

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

↓
yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .

← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



DOKTORA TEZİ

**İNTAKT VE İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA UĞRAMIŞ İZOLE SIÇAN
KALPLERİNDE SİPROFLOKSASİN FARKLI POTASYUM DÜZEYLERİNDE
ELEKTROFİZYOLOJİK VE FONKSİYONEL PARAMETRELERE DOZA
BAĞLI ETKİLERİ**

AYŞE HANDE ERDAL ARSLAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. ÖNER SÜZER**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ FARMAKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI**

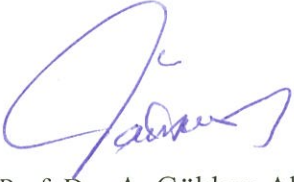
İSTANBUL-2018

Bu çalışma 24.12.2018 Tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Tıbbi Farmokoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Doktora Programı Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

TEZ JÜRİSİ



Prof. Dr. Öner Süzer
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji Abd



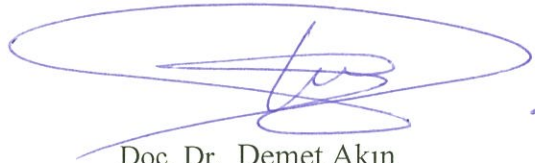
Prof. Dr. A. Gökhan Akkan
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji Abd



Prof. Dr. Dildar Konukođlu
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Cerrahpaşa Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji Abd.



Prof. Dr. Aydın Barlas
Altınbaş Üniversite
Tıp Fak. Tıbbi Farmakoloji Abd



Doç. Dr. Demet Akın
Bahçeşehir Üniversite
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Abd

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ayşe Hande Erdal Arslan



İTHAF

Bu tez çalışmamı sevgili aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince her görüşmede değerli zamanını ayırarak beni sonuna kadar dinleyen, kendilerine yönelttiğim hiçbir soruyu yanıtızsız bırakmayan, eğitimim boyunca bilgilerinden faydalandığım ve bilimsel katkıları ile ufkumu genişleten, engin bilgileri ile beni yönlendiren, destek ve yardımlarını esirgemeyen, sabır timsali çok kıymetli hocam Prof. Dr. Öner Süzer'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca deneysel çalışmalarım süresince beni yönlendiren ve Anabilim Dalımızda verimli bir çalışma ortamı sağlayan değerli hocam Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. A. Gökhan Akkan'a; çalışmalarına yakın ilgi gösteren ve her fırsatta merak ettiğim konularla ilgili rahat konuşma ortamı sağlayan sayın hocam Prof. Dr. Zeliha Yazıcı'ya ve Prof. Dr. Sibel Özyazgan'a; çalışmalarımda beni destekleyen değerli hocalarım Prof. Dr. M. Aydın Barlas ve Prof. Dr. D. Okan Yıllar'a; tez çalışmam boyunca bana yardımcı olan değerli arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr. Andleeb Shahzadi'ye, Dok. Öğr. Çağla Köse'ye, Dr. İkbâl Sönmez'e ve Ecz. Burak Baştan, Dr. Mariam Alsubaie ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma, laboratuvar çalışmalarımda yardımlarından dolayı laborantımız Necmi Türker'e; Anabilim dalı sekreterimiz Esmâ Karaarslan'a ve bölüm çalışanları Faruk Çağman ve İbrahim Köçer'e, özellikle manevi desteklerinden dolayı sevgili annem M. Fisun Erdal'a, anneannem Suat Altan'a, kardeşim Oruç Erdal'a, eşim Hüseyin Arslan'a ve tezimde emeği geçen herkese teşekkürü bir borç bilirim.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 22359

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİİ
ÖZET	XİV
ABSTRACT.....	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Torsade de Pointes	3
2.1.1. Tedavisi.....	5
2.2. Siprofloksasin	7
2.2.1. Genel Bilgi	7
2.2.2. Moleküler yapı	8
2.2.3. Etki mekanizması.....	12
2.2.4. Farmakokinetik	13
2.2.4.1. Absorpsiyon	13
2.2.4.2. Dağılım.....	14
2.2.4.3. Eliminasyon.....	14
2.2.5. Farmakodinamik	17
2.2.6. Advers etkiler	22
2.2.6.1. Kardiyotoksisite	22
2.2.6.2. Kardiyotoksisite mekanizması	24
2.3. Potasyum.....	25
2.3.1. Hiperkalemi (Hiperpotasemi)	27
2.3.1.1. Hiperkaleminin EKG Üzerine Etkileri.....	28
2.3.1.2. Hiperkalemi Tedavisi	30

2.3.2. Hipokalemi (Hipopotasemi).....	31
2.3.2.1. Hipokaleminin EKG Üzerine Etkileri:.....	32
2.3.2.2. Hipokalemi Tedavisi:.....	33
2.4. İskemi.....	34
2.4.1. Miyokardial iskemi	34
2.4.1.1. Tedavi.....	36
2.4.2. İskemi – Reperfüzyon hasarı.....	37
2.4.2.1. İskemi- Reperfüzyon Hasar Mekanizmaları	38
2.4.2.2. İskemi- Reperfüzyon Hasarının Kalp Üzerindeki Etkileri.....	39
2.5. Langendorff Düzeneği ve Çalışma Prensibi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
3.1. Deney Grupları.....	44
3.2. İlaç.....	44
3.3. Deney Protokolü	44
3.3.1. Preparatın hazırlanması:.....	44
3.3.2. İntakt (İskemi-Reperfüzyon Hasarına Maruz Bırakılmamış) Kalpler İçin Çalışma Prosedürü	46
3.3.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarına Maruz Kalmış Kalpler İçin Çalışma Prosedürü.....	46
3.4. Langendorff Düzeneğinde Ölçülen ve Hesaplanan Parametreler	47
3.5. İstatistiksel Analiz.....	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Ortalama Perfüzyon Basıncı	50
4.2. Kalp Atım Hızı (atım/dakika)	52
4.3. Sol Ventrikül Gelişen Basıncı (mm Hg).....	52
4.4. $+dp/dt_{max}$ (mm Hg / sn).....	55
4.5. $-dp/dt_{max}$ (mm Hg / sn).....	55
4.6. Maksimum Konsantrasyona Ulaşma Süresi (msn).....	58
4.7. Ejeksiyon Süresi (msn)	58
4.8. Kontraksiyon Süresi (msn)	61
4.9. Kontraksiyon – Zaman Eğrisi Altında Kalan Alan (mm Hg \times sn)	61
4.10. İkili Çarpan (mmHg \times atım/dakika) (Sol Ventrikül Gelişen Basıncı \times Kalp Atım Hızı)	64
5. TARTIŞMA.....	66

KAYNAKLAR	74
ETİK KURUL KARARI	81
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	82
ÖZGEÇMİŞ	83



TABLOLAR LİSTESİ

<i>Tablo 2-1: Kinolonların Sınıflandırılması¹⁶.....</i>	7
<i>Tablo 2-2: Yeni Florokinolonların Tek Oral Dozdan Sonra Farmakokinetik Parametreleri²⁰.....</i>	15
<i>Tablo 2-3: Yeni florokinolonların seçilmiş sıvı ve dokulara penetrasyonu ²⁰.....</i>	16
<i>Tablo 2-4: Siprofloksasinin terapötik dozları; belirli bakteri türlerine göre MIK değerleri. ⁴⁷.....</i>	19
<i>Tablo 2-5: Oral siprofloksasin uygulaması sonrası C_{maks} ve AUC. ⁴⁷.....</i>	20
<i>Tablo 2-6: Eşdeğer AUC doz rejimleri. ⁴⁸.....</i>	20
<i>Tablo 2-7: Kararlı durum farmakodinamik parametreleri⁴⁷.....</i>	20
<i>Tablo 2-8: Siprofloksasinin yetişkin i.v. dozları^{47, 49}.....</i>	21
<i>Tablo 2-9: Siprofloksasinin yetişkin oral dozları⁴⁸.....</i>	21
<i>Tablo 2-10: Yeni florokinolonlar ve siprofloksasinin sık görülen yan etkileri²⁰.....</i>	23
<i>Tablo 2-11: Potasyumun hücre içindeki konsantrasyonunu etkileyen faktörler. ⁶⁶.....</i>	26
<i>Tablo 2-12: Hiperkalemi nedenleri⁶⁶.....</i>	27
<i>Tablo 2-13: Hiperkalemi klinik belirtiler⁶⁶.....</i>	27
<i>Tablo 2-14: Hipokalemi nedenleri⁶⁶.....</i>	31
<i>Tablo 2-15: Hipokalemi klinik bulgular⁶⁶.....</i>	31
<i>Tablo 2-16: Sessiz Miyokard İskemi Tipleri⁸¹.....</i>	36
<i>Tablo 3-1: Deney Grupları (tüm deneyler için n=7).....</i>	44
<i>Tablo 3-2: Siprofloksasinin Uygulandığı Konsantrasyonlar.....</i>	44
<i>Tablo 3-3: Tyrode solüsyondaki bileşenlerin konsantrasyonları.....</i>	45
<i>Tablo 3-4: İntakt ilaç grupları deney protokolü.....</i>	46
<i>Tablo 3-5: İskemi-Reperfüzyon ilaç grupları deney protokolü.....</i>	47
<i>Tablo 4-1: Deney gruplarında ölçüm yapılabilen sayılar.....</i>	49
<i>Tablo 4-2: İntakt kalplerde 2 mM, 4 mM ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.....</i>	50
<i>Tablo 4-3: Ortalama perfüzyon basıncı (ortalama ± standart hata).....</i>	51
<i>Tablo 4-4: Kalp atım hızı (ortalama ± standart hata).....</i>	53
<i>Tablo 4-5: Sol ventrikül gelişen basınç (ortalama ± standart hata).....</i>	54
<i>Tablo 4-6: +dp/dt_{max} (ortalama ± standart hata).....</i>	56
<i>Tablo 4-7: -dp/dt_{max} (ortalama ± standart hata).....</i>	57
<i>Tablo 4-8: Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi, (ortalama ± standart hata).....</i>	59
<i>Tablo 4-9: Ejeksiyon süresi (ortalama ± standart hata).....</i>	60
<i>Tablo 4-10: Kontraksiyon süresi (ortalama ± standart hata).....</i>	62
<i>Tablo 4-11: Kontraksiyon- zaman eğrisi altında kalan alan (ortalama ± standart hata).....</i>	63
<i>Tablo 4-12: İkili çarpan (ortalama ± standart hata).....</i>	65

