha spesifik olarak, eski nesil fluorokinolonlarla karşılaştırıldığında, levofloksasin hem *Streptococcus pneumoniae* hem de *Enterococcus* türlerine, aynı zamanda *Mycoplasma* ve *Chlamydia* türlerine karşı da etkinlik göstermektedir (6).

Levofloksasinin pazarlama sonrasındaki gözlem verileri ile % 3 ila 9.9 arasında bir istenmeyen advers etki oranı bildirilmiştir (7). Baş dönmesinin levofloksasin kullanımında en az % 3 oranında ortaya çıktığı bildirilmektedir (8). Florokinolon alan hastalarda nöbet riski de artmıştır. NSAİİ'lerle birlikte kullanım

nöbet riskini de artırabilir. Klinik çalışma verileri levofloksasin için % 0.1-1 oranında bir nöbet insidansına işaret etmektedir (9). Literatürde levofloksasin kullanımına bağlı deliryum ve apati gelişimi ile ilgili vakalar da bildirilmiştir (10-11). Ayrıca levofloksasin kullanan toplam 2.176 hastanın dahil edildiği bir çalışmada EKG takibinde 364 hastada (% 16.7) uzun QT saptanmıştır (12). Ocak 1996 ile Mayıs 2001 tarihleri arasında siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasinle ilişkili torsades de pointes raporları için FDA veri tabanında yapılan bir araştırmada, toplam 37 ayrı olguda QT uzaması saptanmıştır. 2001 yılı verileri için, florokinolon kaynaklı torsades de pointes raporlanma oranları 10 milyon reçete başına moksifloksasin için 0, siprofloksasin için 0.3, ofloksasin için 2.1, levofloksasin için 5.4 ve gatifloksasin için 27'dir (13-14). Nadiren de olsa, levofloksasin de dahil olmak üzere kinolonların, kollajen hasarına bağlı tendinit ve tendon rüptürü bildirilmiştir. Bu durumun florokinolonlar için tahmin edilen insidansı % 0.14 -% 0.4 arasında değişmektedir. Florokinolona bağlı tendinit ve tendon kopması gelişme riski, geriatric olgularda ve kortikosteroid ilaçlar alan hastalarda artmaktadır (15-16-17). Bunlara ilave olarak, geriatric olgularda böbrek fonksiyonlarında gerileme nedeniyle dozaj seçimi için özen gösterilmelidir. Böbrek fonksiyonlarının izlenmesi yararlı olabilir. ABD'de geriatric olgularda levofloksasinin reçetelendirilmesinde dikkat edilmesini önerilmektedir (18).

Levofloksasin, alt solunum ve üriner sistem yolları gibi enfeksiyon nedenleriyle yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Her ne kadar yan etki profili açısından güvenli olduğu belirtilse de literatürde QT mesafesinde uzama gibi EKG değişiklikleri, tendinopati ve aşıl tendon rüptürü gibi kas iskelet sistemi bozuklukları, deliryum ve apati gibi bilinç durumunda değişiklikler bildirilmektedir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar gibi çok sayıda komorbiditesi bulunan ve bu nedenle çok sayıda ilaç kullanan geriatric olgularda levofloksasin tedavisinin ne kadar güvenli olduğu ile ilgili kuşkular bulunmaktadır.

Geriatric olgularda, levofloksasinin atılımında önemli rol oynayan böbrek gibi organ fonksiyonlarının azalması, dejeneratif koşullar, demans, kırılabilirlik, ilaç etkileşimleri açısından risk oluşturan polifarmasi, kardiyovasküler hastalık gibi önemli komorbidite sıklığının fazla oluşu, bu olgularda levofloksasinin klinik olarak önemli advers etki riskinde artış yarattığı düşünülebilir. Literatürde geriatric popülasyonda florokinolonla ilişkili tendon bozukluklarının yüksek risk altında

olduğuna dair kanıtlar vardır. Her ne kadar geriatric popülasyonda levofloksasinin kardiyak etkilerine yönelik literatürde çok fazla çalışma olmamasına rağmen geriatric olgularda QT intervali uzaması riskinde artış olabilir. Ayrıca, geriatric olgularda nöbet geçirme riski daha yüksektir; bu risk yaşla birlikte artar. Deliryum, apati gibi literatürde vaka bildirişiminde belirtilen olası levofloksasin nörotoksisitelerinin yaşlanmanın belirtileriyle karıştırılması olasılığı da vardır. Bu nedenlerle, bu retrospektif çalışmada geriatric olgularda levofloksasin kullanımının güvenilirliğinin saptanması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER:

Florokinolonlar önemli bir antibakteriyel ilaç sınıfı olup solunum ve idrar yolları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları dahil olmak üzere geniş bir enfeksiyon yelpazesinde tedavide kullanılmaktadır. İlk florokinolonlar gram negatif enfeksiyonlar için seçilecek ilaçlar olmakla beraber daha yeni florokinolonlar alt solunum yolu enfeksiyonlarında tercih edilmektedir. [19]

King ve arkadaşlarının önerdiği ve antimikrobiyal spektruma dayanan dördüncü nesil florokinolon sınıflandırma sistemine göre levofloksasin üçüncü nesil florokinolon olarak sınıflandırılmıştır. Üçüncü nesil florokinolonlar, gram pozitif bakterilere ve atipik patojenlere karşı genişlemiş etkinliğe sahiptir. Levofloksasin, eski nesil florokinolonlarla karşılaştırıldığında, hem *Streptococcus pneumoniae* hem de *Enterococcus* türlerine karşı daha iyi etkinliğe sahiptir ve ayrıca *Mycoplasma* ve *Chlamydia* türlerine karşı da aktiviteye sahiptir. [20]

2.1. Kinolonların Sınıflandırılması

İlk kinolon olan nalidiksik asit 1962 yılında kullanıma girmiş, dar etki spektrumu ve yan etkisinin fazla olması nedeniyle, kullanımı gram negatif çomakların etken olduğu üriner sistem enfeksiyonları (ÜSİ) ile sınırlı kalmıştır. Nalidiksik asidin yapısındaki modifikasyon ile ilk florokinolon norfloksasin geliştirilmiştir. Norfloksasin nalidiksik aside göre gram negatiflere artmış etki ve *Pseudomonas aeruginosa*ya etkinlik gösterirse de kullanımı yine ÜSİ ile sınırlı kalmıştır (21). 1980 yılında siprofloksasinin kullanıma girmesi ile kinolonlar ÜSİ dışında da kullanılmaya başlanmıştır (22). Siprofloksasinin norfloksasine göre Gram pozitif etkinliği daha fazladır. Bununla birlikte siprofloksasinin solunum yolu enfeksiyonlarının en sık etkeni olan *Streptococcus pneumoniae*'ye etkisi zayıftır. Son yıllarda penisiline dirençli pnömokok sıklığında artış görülmesi yeni antibiyotiklerin ve kinolonların geliştirilmesine neden olmuştur (23).

Tablo 1: Kinolonların Sınıflandırılması

1.Kuşak	2. Kuşak	3. Kuşak	4.Kuşak
Nalidiksik asit	Siprofloksasin	Grepafloksasin	Travofloksasin
Oksolinik asit	Ofloksasin	Sparfloksasin	Moksifloksasin
Sinoksasin	Pefloksasin	Levofloksasin	Gemifloksasin
Piromidik asit	Norfloksasin	Temafloksasin	Gatifloksasin
Flumekin	Enoksasin		Clinafloksasin
Rosoksasin	Lomefloksasin		Sitafloksasin
Pipedimik asit	Fleroksasin		

2.1.a 1. Kuşak Kinolonlar

İlk kuşak kinolonlar Enterobacteriaceae ailesine etki gösterirler. P.aeruginosa ve gram pozitif bakterilere etkisizdirler. Sadece oral formları mevcuttur. Serum ve doku konsantrasyonları düşüktür. Nalidiksik asit dar etki spektrumu nedeniyle sadece üriner sistem infeksiyonlarının tedavisinde kullanım alanı bulmuştur (24).

2.1.b 2. Kuşak Kinolonlar

Norfloksasin 2. kuşak kinolonların ilk üyesidir. Kinolon molekülüne 6. pozisyonda flor eklenmesi ile elde edilmiştir ve 6. pozisyonda flor taşıyan kinolonlar, florokinolonlar olarak isimlendirilmiştir, Norfloksasin, gram negatif çomaklara ve P.aeruginosa'ya etkilidir (21). İkinci kuşak üyeler içerisinde yer alan siprofloksasin ve ofloksasin klamidy, mikoplazma ve Legionella gibi atipik mikroorganizmalar ile P.aeruginosa'ya etkilidirler. Üriner sistem infeksiyonları dışında sistemik infeksiyonların tedavisinde de kullanılabilirler. İkinci kuşak florokinolonların oldukça geniş etki spektrumlarına karşın, gram pozitif etkinlikleri, özellikle Streptococcus pneumoniae'ye etkinlikleri sınırlıdır, ayrıca anaerob bakterilere de etkinlikleri iyi değildir (22).

2.1.c 3. Kuşak Kinolonlar

3. kuşak kinolonların (levofloksasin, sparfloksasin, grepafloksasin) temel özelliği *S.pneumoniae*'ye etkili olmalarıdır ve bu özellikleri nedeniyle 4. kuşak kinolonlarla birlikte "solunum yolu kinolonları" veya "yeni kinolonlar" olarak isimlendirilirler. Kinolon çekirdeğinde C-7 pozisyonunda piperazin grubundaki değişiklik ile streptokoksik aktiviteleri mevcuttur. *P.aeruginosa*'ya karşı etkinlikleri genelde 2. kuşak üyelere göre düşüktür (25). Uzun yarı ömürleri nedeniyle günde tek doz kullanılabilirler. Bu grupta yer alan sparfloksasin ve grepafloksasin yan etkileri nedeniyle kullanımdan çekilmişlerdir ve ülkemizde de kullanım alanı bulan tek 3. kuşak kinolon levofloksasindir.

