



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**ORAL MOKSİFLOKSASİN BAŞLANAN HASTALARDA HOLTERDE
KARDİYAK ARİTMİ İNSİDANSININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ç. Olgun ÇELİK

Ankara-2014



1993
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**ORAL MOKSİFLOKSASİN BAŞLANAN HASTALARDA HOLTERDE
KARDİYAK ARİTMİ İNSİDANSININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ç. Olgun ÇELİK

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Aylin YILDIRIR

Ankara-2014
**ORAL MOKSİFLOKSASİN BAŞLANAN HASTALARDA HOLTERDE
KARDİYAK ARİTMİ İNSİDANSININ ARAŞTIRILMASI**

1. GİRİŞ

Florokinolon grubu ilaçlardan olan moksifloksasin toplum kökenli pnömoniler, bronşit alevlenmeleri, genitoüriner sistem hastalıklar, diğer alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu ilaç grubunda yer alan moksifloksasinin az da olsa QT/QTc uzamasına sebep olduğu bilinmektedir (1,2). Moksifloksasin dışında pek çok antipsikotik ilaçlar (pimozid, sertindol, ziprasidon, ketiyapin, haloperidol, thioridazin) (1,4,3), antihistaminikler (astemizol, terfenadin) (3) antimikrobiyal/antimalariyal (eritromisin, ketokonazol, klorokin, halofantrin) (4,5) ilaçların da kardiyak repolarizasyon süresini uzatarak QT yi uzattığı bilinmektedir. Uzamış QT varlığında ölümcül olabilecek ventriküler taşikardi (1), torsades de pointes (4, 6) gibi kardiyak aritmiler ve kardiyak arrest gelişmesi riski vardır. Moksifloksasinin QT/QTc üzerine etkisi geri dönüşümlü ve doz bağımlı olup zayıf bir şekilde hızlı aktive olan rektifiye edici potasyum kanal blokajı IKr (16) veya HERG potasyum kanalları (8) ile sağlanır. Moksifloksasinin indüklediği QTc değişikliklerinin tahmin edilebilirliği nedeni ile faz 1 QT/QTc çalışmalarında moksifloksasin pozitif kontrol grubu olarak kullanılmıştır (9, 10).

Her ne kadar moksifloksasin kullanımı ile QT/QTc uzaması hakkında bilgiler edinilmiş olsa da moksifloksasinin kullanımına bağlı olarak kardiyak olay insidansında artışla ilgili prospektif çalışmalarda bir kanıt yoktur (2,11-15). QTc uzaması ile ilişkili olduğu bilinen moksifloksasinle ilgili olarak daha önceden yapılan toplum temelli retrospektif bir çalışmada kardiyak ciddi aritmi ile ilgili olarak artış olduğu gösterilmiştir. İlginç bir şekilde moksifloksasin, levofloksasin ve siprofloksasin verilen sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada bu florokinolonların QTc üzerine etkileri ile kardiyak disritmiler arasında bir ilişki gösterilememiştir (16).

Oral moksifloksasin ile ilgili yan etkiler bilinmekle birlikte kardiyak yan etki profili açısından QT/QTc üzerine olgu sunumları ve deneysel çalışmalar dışında Holter ve EKG kullanarak saptanabilmiş ritim bozukluklarının sıklığı konusunda yetersiz veri bulunmaktadır.

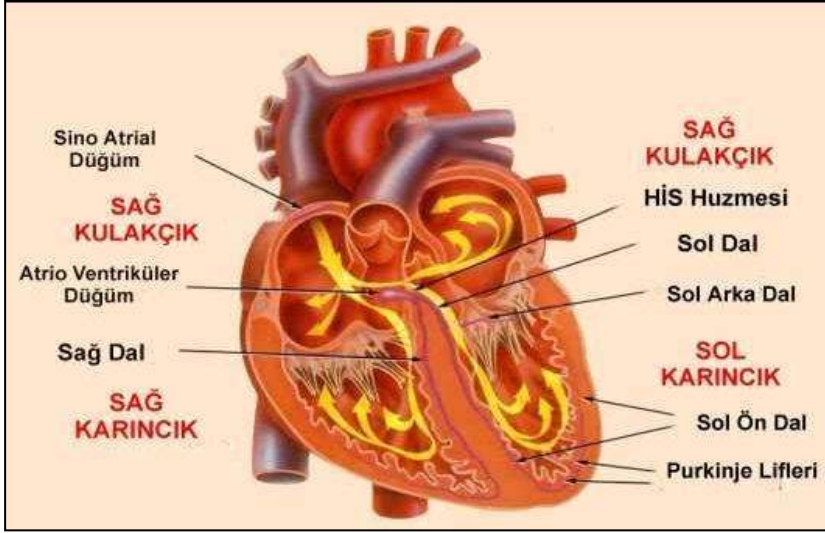
Bu prospektif kesitsel çalışmada amaç; dışlama kriterleri dahilinde üst solunum yolu enfeksiyonu, toplum kökenli pnömoni ve/veya akut alevli bronşit nedenli yeni başlanan oral

moksifloksasin kullanımının, EKG ve Holter kullanılarak kardiyak aritmi insidansı üzerine etkilerini değerlendirmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Aritmi Tanımı Ve Temel Bilgiler

Aritmi, kalp ritminin düzensizleşmesi, yani anormal kalp ritmidir. Diğer bir deyişle ritim bozukluğu, düzensiz kalp atışı anlamına gelir. Aritmi anormal hızlı (taşikardi), anormal yavaş (bradikardi) olabilir. Aritmiler normal, hızlı veya yavaş kalp hızındayken kendi içinde bir düzeninin olabileceği gibi tamamen düzensiz de olabilir (Şekil 2.1).



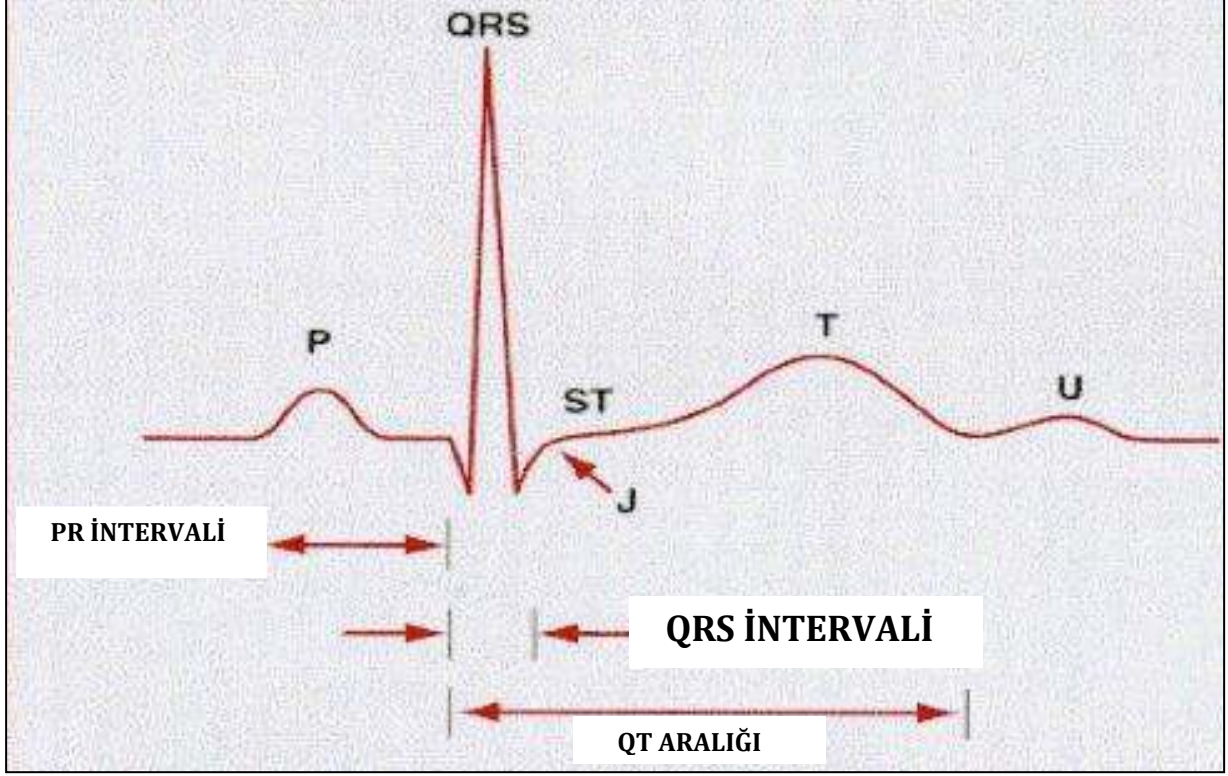
Şekil 2.1 Kalbin normal ileti sistemi

EKG’de normal sinüs ritmi düzenli P, QRS ve T dalgaları ile karakterizedir.

AV intervali, elektrokardiyografi ile ölçülen, atrial sistol ve ventriküler sistol başlangıçları arasındaki zamandır.

PR intervali, elektrokardiyografide P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan süredir.

QT aralığı, elektrokardiyografide QRS kompleksi başından T dalgası sonuna kadar geçen süredir. Ventriküllerdeki elektrik aktivitesinin toplam süresini verir. Uzaması ventriküler erken atım olasılığını artırır (**Şekil 2.2**).



Şekil 2.2 Normal EKG Parametreleri. P dalgası: atriyum depolarizasyonu, PR intervali: atriyal depolarizasyonun başlangıcından ventrikül depolarizasyonuna kadarki süre, QRS dalgası: ventrikül depolarizasyonu, J noktası: izoelektrik hat, ST segmenti: ventrikül depolarizasyonunun repolarizasyona kadarki tüm miyokarda dağılım süresi, T dalgası: ventrikül repolarizasyonu, U: ventrikül hiperpolarizasyonu

Taşikardiler genel olarak çarpıntı, kuş kanat çırpması, tekerlek yuvarlanması, göğüste vuruntu veya pırpır hissi şeklinde hissedilir. Bradikardiler genel olarak baş dönmesi, fenalık hissi, bayılma, nabız yavaşlaması, yorgunluk, halsizlik veya güçsüzlük olarak tanımlanır. Eğer taşikardi yada bradikardilerde ritm kendi içinde düzensizse yukarıdaki hislerin yanında hem kalp atımlarındaki düzensizlik hem de nabızdaki düzensizlik hissedilir. Bazı aritmiler basit ve önemsiz olabilirken bazıları korkutucu ve ölümcül olabilir. Ani kardiyak ölüme yol açabilir.

Ani kardiyak ölüm sebeplerinden koroner arter hastalığı olguların yaklaşık %80’inde ölümcül aritmilerin nedeni olarak düşünülmektedir (17). Sonra sırasıyla kardiyomyopatiler, kardiyak kanalopatiler (uzun QT sendromları, ilerleyici kardiyak ileti defekti, idiyopatik hasta sinüs sendromu, ailesel atrial fibrilasyon, katekolaminerjik polimorfik ventrikül taşikardisi, kısa QT sendromları, Brugada sendromu, idiyopatik ventriküler fibrilasyon, erken repolarizasyon sendromu) ve diğer nedenler (koroner arter anormallikleri, kalbin inflamatuvar, infiltratif, neoplastik ve dejeneratif hastalıkları, kalp kapak hastalıkları, mitral valv prolapsusu, aort ve mitral kapak endokarditi, konjenital kalp hastalığı, Wolff-Parkinson-White Sendromu (WPWS), disekan aort anevrizması, toksik/metabolik bozukluklar, venöz dönüş ile mekanik ilişkili durumlar, künt göğüs travması, aşırı fiziksel aktivite sırasında ani ölüm) yer almaktadır.

Aritmi mekanizmalarının açıklanması için öncelikle kalbin normal impuls iletiminin ve aksiyon potansiyelinin oluşumunun iyi bilinmesi gerekir.

2.1.1. Kalbin Aksiyon Potansiyelinin Oluşumu Ve Fazları

İçe doğru akımlar:

Aksiyon potansiyeli oluşumunda rol oynayan I_{Na} ve I_{Ca} ile aynı zamanda pacemaker akım olarak adlandırılan I_f akımı önemli içe doğru akımlardır.

I_{Na} ; Tetradoksine duyarlı voltaj bağlantılı Na^+ akımıdır.

I_{Ca} ; L tipi ve T tipi olmak üzere iki tiptir. Asıl fonksiyonel olarak anlamlı olan L tipi I_{Ca} kanalı akımı sinoatrial ve AV nod dokusunda faz 0 depolarizasyonundan ve yayılımından ayrıca atrial, His-Purkinje ve ventrikül hücrelerinin platosundan sorumludur. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salımının asıl tetikleyicisidir.

I_f akımı hiperpolarizasyonla aktive olur ve Na, K tarafından taşınır. Sinüs düğümünde faz 4 diyastolik depolarizasyonu oluşturur.

Dışa doğru akımlar:

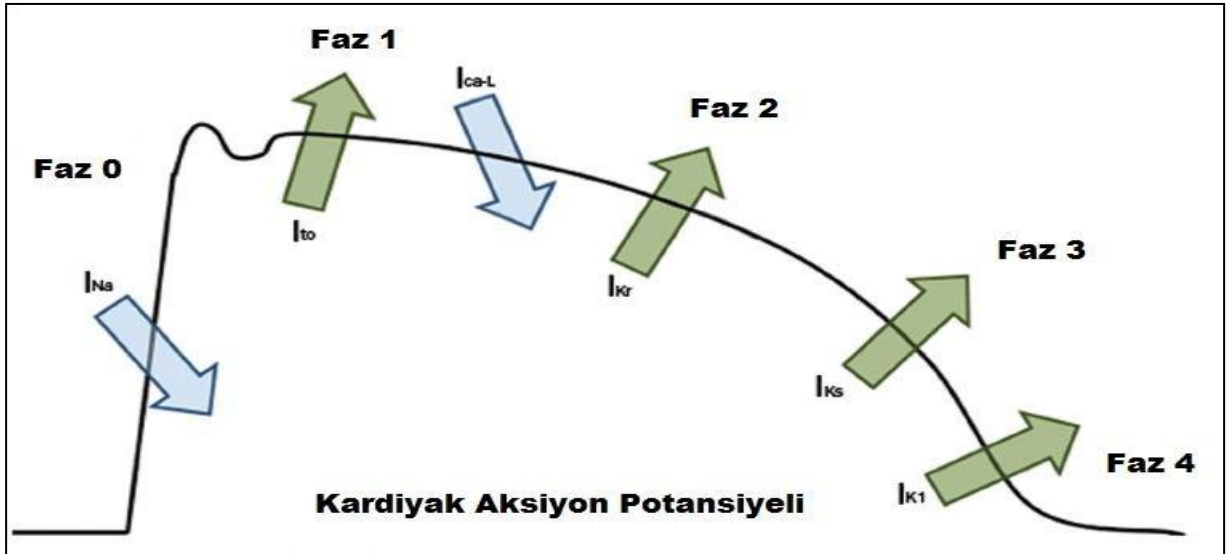
I_{to1} ; voltaj bağlantılı kanallardan dışa doğru geçici K^+ akımıdır. 4-aminopiridin ile bloke

olur ve faz 1 repolarizasyon süresinin belirlenmesini sağlar.

I_{to} ($I_{Cl,Ca}$) ; Cl^- iyonlarıyla gerçekleşen 4-aminopiridine dirençli dışa doğru geçici akım olup hücre içi kalsiyum yükselmesi ile aktive olur. Faz 1 repolarizasyon süresinin belirlenmesini sağlar. Ayrıca aşırı Ca^{2+} yükü koşullarında spontan geçici içe akıma neden olur.

I_K ; K^+ akımı voltaj bağımlı gecikmiş düzenleyici K^+ kanalı yoluyla taşınır. Hızlı (I_{Kr}) ve yavaş (I_{Ks}) bileşenlere sahiptir. Aksiyon potansiyeli süresinin belirlenmesinde önemli rol oynar.

I_{K1} ; İçe doğru düzeltici, voltaj bağımlı K^+ akımı His-Purkinje ve ventrikül hücrelerinde istirahat membran potansiyelinin korunmasından sorumludur (18) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3 Aksiyon potansiyeli oluşumu, kardiyak miyositlerdeki aksiyon potansiyeli fazları ve hücre içine ve dışına olan akımlar.

I_N : Na akımı, **I_{Ca}** : L-tipi Ca akımı, **I_{to}** : Dışa doğru geçici K akımı, **I_{Kr}, I_{Ks}** : Gecikmiş düzenleyici K akımının hızlı ve yavaş komponentleri, **I_{K1}** : İçe doğru düzeltici K akımı.

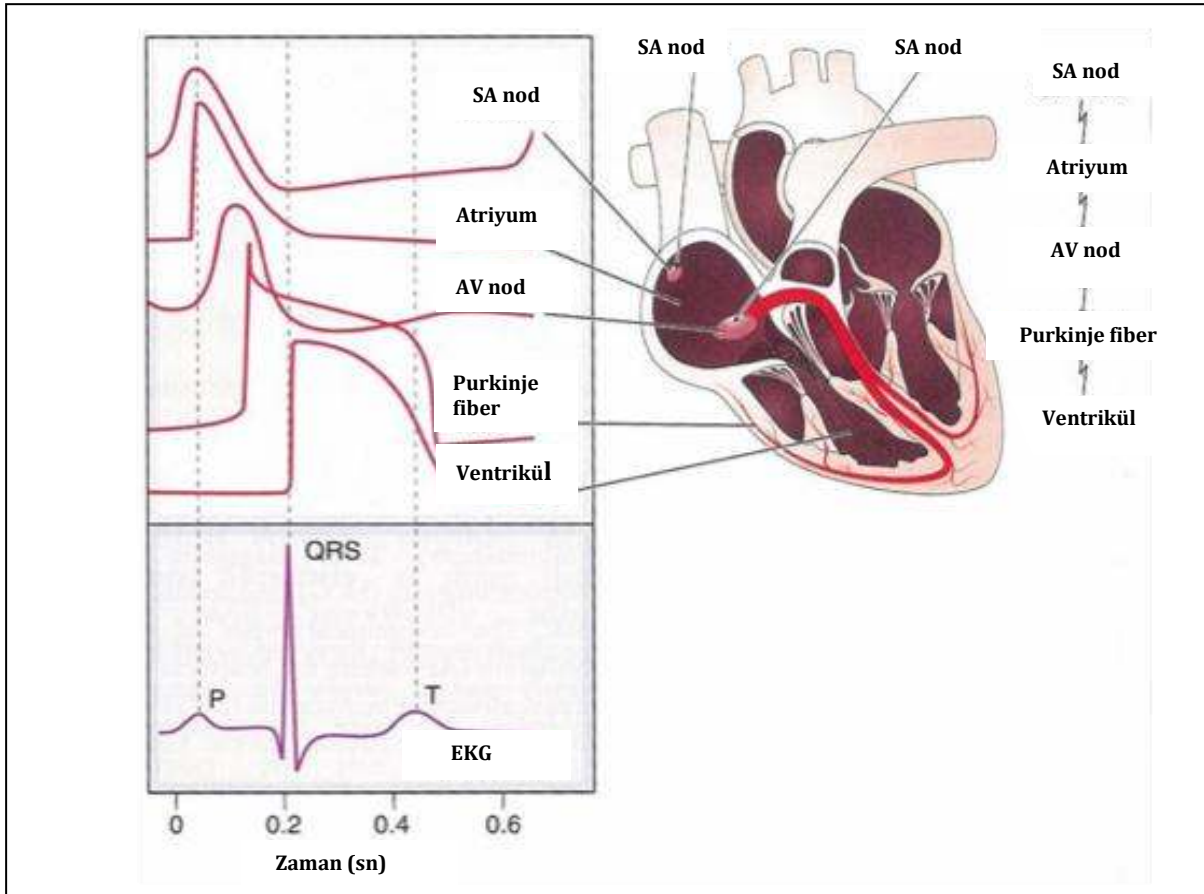
Faz0-Yüksek veya Hızlı Depolarizasyon; kardiyak aksiyon potansiyeli yükselişi membranın Na^+ a iletkenliğindeki ani artışıyla birlikte membran Na^+ elektrodu gibi davranır ve Na^+ denge potansiyeline doğru hareket eder.

Faz 1-Erken Hızlı Repolarizasyon; kısmen I_{Na} 'nın inaktivasyonu ve eşlik eden şiddetli dışa akımın aktivasyonu nedeniyle membran hızla ve geçici olarak yaklaşık 0 mV' ye (erken çentik) repolarize olur.

Faz 2-Plato; K^+ ve Cl^- iyonlarıyla sağlanan dışa akım ile $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ değişim pompasıyla ve açık L tipi Ca^{2+} ile sağlanan içe doğru akım arasındaki yarışma ile plato korunur.

Faz 3-Nihai Hızlı Repolarizasyon; pozitif yüklerin hücre içine akımında azalma ile birlikte zamana bağımlı I_{Ca} L inaktivasyonu ve gecikmiş düzeltici K^+ akımının yavaş ve hızlı bileşenlerinden (I_{Ks} , I_{Kr}) ve içe doğru düzeltici K^+ akımlarından (I_{KI} , I_{K} , ACh) oluşan repolarizan K^+ akımlarının aktivasyonu ile pozitif yükler hücre dışına hareket eder.

Faz 4-İstirahat Membran Potansiyeli; açık I_{K1} ile dışa potasyum akımı ve Na-K pompası ile hücre içi K^+ konsantrasyonu yüksek Na^+ konsantrasyonu düşük kalır.



Şekil 2.4 : Kalpte normal uyarı iletim sırası ve EKG' de eşzamanlı gösterimi

2.1.2 Aritmi Mekanizmaları

Otomatik ritimler (Latent Escape Pacemakerlar)

Normalde kalp sinüs ritminde iken kalbin diğer ritm oluşturan atrium, AV nod, his demeti ve purkinje hücreleri baskılanır. Sinüs hızı azaldığında veya bu latent uyarı bölgelerinin hızı arttığında otomatik aritmiler ortaya çıkarlar. Sinüs Nodu 60-100 vuru/dk, atrium 60-80 vuru/dk, AV kavşak 40-60 vuru/dk, AV kavşak distali ve ventrikül kas hücreleri 20-40 vuru/dk hızda uyarı çıkarma potansiyeline sahiptirler (Şekil 2.4).

Normal kalp dokusu iletim ve refrakter dönem açısından homojendir. Uyarı sinüsten çıkıp purkinje sistemine ulaştığında ventrikülün düzenli depolarizasyonunu sağlayarak sonlanır. Dokuların tümü depolarize olduğundan aktive olacak doku kalmadığı için kendiliğinden söner.

Aritmilerin oluşum mekanizmaları

1. Kalp atımlarının gecikmesi sonucu ektopik atımların tetiklenmesi (hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonu anormal artarsa).
2. Kısmi iletim bozukluğu sonucu reentry (hücre nekrozuna bağlı iletim bloğu ve ters yönde iletim oluşması sonucu). Bu durumda uyarı ters yönde ilerleyerek iletim yoluna tekrar girer ve ektopik atıma neden olur.
3. Ektopik pacemaker aktivitesi (sempatik sistem artırır).
4. Kalp bloğu (AV nodu veya ventriküler iletim sisteminde hasar nedeniyle).
5. Aritmi tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar aritmiye neden olabilir.