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Torsade de pointes başlangıcını ve spontan sonlanmasını gösteren ritim şeridi. ¹²	4
Şekil 2-2: Aşırı QT uzamasını gösteren EKG. ¹²	4
Şekil 2-3: Torsade de Pointes ¹⁴	5
Şekil 2-4: Siprofloksasinin moleküler yapısı. ¹⁸	8
Şekil 2-5: Florokinolonların moleküler yapısı.	9
Şekil 2-6: Florokinolonların yapısal aktivite ilişkisi ²⁰	11
Şekil 2-7: Sivri T dalgaları ⁷⁰	29
Şekil 2-8: Uzamış PR segmenti ⁷⁰	29
Şekil 2-9: P dalga kaybı ⁷⁰	29
Şekil 2-10: Bradikardi ⁷⁰	29
Şekil 2-11: Sinüs dalgası ⁷⁰	30
Şekil 2-12: Hiperkalemi' de EKG Örneği – Serum Potasyum Düzeyi: 9,2 mmol/L ⁶⁴	30
Şekil 2-13: Hipokalemi de T dalga inversiyonu ve belirgin U dalgaları ⁷⁰	32
Şekil 2-14: Hipokalemi ile birlikte belirgin uzun QT aralığı (gerçekte T-U füzyonu) ⁷⁰	32
Şekil 2-15: Torsade de Pointese neden olan hipokalemi ⁷⁰	33
Şekil 2-16: Miyokardiyal iskemide ST segment patternleri ⁷⁰	35
Şekil 4-1: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ortalama perfüzyon basıncı (mm Hg) ölçümleri.	51
Şekil 4-2: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ortalama perfüzyon basıncı (mm Hg) ölçümlerinin karşılaştırılması.	51
Şekil 4-3: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kalp atım hızı (atım/dakika) ölçümler.	53
Şekil 4-4: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kalp atım hızı (atım/dakika) ölçümlerinin karşılaştırılması.	53
Şekil 4-5: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu sol ventrikül gelişen basınç (mm Hg) ölçümler.	54
Şekil 4-6: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu sol ventrikül basıncı (mm Hg) ölçümlerinin karşılaştırılması.	54
Şekil 4-7: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu $+dp/dt_{max}$ (mmHg/sn) ölçümler.	56

Şekil 4-8: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu $+dp/dt_{max}$ (mm Hg/sn) ölçümlerinin karşılaştırılması.	56
Şekil 4-9: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu $-dp/dt_{max}$ (mm Hg / sn) ölçümler.	57
Şekil 4-10: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu $-dp/dt_{max}$ (mm Hg / sn) ölçümlerinin karşılaştırılması.	57
Şekil 4-11: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (msn) ölçümler.	59
Şekil 4-12: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (msn) ölçümlerinin karşılaştırılması.	59
Şekil 4-13: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ejeksiyon süresi (msn) ölçümler.	60
Şekil 4-14: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ejeksiyon süresi (msn) ölçümlerinin karşılaştırılması.	60
Şekil 4-15: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kontraksiyon süresi (msn) ölçümler.	62
Şekil 4-16: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kontraksiyon süresi (msn) ölçümlerinin karşılaştırılması.	62
Şekil 4-17: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kontraksiyon – zaman eğrisi altında kalan alan (mm Hg × sn) ölçümler.	63
Şekil 4-18: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan (mm Hg × sn) ölçümlerinin karşılaştırılması.	63
Şekil 4-19: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ikili çarpan (sol ventrikül gelişen basınç × kalp atım hızı) (mm Hg × atım / dakika) ölçümler.	65
Şekil 4-20: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ikili çarpan (mmHg × atım/dakika) ölçümlerinin karşılaştırılması.	65

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

TdP	: Torsade de Pointes
CYP 450	: Sitokrom 450
FDA	: Food and Drug Administration (Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi)
LQTS	: Long QT Syndrome (Uzun QT Sendromu)
EAD	: Early afterdepolarization (Erken drd Depolarizasyon)
EKG	: Elektrokardiyografi
DNA	: Deoksiribo aükleik Asit
K ⁺	: Potasyum iyonu
Al ⁺²	: Alüminyum iyonu
Fe ⁺²	: Demir iyonu
Mg ⁺²	: Magnezyum iyonu
IMS Health	: Intercontinental Marketing Services Health
NSAII	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
SSS	: Santral sinir sistemi
Gram (+)	: Gram pozitif bakteriler
Gram (-)	: Gram negatif bakteriler
C _{maks}	: Plazma maksimum konsantrasyonu
AUC	: Plazma konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan
MIK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MBK	: Minimum bakterisidal konsantrasyon
AUIC	: İnhibe edici plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan
PAE	: Post antibiyotik etkisi
PA SME	: Post antibiyotik sub-MIK etkisi
I _{Kr}	: Geç rektifiye edici potasyum akımı

hERG	: human Ether-a-go-go-Related Gene (insan eter-a-go-go geni)
ATP	:Adenozin trifosfat
IC ₅₀	: Maksimum inhibe edici konsantrasyonun %50'si
İ/R	: İskemi/Reperfüzyon
i.v.	: İntravenöz
Kon.	: Konsantrasyon
LVED	: Left ventricular end diastolic pressure (Sol ventrikül diyastol sonu basıncı)
LVDP	: Left ventricular developed pressure (Sol ventrikül gelişen basıncı) [=pik sistolik basınç – sol ventrikül diyastol sonu basıncı]
+dp/dt _{max}	: Kasılma gücünün zamana göre değişimi
-dp/dt _{max}	: Gevşeme gücünün zamana göre değişimi
TTP	: Time to peak pik (Sistolik basınca ulaşma süresi)
CT	: Contraction time (Kontraksiyon süresi)
ET	: Ejection time (Ejeksiyon süresi)
meanP	: Mean perfusion pressure (Ortalama koroner arter perfüzyon basıncı)
BPM	: Beat per minute (Dakikadaki kalp atım sayısı)
AV	: Atriyovenriküler
VT	: Ventriküler taşikardi
VF	: Ventriküler fibrilasyon
VPB	: Ventriküler premature atımlar
AF	: Atriyal fibrilasyon
NEA	: Nabızsız elektriksel aktivite
PAI	: Primer adrenal yetmezlik
AEM	: Ambulatuvar elektrokardiyografik monitörizasyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
PTCA	: Percutaneous transluminal coronary angioplasty (Perkütan transluminal koroner anjiyoplasti)
ROS	: Reaktif oksijen türevleri
ETZ	: Elektron transport zinciri

ÖZET

Erdal Arslan AH. İntakt ve İskemi Reperfüzyon Hasarına Uğramış İzole Sıçan Kalplerinde Siprofloksasinin, Farklı Potasyum Konsantrasyonlarında Elektrofizyolojik ve Fonksiyonel Parametrelere Doza Bağımlı Etkileri. Tezin Adı. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Farmakoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul. 2018.

Florokinolonlar, çokça reçete edilen geniş spektrumlu antimikrobiallerdir. Florokinolonlar, QT aralığını uzatabilir ve Torsade de Pointes de dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler geliştirme riskini artırabilir. Florokinolonların proaritmik etkileri, geç rektifiye edici (I_{Kr}) potasyum kanallarının inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, siprofloksasinin kardiyak fonksiyonlar üzerindeki etkileri çok sınırlıdır. Bu nedenle, farklı potasyum konsantrasyonlarında izole perfüze sıçan kalplerine siprofloksasinin doza bağlı kardiyak etkilerini araştırmaya karar verdik. Siprofloksasin, perfüze izole sıçan kalplerine Langendorff aparatında yüksek, orta ve düşük potasyum (1, 2, 4, 8 mM/L) konsantrasyonlarında artan dozlarda (1-300 µg/mL) uygulandı. Bipolar elektrogram, perfüzyon basıncı ve sol ventrikül basıncı test boyunca ölçüldü. Deneyle ayrıca iskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan kalplerde tekrarlanmıştır. Siprofloksasin kullandığımız en yüksek konsantrasyonda, hem intakt, hem de iskemik-reperfüzyon hasarına maruz kalan kalplerde, ortalama perfüzyon basıncını yaklaşık iki kat arttırdı, ancak sol ventrikül gelişen basıncı ve $+dp/dt_{max}$ ile ölçtüğümüz üzere kalp kasılmasını %50'den fazla düşürdü. Ancak daha düşük dozlarda kalplerde anlamlı bir etki görülmedi. Sonuç olarak bugüne kadar yapılmış hiçbir gözlemsel veya kohord çalışması terapötik dozlarda siprofloksasinin QT'yi uzattığını veya kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığını göstermemiştir. Deneylelerimiz, bu ekspresyonun, hem intakt deneylelerde hem de iskemi-reperfüzyon hasarına maruz kalan kalplerde terapötik dozların 30 katına kadar doğru olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Siprofloksasin, Florokinolon, İzole Kalp Preperatı, Ventriküler Fonksiyon, Kardiyak Aritmiler

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 22359

ABSTRACT

Erdal Arslan AH. Dose-dependent effects of ciprofloksasin on electrophysiological and functional parameters at different potassium concentrations in intact isolated rat hearts and after ischemia-reperfusion injury. Istanbul University-Cerrahpasa, Institute of Graduate Studies, Department of Medical Pharmacology, Doctoral Thesis. Istanbul.

Fluoroquinolones are broad-spectrum antimicrobials prescribed widely. Fluoroquinolones, may prolong QT interval and increase the risk of developing life-threatening ventricular arrhythmias including Torsade de Pointes. The proarrhythmic effects of fluoroquinolones were attributed with their inhibition of delayed rectifier (I_{Kr}) potassium channels. However, experiments on the actions of ciprofloxacin on cardiac functions is very limited, thus we decided to investigate dose dependent cardiac effects of ciprofloxacin at isolated perfused rat hearts in different potassium concentrations. Ciprofloxacin was applied increasing doses (1-300 $\mu\text{g/mL}$) in high, medium and low concentration of potassium (1, 2, 4, 8 mM/L) at Langendorff apparatus to perfused isolated rat hearts. Bipolar electrogram, perfusion pressure and left ventricular pressure were measured throughout the test. The experiments were also repeated on hearts subjected to ischemia-reperfusion injury. Ciprofloxacin increased the mean perfusion pressure approximately two fold, but depressed myocardium more than 50% measured by left ventricular peak systolic pressure and $+dp/dt_{\text{max}}$ in both intact hearts and hearts subjected to ischemia-reperfusion injury significantly in the highest concentration. However lower doses had no significant effect on hearts. In conclusion, no observational or cohort studies to date have shown that ciprofloxacin prolongs QT or increases the risk of cardiovascular mortality at therapeutic doses. Our experiments support the fact that this expression is correct up to 30 times the therapeutic doses in both intact experiments and in the hearts exposed to ischemia-reperfusion injury.

