

ACİL SERVİSTE YAŞLI HASTALARDA KİNOLON KULLANIMI VE KİNOLONLARA BAĞLI ADVERS OLAYLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

AKICI A*, GÜNEYSSEL Ö**, EROĞLU S.**, DENİZBAŞI A**, ONUR Ö**, ŞARDAŞ S.***

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji A.D. ve **Acil Tıp A.D.
***Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji A.D. İstanbul

İletişim adresi ve Sorumlu Yazar: Doç. Dr. Ahmet AKICI

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD., Haydarpaşa, 34668 İstanbul

Tel: 0216 349 28 16, E-posta: aakici@marmara.edu.tr

Başyuru Tarihi: 16.11.2007

Kabul Tarihi: 02.01.2008

Teşekkür: Bu çalışma, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'nun Proje Desteği (SAĞ.YY.043/230804), ile gerçekleştirilmiştir.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Yeni kuşak antibiyotik grupları arasında yer alan kinolonların kritik yaş gruplarında kullanımı tartışmalıdır. Bu çalışmada, acil serviste tedavileri düzenlenen yaşlı hastalarda kinolon kullanımının ve bu antibiyotikleri kullanmış hastalarda gelişen advers olayların (AO) araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Haziran 2003-Mayıs 2004 tarihleri arasındaki dönemde Marmara Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'nde kinolon grubu antibiyotik tedavisi verilmiş, 65 yaş ve üstü 254 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif incelenerek kinolon kullanımının ayrıntıları araştırıldı. Ayrıca AO değerlendirmesi için, üç aylık bir dönemde aynı serviste tedavilerinde kinolon kullanılmış olan yaşlı ve erişkin hastalarda kinolon kullandıktan en az 2 ay sonra, kinolon kullanımına bağlı AO gelişip gelişmediği telefonla sorgulandı. Bu sorgulama, görüşmeye katılan 8'i yaşlı, diğerleri erişkin toplam 18 kişi ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmanın ilk bölümünde; toplam 254 kinolon kullanmış yaşlı hastada, kadınlarda da (% 35.2) erkeklerde de (% 43.1) en sık siprofloksasinin kullanılmış olduğu saptandı. Kinolonların en yaygın kullanıldığı endikasyonlar olan alt solunum yolu enfeksiyonunun (ASYE) tedavisinde ilk sırada levofloksasinin (% 54); idrar yolu enfeksiyonunun (İYE) tedavisinde ise ofloksasinin (%71.6) tercih edildiği saptandı. AO değerlendirmesinin araştırıldığı bölümde ise, kinolon kullanmış yaşlı ve erişkin grupların her ikisinde de birer kişide (sırasıyla 67 ve 63 yaşlarında) AO geliştiği; bu etkilerin yaşlı hastada (siprofloksasine bağlı) iştahsızlık, kusma ve ishalden oluşan gastrointestinal şikayetler olduğu, diğer hastada ise (levofloksasine bağlı) kaşıntıya yol açan dermatolojik şikayetler olduğu tespit edildi.

Tartışma: Acil serviste tedavileri düzenlenen yaşlı hastalarda kinolonların en fazla ASYE ve İYE'de kullanıldığı ortaya çıkartılmış oldu. AO tespit edilen hastaların yaşlı ve sınırda yaşlı olmaları, kinolonlara bağlı sorunların göreceli olarak yaşlılarda daha sık oluşabileceği kuşkusunu uyandırmaktadır. Sınırlı veriyle elde edilen bu izlenim, gelecekte bu yönde kapsamlı kinolon güvenlilik çalışmalarının yapılması gerekliliğine işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kinolon, Yaşlılar, İlaç kullanımı, Advers olay.

QUINOLON UTILIZATION IN ELDERLY AT EMERGENCY SERVICE AND EVALUATION OF ADVERS EVENTS OF QUINOLONS

SUMMARY

Introduction and Aim; Quinolones, which are grouped among the new generation antibiotics, are widely argued about their usage in critical age groups. In this study adverse events (AE) were aimed to evaluate in elderly patients who had present quinolone therapy in emergency services or used these antibiotics before.

Methods; Medical records of 254 patients who were admitted to Marmara University Emergency Unit between the dates of June 2003-May 2004, aged 65 or over and had quinolone group antibiotics were studied retrospectively and the details of utilization were looked over. Also, the adult and elderly patients who had quinolone therapy for at least 3 months in the same unit were re-examined after 2 months of therapy whether they faced any AEs or not by telephone. Eight elderly and 18 adults participated for the re-examination.

Results; The first part of the study evaluated that ciprofloxacin was used rather frequently in 254 old aged patients (35.2% in females and 43.1% in males).The preference of Levofloxacin was 54% for the treatment of lower respiratory tract infections and ofloxacin 71.6% for the urinary tract infections. Gastrointestinal complications such as anorexia, vomiting and diarrhea related to ciprofloxacin and itching related dermatological complaints with levofloxacin was reported as AEs in one of the elderly and adult patient aged 67 and 63 respectively.