2.1.d 4.Kuşak Kinolonlar

4. kuşak kinolonlar trovafloksasin, clinafloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin, sitafloksasin ve moksifloksasindir. Diğer kuşaklara göre en önemli farklılıkları *Bacteroides fragilis* gibi anaeroblara olan etkinlikleridir. 3. kuşak üyelere göre *S.pneumoniae*'ye etkileri daha fazladır (25). *P. aeruginosa*'ya karşı etkinlikleri genelde 2. kuşak üyelere göre düşüktür. Serum yarı ömürleri uzundur ve günde tek doz kullanılabilirler. Ülkemizde halen kullanım alanındaki tek 4. kuşak kinolon moksifloksasindir.

2.2. Kinolonların Etki Mekanizması

Kinolonlar konsantrasyon bağımlı bakterisidal etki gösterirler. Antimikrobiyal etkisi için kinolonların hücre içine girmesi gerekir. Hücre içine geçiş basit difüzyon iledir, ayrıca gram negatif mikroorganizmalarda dış membrandaki porinler aracılığıyla da hücre içine alınırlar. Kinolonlar mikroorganizmada DNA sentezini bozarlar. Bakteri hücresindeki temel hedefleri DNA giraz (topoizomeraz II) enzimidir. (25,26)

Kinolonlar bakteri DNA giraz (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV enzimini inhibe eder. Her iki enzim de bakteri hücresinde başarılı bir DNA replikasyonu ve

hücre bölünmesi için esastır. Genel olarak kinolonların gram negatif etkinliği DNA giraz, gram pozitif etkinliği ise topoizomeraz IV inhibisyonuna bağlıdır (25).

DNA giraz inhibisyonu sonucu, bakteri DNA'sı bakteri içine sığamayacak kadar uzun bir molekül halini alır, bakterinin şekli bozulur. DNA'nın replikasyonu, transkripsiyonu ve gereğinde tamiri yapılamaz hale gelir. Sonuç olarak, bakteri hücresi anormal şekilde uzayarak ölür. Topoizomeraz IV enzimi ise bölünmekte olan bakteri hücresinde replikasyon sonucu oluşan yavru DNA moleküllerinin birbirine sarılarak pozitif süpersarmal haline gelmesini sağlar. Topoizomeraz IV'ün inhibe edilmesiyle de bakterinin bölünmesi sırasında yeni oluşan DNA'nın genç bakterilere bölünmesi işlemi engellenmiş olur. Dolayısıyla kinolonlar rutin dozlarda bakterisiddir (25,27).

2.3. Antimikrobiyal Aktivite

Klinik kullanıma ilk giren kinolon olan nalidiksik asit sadece Gram negatif enterik bakterilere etkili ve kullanımı üriner sistem enfeksiyonları ile kısıtlı dar etkili bir ajandır. Florokinolonlar veya 2. kuşak kinolonlar ise (norfloksasin, pefloksasin, ofloksasin, ve siprofloksasin) nalidiksik asite nazaran 100-200 kat daha potent antibiyotik olarak antibakteriyel tedavide çok önemli yer edinmişlerdir. Genel olarak aralarında küçük farklılık olmasına karşın bu gruptaki ajanların tümü Enterobacteriaceae ailesine çok iyi etkinlik gösterirler. *P. aeruginosa*'ya karşı en iyi etkinlik siprofloksasinde görülür. Diğerlerinin antipseudomonal etkinlikleri iyi değildir. Solunum yolları patojenlerinden *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ve *Legionella pneumophila*'ya etkinlikleri çok iyidir. Ancak *Streptococcus pneumoniae*'ya etkinliklerinin pek iyi olmayışı nedeniyle bu endikasyonda kullanımı kısıtlanmıştır. *Neisseria gonorrhoeae* ve *Neisseria meningitidis*'e in vitro etkinlikleri oldukça iyidir. Streptokoklar, pnömokoklar ve enterokoklar gibi gram pozitif bakteriler için minimum inhibisyon konsantrasyonu (MİK) oldukça yüksektir. *S. aureus*'a karşı etkin olmakla birlikte günümüzde yüksek direnç oranları nedeniyle hiçbir zaman primer antistafilokoksik ajanlar arasında yer almazlar. İkinci kuşak kinolonların antianaerobik etkinlikleri de iyi değildir. *Chlamydia trachomatis* ve *Ureaplasma urealyticum* gibi nongonokoksik üretrit etkenlerine siprofloksasin orta derecede etkilidir. Siprofloksasin ve ofloksasin *Mycobacterium tuberculosis*'e orta düzeyde

etkindir. Kendi aralarında kıyaslandığında siprofloksasin, ofloksasinden daha etkindir.

Florlanmış kinolonlar olarak da bilinen ikinci kuşak kinolonlar (norfloksasin, siprofloksasin, pefloksasin, ofloksasin vb.) nalidiksik aside göre çok daha potent olup oldukça geniş antibakteriyel etki spektrumuna sahip ilaçlardır.

Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin; *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* ve genital patojenlerden *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* gibi atipik patojenlere karşı etkilidir. *Treponema pallidum* hayvan çalışmalarında ofloksasine karşı dirençli bulunmuştur ve diğer kinolonların da bu spirokete karşı etkili olduğu gösterilmemiştir.

Yeni kuşak kinolonlar enterik gram negatif bakterilere karşı hemen hemen siprofloksasin ve ofloksasin kadar etkili kalmıştır. Levofloksasin, ofloksasin ile aynı gram negatif etki spektrumuna sahiptir ve hatta daha potenttir. Levofloksasin ve moksifloksasinin gram-negatif kapsamı siprofloksasinle benzerdir, fakat *Pseudomonas aeruginosa* türlerine karşı daha az etkinliğe sahipken, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e karşı ise siprofloksasin ve ofloksasinden daha yüksek etkinliğe sahiptir.

Yeni kuşak kinolonlar, *L. pneumophila*, *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* gibi diğer atipik solunum yolu patojenleri ve pnömokoklar üzerinde daha etkilidir. Gemifloksasin, pnömokoklara karşı kendine özgü yüksek bir aktiviteye sahiptir. Yeni kuşak kinolonlar, *S. pneumoniae*'ya ek olarak diğer gram pozitif koklara siprofloksasine göre artmış aktivite göstermelerine rağmen, stafilokok ve enterokok infeksiyonlarının tedavisinde, sınırdaki intrinsik etkinlikleriyle ve kazanılmış dirence bağlı olarak sınırlı aktiviteye sahiptir. Florokinolonlar, stafilokoklar arasında en çok metisiline duyarlı suşlar üzerinde etkilidir. Levofloksasin, moksifloksasin ve gemifloksasin ise stafilokoklar üzerindeki en etkili kinolonlardır. Levofloksasin ve moksifloksasinin enterokoklara karşı etkinlikleri sınırdadır (28,29,30,31,39).

Tablo 2: Kinolonların Etki Spektrumu

	I. Kuşak	II. Kuşak	III. Kuşak	IV. Kuşak
Mikrobiyolojik etkinlik	Enterobacteriaceae	Enterobacteriaceae Atipikler P. aeruginosa	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Atipikler MSSA Streptokoklar	Enterobacteriaceae P. aeruginosa Atipikler MSSA Streptokoklar Anaeroblar
Enfeksiyon yeri	Üriner enf.	Sistemik enf. Üriner enf.	Sistemik enf. Üriner enf.	Sistemik enf. Üriner enf.

2.4. Farmakokinetik

Kinolonlar oldukça küçük ve lipofilik yapıya sahip moleküllerdir. Bu ilaçlar üst gastrointestinal sistemden iyi emilir. Biyoyararlanımları tüm kinolon bileşiklerinde %50-100 arasındadır. Oral biyoyararlanımlarının iyi olması nedeniyle, hastanın klinik durumu oral alım için elverişli olur olmaz oral tedaviye geçilebilmesi, kinolonların önemli bir avantajıdır. Norfloksasinin oral biyoyararlanımı %30-40; fleroksasin, pefloksasin ve lomefloksasinin %80-90; siprofloksasinin %70, ofloksasin ve levofloksasinin %95'in üzerinde, moksifloksasinin ise %86 olduğu bulunmuştur. Siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin oral ve intravenöz, gemifloksasin ise yalnızca oral formülasyona sahiptir.

Kinolonlar, küçük, lipofilik molekül yapısına sahip olmaları ve proteinlere düşük oranda bağlanmaları nedeniyle tüm vücut sıvılarına yüksek oranda geçer ve oldukça geniş bir dağılım hacmine sahiptir. Hücre içine kolayca girdiklerinden, Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, Brucella, M. tuberculosis ve M. avium intracellulare gibi hücre içi patojenlere etkili olmaktadır.

Kinolonların, özellikle safra, akciğer, bronş mukozası, prostat dokusu, feçes, idrar, çizgili kas, nötrofiller ve makrofajlardaki konsantrasyonu, plazma konsantrasyonundan daha yüksektir. Siprofloksasinin nötrofillerdeki konsantrasyonu

plazmadaki konsantrasyonunun 4-7 katı kadardır. Moksifloksasin dışında, böbrek ve idrar konsantrasyonları, majör atılım yolu böbrek olan kinolonlar için yüksektir. Prostat sıvısı, tükürük, ejakulat, nazal ve bronşiyal mukus salgısı içinde, plazmadaki kadar olmasa da diğer antibiyotiklere göre daha yüksek konsantrasyonda akümüle olur. Siprofloksasinin vitreusa ve lense ulaştığı gösterilmiştir. Kemik dokuya geçişleri göreceli olarak iyidir. Beyin omurilik sıvısındaki (BOS) konsantrasyonları daha düşüktür.