Key Words: Ciprofloxacin, Fluoroquinolone, Isolated Heart Preparation, Ventricular Function, Cardiac Arrhythmias

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 22359

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Florokinolonlar gibi kardiyovasküler olmayan birçok ilaç repolarizasyon uzamasına neden olabilir ve bu yüzden hastalarda Torsade de Pointes (TdP) tipi hayati tehdit eden taşiaritmi gelişme riskini artırırlar. Florokinolonlar, Dünya çapında çokça reçete edilen geniş spektrumlu antimikrobiyallerdir^{1, 2}. FDA'in postmarketing araştırmalarında kinolon grubu antibiyotiklerinin kullanımına bağlı repolarizasyonda uzama rapor edilmiştir¹. Bunun yanında aksiyon potansiyeli repolarizasyon akımları nedeniyle aksiyon potansiyeli süresinde uzama saptanmıştır². Kinolon kullanımından sonra proaritmi oluşmasının yanı sıra, birkaç vakada ani kalp ölümüne neden olabilecek polimorfik ventriküler taşikardiyle tanımlanan ender bir advers etki olan TdP rapor edilmiştir³⁻⁶. İlaçlarla meydana gelen TdP; özellikle bradikardi, hipokalemi, diğer QT uzaması yapan ilaçlarla beraber kullanımı, karaciğer veya böbrek yetmezliğine bağlı ilaç birikimi, CYP 450 ilaç metabolizmasının inhibisyonu, dişi cinsiyet ve konjenital uzun QT sendromu gibi risk faktörleriyle birlikte kombinasyonu önemli risk teşkil eder¹. Florokinolon grubu antibiyotik olan grepafloksasinin geri çekilmesinde neden olarak QT sendromu oluşturmasının altı çizilmiştir⁷; sparfloksasinin ise torsadojenik yan etkilerinden dolayı klinik kullanımı sınırlandırılmıştır^{8,9}.

Siprofloksasin, grubunun ortak özelliklerini barındıran ve sık kullanılan bir florokinolon grubu antibiyotiktir. Siprofloksasin de diğer florokinolonlar gibi proaritmik özellikler barındırabileceği öne sürülmüştür. QT uzaması ve proaritmojenik etki, insan eter-a-go-go ile ilişkili gen (hERG) ile kodlanan hızlı komponent I_{Kr} 'yi bloke etmesine bağlanmıştır. İnsan hücre kültürü ile köpek, kobay, sıçan ve fındık farelerinde yapılan birçok çalışmada I_{Kr} 'yi bloke etme potansi diğer florokinolonlardan daha az¹⁰ bulunsa da hiçbir çalışmada kalbin kasılma fonksiyonları üzerine etkileri araştırılmamıştır. Buna ek olarak siprofloksasinin kalp üzerine etkileri farklı potasyum konsantrasyonlarında da değişebilir olabilir ancak bu konu da henüz araştırılmamıştır. Bir hastada siprofloksasin ve digoksinin birlikte kullanımı digoksin toksisitesine neden olmuştur, digoksinin hipokalemik koşullarda daha toksik olduğu ve I_{Kr} blokajının hipokalemiyi simüle edebileceğini düşünürsek çok dolaylı olarak hipokalemik durumlarda siprofloksasin toksisitesinin artabileceği düşünülebilir. Hiperkalemik durumlarda için elimizde dolaylı olsa da bulgu yoktur.

Miyokard infarktüsü geçirmiş sıçanlarda siprofloksasin uygulanmasının kalp hasarını arttırdığı bildirilmiştir¹⁰, ancak herhangi bir deney hayvanı türünde florokinolonların ve siprofloksasinin iskemi-reperfüzyon hasarına uğramış kalplerdeki etkilerini araştıran başka çalışma saptanamamıştır.

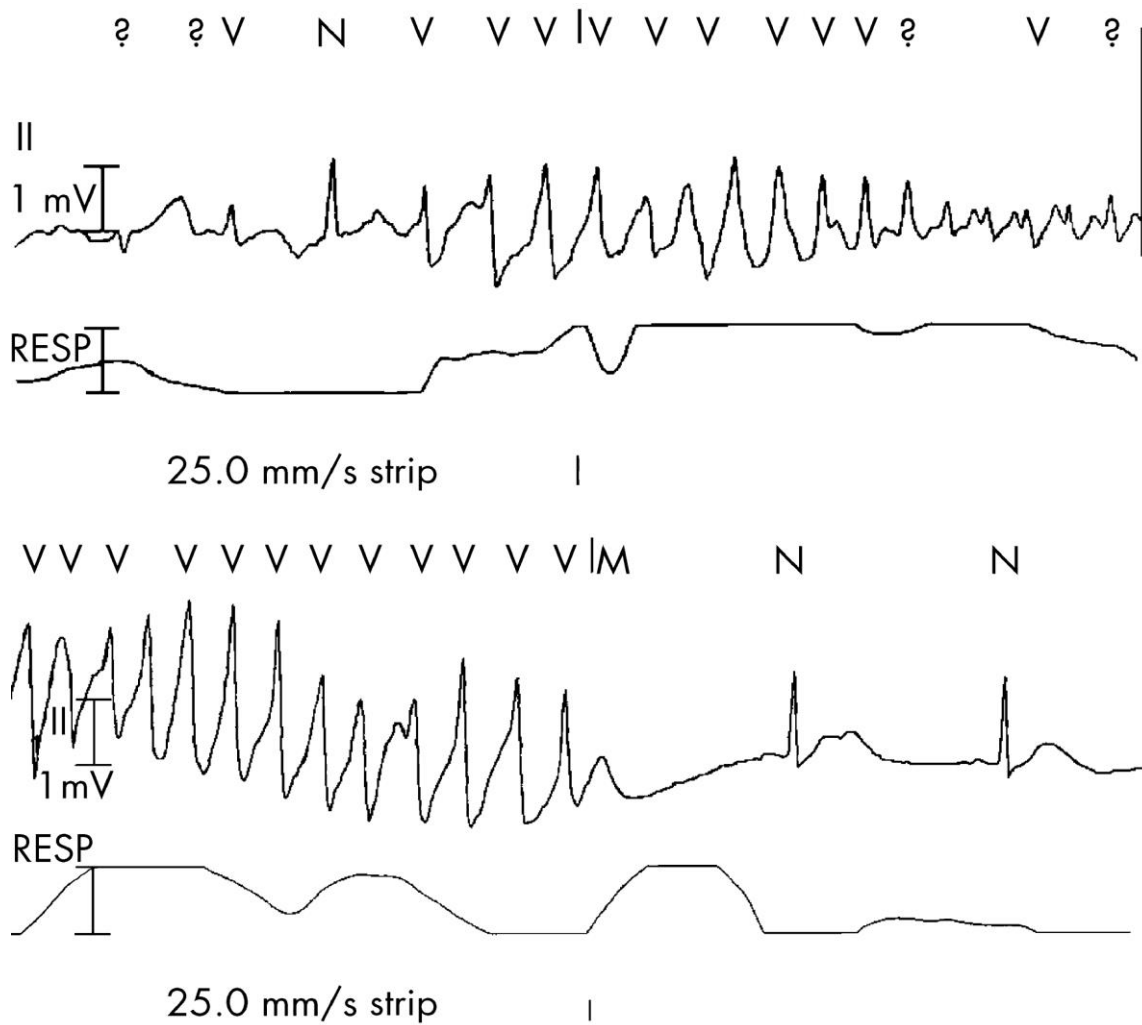
Langendorff izole perfüze kalp modeli fizyolojik, farmakolojik ve biyokimyasal araştırmalarda çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Preparat kalp üzerine akut ilaç etkilerini araştırmak için çok elverişlidir. Model kalbin mekanik ve elektriksel fonksiyonları ile damar yatağı ile ilişkili parametrelerin eşzamanlı kaydedilmesine olanak sağlamaktadır. Biz de bu çalışmamızda araştıracağımız konunun önemli ve aynı zamanda bugüne kadar açıklanmamış yönleri olmasından yola çıkarak; Langendorff düzeneğinde düşük, normal ve yüksek potasyum konsantrasyonları ile perfüze edilen izole sıçan kalplerinde; artan dozlarda siprofloksasin uygulanması ile tüm deney boyunca bipolar elektrogram, perfüzyon basıncı ve sol ventrikül basıncın ölçülmesini planladık. Deneylerimizi standart Langendorff prosedürüne ek olarak olarak iskemi reperfüzyon hasarı uygulanmış kalplerde de tekrarladık.

2. GENEL BİLGİLER

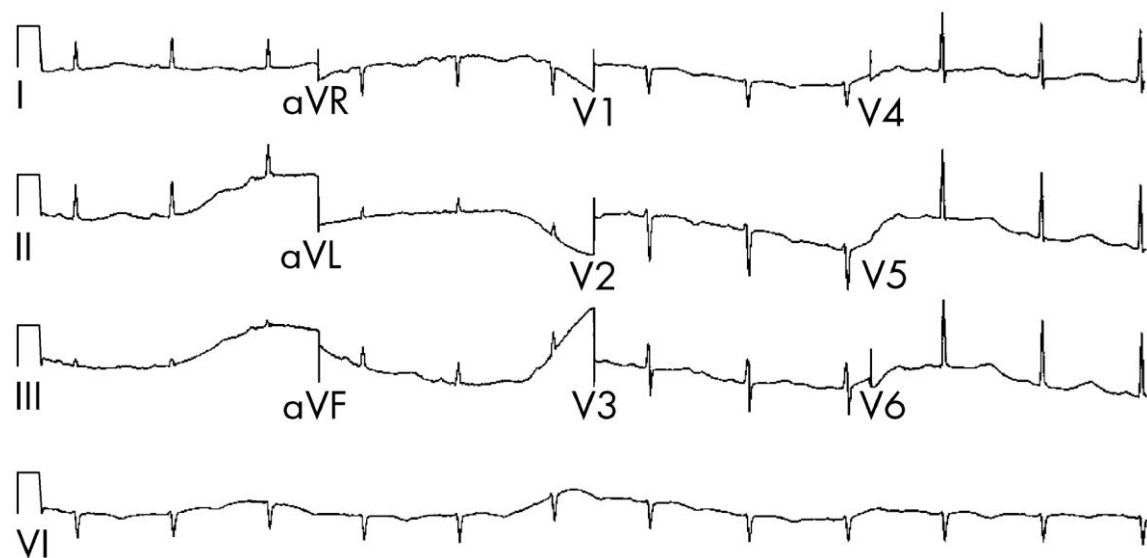
2.1. Torsade de Pointes

Torsade de Pointes, QRS komplekslerinin izoelektrik hattın etrafında döndüğü gözlenen bir polimorfik ventriküler taşikardidir. Genel olarak konjenital veya edinilmiş uzun QTc sendromu (LQTS) ile ilişkilidir¹¹. Sıklıkla baş dönmesi veya senkop ile ilişkili olmasına ve kendi kendini sınırlamasına rağmen, ani kardiyak ölümle sonuçlanan ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon da meydana gelebilir. Konjenital LQTS'nin, kardiyak iyon kanallarını kodlayan genlerdeki altı tanımlı mutasyondan biriyle ilişkili olduğu bulunmuştur¹¹. Bu mutasyonlar için yetersiz penetransı olan hastalar, repolarizasyonu bozan ilaçlara maruz bırakılana kadar yıllarca klinik olarak sessiz kalabilirler¹¹. Diğer bilinen ilişkili riskler, kadın cinsiyet, son kalp hızı yavaşlama, duraklamalar, ekstrasistoller, hipokalemi ve hipomagnezemi içerir¹².