Discussion; It has been revealed that quinolones were mostly used for the lower respiratory tract infection and urinary tract infection treatments of elderly patients in the emergency units and casts suspicion for frequent adverse events. However, the present impression with limited number of data points out that detailed future safety studies with quinolones are needed.

Key Words: Quinolone, Elderly, Drug utilization, Adverse event.

GİRİŞ

1960'lı yıllarda nalidiksik asitten başlayarak günümüze gelinceye kadar çok sayıda kinolon alt grubu antibiyotik klinik kullanıma sunulmuş olup, bunların bir kısmı yol açtıkları ciddi advers etkileri (AE) nedeniyle klinik kullanımdan çekilmişlerdir ⁽¹⁾. Halen piyasada mevcut kullanılan kinolonların da, çok sayıda istenmeyen etkilerinin bulunması, önemli ilaç etkileşimlerine yol açıyor olması, değişik endikasyonlarda ve kritik yaş gruplarındaki hastalarda kullanımları konusunda ikilemlerin yaşanması ve gelişigüzel kullanımlarına bağlı hızla direnç gelişmesi gibi tartışılan bir çok güncel sorunu bulunmaktadır ⁽¹⁻⁵⁾. Öte yandan etkin bakterisid yanıt oluşturan bu antibiyotik grubu, Pseudomonaslar, Gram-pozitif koklar ve hücre içi yerleşimli patojenler başta olmak üzere değişik enfeksiyon hastalıklarına yol açan bir çok mikroorganizmaya karşı geniş spektrumlu antimikrobiyal etkilere sahiptirler. Farmakodinami bakımından sayılan bu üstünlüklerinin yanı sıra, oral uygulamayı takiben gastrointestinal sistemden kolay emilme, değişik dokulara ve hücre içine çok iyi geçebilme ve dağılılabileme gibi önemli farmakokinetik avantajlara da sahiptirler ^(1,3-5). Nispeten yeni kuşak antibiyotik grupları arasında yer alan kinolonların yol açtıkları ciddi AE'ler, çocuklarda bu antibiyotiklerin kullanımına önemli ölçüde kısıtlamalar getirmiştir. Benzer gerekçeler nedeniyle (tendinopati yapma riskinde artış vb.) yaşlılarda da bu ilaçların dikkatli kullanılmalarına yönelik uyarılar ilaç kullanım talimatlarına eklenmiştir ⁽¹⁻⁷⁾.

Acil serviste enfeksiyon tedavisi başlanan hastaların içinde yaşlıların oranı oldukça yüksektir. Örneğin İstanbul Üniversitesi Acil Dahiliye Servisi'nde bu oranın % 80 olduğu bildirilmektedir ⁽⁸⁾. Toplumun geneline göre AE görülme sıklığının daha yüksek olduğu yaşlılarda ⁽⁹⁾, kinolon tedavisi verilme oranı ve kinolon kullanımına bağlı AE görülme sıklığının tespiti son derece önemlidir. Kültürel, genetik ve daha bir çok bireysel ve lokal faktörün AE görülme sıklığını ve şeklini değiştirdiği bilinmektedir ⁽⁹⁻¹³⁾. Bütün bunlar birlikte dikkate alındığında, ülkemizde yaşlılarda kinolon kullanımının detaylarının araştırılması ve kinolon kullanımı sonrası gelişen advers olayların (AO) değerlendirilmesi son derece önem taşımaktadır. Ancak bu konuya özgü Türkiye'de yapılmış ve sonuçları yayınlanmış kapsamlı herhangi bir araştırmaya rastlanmamıştır ⁽¹⁴⁾. Bu çalışmada, acil serviste tedavileri düzenlenmiş yaşlı hastalarda kinolon kullanımı ve bu antibiyotiklerin kullanımı sonucu gelişen AO'ların araştırılması amaçlandı.

YÖNTEM

Kesitsel tipteki bu araştırmanın verilerinin bir bölümü, Haziran 2003-Mayıs 2004 tarihleri arası bir yıllık dönemi kapsayan Marmara Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'nde Kinolon Kullanımı çalışmasının⁽¹⁵⁾ kayıtlarının ilgili bir kısmından elde edildi. Bu bölümde, kinolon grubu antibiyotik tedavisi verilmiş, 65 yaş ve üstü 254 hastanın tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi ve kinolon kullanımının cinsiyete göre dağılımları, tercih edildikleri endikasyonlar, kullanılmış kinolon alt grupları ve uygulama yolları gibi ayrıntıları araştırıldı.