Kinolonların plazma proteinlerine bağlanma oranları düşük, vücut dağılım hacimleri yüksek olduğu için, eliminasyon yarı ömürleri de uzundur ve bu özellik ilacın günde tek doz veya ikiye bölünmüş dozlar şeklinde alınmasına olanak sağlar. İlacın son eliminasyon yarı ömrü, siprofloksasin için 3-4 saat, norfloksasin, ofloksasin ve enoksasin için 4-6 saat, levofloksasin, moksifloksasin, gatifloksasin, lomefloksasin ve gemifloksasin için 6-8 saat, grepafloksasin, fleroksasin, pefloksasin için 9-12 saat ve sparfloksasin için 21 saattir. Levofloksasinin yarı ömrü, ofloksasinden hafifçe daha uzun olmasına rağmen, biraz daha yüksek dozda ve günde iki kez yerine tek doz olarak kullanılmaktadır. Ayrıca etkinliği, ofloksasine göre iki kat daha fazladır.

Kinolonlar arasında temel eliminasyon yolları değişiklik gösterir. Norfloksasin, ofloksasin, levofloksasin, fleroksasin, gatifloksasin ve lomefloksasin, karaciğerde fazla bir değişikliğe uğramaksızın böbrek tarafından atılır. Böbrek yoluyla atılım, glomerüler filtrasyon veya tübüler sekresyonla olur. Ofloksasin ve levofloksasin vücutta en az metabolize olan kinolonlar olup, büyük oranda değişmeden böbrek yoluyla atılır. Yaklaşık %10'u karaciğerde minimal biyotransformasyona uğrar. Norfloksasinin %15'inden azı karaciğerde metabolize edilir ve büyük kısmı böbreklerle atılır. Norfloksasin, ofloksasin ve levofloksasinin idrar konsantrasyonları, plazma konsantrasyonlarının 300-400 katına ulaşabilir ve bu nedenle idrar yolu infeksiyonlarında tercih edilir (33,34,35,36,37,38,39).

Tablo 3: Kinolonların Farmakokinetik Özellikleri

Kinolon	Doz (mg)	Kmaks (µg/mL)	Biyoyararlanım (%)	Yarılanma ömrü (saat)	Renal klerens (mL/dakika)	Renal atılım* (%)
Norfloksasin	400 PO	1,5	50	3,3	234	27
Ofloksasin	400 PO 500 PO	4,6 5,5	>95 -	4-5 6	195 190	73 -
Siprofloksasin	500 PO 400 IV	2,4 4,6	70 -	4 5-6	358 300	40 -
Levofloksasin	500 PO 500 IV	5,7 6,4	99 -	6-8 6-8	116 99	77 -
Moksifloksasin	400 PO 400 IV	4,5 4,4	88 -	11-12 8-15	43 -	22 -
Gemifloksasin	320 PO	1,8	70	7	150	30

2.5. Doz Ayarlama

Kinolon bileşikleri arasında, böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarı farklıdır. Moksifloksasin için renal yetmezlikte doz ayarı gerekmez. Levofloksasin ve ofloksasin dozunun kreatinin klerensi 50 mL/ dakikanın altında olan hastalarda, norfloksasin ve siprofloksasin dozunun kreatinin klerensi 30 mL/ dakikanın altında olanlarda, yarıya düşürülmesi veya doz aralığının iki katına çıkarılması tavsiye edilir. Böbrek yetmezliği olmaksızın karaciğer yetmezliği olan hastalarda ilaç doz ayarı gerekmez. Norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasinin hemodiyaliz yoluyla atılımı düşüktür. Sürekli venovenöz hemofiltrasyon, siprofloksasin ve levofloksasinin bir miktar eliminasyonu ile sonuçlanır. Fakat, alışılmış günlük dozlar siprofloksasin ve levofloksasin için yeterli terapötik ilaç düzeyi sağlar (34,39,40,41).

2.6. Direnç Mekanizması

Diğer bir çok antibiyotik grubunun aksine bakterilerde kinolonlara karşı plazmid yoluyla direnç gelişimi pek görülmemektedir. Buna karşılık kromozomal mutasyonla direnç gelişebilmektedir ve iki farklı temel mekanizma ile ortaya

çıkabilmektedir. Bunlar: hedef enzimde değişiklik oluşması ve ilacın hücre içine geçişinin azaltılması şeklindedir (42,43,44,45,46,47).

Son yıllarda florokinolonların hücre içinde etkin konsantrasyona ulaşmasını engelleyen temel mekanizmanın aktif pompa sistemleri olduğu belirlenmiştir. Bakterilerdeki pompa sistemleri substratları olan ilaçlardan herhangi birinin kullanımı ile indüklenebilir ve tüm substratlara karşı direnç gelişimine neden olur. Kinolon grubu antibiyotiklerin atılımı ile ilgili pompalar *E. coli* , *P. aeruginosa*, *Burkholdria cepasia*, *S. maltophilia*, *S.aureus*, *S. pneumoniae* gibi insan sağlığı yönünden önemli bir çok türde bulunmaktadır. Genellikle kinolon direncinin görülebilmesi için pompa sistemlerinin aşırı üretilmesi gereklidir Bu da pompa proteinlerinin ekspresyonunu arttıran ve genellikle kontrol genlerini ilgilendiren kromozomal bir mutasyondan kaynaklanmaktadır. Pompa sistemlerinin indüklenmesi ile sadece florokinolonlara değil, pompanın substratları olan beta laktamlar, kloramfenikol, tetrasiklinler, trimetoprim gibi farklı antibiyotiklere karşı çoğul direnç görülmektedir (48,49).

Klinikte kullanım sıklığı ile orantılı olarak bütün florokinolonlara karşı bir rezistans gelişebildiği bildirilmiştir. Görece daha sık rezistans kazandığı bildirilen bakteriler *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *S. aureus* ve *E. coli* suşlarıdır. Bazı durumlarda rezistans gelişmesi sonucu MİK'te yükselme görülmüş, fakat klinik etkinlik azalmamıştır. Halen florokinolonlara karşı toplam rezistans sıklığı düşük derecededir. İdrarda genellikle yüksek konsantrasyonda bulduklarından kateterli hastalar hariç idrar yolunun enfeksiyonlarının tedavisi sırasında rezistans gelişmesi çok seyrek görülen bir olaydır (44,50).

Kinolon direnci için risk faktörleri olarak önceden antibiyotik kullanımı, uzun süreli hospitalizasyon, yoğun bakım ünitesinde yatış, altta yatan hastalığı olmak, bakterinin GSBL üretimi sayılabilir (39).

2.7. İlaç Etkileşimleri

Antasidler, magnezyum ve alüminyum içerdikleri için bazı kinolonların (siprofiloksasin, ofloksasin, fleroksasin) Emilimini inhibe edebilir (51). Kinolonlarla birlikte kullanıldığında teofilinin birikimine yol açabilirler (52). Bu yüzden teofilin ile birlikte enoksasin, pefloksasin ve siprofloksasin kullanımından kaçınılmalıdır. Teofilinin kimyasal bir analogu olan kafein ile de benzer etkileşim olabilir. Kinolon kullanılırken aşırı kafein alımından kaçınılmalıdır. Siprofloksasin, fenitoin metabolizmasını etkileyip konsantrasyonunu azaltarak nöbetlerin ortaya çıkmasına neden olabilir (51,53).

2.8. Klinik Uygulamalar

Günümüzde çok sayıda enfeksiyon 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 enfeksiyonlarında kanıtlanmıştır. Ayrıca, komplike olmayan ve bazı komplike üriner sistem enfeksiyonları, bakteriyel prostatitler, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, kemik ve eklem enfeksiyonları, gastrointestinal sistem enfeksiyonları (Enterotoksinojen Escherichia coli, Salmonella türleri, Shigella türleri, Campylobacter, Aeromonas, Vibrio türleri ile oluşanlar dahil) etkili olduğu diğer enfeksiyonlardır. Pelvik enfeksiyonlar, şankroid, gonokokal ve klamidyal enfeksiyonlar gibi cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar 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 enfeksiyonları gibi bazı endikasyonları bir kenara bırakacak olursak neredeyse tüm enfeksiyonlarda kullanılabilirler. 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.

Birinci kuşak kinolonların günümüzde kullanımları yoktur. İkinci kuşak kinonlardan 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, batin içi 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 (16,54,55,56).

Siprofloksasinin antipsödomal özelliğinin de olması ve çok iyi farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmasına karşın pnömokoklara karşı sınırdaki 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 kat 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 non-komplike deri yumuşak doku infeksiyonları olmak üzere üç endikasyonda ruhsatlıdır (16,54,55,56,57)

Moksifloksasin ülkemizde 2002 yılında kullanıma giren dördüncü kuşak bir kinolondur. Pnömokoklara 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 (58).

Gemifloksasin ülkemizde en son kullanıma giren solunum yolu kinolonudur. 2008 yılında, toplum kökenli pnömoni, kronik bronşitin akut alevlenmesi ve akut sinüzit tedavilerinde kullanımı onaylanmıştır (59).

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 kullanılmayacakları 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 (60).