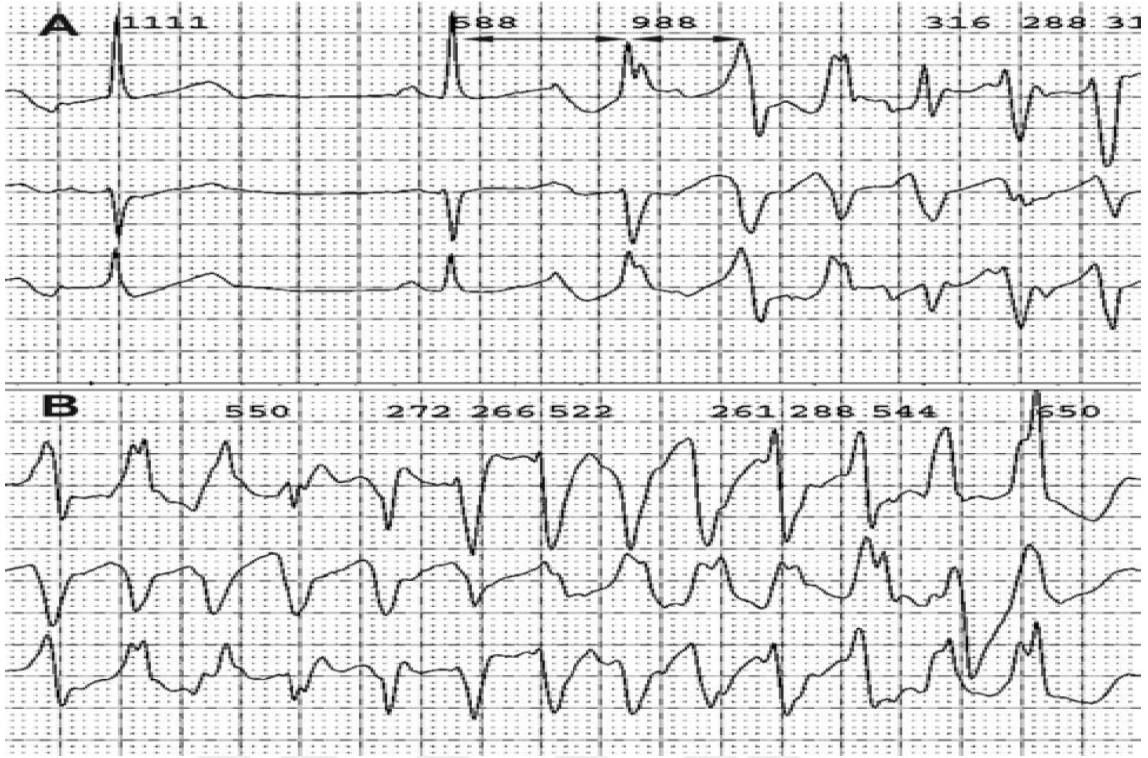
Normal kardiyak depolarizasyon, sodyum ve kalsiyumun hücrelere hızlı bir şekilde girmesinden kaynaklanır ve repolarizasyon, sodyum ve hücreden kalsiyumun azalan girişini aşan potasyum çıkışından kaynaklanır. LQTS'de bir hücre içi katyon fazlası ventriküler repolarizasyonu geciktirir; QT aralığının bu uzaması, erken ard depolarizasyonlarla (EAD'ler) sonuçlanır. Repolarizasyonun bu şekilde uzaması, kalsiyum kanallarının inaktivasyon hızını azaltır ve bu da EAD'ların oluşumunu arttıran geç kalsiyum girişine neden olur. Bunlar EKG'de patolojik olarak büyük U dalgaları olarak görülebilir ve ventriküler aritmileri tetikleyebilir¹³. Derin subendokardiyum en çok EAD'lara yatkındır ve miyokardiyum boyunca repolarizasyondaki farklılıklar Torsade de Pointes'i hızlandırabilir¹².



Şekil 2-1: Torsade de pointes başlangıcını ve spontan sonlanmasını gösteren ritim şeridi.¹²



Şekil 2-2: Aşırı QT uzamasını gösteren EKG.¹²



Şekil 2-3: Torsade de Pointes¹⁴

A: Uzun-kısa prematüre ventriküler kontraksiyon döngüsü (siyah oklar) ile başlayıp, devam eden sürekli olmayan polimorfik ventriküler taşikardiyi gösteren alan.

B: Senkopla beraber polimorfik ventriküler taşikardi gösteren alan. (Torsade de Pointes)

QT aralığı kalp atış hızına göre değişir ve bu nedenle genellikle düzeltilmiş bir ölçü olan QTc aralığı kullanılır. QTc, Bazett denklemiyle hesaplanır; $QTc = QT \text{ aralığı (ms)} / \sqrt{v}$ (60 / kalp hızı). 500 ms'den yüksek QTc aralığı malign aritmilerin gelişmesi için yüksek risk olarak kabul edilir. Pek çok ilacın; florokinolonlar, klorpromazin, tioridazin, trisiklik antidepresanlar, makrolid antibiyotikler, lityum ve sotalol gibi QTc uzamasına neden olduğu bilinmektedir¹².

2.1.1. Tedavisi

Torsades de Pointes tedavisi çok etkili ve aynı zamanda çok spesifiktir. Uzun QT sendromunda (LQTS); QT aralığında uzama ve anormal değişiklikler meydana gelmektedir. Konjenital LQTS için iyi tanımlanmış olan bu anormal QT morfolojisi, edinilmiş LQTS'de de gözlemlenebilir. Ayrıca, her bir postekstrasistolik duraklamayı izleyen sinüs kompleksindeki ventriküler ekstrasistollerin başlangıcı ve anormal QT değişikliklerinin (genişlemiş U dalgaları ile) ortaya çıkışı "yaklaşan torsades" belirtileridir¹⁵.

Torsade de Pointes'in acil tedavisi, QT aralığını azaltmak için, kalp atımının hızlanmasını içerebilen, herhangi bir torsadogenik uyarının ve EAD'lerin bastırılmasından oluşur. Tedavide kullanılan magnezyum sülfat, kalsiyum iyonlarının akışını azaltarak torku bastırır, bu da EAD'lerin genliğini azaltır. İlk doz, bir ila iki dakika boyunca intravenöz olarak verilen 2 g'dır (20 ml %10 çözelti). Magnezyum sülfat, dozları arasında 5–15 dakika beklenerek toplam 6 g'a kadar verilebilir; magnezyum toksisitesini önlemek için dikkat edilmelidir¹².

Acil tedavi şunları içerir:

- TdP'ye neden olmuş olabilecek maddenin geri çekilmesi;
- Magnezyum sülfat, potasyum takviyeleri ve lidokainin intravenöz uygulanması;
- Yeterli sedasyon¹⁵

İlk tedavide, serumda 4,5 mmol/l'lik bir serum konsantrasyonu hedeflenerek, serum potasyum konsantrasyonlarının hızlı bir şekilde düzeltilmesi de yer almalıdır. Bazı durumlarda, başlangıçtaki kalp atış hızını dakikada 100-150'ye çıkararak aritmilerin baskılanması için acil transvenöz pacing gerekebilir¹¹. Geçici transkütanöz uyarı da, Torsade de Pointes'i tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır. Nöbet geçiren hastalar için EKG takibi gereklidir¹². Uyuşturucuya dirençli Torsade de Pointes için, hızlı oranlarda transvenöz ventriküler pacing, QT aralığını kısaltır, torsades'i hızlandıran duraklamaları ortadan kaldırır ve aritmilerin daha fazla patlamasını önler. İsopterenol ile bazal kalp hızının hızlanması da, ani nökslerin önlenmesinde etkilidir. Ancak isopterenol sadece aşağıdaki durumlar söz konusuysa kullanılmalıdır:

- Torsade de Pointes edinilmiş bir LQTS'den kaynaklanıyorsa
- Altta yatan ritim yavaşsa
- Transvenöz pacing uygulanamıyorsa¹⁵

2.2. Siprofloksasin

2.2.1. Genel Bilgi

Siprofloksasin DNA-Jiraz inhibitörü olan kinolon türevi bir antibiyotiktir. Kinolon grubu antibiyotikler 1962’de kullanılmaya başlanmıştır ve bu gruba ait ilk ajan nalidiksik asiddir. Florokinolonlar nalidiksik asidden etkinlik ve farmakokinetik üstünlükleri yanı sıra daha az direnç gelişimine neden olan ajanlardır¹⁶.

Nalidiksik asidin florlanmış türevi norfloksasin, daha güçlü gram negatif aktiviteye sahip ve *Pseudomonas aeruginosa*’ya etkinlik gösteren ilk kinolon olarak 1980’lerde tedaviye girmiştir^{16, 17}.

Siprofloksasin 2. kuşak kinolon türevi ajanlardandır. Siprofloksasinin tedaviye girmesiyle florokinolonların solunum yolu, kemik enfeksiyonları, iç kulak ve üriner sistem enfeksiyonları dışında da kullanılmalarına olanak sağlamıştır. Norfloksasin ve siprofloksasin FDA tarafından onaylanan ilk kinolonlardır¹⁶.

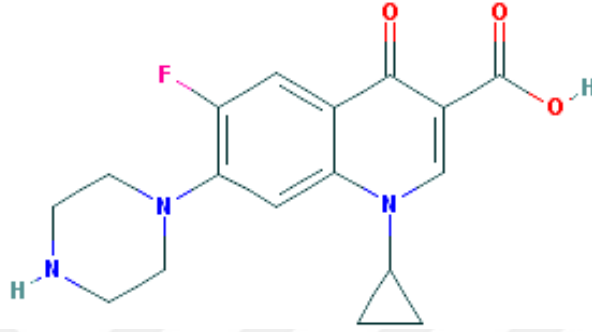
Siprofloksasin 1987’de kullanıma girdiği tarihten itibaren ABD’de en çok reçete edilen antibiyotik olmuştur. Türkiye’de 1989 yılında kullanıma girmiş ve IMS Health verilerine göre ülkemizde en çok reçete edilen ilk 5 oral antibiyotiktendir.