Tedavileri düzenlenmiş hastaların, bu tedavileri neticesinde herhangi bir AO ile karşılaştıklarında tekrar aynı servise gelme olasılığı çok değişkenlik gösterebilir. Bu durumda hastaların tıbbi kayıtlarının longitüdünel olarak takibi AO

gelişme hızını tespit etmek bakımından yanıltıcı olabilir. Bu ve benzeri tespit güçlüğü endişeleri nedeniyle, bu çalışmada kinolona bağlı yaşlılarda AO görülme sıklığının incelenmesi yukarıda sözü edilen dönemdeki hastalarla yapılmadı. Bunun yerine, nispeten daha yakın dönemde kinolon kullanmış hastalar tercih edildi. Bunun için, Kasım 2004-Ocak 2005 tarihleri arası aynı serviste tedavilerinde kinolon bulunan yaşlı ve erişkin hastalarda kinolon kullandıktan en az 2 ay sonra kendileriyle yapılan telefon görüşmesi ile, kinolon kullanımı sırası ve sonrasında AO gelişip gelişmediği sorgulandı. Belirtilen dönemde kinolon verilmiş ve iletişim bilgileri bulunan toplam 35 kişinin tıbbi kaydı saptandı. Bu kişilerle farklı zamanlarda en az 3 kez telefon iletişimi sağlanmaya çalışıldı. Telefonla ulaşılabilen 8'i yaşlı, diğerleri erişkin toplam 18 kişi ile görüşme yapıldı. Görüşmede kinolon kullanımı bilgileri teyit edildikten sonra, kullandıkları bu ilaca yönelik AO sorgulaması yapıldı.

Araştırmanın verileri SPSS (v.11.5) bilgisayar programı kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde Ki-kare ve Student t testi kullanıldı. P değeri, 0.05'den küçük olduğunda, istatistiksel anlamlılıktan söz edildi. Çalışmada adı geçen ve sıkça yapıldığı gibi, birbirinin yerine yanlışlıkla kullanıldığında ciddi kavram karmaşasına yol açan, ilaç güvenliliği ile ilgili iki terim advers etki ve advers olaydır. Bu araştırmanın sunumunda bu terimler, aşağıda açıklandığı ve Türkiye Farmakovijilans Merkezi'nin de tanımladığı anlamları dahilinde kullanılmışlardır ⁽¹⁶⁾. Advers Etki (AE): Bir beşeri tıbbi ürünün hastalıktan korunma, bir hastalığın teşhis veya tedavisi veya bir fizyolojik fonksiyonun iyileştirilmesi, düzeltilmesi veya değiştirilmesi amacıyla kabul edilen normal dozlarda kullanımında ortaya çıkan zararlı ve amaçlanmamış bir etkidir. Advers Olay (AO): Bir tıbbi ürünün uygulanmasını takiben ortaya çıkan istenmeyen bir deneyimdir. İstenmeyen durumun, tedavi ile nedensel bir ilişkisinin bulunması şart değildir.

BULGULAR

Çalışmanın ilk bölümünde; toplam 254 kinolon kullanmış yaşlı hastanın çoğunluğunu kadınların (% 57.1) oluşturduğu, yaş ortalaması bakımından kadınların (74.6 ± 7.1) erkeklerle (75.1±6.1) benzerlik gösterdiği saptandı (p>0.05). Kadın ve erkek yaşlı gruplarının her ikisinde de en fazla kullanılan kinolonların siprofloksasin (%35.2 ve % 43.1) olduğu ve bunu levofloksasinin (%34.5 ve % 36.7) izlediği saptandı. Kullanılan kinolon grupları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (p>0.05), (Tablo 1).

Tablo 1: Acil serviste kinolon tedavisi verilmiş yaşlı hastalarda tercih edilen kinolon alt gruplarının, hastaların cinsiyetlerine göre dağılımının karşılaştırılması.

| Kinolon Grupları | Kadın | | Erkek | | İstatistik: Ki kare |
|------------------|-------|-------|-------|-------|------------------------|
| | n | % | n | % | |
| Siprofloksasin | 51 | 35.2 | 47 | 43.1 | p>0.05 |
| Levofloksasin | 50 | 34.5 | 40 | 36.7 | |
| Ofloksasin | 42 | 29.0 | 18 | 16.5 | |
| Moksifloksasin | 2 | 1.4 | 4 | 3.7 | |
| Toplam | 145 | 100.0 | 109 | 100.0 | |

Kinolonların en sık kullanıldığı endikasyonların kadınlarda sırasıyla idrar yolu enfeksiyonları (İYE), (% 35.9); alt solunum yolu enfeksiyonları (ASYE), (% 35.2); kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), (% 14.5) ve gastroenterit (% 6.2) olduğu, erkeklerde ise sırasıyla ASYE (% 45.0), İYE (% 26.6), KOA (% 15.6) ve gastroenterit (% 3.7) şeklinde olduğu ve kinolon kullanım endikasyonları bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü ($p>0.05$), (Tablo 2).