2.2 Aritmi Tanı Yöntemleri

2.2.1 Elektrokardiyografi (EKG)

Aritmi tanısını koymada en çok faydanılan tetkik elektrokardiyografi (EKG)'dir. EKG genel olarak kalbin elektriki sistemi ve aritmiler hakkında ön bilgi verir.

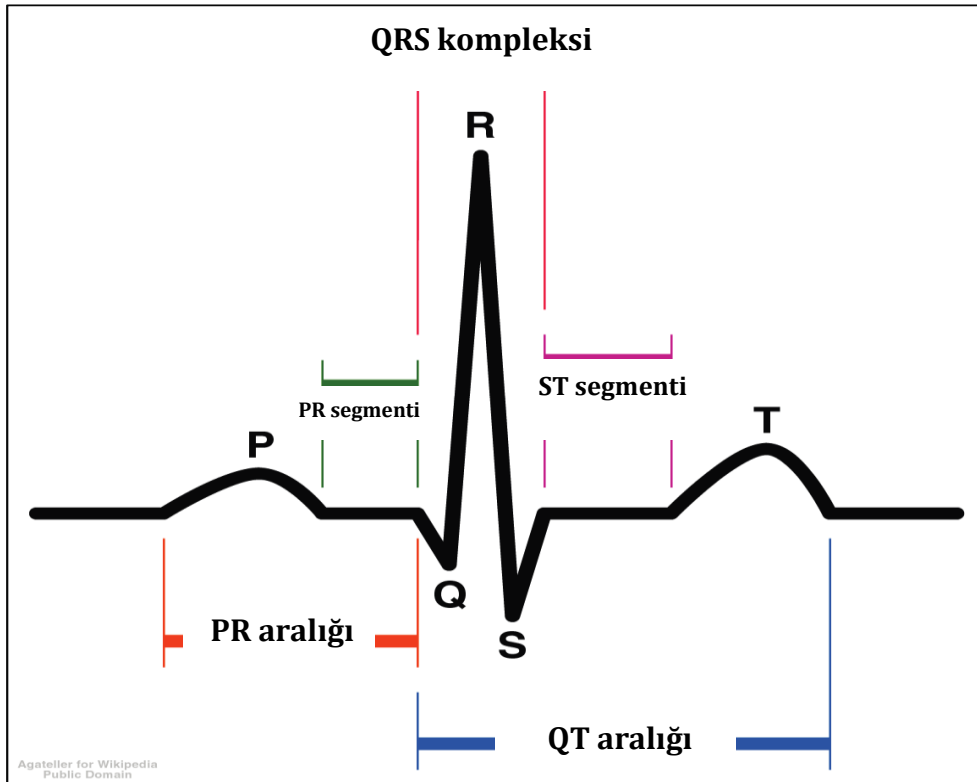
Aritmi şüphesi ile başvuran bir hastada EKG tamamen normal olabileceği gibi mevcut aritmiyi

de yakalayabilir. Ancak EKG' de hiç bir aritmi bulgusuna rastlanılmaması hastanın aritmisi olmadığından olabileceği gibi aritmisi olsa da o esnada yakalanamadığından da kaynaklanabilir, dolayısıyla aritmeyi ekarte ettirmez.

Eğer EKG normal olmasına rağmen aritmiden şüpheleniliyorsa 24 saat boyunca kalp ritmini ölçen Holter cihazının takılması gerekir. Holter cihazları en az 24 saat hastanın üzerinde kalacağından bu süre içerisinde aritmileri tespit etme ihtimali daha yüksektir. Holter ile mevcut aritmilerin günlük yaşantı esnasında nasıl süregeldiği ve aritmilerin semptomlarla ilişkisi olup olmadığı gösterilebilir. 7 elektrodla 3 kanal üzerinden 24 saatlik kayıt yapılır. Aritmi tespiti için 24 saatlik süre eğer yeterli değilse istenen kalp ritm kayıtları için uzun süreli Holter cihazları veya event-loop recorder, transtelefonik EKG gibi olay kaydedici cihazlar kullanılır.

2.2.1.a QT Aralığı / Düzeltilmiş QT Aralığı (QTc) Hesaplaması

QT aralığı, ventriküler depolarizasyonun başlamasından, repolarizasyonun bitimine kadar olan süreyi yansıtır. Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan süre QT aralığı olarak adlandırılır (19,20) (Şekil 2.5). Erişkinlerde 0,35 ile 0,44 sn arasında değişir. QT aralığı her derivasyonda o lokalizasyona uyan ventriküler miyokardın elektriksel aktivasyon ve istirahat toplam süresini verir, kalp hızı ile ters orantılı olarak değişir. Kalp hızının artması QT aralığının kısalmasına neden olurken kalp hızının azalması QT aralığının



uzamasına
neden olur.
Bu nedenle
çeşitli
formüllerle
kalp hızına
göre

düzeltiler. Bazzet tarafından 1920 yılında tanımlanan formüle göre düzeltilmiş QT aralığı (QTc) , QT aralığının RR aralığının kareköküne bölünmesi ile elde edilir (21).

Şekil 2.5: Normal elektrokardiyogram ve QT aralığı

Bazzet Formülü

$$QTc = QT / \sqrt{RR}$$

Fridericia Formülü

$$QTc = QT / \sqrt[3]{RR}$$

Bazzet formülü yüksek kalp hızlarında yeterli düzeltmeyi yapamadığı için, Friedrich formülü de kullanışlı olmadığından yeni bir formül (Hodges formülü) önerilmiş ve bu formül günümüzde giderek daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır (22).

Hodges Formülü

$$QT_c = QT + 1.75(Hız - 60)$$

QT aralığı; elektrolit bozuklukları, iskemi, bazı ilaçlar, aritmiler, konjenital uzun QT sendromları, santral sinir sistemi hastalıkları ve kalp hızı değişiklikleri gibi nedenlerle değişebilir. QT aralığında uzama miyokart enfarktüsünden sonra gelişebilecek aritmilerin ve kötü prognozun tahmininde de rol oynar. Diyabetik hastalarda da otonom nöropatiye bağlı QT aralığı uzamaktadır (23).

2.2.1.b QT Dispersiyonu Ve Klinik Önemi

12 derivasyonlu EKG’de en uzun ve en kısa QT aralıkları arasındaki farka QT dispersiyonu (QTd); eğer düzeltilmiş QT aralıkları kullanılırsa da düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) denir.

$$QT_d = QT_{max} - QT_{min}$$

$$QT_{cd} = QT_{cmax} - QT_{cmin}$$

İlk kez 1985’te Campebell ve arkadaşları tarafından EKG’ de farklı derivasyonlarda saptanan QT aralıkları arasında fark olduğu gösterilmiş (24) ve 1990 yılında bu fark Day ve arkadaşları tarafından QT dispersiyonu olarak tanımlanmıştır (25). QT dispersiyonundaki artış, non uniform ventrikül repolarizasyonunu gösterir ve bu da malign ventriküler aritmi oluşumuna zemin hazırlar. QT dispersiyonu ne kadar fazla ise ventrikül repolarizasyon homojenitesi o kadar azdır ve ventriküler instabilite o kadar fazla demektir (26). Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon toplam zamanının homojenitesinin aritmilere karşı koruyucu olduğuna inanılmaktadır. Ventriküllerin farklı bölgelerindeki homojen olmayan ileti hızları veya repolarizasyon, reentri mekanizmasıyla ciddi ventriküler aritmilere, dolayısıyla da ani kalp ölümüne sebep olabilir (26). Miyokardiyal iskeminin veya ventriküler dilatasyonun sebep olduğu yama tarzındaki fibroz dokular heterojen ventrikül repolarizasyonuna neden olur. QT

dispersiyonunun, periferik damar hastalığında, dilate ve hipertrofik kardiyomiyopatide, hipertansiyonda ve son dönem böbrek hastalarında artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (26).

2.2.2 Event Recorder, Loop Recorder Ve Transtelefonik EKG Sistemi:

- **Event Recorder:** 1 ay süreyle sadece semptom anında düğmeye basıldığı zamanki olayları kaydeder (olay kaydedici).
- **Loop Recorder:** 8 gün süreyle tek kanal üzerinden devamlı, otomatik kayıt alıp loop hafızada depolar.
- **Transtelefonik EKG:** 1 gün – 1 ay süreyle hem anlık hemde hafızadaki olayları telefon aracılığıyla gönderir. 1 günden 1 aya kadar 3 kanal üzerinden tüm olayları ve ayrıca semptom anında vurgulanan olayları otomatik kayıt yapar ve loop hafızada depolar. Diğer taraftan kaydettiği her olayı anında transtelefonik olarak telefon aracılığı ile merkeze e-mail yollar, oradan da doktorun ofisine mail adresine aktarır.

2.2.3 Holter (*Holter elektrokardiyografi (EKG)*)

Klinik yararı uzun süreli kayıt yapılabilmesidir. Aritmi tanısı koymak, semptom ile aritmi ilişkisini belirlemek, aritmi tedavisinin etkinliğini değerlendirmek, sessiz iskemi tanısı koymak en sık kullanım endikasyonlarını oluşturur. Son yirmi yıl içinde bu endikasyonlar arasına sempatik ve parasempatik uyarı yükünün dengesini inceleme olanağı sağlayan kalp hızı değişkenliği (KHD) ve QT dinamisitesi de eklenmiştir. Holter EKG ile 24-72 saatlik kayıtlar alınabilir.

Senkop hastalarının değerlendirilmesinde Holter çok sık kullanılan bir tetkiktir. Buna karşın ancak hastaların %4'ünde klinik korelasyon gösteren aritmiye rastlanmaktadır. Tamamen normal ya da negatif Holter sonucu ise aritminin yakalanması kadar faydalıdır. Anormal sonuç için gerekli kriterlerin yokluğu veya monitörizasyon sonucu izlenen aritmiler için bilinen altın standartların olmaması nedeniyle Holterin aritmik senkopu saptamada spesifitesi ve sensitivitesi bilinmemektedir. Zorluk senkop ve aritmi ilişkisinin ortaya konabilmesindedir. Ancak > 2 sn sinüzal duraksama, ileri derecede AV blok, süresiz VT atakları ciddiye alınmalıdır.

Ayrıca yapılacak olan kan testleri ile kan elektrolit düzeyleri, tiroid hormonları ve kan sayımları aritmi tanısını ve nedenlerini araştırmada faydalı olacak testlerdir.

Efor testi yapılarak efora nabız cevabı, efor ile aritminin tetiklenip tetiklenmediği ve hastanın efor kapasitesi incelenebilir. Ekokardiyografiyle (EKO) kalbin yapısal durumu incelenir ve sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi alınır. Aritmi tanısı olan hastalarda zaman zaman kalp kateterizasyonu ve koroner anjiyografiye de başvurulur kalp boşluklarının fonksiyonları ve koroner arterlerin durumu hakkında bilgi edinilir. Bu tetkiklerle beraber ileri tetkik için gerektiğinde kalbin elektriksel fonksiyonu hakkında bilgi almak üzere elektrofizyolojik çalışma (EPS) yapılabilir. Ancak bu sırada hastaya özgü değişiklikler yapmak, bazı basamakları atlamak veya sırasını değiştirmek her zaman için hastayı değerlendiren hekimin insiyatifindedir.

2.3 Ventriküler Aritmi Nedenleri

2.3.1 Ventriküler Aritminin Kalple İlgili Nedenleri:

- Koroner kalp hastalığı (iskemik kalp hastalığı), kalp krizi (akut veya geçirilmiş miyokart enfarktüsü) veya genel olarak ateroskleroz
- Doğumsal kalp hastalığı (Uzun QT sendromu, Brugada sendromu...)
- Kardiomiyopati gibi kalp yapısının veya fonksiyonlarının bozulması
- Kapak hastalığı (Mitral yetersizliği, mitral darlığı, aort darlığı...)
- Kalp yetersizliği
- İlaçların etkisi

2.3.2 Ventriküler Aritminin Kalple İlgili Olmayan Diğer Nedenleri:

- Sigara
- Alkol tüketimi
- Kafein tüketimi (aşırı miktarda çay ve kahve, çikolata, koka kola ve enerji içecekleri)
- Uykusuzluk
- Ciddi stress

- Öksürük, soğuk algınlığı gibi gribal infeksiyonlar
- Elektrolit bozuklukları
- Hipertroidi
- Reflü özofajit
- İlaçlar
- Uyuşturucu ve madde kullanımı (Kokain, esrar gibi)

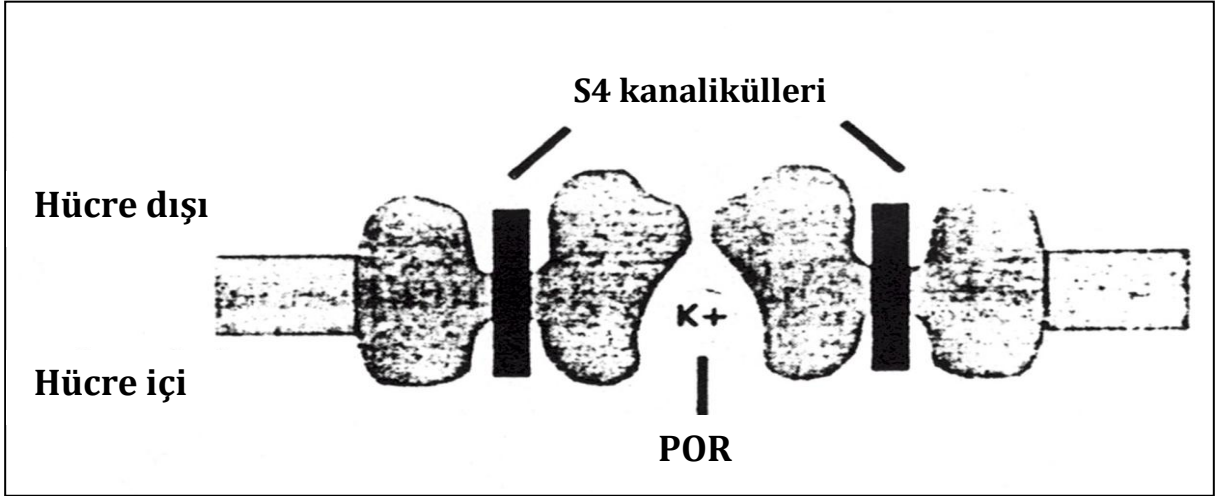
Aritmisi olan hastalar koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalıkları, kalp yetersizliği yönünden muhakkak incelenmelidir. Özellikle gençlerde aritminin nedenleri arasında araştırılması gerekenlerden biri herhangi bir kalp hastalığının olup olmamasıdır. Bunun dışında herhangi bir ilaç kullanımı, madde bağımlılığı, kafeinli veya enerji veren içecekler, stres gözden kaçırılmamalıdır.

2.3.4 Uzun QT Sendromu (LQTS)

Ailesel uzun QT sendromu prevalansı %0.3-0.5 olan nadir bir hastalıktır **(27-28)**. Uzun QT intervali (QTc; erkek hastalarda ≥ 440 ms, kadın hastalarda ≥ 460 ms) ile karakterize, T dalga anormallikleri ve Torsades de Pointes'i de içeren bir polimorfik ventriküler aritmi ile ilişkili sendromdur.

Klinik prezentasyon oldukça değişkendir. Subklinik formlardan senkop ve ani kardiyak ölüme (AKÖ) kadar değişen geniş bir yelpazeye sahiptir **(30)**. Semptomların başlangıcı genelde hayatın ilk iki dekatındadır. QT uzamasının derecesi hem başlangıç hem de rekürren olayların her ikisi için de oldukça güvenilir bir prediktördür. QTc ≥ 500 ms intervali bulunan hastalar en yüksek riske sahip hastalardır **(31)**. Moleküler genetik çalışmalarda kardiyak repolarizasyonu kontrol eden iyon kanalı proteinlerini kodlayan genlerde mutasyonlar saptanmıştır **(29)**. Mutasyonlar sonucunda çoğu durumda ya Na ya da K iyon kanalları etkilenmiş olup Na'un içeri girişinde artma veya K'un hücre dışına çıkışında azalma ile sonuçlanmaktadır. Aksiyon potansiyeli süresinin uzaması ile beraber hücre içi pozitifliğin artması, tekrarlayan erken ard depolarizasyonlara neden olmakta ve tetiklenmiş etkinlik mekanizmasıyla VT meydana gelmektedir.

LQTS’da iki kalıtsal pattern tanımlanmıştır: Daha sık gözüken otozomal dominant (OD) geçişli Romano- Ward Sendromu ile otozomal resesif (OR) geçişli ve sağırlıkla ilişkili olan Jarvell ve Lange-Nielsen (JLN) Sendromu. Fenotipik ekspresyonun geniş bir sınırı vardır. Bazı hastalar ömür boyunca hiçbir aritmi olmadan uzun QT intervallerine sahip iken bazıları potansiyel ölümcül aritmilere yatkındırlar (31). Yapılan genetik çalışmalar penetransın bazı ailelerde düşük ya da değişken olabileceğini ve elektrokardiyografik tanılarının da güç olabileceğini göstermektedir. Düşük penetrans ile AKÖ arasındaki ilişki tanımlanmamış olarak kalmakta, fakat böyle hastalar ilaçlar ya da serum elektrolit değişiklikleri gibi QT’yiuzatan etkilere yatkın olarak klinikte edinsel QT sendromu olarak eksprese edilmektedirler.



Şekil 2.6 HERG kanalı ve I_{Kr} akımı

Gecikmiş düzeltici K kanallarının iki ana K akımı olan I_{Ks} ve I_{Kr} ’ yi repolarize eden a-subünitleri oluşturan proteinleri sırasıyla *KCNQ1* (KvLQT1 proteinini kodlar) ve *KCNH2* (HERG proteinini kodlar) genleri, b-subünitleri oluşturan proteinleri ise *KCNE1* ve *KCNE2* genleri kodlamaktadır. Diğer ana LQTS geni SCN5A ise kardiyak Na kanalının a-subünitini kodlar. Son 15 yılda belirlenen mutasyonların sayısında artış bildirilmiştir ve 13 farklı LQTS yatkınlık geninde mutasyon tespit edilmiştir (30). En çok mutasyon ise K kanalında olmaktadır. Genotipte LQTS hastalarının çoğunluğu (%80-90) LQTS1, LQTS2, LQTS3’e

sahiptir. KCNQ1 gen mutasyonu sonucu I_{Ks} akımı azalır ve LQTS1 ile ilişkilidir. Bu sendrom, geniş tabanlı T dalgası ve adrenerjik uyarı ve egzersizin (özellikle de yüzmenin) indüklediği aritmik olaylar ile ilgilidir.

KCNH2 gen mutasyonu sonucu I_{Kr} akımı azalır ve LQTS2 ile ilişkilidir (**Şekil 2.6**). Bu sendrom hem LQT1 hem de LQT3 sendromlarının klinik özelliklerini paylaşır. Düşük amplitüdlü T dalgaları vardır. Ataklar hem dinlenim sırasında hem de egzersiz sırasında görülebilir ve işitsel aritmojenik tetikleyiciler (alarm, telefon sesi gibi işitsel uyaranlar) ile tetiklenir (**33-35**). Na kanal proteinini kodlayan *SCN5A* genindeki mutasyon (Nav 1.5 proteinini kodlar) ise LQTS3 ile ilişkili olup hücre içine Na girişini artırmaktadır. Bu hastalarda genellikle uzun izoelektrik ST segmenti mevcuttur. Ataklar uyku sırasında ve kalp hızının düşük olduğu dönemlerde meydana gelmektedir. Bu nedenle, ani bebek ölümü sendromunun bir kısmından LQTS3'ün sorumlu olabileceği düşünülür.

LQT7 (Andersen sendromu)'de, iskelet kaslarında periyodik paraliziler ile yarı damak, düşük kulak ve bacaklarda gelişimsel anomaliler gibi kalp dışı özellikler bulunmaktadır (**36**). LQT8 (Timothy sendromu)'de ise kalıtım şekli halen bilinmemekle birlikte *cav1.2* adlı kalsiyum kanal proteinini kodlayan *CACNA1C* geninde mutasyon olmakta ve hücre içine kalsiyum girişi artmaktadır. Bu sendromda zeka ve gelişim geriliği, otizm, sindaktili, fasyal dismorfik özellikler ile birlikte paroksizmal hipoglisemi, immunosupresyon, konjenital kalp defektleri ve atrioventriküler bloklar ile hayatı tehdit eden aritmilere sık rastlanmaktadır (**37**). LQTS'da; kadın cinsiyet, $QTc > 500$ ms olanlar ile QT alternansı olanlar, açıklanamayan senkop, yakın bir aile bireyinde 30 yaşından önce AKÖ varlığı, dökümente edilmiş torsades de pointes ile VF atağı olan hastalar daha yüksek risk altındaki hastalardır. Sendromlu hastalar QT intervalini uzatan ilaçlardan sakınma ve implante edilebilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) implantasyonunu da içerebilen dikkatli bir tedaviye ihtiyaç duyarlar (**38-40**). Hastalığın ailesel özelliği de gözönüne alındığında mutasyonu taşıyan akrabaların tanınması ve tedavisi önemli bir önleyici girişimdir. Ancak mutasyonları saptanmış hastaların en az %10-20'sinin başlangıçta normal QT intervali gösterebildiği unutulmamalıdır (**30-39**). Epinefrin infüzyonu gibi provokatif testler gizli LQTS'nun açığa çıkmasında yararlı olabilir.

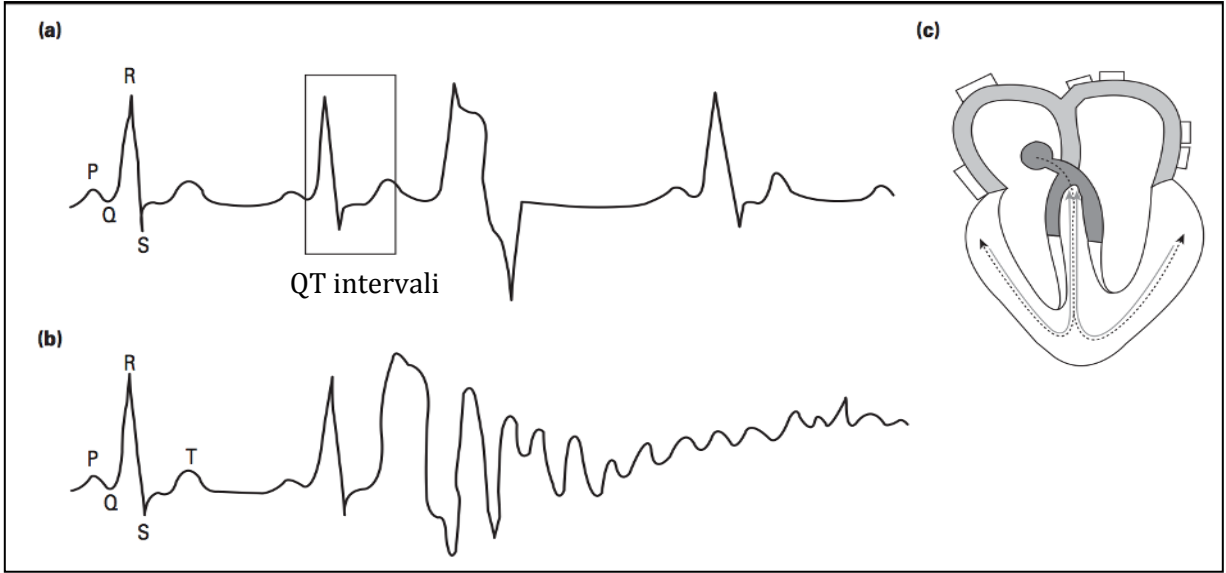
LQTS'de tedavinin temelinde β -blokerler yer alır (**39,41,42**). I_{Ks} 'deki β -adrenerjik ortamı

adrenerjik stimölasyonlu QT kısalmasının baskın mekanizmaları yüzünden, I_{Ks} kusurlu (özellikle LQT1 ve LQT5) hastalar otonomik etkenlere ve β -blokerlere çok daha fazla duyarlıdırlar (43). Dolayısıyla β -bloker tedavi, LQT3 de etkisiz görölmektedir. I_{Na} (LQT3) akımı artırılmış bu hastalar Na kanal blokerlerinden fayda görmekte ve meksiletin ile QT kısalması izlenmektedir(44). Yine LQT3’de bradikardi semptomları tetiklediği için pacemaker ile tedavinin sürdürölmesi gerekebilir.