Tablo 2-1: Kinolonların Sınıflandırılması¹⁶

Birinci kuşak	İkinci kuşak	Üçüncü kuşak	Dördüncü kuşak
Nalidiksik asit	Norfloksasin	Levofloksasin	Travofloksasin
Oksolinik asit	Siprofloksasin	Sparfloksasin	Moksifloksasin
Sinoksakin	Enoksasin	Gatifloksasin	
	Lomefloksasin	Grepafloksasin	
	Ofloksasin		

2.2.2. Moleküler yapı

Siprofloksasinin kimyasal (IUPAC) adı “1-siklopropil-6-floro-1,4-dihidro-4-okso-7-(1-piperazinil)-3-kinolinkarboksilik asid”dir (C₁₇H₁₈FN₃O₃) ve piyasada monohidroklorid monohidrat tuzu siprofloksasin hidroklorid olarak bulunur. Açık sarı kristal yapıda ve 385.8 molekül ağırlığındadır.

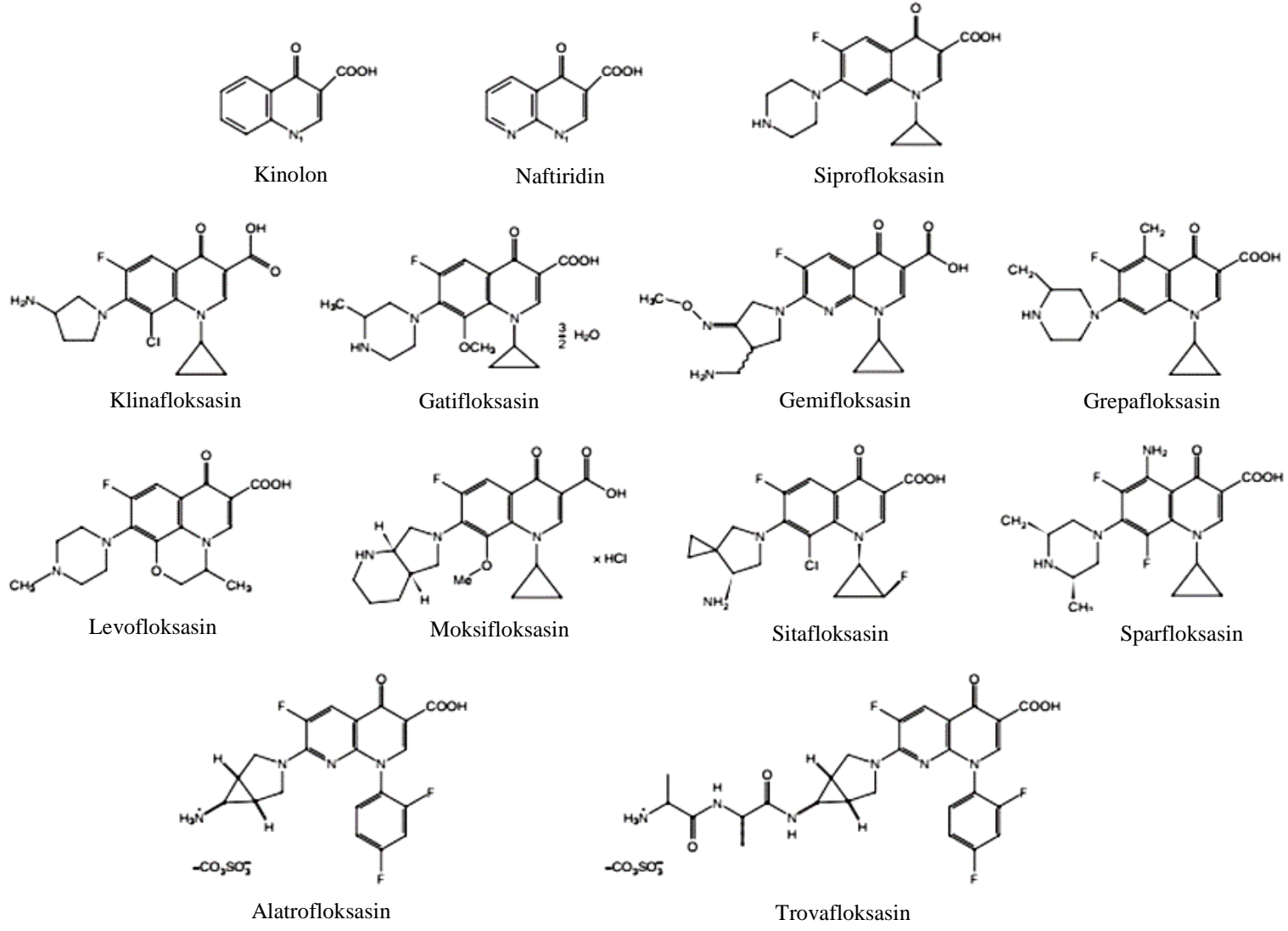


Şekil 2-4: Siprofloksasinin moleküler yapısı.¹⁸

Nalidiksik asit ve siprofloksasinin sentezinin keşfedilmesinden sonra, temel kinolon moleküler yapısı, naftiridin halka yapısının analogları olan trovafloksasin ve gemifloksasin hariç, yeni florokinolonların tamamı için temel moleküler yapı olarak işlev görür¹⁹.

Temel kinolon ve naftiridin moleküllerinin kimyasal yapıları olan siprofloksasin ve yeni florokinolonlar Şekil 2-5’de gösterilmiştir²⁰. 3 konumundaki karboksil grubu ve 4. Konumdaki keton kısmı, yeni florokinolonların tamamında ortaktır (Şekil 2-5). Bu kimyasal gruplar florokinolon antimikrobiyal aktivitesi için gereklidir, çünkü molekülün hedef DNA/DNA-jiraz kompleksine bağlanmasını ve şelatlayıcı etkiler yoluyla bakteri hücrelerine nüfuz etmesini kolaylaştırır^{19, 21, 22}. Bu nedenle polivalen katyonlarla (Al³⁺, Fe²⁺, Mg²⁺) gözlenen florokinolon şelasyonundan sorumlu bölgeyle ilaç etkileşimleri, tüm florokinolon ajanlarında yaygındır²¹.

Molekülün C-5 konumunda yer değiştirme, öncelikle sterik etkiler nedeniyle, özellikle Gram pozitif organizmalara karşı in vitro aktiviteyi etkiler^{21, 22}. Pozisyon, herhangi bir grupta bağlanmamalı veya amin veya metil grupları gibi nispeten küçük gruplara sahip olabilir, ancak antimikrobik potens büyük gruplarla çarpıcı bir şekilde azalmıştır²¹.



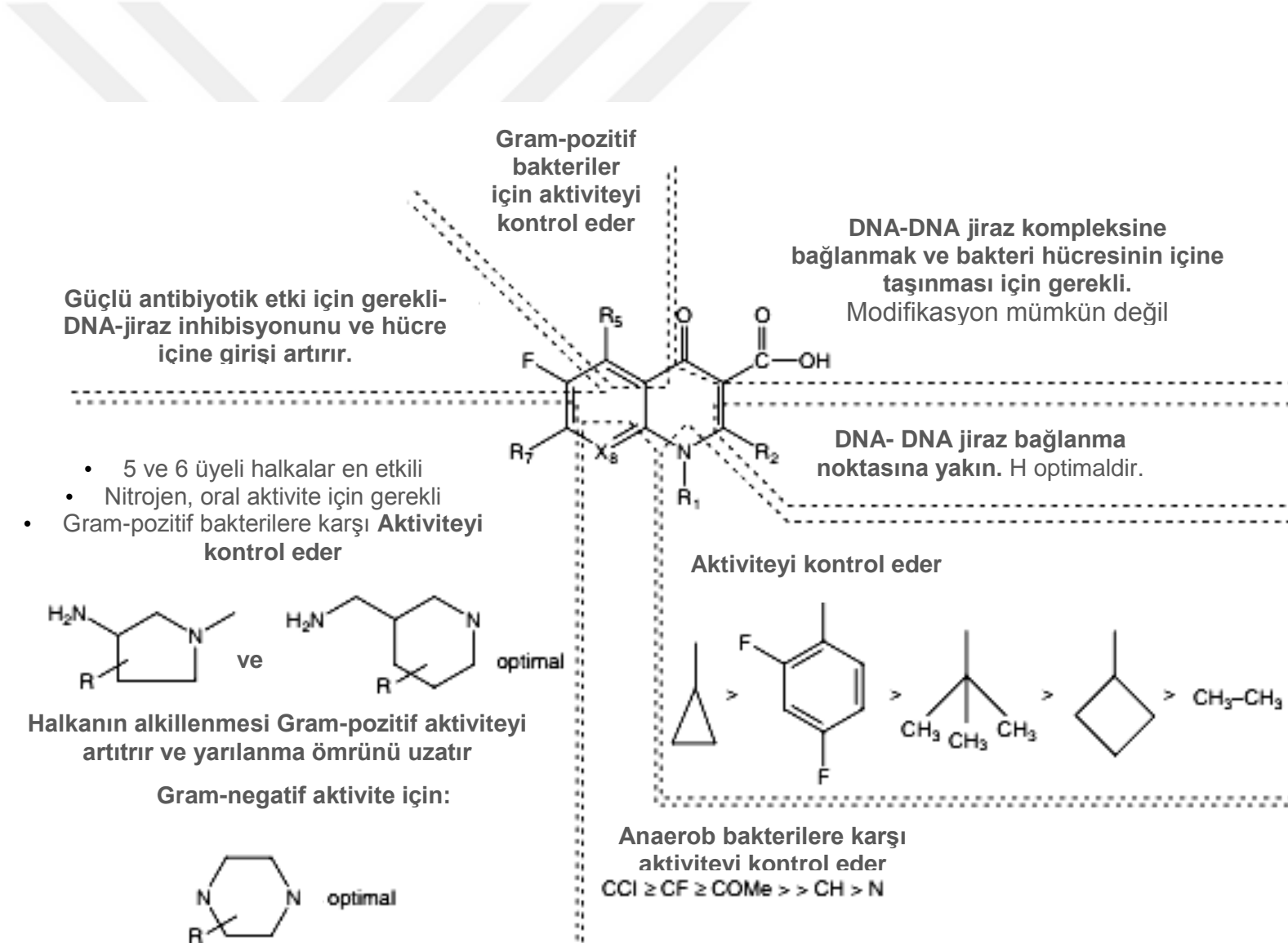
Şekil 2-5: Florokinolonların moleküler yapısı.