Tercih edilen kinolonların endikasyonlara göre dağılımına bakıldığında ise, kinolonların sıklıkla kullanıldığı endikasyonlar sıralamasında yer alan ASYE, İYE, KOA ve gastroenterit endikasyonları dikkate alındı. Buna göre ASYE’de en sık levofloksasinin (% 54) tercih edildiği, bunu siprofloksasinin (% 42) izlediği saptandı. İYE’de en sık ofloksasinin (% 71.6) tercih edildiği, bunu siprofloksasinin (% 14.8) izlediği, KOA’da en sık levofloksasinin (% 55.3) tercih edildiği, bunu siprofloksasinin (% 36.8) izlediği saptandı. Kinolon tedavisi verilmiş gastroenterit tanımlı yaşlı hastaların hepsinde siprofloksasinin tercih edildiği saptandı (Tablo 3). Siprofloksasin dışındaki diğer ilaç gruplarının enteral ve parenteral kullanımları arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Siprofloksasin nispeten daha fazla parenteral verilmişken (% 53.1), diğer tüm kinolonların çoğunlukla enteral yoldan verilmiş olduğu görüldü. Buna göre moksifloksasinin kullanıldığı hastaların tümüne, ofloksasinin hastaların %98.3’üne, levofloksasinin ise hastaların % 78.9’una enteral yoldan verilmiş olduğu saptandı (Tablo 4). AO değerlendirmesinin araştırıldığı bölümde ise, 3 aylık dönemde telefon bilgileri dosyalarında bulunan ve kinolon kullanmış 35 hastaya ulaşılması planlanmasına karşın bu hastalardan ancak 18’i ile (%51.4) iletişim kurulabildi. Son 2 ayda kinolon kullanmış bu kişilerin 8’i yaşlı olarak anılan 65 yaş ve üstü grupta (66-85 yaşları arası ve yaş ortalaması:72.3±6.5), diğerleri ise erişkin grupta (28-63 yaşları arası ve yaş ortalaması: 45.7±9.2) yer almaktaydı. Her iki grupta da kadınların çoğunlukta olduğu (sırasıyla %62.5 ve %80) saptandı. Toplam 8 yaşlı hastanın yarısına İYE, yarısına da ASYE endikasyonları tedavisi için kinolon tedavisi verilmişti. Bu hastaların 3’ü siprofloksasinle, 3’ü levofloksasinle, birisi ofloksasin, diğeri ise moksifloksasin ile tedavi edilmişlerdi. Erişkin gruptaki toplam 10 kişinin 6’sına İYE, ikisine gastroenterit, birisine ASYE, diğeri de sinüzit nedeniyle kinolon tedavisi verilmişti. Bu hastaların 6’sı siprofloksasinle, 2’si ofloksasinle, birisi levofloksasinle, diğeri ise

Tablo 2: Acil serviste kinolon tedavisi verilmiş yaşlı hastalarda, kinolonların tercih edildiği endikasyonların, hastaların cinsiyetlerine göre dağılımının karşılaştırılması (ASYE, Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları; İYE, İdrar Yolu Enfeksiyonları; KOA, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı).

| Endikasyonlar | Kadın | | Erkek | | İstatistik: Ki kare |
|---------------|------------|--------------|------------|--------------|------------------------|
| | n | % | n | % | |
| ASYE | 51 | 35.2 | 49 | 45.0 | p>0.05 |
| İYE | 52 | 35.9 | 29 | 26.6 | |
| KOA | 21 | 14.5 | 17 | 15.6 | |
| Gastroenterit | 9 | 6.2 | 4 | 3.7 | |
| Diğer | 12 | 8.3 | 10 | 9.2 | |
| Toplam | 145 | 100.0 | 109 | 100.0 | |

moksifloksasin ile tedavi edilmişlerdi.

Kinolon kullanmış yaşlı ve erişkin grupların her ikisinde de birer kişide (sırasıyla 67 yaşında erkek hasta ve 63 yaşında kadın hasta) AO geliştiği; bu etkilerin yaşlı hastada (siprofloksasine bağlı) iştahsızlık, kusma ve ishalden oluşan gastrointestinal şikayetler olduğu, diğer hastada ise (levofloksasine bağlı) kaşıntıya yol açan dermatolojik şikayetler olduğu tespit edildi. Her iki hastanın da ilaçlarını tablet şeklinde oral yoldan kullandıkları tespit edildi. Siprofloksasine bağlı gastrointestinal şikayetlerin görüldüğü yaşlı hastanın, aynı zamanda Tip 2 diabetes mellitus hastası olduğu ve acil servise İYE nedeniyle başvurduğu, burada 2 gün yatırılarak tedavisinin sürdürüldüğü, günde 2 kez 500

Tablo 3: Acil serviste kinolon tedavisi verilmiş yaşlı hastalarda tercih edilen kinolon alt gruplarının endikasyonlara göre dağılımı (ASYE, Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları; İYE, İdrar Yolu Enfeksiyonları; KOA, Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı).