Tablo 4: Yaygın kullanılan bazı kinolonların onaylı kullanım alanlar

Siprofloksasin	Levofloksasin	Moksifloksasin	Gemifloksasin
Üriner sistem infeksiyonları	Nonkomplike üriner sistem infeksiyonları	Akut bakteriyel sinüzit	Akut bakteriyel sinüzit
Kronik bakteriyel prostatit	Komplike üriner sistem infeksiyonları	Kronik bronşitin akut alevlenmeleri	Kronik bronşitin akut alevlenmeleri
Nonkomplike servikal ve üretral gonore	Akut piyelonefrit	Toplum kökenli pnömoniler	Toplum kökenli pnömoniler
Deri/yumuşak doku infeksiyonları	Kronik bakteriyel prostatit	Komplike deri/yumuşak doku infeksiyonları	
Akut basit sistit	Deri ve yumuşak doku infeksiyonları	Komplike batın içi infeksiyonlar	
Kemik/eklem infeksiyonları	Akut sinüzit		
İnfeksiyöz diyareler	Kronik bronşitin akut alevlenmeleri		
Salmonelloz	Toplum kökenli pnömoniler		
Komplike batınıçi infeksiyonlar	Hastane kökenli pnömoniler		
Akut sinüzit			
Alt solunum yolu infeksiyonları			
Hastane kökenli pnömoni			

2.9. Yan Etkiler

Kinolonlar yüksek tolerabiliteye sahip, başta siprofloksasin ve ofloksasin olmak üzere yaygın klinik kullanımlarıyla kapsamlı olarak değerlendirilmiş ve randomize çift-kör çalışmalarla etkinliği, yan etki profilleri iyi gözlenmiş ilaçlardır. Ancak zaman zaman bazı olgularda sıra dışı yan etkileri tanımlanmıştır (39). Kinolonların 18 yaşın altındakilerde ve hamilelerde kullanımı önerilmez (51).

Allerjik deri reaksiyonları kinolon alan hastaların %0.4-2.2'sinde görülmüştür. Sıklıkla nonspesifik döküntüler görülür. Yapılan prospektif çalışmalarda, yeni kinolonlardan gemifloksasinin %2.8 oranında hafif döküntü yaptığı bulunmuştur (51).

İlaç ateşi, ürtiker, anjiyoödem, vaskülit, serum hastalığı benzeri sendromlar ve anafilaktoid reaksiyon çok nadirdir. Akut interstisyel nefrit nadiren allerjik orijinli olarak gelişebilir ve eozinofilüriye neden olabilir, ancak genellikle kristalüri görülmez. Böbrek biyopsilerinde böbrek interstisyumunda lenfosit ve eozinofil infiltratlar görülebilir (39,61,62).

Hematolojik yan etkiler, hastaların %1'inden azında görülmekte olup, genellikle eozinofili ve lökopeni şeklindedir (39).

Semptomatik hipoglisemi ve hiperglisemi birlikteliği, diğer kinolonlara göre gatifloksasin kullanımıyla daha sık bildirilmiş olup, gatifloksasin 2006 yılında ABD ve Kanada'da piyasadan geri çekilmiştir. Kinolonların neden olduğu glukoz metabolizmasındaki anormalliklerin nedeni, insülin sekresyonundaki ilaç bağımlı değişikliklerdir. Hastanede yatarak makrolid, ikinci kuşak sefalosporin ve kinolonlarla tedavi edilmiş 66 yaşın üzerindeki hipoglisemi ve hiperglisemili hastalar arasında yapılan bir olgu kontrol çalışmasında gatifloksasin ve makrolid tedavisi hipoglisemi açısından riskli bulunmuş, ancak moksifloksasin, siprofloksasin ve sefalosporin kullanımıyla artmış risk görülmemiştir. Ayrıca, makrolidlerle karşılaştırıldığında gatifloksasinin, önemli hiperglisemi riskine sahip olduğu gözlenmiştir (39,63,64,65).

Klinik denemelerde en sık görülen yan etki %3-17 oranında gastrointestinal sistem yan etkileri olmuştur. Çoğu hastada bulantı, kusma, iştahsızlık ve abdominal rahatsızlık, hafif şekilde görülebilirken, ishal daha az sıklıkla görülür. Diğer sık görülen yan etkiler, %0.9-11 hastada gözlenen santral sinir sistemi yan etkileridir. Semptomlar çoğunlukla hafif baş ağrısı, baş dönmesi ve sersemlik olup, bunu uykusuzluk ve ruh hali değişikliği, anksiyete ve ajitasyon izler. Halüsinasyon, deliryum ve felç oldukça seyrek görülür (39,57,66).

Florokinolonlarla ilişkili en klinik olarak önemli advers ilaç reaksiyonları şunlardır: QT aralığı uzatma, tendinit ve tendon kopması, baş ağrısı, baş dönmesi, nöbetler, disglisemi, anafilaksi, karaciğer hasarı ve karaciğer yetmezliği (68).

Levofloksasin ile ilişkili birçok advers olay hafiftir ve nadiren tedavinin kesilmesine neden olur. Tüm florokinolonlarda olduğu gibi, en yaygın olaylar gastrointestinal ile ilişkili (örn. bulantı, diyare) veya MSS olaylarıdır (örn., baş ağrısı, uykusuzluk). (18)

Florokinolonlarla ilişkili MSS rahatsızlıklarının genel insidansı % 1-3'tür. Baş ağrısı ve baş dönmesi, levofloksasin de dahil olmak üzere fluorokinolonlarla ilişkili en sık bildirilen advers olaylardır. Baş dönmesinin levofloksasin için en az % 3 oranında ortaya çıktığı bildirilmektedir (8).

Klinik araştırmalarda levofloksasin ile nöbet oranı % 0.1-1 arasında değişmekle beraber klinik kullanımdaki gözlemler nöbet oranının %0,1'e daha yakın olduğuna işaret etmektedir. Özellikle elektrolit dengesizlikleri, önceden mevcut nöbet bozuklukları, nöbetlere yatkınlık getiren diğer durumlar, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi predispozan risk faktörleri ve nöbet riski artışı ile ilişkili olan ilaçların (NSAİİ'ler, teofilin) birlikte kullanılması ve yaşlı hastalarda kullanılmasından kaçınıldığında, fluorokinolonların kullanımı ile nöbet riski muhtemelen çok düşüktür (9).

Florokinolonlar, doz bağımlı olarak potasyum kanallarını bloke ederek QT aralığını uzatmaktadır. Bununla birlikte, florokinolonların hepsi QT aralığı üzerinde aynı büyüklükte etkiye sahip değildir; bu kısmen fluorokinolonlar arasındaki yapısal farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Florokinolonların neden olduğu ortalama QT aralığı uzatımı (yaklaşık 3-6ms), normal QT aralığına karşı çok az klinik önem taşımaktadır (18,68,69,70).

Florokinolonların QT aralığı uzaması açısından potansi şu sıralamaya sahip olabilir: sparfloksasin> grepafloksasin> moksifloksasin> gatifloksasin> levofloksasin> siprofloksasin> ofloksasin. Bu, fluorokinolonlarla QT uzamasının görülme sıklığının sıralamasına büyük ölçüde uygundur (18,71).

Florokinolon ilaç sınıfının bir antibiyotiği olan levofloksasinin hayvan çalışmalarında QT uzamasına neden olduğu bildirilmiştir. Levofloksasin düzeltilmiş QT (QTc) uzamayla ilişkilendirildiğine dair birkaç çalışmakla beraber bazı çalışmalarda levofloksasinin QTc uzamasına herhangi bir etkisi olmadığı

bildirilmiştir. Bu nedenle levofloksasinin QTc uzaması üzerindeki etkisi halen tartışmalıdır (72,73,74,75).

Levofloksasin için klinik çalışma verilerinde hepatobiliyer bozukluklar (anormal karaciğer fonksiyonu, artan hepatik enzimler ve artmış alkalik fosfataz) için % 0.1-1 oranında görülme sıklığı verir. Buna ek olarak, 10 milyon reçete başına FDA verilerinde akut karaciğer yetmezliği raporlama oranları levofloksasin için 2,1; moksifloksasin için 6,6; gatifloksasin için 6,0 ve trovafloksasin için 58 olarak verilmiştir (8,76).

Nadiren de olsa, levofloksasin de dahil olmak üzere kinolonlarla kollajen hasarına bağlı tendinit ve tendon rüptürü bildirilmiştir. Florokinolonlar için tahmin edilen insidans oranları % 0.14 ila % 0.4 arasında değişmektedir. Florokinolone bağlı tendinit ve tendon rüptürü geliştirme riski, yaşlı hastalarda, genellikle 60 yaşın üzerindeki hastalarda ve kortikosteroid ilaçlar alan hastalarda yükselmektedir (15,16,17).

Yetişkinlerde nadiren rapor edilen tendinit ve tendon rüptürü riskine karşı FDA, ilaç üreticilerinden kutuların üzerine tendinit ve tendon rüptürü riskini artırdığı konusunda uyarıcı talimat yazmalarını istemiştir. Tendon hasarının başlamasından önce geçen ortalama florokinolon kullanım süresi sekiz gün olmakla beraber 90 güne kadar uzayabilmektedir. Hollanda'da yapılan bir olgu çalışmasında kinolon kullanan 46.000 hastanın 704'ünde aşil tendiniti, 38'inde ise aşil tendon rüptürü tespit edilmiştir. Florokinolon ile tedavi edilen hastalar arasında artmış risk, maruziyet sonrası yıllık 1000 hastada üç olgudur. Glukokortikoid alan 65 yaş üzeri olgularda, böbrek, kalp ve akciğer transplantasyonu olmuş hastalarda beklenen risk daha fazladır (39).

3. GEREÇ VE YÖNTEM:

3.1. Etik kurul onayı:

“60 Yaş Üstü Hastalarda Levofloksasin Kullanımının Güvenirliliğinin Araştırılması” başlıklı bu çalışma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.12.2017 tarih 2017/28-20 no'lu kararı ile uygun bulunmuştur.

3.2. Hasta Seçimi:

Ocak 2015 -Aralık 2017 tarihleri arasında , 60 yaş üstü olup Geriatri Bilim Dalı'na başvuran levofloksasin tedavisini almış, en az 3. gün takip parametreleri olan 92 hasta çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

Herhangi bir sebeple Geriatri Bilim Dalı'na başvuran, 60 yaş üstü levofloksasin tedavisini almış, en az 3. gün takip parametreleri olan dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar alınmıştır.