C-6 konumunda bir florin ilavesi, DNA girazın inhibisyonunu ve molekülün hücrenin içine penetrasyonunu arttırdığı için güçlü antimikrobiyal aktivite için gereklidir^{19, 21, 22}. Bu süstitüentin yeni florokinolon yapıların tümünde bulunur.

C-7 bağlayıcısının muhtemelen bakteriyel enzimlerle olan etkileşimler ve hücre penetrasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir²². Etkinlik için temel bir grup gereklidir²² ve optimal bağlayıcılar, periferik azotları içeren 5- ve 6- üyeli nitrojen heterosiklileri olarak kanıtlanmıştır²¹. Bu pozisyonda bağlanmış bir pirolidin halkası (örneğin klinofloksasin, gemifloksasin, moksifloksasin, sitafloksasin ve trovafloksasin) Gram pozitif organizmalar için artmış aktivite gösterirken, bir piperazin bağlayıcısı (örneğin siprofloksasin, gatifloksasin, grefafloksasin, levofloksasin ve sparfloksasin) Gram negatif bakterilere karşı yüksek aktivite gösterir²¹. Her iki tip halkanın alkil bağlanması, Gram pozitif organizmalara karşı aktiviteyi artırır²¹, yarılanma ömrünü uzatır ve molekülün suda çözünürlüğünü artırarak kristalüri riskini en aza indirir^{21, 22}.

C-7 konumu, santral sinir sistemi yan etki potansiyeli ve teofilin ve nonsteroidal anti-inflamatuarlar (NSAII'ler) ile olan ilaç etkileşimleri büyük ölçüde etkiler. Teorik olarak alkillenmiş pirolidin veya piperazin halkalı florokinolonlar, teofilin ile minimal etkileşime sahiptir ve alkillenmemiş yapılarla (ör., siprofloksasin ve klinakoksasin) karşılaştırıldığında olumsuz SSS etkileri riski daha azdır^{21, 22}. Pirolidinler ve alkillenmiş piperazinler dahil olmak üzere büyük C-7 ikame edicileri, ikame edilmemiş piperazinler (örn. siprofloksasin) ile karşılaştırıldığında NSAII'ler ile etkileşim riski azalmıştır^{21, 22}. C-8 süstitüsüyonu esas olarak in vivo etkinlik, anaerobik aktivite ve advers reaksiyonları etkiler²¹.

Florokinolon / teofilin etkileşimi de C-8 ikamesinden etkilenir^{21, 23}. Floro veya metoksi grupları gibi 8 numaralı konumda büyük hacimli ikame ediciler olan ajanlar, teofilin etkileşimleri için 8-süstitüent içermeyenlere göre daha az potansiyel ile ilişkilidir (siprofloksasin ve grefafloksasin gibi)^{21, 23}.



Şekil 2-6: Florokinolonların yapısal aktivite ilişkisi²⁰

2.2.3. Etki mekanizması

Siprofloksasin, önceki kinolon türevlerinin güçlü Gram negatif aktivitesini koruyan ve Gram pozitif organizmalara karşı geliştirilmiş etkinlikte geniş bir antimikrobik etki spektrumuna sahiptir. Aynı zamanda, günde iki kez doz uygulaması ve olumsuz etkiler için düşük advers etki potansiyeli ile farmakokinetik açıdan daha üstündür²⁴.

Siprofloksasinin etki mekanizması, bakteride topoizomeraz II (DNA-jiraz) ve topoizomeraz IV'ün sentezinin inhibisyonudur^{16, 25}. DNA sentezini inhibe ederek bakterisidal etki gösterir¹⁶.

Siprofloksasinin önemli kullanım alanları; üriner sistem enfeksiyonları, gonorea, GİS enfeksiyonları, alt solunum yolu enfeksiyonları, osteomyelit, diyabetik ayak ve intraabdominal enfeksiyonlar gibi Gram (+) ve Gram (-) bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlardır.

Etki gösterebilmeleri için florokinolonların bakteri DNA'sındaki spesifik bir hedef bölgeye bağlanması gerekir^{26, 27}. Sonuç olarak, florokinolon molekülünün hücre içi birikimi, antimikrobiyal aktivitesi için esastır ve hücreye, *Escherichia coli* ve *Staphylococcus aureus* hücre membranından basit difüzyon ile²⁸, Gram negatif organizmalar da ise dış zarındaki porin yolağından alımıyla geçer²⁹. Florokinolonların antimikrobiyal etkisi, hücre içine girdikten sonra, iki tip II DNA topoizomeraz enzimi, DNA-jiraz ve Topoizomeraz IV'ün inhibisyonu vasıtasıyla sağlanır^{20, 26}. Topoizomerazlar DNA transkripsiyon, rekombinasyon ve onarım için vazgeçilmez olan süper sargı, rahatlama, düğümleme ve katenasyon reaksiyonlarını katalizleyerek topolojik durumunun kontrolünde esas teşkil eder²⁰.

DNA jiraz, iki A ve iki B altbiriminden (A₂B₂) oluşan tetramerik bir proteindir²⁹. GyrA geni tarafından kodlanan A altbirimleri (GyrA) bakteri kromozomunda iplikçik kırılmalarına neden olur ve süper-sargılardan sonra kromozomu yeniden kapatır. Kromozomal iplikçikler tekrar kapandıktan sonra, GyrB geni tarafından kodlanan B altbirimleri (GyrB), DNA ipliğine negatif süperkoller getirmekten sorumludur^{30, 31}. Florokinolonlar, DNA/DNA-jiraz kompleksine bağlanır²⁶ ve enzimin A alt birimlerini inhibe ederek bakteriyel kromozomun tekrar birleşmesini

engeller²⁹. Bu, DNA onarımı, replikasyon işlemleri ve transkripsiyona müdahale ederek sonuçta bakteri hücre ölümüne yol açıyor²⁹.

Tersine topoizomeraz IV, sırasıyla parC ve parE genleri için kodlanmış iki ParC ve iki ParE alt birimi (ParC₂, ParE₂) 'yi içerir³². Bu enzimler, hücre bölünmesi sırasında³² çoğaltılmış kromozom DNA'sının bölünmesinde ve DNA gevşemesi ve dekatasyon reaksiyonlarında önemli bir rol oynamaktadır^{26, 32}. Bir dizi çalışma, bazı Gram negatif kalsiyum klorürlerin florokinolonlarının birincil hedefinin, *Escherichia coli* ve *Neisseria gonorrhoeae* gibi negatif türlerde, DNA-jirazı olup, topoizomeraz IV ikincil hedef olarak görev yapmaktadır^{20, 26}.

Staphylococcus aureus üzerine yapılan çalışmalar florokinolon eyleminin birincil hedefinin DNA-jirazı yerine topoizomeraz IV olduğunu ortaya koymuştur^{20, 26}. Bu, florokinolonların tercihli hedefinin Gram negatif türlerde DNA giraz, Gram pozitif organizmalarda topoizomeraz IV olabileceği hipotezine yol açmıştır³³. Bununla birlikte, son raporlar, ilgili florokinolon ajanının moleküler yapısının, bazı bakterilerde DNA-jirazı ve topoizomeraz IV arasındaki değişen hedef seçiminde rol oynadığını belirtmiştir. Önemli bir solunum patojeni olan *Staphylococcus pneumoniae* için, florokinolonun ana hedefi, seçilen antibakteriyel ajana bağlı olarak değiştiği gözlemlenmiştir. *Staphylococcus pneumoniae* topoizomeraz IV, siprofloksasin^{34, 35}, klinofloksasin³⁴, grepafloksasin³⁶, levofloksasin²⁰, ve trovafloksasin için tercih edilen hedef olarak bildirilmiştir³⁶. Buna karşılık gemifloksasin ve sitafloksasin için topoizomeraz IV ve DNA-jiraz enzimlerinin her ikisinin de hedef olduğu gösterilmiştir^{20, 36}.

2.2.4. Farmakokinetik

2.2.4.1. Absorpsiyon

Yeni florokinolonların tümü, oral yolla verildikten sonra iyi emilir ve biyoyararlanımları grepafloksasin için yaklaşık %70'den levofloksasin için %99'a kadar değişir (Tablo 2-2). Yeni florokinolonların çoğunluğu, oral uygulamadan yaklaşık 1-2 saat sonra plazmada (C_{maks}) maksimum konsantrasyonlarına ulaşarak çabucak emilir (Tablo 2-2). Yiyeceklerin yeni florokinolonların farmakokinetiği üzerindeki etkileri üzerine yapılan araştırmalar, gıda alımı emilimini yavaşlatabilmesine rağmen

absorbsiyonun [plazma konsantrasyon zaman eğrisinin altındaki alan (AUC)] klinik olarak önemli değişikliklere neden olmadığını göstermiştir^{20, 37}. Dolayısıyla, bu yeni florokinolonların hepsi yiyecek alımına bakılmaksızın ağız yoluyla verilebilir.

2.2.4.2. Dağılım

Yeni florokinolonlar, 1.1 ila 7.7 L/kg arasında değişen hacimlerde dağılım gösterir ve %5 ila 73 arasında protein bağlanması bulunur (Tablo 2-2). Seçilen sıvılara ve dokulara dağılımı Tablo 2-3'te özetlenmiştir²⁰. Yeni florokinolonların beyin omurilik sıvısına geçişi ile ilgili sınırlı veri vardır ancak siprofloksasin beyin omurilik sıvısına geçiş göstermektedir. Enflamatuar sıvı penetrasyonu ile ilgili olarak, yeni florokinolonların hepsi 0.9 ila 1.3 aralığında sıvı/serum oranları sergilemektedir. Genel olarak, yeni florokinolonlar, alveolar makrofajlara, bronş mukozasına, epitelyal sıvıya ve tükrüğe iyi penetrasyon sağlar.

2.2.4.3. Eliminasyon

Yeni florokinolonların hepsi sitafloksasin için 4.7 saatten sparfloksasin için 18.7 saate kadar değişen (Tablo 2-2) siprofloksasinden daha uzun yarı ömrü sergilemektedir. Klinafloksasin, gatifloksasin, levofloksasin ve sitafloksasin ana bileşik olarak (> %50) idrarla atılır ve bu ajanların öncelikli olarak böbrek eliminasyonu olduğunu gösterir²⁰.