| Kinolon Grupları | ASYE | | İYE | | KOA | | Gastroenterit | |
|-----------------------|------------|--------------|-----------|--------------|-----------|--------------|---------------|--------------|
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Siprofloksasin | 42 | 42.0 | 12 | 14.8 | 14 | 36.8 | 13 | 100.0 |
| Levofloksasin | 54 | 54.0 | 11 | 13.6 | 21 | 55.3 | - | - |
| Ofloksasin | 1 | 1.0 | 58 | 71.6 | - | - | - | - |
| Moksifloksasin | 3 | 3.0 | - | - | 3 | 7.9 | - | - |
| Toplam | 100 | 100.0 | 81 | 100.0 | 38 | 100.0 | 13 | 100.0 |

Tablo 4: Acil serviste kinolon tedavisi verilmiş yaşlı hastalarda tercih edilen kinolon alt gruplarının, uygulama yoluna göre dağılımının karşılaştırılması ($p<0.05$, *hariç, diğerleri arasındaki farktan kaynaklanıyor).

| Kinolon Grupları | Enteral | | Parenteral | | Toplam n | İstatistik Ki kare |
|------------------------|---------|-------|------------|------|-------------|-----------------------|
| | n | % | n | % | | |
| Siprofloksasin* | 46 | 46.9 | 52 | 53.1 | 98 | p<0.05 |
| Levofloksasin | 71 | 78.9 | 19 | 21.1 | 90 | |
| Ofloksasin | 59 | 98.9 | 1 | 1.7 | 60 | |
| Moksifloksasin | 6 | 100.0 | - | - | 6 | |

mg siprofloksasinden oluşan 5 günlük tedavisinin kalanı ise evinde devam ettiği tespit edildi.

Levofloksasine bağlı dermatolojik şikayetlerin görüldüğü hastanın ise, herhangi bir eşlik eden hastalığının olmadığı, acil servise pnömoni nedeniyle başvurduğu, günde 1 kez 500 mg levofloksasinden oluşan 14 günlük tedavisinin ayakta sürdürüldüğü tespit edildi.

TARTIŞMA

Kinolonlar klinik kullanıma sunuldukları günden itibaren geniş spektruma ve önemli farmakokinetik avantajlara sahip olma gibi nedenlerle, kullanılan antibiyotikler arasında ilk sıralardaki yerlerini hızla almışlardır^(1,5). Örneğin, Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılmış bir araştırmanın sonuçlarına göre polikliniklerde ve acil servislerde kinolon kullanımının 1995'ten bu yana 7 yılda yaklaşık 3 kat artış göstererek, kullanılan antibiyotikler arasında ilk sıraya yerleştiği bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Manisa ve Ankara'da yapılmış iki farklı çalışmada ise, eğitim hastanelerinde kinolonların en sık kullanılan antibiyotikler arasında 2. sırada yer aldığı (%17.5 ve %17.7) bildirilmiştir^(18,19). Kinolonların giderek daha fazla kullanılıyor olmaları, onların baştan beri mevcut olan güvenilirlik sorununun aşıldığı anlamını taşımamaktadır. Nitekim, bu ilaç grubunun yol açtığı ciddi AE'ler kinofloksasin, grepafloksasin, sparfloksasin gibi kinolonların piyasadan çekilmesine, trovafloksasin gibi bazı kinolonların ise bazı ülkelerde kullanımının yasaklanmasına yada kullanımına ciddi sınırlamalar getirilmesine yol açmıştır^(1,4,5,20). Dolayısıyla tüketildiği yaş grubu ve servislerde kinolon kullanımının ayrıntılarının bilinmesi, gelecekte bu ilaçların daha güvenli kullanımlarına imkan sunacağı gibi, geçmişte yaşananlara benzer gelecekte de bu grup ilaçlar ile ilgili karşılaşılabilecek potansiyel AE'lerin saptanması ve yorumlanmasına katkı sunabilecektir.

Yaşlılar, fizyolojik fonksiyonlarındaki gerilemeler, çok sayıda kronik hastalıklarının oluşmaya başlaması ve bu nedenle çoklu ilaç tedavisi alıyor olmaları, daha da önemlisi ilaçların metabolize edilmesine ve atılmasına yardımcı organlarının işlevlerinde kayıpların yaşanması gibi bir çok nedenden ötürü ilaçların yol açtığı potansiyel sorunlara karşı daha savunmasız durumdadırlar^(14,21,22). Sayılan nedenlerden ötürü yaşlılarda AE görülme sıklığı diğer popülasyonlara göre çok daha yüksektir⁽²¹⁻²⁴⁾. Dolayısıyla AE'leri hala tartışmalı olan kinolon grubu antibiyotiklerin yaşlılarda kullanımlarının ayrıntılarının bilinmesi son derece önemlidir. Üstelik bunun, genellikle kendine özgü hızlı sirkülasyonu ve hasta takip güçlüğü bulunan acil servislerde yapılması, bu incelemenin önemini daha da artırmaktadır.