Dışlama kriterleri:

Dışlama kriteri bulunmamaktadır

Hasta özellikleri:

Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet,), kronik hastalık özgeçmişleri [Hipertansiyon, Diyabetes Mellitus (DM), Koroner arter hastalığı (KAH), Kronik kalp yetmezliği (KKY), hiperlipidemi, Kronik böbrek yetmezliği (KBY), demans, tiroid hastalığı öyküsü, Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), osteoporoz], alışkanlıkları (sigara) ile kullandığı ilaçlar kaydedildi. Levofloksasin kullanım süresi, dozu ve daha önceden kullanım öyküsü olup olmadığı kaydedildi. Hastaların vücut kitle indeksleri (VKI) kg/m² formülüyle hesaplandı.

3.3. Laboratuvar Ölçümleri:

Çalışmaya katılan hastaların tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri , elektrolitler, kreatin kinaz, c-reaktif protein, tiroid stimulan hormon, serbest T3 ve T4, HbA1c, düzeyleri DEÜ Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (tGFH), merkez laboratuvar otomasyon sistemi tarafından MDRD formülü ile hesaplanarak verildi. Tüm bu biyokimyasal testler Diagnostic Modular Systems Autoanalyzer (Roche E170 and P-800, İsviçre) cihazında çalışıldı

3.4. EKG Ölçümleri:

Çalışmaya alınan hastaların tedaviye başlanmadan önce, tedavi başlandıktan 3. ve 7. gün çekilen ekg ölçümleri alındı. EKG'de dakikadaki kalp hızı, QT ve QTc uzunluğu milisaniye (ms) olarak kaydedildi.

QTc değerinin hesaplanmasında Bazett's Formülü kullanıldı ($QT \text{ Interval} / \sqrt{RR \text{ interval}}$).

EKG ölçümleri, NIHON KOHDEN cardiofax made in Japan model no: ECG-1350K cihazında 12 derivasyonlu olarak 25 mm / saniye hızında yapılmıştır.

Normal QTc aralığı erkeklerde 450 ms, kadınlarda 460 ms olarak alınmıştır. 500 milisaniyelik QTc değeri ventriküler taşiaritmi riskinin sınırı olarak belirtilmektedir.

3.5. Apati Ölçeği:

Marin ve arkadaşları tarafından geliştirilen Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ), bireylerin günlük yaşamdaki hobileri ve uğraşlarına, bunlardan zevk almasına odaklanmakta ve bu alanlardaki yitimini ölçmektedir. ADÖ'nün Türkçe uyarlama ve geçerlilik çalışması Gülseren ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. 18 madde bulunan ölçekten alınabilecek en düşük puan 18, en yüksek puan 72'dir. Ölçeğin Türkçe versiyonunda herhangi bir kesme puanı belirlenmemiştir. Analizlerde ADÖ testinde 24 ve üzeri puanlar "apati var"; 24'den az puanlar ise "apati yok" kabul edilmiştir.

3.6. Deliryum tanımı:

Hastalarda deliryum varlığı açısından CAM-ICU testi uygulandı. CAM-ICU, Amerikan Psikiyatri Birliğinin Tanı ve İstatistik El Kitabı'nda (American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual-DSMIV) yer alan deliryum tanımı esas alınarak, Inouye tarafından deliryumun nöropsikiyatrisler tarafından değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. CAM-ICU ile (a) mental durum değişikliğinin akut olarak başlamış olması ya da dalgalanmalar göstermesi, (b) dikkat eksikliği, (c) düşünme sürecinde bozulma ve (d) bilinç düzeyi değişikliği değerlendirilir; sözlü iletişim kurulamayan ve/veya ventilatöre bağlı hastalarda da kullanımı kolay ve güvenilirdir.

CAM-ICU ile deliryum belirlendiğinde, yani CAM-ICU pozitif olduğunda, hastalarda değerlendirme kriterlerinden 1 ve 2'nin (akut olarak başlamış mental durum değişikliği ve dikkat eksikliği) ya da 3 ve 4'ün (düşünme sürecinde bozulma ve bilinç düzeyi değişikliği) olması gerekir. CAM-ICU'nun orijinal geçerlik çalışmasında spesifitesi ve gözlemciler arası uyumu yüksek bulunmuş, sensitivitesinin %95, spesifitesinin %98 olduğu rapor edilmiştir. CAM-ICU kullanmanın avantajı her hastanın ortalama 2-5 dakika gibi kısa sürede değerlendirilmesine olanak vermesi ve değerlendirmede oldukça güvenilir olmasıdır. CAM-ICU'nun en önemli avantajı ise deliryum değerlendirmesinin hastanın konuşmasına bağımlı olmamasıdır. Bu nedenle CAM-ICU kendisini sözlü olarak ifade edemeyen ya da endotrakeal tüp takılı hastaların değerlendirilmesine de olanak verir.

3.7. Tendinopati ve Tendon rüptürü tanımı:

Levofloksasin alan hastalarda tendinopati gelişimi %90 üzerinde aşıl tendonu üzerinde olmaktadır. Tendinopati gelişimi, levofloksasin alımından ortalama 90 gün içerisinde gelişmektedir. Hastaların poliklinik kontrollerinde tendinopati açısından aşıl tendonu üzerinde; ağrı, şişlik, kızarıklık ve hareket kısıtlılığı sorgulandı. Ayrıca poliklinik kontrollerinde yapılan kas ve iskelet sistemi muayeneleri ile varsa tendinopati açısından yapılan görüntülemeler incelendi. Tendinopati gelişimi varsa süresi kaydedildi.

3.8. İstatiksel Analiz:

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım açısından Shapiro Wilk test ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılımda olan değişkenler paired sample t testi ile değerlendirildi. Normal olmayan dağılımda değişkenler ise Wilcoxon testi ile değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 22.0 (SPSS Inc.) bilgisayar programında yapıldı.



4. BULGULAR:

Ocak 2015 -Aralık 2017 tarihleri arasında , 60 yaş üstü olup Geriatri Bilim Dalı'na başvuran levofloksasin tedavisini almış 92 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların klinik özellikleri Tablo-5'te gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 62-93 arasında olup yaş ortalaması 80,75 idi. %57,6'sı (n=53) kadın, %42,4'ü (n=39) erkek hastalardı.

Tablo-5: Çalışmada yer alan hastaların klinik özellikleri

Parametreler	Ortalama
Yaş	80,75 ± 7,01
	Sayı (%)
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	53 (57,6) / 39 (42,4)
Komorbiditeler	
HT	53 (57,6)
DM	20 (21,7)
KBY	42 (45,7)
KKY	18 (19,6)
KAH	18 (19,6)
Demans	62 (67,4)
KOAH	15 (16,3)
Hiperlipidemi	7 (7,6)
Hipotiroidi	10 (10,9)
Osteoporoz	19 (20,7)
Kronik AF	7 (7,6)

Çalışmaya alınan hastaların kullandığı ilaçlar Tablo-6'da gösterilmiştir. Hastaların %4,3'ü (n=4) amiodaron, %30,4'ü (n=28) beta blokör, %19,5'i rivastigmin kullanmaktaydı. Levofloksasin başlanan hastaların hiçbirisinde yeni başlanan amiodaron, beta blokör ve rivastigmin kullanımını yoktu.

Tablo-6: Çalışmada yer alan hastaların kullandığı ilaçlar

İlaçlar ve Alışkanlıklar	Sayı (%)
Amiodaron	4 (4,3)
Beta blokör	28 (30,4)
Rivastigmin	18 (19,5)
Nöroleptik	6 (6,5)
Antiepileptik	16 (17,4)
Antihistaminik	1 (1,1)
PPI	13 (14,1)
Statin	8 (8,7)
Diüretik	21 (22,8)
Antidiyabetik	14 (15,2)
Sigara	16 (17,4)

Levofloksasin; hastaların %88'inde (n=81) alt solunum yolu enfeksiyonu, %7'sinde (n=7,6) üriner sistem enfeksiyonu, %4,3'ünde (n=4) yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle başlanmıştır. Levofloksasin tedavisi hastaların %63'ünde (n=58) IV, %37'sinde (n=34) PO olarak verilmiştir. Hastaların %93,5'i (n=86) 500 mg/gün, %6,5'i (n=6) 250 mg/gün şeklinde levofloksasin tedavisi almıştır. %10,8'inde (n=10) son bir yıl içerisinde levofloksasin kullanım öyküsü mevcuttu.

Tablo-7: Hastaların levofloksasin alma endikasyonları

Tanı	Sayı (%)
Alt solunum yolu enfeksiyonu	81 (88)
Üriner sistem enfeksiyonu	7 (7,6)
Yumuşak doku enfeksiyonu	4 (4,3)

Tablo-8: Hastaların levofloksasin uygulama yolları

Levofloksasin Uygulama Yolu	Sayı (%)
IV	58 (63)
PO	34 (37)

Tablo-9: Hastaların aldığı levofloksasin dozları

Levofloksasin Tedavi Dozu	Sayı (%)
500 mg/gün	86 (93,5)
250 mg/gün	6 (6,5)

Tablo-10: Hastaların daha önce levofloksasin kullanım mevcudiyeti

Daha Önce Levofloksasin Kullanımı	Sayı (%)
Var	10 (10,8)
Yok	82 (89,1)

Hastaların tedavi başlangıcında ve tedavinin 3. ve 7 günlerindeki laboratuvar verileri Tablo-11'de gösterilmiştir.