Tablo 2-2: Yeni Florokinolonların Tek Oral Dozdan Sonra Farmakokinetik Parametreleri²⁰

İlaç	Doz ^a (mg)	F (%)	C _{maks} (mg/ml)	t _{max} (h)	AUC (mg/Lh)	t _{1/2} (h)	Vd/F (L/kg)	Protein bağlanması (%)	Değişmeden Atılan (%)	Renal doz ayarlaması ^b	Hepatik doz ayarlaması ^b
Siprofloksasin	500	70	2.30	1.2	10.1	3.5	3.5	30	34	Evet	Hayır
	750	70	3.00	1.2	14.0	3.5	3.5	30	34	Evet	Hayır
Klinafloksasin	200	90	2.10	1.2	10.0	5.9	2.3	5	50	Evet	ND
Gatifloksasin	400	96	3.86	1.5	33.8	8.0	1.8	20	76	Evet	Hayır
Gemifloksasin	320	ND	1.19	1.2	7.3	8.0	3.5	60	27	Evet ^c	Hayır
	640	ND	2.29	1.2	15.9	8.0	3.5	60	27	Evet	Hayır
Grepafloksasin	200	72	0.64	2.3	6.6	11.1	7.7	50	8	Hayır	Evet
	400	72	1.24	2.3	12.7	11.1	7.7	50	8	Hayır	Evet
	600	72	1.58	2.3	22.6	11.1	7.7	50	8	Hayır	Evet
Levofloksasin	500	99	5.08	1.7	48.0	6.9	1.1	31	83	Evet	ND
	750	99	7.13	1.7	82.0	6.9	1.1	31	83	Evet	ND
Moksifloksasin	200	86	1.16	1.7	15.4	12.1	3.3	47	19	Hayır	Hayır
	400	86	3.34	1.7	33.8	12.1	3.3	47	19	Hayır	Hayır
Sitafloksasin	25	>70	0.29	1.2	1.5	4.7	1.7	50	72	ND	ND
	50	>70	0.51	1.2	2.6	4.7	1.7	50	72	ND	ND
	100	>70	1.00	1.2	5.6	4.7	1.7	50	72	ND	ND
	200	>70	1.86	1.2	12.0	4.7	1.7	50	72	ND	ND
Sparfloksasin	200	90	0.77	4.4	20.8	18.7	4.7	56	9	Evet	Hayır
	400	90	1.17	4.4	33.5	18.7	4.7	56	9	Evet	Hayır
Travofloksasin	100	88	1.17	1.7	10.1	11.0	1.3	73	6	Hayır	Hayır
	200	88	2.48	1.7	26.2	11.0	1.3	73	6	hayır	Hayır

a: Doz sadece C_{maks} ve AUC için geçerlidir, diğer parametreler, dozajdan bağımsız olarak literatürde mevcut olan değerlerin bir ortalamasını temsil eder. Rapor edilen dozajlar klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan dozlardır.

b: Doz ayarlaması, florokinolonun böbrek veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerektirip gerektirmediğini ifade eder.

c: Sadece şiddetli böbrek yetmezliğinde ayarlanır (kreatinin klerensi \leq 29 ml / dak).

AUC: konsantrasyon zaman eğrisinin altındaki alan; **C_{maks}:** plazma/serumda ulaşılan tepe yoğunluğu; **F:** biyoyararlanım; **ND:** no data (veri yok); **t_{max}:** C_{maks}'a ulaşma zamanı; **t_{1/2}:** yarı ömür; **Vd:** dağılım hacmi.

Tablo 2-3: Yeni florokinolonların seçilmiş sıvı ve dokulara penetrasyonu ²⁰

Bölge	Doku/Serum veya		Sıvı/Serum		Oranı				
	Siprofloksasin (1-6) ^b	Klinafloksasin (1-5) ^b	Gatifloksasin (2-3) ^b	Grepafloksasin (2-5) ^b	Levofloksasin (1-6) ^b	Moksifloksasin (1-24) ^b	Sparfloksasin (2-6) ^b	Travofloksasin (2-6) ^b	Gemifloksasin
Aköz Hümr	0.13	ND	ND	ND	0.23 ^c	ND	0.22	ND	ND
Serebrospinal sıvı	0.37 ^d	ND	ND	ND	0.16	ND	0.30	0.20 ^e	ND
Safra Kesesi									
doku	ND	ND	ND	6.22 ^d	1.53	ND	7.1 ^f	ND	ND
safra	5.08	ND	ND	56.4 ^d	1.28	12-27%	9.6 ^{d,f}	ND	ND
İnflamatuvar sıvı	1.17	0.93	1.17	1.33	0.96 ^d	0.84	1.17	0.62	0.61
Erkek Genital Doku									
epididimis	ND	ND	ND	4.88	1.22	ND	ND	ND	ND
testis	ND	ND	ND	4.95	1.63	ND	ND	ND	ND
Prostat									
prostatik sıvı	2.26	ND	ND	1.23	ND	ND	1.5	ND	0.70
doku	1.86	ND	ND	3.60	1.28	ND	1.4 ^g	0.96 ^d	ND
Solunum Sistemi									
alveolar makrofajlar	10.6	10.13	26.5	194.52 ^d	18.5	24.5	65.5 ^e	13.32	ND
bronşiyal mukoza	1.7 ^{d,h}	1.72	1.65	3.13 ^d	1.55	2.07	3.3 ^b	1.07	ND
epitelyal sıvı	1.9	1.76	1.67	12.21 ^d	2.0	6.95	63 ^e	2.27	ND
tükürük	ND	ND	0.80	ND	0.73	0.83	0.68 ^g	ND	0.4
balgam	0.58 ^h	ND	1.27 ^{vg}	ND	1.37	ND	1.4 ^g	0.79 ^d	ND
Cilt	1.9	ND	ND	ND	1.44	ND	1.2	ND	ND

a: Enflamatuvar sıvının seruma oranı, AUC değerleri oranına göre belirlendi. Diğerleri, doku konsantrasyonunun serum konsantrasyonuna (veya ortalama doku konsantrasyonunun, ortalama serum konsantrasyonuna oranı) alınarak belirlendi.

b: Örnekleme zamanı (doz sonrası saat sayısı).

c: dozlamadan 2 ila 9 saat arasında örnekleme süresi. Örnek alınmadan önce hastalara florokinolonun çoklu dozları uygulandı, diğer tüm veriler çalışma ilacının tek bir uygulamasından sonra toplandı.

e: dozlama sonrası 1 ila 24 saat arasında örnekleme süresi.

f: Dozdan 18 saat sonra örnekleme zamanı.

g: C_{maks}'ta alınan örnek

h: Örnekleme zamanı belirtilmemiş.

ND: veri yok.

2.2.5. Farmakodinamik

İlaç moleküllerinin farmakodinamik parametreleri, ilacın serum konsantrasyonu ile bunun farmakolojik ve toksikolojik etkileri arasındaki ilişkiyi tanımlar³⁸. Tedavinin amacı hayvan modellerinden, in vitro farmakodinamik araştırmalardan ve klinik denemelerden elde edilebilir verilerin tümünü incelemek ve sentezlemek ve klinik etkinliği en yükseğe çıkararak ve toksisiteyi en aza indirgeyen optimal bir antibakteriyel rejim ile ilişkilendirmektir³⁹. Florokinolonların ve diğer antibakteriyellerin in vitro aktivitesinin değerlendirilmesi genellikle MİK değerlerinin ölçümü ve daha az sıklıkta minimum bakterisid konsantrasyon (MBK) ile gerçekleştirilir^{38, 40}. MİK, standart bir bakteri inokulumunun 18 ila 24 saat boyunca sabit ve değişmeyen ilaç konsantrasyonunun ölçümüdür⁴¹. Bu önemli parametreler, bir patojenin inhibisyonu veya öldürülmesi hakkında yararlı bilgiler ortaya koymasına rağmen, antibakteriyel etkinin zaman çizelgesi hakkında bilgi sağlamayan statik ölçümlerdir^{38, 40}. Benzer şekilde, farmakokinetik parametreler tek başına ele alındığında, klinik sonuç için bazı ipuçları sağlar, ancak gerçek klinik yanıtı yeterince tahmin edemezler³⁷. Mikrobiyolojik aktivitenin, farmakokinetiklerin ve ulaşılabilir serum ve doku konsantrasyonlarının bütünleşmesine dayanan antibakteriyel ajanların farmakodinamik aktivitesinin değerlendirilmesi, in vivo potens ve etkililiğin en iyi tahmini için gereklidir⁴².

Bir ilacın antibakteriyel aktivitesi; ilgili patojendeki spesifik hedeflerle bağlanılan veya etkileşime girilen ve gerekli sayıda kritik bağlanma alanını işgal edilen minimum süre olarak tanımlanır. Böylelikle, bakteri öldürme matematiksel tanımlaması, AUC olarak ifade edilen C_{maks} ve maruz kalma zamanı arasındaki ilişkinin bir fonksiyonu olarak tanımlanabilir³⁹. Farmakodinamik özellikler, ilaç potensi (MİK) ölçümlerine ilacın maruz kalma ölçütlerini (C_{maks} veya AUC'nin doz uygulamasının 24 saati boyunca [AUC24] ile ilişkilendirilmesi ya da ilaç potensi ölçümlerinin (MİK) ölçülmesiyle antimikrobiallere karşı mikroorganizmaların terapötik tepkisini tahmin etmek için kullanılabilir. İlaç konsantrasyonu MİK'nin üzerinde kaldığı zaman³⁷. Bu nedenle, klinik sonuçların tahmin edilmesinde; farmakokinetik / farmakodinamik parametreler, $C_{maks}/MİK$, AUC24/MİK [inhibe edici plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi (AUC)] ve MİK'nun üstündeki zaman (T/MİK) kullanılan parametrelerdir³⁸.

Antibakteriyellerin, konsantrasyona veya zamana bağılı öldürme olmak üzere iki tür antibakteriyel aktivite gösterdiği belirtilmiştir⁴¹. Zamana bağılı (konsantrasyondan bağımsız) öldürmede, antibakteriyel konsantrasyon belirli bir organizma için MIK'in iki ila beş katını geçtiğinde, öldürme oranı doygun hale gelir ve konsantrasyonda daha fazla artış mikrobiyal ölümün hızını veya derecesini artırmaz^{38, 39}.

Dalhoff, sparfloksasin ve siprofloksasin'in Gram pozitif izolatlar üzerinde konsantrasyon bağımsız etki gösterdiği ve Gram negatif bakteriler için konsantrasyona bağılı öldürmeyi koruduğunu göstermiştir⁴⁰.

Yukarıdaki bulgulara rağmen, genel olarak florokinolonların konsantrasyona bağılı aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir; AUC₂₄/MIK ve C_{maks}/MIK oranlarının, bakteriyolojik eradikasyon ve klinik etkinliğini öngören başlıca parametreler olduğu gösterilmiştir⁴³.