Kinolonlar arasında prototip sayılabilecek örnek siprofloksasindir. Bir çok çalışmada bu ilaca karşı direnç gelişiminin arttığı bildirilse de kullanılan kinolonlar arasında en sık siprofloksasinin olduğu dikkat çekmektedir^(1,17,20,25). Tablo 1'de görüldüğü gibi, bu çalışmada hem kadınlarda (%35.2) hem de erkeklerde (% 43.1) en fazla kullanılan kinolonların siprofloksasin olması, en sık kullanılan kinolon grubunun yaşlılarda da değişmediğini yansıtmaktadır. Bu durumun en çarpıcı bulgusu çalışmada incelenen gastroenterit tanılı yaşlı hastaların hepsinde kinolon olarak siprofloksasinin tercih edilmiş olmasıdır (Tablo 3).

Kinolonların sıklıkla tercih edildiği endikasyonlara bakıldığında, genel olarak kadınlarda ilk sırayı İYE'nin aldığı görülmektedir. İYE'nin kadınlarda daha sık görülüyor olması ve İYE tedavisinde kinolonların sıklıkla tercih ediliyor olması, bu

kinolon-endikasyon sıralamasının en doğal sonucudur. Erkeklerde İYE tedavisi için sıklıkla kullanılıyor olmakla birlikte, kinolonların en fazla kullanıldığı endikasyonların başında solunum yolu enfeksiyonlarının aldığı dikkati çekmektedir^(15,17,26-29). Bu çalışmada da benzer sıralamanın bulunması (kadınlarda İYE; % 35.9 ve erkeklerde ASYE; % 35.2) bu genellemenin yaşlılar için de geçerliliğini koruduğunu göstermektedir (Tablo 2). Öte yandan bu araştırmanın en ilginç bulgularından birisi KOAH'da kinolonların her iki cinsiyet grubunda da yüksek bulunmasıdır (kadınlarda % 14.5 ve erkeklerde % 15.6). Acil servise akut KOAH atağı ile başvuran yaşlı hastaların tedavisi hayatidir. Akut atak KOAH'lı olguların etiolojinde Influenza A ve C. pneumonia başta olmak üzere enfeksiyonun önemli bir yer tuttuğu bilinmektedir⁽³⁰⁾. Her ne kadar kültür antibiyogram yapılmadan kesin bir yorumda bulunmak mümkün olmasa da, bu çalışmada kinolonların yaşlı hastalara KOAH akut atağının altta yatan sebebinin tedavi etmek amacıyla kullanılmış olduğunu düşündürmektedir. Nitekim KOAH'ta en fazla kullanılan kinolonun levofloksasin ve siprofloksasin (%55.3 ve % 36.8) olması ve bu sıralamanın ASYE'dekiyle çok benzerlik göstermesi (%54 ve % 42) KOAH'ta da bir nevi ASYE tedavisi amacıyla kinolonların kullanıldığına işaret etmektedir (Tablo 2 ve Tablo3).

Kinolon alt gruplarının sık kullanıldığı ASYE dışında diğer endikasyonlar da ayrıntılı incelendiğinde, İYE'de en sık ofloksasinin (% 71.6) tercih edildiği, bunu siprofloksasinin (% 14.8) izlediği görülmüştü. Siprofloksasine karşı giderek daha fazla direnç geliştiği endişelerinin artması ve bazı diğer avantajları nedeniyle ofloksasin günümüzde İYE tedavisinde oldukça sık kullanılan antibiyotiklerin başında gelmektedir^(1,15,27-29). Bu çalışma, yaşlılarda da bu durumun farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır (Tablo 3). Kullanılan tüm kinolon alt gruplarının hepsinin Türkiye'de enteral ve parenteral farmasötik formları bulunmasına rağmen, siprofloksasin dışındaki diğer ilaç gruplarının genel olarak enteral yolla kullanılmış olduğu, siprofloksasinin ise nispeten daha fazla parenteral verilmiş (% 53.1) olduğu görülmüştü (Tablo 4). Bu eğilimi açıklayabilecek bir veriye bu çalışmada ve yayınlanmış bir başka çalışmada ulaşılamadı. Türkiye'de acil servis çalışanı hekimlerin kinolonları en fazla hangi endikasyonlarda tercih ettiklerinin araştırıldığı bir anket çalışmasında da, yukarıda yaşlılarda kullanıldığına çok yakın sıralama ile hekimlerin, kinolonları en fazla (% 87.3) İYE'de, ikinci sıklıkta solunum sistemi hastalıklarında (% 7.3), üçüncü sıklıkta ise gastrointestinal sistem hastalıklarında (% 5.4) tercih etme eğiliminde oldukları bildirilmiştir⁽³¹⁾. Sıralamanın bu çalışmadakiyle çok yakın paralellik göstermesi, bu araştırmanın bulgularının diğer acil servis çalışanlarının yaklaşımı hakkında da fikir verebileceğini düşündürmektedir. Araştırmanın ilk bölümünde özetle, yaşlılarda kullanılan kinolon alt gruplarının ve kullanıldığı endikasyonların diğer hasta gruplarındaki kullanımı ile benzerlik gösterdiği sonucuna varıldı. AO incelemesinin yapıldığı ikinci bölümde ise bu benzerliğin AO gelişimi açısından da devam edip etmediğinin ortaya konmasına çalışıldı. Bu ikinci bölümde ulaşılabilen hasta sayısının az olması gibi bazı sınırlamalar ile karşılaşıldı. Acil serviste tedavileri düzenlenmiş hastaların tedavileri ile oranları herhangi bir sorunla karşılaştıklarında tekrar başvurma oranını hakkında sağlıklı ipucuna sahip değiliz. Ayrıca aradan çok uzun zaman geçince oluşmuş AO çok ciddi olarak yorumlanmamış ise, unutulmuş olabilir. Bu hastaların yaşlanmaya bağlı unutkanlık vb. hafıza sorunu olabileceği