Tablo-11: Çalışmada yer alan hastaların laboratuvar verileri

Laboratuvar	Bazal	3. gün	7. gün
WBC (10 ³ /μL)	9,1± 3,4	9,0± 3,0	8,3± 1,8
Neu (10 ³ /μL)	6,7± 3,2	6,5± 2,8	5,7± 1,8
Hb (mg/dL)	12,0± 1,5	11,4± 1,3	11,0± 1,0
HCT (%)	36,1± 4,7	34,2± 3,9	32,8± 3,1
Kreatinin (mg/dL)	0,9± 0,3	0,9± 0,4	0,9± 0,5
tGFH (ml/dk/1.73m ²)	68,1± 21,9	69,2± 23,8	70,2± 22,0
Sodyum (mmol/L)	138,1± 6,7	137,0± 3,9	137,0± 3,7
Potasyum (mmol/L)	4,1± 0,6	4,1± 0,4	4,1± 0,5
Kalsiyum (mg/dL)	8,8± 0,7	8,7± 0,6	8,4± 0,6
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dL)	9,2± 0,5	9,3± 0,4	9,2± 0,4
Magnezyum (mmol/L)	0,8± 0,1	0,8± 0,1	0,8± 0,1
CRP (mg/L)	59,2± 69,7	55,9± 54,7	39,7± 52,9

Hastaların %17,4'ünde tedavi öncesi deliryum mevcuttu. Tedavi sırasında hastaların hiçbirisinde yeni gelişen deliryum yoktu. Tedavi sonrası %3,3'ünde (n=3) tedavi sonrası uzamış deliryum görüldü. Tedavi sonrası deliryum tablosundaki gerileme istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001).

Tablo-12: Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası deliryum varlığı

Deliryum	Sayı (%)	p
Tedavi öncesi	16 (17,4)	<0,001
Tedavi sonrası	3 (3,3)	

Tedavi sırasında nöbet geçiren, exitus olan hasta görülmedi. Tedavi sırasında ve tedavi sonrası 3 ay içerisinde tendinopati ve tendon rüptürü hastaların hiçbirisinde izlenmedi.

Hastaların 3. ve 7. gün takiplerindeki QT ve QTc uzunlukları ile kalp atım hızı hızındaki değişim oranları incelendi. 3 .günlerdeki QT ($p<0,001$), QTc ($p=0,009$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı uzamalar görüldü. Hastaların hiçbirisinde fatal aritmi görülmedi. 3. gündeki kalp atım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0,253$). 7. Günlerdeki kalp atım hızı, QT ve QTc uzunluklarındaki istatistiksel olarak anlamlı bir değişim bulunmadı.

Tablo-13: Hastaların 3. ve 7. gün takiplerindeki QT ve QTc uzunlukları ile kalp atım hızındaki değişim oranları

	Bazal	3.gün	7. gün	p1	p2
QT (ms)	372,7±33,8	380,7±34,2	368,9±31,6	0,009	0,664
QTc (ms)	424,6±34,2	438,1±30,9	441,5±29,3	<0,001	0,455
Kalp Hızı (atım/dk)	79,2±14,1	81,0±15,1	87,0±12,4	0,253	0,135

Bazal, 3. ve 7. günlerde QTc uzun olan hasta sayıları ve oranları incelendi. Hastaların %18,4'ünde (n=17) bazal, %30,4'ünde (n=28) 3. gün ve %19'unda (n=4) 7. günlerdeki EKG'lerinde QTc değerleri uzun olarak görüldü. Bazal QTc değerleri 500 ms'den yüksek iki hasta mevcuttu. QTc uzunlukları 519 ve 526 ms olarak görüldü. 3. gün QTc değerleri 500 ms'den yüksek iki hasta mevcuttu. QTc değerleri 502 ve 573 ms olarak görüldü. 7. gün QTc değeri 500 ms'den yüksek bir hasta mevcuttu. QTc değeri 536 ms olarak görüldü. Takipte, ilk defa 500 ms'yi geçen QTc değeri hastaların hiçbirisinde izlenmemiştir. Hem bazalde hem 3 .günde QTc uzun olan 10 (%10,8) , bazalde normalken 3. günde QTc uzun 18 (%19,5) , 3. ve 7. günlerde QTc uzun 2 (%9,5) , 3. ve 7. günlerde QTc uzun 2 (%9,5) hasta vardı. Hastaların hiçbirisinde fatal aritmi izlenmedi

Tablo-14: Bazal, 3. ve 7. gün takiplerinde QTc uzun olan hasta sayı ve oranları

	Bazal	3. gün	7. gün (21 hasta)
QTc uzun	17 (%18,4)	28 (%30,4)	4 (%19)

	Sayı (%)
Hem bazalde hem 3 .günde QTc uzun	10 (10,8)
Bazalde normalken 3. günde QTc uzun	18 (19,5)
Bazal, 3. ve 7. günlerde QTc uzun	2 (9,5)
3. ve 7. günlerde QTc uzun	2 (9,5)

QTc değerlerindeki değişim oranlarının cinsiyet ile ilişkisi Tablo-16 da gösterilmiştir. Cinsiyet ile QTc değerindeki değişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,632).

Tablo-15: QTc Değerlerindeki değişimin cinsiyet ile ilişkisi

Cinsiyet	Sayı (%)	p
Erkek	39 (42,4)	0,632
Kadın	53 (57,6)	

QTc değerlerindeki değişim oranlarının tedavi uygulama yolları ile ilişkisi Tablo-17 de gösterilmiştir. Tedavi uygulama şekli ile QTc değerindeki değişim oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,579).

Tablo-16: QTc Değerlerindeki değişimin tedavi uygulama yolu ile ilişkisi

Tedavi şekli	Sayı (%)	p
IV	58 (63)	0,579
PO	34 (37)	

Çalışmaya alınan hastaların kullandığı ilaçlar Tablo-6'da gösterilmiştir. Hastaların %4,3'ü (n=4) amiodaron kullanmaktaydı. Levofloksasin başlanan hastaların hiçbirisinde yeni başlanan amiodaron kullanımı yoktu. Amiodaron kullanan 1 (% 25) hastada bazalde de QTc uzun iken, 3. günde 3 (%75) hastada QTc uzun olarak görüldü. Amiodaron kullanan sadece 1 hastanın 7. Gün QTc değeri mevcut olup QTc değeri uzun olarak görüldü.

Tablo-17: Amiodaron kullanan hastalardaki bazal, 3. ve 7. gün takiplerinde uzun QTc sayı ve oranları

	Bazal	3. Gün	7.Gün (1 hasta)
Amiodaron kullananlarda uzun QTc (4 hasta)	1 (%25)	3 (%75)	1 (%100)

Hastaların %96,7'isinde (n=89) bazalde, %94,5'inde (n=87) 3. günde apatisi (apati değerlendirme ölçeği skoru ≥ 24) olduğu görüldü. 7. gün apati değerlendirme ölçeği olan 22 hasta vardı. Bunların %86,3'ünde (n=19) apati izlendi. 3. ve 7. Gün takiplerinde hastaların hiçbirisinde yeni apati gelişimi görülmedi.

Tablo-18: Bazal, 3. ve 7. gün takiplerinde apatisi olan hasta sayısı ve oranları

Parametre	Bazal	3. gün	7. gün (22 hasta)
Apati olan (≥ 24)	89 (%96,7)	87 (%94,5)	19 (%86,3)

Tablo-19: Bazal, 3. ve 7. gün takiplerinde ortalama apati skorları

Parametre	Bazal	3. gün	7. gün (22 hasta)
Apati Skoru	55,7 \pm 14,5	54,9 \pm 14,4	49,8 \pm 15,8

5. TARTIŞMA:

Levofloksasin, alt solunum ve üriner sistem yolları gibi enfeksiyon hastalıkları nedenleriyle yaygın olarak kullanılan bir antibiyotiktir. Her ne kadar yan etki profili açısından güvenli olduğu belirtilse de literatürde QT mesafesinde uzama gibi EKG değişiklikleri, tendinopati ve aşil tendon rüptürü gibi kas iskelet sistemi bozuklukları, deliryum ve apati gibi bilinç durumunda değişiklikler bildirilmektedir. Diyabet, kronik böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalıklar gibi çok sayıda komorbiditesi bulunan ve bu nedenle çok sayıda ilaç kullanan geriatric olgularda levofloksasin tedavisinin ne kadar güvenli olduğu ile ilgili kuşklar bulunmaktadır. Bu nedenlerle, bu retrospektif çalışmada geriatric olgularda levofloksasin kullanımının güvenilirliğinin saptanması amaçlanmıştır.

Literatürde, florokinolonlarla ilişkili klinik olarak önemli advers ilaç etkileri şunlardır: QT aralığı uzatma, tendinit ve tendon kopması, nöbetler, anafilaksi, karaciğer hasarı ve karaciğer yetmezliğidir (18).

Geriatric olgularda levofloksasinin atılımında önemli rol oynayan böbrek gibi organ fonksiyonlarının azalması, dejeneratif koşullar, demans, kırılgnalık, ilaç etkileşimleri açısından risk oluşturan polifarmasi, kardiyovasküler hastalık gibi önemli komorbidite sıklığının fazla olması, bu olgularda levofloksasinin klinik olarak önemli yan etki riskinde artış yarattığı düşünülebilir. Literatürde geriatric popülasyonda florokinolonla ilişkili tendon bozukluklarının yüksek risk altında olduğuna dair kanıtlar vardır. Her ne kadar geriatric popülasyonda levofloksasinin kardiyak etkilerine yönelik literatürde çok fazla çalışma olmamasına rağmen geriatric olgularda QT intervali uzaması riskinde artış olabilir. Ayrıca, geriatric olgularda nöbet geçirme riski daha yüksektir; bu risk yaşla birlikte artar. Deliryum, apati gibi literatürde vaka bildiri şeklinde belirtilen olası levofloksasin nörotoksitelerinin geriatric olgularda başka nedenlere bağlanarak karıştırılması olasılığı da vardır.