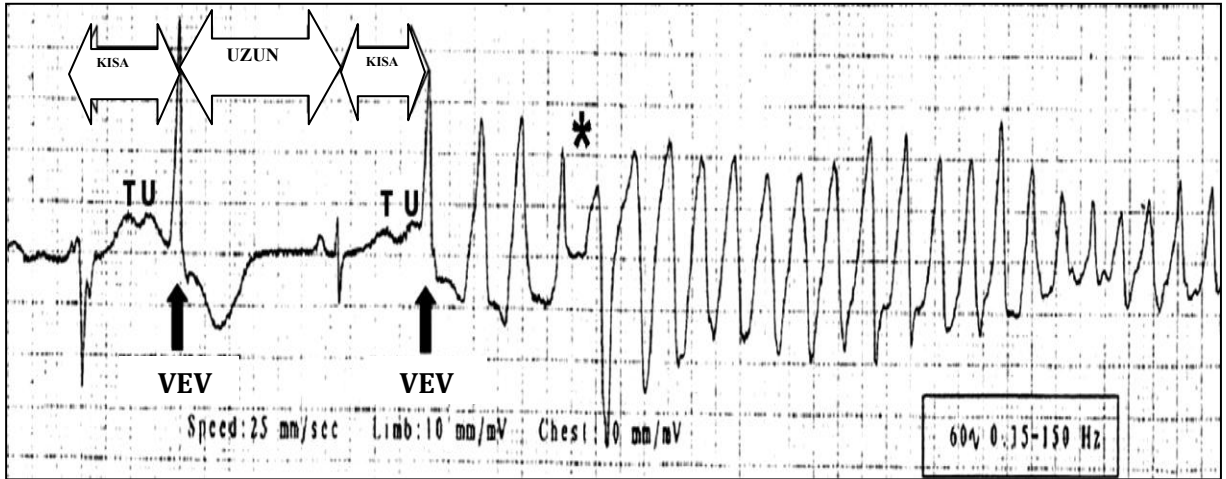
Tehlikeli ventriköl taşıaritmileri sonrası hayatta kalan ya da tedavi altındayken senkop ve VT atakları tekrarlayan hastalara ICD implantasyonu önerilmektedir. Yine sol servikotorasik sempatektomi yöntemi de semptomatik hastalarda kullanılmaktadır (45).

2.3.4 Torsades de Pointes (TdP)

Elektrokardiyografide ilerleyici değışikliklerle birlikte 5-20 atımda bir QRS ekseninde sabit bir dalgalanma görölen paroksismal ventriköl taşikardidir. Genellikle 150-250 atım / dk hızında olmakla beraber hastadan hastaya ve etyolojiye bağılı olarak değışebilmektedir. Bu tür taşikardilere kardiyak bale, aspesifik polimorf taşikardi, atipik taşikardi ve geçici ya da kendi kendine sonlanan ventriköl fibrilasyonu isimleri de kullanılabilmektedir (46,47). Uzun QT sendromları Torsade de Pointes’e neden olabilir (Şekil 2.7 ve 2.8).



Şekil 2.7 Ventriküler ekstrasistol (a) ve polimorfik ventrikül taşikardisi-TdP (b) olan bireylerden kaydedilmiş elektrokardiyografi (EKG) görüntüleri. Normal EKG'ler her iki trasenin başlangıç kısmıdır. (c)' de QT aralığındaki miyokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon görülmektedir.



Şekil 2.8 TdP, kısa-uzun- kısa silsilesi ve T ve U dalga distorsiyonları sonrasında ventriküler erken vuru (VEV), pozitif yönde defleksiyon oluşturan başlangıç R-R siklusları* ve ardından oluşan negative yönde defleksiyon oluşturan TdP.

Torsades de Pointes (TdP) kendi kendine sonlanabilen ya da ventrikül fibrilasyonuna dejenere olabilen bir polimorf ventrikül taşikardisidir. Repolarizasyonda uzamanın söz konusu olduğu bu tür aritmilerde QRS komplekslerinin elektriki polaritesinde ve amplitüdlerinde fazik varyasyonlar görülmektedir. Konjenital olarak genetik nedenlerle meydana gelebilen TdP, antiaritmik ilaçların proaritmik etkisine bağlı olarak da görülebilmektedir. Ayrıca elektrolit bozukluklarında, T ve U dalga değişikliklerinde veya ventrikül hipertrofilerinin varlığında da bu çeşit ventrikül taşikardileri gözlenebilmektedir. TdP tanısının konulabilmesi için QRS komplekslerinin elektriki polarite ve amplitüdlerinde fazik varyasyonlar iki ya da daha fazla derivasyonda simultane olarak kayıt edilmelidir. Tek derivasyonlu monitor izlemleri ile bazen taşikardi yanlışlıkla monomorfik değerlendirilebilir.

TdP Klinik Tipleri

TdP iki tip hasta popülasyonunda bulunabilir:

1. Genetik olarak repolarizasyonda uzama ile seyreden konjenital anomalili hastalar

Bu grup hastalarda konjenital olarak QT aralığında uzama söz konusu olup, TdP hastaların bir grubunda genellikle egzersiz sırasında ya da emosyonel stres ile meydana gelir ve olay beta adrenerjik agonistler ile alevlenme gösterir (adrenerjik cevaba bağlı TdP). Konjenital uzun QT sendromu ailevi ya da idiyopatik olabilmektedir (48).

2. Edinsel uzamış repolarizasyonlu hastalar

Bu gruptaki hastalara daha nadir rastlanmaktadır. Edinsel uzun QT sendromunda TdP' nin meydana gelmesi uzun ventriküler sikluslar ya da duraklamalar ile kolaylaşmaktadır. Bu grup hastalarda TdP oluşumu sıklıkla egzersiz ya da emosyonel stres ile ilişkili değildir (duraklamaya bağlı TdP). Edinsel ya da ilaca bağlı olarak meydana gelen TdP daha nadirdir.

Bradikardi, hipokalemi, veya hipomagnezeminin birlikte varlığında oluşum şansı daha fazla olmaktadır (49). Halbuki konjenital TdP' de bradikardi önemli bir unsur durumunda değildir. Edinsel uzamış repolarizasyonlu olgulardaki TdP tipi ventrikül aritmilerinin meydana gelmesinde antiaritmik ilaçların proaritmik etkisi oldukça önemlidir.

Bu tür ilaçların neden olduğu TdP' ler hastaları yaklaşık olarak %1-10' unda ortaya çıkmaktadır (50). TdP epizodları genelde koruyucu ya da baskılayıcı önlemler alınmazsa tekrarlayabilirler, yahut spontan olarak sonlanabilirler ya da ventrikül fibrilasyonuna dejenere olabilirler. Aritmiye bağlı ani kardiyak ölümün Holter ile saptandığı hastaların, % 12' de TdP tespit edilmesi nedeniyle antiaritmik ilaç kullananlar mutlaka yakın izlemde tutulmalıdırlar (50). Her ne kadar adrenerjik cevabın konjenital uzun QT sendromlu hastalardaki TdP'lerin, duraklamaların edinilmiş uzun QT sendromlu hastalardaki TdP'lerin ortaya çıkışındaki, önemi gösterilmiş ise de adrenerjik cevaba ve duraklamaya bağımlı olan mekanizmaların (ard depolarizasyonları etkileyerek ya da tetikleyici aktiviteler nedeni ile) gecikmiş ventrikül repolarizasyonun eşlik ettiği kompleks ventriküler aritmilerin oluşumunda sinerjistik rol oynayabileceği belirtilmiştir (51). İlaçlara bağlı oluşan TdP sıklıkla sınıf Ia ya da III ajanların uygulanması ile meydana gelmektedir. Fakat repolarizasyonu uzatan diğer ilaçlar da TdP oluşturabilir (Tablo 2.3). Bu ilaçların yerini alabilecek iyi alternatifleri olmaması nedeni ile bunların satışlarını yasaklayıp TdP'lerin önüne geçmek gerçekçi bir yaklaşım olmayacaktır.

Tablo 2.3 QT aralığının uzama sebepleri

KONJENİTAL SEBEPLER -Jervell Lange Nielsen sendromu -Romano Ward sendromu İdyopatik KAZANILMIŞ SEBEPLER Metabolik sebepler -Hipokalemi -Hipomagnezemi -Hipokalsemi -Açlık -Anoreksiya nervoza -Sıvı protein diyetleri -Hipotiroidizm Bradiaritmiler AV blok (2. Ve 3. Derece) Sinüs nod disfonksiyonları Antiaritmik ilaçlar -Kinidin, prokainamid, disopramid -Amiodaron, dronaderon -Sotalol -Dofetilid, ibutilid Antianjinal ilaçlar -Ranolazin, ivabradin Antienfektif Ajanlar -Antimalaryal ilaçlar (kinin, meflokin, klorokin, halofantrin) -Azol antifungal ilaçlar (vorikonazol, posakonazol) -Florokinolonlar (sparfloksasin, gatifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, ofloksasin, siprofloksasin) -HIV antiretroviraller (lopinavir, nelfinavir, sakinavir) -Makrolidler (eritromisin, klaritromisin, telitromisin, azitromisin) -Metronidazol -Pentamidin -Telavansin -Bedakilin	KAZANILMIŞ SEBEPLER (devamı) -Antihistaminikler -Antineoplastik ilaçlar -Analjezik ve sedatif ilaçlar -Opiyatlar -Diüretikler (elektrolit değişimi ile) -Antiemetik ilaçlar (ondansetron, gravisetron...) -Nörolojik ilaçlar (fingolimod, apomorfine...) -Psikotrop ilaçlar (sertindol, pimozid, sülpirid, ziprasidon, klozapin, haloperidol, olanzapin, trisiklik antidepresanlar) -Bepiridil -Diğer ilaçlar ve herballer (probukol, papaverin, kokain, formoterol, terlipresin....) Diğer sebepler -Miyordiyal iskemi, miyokart enfarktüsü (özellikle T dalga inversiyonlarında) -İntrakraniyel hastalıklar -HIV -Hipotermi -Toksik maruziyet (organofosfat zehirlenmeleri) -Bağ doku hastalıkları (anti Ro/SSA antikör pozitifliği olanlar)
--	---

Daha önceden düşünölenin aksine (53) daha spesifik etkili K kanalları antagonistlerin TdP meydana getirme insidansları daha düşük değildir. Ancak, amiodaron gibi pek çok iyon kanalını (K, Na, Ca) bloke eden ilaçların TdP oluşturma şansları çok düşüktür. QT aralığını uzatmalarına rağmen amiodaronun diğer antiaritmiklere bağlı TdP meydana gelen hastalarda daha etkili ve güvenli bir ilaç olduğu yolunda yayınlar söz konusudur. Bazı parametreler TdP'nin meydana gelmesine direk olarak sebep olabildiği gibi, bunlar çok kere diğer parametrelerle de etkileşime girebilmektedir. Bu parametreler:

1. Kalp Hızı: Klinikte TdP sıklıkla sinoatriyal veya atriyoventriküler blokta oluşan bradikardi zemininde ortaya çıkabilmektedir. Atriyum fibrilasyonlu hastalarda kardiyoversiyon sonrası sinus ritmi bradikardik olarak ortaya çıkmış ise de TdP meydana gelebilir. Pek çok uzun QT'li hastada özellikle gençlerde anormal olarak kalp hızının düşük olduğu izlenmiştir (52). Bradikardi hangi mekanizma ile olursa olsun hastalarda QT uzamasını ve buna bağlı TdP gelişimini yaklaşık olarak % 5 arttırmaktadır (55).

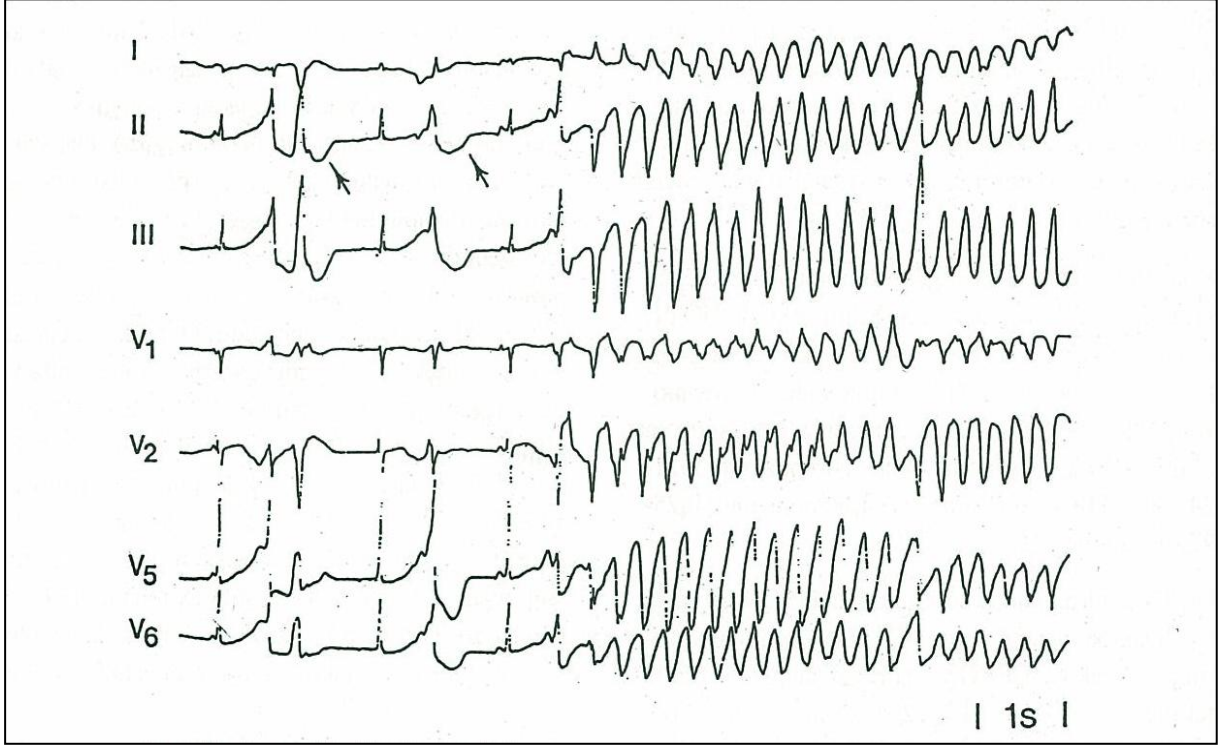
2. QT aralığı: Literatürde QT süresinden TdP oluşumu için muhtemel bir risk belirleyicisi olarak bahsedilmektedir (56,57). Her ne kadar uzamış QT aralığı ($QT > 600$ msn ya da $QTc > 440$ ms) TdP oluşumu için kesin bir risk faktörü olarak kabul edilirse de, TdP'nin meydana gelmemesi için özgüllük ve duyarlılığı kesin olarak tanımlanmış minimum bir QT aralığından bahsetmek mümkün değildir. Bazı hastalarda QT uzaması ile birlikte tipik T dalga değişiklikleri geçici olarak oluşmaktadır (58,59). Egzersiz, emosyon, isoproterenol infüzyonu gibi sempatik tonusun arttığı durumlarda ya da valsava manevrası ile bu T dalga değişiklikleri tetiklenebilmektedir (60). İntravenöz atropin QT süresini kısaltabilir (61). Stellat gangliyon blokajı, lidokain ve difenilhidantoin uygulamaları da QT süresini atropin gibi etkileyebilmektedir. Bu gibi uygulamaları takiben TdP oluşumu önemli oranda önlenebilmektedir.

3. Repolarizasyon Dispersiyonu: Repolarizasyon süresindeki bölgesel farklılıklar, interventriküler, intraventriküler ya da transmural dispersiyon şeklinde alt gruplara ayrılabilir. Monofazik aksiyon potansiyeli (MAP) kateterleri ile değişik bölgeler için APS'lerini tespit edebilmek mümkün olabilmektedir. Normal insan kalbinde MAP süresinde intraventriküler farklılık 0 ile 73 msn arasında değişirken **(62,63)**, konjenital uzun QT'li hastalarda bu değer 125 msn civarında tanımlanmıştır. Edinsel TdP'li hastalarda ise bu 250 msn'den daha yüksek olarak bulunmuştur. İntraventriküler dispersiyonun bradikardiye bağımlı olduğu gösterilmiştir ve oluşumu için EAD'lerin varlığı şart değildir. Repolarizasyonun dispersiyonu sadece APS değişimi ile ilişkili olmayıp QRS kompleksinin başlangıcının referans alındığı lokal aktivasyon zamanı (AZ) ile de ilişkili olabilir. Sinüs ritminin pace ritmine ya da idiyoventriküler ritme dönüşmesi gibi durumlarda, normal aktivasyon sırası değişince, AZ' da da değişiklikler gözlenecektir.

4. Erken Ard Depolarizasyonlar: EAD'lar APS'ni uzatan repolarizasyonda bir kesintiye uğrama ya da gecikme şeklinde tanımlanabilir.

5. Gecikmiş Ard Depolarizasyonlar: GAD'lar EAD gibi TdP'nin başlamasını sağlayan nedenler arasındadır. Deneysel çalışmalarda EAD ve GAD'ların katekolaminler veya sol satellit gangliyon stimülasyonu ile normal miyokardda bile indüklenebildiği gösterilmiştir **(62,63)**.

6. Frekans Değişiklikleri: TdP tipi aritmiler sıklıkla kısa-uzun-kısa silsileler (KUK) ile başlamaktadır **(Şekil 2.9)**. Bu durumun hastaların % 95' den fazlasında mevcut olduğu ortaya konmuştur **(57,66,67)**. Son yapılan çalışmalarda TdP'li hastalarda Holter kayıtları incelendiğinde TdP başlamadan önceki son dakika içerisinde KUK paterni ile birlikte kalp hızında hızında ciddi artış izlenmiştir **(51)**.



Şekil 2.9 Torsades de Pointes (TdP) türü ventrikül taşikardisinin tipik bir örneği. Kısa-uzun-kısa (KUK) silsilenin varlığı, QT uzaması, T ve U dalga değişiklikleri (okla işaretli) TdP oluşumundan hemen önce dikkat çekmektedir.

7. T ve U dalga Değişiklikleri: TdP başlamadan önce hastalarda görülebilecek diğer bir özellik T ve U dalga morfolojilerinde olan değişikliklerdir. Bu hastaların EKG'lerinde sadece QT uzaması değil, U ve T dalgalarında değişiklikler de izlenebilmektedir (48) (Şekil 2.9). Repolarizasyondaki anormallikler nedeni ile U dalgaları T dalgalarının tersi yönde oluşabilir ya da T ve U dalgaları arasında füzyon oluşabilir. U dalgasının kesin kökeni hala bilinmemektedir.

8. Ventrikül Hipertrofileri: Ventrikül hipertrofisinin varlığı TdP oluşumunu kolaylaştırmaktadır (68). Hipertrofi, QT süresi, APS gibi repolarizasyon parametrelerinde uzamaya neden olur. Bu uzama EAD'lara ve tetiklenmiş aritmilere zemin hazırlamaktadır (51).

9. Ventrikül Erken Vuruları: Ventrikül erken vurularının varlığı da TdP oluşumunu

tetiklemektedir. Bu tür vuruların interventriküler APS' nde uzamaya ve bunun da TdP oluşumunda neden olduğu, intravenöz almokalant ya da ibutilide uygulaması ile spontan olarak TdP oluşumunun indüklendiği tam AV bloklu 17 köpekte yapılmış olan bir çalışma ile gösterilmiştir (69).

10. Elektrolit Bozuklukları: TdP tipi ventriküler aritmilerin bazı elektrolit bozukluklarında daha kolay ortaya çıkabildiği bilinmektedir. Bu konuda hipokalemi ve hipomagnezeminin rolü büyüktür (47).

11. Genetik Faktörler: Bunlar özellikle genetik olarak repolarizasyonda uzama ile seyreden hastalar için önemlidir.

2.3.5 Klinikte TdP ve İlaçla İlişkili Uzun QT Sendromunun (LQTS) Önlenmesi Ve Tedavisi

TdP kendi kendini sınırlayabilen taşikardiye neden olur ve hastalarda çarpıntı, baş dönmesi ve/veya senkop ataklarına neden olabilir (70). Hızlı bir ritim olması ve polimorfik karakteristiği nedeniyle stabil olmayan bir ritimdir. Kendiliğinden durabileceği gibi ventriküler fibrilasyona da ilerleyebilir. QT'yi uzattığı bilinen ilaç kullanan hastalarda bu şikayetlerin görülmesi aksi ispat edilene kadar ilaçla ilişkili LQTS olarak kabul edilmelidir (71). Öncelikle EKG'si alınan her hasta uzun QT açısından değerlendirilmelidir. Aritmojenik QT uzaması için yüksek risk altında olan hastalar tedavi öncesi mutlaka değerlendirilmelidir. Bradikardi, elektrolit dengesizlikleri (hipopotasemi, hipomagnezemi), mikrozomal enzim inhibisyonu yapan ilaçlar ile kombine kullanım ve herediter LQTS gibi risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda QT aralığını uzatan ilaçlar repolarizasyon uzamasını daha da arttırarak TdP tipi ventriküler aritmilere neden olabilir. Tedavide öncelikle TdP gözlemlendiğinde bir ilaç etkileşmesi olabileceği düşünülerek aritmojenik potansiyeli olabilecek ilaçlar kesilmelidir. Hipopotasemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları ve olası bradikardi tedavi edilmelidir. Beta-blokerler günümüzde LQTS hastalarında tercih edilen ilaç tedavisidir. Beta-blokerlerin koruyucu etkisi adrenerjik blokaja neden olarak kardiyak aritmi riskini azaltmaları sebebiyledir. Hastaların yaklaşık %70'inde kardiyak olayları önlemekte etkin olmakla birlikte, %30'luk bir kısmında ilaç tedavisine rağmen kardiyak olay gelişebilmektedir. Propranolol (1-

5 mg) ve nadolol en sık tercih edilen beta-blokerlerdir; metoprolol ve atenolol de LQTS’de kullanılabilmektedir. Değişik beta-bloker ilaçlar LQTS’li hastalarda kardiyak olayları önlemekte benzer etkiler göstermektedir (39).