de düşünüldüğünde, geçmiş yıllarda kullandıkları bir ilaca bağlı AO'ı sorgulamak yanıltıcı olabilir. Bu kaygılar nedeniyle, kinolonlara bağlı AO sorgulaması bu araştırmada, nispeten hatırlanabilir kısa bir süre (2 ay) içerisinde bu ilaçları kullananların AO gelişimi bakımından sorgulanması şeklinde yapıldı. Dolayısıyla araştırmanın ilk bölümündeki hastalarda bu AO sorgulaması “yanıltıcı olur” endişesiyle yapılmadı. Nitekim ikinci bölümde yakın geçmiş sorulsa da, bazı hasta veya hasta yakınlarının bazı bilgileri unutmuş yada karıştırmış olabileceği kuşkusunu tam olarak giderebilmek mümkün olamamıştır. Bu durum araştırmanın önemli bir kısıtlılığını oluşturmaktadır. Endişe duyulan durum, bu veriler ışığında ileride prospektif kontrollü ilaç araştırmaları yapılması ile giderilebilir.

İkinci bölümde dikkati çeken ilk bulgu, kinolon kullanımının ilk bölümdekine çok benzer endikasyonlarda (İYE ve ASYE) ve benzer kinolon alt grupları ile (siprofloksasin ve levofloksasin) olmasıdır. Bu durum, sınırlı veri ile sağlanan ikinci bölümün gücünü artırması bakımından önem taşımaktadır. Bu hastalarda AO tespit edilenlerin yaşlı ve sınırdaki yaşlı olmaları, kinolonlara bağlı sorunların göreceli olarak yaşlılarda daha sık oluşabileceği kuşkusunu uyandırmaktadır. Sınırlı veriyle elde edilen bu izlenim, gelecekte bu yönde kapsamlı kinolon güvenlilik çalışmalarının

yapılması gerekliliğine işaret etmektedir.

Kinolon kullanmış yaşlı ve erişkin grupların her ikisinde de birer kişide (sırasıyla 67 yaşında erkek hasta ve 63 yaşında kadın hasta) AO gelişiminin saptanması, cinsiyetle ilişki olmadığı yorumuna izin verse de yaş için aynı tespiti yapmak zordur. Zira AO tespit edilen hastaların yaşlı ve sınırdaki yaşlı olmaları, kinolonlara bağlı sorunların göreceli olarak yaşlılarda daha sık oluşabileceği kuşkusunu uyandırmaktadır. Siprofloksasine bağlı AO'nun geliştiği yaşlı hastada bildirilen iştahsızlık, kusma ve ishalden oluşan gastrointestinal şikayetlerin ve diğer hastada levofloksasine bağlı kaşıntı ile seyreden dermatolojik şikayetlerin her ikisi de literatürde bu kinolon gruplarının yol açtığı sık AE'ler ile uyumlu bulundu. (1,5,20,32) Dolayısıyla kinolonlara bağlı AE'lerin yaşlılarda erişkinlerdekine benzer etkiler olduğu ancak nispeten daha yüksek oranda görülebileceği endişesi uyandırmaktadır. Yaşlılarda kinolon kullanımı konusunda büyük hassasiyet uyandıran “tendinopatiye yol açma” gibi her hangi bir AO'a bu çalışmada rastlanmadı.