Literatürde QTc uzaması ile çelişkili veriler mevcuttur. Çalışmaların bir kısmında levofloksasinin ortalama olarak 3-6 ms arasında istatistiksel olarak anlamlı QTc uzaması yaptığı belirtilirken (18,72,73,77,78) bir kısmında ise istatistiksel olarak anlamlı QTc uzaması yapmadığı belirtilmektedir (75,79,80,81). Literatürdeki çalışmaların çoğunda 65 yaş üstü ve kardiyovasküler hastalık öyküsü olan olgular

çalışmaya dahil edilmemiş olup literatürde kardiyovasküler riski yüksek hastaların dışlanmadığı geriatrik olguların incelendiği bir çalışma mevcuttur (82). Toplumsal kökenli pnömoni nedeniyle hastanede yatırılan, levofloksasin ya da moksifloksasin tedavisi alan 387 yaşlı hastanın yer aldığı bu çalışmada, levofloksasin kullanan grupta QTc uzamasına bağlı ventriküler aritmi gibi ritm bozukluğu sıklığı %5,1 bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 60 yaş üstü geriatrik olguların alındığı, kardiyovasküler hastalık öyküsü olan hastaların dışlanmadığı çalışmamızda hastaların 3. gün takiplerinde QTc değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı uzama mevcut olup 7. gün takiplerinde QTc uzaması istatistiksel olarak anlamlı görülmemiştir. Levofloksasin tedavisi altında ventriküler taşiaritmi açısından risk eşiği olarak belirtilen 500 ms QTc değerini ilk defa aşan hasta olmamıştır. Hiçbir hastada ventriküler aritmi gibi fatal aritmiler görülmemiştir. QTc değerlerindeki değişim oranları ile cinsiyet ve tedavi uygulama şekli arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda hastaların kalp atım hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır.

Tıp literatüründe yayınlanmış beş adet levofloksasin kaynaklı deliryum vakası vardır (10). Deliryum riskinin arttığı geriatrik olgulara ait literatürde sadece 83 yaşındaki bir hastada levofloksasin ile ilişkili deliryum geliştiği bildirilmiştir. Literatürde levofloksasinin deliryum riskini arttırdığı ya da azalttığı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. 60 yaş üstü geriatrik olguların alındığı, ileri derece demans gibi nörokognitif bozukluğu olan olguların dışlanmadığı çalışmamızda, hastalarda yeni bir deliryum gelişimi saptanmamıştır. Aksine tedavi öncesi 16 hastada deliryum gözlenirken levofloksasin aldıktan sonra 13 hastada deliryumun gerilediği saptanmıştır. Hastalardaki deliryum gerileme oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Deliryumun gerileme sebebinin etkili enfeksiyon kontrolü sağlanarak deliryum gelişme nedenlerinin ortadan kalkması olarak düşünülebilir.

Literatürde sadece bir hastada levofloksasinin apati gelişimine neden olabileceği şeklinde bir olgu bildirimini bulunmaktadır. (11) Literatürde apatinin, Alzheimer hastalığında ve amnestik bilişsel bozukluklarda yaygın bir nöropsikiyatrik semptom olduğu, yaşlanmakla sıklığının arttığı belirtilmiştir (82). 60 yaş üstü hastaların alındığı, nörokognitif bozukluğu olan hastaların dışlanmadığı çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak olgularda apati sık olarak bulunmakla beraber hiçbir hastada yeni bir apati gelişimi saptanmamıştır.

Klinik araştırmalarda levofloksasin ile nöbet oranı % 0.1-1 arasında değişmekle beraber klinik kullanımdaki gözlemler nöbet oranının %0,1 e daha yakın olduğuna işaret etmektedir. Özellikle elektrolit dengesizlikleri, önceden mevcut nöbet bozuklukları, nöbetlere yatkınlık getiren diğer durumlar, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi predispozan risk faktörleri ve nöbet riski artışı ile ilişkili olan ilaçların (NSAİİ'ler, teofilin) birlikte kullanılması ve yaşlı hastalarda kullanılmasından kaınıldığında, fluorokinolonların kullanımı ile nöbet riski muhtemelen çok düşüktür (9). Ancak geriatrik olgularda nöbet geçirme riski daha yüksektir; bu risk ilerleyen yaşla birlikte artar (83). Geriatrik olguların bulunduğu elektrolit bozuklukları, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi risk faktörlerinin dışlanmadığı çalışmamızda hiçbir hastada yeni nöbet gelişimi saptanmamıştır.

Nadiren de olsa, levofloksasin de dahil olmak üzere kinolonlarla kollajen hasarına bağlı tendinit ve tendon rüptürü bildirilmiştir. Florokinolonlar için tahmin edilen insidans oranları % 0.14 ila % 0.4 arasında değişmektedir. Florokinolone bağlı tendinit ve tendon rüptürü geliştirme riski, yaşlı hastalarda, genellikle 60 yaşın üzerindeki hastalarda ve kortikosteroid ilaçlar alan hastalarda yükselmektedir (15,16,17). 60 yaş üstü hastaların bulunduğu steroid gibi tendinopati riskini artıran ilaç kullanımının dışlanmadığı çalışmamızda hiçbir hastada tendinopati ve tendon rüptürü saptanmamıştır.

Çalışmamızın güçlü yönleri; levofloksasin tedavisi alan 60 yaş üstü hastaların seçiminde en az 3. gün parametreler bulunması dışında herhangi bir dışlama kriteri bulunmaması, demans ve kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditelerin dışlanmamış olması nedeniyle gerçek yaşam verileri açısından değerli olması gösterilebilir. Ancak 7. gün takip verilerinde eksiklikler olması, çalışmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ:

Florokinolonlar, çeşitli enfeksiyöz hastalıkların tedavisi için sık kullanılan bir ilaç sınıfıdır. Geniş spektrumlu ve hızlı bakterisit etkisi olan popüler ajanlardır. Çalışmamızın da desteklediği gibi geriatric olgularda levofloksasinin iyi tolere edildiği; QTc değerlerinde klinik olarak anlamlı uzama yapmadığı gibi gerek kardiyovasküler ve SSS yan etkileri, gerekse tendinopati açısından geriatric olgularda güvenli olarak kullanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca levofloksasinin oral biyoyararlanımının yüksek olması geriatric pratiğinde kullanım kolaylığı sağladığından önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Yaşlılarda ilaç kullanımında Güncel Sorunlar ve Çözüm Önerileri Çalıştayı (26-27 Mayıs 2015)
2. Cluff LE. Antimicrobial drugs and adverse drug reactions. *California Medicine*. 1972;117(5):65-66..
3. Herring, Ashley R., and John C. Williamson. "Principles of antimicrobial use in older adults." *Clinics in geriatric medicine* 23.3 (2007): 481-497.
4. Linder, Jeffrey A., et al. "Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002." *The American journal of medicine* 118.3 (2005): 259-268.
5. Ball P, Mandell L. Treatment of community-acquired respiratory tract infections. In: Hooper D, Rubinstein E, editors. *Quinolone antimicrobial agents*. Washington, DC: American Society of Microbiology Press, 2003: 227–43
6. King, Dana E., Robb Malone, and Sandra H. Lilley. "New classification and update on the quinolone antibiotics." *American family physician* 61.9 (2000): 2741-2748.
7. Ball, Peter. "Efficacy and safety of levofloxacin in the context of other contemporary fluoroquinolones: a review." *Current therapeutic research* 64.9 (2003): 646-661.
8. Levofloxacin (Levaquin) package insert. Raritan (NJ): Ortho-McNeil-Janssen, 2008
9. Bellon, Alfredo, et al. "Seizures associated with levofloxacin: case presentation and literature review." *European journal of clinical pharmacology* 65.10 (2009): 959.
10. Slobodin, G., Elias, N., Zaygraikin, N., Sheikh-Ahmad, M., Sabetay, S., Weller, B., & Odeh, M. (2009). Levofloxacin-induced delirium. *Neurological sciences*, 30(2), 159.
11. Armstrong, Melissa Jo, Susan H. Fox, and Connie Marras. "Improvement of apathy after levofloxacin treatment: an N-of-1 study." *The neurologist* 18.3 (2012): 146-148.
12. Park, Man Young, et al. "Analysis of relationship between levofloxacin and corrected QT prolongation using a clinical data warehouse." *Healthcare informatics research* 17.1 (2011): 58-66.
13. Kessler, David A., et al. "Introducing MEDWatch: a new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems." *Jama* 269.21 (1993): 2765-2768.
14. Hazell, Lorna, and Saad AW Shakir. "Under-reporting of adverse drug reactions." *Drug safety* 29.5 (2006): 385-396.
15. Fleisch, F., K. Hartmann, and M. Kuhn. "Fluoroquinolone-induced tendinopathy: also occurring with levofloxacin." *Infection* 28.4 (2000): 256-257.
16. Andriole, Vincent T. "The quinolones: past, present, and future." *Clinical Infectious Diseases* 41.Supplement_2 (2005): S113-S119.
17. Van der Linden, P. D., et al. "Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study." *Bmj* 324.7349 (2002): 1306-1307.