Hereditör LQTS için şu ana kadar hiçbir gen veya gen-spesifik tedavi ilaçları (örneğin; LQT3 için sodyum kanal blokerleri, LQT2 için spironolakton ile beraber potasyum verilmesi) klinik kullanım için onay almamıştır. Ancak halen klinik çalışmalar devam etmektedir. Hereditör LQTS’si olan kişilerde ilaç seçimi sırasında QT aralığını uzatan ilaçlar tercih edilmemelidir.

Yüksek riskli hastalar (kardiyak arrest hikayesi, konvansiyonel tedaviye rağmen tekrarlayan kardiyak olay geçirilmesi vb.) için kardiyoverter-defibrilatör implantasyonu (ICD) en etkili tedavi yöntemi gibi gözükmektedir. Yeni ICD modellerinde kardiyak “pacing” fonksiyonun da bulunması tek başına “pacemaker” implantasyonunun günümüzde LQTS tedavisinde daha az tercih edilmesine neden olmuştur.

Sol servikotorasik satellektomi yüksek riskli hastalarda (özellikle beta-bloker tedavisine rağmen) diğer bir antiadrenerjik tedavi yöntemidir. Satellektomi yüksek riskli hastalarda kardiyak olay riskini azaltır (39,71,72).

2.4 Florokinolonlar

Günümüzde florokinolonlar bir çok enfeksiyon hastalıklarında artan sıklıkta kullanılan bir ilaç grubudur. Gram pozitif bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanıldıkları gibi anaerob enfeksiyonlar da bile kullanılabilmektedirler. Ancak son zamanlarda çıkan bu grup yeni kuşak ajanlarda toksisiteler izlenmiştir:

- Grepafloksasin ciddi kardiyak yan etkileri sebebi ile piyasadan çekilmiştir.
- Trovafloksasin hepatik toksisite nedeni ile piyasadan çekilmiştir.
- Gatifloksasin, diğer florokinolonlara göre hipoglisemi ve hiperglisemi riskini artırdığı için piyasadan çekilmiştir.
- Gemifloksasin; hafif-orta ağırlıkta pnömoni, kronik bronşit akut alevlenmesi tanısı konulanlarda kullanılmış ancak 7 günden uzun süreli tedavi alan 40 yaş altı kadınlarda

yaklaşık % 14' de deride kızarıklık gelişmiş, bu yan etki nedeni ile 5 günden daha uzun süreli tedavi önerilmemiştir.

2.4.1 Florokinolonların Antimikrobiyal Etki Mekanizması

Florokinolonlar bakteriyel DNA sentezini direkt olarak inhibe eden tek grup antimikrobiyal ilaçlardır. DNA replikasyonundan sorumlu olan DNA giraz ve topoizomerez IV enzimlerini inhibe ederler. Kinolon grubu ajanların hepsi DNA ile kompleks oluşturmuş bu enzimlere bağlanırlar ve replikasyonu önlerler (73). Bu aktivasyon ile bakteriyel DNA da hasar oluşur ve hücre ölümü gerçekleşir. Bu nedenle florokinolonlar bakterisidal etkili ajanlardır.

2.4.2 Florokinolonlara Direnç Gelişimi

Florokinolonlara direnç gelişimi kromozomal gen mutasyonları veya plasmid mutasyonları sonucu oluşur. Bu mutasyonlar DNA giraz ve topoizomerez IV genleri subünitleri üzerinde veya hücre dışı membran yüzeyinde difüzyondan sorumlu kanal proteinlerinin sentezinden sorumlu kromozomal genler üzerinde mutasyonlarla oluşur (74).

2.4.3 Florokinolonların Antibiyotik Etki Spektrumu

Florokinolonlar, özellikle de moksifloksasin gibi yeni kuşak ajanlar geniş etki spektrumuna sahip ilaçlardır. Konvansiyonel bakteriyel enfeksiyonlardan sıklıkla gram negatif aerobik bakterilerle oluşan enfeksiyonlara karşı (özellikle Enterobacteriaceae, Haemophilus spp) ve gram negatif kokal enfeksiyonlara karşı (Neisseria spp ve Moraxella catarrhalis) etkilidirler (75,76).

İlk kinolon olan nalidiksik asite benzerliği sebebi ile florokinolonlar non-enterik gram negatif basil enfeksiyonlarına karşı (Pseudomonas aeruginosa ve Staphylococci) da etkilidirler.

Moksifloksasin diğer florokinolonlara göre gram pozitif koklar üzerine daha potent etki göstermekle beraber moksifloksasinin anaerob etkinliği de daha fazladır (77). Bacteroides fragilis ve diğer Bacteroides türleri moksifloksasine duyarlı olabilir ancak bazı çalışmalar bazı suşlarda moksifloksasine karşı % 25-30 oranında direnç geliştiğini göstermiştir (78). Moksifloksasinin tüberküloz tedavisinde etkin olduğu in vitro ve hayvan çalışmalarında

gösterilmiştir (79,80). Pulmoner tüberkülozu olan hastalarda moksifloksasin, izoniyazidden daha az etkili olan etambutole benzer etkinlikte, erken bakterisidal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (81,82). Rifampin ve uzun etkili rifamisin-rifapentine, moksifloksasinin plazma seviyesini düşürür (83,84). Tüberkülozlu hastalarda bu etkinin önemi bilinmemekle birlikte florokinolon tedavisinin rifamisin içeren ilaçlarla kombine tedavi edilen hastalarda kullanımını kısıtlamıştır (66,32).

Moksifloksasin atipik pnömoni etkenlerine (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, and *Chlamydia pneumoniae*) ve genital patojenlere (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*) karşı da etkilidir.

2.4.4 Florokinolonların Farmakokinetiği

Kinolon grubu ilaçlar üst gastrointestinal sistemden emilirler. Biyoyararlanım oranları % 50 - 100 arasında değişmektedir. Moksifloksasinin oral biyoyararlanımı ise % 88 kadardır (Tablo 2.4) (85,86).

Serum pik konsantrasyon düzeyi oral alımdan 1-3 saat sonra olur. Yiyeceklerle alımı kinolonların emilimini tam anlamıyla azaltmasa da serum pik konsantrasyonuna ulaşma süresini uzatır (87,88).

İlaç Konsantrasyon Düzeyleri

Kinolon grubu ilaçların dağılım hacimleri yüksektir ve çoğu zaman total vücut sıvı miktarı ile doğru orantılıdır. Prostat dokusu, safra kesesi, akciğerler, nötrofiller ve makrofajlarda serum konsantrasyonu ile benzer oranlarda saptanırlar. Kinolon grubu ilaçlar tükürük bezinde, prostatik sıvıda, kemik dokusunda, serebrospinal sıvıda serum seviyesinden daha düşük seviyede saptanır. Moksifloksasin haricinde diğer kinolon grubu ilaçlar ise genel olarak renal yolla atıldıklarından böbrek dokusu ve idrar yollarında daha yüksek oranda saptanırlar.

İlaç Yarılanma Ömrü

Moksifloksasinin yarılanma ömrü 6-8 saat kadardır. Buna rağmen günde 1 veya 2 kez kullanımı yeterlidir.

Tablo 2.4 Florokinolonların farmakokinetiği

Kinolon	Doz (mg)	Cmax (ıg/ml)	Yarılanma ömrü (saat)	Biyoyararlanım (%)	Renal Atılım (ml/dk)	Renal Atılım (%)
Norfloksasin	400 PO	1.5	3.3	50	234	27
Siprofloksasin	500 PO	2.4	4	70	358	40
Siprofloksasin	400 İV	4.6	5-6	-	300	-
Ofloksasin	400 PO	4.6	4-5	>95	195	73
Ofloksasin	400 İV	5.5	6	-	190	-
Levofloksasin	500 PO	5.7	6-8	99	116	77
Levofloksasin	500 İV	6.4	6-8	-	99	-
Moksifloksasin	400 PO	4.5	11-12	88	43	22
Moksifloksasin	400 İV	4.4	8-15	-	-	-
Gemifloksasin	320 PO	1.8	7	70	150	30

Cmax: maksimum serum konsantrasyonu; PO(*per oral*): oral yolla alınan; IV: intravenöz

İlaç Atılım Yolları

Moksifloksasin genel olarak böbrek dışı yollarla atılır. Hepatik ve biliyer yollarla atılım moksifloksasinin temel atılım yollarıdır. (%25 kadarı feçes, %38 sülfat metaboliti, %14 glukronid olarak) (89). Glukronid konjugatlarına ve desmetil piperazinil derivatlarına ek olarak kinolonların diğer metabolitleri N-oksit, N-sulfo, N-formil, ve dezetilen derivatları içeren piperazin halkası olarak atılmaktadır (90,91,92).

Doz uygulamaları

Moksiflosasin için renal yetersizliği olanlarda doz ayarlamasına gerek yoktur (93,94). Hemodiyalize giren hastalarda doz ayarlanmasına gerek yoktur (95). Hepatik yetersizliği olanlarda moksifloksasin kullanımı ile ilgili olarak Childs-Pugh A sınıfında olan sirotik hastalarda doz ayarlanması gerekmez. Childs-Pugh B ve C sınıfında olan sirotik hastalardaysa net veri bulunmamaktadır (96).

2.4.5 Florokinolonlar Ve Özel Popülasyonlar

Gebelik

Kinolon grubu ilaçların güvenilirliği gösterilememiştir (97,98). Bir perospektif kohort çalışmada, 200 kadın hastaya florokinolon verilmiş kontrol grubundaysa 200 kadın hastaya embriyotoksik olmadığı bilinen antibiyotik verilmiş. Gruplar arasında doğum defektleri, spontan abortus, prematürite, fetal distres açısından fark saptanmamış ancak terapötik abortus oranı yüksek izlenmiş. Süte geçebildiği için emzirenler için de kullanılmamaları önerilmektedir.

Çocuklar

Florokinolonların 18 yaşın altında olanlarda kullanımı önerilmemektedir çünkü immatür hayvanlarda yapılan çalışmalarda vücut ağırlığının bindiği temel eklem yerlerindeki kıkırdak dokusunda artropati gelişimini arttırdığı gösterilmiştir. Kistik fibrozisli çocuklarda florokinolon kullanımının yarar-zarar oranı hesaplandığında kısa süre içinde bile eklem sorunları yarattığı gösterilmiştir (99,100).

2.4.6 Florokinolonların Yan Etkiler

Florokinolonların tolerabilitelerini ve yan etkilerini gösteren en iyi çalışmalar randomize çift kör çalışmalardır (101,102). Sık görülen yan etkileri gastrointestinal ve santral sinir sistemi yan etkileridir. Diğer yan etkiler deride kızarıklık ve diğer alerjik reaksiyonlar, tendinit, tendon rüptürü, QT uzaması, hipoglisemi, hiperglisemi ve hematolojik yan etkileridir.

Genel olarak florokinolonlar iyi tolere edilse de grepafloksasin dünyada 7 adet fatal kardiyovasküler yan etki ve 3 adet torsades de pointes vakası sonrası piyasadan çekilmiştir (103). Trovafloksasin ise karaciğer yetersizliği yaptığı için kaldırılmıştır.

Gastrointestinal Yan Etkiler

En sık yaptıkları yan etki gastrointestinal yan etkilerdir ve klinik çalışmalarda hastaların %3-17' sinde görülmüştür. Çoğu hastada iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı şikayetleri hafif derecededir. Diyare ise daha da seyrek gözlenir. Moksifloksasin kullanan hastalarda florokinolon dirençli epidemik *C. Difficile* suşlarının varlığında *C. Difficile* bağlı diyare görülme olasılığı artar (104).

Sinir Sistemi Yan Etkileri

Gastrointestinal sistem yan etkilerinden sonra en sık görülen yan etki santral sinir sistemi yan etkileridir. Sıklığı florokinolon kullananlarda %0.9 – 11 kadardır. Hafif baş ağrısı ve huzursuzluk en sık görülen sinir sistemi yan etkileridir. Daha sonra sırasıyla uykusuzluk, duygu durum değişiklikleri gelir. Huzursuzluk günde tek doz 200 mg po travofloksasin alanlarda %11 e kadar yükselen oranlarda bulunmuştur. Halüsinasyonlar, deliryum ve nöbet gibi semptomlar daha seyrek görülmüştür. Nöbetlerin genelde teofilin kullanan hastalarda teofilin birikiminin etkisi ya da teofilin veya steroid dışı antiinflatuar ilaç (NSAID) kullananlarda florokinolon aracılı GABA'nın reseptörlerinden ayrılmasına sebep olması sonucu geliştiği düşünülmektedir (105).

2013' de FDA (The US Food and Drug Administration) oral veya iv florokinolon aracılı periferik nöropati riskini azaltmayı sağlayabilmek için kullanım açısından doz ve süre konusunda düzenlemeler yapmıştır (106). Bir hastada florokinolon kullanımı sonrası periferik nöropati gelişmişse florokinolon grubu ilaç kesilmelidir. Tedavi devam edecekse ve kinolon grubu ilacın faydası riskinden daha baskın değilse farklı bir grup antibiyotiğe geçilmelidir. Periferik nöropati semptomları ağrı, yanma, sızı, uyuşukluk veya yüzeysel dokunma hissi kaybı, ısı vücut pozisyon duyusu kaybı şeklinde kendini gösterebilir. Periferik nöropati florokinolon tedavisi alanlarda herhangi bir zamanda gelişebilir ve bu yan etkinin ortadan kalkması ilaç kesildikten sonra aylar hatta yıllar sonrasına dek uzanabilir. Daha önceki vaka

bildirilerinde periferik nöropati gelişiminin çok hızlı olduğu ve ilaç başladıktan sonra sıklıkla bir kaç gün içinde olduğu izlenmiştir. Florokinolon grubu ilaç alanlarda periferik nöropati gelişimi için spesifik risk faktörleri tespit edilmemiştir. Risk, tedavi süresi ve hastanın yaşı ile ilişkili bulunmamıştır.

Florokinolonlar nöromusküler aktiviteyi bloke edici etkilerinden dolayı myasthenia gravis hastalarında kas gücü zayıflığını daha da arttırabilmektedir **(107)**. Postmarketing raporlara göre myasthenia gravis olup florokinolon alanlarda mekanik ventilasyon gerektirecek solunum yetersizliği ve ölüm izlenmiştir. Bu sebeple myasthenia gravis hastalarında florokinolonlar kullanılmamalıdır.

Kızarıklık ve Diğer Alerjik Reaksiyonlar

Alerjik ve deri reaksiyonları florokinolon alanların % 0.4- 2.2' de görülmektedir. En sık nonspesifik kızarıklıklar görülür. Fototoksikite reaksiyonları ultraviyole A 320-400 nm (UVA) ışın tedavisi alanlarda görülebilmektedir **(108-112)**. Ancak florokinolonlar içerisinde moksifloksasinin bu yan etkisi daha az görülür **(113)**. İlaç ateşi, ürtiker, anjioödem, vaskülit, anafilaktoid veya anafilaktik reaksiyonlar sık görülmesine de florokinolonlarla oluşan fatal hipersensitivite reaksiyonları rapor edilmiştir.

Artropati

Kıkırdak erozyonu ile seyreden artropati ve noninflamatuvar sıvı birikimi kinolon verilen juvenil hayvanlarda izlenmiştir. Çocuklarda kinolon kullanımı ile ilgili deneyimler olmakla beraber özellikle kistik fibrozisli çocuklarda siprofloksasin kullanımı ile ilgili bilgiler fazladır. Bu çocuklarda ve nalidiksik asit ve norfloksasin alan diğer çocuklarda nadir olarak eklem şikayetleri izlenmiş ancak geri dönüşlü olduğu saptanmıştır **(99-114)**. Tedavi edilen çocuklarda manyetik rezonans görüntüleme ile subklinik kıkırdak hasarının tespiti ile ilgili yapılan çalışmaların sonucu negatif çıkmıştır **(115)**.

Tendinopati ve Tendon Rüptürü

Florokinolon verilen yetişkinlerde tendinopati ve tendon rüptürü rapor edilmiştir **(116-121)**. Bu daha çok aşıl tendonunda izlense de rotator cuff (omuz) kaslarında, el, biceps, dirsek ve diğ er tendon bölgelerinde de izlenebilmektedir. Tendon ağrısının veya inflamasyonun belirtisinin olduğu durumlarda, FDA hastaların florokinolonu kesmesi ve o bölgeyi zorlayacak egzersizden uzak durması gerektiğini, en kısa süre içerisinde doktora başvurup tendon değerlendirmesi açısından muayene edilmesi ve başka bir non-florokinolon antibiyotiğe geçilmesi gerektiğini belirtmektedir.

Tendinopati riski ilaca maruziyet miktarı ile ilişkili olabilir bu nedenle olası ilaç birikimini önlemek için böbrek hastalığı olanlarda doz ayarlaması gerekebilir **(122)**.

QT İntervalinde Uzama ve Aritmi

KCNH2 geni tarafından kodlanan (HERG geni diye de anılır) potasyum kanal inhibisyonu sonucu QT intervalinde uzama florokinolon gibi bir çok ilacın etki mekanizmasıdır **(123)**. QT uzaması hayati i tehdit edici bir ritim olan torsades de pointes (TdP) riskini arttırmaktadır.

Florokinolonların kardiyak potasyum kanallarını blokaj dereceleri farklılık göstermektedir **(124,125)**. Sparflokssasin ve grepaflokssasin kinolon grubu en potent inhibitör ilaçlardır **(126)**. Gatiflokssasin ve moksiflokssasin ise potasyum kanalları üzerine orta derecede inhibitör ilaçlardır. Levoflokssasin, siproflokssasin ve oflokssasin ise minör inhibitör etkili ilaçlardır **(122,123,124)**.

Solunumsal nedenlerden ötürü antibiyotik tedavisi alan 605,127 hastanın dahil olduğu bir vaka kontrol çalışmasında 1838 hastada ciddi aritmiler saptanmış **(127)**. Kinolon kullananlarda bu oran daha fazla g  r  lm  ştir. (Relatif risk [RR] 1.76, %95 güven aralığı (CI) için 1.19- 2.59)  zellikle de yeni kuşak kinolonlarda aritmi riski daha fazla tespit edilmiştir. (RR 2.23, 95% CI 1.31- 3.80) Gatiflokssasin ciddi aritmi riski en fazla (RR 7.38, 95% CI 2.30- 23.70) olan ajan bulunurken, moksiflokssasin (RR 3.30, 95% CI 1.47-7.37) ve siproflokssasin (RR 2.15, 95% CI 1.34-3.46) ile de ciddi aritmi riskinde artış saptanmıştır. Levoflokssasin için ise ciddi aritmi riskinde artış bulunmamıştır. Her ne kadar bu çalışmada siproflokssasin ile ciddi aritmi oranında artış saptansa da, geniş bir veritabanı analizinde siproflokssasinin kardiyovasküler mortaliteyi arttırmadığı ve de levoflokssasinin kardiyovasküler mortaliteyi

arttırıp arttırmadığı hakkında net bir sonuç olmadığı gösterilmiştir **(128)**. QT uzaması riski yaşlılarda, kadınlarda, QT si uzun olanlarda veya risk faktörleri olanlarda daha belirgindir.

Herhangi bir kinolon ile tedavi edilen hastalarda QT aralığında uzama yapma potansiyeli olan ek ilaç kullanımı da varsa dikkatli olmak gereklidir. Bu durumda alternatif ilaçlar kullanılmalıdır. FDA onaylı ilaçlar listesinde olan kinolonlar içerisinde olan moksifloksasin QT uzaması yapan ilaçlar veya diğer risk faktörleri varlığında (hipokalemi, hipomagnezemi veya sınıf IA, sınıf III antiaritmik ilaç kullanımı) kullanılmaması gerekir. Ayrıca metabolik nedenli karaciğer yetersizliği olanlarda moksifloksasin kullanılmamalıdır.

Karaciğer Yetersizliği ve Transaminazlarda Yükseklik

Moksifloksasinin kullanıldığı >65 y üzeri ve karaciğer hastalığı olmadığı bilinen 1.5 milyondan fazla hastada yapılan popülasyon temelli vaka kontrol çalışmasında karaciğer hasarıyla ilişkisinin çok az olduğu bilinen klaritromisine göre 1 ay içerisinde akut karaciğer hasarı gelişimi nedeni ile hastaneye yatış oranları daha fazla bulunmuştur. (moksifloksasin için düzeltilmiş odds ratio [aOR] 2.20, 95% CI 1.21-3.98)

FDA verilerine göre moksifloksasin kullanımı için her 10 milyon hastada 6.6 vakada akut karaciğer hasarı bildirilmiştir **(2)**.

Hipoglisemi ve hiperglisemi

Florokinolonlar ile hiperglisemi ve hipoglisemi görülebilmektedir Disglisemi riski diyabetli hastalarda daha fazla görülmektedir.

Hematolojik Yan Etkiler

Lökopeni ve eozinofili kinolon kullanan hastaların yalnızca %1 den daha azında izlenir. Bu yan etkiler çok nadiren tedavi gerektirecek kadar ciddiye kazanırlar.

Retina Dekolmanı

İki gözlemsel çalışmanın sonucunda kinolonlar ile retinal dekolman arasında ilişki saptanmıştır **(129,130)**. Genişletilmiş bir vaka kontrol çalışmada Kanada’ da göz muayenesine giden ve oral florokinolon kullanan hastalarda retina dekolmanı daha fazla izlenmiştir (3.3 % kinolon alanlar vs 0.6 % kontrol grubu ; düzeltilmiş odds ratio 4.5, 95% CI 3.6-5.7) **(126)**. Retina dekolmanı oluşumunda kesin risk artış oranı 4/10.0000 kişi-yıldır. Bu grup ilaçların retina dekolmanı oluşumundaki etki mekanizmaları ilacın kollajen ve bağ doku üzerine etkileri olabilir. Bunun tersine Danimarka’da ulusal çapta yapılan kohort çalışmada florokinolonlar ile artmış retina dekolmanı riski görülmemiştir **(130)**. Eğer kinolon kullanımı ve retina dekolmanı arasında bir ilişki varsa bile bu çok düşük bir riskmiş gibi gözükmemektedir. Bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerektiği açıkça görülmektedir.

İlaç Etkileşimleri

Florokinolonlar bir çok ilaç ile etkileşime girebilmektedir. Ağızdan antiasit ilaçlarla (alüminyum, magnezyum, kalsiyum iyonları içeren antiasitler florokinolonlarla kompleks oluşturur) birlikte alınınca florokinolonların biyoyararlanımı da anlamlı olarak azalmaktadır **(130)**.