Sonuç olarak, kinolonların güvenliliği ile ilgili sınırlı veriyle elde edilen bu izlenim, gelecekte bu yönde kapsamlı kinolon güvenlilik çalışmalarının yapılması gerekliliğine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

- Zhanell GG, Enis K, Vercaigne L, Walky A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ. A critical review of the fluoroquinolones. *Drugs* 2002;62(1):13-59.
- Cohen JS. Peripheral neuropathy associated with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2001;35:1-7.
- Hooper DC. Expanding uses of fluoroquinolones: Opportunities and challenges. *Ann Intern Med* 1998;129(11):908-910.
- Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med* 1991;324:384-394.
- Van Bambeke F, Michot JM, Van Eldere J, Tulkens PM. Quinolones in 2005: an update. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:256-280.
- Andersson MI, MacGowan AP. Development of the quinolones. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl. S1:1-11.
- Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother* 2003;51 Suppl. S1:13-20.
- Güler K. Acil servislere antibiyotik seçimi ve sık yapılan hatalar. *ANKEM Dergisi* 2004;18(Ek 2):236-238.
- Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(2):121-126.
- Akıcı A, Oktay Ş. Rational pharmacotherapy and pharmacovigilance. *Current Drug Safety* 2007;2(1):65-69.
- Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998;351:1200-1201.
- Stricker BH, Psaty BM. Detection, verification and quantification of adverse drug reactions. *BMJ* 2004; 329:44-47.
- Van Grootheest K, De Jong-van den Berg L. Patients' role in reporting adverse drug reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(4):363-368.
- Akıcı A. Akıcı ilaç kullanımı ilkeleri doğrultusunda yaşlılarda reçete yazma ve Türkiye'de yaşlılarda ilaç kullanımının boyutları. *Geriatrici Özel sayı* 2006. 19-27.
- Güneysel Ö, Akıcı A, Eroğlu S, Denizbaşı A, Oktay Ş. Quinolone utilization at a teaching hospital emergency service in Istanbul. *Pharmacologyonline -Newsletter* 2006;3:18-37.
- T.C. Sağlık Bakanlığı “Beşeri Tıbbi Ürün Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirmesi Hakkında Yönetmelik” 22 Mart 2005; Sayı No: 25763.
- Linder JA, Huang ES, Steinman MA, Gonzales R, Stafford RS. Fluoroquinolone prescribing in the United States: 1995 to 2002. *The Am J Med* 2005;118:259-268.
- Tunger O, Dinc G, Ozbakkaloglu B, Atman UC, Algun U. Evaluation of rational antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents* 2000;15:131-135.
- Avcı IY, Kilic S, Acikel CH, Ucar M, Hadse M, Eyigun CP, Pahsa A, Cetiner S. Outpatient prescription of oral antibiotics in a training hospital in Turkey: Trends in the last decade. *J Infect* 2006;52:9-14.
- Schaeffer AJ. The expanding role of fluoroquinolones. *Am J Med* 2002;113(1A):45S-54S.
- Oktay Ş, Akıcı A. Yaşlılarda ilaç kullanımı ve rasyonel farmakoterapi kararı verme süreci. *Geriatrici* 2001; 4(3):127-133.
- Routledge PA, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Adverse drug reactions in elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57(2):121-126.
- Ay p, Akıcı A, Harmancı H. Drug utilization and potentially inappropriate drug use in elderly residents of a community in Istanbul, Turkey. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43(4):195-2002.
- Veehof LJJ, Stewart RE, Jong BM, Haaijer-Ruskamp FM. Adverse drug reactions and polypharmacy in the elderly in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:533-536.
- Livermore DM, James D, Reacher M, Graham C, Nichols T, Stephens P, Johnson AP, George RC. Trends in fluoroquinolone (ciprofloxacin) resistance in enterobacteriaceae from bacteraemias, England and Wales, 1990-1999. *Emerging Infectious Diseases* 2002;8(5):473-478.
- Lautenbach E, Larosa LA, Kasbekar N, Peng HP, Maniglia RJ, Fishman NO. Fluoroquinolone utilization in the emergency departments of academic medical centers. *Arch Intern Med* 2003;163:601-605.
- Naber KG. Experience with the new guidelines on evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 1999;11:189-196.
- Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, Moran GJ, Burke T, Iravani A, Reuning-Scherer J, Church DA. Comparison of ciprofloxacin (7days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women. *JAMA* 2000;283:1583-1590.
- Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection. *N Eng J Med* 2003;349:259-66.
- Uzun K, Özbay B, Buzgan T, Zehir İ, Evirgen Ö, Andıç Ş, Sezgi C. *Toraks Dergisi* 2002;3(2):146-150.
- Güneysel Ö, Alşen S, Eroğlu S, Akıcı A. Acil servislere çalışan hekimlerin idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kinolon kullanımı alışkanlıklarının değerlendirilmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2006;6(3):101-107.
- Talan DA, Naber KG, Palou J, Elkhamrat D. Extended-release ciprofloxacin (cipro XR) for treatment of urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23S1:S54-S66.