18. Liu, Hans H. "Safety profile of the fluoroquinolones." *Drug Safety* 33.5 (2010): 353-369..
19. Andriole, Vincent T. "The future of the quinolones." *Drugs* 58.2 (1999): 1-5.
20. King, Dana E., Robb Malone, and Sandra H. Lilley. "New classification and update on the quinolone antibiotics." *American family physician* 61.9 (2000): 2741-2748.
21. Blondeau, Joseph M. "A review of the comparative in-vitro activities of 12 antimicrobial agents, with a focus on five new 'respiratory quinolones'." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 43.suppl_2 (1999): 1-11.
23. Davis, Rick, Anthony Markham, and Julia A. Balfour. "Ciprofloxacin." *Drugs* 51.6 (1996): 1019-1074.
23. Jacobs, Michael R. "Drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: rational antibiotic choices." *The American journal of medicine* 106.5 (1999): 19-25.
24. Ulusoy S: Kinolonlar, Antimikrob Tedavi Bül 3:59 (1999).
25. Zhanel, George G., et al. "A critical review of the fluoroquinolones." *Drugs* 62.1 (2002): 13-59.
26. Owens Jr, Robert C., and Paul G. Ambrose. "Clinical use of the fluoroquinolones." *Medical Clinics of North America* 84.6 (2000): 1447-1469.
27. Hooper, David C. "Quinolone mode of action." *Drugs* 49.2 (1995): 10-15.
28. Öztürk, R. "Antibiyotiklerin etki mekanizmaları, antimikrobik ilaçlara karşı direnç gelişmesi ve günümüzde direnç durumu." *Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri, pratikte antibiyotik kullanımı sempozyumu, (2-3 Mayıs 1997)* (1997): 27-51.
29. Bilgehan, H. "Nonfermentatif Gram olumsuz Basiller." *Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakterioloji ve Bakteri Enfeksiyonları* 9 (1995): 161-178.
30. Erdem B. "Pseudomonaslar" Ustaçelebi Ş, Mutlu G, İzmir T, Cengiz AT, Tümbay E, Mete Ö, Temel ve klinik mikrobiyoloji, 1. basım. Ankara, Güneş kitabevi, 1999:551-557
31. Bilgehan H. "Fermantasyon yapmayan Gram olumsuz bakteriler" Klinik Mikrobiyolojik tanı, 2. Baskı; Ankara; Şafak matbaacılık, 1995:465-47
32. Cabral, Joo H. Morais, et al. "Crystal structure of the breakage–reunion domain of DNA gyrase." *Nature* 388.6645 (1997): 903.
33. Eroğlu L. Yeni antibiyotiklerin (sefuroksim eksetil, roksitromisin, azitromisin, siprofloksasin) farmakokinetik ve istenmeyen etki açısından özellikleri. *Klinik Dergisi* 1990; 3: 103-7.
34. Fillastre, J. P., et al. "Pharmacokinetics of quinolones in renal insufficiency." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 26.suppl_B (1990): 51-60.

35. Flor S. Pharmacokinetics of ofloxacin. An overview. *Am J Med* 1989; 87: 24S-30S.
36. Obson RA. The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. *Am J Med* 1992; 92: 22-25.
37. Stass, H., and D. Kubitza. "Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 43.suppl_2 (1999): 83-90.
38. Preston, Sandra L., et al. "Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials." *Jama* 279.2 (1998): 125-129.
39. Prof. Dr. Hakan ERDEM, Uzm. Dr. Emine GÜNAL, Kinolonlar İÇ HASTALIKLARI Dergisi 2014; 21: 69-85.
40. Malone, Rebecca S., et al. "Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 45.10 (2001): 2949-2954.
41. Montay, G., and J. Gaillot. "Pharmacokinetics of fluoroquinolones in hepatic failure." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 26.suppl_B (1990): 61-67.
42. Melli M. " Kinolonlar "Türkiye Klinikleri Farmakoloji Özel sayısı , 2004;2 (2): 154 –161
43. Mülazımoğlu L. Yeni Kinolonlar, Antimikrobik Kemoterapi Günleri, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Kemoterapi Derneği, 1999:30 – 4
44. Hooper DC, "Quinolones" . In MandelG.L, et al.Principles and Practise of Infectious Diseases, 6 th ed. NewYork:Churchill Livingstone; 2005:451-473.
45. Thomson, Christopher J. "The global epidemiology of resistance to ciprofloxacin and the changing nature of antibiotic resistance: a 10 year perspective." *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 43.suppl_1 (1999): 31-40.
46. Poole, Keith. "Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-negative bacteria." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 44.9 (2000): 2233-2241.
47. Hooper, David C. "Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance." *Emerging infectious diseases* 7.2 (2001): 337.
48. Poole, Keith. "Efflux-mediated resistance to fluoroquinolones in gram-positive bacteria and the mycobacteria." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 44.10 (2000): 2595-2599.
49. Hooper, David C. "New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance." *Clinical infectious diseases* 30.2 (2000): 243-254.
50. Martínez-Martínez, Luis, Alvaro Pascual, and George A. Jacoby. "Quinolone resistance from a transferable plasmid." *The Lancet* 351.9105 (1998): 797-799.

51. TAKANISHI, Quinolone Antibiotics for UTI's. Women's health in primary care G.C.(2000) Vol.3, No.6,409-410
52. ÖZTÜRK R., TABAK F., MERT A., AYGÜN G., ŞAHİN N., ACİCBE Ö., AKTUĞLU Y. Antibiyotikler ve Antimikrobiyal Profilaksi. İnfeksiyon Hastalıkları. İç Hastalıkları. Ed: İlicin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. Baskı (2003) s:2891-289.
53. Hooper, David C. "New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance." *Clinical infectious diseases* 30.2 (2000): 243-254.
54. Appelbaum, P. C., and P. A. Hunter. "The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives." *International journal of antimicrobial agents* 16.1 (2000): 5-15.
55. Hooper DC, Strahilevitz J: Quinolones, "Mandell GL, Bennett J, Dolin R (eds): Principles and Practices of Infectious Diseases, (2010) s.487-510.
56. Van Bambeke, Françoise, et al. "Quinolones in 2005: an update." *Clinical Microbiology and infection* 11.4 (2005): 256-280.
57. Oliphant, Catherine M., and Gary M. Green. "Quinolones: a comprehensive review." *American family physician* 65.3 (2002): 455-464.
58. Malangoni, Mark A., et al. "Randomized controlled trial of moxifloxacin compared with piperacillin–tazobactam and amoxicillin–clavulanate for the treatment of complicated intra-abdominal infections." *Annals of surgery* 244.2 (2006): 204.
59. Blondeau, Joseph M., and Bayan Missaghi. "Gemifloxacin: a new fluoroquinolone." *Expert opinion on pharmacotherapy* 5.5 (2004): 1117-1152.
60. Sercan ULUSOY, 1986'dan 2010'a kinolonlar ANKEM Derg (2010);24(Ek 2):96-100.
61. Blayac, J. P., D. Hillaire-Buys, and V. Pinzani. "Fluoroquinolones and anaphylaxis." *Therapie* 51.4 (1996): 417.
62. Johannes, Catherine B., et al. "Incidence of allergic reactions associated with antibacterial use in a large, managed care organisation." *Drug safety* 30.8 (2007): 705-713.
63. Park-Wyllie, Laura Y., et al. "Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults." *New England Journal of Medicine* 354.13 (2006): 1352-1361.
64. Mohr, John F., et al. "A retrospective, comparative evaluation of dysglycemias in hospitalized patients receiving gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, or ceftriaxone." *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 25.10 (2005): 1303-1309.
65. Ge, Tian-Fang, et al. "Gatifloxacin affects GLUT1 gene expression and disturbs glucose homeostasis in vitro." *European journal of pharmacology* 573.1-3 (2007): 70-74.

66. AYGÜN, G. Kinolonlar. Antibiyotikler II. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri. Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinlerde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi (2002). No:31 s:39-54
67. Owens Jr, Robert C., and Paul G. Ambrose. "Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones." *Clinical infectious diseases* 41.Supplement_2 (2005): S144-S157.
68. Sanguinetti, Michael C., et al. "A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel." *Cell* 81.2 (1995): 299-307.
69. Falagas, Matthew E., Petros I. Rafailidis, and Evangelos S. Rosmarakis. "Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy." *International journal of antimicrobial agents* 29.4 (2007): 374-379.
70. Kang, Jiesheng, et al. "Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG." *Molecular pharmacology* 59.1 (2001): 122-126.
71. Iannini, Paul B., and Iulia Circiumaru. "Gatifloxacin-induced QTc prolongation and ventricular tachycardia." *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 21.3 (2001): 361-362.
72. Akita, Megumi, et al. "Comparative assessment of prurifloxacin, sparfloxacin, gatifloxacin and levofloxacin in the rabbit model of proarrhythmia." *The Journal of toxicological sciences* 29.1 (2004): 63-71.
73. Nykamp, Diane L., et al. "QTc prolongation associated with combination therapy of levofloxacin, imipramine, and fluoxetine." *Annals of Pharmacotherapy* 39.3 (2005): 543-546.
74. Taubel, Jorg, et al. "Levofloxacin can be used effectively as a positive control in thorough QT/QTc studies in healthy volunteers." *British journal of clinical pharmacology* 69.4 (2010): 391-400.
75. Tsikouris, James P., et al. "Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses." *Annals of noninvasive electrocardiology* 11.1 (2006): 52-56.
76. Van Bambeke, Françoise, and Paul M. Tulkens. "Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin." *Drug safety* 32.5 (2009): 359-378.
77. Noel, Gary J., et al. "Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses." *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 73.4 (2003): 292-303.
78. Noel, Gary J., et al. "Measuring the effects of supratherapeutic doses of levofloxacin on healthy volunteers using four methods of QT correction and periodic and continuous ECG recordings." *The Journal of Clinical Pharmacology* 44.5 (2004): 464-473.

79. Morganroth, Joel, et al. "A randomized trial comparing the cardiac rhythm safety of moxifloxacin vs levofloxacin in elderly patients hospitalized with community-acquired pneumonia." *Chest* 128.5 (2005): 3398-3406.
80. Lu, Zhiqiang Kevin, et al. "Cardiac risks associated with antibiotics: azithromycin and levofloxacin." *Expert opinion on drug safety* 14.2 (2015): 295-303.
81. Makaryus, Amgad N., et al. "Effect of ciprofloxacin and levofloxacin on the QT interval: is this a significant" clinical" event?." *Southern medical journal* 99.1 (2006): 52-56.
82. Guercio, Brendan J., et al. "Apathy is associated with lower inferior temporal cortical thickness in mild cognitive impairment and normal elderly individuals." *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 27.1 (2015): e22-e27.
83. Hauser, W. Allen, John F. Annegers, and Leonard T. Kurland. "Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984." *Epilepsia* 34.3 (1993): 453-458.