Sükralfat (fazla miktarda alüminyum iyonları içerir) da kinolonların emilimini azaltır. Genelde H₂ reseptör antagonistleri ve proton pompa inhibitörleri kinolonların emilimi üzerine önemli etkilerde bulunmazlar. Kinolonlar ile ferröz sülfat, çinko içeren multivitamin kompleksleri, didanozin gibi ilaçların beraber alımı kinolonların emilimini azaltmaktadır **(131)**. Nazogastrik tüp ile nütrisyonel destek tedavilerinde de kinolonların emilimleri azalabilmektedir çünkü bu besinlerin içerisinde çinko ve demir gibi multivalan iyonlar bulunmaktadır. Metiliksantinler (teofilin ve kafein gibi) ile beraber kullanımları durumunda kinolonların hepatic sit p450 izoenzim 1A2 inhibisyonu ile bu ilaçların etkileri de azalabilmektedir. Ancak moksifloksasin ile bu etki minimaldir **(132,138)**. NSAİD’lar kinolonların santral sinir sistemi üzerine olan stimulan etkilerini arttırabilmektedir **(134)**.

2.4.7 Moksifloksasin Ve Özel Durumlar

Moksifloksasin geniş spektrumlu florokinolon olup erişkinlerde üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarında (akut sinüzit, akut alevlenmiş bronşit atağı, toplum kökenli pnömoni) ve akut otitis media tedavisinde kullanılır. Önerilen doz ise oral ve iv olarak her ikisinde de 400 mg/gündür. Tedavi süresi ise ortalama olarak 7 gün olmakla birlikte dirençli vakalarda bu süre 14 güne kadar uzayabilmektedir.

İlaç Etkileşimleri

Moksifloksasin CYP enzim sistemi üzerine inhibitör etkisi yoktur ve diğer ilaçlarla etkileşime girmez (135). Antiasitler ve demir tuzlarının moksifloksasinle kullanımı gastrointestinal sistemden emilimleri ve biyoyararlanımlarını %80 kadar azaltır. Divalen katyonik antiasitlerle beraber verildiğinde emilim (konsantrasyon- zaman eğrisi(AUC) altında kalan alan) %60 azalır (136). Demir preparatı ile beraber verildiğinde emilim %40 azalır (137). Bu nedenle moksifloksasin bu ilaçlardan 4 saat önce veya 8 saat sonra verilmelidir. Farmakokinetik çalışmalar göstermiştir ki moksifloksasin gıdalarla ve genel olarak gliburid, ranitidin, teofilin, kalsiyum preparatları, oral kontraseptifler, morfin, itrakonazol, digoksin gibi sıkça yazılan ilaçlarla etkileşime girmez (138). Ancak digoksinin farmakokinetiği üzerine moksifloksasinin etkisi hastadan hastaya değişkendir.

Moksifloksasinin Böbrek ve Karaciğer Hastalıklarında Etkileri

Moksifloksasin temel olarak hepatobiliyer metabolizma (%51) üzerinden elimine edilir. Bunun dışında % 20 oranında renal atılımı ve %25 oranında gastrointestinal sistemden atılımı söz konusudur (90). Bu çoklu atılım yolları renal veya hepatik bozuklukları olan hastalarda ilaç birikimini ve doz ayarlanması ihtiyacını azaltmıştır.

Moksifloksasin ve Yaşlılık

Moksifloksasin için yaşlanmaya bağlı olarak doz değişikliği gerekmez (139,140). Retrospektif olarak yapılan faz 2/3 bir çalışmada oral moksifloksasinin yan etkileri ; <65 yaş, 65-74 yaş, ve >75 yaş yaş gruplarında benzer bulunmuştur. (%27.2, %21.7, ve %22.7). Kardiyovasküler yan etki insidansı ise (genel olarak taşikardi, vazodilatasyon ve palpasyon)

moksifloksasin alan <65 yaş grubunda ve kontrol grubunda %0.8 iken, >65 yaş gruplarında ise sırasıyla %1.4 ve %1.5 olarak saptanmıştır (139,140).

2.4.8 Moksifloksasin Ve Aritmi

Daha önce belirtildiği gibi kinolonlar QT süresini, miyokardın repolarizasyonu sürecinde potasyum kanal inhibisyonu ile uzatmaktadır (124). Bu etki QT yi uzatan diğer ilaçlarla (örn: amiodoron) beraber verildiğinde daha belirgindir (Tablo 2.3). Torsades de pointes ve ani ölüm riskini arttıracak için QT yi uzatan ilaçlarla beraber kinolonlar kullanılmamalıdır.

Moksifloksasin bildiğimiz üzere az da olsa QT uzamasına sebep olan ilaçlar listesinde yer almaktadır (1,2). Bunun dışında pek çok antipsikotik ilaçlar (pimozid, sertindol, ziprasidon, ketiyapin, haloperidol, thioridazin) (1,3,4), antihistaminikler (astemizol, terfenadin) (3) antimikrobiyal/antimalariyal (eritromisin, ketokonazol, klorokin, halofantrin) (3,4,5) ilaçların da kardiyak repolarizasyon süresinin uzatarak QT aralığını uzattığı bilinmektedir. Uzamış QT varlığında ölümcül olabilecek ventriküler taşikardi (1), torsades de pointes (4, 6) gibi kardiyak aritmiler ve kardiyak arrest gelişme riski vardır.

Moksifloksasinin QT aralığı üzerine az da olsa etkisinin olduğu bilindiği için genelde QT çalışmalarında pozitif kontrol grubu olarak kullanılmıştır. Bir metaanalizde 9 çalışmanın verileri göz önüne alınarak moksifloksasinin etkisi araştırılmıştır. Bazett ve Fridericia düzeltilmiş QTc formülleri ile değerlendirilmeler yapılmış. RR intervali ile QTcB (Bazett formülü ile düzeltilmiş QT) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Ancak Fridericia formula ile RR intervali arasında net bir ilişki olduğu gösterilemediği için bu metaanalizde Fridericia formülü kullanılmış ve bu formüle göre düzeltilmiş QTc (QTcF) hesaplanmıştır (141). Bu metaanalizde moksifloksasin verilen hastaların büyük bir kısmında (%97.1) QTcF değeri $\leq$ 450 msn çıkmış. %3'ten azında QTcF değeri $>$ 450 msn olarak hesaplanmış, ancak hiçbir hastada QTcF 480 msn'den uzun bulunmamıştır. Hastaların büyük kısmında (%85.2) bazal değere göre QTcF değerinde $\leq$ 30 msn değişiklik olmuştur. Çok az bir kısmındaysa (%14.8) bazal değere göre QTcF'de $>$ 30 msn değişiklik olmuştur ancak hiçbir hastada 60 msn den uzun bir değişiklik olmamıştır. Plasebo verilen hastaların ise % 99' inde QTcF $\leq$ 450 msn

saptanmıştır. Hastaların sadece %1'den azında >450 msn QTcF süresi saptanmış ancak hiçbir placebo alan hastada > 480 msn QTcF süresi saptanmamıştır. Plasebo grubunda yine büyük çoğunlukta (%98) QTcF süresinde bazale göre değişim ≤ 30 msn saptanmıştır. Sadece %2' lik hasta grubunda bazale göre QTcF süresinde >30 msn değişim izlenmiştir ancak QTcF de bazale göre >60 msn değişim izlenmemiştir. Oral moksifloksasin alanlarda QT aralığı üzerine pik etki ise 2-4 saat sonra izlenmiştir **(141)**.

Hayvan deneylerinde ve deneysel hücre düzeyinde yapılan voltaj bağımlı çalışmalarda tüm kinolon grubu ilaçların I_{K_r} antagonisti oldukları gösterilmiştir. Bu grup ilaçlar arasında I_{K_r} blokaj potensleri değişkenlik göstermektedir. Sparfloksasin en potent iken gatifloksasin en az potenttir. Kinolon grubu ajanların hepsi voltaj bağımlı I_{K_r} aktivasyon düzeyini değiştirmeden antagonistik etki eder. Bu grup ilaçların QT intervali üzerine etki dereceleri farklı ajanlarla değişkenlik göstermektedir. Sparfloksasin QT ve QTc süresinde uzamaya en fazla sebep olan kinolon grubu ajandır **(142)**. Moksifloksasin ve grepafloksasinin QT süresinde belirgin uzama yaptığı net gösterilemese de QTc süresinde belirgin uzama yaptığı gösterilmiştir. I_{K_r} antagonizması potensliği ile QT intervali uzaması arasındaki ilişkinin tam paralel olmaması, I_{K_r} blokajından bağımsız olarak QT intervali süresi üzerine etkili başka faktörlerin olması gerektiğini düşündürmektedir **(142)**.

Hem I_{K_r} blokajının hem de QT intervalindeki uzamanın hayatı tehdit edici aritmi olan TdP oluşumundan sorumlu olduğu bilinmektedir **(143)**. TdP riski diğer florokinolonlarda olduğu gibi oral moksifloksasin alanlarda da düşüktür ancak buna rağmen yüksek risk grubundaki hastalarda QT intervalini uzatan ilaç kombinasyonlarından uzak durulması önerilmektedir. Katritsis ve arkadaşları **(144)** TdP gelişmesi için risk altında olanların veya QT süresini uzatabilecek başka ilaç alanların, tedavi süresince EKG ile monitorize edilmesi gerektiğini belirtmektedir.

QTc uzamasına neden olduğu bilinen moksifloksasinle daha önceden yapılan retrospektif cohort çalışmalardan birinde kardiyak aritmi ve/veya kardiyak olay sıklığında artış EKG ile gösterilmiştir. Holter ve EKG kullanarak oral moksifloksasin kullanımı ile oluşabilecek kardiyak aritmi ve/veya kardiyak olay sıklığı konusunda daha önceden yapılmış prospektif bir çalışmaya da literatürde rastlanmamıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Aralık 2013 – Ağustos 2014 tarihleri arasında Ankara ve Adana Başkent Üniversitesi Hastanesi göğüs hastalıkları polikliniğine, aile hekimliği polikliniğine, acil servis kliniğine ayaktan başvuran ve üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) ve/veya alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) tanısı konularak oral moksifloksasin tedavisi başlanacak hastaların alınması planlanmıştır. Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan KA13/179 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri:

Biyoistatistik ön değerlendirme uygulanmış olup G Power istatistik programı kullanılarak örneklem sayısı analizi sonucunda çalışmaya üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları sebebi ile polikliniğe başvuran, 18-75 yaş arasında, cinsiyet dağılımı benzer olacak şekilde, kırkdört hastanın alınmasına karar verilmiştir. Üst ve/veya alt solunum yolları enfeksiyonları nedeni ile izole olarak oral 400 mg/gün moksifloksasin başlanan hastaların tedavi süreleri 7 gün olarak planlanmıştır. Bu hastalara 0. günde, 3. günde ve 10. günde elektrokardiyogram (EKG) çekilmesi planlanmıştır. Tedavi süresince kardiyak aritmi etkilerini değerlendirmek amacıyla da hastalara oral moksifloksasinin etkinliğinin başladığı kanaatiyle 3. günde ve oral moksifloksasinin etkinliğinin bittiği kanaati ile (klinik tablolarının ciddiyeti doğrultusunda tedavi süresi uzayanlarda tedavi bitiminden 3 gün sonra) 10. günde kardiyak Holter tetkiki yapılması planlanmıştır. Holter, EKG ve diğer değerlendirmeler aynı kişi tarafından uygulanmıştır.

Çalışmada hastalara kardiyak fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesi (ekokardiyografi) çalışmaya alınmadan önce yapılmıştır.

3.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri :

- Bilinen aritmi (atriyal fibrilasyon , ventriküler taşikardi, supraventriküler taşikardi, ventriküler erken vuru , atriyal erken vuru...) öyküsü olan hastalar
- Doğuştan ya da kazanılmış uzun QT' si olan hastalar
- Ciddi sol ventrikül yetersizliği olan hastalar (EF< %40) ve/veya semptomatik kalp yetersizliği olan hastalar
- QT üzerine etkili olduğu bilinen veya kardiyak aritmiyi arttırdığı bilinen ilaçları (sınıf 1a ve sınıf 3 antiaritmikler; trisiklik antidepresanlar (TCA), fenotiyazin, sertindol haloperidol gibi nöroleptikler; halofantrin, pentamidin, gibi bazı antibiyotikler, terfenadin, astemizol gibi bazı antihistaminikler) kullanan hastalar
- Ciddi kalp kapak darlıkları ve ciddi kalp kapak yetersizlikleri (>2 /4) olan hastalar
- Mitral kapak prolapsusu (MVP), hipertrofik kardiyomiyopati, aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD), Brugada sendromu gibi konjenital ve genetik kalp hastalıkları olan hastalar
- Daha önceden kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmış hastalar
- Ciddi hipokalemi (<3,5 meq/l), hiperkalemi (5,5 meq/l), hiperkalsemi (>10,5 mg/dl), hipokalsemisi (<8,5mg/dl) olan hastalar
- 18 yaşın altındaki hastalar
- Üst ve alt solunum yolları enfeksiyonu dışında başka enfeksiyonu olan hastalar
- Üst veya alt solunum enfeksiyonu nedeni ile moksifloksasin dışında antibiyotik başlanmış olan hastalar
- Ciddi karaciğer (Child Pugh sınıf C veya transaminaz düzeyleri normalin 5 katından fazla artmış olan) ve safra yolları hastalığı olan hastalar
- Malignitesi olan hastalar
- Tiroid hastalığı olanlar veya tiroid ilacı kullananlar
- Gebelik ve emzirme döneminde olan hastalar
- Demir (Fe) preparatları, antiasitler kullanan hastalar
- Moksifloksasin alerjisi olan veya diğer kinolonlara karşı alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3 Çalışma Protokolü Ve Çalışmaya Alınan Hastalara Yapılan İşlemler

Çalışmaya bu dışlama kriterleri dışında olan ve oral 400 mg/g moksifloksasin başlanmış olan hastalar dahil edildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, laboratuvar özellikleri, EKG özellikleri çalışmanın başlangıcında oral moksifloksasin başlanmadan önce sıfıncı günde kaydedildi. Yine tüm hastalara yapısal kalp hastalığının olmadığını göstermek için ekokardiyografi ve aritmiye sebep olabilecek elektrolit imbalanslarının dışlanması için biyokimyasal testler başlangıçta yapıldı. Hastaların tedavilerine veya yapılması gereken tetkiklere bu araştırma dahilinde müdahale edilmedi.

Tüm hastaların demografik özellikleri açısından yaş, cinsiyet, sigara ve vücut kitle indeksi (VKİ) kayıt edildi. Hastaların klinik özellikleri kalp hastalığı (Koroner arter hastalığı, kapak hastalığı...), kronik akciğer hastalığı (Astım ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH)) karaciğer hastalığı (Siroz, hepatit..), kronik böbrek hastalığı, tiroid hastalığı açısından ve diğer dışlanma kriterleri de göz önüne alınarak sözel olarak değerlendirildi ve ayrıntılı anemnezleri alındı.

Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığının (kg) boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplandı.

$$VKİ = \text{vücut ağırlığı (kg)} \div \text{boyun karesi (m}^2\text{)}$$

Çalışma süresince hastaların tedavilerinde uzama (7 gün yerine klinik olarak izleyen hekimin görmesi durumunda 14 güne kadar tedavi süresi uzayabilmektedir) durumunda olsa bile tedavinin başlangıcından sonra 3. Günde ve tedavi bitiminden 3 gün sonra kontrol Holter ve EKG uygulamaları yapıldı.

3.4 Biyokimyasal Testler:

Hastaların demografik özelliklerin yanında dışlanma kriterlerine uygunluğu açısından aritmiye sebebiyet verebilecek elektrolit imbalanslarının olmadığını göstermek için tüm hastaların bazal magnezyum, potasyum, sodyum, kalsiyum düzeyleri değerlendirildi ve hastaların elektrolit düzeylerinin kullanılan kan kitlerine göre normal aralıkta olması durumunda hastalar çalışmaya dahil edildi. Bunun yanında hastalarda beyaz küre sayısı (WBC) ve hemoglobin

(Hb) değerlerine de bakıldı. Anemi olmaması göz önüne alınarak hastalar çalışmaya dahil edildi.

3.5 Transtorasik Ekokardiyografi (EKO)

Çalışmaya alınan her hastaya oral moksifloksasin başlanmadan önce transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Ekokardiyografide aort kökü (AK), septum (Sep), arka duvar (AD), sol ventrikül end diyastol apı (SVED), sol ventrikül end sistol apı (SVES), sol atriyum (LA), sağ atriyum (RA), mitral akım hızı, aort akım hızı, triküspit akım hızı, pulmoner akım hızları, diyastol sonu volüm (EDV), sistol sonu volüm (ESV) standart olarak değerlendirildi. Hastalar ayrıca kapak yetersizlikleri açısından da değerlendirildi. Ekokardiyografik inceleme en az 15 dakika dinlenme sonrasında, sol lateral pozisyonda (2- boyutlu, renkli Doppler ekokardiyografi) GE Vivid 9 Expert (USA) cihazı ve 3V2 transtorasik prob kullanılarak parasternal ve apikal pencerelerden yapıldı. Her katılımcıya Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (ASE) kılavuzu ve Avrupa Ekokardiyografi Birliği (EAE) kılavuzlarında yer alan standart görüntüleme ve ölçüm tekniklerine uyularak ekokardiyografi yapıldı (145). Atım oranı modifiye Simpson kuralına göre hesaplandı. Ekokardiyografi tüm hastalara aynı kişi tarafından uygulandı ve tüm sonuçlar da aynı kişi tarafından değerlendirildi.

3.6 Elektrokardiyografi (EKG)

Hastaların tümüne oral moksifloksasin başlamadan önce sıfırncı (0.) günde, oral moksifloksasin başladıktan sonra 3. Günde ve tedavi bitiminden 3 gün sonra EKG çekildi. Çalışmamızda EKG'ler Kardiyoloji Ana Bilim Dalımız tarafından kullanılmakta olan "Hewlett packard page writer XLI (Philips, Germany) " marka 12 kanallı EKG cihazları kullanılarak elde edildi. EKG çekimleri deneyimli teknisyenler tarafından gerçekleştirilmiş olup yetersiz kalitedeki çekimler tekrarlandı ve tüm çekimler sırtüstü yatar pozisyonda 25 mm/sn hız ve 10mm/mV kalibrasyonunda gerçekleştirildi. Kayıt sırasında çekim kalitesini etkileyebilecek konuşma, öksürme, aşırı tremor gibi durumların önlenmesine çalışıldı. EKG'lerde tüm hastaların cihaz tarafından ölçölmüş olan ritim, hız, PR süresi, QRS süresi, QT ve QTc süreleri değerlendirildi. QTc süresi Bazett formölü esas alınarak hesaplandı. 12 kanallı

EKG’de en uzun QT süresi (QT max) ve en kısa QT süresi (QT min) saptandı ve QT dispersiyonu (QT max- QT min) elle hesaplandı. Tüm EKG’ler çalışmayı uygulayan kişi tarafından değerlendirildi.

3.7 Holter

Hastaların tümüne oral moksifloksasin başlandıktan sonra ilaca bağlı aritmilerin tespiti için 3. günde Holter takıldı. Enfeksiyon nedeni ile tetiklenebilecek ya da oluşabilecek aritmileri ilaca bağlı aritmilerden ekarte edebilmek için sıfırıncı günde EKG çekildi, sonrasında tedavinin 3. gününde EKG ve Holter uygulandı. Hastalara oral moksifloksasin tedavisi bitiminden 3 gün sonra tekrar EKG ve Holter (tedavi sonrası Holter) uygulandı. Holter cihazları her seferinde hastaların üzerinde yaklaşık en az 24 saat kayıt edecek şekilde takılı kalmıştır. Değerlendirmeler çalışmayı uygulayan kişi tarafından değerlendirildi. Holter cihazı deneyimli teknisyenler tarafından takılmış olup Reynolds 98 (Del Mar Reynolds Medical) marka cihaz ve Holter bilgisayar programı kullanılmıştır.

3.8 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 20 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Sayısal değişkenlerden normal dağılım sergileyenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım sergilemeyenler ortanca (medyan) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak belirtildi. İki kategorili grupların karşılaştırılmasında bağımsız örneklerde T testi (normal dağılım sergileyen sayısal değişkenlerde) ve Mann Whitney U testi (normal dağılmayan sayısal değişkenlerde) kullanıldı. Kategorik verilerin kıyaslanmasında Ki-Kare ve Fisher’in Kesin Ki-Kare testi kullanıldı. Normal dağılım sergileyen değişkenlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.gün ve 10.gün izlemlerin karşılaştırılmasında tekrarlı örneklerde çift yönlü ANOVA testi, ikili kıyaslamalarda Benferroni düzeltmeli t testi kullanıldı. İzlemlerin cinsiyet ile olan

etkileşiminde post-hoc test olarak Benferroni testi kullanıldı. Normal dağılım sergilemeyen değişkenlerde tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3.gün ve 10.gün izlemlerin karşılaştırılmasında Friedman testi, ikili kıyaslamalarda Benferroni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı.

İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Tüm Popülasyonun Demografik Özellikleri Ve Laboratuvar Bulguları

Çalışma popülasyonu 20 kadın 24 erkek olmak üzere 44 hastadan oluştu. Hastaların ortalama yaşı $34,0 \pm 10,4$ yıl, vücut kitle indeksleri ortalama $24,2 \pm 3,3$ kg/m² idi (**Tablo 4.1**). Hastaların %63,6'sı sigara kullanıyordu. Yaş ortalaması, vücut kitle indeksi ve sigara kullanımı kadınlar ile erkekler arasında farklılık göstermedi.

Hastaların ortalama potasyum düzeyi $4,4 \pm 0,5$ mmol/L, magnezyum düzeyi $2,1 \pm 0,3$ mg/dL, hemoglobin düzeyi $14,2 \pm 1,3$ g/dL ve beyaz küre sayısı ($\times 10^3$) $8,1 \pm 2,3$ idi. Erkeklerin hemoglobin düzeyi kadınlardan yüksekti ($14,9 \pm 1,1$ g/dL vs $13,4 \pm 1,2$ g/dL; $p=0,001$), potasyum düzeyi, magnezyum düzeyi ve beyaz küre sayısı cinsiyete göre farklılık göstermedi.

Erkek ve kadın hastalarda saptanan ekokardiyografik bulgular; ortalama aort kökü ($2,9 \pm 0,3$ cm vs $2,5 \pm 0,2$ cm; $p=0,001$), septum duvar kalınlığı ($1,1 \pm 0,1$ cm vs $0,9 \pm 0,2$ cm; $p=0,003$), arka duvar kalınlığı ($1,0 \pm 0,1$ cm vs $0,9 \pm 0,2$ cm; $p=0,004$), sol ventrikül diyastol sonu çapı ($4,5 \pm 0,3$ cm vs $4,1 \pm 0,4$ cm; $p=0,004$), sol ventrikül sistol sonu çapı ($2,8 \pm 0,3$ cm vs $2,6 \pm 0,3$ cm; $p=0,033$), sol atriyum çapı ($3,5 \pm 0,3$ cm vs $3,2 \pm 0,3$ cm; $p=0,030$), sağ atriyum çapı ($3,3 \pm 0,2$ cm vs $3,0 \pm 0,3$ cm; $p=0,001$), diyastol sonu hacmi ($84,2 \pm 13,7$ ml vs $70,1 \pm 10,8$ ml; $p=0,001$), sistol sonu hacmi ($33,8 \pm 6,2$ vs $28,0 \pm 5,5$; $p=0,002$) olarak belirlendi. Diğer ekokardiyografik bulgular cinsiyete göre farklılık göstermedi. Hastaların ortalama ejeksiyon fraksiyonu % $59,9 \pm 2,8$ idi. Hastaların %40,9'u eser; %2,3'ü 1/4 mitral yetersizliğe sahipti. Hastaların %40,9'unun eser triküspit yetersizliği vardı. Ortalama pulmoner akım hızı $90,9 \pm 13,5$ cm/sn idi. Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu olan 5 hasta (%11,4) vardı.

Hastaların bazal özellikleri, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografi bulguları Tablo 4.1'de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri, Ekokardiyografi ve Laboratuvar Bulguları

Değişkenler	Tüm popülasyon (n=44)	Kadın (n=20)	Erkek (n=24)	p
Karakteristik bulgular				
Yaş	34,0±10,4	34,4±11,8	33,7±9,2	0,831
Vücut kitle indeksi (kg/ m ²)	24,2±3,3	23,1±3,9	25,0±2,6	0,063
Sigara	28 (63,6)	8 (40,0)	8 (33,3)	0,757
Laboratuvar bulguları				
Potasyum (mmol/L)	4,4±0,5	4,3±0,5	4,6±0,5	0,110
Magnezyum (g/dL)	2,1±0,3	2,2±0,2	2,1±0,3	0,398
Hemoglobin (mg/dl)	14,2±1,3	13,4±1,2	14,9±1,1	0,001*
Beyaz küre sayısı	8,1±2,3	7,9±2,1	8,3±2,4	0,557
Ekokardiyagrafi bulguları				
Aort kökü (cm)	2,7±0,3	2,5±0,2	2,9±0,3	0,001*
Septum duvar kalınlığı (cm)	1,0±0,2	0,9±0,2	1,1±0,1	0,003*
Arka duvar kalınlığı (cm)	1,0±0,2	0,9±0,2	1,0±0,1	0,004*
SolV diyastol sonu çapı (cm)	4,3±0,4	4,1±0,4	4,5±0,3	0,004*
SolV sistol sonu çapı (cm)	2,7±0,3	2,6±0,3	2,8±0,3	0,033*
Sol atriyum çapı (cm)	3,4±0,3	3,2±0,3	3,5±0,3	0,030*
Sağ atriyum çapı (cm)	3,1±0,3	3,0±0,3	3,3±0,2	0,001*
Diyastol sonu hacmi (ml)	77,8±14,2	70,1±10,8	84,2±13,7	0,001*
Sistol sonu hacmi (ml)	31,2±6,5	28,0±5,5	33,8±6,2	0,002*
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	59,9±2,8	60,5±3,2	59,4±2,3	0,182
M1 (cm/sn)	86,0±19,3	90,6±16,3	82,2±21	0,153
M2 (cm/sn)	67,8±13,7	66,6±13,4	68,8±14,2	0,611
T1 (cm/sn)	61,9±11,3	63,8±10,4	60,4±11,9	0,334
T2 (cm/sn)	50,6±11,8	51,2±13,4	50,1±10,6	0,769
A (cm/sn)	138,7±16,4	138,8±14,8	138,6±18	0,974
Mitral yetersizliği				
Eser	18 (40,9)	10 (50,0)	8 (33,3)	0,231
1/4 MY	1 (2,3)	1 (5,0)	-	
Triküspit yetersizliği				
Eser	18 (40,9)	9 (45,0)	9 (37,5)	0,760
1/4 TY	-	-	-	
Aort yetersizliği				
	-	-	-	-
Pulmoner yetersizlik	90,9±13,5	90,7±15,2	91,1±12,3	0,927
SolV diyastolik işlev bozukluğu				
Evre 1	5 (11,4)	1 (5,0)	4 (16,7)	0,356
V: Ventrikül, A: Aort akım hızı M1: Mitral E akım hızı M2: Mitral A akım hızı T1: Triküspit E akım hızı T2: Triküspit A akım hızı, TY: Triküspit yetersizliği				
*p<0,05 istatistiksel anlamlılık				

4.2 EKG ve Holter Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi EKG kayıtlarında hastaların ortalama kalp hızı $80,3 \pm 13,9$ atım/dk, ortalama QRS süresi $87,9 \pm 9,2$ ms, ortalama PR intervali $153,8 \pm 18,1$ ms, ortalama QT aralığı $353,1 \pm 24,6$ ms, ortalama QTc aralığı $396,4 \pm 20,2$ ms, ortalama maksimum QT aralığı $379,5 \pm 24,5$ ms, ortalama minimum QT aralığı $339,3 \pm 21$ ms, ortalama QT dispersiyonu $39,8 \pm 15,5$ ms idi. Hastaların tedavi öncesi EKG bulguları cinsiyete göre farklılık göstermedi. Tedavinin 3.gününe ait Holter bulguları değerlendirildiğinde; ortalama minimum kalp hızı $56,0 \pm 7,3$ /dk, ortalama maksimum kalp hızı $123,7 \pm 14,7$ /dk, SVEV 0 (min:0-max:691) ve VEV 0 (min:0-max:4412) olarak saptandı. Hastaların hepsi sinüs ritmindeydi. Holter bulguları kadın ve erkek gruplarında farklılık göstermedi.

Hastaların bazal EKG bulguları ve tedavi sırasında (3.gün) Holter ölçümleri Tablo 4.2’de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.2: Hastaların Bazal EKG (0. Gün) Bulguları ve Tedavi Esnasında (3. Gün) Holter Ölçümleri

Değişkenler	Tüm popülasyon (n=44)	Kadın (n=20)	Erkek (n=24)	p
Bazal EKG Bulguları				
HR (atım/dk)	$80,3 \pm 13,9$	$78,9 \pm 13,5$	$81,5 \pm 14,5$	0,536
QRS (msn)	$87,9 \pm 9,2$	$85,0 \pm 7,8$	$90,3 \pm 9,7$	0,055
PR (msn)	$153,8 \pm 18,1$	$153,9 \pm 18,7$	$153,8 \pm 18$	0,979
QT (msn)	$353,1 \pm 24,6$	$352,8 \pm 24,5$	$353,4 \pm 25,2$	0,935
QTc (msn)	$396,4 \pm 20,2$	$399,4 \pm 26$	$393,9 \pm 14$	0,378
QTmax (msn)	$379,5 \pm 24,5$	$378 \pm 24,8$	$380,8 \pm 24,7$	0,707
QTmin (msn)	$339,3 \pm 21$	$340 \pm 20,5$	$338,8 \pm 21,7$	0,846
QTdis (msn)	$39,8 \pm 15,5$	$37 \pm 16,6$	$42,1 \pm 14,4$	0,283
Tedavi esnasında 3.gün Holter Bulguları				
HRmin (atım/dk)	$56,0 \pm 7,3$	$56,6 \pm 4,4$	$55,6 \pm 9,1$	0,681
HRmax (atım/dk)	$123,7 \pm 14,7$	$128,3 \pm 15,1$	$119,9 \pm 13,5$	0,057
SVEV (min-max)	0-691	0-19	0-691	0,909
VEV (min-max)	0-4412	0-370	0-4412	0,457
Sinüs Ritmi	44 (100)	20 (100)	24 (100)	1,000
HR: kalp hızı, HRmax: maksimum kalp hızı, HRmin: minimum kalp hızı, QTc: düzeltilmiş QT aralığı, SVEV: supraventriküler erken vuru sayısı, VEV: ventriküler erken vuru sayısı *p<0,05 istatistiksel anlamlılık				

Tedavi esnasında (3.gün) ve tedavi sonrasında (10.gün) farklılık göstermeyen ortalama kalp hızı tedavi öncesine kıyasla tedavi sonrasındaki izlemlerde daha düşüktü (Tedavi öncesi: $80,3 \pm 13,9$ /dk vs 3.gün: $76,3 \pm 11,3$ /dk vs 10.gün: $75,9 \pm 10,6$ /dk; $p=0.034$). Ortalama QT aralığı tedavi öncesine kıyasla tedavi esnasında (3.gün) artış gösterdi fakat tedavi sonrası (10.gün) izleminde tedavi esnasında (3.gün) izlemine göre benzer düzeyde idi (Tedavi öncesi: $353,1 \pm 24,6$ ms vs 3.gün: $363,3 \pm 23,7$ ms vs 10.gün: $361,8 \pm 20,8$ ms; $p=0.007$). Ortalama QTc aralığı tedavi esnasında (3.gün) tedavi öncesine kıyasla daha yüksekti fakat tedavi sonrası (10.gün) izleminde QTc aralığı ortalamasının tedavi öncesi düzeye benzer olacak şekilde düştüğü saptandı (Tedavi öncesi: $396,4 \pm 20,2$ ms vs 3.gün: $404,4 \pm 19,3$ ms vs 10.gün: $397,5 \pm 21,0$ ms; $p=0.011$). Ortalama maksimum QT aralığının tedavi esnasında (3.gün) ve tedavi sonrasında (10.gün) izleminde tedavi öncesine kıyasla artış gösterdiği, tedavi esnasında (3.gün) ve tedavi sonrası (10.gün) izlemlerde ise benzerlik gösterdiği saptandı (Tedavi öncesi: $379,5 \pm 24,5$ ms vs 3.gün: $395,5 \pm 27,6$ ms vs 10.gün: $395,0 \pm 32,6$ ms; $p=0.001$). Ortalama minimum QT aralığının tedavi esnasında (3.gün) ve tedavi sonrası (10.gün) izleminde tedavi öncesine kıyasla artış gösterdiği, tedavi sonrası (10.gün) izlemde minimum QT aralığı tedavi esnasındaki minimum QT aralığına (3.gün) kıyasla düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı. (Tedavi öncesi: $339,3 \pm 21,0$ ms vs 3.gün: $352,7 \pm 25,6$ ms vs 10.gün: $349,6 \pm 27,1$ ms; $p=0.008$). Ortalama QRS süresi, PR intervali ve QT dispersiyonu tedavi öncesine kıyasla tedavi esnasında (3. gün) ve sonrası (10.gün) izlemlerde farklılık göstermedi.

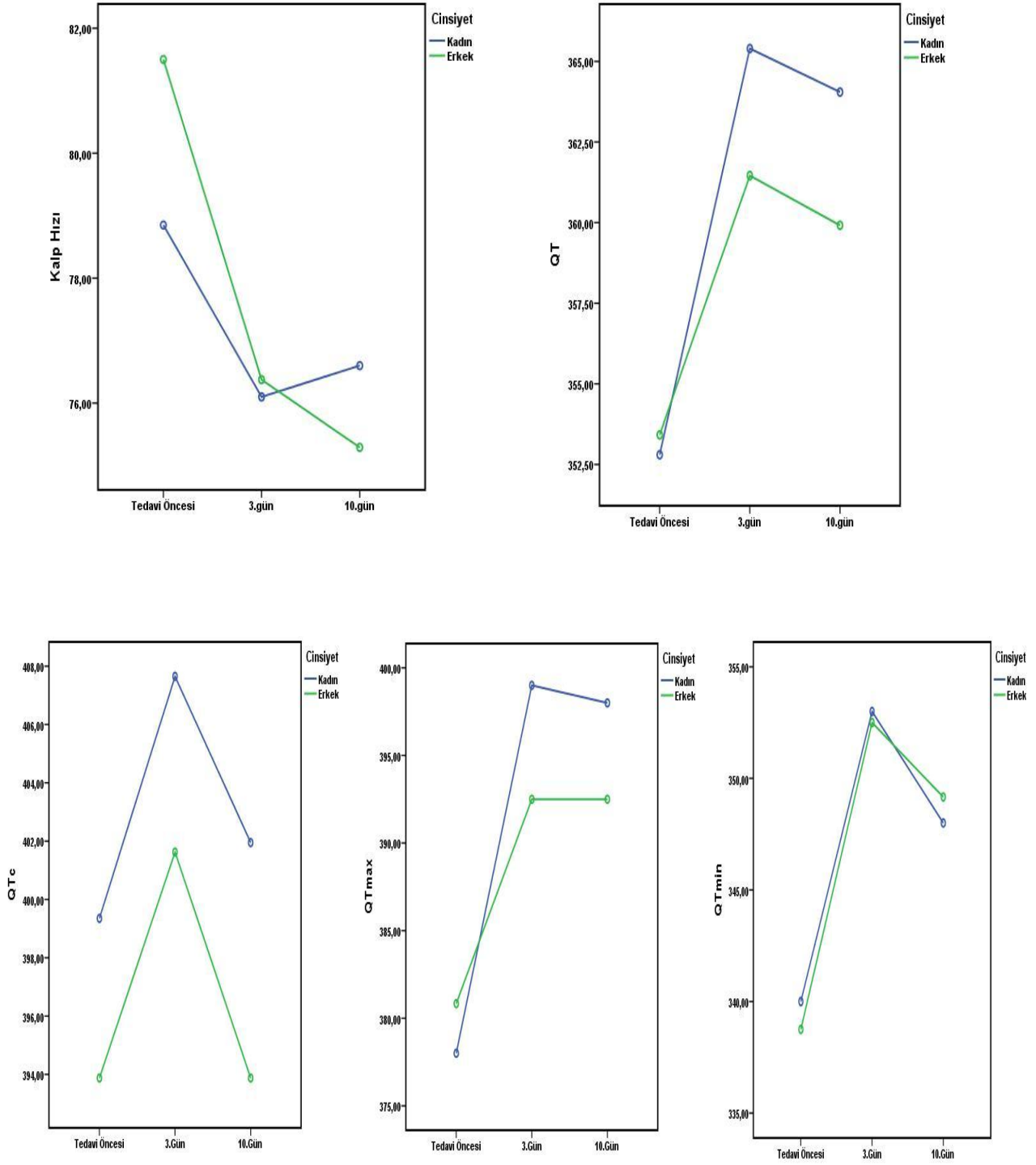
EKG bulguların tedavi sonrası değişimleri Tablo 4.3'te detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.3: Tedavi Öncesi, Tedavi Sırası (3. gün) ve Tedavi Sonrası (10. gün) EKG Bulgularındaki Değişimler

Değişkenler	Tedavi Öncesi	3.gün	10.gün	p
HR (atım/dk)	80,3±13,9	76,3±11,3 [‡]	75,9±10,6 [‡]	0,034*
QRS (msn)	87,9±9,2	87,7±8,5	88,5±9,4	0,717
PR (msn)	153,8±18,1	156,8±19,3	156,5±18,8	0,400
QT (msn)	353,1±24,6	363,3±23,7 [‡]	361,8±20,8 [‡]	0,007*
QTc (msn)	396,4±20,2	404,4±19,3 ^{‡§}	397,5±21,0	0,011*
QTmax (msn)	379,5±24,5	395,5±27,6 [‡]	395,0±32,6 [‡]	0,001*
QTmin (msn)	339,3±21,0	352,7±25,6	349,6±27,1 [‡]	0,008*
QTdispersiyon (msn)	39,8±15,5	45,5±18,0	45,9±20,5	0,183
HR: kalp hızı, QTc: düzeltilmiş QT, QTdispersiyon: QTmax- QTmin ‡: Tedavi öncesine göre farklılık vardır (p<0,05) §: Tedavi sonrası 10.güne göre farklılık vardır (p<0,05) *p<0,05 istatistiksel anlamlılık				

0. gün, 3. gün ve 10. gün EKG bulgularındaki değişimlerin cinsiyet ile olan etkileşimleri incelendiğinde; kalp hızındaki düşüşün erkeklerde kadınlara kıyasla daha fazla olduğu (p=0,036), QT aralığının (p=0,031) ve maksimum QT aralığındaki artışın kadınlarda daha fazla olduğu (p=0,012), minimum QT aralığının da kadın ve erkeklerde artış göstermesine rağmen her iki cinsiyette de benzer düzeyde artış gösterdiği saptandı (p=0,961) (**Şekil 4.1**).

QTc süresi hem erkek hem de kadın hastalarda tedavi sırasında (3. gün) artış gösterse de, tedavi sonrasında (10. gün) tedavi öncesindeki değere yaklaşmaktadır. Ortalama QRS süresi, PR intervali, QTc aralığı ve QT dispersiyonu tedavi öncesine kıyasla tedavi sırasındaki (3. gün) ve tedavi sonrasındaki (10. gün) izlemlerde cinsiyete göre farklılık göstermediği ve ilişkili olmadığı saptandı. (p>0,05)



Şekil 4.1: Cinsiyete göre HR, QT, QTc, QTmax, QTmin düzeylerinin tedavi öncesi, tedavi sırasında ve tedavi sonrası değişimleri

Cinsiyete göre EKG bulgularının tedavi sonrası değişimleri Tablo 4.4'te detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.4: Cinsiyete Göre Tedavi Öncesi, Tedavi Sırasında ve Sonrasında EKG Bulgularındaki Değişimler

Değişkenler	Cinsiyet	Tedavi Öncesi	3.gün	10.gün	p	p (int)
HR (atım/dk)	kadın	78,9±13,5	76,1±11,8	76,6±11,7	0,506	0,036*
	erkek	81,5±14,5	76,4±10,6 [‡]	75,3±9,9 [‡]	0,038*	
QRS (msn)	kadın	85,0±7,8	83,9±7,0	84,6±6,6	0,741	0,635
	erkek	90,3±9,7	90,8±8,5	91,8±10,1	0,627	
PR (msn)	kadın	153,9±18,7	157,0±18,6	155,6±19,4	0,786	0,906
	erkek	153,8±18,0	156,8±20,2	157,3±18,7	0,367	
QT (msn)	kadın	352,8±24,5	365,4±25,7 [‡]	364,1±20,6 [‡]	0,022*	0,031*
	erkek	353,4±25,2	361,5±22,4	359,9±21,2	0,212	
QTc (msn)	kadın	399,4±26,0	407,7±19,8	402,0±22,0	0,262	0,890
	erkek	393,9±14,0	401,6±18,8	393,9±19,8	0,116	
QTmax (msn)	kadın	378,0±24,8	399,0±30,8 [‡]	398,0±29,7 [‡]	0,001*	0,012*
	erkek	380,8±24,7	392,5±24,9	392,5±35,3	0,138	
QTmin (msn)	kadın	340,0±20,5	353,0±27,0 [‡]	350,0±27,8 [‡]	0,008*	0,961
	erkek	338,8±21,7	352,5±24,9 [‡]	348,2±27,0 [‡]	0,009*	
QTdispersiyon (msn)	kadın	37,0±16,6	46,0±18,5	50,0±18,9	0,082	0,236
	erkek	42,1±14,4	45,0±17,9	42,5±21,5	0,797	
HR: kalp hızı, QTc: düzeltilmiş QT aralığı, QTdispersiyon: QTmax- QTmin ‡: Tedavi öncesine göre farklılık vardır (p<0,05) §: Tedavi sonrasına (10.gün) göre farklılık vardır (p<0,05) *p<0,05 istatistiksel anlamlılık p (int): p interaksiyon: Tedavi sırasında ve sonrasındaki değişimlerde cinsiyet faktörünün etkisi						

Tedavi sırasındaki (3. gün) ve sonrasındaki (10. gün) Holter bulguları değerlendirildiğinde; ortalama minimum kalp hızı 3. gün ve 10. gün izlemde benzerlik gösterdi, ortalama maksimum kalp hızı 10. gün izlemde artış gösterse de istatistiksel olarak anlamsızdı, ortanca SVEV ve ortanca VEV düzeyleri de tedavi sonrası (10.gün) izlemde, tedavi sırasındaki (3.gün) izlemine kıyasla benzerdi (p>0,05).

3. gün ve 10. gün Holter bulgularındaki değişimler Tablo 4.5’de detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.5: Tedavi Sırasında ve Sonrasında Holter Bulgularındaki Değişimler

Değişkenler	3.gün	10.gün	P
HRmin (atım/dk)	56,0±7,3	55,5±6,5	0,587
HRmax (atım/dk)	123,7±14,7	126,8±15,4	0,089
SVEV (min- max)	0-691	0-413	0,589
VEV (min- max)	0-4412	0-3377	0,517
HRmax: maksimum kalp hızı, HRmin: minimum kalp hızı, SVEV: supraventriküler erken vuru sayısı, VEV: ventriküler erken vuru sayısı			

3. gün ve 10. gün izlemlerdeki Holter bulgularının cinsiyet ile olan etkileşimi analiz edildiğinde; kadın ve erkek gruplarında minimum HR düzeyi, maksimum HR düzeyi, SVEV ve VEV düzeyleri tedavi sonrasında (10.gün) farklılık göstermedi.

Cinsiyete göre tedavi sırasında (3. gün) ve sonrasında (10. gün) Holter bulgularındaki değişimler Tablo 4.6’da detaylı olarak gösterildi.

Tablo 4.6: Cinsiyete Göre Tedavi Sırasında ve Sonrasında Holter Bulgularındaki Değişimler

Değişkenler	Cinsiyet	3.gün	10.gün	p	p (int)
HRmin (atım/dk)	kadın	56,6±4,4	56,2±5,8	0,765	0,908
	erkek	55,6±9,1	55,0±7,1	0,657	
HRmax (atım/dk)	kadın	128,3±15,1	131,2±14,9	0,368	0,879
	erkek	119,9±13,5	123,2±15,3	0,131	
SVEV (min- max)	kadın	0-19	0-52	0,333	0,340
	erkek	0-691	0-413	0,377	
VEV (min- max)	kadın	0-370	0-862	0,333	0,247
	erkek	0-4412	0-3377	0,302	
HRmax: maksimum kalp hızı, HRmin: minimum klap hızı, SVEV: supraventriküler erken vuru sayısı, VEV: ventriküler erken vuru sayısı					
p (int): p interaksiyon: Tedavi sırası ve sonrası değişimlerde cinsiyet faktörünün etkisi					

Tedavi sırasında (3. gün) hastaların %20.5'inde VEV, %18.2'sinde AEV, %4.5'inde Pause (3 snden az), %2.3'ünde PAF, %2.3'ünde Couplet Vuru, %4.5'inde Nodal Atım, %4.5'inde Wencebach ve %4.5'inde AEV+VEV izlendi. Tedavi sonrası (10. gün) ise VEV oranında düşüş gözlemlendi. Tedavi sonrası hastaların %22.7'sinde AEV, %2.3'ünde Nodal Atım, %9.1'inde AEV+VEV, %2.3'ünde VEV+Nodal ritm, %2.3'ünde VEV+Wencebach, %2.3'ünde AEV+Wencebach ve %4.5'inde AEV+Pause aritmi görüldü.

Tedavi zamanı ve sonrasında hastalarda gözlemlenen aritmi türleri Tablo 4.7'de gösterildi.

Tablo 4.7: Tedavi Sırasında ve Sonrasında Aritmi Bulguları

Değişkenler	Tüm popülasyon (n=44)	Kadın (n=20)	Erkek (n=24)
Tedavi zamanı (3. gün)	Sayı(%)	Sayı(%)	Sayı(%)
YOK	17(38,6)	7(35)	10(41,7)
VEV	9(20,5)	4(20)	5(20,8)
AEV	8(18,2)	2(10)	6(25)
PAUSE 3snden az	2(4,5)	1(5)	1(4,2)
PAF	1(2,3)	1(5)	-
COUPLET VURU	1(2,3)	1(5)	-
NODAL ATIM	2(4,5)	1(5)	1(4,2)
WENCEBACH	2(4,5)	1(5)	1(4,2)
AEV+VEV	2(4,5)	2(10)	-
Tedavi sonrası (10. gün)			
YOK	21 (47,7)	9 (45,0)	12 (50,0)
VEV	2 (4,5)	1 (5,0)	1 (4,2)
AEV	10 (22,7)	4 (20,0)	6 (25,0)
NODAL ATIM	1 (2,3)	1 (5,0)	
AEV+VEV	4 (9,1)	3 (15,0)	1 (4,2)
VEV+NODAL RİTİM	1 (2,3)	-	1 (4,2)
VEV+WENCEBACH	1 (2,3)	1 (5,0)	-
AEV+WENCEBACH	1 (2,3)	-	1 (4,2)
AEV+PAUSE	2 (4,5)	-	2 (8,3)
PAF+AEV	1 (2,3)	1 (5,0)	-
VEV: ventriküler erken vuru, AEV: atriyal erken vuru, PAF: paroksizmal atiyal fibrilasyon. Bulgular sayı (%) olarak ifade edilmiştir.			

5. TARTIŞMA

Oral moksifloksasinin QT/QTc aralığını uzattığı daha önceden bilinmektedir. Ancak TdP oluşturduğuna dair nadir olgu sunumları, prelinik çalışmalar ve klinik çalışmalar bulunmaktadır **(146,147,148)**. TdP oluşumunun izlendiği hastalarda QT süresini uzatıcı ek risk faktörlerinin (başka ilaç kullanımı gibi) varlığı aslında bu bildirilerde TdP oluşumuna zemin hazırlayan önemli predispozan faktörler olarak düşünülmektedir.

Kinolon grubu ilaçların QT üzerine ve Torsades de Pointes gelişimi üzerine prospektif yapılan daha önceki çalışmalardan birinde, sağlıklı ortalama yaşı 34 olan ve kardiyovasküler veya renal bir hastalığı olmayan ya da herhangi bir QT üzerine etkili olan ilaç kullanmayan hastalarda 7 günlük oral tek doz moksifloksasin alımı sonrası moksifloksasinin bazal değerine göre QT süresini 6 msn kadar uzattığı ancak TdP ye sebep olmadığı gösterilmiştir **(149)**. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da tedavi altındayken QT süresinde 10,2 msn'lik bir artış izlenmiştir; tedavi sonrasında tedavi öncesine göre 8.5 msn'lik bir artış izlenmiştir. Çalışmamızda tedavi öncesine (0. gün) göre tedavi sırasında (3. gün) QTc süresinde 8 msn'lik artış saptanmış ancak tedavi sonrası (10. gün) QTc değerine baktığımızda tedavi öncesi QTc değerine hemen hemen geri döndüğü izlenmiştir. Burada QT süresinde tedavi öncesi değere göre tedavi sonrası (10. gün) değerin hala uzamış olması hastaların başlangıçtaki (0. gün) kalp hızlarının tedavi sonrasına (10. gün) göre daha yüksek olmasına (yaklaşık kalp hızları olarak tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark 5atım/dk) bağlanmıştır. Nitekim QTc süreleri açısından değerlendirildiğinde 0. gün ile 10. gün arasında sadece 1.1 msn lik fark izlenmiştir. Çalışmamızda QTc süresi sınır değer (≥460 msn) üzerine çıkmadı.

Başka bir randomize, çift kör, placebo kontrollü çalışmada kardiyak açıdan genç ve sağlıklı bireylerde oral 400 mg/g moksifloksasin tedavisinde 2. saatin sonunda QTc süresinde $\% 4.0 \pm 5.1$ 'lik bir uzama izlenmiş, ancak TdP hiçbir hastada gelişmemiştir. Aynı çalışmada günlük 800 mg oral moksifloksasin verilenlerde QTc aralığında $\%4.5 \pm 3.8$ 'lik uzama saptanmış ancak yine TdP gelişmemiştir **(150)**.

Randomize placebo kontrollü bir çalışmada QT uzamasının güvenlik derecesi ile ilgili olarak otomatik QT hesaplaması 3 farklı grupta (moksifloksasin veya placebo alan gönüllüler, kalp yetersizliği olanlar ve işçiler) incelenmiş ve atımdan atıma QT değişimi üç gruta da 2,5-

3,4 msn olarak tespit edilmiş **(151)**. Bir diğer randomize placebo kontrollü deneysel çalışmada da bir EKG laboratuvarı merkezinde 20 sağlıklı gönüllü dahil edilmiş ve oral 400 mg moksifloksasin verildikten sonra 12 kanallı Holterde tekrarlayan EKG ölçümleri alınarak QTc' deki uzamaya bakılmış ve bazal QTc değeri 7,5-12,5 msn kadar uzama olduğu ancak TdP izlenmediği tespit edilmiştir **(152)**.

Moksifloksasinin tek dozdan sonra ve 10 gün süreyle günlük 600 mg'a kadar olan dozlarda farmakokinetiği lineerdir. 400 mg'lık bir oral dozu takiben, pik konsantrasyonlara (3.2 mg/l) 0.5 – 4 saat içinde ulaşılır. Kararlı duruma, yani moksifloksasinin antibiyotik etkisinin ve diğer etkilerinin sabit seyrettiği duruma ulaşması 3 günde gerçekleşir. Kararlı durumda (günde bir kez 400 mg) pik ve bazal plazma konsantrasyonları sırasıyla 3.2 ve 0.6 mg/l olarak saptanmıştır **(148)**. Moksifloksasin ekstravasküler alanlara son derece hızlı bir dağılım göstermektedir. Eğri altındaki alan (EAA ; normali 6 kg*saat/l) bakımından ilaca maruz kalma yüksektir; kararlı durumda dağılım hacmi (Vss) yaklaşık 2 l/kg'a varır.

Oral moksifloksasin alanlarda antibiyotik etkisinin başlanma süresi 3. saatte olduğu için hastalara 1. günde de Holter takılabiliyordu ancak biz çalışmamızda ilk Holter incelemesini 3. günde yapmayı tercih ettik. Bunun çeşitli sebepleri arasında hastaların ayaktan tedavi görüyor olmaları, antibiyotiklerini hemen reçete edildiği gün alamamaları, Holter cihazının randevu durumunun uygunluğu ve de literatürde moksifloksasin ile ilgili QT/QTc hesaplamalarının değerlendirildiği çalışmalarda **(144,149)** (oral moksifloksasinin kararlı pik etkisinin 3. günde görülmesi nedeni ile) hastalara 3. günde Holter takılması sayılabilir. Bu nedenle biz de çalışmamızda 3. günde Holter ve EKG işlemlerini uyguladık. Literatürde oral moksifloksasin sonrası telemetrik izleme QT/QTc, QT dispersiyonu hesaplamaları ve TdP oluşumu açısından benzer sonuçların izlendiği hayvan çalışmaları ve deneysel çalışmalar da bulunmaktadır **(153,154,155)**.

QT dispersiyonu (maksimum QT aralığından minimum QT aralığının çıkarılması), homojen olmayan ileti gösteren miyokardın, homojen ileti gösteren miyokarddan ayrımının belirlenmesi için öne sürülen ventrikülün toparlanma zamanlarının uzaysal dispersiyonunun bir göstergesi olarak ortaya atılan bir parametredir **(156,157)**. Bununla birlikte, QT dispersiyonunun toparlanma zamanlarının dispersiyonunu doğrudan yansıtmadığı, ancak

başlıca T dalga morfolojilerindeki değişikliklerden ve QT aralığı hesaplamalarındaki hatalardan kaynaklandığı düşünülmektedir (158). QT dispersiyonunun klinik kullanımda bazı önemli kısıtlılıkları olduğu bilinmektedir. Organik kalp hastalığı olanlarda QT dispersiyonunun sağlıklı bireylere kıyasla belirgin olarak arttığı ve prognostik öneminin olduğu gösterilmiştir (159). Ancak, istenmeyen majör kardiyovasküler olay gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların QT dispersiyon değerleri için kesin bir kesim noktası bulunmamaktadır. Diğer bir önemli sorun ise, otomatik ve/veya elle yapılan QT dispersiyonu hesaplamalarının güvenilirliğinin ve tekrarlanabilirliğinin, QT aralığı hesaplamalarına göre anlamlı olarak daha düşük olmasıdır (159). Bildirilen QT dispersiyon değerleri, sağlıklı olgularda 10 ile 71 msn arasında değişmektedir; yani çok fazla değişkenlik göstermektedir (159-161). Büyük çalışmalarda da normal sağlıklı bireylerde QT dispersiyonunun üst sınırının 65 msn olduğu gösterilmiştir (162). Buna karşın, başka bir çalışmada ise 40 msn üzerindeki QT dispersiyonu değerlerinin, elektrofizyolojik çalışma sırasında sürekli ventriküler taşikardi indüklenebilirliğini öngörmeye %88 duyarlılık ve %57 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (163). Oysa ki, pozitif sonuç elde edilen çoğu çalışmada, QT dispersiyonu değerleri hem el hem de otomatik ölçüm yöntemleri için belirtilen hesap hataları sınırları içerisinde. QT dispersiyonunda cinsiyet farkı çok az veya hiç yoktur (164). Eğer yaş ile düzeltilmiş farklılıklar var ise bunlar önemsizdir (<10 msn). Bu konuda öncü bir çalışmada, 1000 sağlıklı olguda QT dispersiyonu otomatik olarak hesaplanmış, 17-29 yaş aralığındaki değer 29 msn, 50-80 yaş aralığındaki değer 22 msn bulunmuştur (165).

Özet olarak, QT dispersiyonu miyokardın repolarizasyon anormalliklerinin kaba ve tahmini bir ölçümüdür; ayrıca, hesaplama yöntemlerinin doğruluğu hakkında da oldukça ciddi endişeler vardır. Sağlıklı insanlarda üst sınır olarak öne sürülmüş olan tüm değerlerin daha sonra çok güvenilir olmadıkları fark edilmiştir. Bu nedenle, muhtemelen sadece hesaplama hata sınırları dışında kalan anormal QT dispersiyonu değerlerinin (>100 msn) repolarizasyon anormalliğini göstermede klinik öneme sahip olduğu düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda QT dispersiyonu tedavi öncesine kıyasla tedavi esnasında (3. gün) ve sonrası (10.gün) izlemlerde farklılık göstermedi ($p>0,05$). İstatistiksel olarak QTd süresi cinsiyetler arasında da tedavi öncesi, sonrası ve sonrasında değerlendirildiğinde anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$). Tedavi öncesinde kadınlarda QTd ortalama 37,0 msn iken erkeklerde

ortalama 42,1 msn olarak ölçüldü. Tedavi sırasında kadınlarda QTd ortalama 46,0 msn erkeklerde ortalama 45,0 msn saptandı. Tedavi sonrasında ise QTd kadınlarda ortalama 50,0 msn iken erkeklerde ortalama 42,5 msn olarak ölçüldü. QTd' nun tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasındaki değerlerindeki değişim istatistiki olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) ve tüm bu değerler literatürde sağlıklı olgularda görülen QT dispersiyon aralığı (10-71 msn) içinde seyretti.

Çalışmamızda oral moksifloksasin (400 mg/g) kullanımı sonucunda ortaya çıkabilecek kardiyak olay ve/veya kardiyak arrest (TdP nedenli) dışında oluşabilecek diğer aritmiler (VEV, AES, PAF...) değerlendirilmiş ve anlamlı bir artış izlenmemiştir. Kardiyak aritmilerin EKG kaydı ile incelendiği, toplamda 10613 oral moksifloksasin alan ve 10685 kontrol grubunun (sağlıklı bireyler) olduğu randomize çift kör faz II-IV çalışmalarından oluşan bir metaanalizde kardiyak arrest açısından fark izlenmemiştir. Ventriküler flutter ve kardiyorespiratuvar arrest oral moksifloksasin alanlarda iki hastada kontrol grubundaysa bir hastada izlenmiştir. Oral moksifloksasin alanlarda sadece 1 hastada ventriküler fibrilasyon (VF) izlenmişken, kontrol grubunda VF izlenmemiştir. Buna karşın ventrikül taşikardisi (VT) kontrol grubunda 2 hastada izlenmiş ancak oral moksifloksasin alanlarda VT izlenmemiştir. TdP iki grupta da izlenmemiştir **(166)**.

Bizim çalışmamızda da kardiyak aritmilerin daha iyi değerlendirilebilmesi maksadıyla Holter ve EKG beraber kullanıldı ve oral 400 mg/g moksifloksasin alanlarda hayatı tehdit edici aritmiler izlenmediği gibi kardiyak diğer aritmiler açısından da anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda hastaların 3. gün ve 10. gün izlemlerindeki Holter bulgularının cinsiyet ile olan etkileşimi analiz edildiğinde; kadın ve erkek gruplarında minimum HR düzeyi, maksimum HR düzeyi, SVEV ve VEV düzeyleri tedavi sırasında ve sonrasında (10.gün) farklılık göstermedi. İlginç olarak çalışmamızda anlamlı olmasa da tedavi sonrasında (10. gün) tedavi öncesine göre VEV oranında düşüş gözlemlendi ve bu düşüş her iki cinsiyette de benzer orandaydı. Çalışmamızda hastaların hepsinde elektrolit ve tam kan sayım değerleri normal saptandı. Ayrıca hastaların hiçbirinde ekokardiyografik olarak yapısal bir kalp hastalığı ve/veya ciddi kapak hastalığı saptanmadı.

6. KISITLILIKLAR

Literatürdeki çalışmalarla kıyaslandığında hasta sayısının az olması çalışmadan elde edilen sonuçların topluma genellenebilmesini önleyen en önemli kısıtlılıktır. Diğer bir kısıtlılık da çalışmanın ayaktan tedavi başlanan hastalarda yapılması olmuştur. Eğer çalışma yatan hastalarda yapılmış olsa idi ilaç verildikten sonra telemetrik veya elektrokardiyografik izlem altında QT/QTc aralığı hesaplaması ve/veya aritmi tespiti yapılabilirdi ancak bu uygulamanın teknik ve maliyet açısından pek mümkün olmaması başka bir kısıtlılık olarak görülebilir. Fakat genel olarak moksifloksasin ve aritmi ile ilgili Holter çalışması literatürde bulunmamaktadır. Hastaların oral moksifloksasin tedavisinin 400 mg/g olarak sabit tutulması tamamı ile tedaviyi başlatan hekimlerin tercihleri olduğu için bu çalışma sonuçları ile 400 mg bid olarak verilen hastalarda oluşabilecek olan QT/QTc süresi değişimi konusunda bilgi sahibi olunamadı.

7. SONUÇ

Bu çalışmamızda, oral tek doz 400 mg moksifloksasinin kullanımı ile izole olarak risk faktörleri barındırmayan hasta popülasyonumuzda tek başına kullanıldıklarında, QT/QTc sürelerinde uzama izleniyor olsa da ciddi anlamda QTc süresinde uzama yaptığı Holter ve EKG kullanılarak saptanmamıştır. İlaça bağlı ölümcül aritmi (TdP, VT...) sıklığında artış veya kardiyak yan etkiler sonucu ölüm saptanmamıştır. Akılda tutulması gereken nokta ise QT/QTc sürelerini uzatan diğer durumların varlığında (elektrolit imbalansı, diğer proaritmik ilaçlar... vb) moksifloksasin kullanımından sakınılması gerektiğidir. İlacın kullanımı ile kardiyak diğer disritmiler arasında da bir ilişki gösterilememiştir. Ancak tüm bu bulgular daha geniş popülasyon grubunda ve farklı dozlarda test edilmelidir.

8. KAYNAKLAR

1. Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol*, 23 Suppl 1: 3-14, 2008.
2. Van Bambeke F, Tulkens PM. Safety profile of the respiratory fluoroquinolone moxifloxacin: comparison with other fluoroquinolones and other antibacterial classes. *Drug Saf*, 32(5): 359-378 2009.
3. Salvi V, Karnad DR, Panicker GK, Kothari S. Update on the evaluation of a new drug for effects on cardiac repolarization in humans: issues in early drug development. *Br J Pharmacol*, 159(1): 34-48 2010.
4. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, Escande D, Franz M, Malik M, Moss A, Shah R. The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res*, 47(2):219-233 2000.
5. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med*, 350(10):1013-1022 2004.
6. Iannini PB. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. *Expert Opin Drug Saf*, 1(2):121-128 2002.
7. Chen X, Cass JD, Bradley JA, Dahm CM, Sun Z, Kadyszewski E, Engwall MJ, Zhou J. QT prolongation and proarrhythmia by moxifloxacin: concordance of preclinical models in relation to clinical outcome. *Br J Pharmacol*, 146(6):792-799 2005.
8. Alexandrou AJ, Duncan RS, Sullivan A, Hancox JC, Leishman DJ, Witchel HJ, Leaney JL. Mechanism of hERG K⁺ channel blockade by the fluoroquinolone antibiotic moxifloxacin. *Br J Pharmacol*, 147(8): 905-916 2006.
9. Malik M, Garnett C.E, J. Zhang. Thorough QT Studies: Questions and Quandaries. *Drug Saf*, 33(1): 1-14 2010.
10. Malik M, Hnatkova K, Schmidt A, Smetana P. Electrocardiographic QTc changes due to moxifloxacin infusion. *J Clin Pharmacol*, 49(6): 674-83 2009.
11. Finch R, Schürmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, Izquierdo JL, Nikolaides P, Ogundare F, Raz R, Zuck P, Hoeffken G. Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(6): 1746-1754 2002.

12. Welte T, Petermann W, Thomas Bauer B, Reimnitz P. Treatment with sequential intravenous or oral moxifloxacin was associated with faster clinical improvement than was standard therapy for hospitalized patients with community-acquired pneumonia who received initial parenteral therapy. *Clin Infect Dis*, 41(12):1697-1705 2005.
13. Torres A, Garau J, Arvis P, Carlet J, Choudhri S, Kureishi A, Le Berre MA, Lode H, Winter J, Read RC; MOTIV (MOxifloxacin Treatment IV) Study Group MOTIV (MOxifloxacin Treatment IV) Study Group. Moxifloxacin monotherapy is effective in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: the MOTIV study – a randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 46: 1499-1509 2008.
14. Weiss G, Reimnitz P, Hampel B, Muehlhofer E, Lippert H; AIDA Study Group. Moxifloxacin for the treatment of patients with complicated intra-abdominal infections (the AIDA Study). *J Chemother* 21: 170-180 2009.
15. Faich GA, Morganroth J, Whitehouse AB, Brar JS, Arcuri P, Kowalsky SF, Haverstock DC, Celesk RA, Church DA. Clinical experience with moxifloxacin in patients with respiratory tract infections. *Ann Pharmacother* 38: 749-754 2004.
16. Noel, G.J, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB, Abels R. Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacol Ther.* 73(4): 292-303 2003.
17. Zipes, D.P., et al., ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace*, 8(9): 746-837 2006.
18. Morita H, Wu J, Zipes DP. The QT syndromes: long and short. *Lancet*, 30;372(9640):750-763 2008.
19. Schouten E, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*, 84(4): 1516-1523 1991.
20. Desmond GJ, Cowan JC, McLenachan JM. Cardiology. The electrical activity of the heart: the electrocardiogram. W.B.Saunders 9-31 2000.
21. HC Bazett. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Heart*, 7: 353-370 1920.
22. Luo S, Michler K, Johnston P, Macfarlane PW. A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs, 2004; 37: 81-90.

23. Ong JJ, Sarma JS, Venkataraman K, Levin SR, Singh BN. Circadian rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: implications for the mechanism of sudden death. *Am Heart J*, 125(3): 744-752 1993.
24. Campbell RW, Gardiner P, Amos PA, Chadwick D, Jordan RS. Measurement of the QT interval. *Eur Heart J*, 6:81-3 1985.
25. Day CP, McComb JM, RW Campbell. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J*, 63(6): 342-344 1990.
26. Pye MP, Cobbe SM. Mechanisms of ventricular arrhythmias in cardiac failure and hypertrophy. *Cardiovasc Res*, 26(8): 740-750 1992.
27. Moss AJ. Long QT Syndrome. *JAMA*, 289(16): 2041-2044 2003.
28. Schwartz P. The congenital long QT syndromes from genotype to phenotype: Clinical implications. *J Intern Med* 259: 39-47 2006.
29. Shah M, FG Akar, GF Tomaselli. Molecular basis of arrhythmias. *Circulation* 112(16): 2517-29 2005.
30. Priori SG, Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Genetics of channelopathies and clinical implications. *Hurst's The Heart*, thirteenth edition, New York, 897–910, 2011.
31. Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M, Vicentini A, Spazzolini C, Nastoli J, Bottelli G, Folli R, Cappelletti D. Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med*, 348(19): 1866-1874 2003.
32. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*, 125(16): 2027-2034 2012.
33. Wilde AA, Bezzina CR. Genetics of cardiac arrhythmias. *Heart*, 91(10): 1352-1358 2005.
34. Wilde AA, Roden DM. Predicting the long-QT genotype from clinical data: from sense to science. *Circulation*, 102(23): 2796-2798 2000.
35. Schwartz PJ, Priori SG, Spazzolini C, Moss AJ, Vincent GM, Napolitano C, Denjoy I, Guicheney P, Breithardt G, Keating MT, Towbin JA, Beggs AH, Brink P, Wilde AA, Toivonen L, Zareba W, Robinson JL, Timothy KW, Corfield V, Wattanasirichaigoon D, Corbett C, Haverkamp W, Schulze-Bahr E, Lehmann MH, Schwartz K, Coumel P, Bloise R. Genotype-phenotype correlation in the long-QT syndrome: gene-specific triggers for life-threatening arrhythmias. *Circulation*, 103(1): 89-95 2001.
36. Plaster NM, Tawil R, Tristani-Firouzi M, Canún S, Bendahhou S, Tsunoda A, Donaldson MR, Iannaccone ST, Brunt E, Barohn R, Clark J, Deymeer F, George AL

- Jr, Fish FA, Hahn A, Nitu A, Ozdemir C, Serdaroglu P, Subramony SH, Wolfe G, Fu YH, Ptáček LJ. Mutations in Kir2.1 cause the developmental and episodic electrical phenotypes of Andersen's syndrome. *Cell*, 105(4): 511-519 2001.
37. Splawski I, Timothy KW, Sharpe LM, Decher N, Kumar P, Bloise R, Napolitano C, Schwartz PJ, Joseph RM, Condouris K, Tager-Flusberg H, Priori SG, Sanguinetti MC, Keating MT. Ca_v1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhythmia and autism. *Cell*, 119(1): 19-31 2004.
 38. Locati EH, Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Lehmann MH, Towbin JA, Priori SG, Napolitano C, Robinson JL, Andrews M, Timothy K, Hall WJ. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation*, 97(22): 2237-2244 1998.
 39. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Benhorin J, Vincent GM, Locati EH, Priori SG, Napolitano C, Medina A, Zhang L, Robinson JL, Timothy K, Towbin JA, Andrews ML. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 101(6):616-623 2000.
 40. Zareba W, Moss AJ, Schwartz PJ, Vincent GM, Robinson JL, Priori SG, Benhorin J, Locati EH, Towbin JA, Keating MT, Lehmann MH, Hall WJ. Influence of genotype on the clinical course of the long-QT syndrome. International Long-QT Syndrome Registry Research Group *N Engl J Med*, 339(14): 960-965 1998.
 41. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ, Grillo M, Bloise R, Ronchetti E, Moncalvo C, Tulipani C, Veia A, Bottelli G, Nastoli J. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA*, 292(11): 1341-1344 2004.
 42. Goldenberg I, Bradley J, Moss A, McNitt S, Polonsky S, Robinson JL, Andrews M, Zareba W. International LQTS Registry Investigators. Beta-blocker efficacy in high-risk patients with the congenital long-QT syndrome types 1 and 2: implications for patient management. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 21(8): 893-901 2010.
 43. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, Swan H, Bithell C, Spazzolini C, Crotti L, Piippo K, Lupoglazoff JM, Villain E, Priori SG, Napolitano C, Zhang L. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation*, 119(2): 215-221 2009.
 44. Schwartz PJ, Priori SG, Locati EH, Napolitano C, Cantù F, Towbin JA, Keating MT, Hammoude H, Brown AM, Chen LS. Long QT syndrome patients with mutations of the SCN5A and HERG genes have differential responses to Na⁺ channel blockade and to increases in heart rate. Implications for gene-specific therapy. *Circulation*, 92(12): 3381-3386 1995.

45. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation*, 109(15): 1826-33 2004.
46. Krikler DM, Curry PVL. Torsade de pointes, an atypical ventricular tachycardia. *Br Heart J*, 38:117-120 1976.
47. Wellens HJJ, Vermeulen A, Durrer D. Ventricular fibrillation occurring during arousal from sleep by auditory stimuli. *Circulation*, 46: 661-665 1972.
48. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, Spazzolini C, Odero A, Napolitano C, Bloise R, De Ferrari GM, Klersy C, Moss AJ, Zareba W, Robinson JL, Hall WJ, Brink PA, Toivonen L, Epstein AE, Li C, Hu D. The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis*, 31(2): 115-172 1988.
49. Stratmann HG ve HL Kennedy. Torsades de pointes associated with drugs and toxins: recognition and management. *Am Heart J*, 113(6): 1470-82 1987.
50. Singh BN, Sarma JS, Zhang ZH, Takanaka C. Controlling cardiac arrhythmias by lengthening repolarization: rationale from experimental findings and clinical considerations. *Ann N Y Acad Sci*, 644: 187-209 1992.
51. Locati EH, Maison-Blanche P, Dejode P, Cauchemez B, Coumel P. Spontaneous sequences of onset of torsade de pointes in patients with acquired prolonged repolarization: quantitative analysis of Holter recordings. *J Am Coll Cardiol*, 25(7): 1564-1575 1995.
52. Bayes de Luna A, Coumel ve JF Leclercq. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*, 117(1): 151-159 1989.
53. Colatsky TJ, CH Follmer ve CF Starmer. Channel specificity in antiarrhythmic drug action. Mechanism of potassium channel block and its role in suppressing and aggravating cardiac arrhythmias. *Circulation*, 82(6): 2235-2242 1990.
54. Schwartz J, M Periti ve A Malliani. The long Q-T syndrome. *Am Heart J*, 89(3): 378-390 1975.
55. Coumel P. Early afterdepolarizations and triggered activity in clinical arrhythmias. In Rosen MR, Janse MJ, Wit AL, eds. *Cardiac electrophysiology: A textbook Futura publishing, Inc. Mount Kisco, NY*, 387 1990.
56. Keren A, Tzivoni D, Gavish D, Levi J, Gottlieb S, Benhorin J, Stern S, Warning sings and therapy of torsade de pointes. *Circulation*, 64: 1167-1174 1981.

57. Bauman JL, Bauernfeind RA, Hoff JV, Strasberg B, Swiryn S, Rosen KM. Torsade de pointes due to quinidine: observations in 31 patients. *Am Heart J*, 107(3): 425-430 1984.
58. Coumel P. The fuzzy set of the long QT syndrome *Clinical Aspects of Ventricular Repolarization*, 311 1989.
59. Schwartz J. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J*, 109(2): 399-411 1985.
60. Mitsutake A, Takeshita A, Kuroiwa A, Nakamura M. Usefulness of the Valsalva maneuver in management of the long QT syndrome. *Circulation*, 63(5): 1029-1035 1981.
61. Sharma S, Nair KG, Gadekar HA. Romano-Ward prolonged QT syndrome with intermittent T wave alternans and atrioventricular block. *Am Heart J*, 101(4): 500-501 1981.
62. Olsson SB. Right ventricular monophasic action potentials during regular rhythm. A heart catheterization study in man. *Acta Med Scand*, 1972. 191(3): 145-157 1972.
63. Shimizu W, Ohe T, Kurita T, Takaki H, Aihara N, Kamakura S, Matsuhisa M, Shimomura K. Early afterdepolarizations induced by isoproterenol in patients with congenital long QT syndrome. *Circulation*, 84(5): 1915-1923 1991.
64. Schechter E, Freeman CC, Lazzara R. Afterdepolarizations as a mechanism for the long QT syndrome: electrophysiologic studies of a case. *J Am Coll Cardiol*, 3(6): 1556-156 1984.
65. Priori SG, Mantica M, Schwartz PJ. Delayed after depolarizations elicited in vivo by left stellate ganglion stimulation. *Circulation*, 78: 178-185 1998.
66. Roden DM, Thompson KA, Hoffman BF, Woosley RL. Clinical features and basic mechanisms of quinidine-induced arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 8(1 Suppl A): 73A-78A, 1986.
67. Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol*, 2(5): 806-817 1983.
68. Aronson RS, M Z. Cellular mechanism of arrhythmias in hypertrophied and failing myocardium *Circulation*, 87: VII76-VII83, 1993.
69. Görennek B, Vos MA, Wellens HJJ. Ectopic beats set the stage of torsade de pointes arrhythmias by an important contribution to interventricular dispersion. *J Am Coll Cardiol*, 1998.

70. Zabel M, Hohnloser SH, Behrens S, Li Y, Woosley R, Franz M. Electrophysiological features of torsade de pointes: insights from a new isolated rabbit heart model. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 8:1148-1158 1997.
71. Viskin S, Belhassen B. Polymorphic ventricular tachyarrhythmias in the absence of organic heart disease: classification, differential diagnosis, and implications for therapy. *Prog Cardiovasc Dis*, 41:17-34 1998.
72. Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ. Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation*, 84:503-511 1991.
73. Drlica K, X Zhao. DNA gyrase, topoisomerase IV, and the 4-quinolones. *Microbiol Mol Biol Rev*. 61(3): 377-392 1997.
74. Hooper DC. Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resist Update*, 2(1): 38-55 1999.
75. Eliopoulos GM, Eliopoulos CT. Activity in vitro of the quinolones. *Quinolone antimicrobial agents*, 2nd ed, American Society for Microbiology, 161 1993.
76. Wolfson JS, Hooper DC. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*, 2(4): 378-424 1989.
77. Spangler SK, Jacobs MR, Appelbaum C. Activity of CP 99,219 compared with those of ciprofloxacin, grepafloxacin, metronidazole, cefoxitin, piperacillin, and piperacillin-tazobactam against 489 anaerobes. *Antimicrob Agents Chemother*,. 38(10): 2471-2476 1994.
78. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott, Stacey E. Supran In vitro activities of newer quinolones against bacteroides group organisms. *Antimicrob Agents Chemother*, 46(10): 3276-3279 2002.
79. Ji B, Lounis N, Maslo C, Truffot-Pernot C, Bonnafous P, Grosset J. In vitro and in vivo activities of moxifloxacin and clinafloxacin against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 42(8): 2066-2069 1998.
80. Miyazaki E, Miyazaki M, Chen JM, Chaisson RE, Bishai WR. Moxifloxacin (BAY12-8039), a new 8-methoxyquinolone, is active in a mouse model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*, 43(1): 85-89 1999.
81. Burman WJ, Goldberg S, Johnson JL, Muzanye G, Engle M, Mosher AW, Choudhri S, Daley CL, Munsiff SS, Zhao Z, Vernon A, Chaisson RE. Moxifloxacin versus ethambutol in the first 2 months of treatment for pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 174(3): 331-338 2006.
82. Gillespie SH, Gosling RD, Uiso L, Sam NE, Kanduma EG, McHugh TD. Early bactericidal activity of a moxifloxacin and isoniazid combination in smear-positive pulmonary tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*, 56(6): 1169-1171 2005.

83. Nijland HM, Ruslami R, Suroto AJ, Burger DM, Alisjahbana B, van Crevel R, Aarnoutse RE. Rifampicin reduces plasma concentrations of moxifloxacin in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis*, 45(8): 1001-1017 2007.
84. Dooley K, Flexner C, Hackman J, Peloquin CA, Nuermberger E, Chaisson RE, Dorman SE. Repeated administration of high-dose intermittent rifapentine reduces rifapentine and moxifloxacin plasma concentrations. *Antimicrob Agents Chemother*, 52(11): 4037-4042 2008.
85. Mant TG. Multiple-dose pharmacokinetics of lomefloxacin: rationale for once-a-day dosing. *Am J Med*, 92(4A): 26-32 1992.
86. Flor S. Pharmacokinetics of ofloxacin in healthy subjects and patients with varying degrees of renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Res*, 11(3): 115-121 1991.
87. Sorgel F, Kinzig M. Pharmacokinetics of gyrase inhibitors, Part 1: Basic chemistry and gastrointestinal disposition. *Am J Med*, 94(3A): 44-55 1993.
88. Staib AH, Beermann D, Harder S. Absorption differences of ciprofloxacin along the human gastrointestinal tract determined using a remote-control drug delivery device (HF-capsule). *Am J Med*, 87(5A): 66-69 1989.
89. Stass H, Kubitza D. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother*, 43 Suppl B: 83-90 1999.
90. Lode H, Höffken G, Boeck M, Deppermann N, Borner K, Koeppe P. Quinolone pharmacokinetics and metabolism. *J Antimicrob Chemother*, 26 Suppl B: 41-49 1990.
91. Sorgel F, Kinzig M. Pharmacokinetics of gyrase inhibitors, Part 2: Renal and hepatic elimination pathways and drug interactions. *Am J Med*, 94(3A): 56-69 1993.
92. Outman WR, Nightingale CH. Metabolism and the fluoroquinolones. *Am J Med*, 1989. 87(6C): 37-42 1989.
93. Abramowicz M. Gatifloxacin ve moxifloxacin: two new fluoroquinolones. *Med Lett Drugs Ther*, 42(1072): 15-17 2000.
94. Efthymiopoulos C, Bramer SL, Maroli A, Gambertoglio JG. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of grepafloxacin. *Clin Pharmacokinet*, 33 Suppl 1: 32-38, 1997.
95. Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, Ahmed S, Thalhammer F. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients undergoing continuous venovenous haemodiafiltration. *J Antimicrob Chemother*, 54(4): 780-784 2004.
96. Montay G, Gaillot J. Pharmacokinetics of fluoroquinolones in hepatic failure. *J Antimicrob Chemother*, 26 Suppl B: 61-67 1990.

97. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 84(4): 535-538 1994.
98. Loebstein R1, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE, Schick B, Bonati M, Moretti M, Lalkin A, Pastuszak A, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother*, 42(6): 1336-1339 1998.
99. Burkhardt JE, Walterspiel JN, Schaad UB. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis*,. 25(5): 196-204 1997.
100. Schaad UB, abdu Salam M, Aujard Y, Dagan R, Green SD, Peltola H, Rubio TT, Smith AL, Adam D. Use of fluoroquinolones in pediatrics: consensus report of an International Society of Chemotherapy commission. *Pediatr Infect Dis J*, 14(1): 1-9 1995.
101. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. *Clin Infect Dis*, 28(2): 352-364 1999.
102. Ball P, Mandell L, Niki Y, Tillotson G. Comparative tolerability of the newer fluoroquinolone antibacterials. *Drug Saf*, 21(5): 407-421 1999.
103. Glaxo withdraws Raxar following seven fatal cardiovascular AEs. "The Pink Sheet", November 1: 17 1999.
104. McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC Jr, Kazakova SV, Sambol SP, Johnson S, Gerding DN. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 353(23): 2433-2441 2005.
105. Halliwell RF, Davey G, Lambert JJ. Antagonism of GABA-A receptors by 4-quinolones. *J Antimicrob Chemother*, 31(4): 457-462, 1993.
106. United States Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection. (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM365078.pdf>) August 16 2013.
107. United States Food and Drug Administration. Risk of fluoroquinolone-associated myasthenia gravis exacerbation. (<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm247115.htm>) March 16 2011.
108. Norrby SR. Side-effects of quinolones: comparisons between quinolones and other antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 10(4): 378-383 1991.
109. Stahlmann R, Safety profile of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 26(31) : 31-44 1990.

110. Rizk E. The United-States Clinical-Experience with Lomefloxacin, a New Once-Daily Fluoroquinolone. *Am J Medicine*, 92: 130-135 1992.
111. Rubinstein E. Safety profile of sparfloxacin in the treatment of respiratory tract infections. *J Antimicrob Agents Chemother*, 37: 145-160 1996.
112. Ferguson J. Fluoroquinolone photosensitization: A review of clinical and laboratory studies. *Photochem. Photobiol*, 62(6): 954-958 1995.
113. Owens RC, Ambrose G. Antimicrobial safety: Focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 41: 144-S157 2005.
114. Adam D. Use of quinolones in pediatric patients. *Rev Infect Dis*, 11 Suppl 5: 1113-1116 1989.
115. Schaad UB, Wedgwood J. Lack of quinolone-induced arthropathy in children. *J Antimicrob Chemother*, 30(4): 414-416 1992.
116. Zabraniecki L, Negrier I, Vergne P, Arnaud M, Bonnet C, Bertin P, Treves R. Fluoroquinolone induced tendinopathy: report of 6 cases. *J Rheumatol*, 23(3): 516-520 1996.
117. van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HG, Stricker BH. Fluoroquinolones and risk of Achilles tendon disorders: case-control study. *BMJ*, 324(7349): 1306-1307 2002.
118. van der Linden PD, Sturkenboom MC, Herings RM, Leufkens HM, Rowlands S, Stricker BH. Increased risk of achilles tendon rupture with quinolone antibacterial use, especially in elderly patients taking oral corticosteroids. *Arch Intern Med*, 163(15): 1801-1807, 2003.
119. Melhus A, Apelqvist J, Larsson J, Eneroth M. Levofloxacin-associated Achilles tendon rupture and tendinopathy. *Scand J Infect Dis*, 35(10): 768-770 2003.
120. Khaliq Y, Zhanel GG. Fluoroquinolone-associated tendinopathy: a critical review of the literature. *Clin Infect Dis*, 36(11): 1404-1410 2003.
121. Wise BL, Peloquin C, Choi H, Lane NE, Zhang Y. Impact of age, sex, obesity, and steroid use on quinolone-associated tendon disorders. *Am J Med*, 125(12): 1228 e23-e28 2012.
122. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother*, 41(11): 1859-1866 2007.
123. Kang J, Wang L, Chen XL, Triggle DJ, Rampe D. Interactions of a series of fluoroquinolone antibacterial drugs with the human cardiac K⁺ channel HERG. *Mol Pharmacol*, 59(1): 122-126 2001.

124. Ball P. Quinolone-induced QT interval prolongation: a not-so-unexpected class effect. *J Antimicrob Chemother*, 45(5): 557-559 2000.
125. Crouch MA, Limon L, Cassano AT. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. *Pharmacotherapy*, 23(7): 881-908 2003.
126. Jaillon P, Morganroth J, Brumpton I, Talbot G. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. Sparfloxacin Safety Group *J Antimicrob Chemother*, 37 Suppl A: 161-167 1996.
127. Lapi F, Wilchesky M, Kezouh A, Benisty JJ, Ernst P, Suissa S. Fluoroquinolones and the Risk of Serious Arrhythmia: A Population-Based Study. *Clin Infect Dis*, 55(11): 1457-1465 2012.
128. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. *N Engl J Med*, 366(20): 1881-1890 2012.
129. Etminan M, Forooghian F, Brophy JM, Bird ST, Maberley D. Oral Fluoroquinolones and the Risk of Retinal Detachment. *JAMA*, 307(13): 1414-1419 2012.
130. Pasternak B, Svanström H, Melbye M, Hviid A. Association Between Oral Fluoroquinolone Use and Retinal Detachment. *JAMA*, 310(20): 2184-2190 2013.
131. Polk, R.E, Healy DP, Sahai J, Drwal L, Racht E. Effect of Ferrous Sulfate and Multivitamins with Zinc on Absorption of Ciprofloxacin in Normal Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 33(11): 1841-1844, 1989.
132. Robson, R.A. The Effects of Quinolones on Xanthine Pharmacokinetics. *Am J Med*, 92: 22-25 1992.
133. Stahlmann R, Schwabe R. Safety profile of grepafloxacin compared with other fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*. 40: 83-92 1997.
134. Hori S, Shimada S. Effects of quinolones on the central nervous system. *American Society for Microbiology Quinolone antimicrobial agents*, second edition, Hooper DC, Wolfson JS (Eds): 513 1993.
135. Robson, R.A. The effects of quinolones on xanthine pharmacokinetics. *Am J Med*, 92(4A): 22-25 1992.
136. Stass H, Kubitz D. Effects of iron supplements on the oral bioavailability of moxifloxacin, a novel 8-methoxyfluoroquinolone, in humans. *Clin Pharmacokinet*, 40: 57-62 2001.
137. Stass H, Bottcher MF, Ochmann K. Evaluation of the influence of antacids and H-2 antagonists on the absorption of moxifloxacin after oral administration of a 400 mg dose to healthy volunteers. *Clinical Pharmacokinetics*, 40: 39-48 2001.

138. Stass H, Kubitza D. Interaction profile of moxifloxacin. *Drugs*, 58: 235-236 1999.
139. Wise R. A review of the clinical pharmacology of moxifloxacin, a new 8-methoxyquinolone, and its potential relation to therapeutic efficacy. *Clinical Drug Investigation*, 17(5): 365-387 1999.
140. Stahlmann R, Lode H. Safety Considerations of Fluoroquinolones in the Elderly An Update. *Drugs & Aging*, 27(3): 193-209 2010.
141. Stylianou A, Roger J, Stephens K. A statistical assessment of QT data following placebo and moxifloxacin dosing in thorough QT studies. *J Biopharm Stat*, 18(3): 502-16 2008.
142. Anderson ME, Mazur A, Yang T, Roden DM. Potassium current antagonist properties and proarrhythmic consequences of quinolone antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther*, 296(3): 806-810 2001.
143. Anderson ME, Mazur A, Yang T, Roden DM. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome - Current knowledge, gaps, and future directions. *Circulation*, 94(8): 1996-2012 1996.
144. Katritsis D, Camm AJ. Quinolones: Cardioprotective or cardiotoxic? *Pacing Clin Electrophysiol*, 26(12): 2317-2320 2003.
145. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18(12):1440-63 2005.
146. Cheng L, Fang Y, Li JQ. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. QT prolongation and proarrhythmia by moxifloxacin: concordance of preclinical models in relation to clinical outcome. *Br J Pharmacol*, 146(6): 792-9 2005.
147. Badshah A, Janjua M, Younas F, Halabi AR, Cotant JF. Moxifloxacin-induced QT prolongation and torsades: an uncommon effect of a common drug. *Am J Med Sci*, 338(2): 164-6 2009.
148. Sherazi S, DiSalle M, Daubert JP, Shah AH. Moxifloxacin-induced torsades de pointes. *Cardiol J*, 2008; 15(1):71-3.
149. Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol*;11:52–56 2006.

150. Demolis JL, Kubitza D, Tenneze L, Funck-Brentano C. Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 68:658–666, 2000.
151. Mortara DW. Automated QT Measurement and Application to Detection of Moxifloxacin-Induced Changes. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 14(Suppl. 1): S30–S34, 2009.
152. Bloomfield DM, Kost JT, Ghosh K, Hreniuk D, Hickey LA, Guitierrez MJ, Gottesdiener K, Wagner JA. The effect of moxifloxacin on QTc and implications for the design of thorough QT studies. *Clin Pharmacol Ther*, 84(4): 475-480 2008.
153. Owens RC Jr. Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsades de pointes. *Pharmacotherapy*, 21: 301-319 2001.
154. Watson KJ, Gorczyca WP, Umland J, Zhang Y, Chen X, Sun SZ, Fermini B, Holbrook M, Van Der Graaf PH. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the effect of Moxifloxacin on QTc prolongation in telemetered cynomolgus monkeys. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 63(3): 304-313 2011.
155. Holzgreffe HH, Cavero I, Buchanan LV, Gill MW, Durham SK. Application of a probabilistic method for the determination of drug-induced QT prolongation in telemetered cynomolgus monkeys: effects of moxifloxacin. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 55(3): 227-237 2007.
156. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, Duff HJ, Solylo MA, Mitchell LB. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. *Circulation*, 86: 1376-1382 1992.
157. Zareba W, Moss AJ, Le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 74: 550-553, 1994
158. Sevimli S, Arslan Ş, Gündoğdu F, Aksakal E, Taş H, Gürlertop Y. Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda karvedilol tedavisi QT dispersiyonunda düzelme sağlamaktadır. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 35: 284-288 2007.
159. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *J Am Coll Cardiol*, 36:1749-1766 2000.
160. Kautzner J, Malik M. QT interval dispersion and its clinical utility. *Pacing Clin Electrophysiol*, 20: 2625-2640 1997.
161. Macfarlane PW, McLaughlin SC, Rodger JC. Influence of lead selection and population on automated measurement of QT dispersion. *Circulation*, 98: 2160-2167 1998.
162. Surawicz B. Will QT dispersion play a role in clinical decision-making? *J Cardiovasc Electrophysiol*, 7: 777-784 1996.

163. Goldner B, Brandspiegel HZ, Horwitz L, Jadonath R, Cohen TJ. Utility of QT dispersion combined with the signal-averaged electrocardiogram in detecting patients susceptible to ventricular tachyarrhythmia. *Am J Cardiol*, 76:1192-1194 1995.
164. Tutar HE, Ocal B, Imamoglu A, Atalay S. Dispersion of QT and QTc interval in healthy children, and effects of sinus arrhythmia on QT dispersion. *Heart*, 80:77-79 1998.
165. Savelieva I, Camm AJ, Malik M. Do we need age-adjustment of QT dispersion? Observations from 1096 normal subjects. [Abstract] *Heart*, 81:4 1999.
166. Haverkamp W, Kruesmann F, Fritsch A, van Veenhuyzen D, Arvis P. Update on the Cardiac Safety of Moxifloxacin. *Current Drug Safety*, 7, 149-163 2012.