Florokinolonlarla tedavi edilen bakteriyel enfeksiyonlardaki klinik sonuçları optimize etmek için, terapötik başarı ve bakteriyel eradikasyonun en üst düzeye çıkarılması için optimal farmakodinamik oranlar araştırılmıştır. Optimal hedef oranlar açısından, florokinolonlar için, >10:1 C_{maks}-MIK oranlarının elde edilmesinin, başarılı klinik ve mikrobiyolojik sonuçların olasılığını arttırdığı ve tedavi sırasında dirençli mutantların ortaya çıkmasını önlediği gösterilmiştir^{38, 44}. Forrest ve arkadaşları siprofloksasinin optimal AUC₂₄/MIK değeri olan (AUC₂₄)≥125, Gram negatif basillerin (örn., *Pseudomonas aeruginosa*) neden olduğu nozokomiyal alt solunum yolu enfeksiyonları olan kritik hastalarda bakteriyel eradikasyon ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu kritik kırılma noktası, hızlı bakteriyel eradikasyon ve dirençli alt popülasyonların yeniden büyümesinin önlenmesi için gerekli minimum oranı temsil eder; düşük değerler < %50 klinik ve bakteriyel olarak tedavi oranları ile sonuçlanır⁴⁴.

Özetle, klinik veriler, C_{maks}/MIK oranının 10:1 veya daha yüksek ve AUC₂₄/MIK oranının 100 ila 125 aralığında olması, Gram negatif basil'in (örn., *Pseudomonas aeruginosa*) neden olduğu nozokomiyal alt solunum yolu enfeksiyonları olan kritik hastalarda bakteriyel eradikasyonun en üst düzeye çıkmasını ve direncin önlenmesini sağlamaktadır⁴⁴.

Florokinolonlar tarafından sergilenen bir başka farmakodinamik özellik, bir organizmanın, post-antibiyotik etkisi (PAE) olarak bilinen, maruziyetten sonra büyümesinin baskılanmasının devam etmesidir^{38, 41}. Tüm antibakteriyeller, duyarlı Gram pozitif patojenler üzerinde in vitro PAE gözterse de, florokinolonlar Gram negatif basiller için de uzun süreli PAE göstermektedir^{20, 38}. Florokinolonların PAE hem Gram pozitif hem de negatif izolatlar için genellikle 1.5 ila 2.5 saat aralığındadır²⁰. Bu dirençli antibakteriyel aktivite fenomeni, ilacın konsantrasyonu MİK'in altına düştüğünde önemli hale gelir. Florokinolonların PAE özellikleri ile yakından ilişkili olan, PAE'ye benzer olan post-antibiyotik sub-MİK etkisi (PA SME) olarak bilinen farmakodinamik olay; antibakteriyelin, ajan neredeyse elimine edilmesine rağmen, subinhibitör konsantrasyonlarının ortamda mevcut olmasıdır⁴⁵. Bu özellik siprofloksasin ve levofloksasin için *Staphylococcus pneumoniae*'ye karşı, erken, sub-MİK doz uygulama aralıkları sırasında inokulum yeniden büyümesini inhibe etmiştir⁴⁶.

Tablo 2-4: Siprofloksasinin terapötik dozları; belirli bakteri türlerine göre MİK değerleri.⁴⁷

Mikroorganizma	MİK (µg/ml)
E. faecalis	0,25 - 2,0
E.coli	0,004 - 0,015
H.influenza	0,004 - 0,03
N.gonorrhoeae	0,001 - 0,008
P.aeruginosa	0,25 - 1,0
S.aureus	0,12 - 0,5

Siprofloksasinin maksimum serum konsantrasyonları, oral dozdan 1 ila 2 saat sonra elde edilir. Normal böbrek fonksiyonu olan kişilerde serum eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 4 saattir. Serum konsantrasyonları, 1000 mg'a kadar olan dozlarda orantılı olarak artar. Her 12 saatte bir 500 mg oral dozun, her 12 saatte bir 60 dakika boyunca verilen 400 mg siprofloksasin intravenöz infüzyonu ile serum konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) değerlerinin eşdeğer olduğu gösterilmiştir. Her 12 saatte bir 750 mg oral dozun, her 8 saatte bir 60 dakika boyunca verilen 400 mg'lık bir intravenöz infüzyon ile serum konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) değerlerinin eşdeğer olduğu gösterilmiştir. 750 mg oral doz, 400 mg i.v. ile benzer bir C_{maks} değeri gözlenir. Her 12 saatte bir 250 mg oral doz, her 12 saatte bir verilen 200 mg siprofloksasin infüzyonu ile eşdeğer AUC değeri verir. Siprofloksasinin 250, 500 veya 750 mg dozlarında uygulanmasından 12 saat sonra ortalama serum konsantrasyonları sırasıyla 0.1, 0.2 ve 0.4 µg/ml'dir^{48, 49}.

Tablo 2-5: Oral siprofloksasin uygulaması sonrası C_{maks} ve AUC.⁴⁷

Doz (mg)	Maksimum Serum Konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$)	Eğri Altında Kalan Alan (AUC) ($\mu\text{g}^*\text{sa/ml}$)
250	1,2	4,8
500	2,4	11,6
750	4,3	20,2
1000	5,4	30,8

Tablet olarak verilen siprofloksasin, oral uygulamadan sonra gastrointestinal sistemden hızla ve iyi emilir. Mutlak biyoyararlanım, ilk geçiş metabolizması ile önemli bir kayıp olmadan yaklaşık % 70'tir. Siprofloksasin eşdeğer eğri altında kalan alan için oral ve i.v. dozların karşılaştırılması Tablo 2-6'da gösterilmiştir.⁴⁸

Tablo 2-6: Eşdeğer AUC doz rejimleri.⁴⁸

Eşdeğer AUC Doz Rejimleri	
Siprofloksasin Oral Doz	Siprofloksasin i.v. Doz
250 mg tablet, 12 saatte bir	200 mg i.v., 12 saatte bir
500 mg tablet, 12 saatte bir	400 mg i.v., 12 saatte bir
750 mg tablet, 12 saatte bir	400 mg i.v., 8 saatte bir

Siprofloksasinin farmakokinetiği insanlarda değişik popülasyonlarda değerlendirilmiştir. Her 12 saatte bir oral olarak 500 mg siprofloksasin alan yetişkinlerde, kararlı durumda ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu 2.97 $\mu\text{g/ml}$ 'dir; her 12 saatte bir intravenöz 400 mg siprofloksasin uygulanmasını takiben kararlı durumda ulaşılan ortalama pik serum konsantrasyonu ise 4.56 $\mu\text{g/ml}$ 'dir. Her iki rejim için kararlı durumdaki ortalama vadi serum konsantrasyonu 0.2 $\mu\text{g/ml}$ 'dir.⁴⁹

Tablo 2-7: Kararlı durum farmakodinamik parametreleri⁴⁷

Kararlı Durum Farmakodinamik Parametreleri (Çoklu oral ve i.v. dozu takiben)				
Parametreler	500 mg 12 saatte bir p.o.	400 mg 12 saatte bir i.v.	750mg 12 saatte bir p.o.	400 mg 8 saatte bir i.v.
AUC($\mu\text{g}^*\text{saat/ml}$)	13,7 ^a	12,7 ^b	31,6 ^b	32,9 ^c
C_{maks} ($\mu\text{g/ml}$)	2,97	4,56	3,59	4,07

^a: AUC_{0-12 saat}, ^b: AUC 24 saat= AUC_{0-12 saat} x 2 ^c: AUC 24 saat= AUC_{0-8 saat} x 3 ⁴⁷

Tablo 2-8: Siprofloksasinin yetişkin i.v. dozları^{47, 49}

Siprofloksasin Yetişkin i.v. Doz Klavuzu				
<i>Endikasyon</i>		<i>Doz</i>	<i>Sıklık</i>	<i>Süre</i>
Alt Solunum yolu enfeksiyonları		200 - 400 mg	8-12 saat	7-14 gün
Üriner sistem enfeksiyonları	Komplike olmayan	200 – 400 mg	12 saat	7-14 gün
	Komplike olan	400 mg	8-12 saat	7-14 gün
Diyare		400 mg	12 saat	5-7 gün
Akut sinüzit		400 mg	12 saat	10 gün
Özellikle ağır ve hayati tehlike söz konusu olan enfeksiyonlar	Kistik fibrozda tekrarlayan enfeksiyonlar	400 mg	8 saat	7-14 gün
	Septisemi	400 mg	8 saat	7-14 gün
Özellikle Pseudomonas, Stafilokoklar ve Streptokoklar varlığında	Kemik ve eklem enfeksiyonları	400 mg	8-12 saat	≥ 4-6 hafta
	Peritonit	400 mg	12 saat	7-14 gün
Kronik bakteriyel prostatit		400 mg	12 saat	28 gün
Solunum yoluyla geçen (Bacillus anthracis'e maruz kalma sonrası görülen)		400 mg	12 saat	60 gün

Tablo 2-9: Siprofloksasinin yetişkin oral dozları⁴⁸

Siprofloksasin Yetişkin Oral Doz Klavuzu			
<i>Enfeksiyon</i>	<i>Doz</i>	<i>Sıklık</i>	<i>Süre</i>
Deri ve Deri Yapısı	500-750 mg	12 saat	7-14 gün
Kemik ve Eklem	500-750 mg	12 saat	4-8 hafta
Komplike intraabdominal	500 mg	12 saat	7-14 gün
Enfekte Diyare	500 mg	12 saat	5-7 gün
Tifoid ateş	500 mg	12 saat	10 gün
Komplike olmayan Gonorea	250 mg	Tek doz	Tek doz
Solunumsal Şarbon (maruziyetten sonra)	500 mg	12 saat	60 gün
Veba	500-750 mg	12 saat	14 gün
Kronik Bakteriyel Prostatit	500 mg	12 saat	28 gün
Alt Solunum Yolları	500-750 mg	12 saat	7-14 gün
İdrar Yolları	250-500 mg	12 saat	7-14 gün
Akut Komplike Olmayan Sistit	250 mg	12 saat	3 gün
Akut Sinüzit	500 mg	12 saat	10 gün

2.2.6. Advers etkiler

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada siprofloksasin kullanımına bağlı toksik etkiler olduğu gösterilmiştir (Tablo 2-10)⁵⁰.

Siprofloksasin kullanımına bağlı, QT ve QTc intervalinin ve aksiyon potansiyelinin uzaması, bradikardi ve Torsade de Pointes ile sonuçlanan kardiyotoksitite ortaya çıktığı gösterilmiştir⁵¹.

Ayrıca; temafloksasin, trovafloksasin, grapafloksasin ve sparfloksasin; hepatotoksitite, fototoksitite, kardiyotoksitite ve tendinopati gibi toksik etkileri sebebiyle FDA tarafından piyasadan kaldırılmıştır^{20, 51}.

Bu raporlara rağmen siprofloksasin'nin klinik kullanımında bir artış söz konusudur²⁰.

2.2.6.1. Kardiyotoksitite

Florokinolonların neden olduğu TdP'nin araştırıldığı önceki çalışmalarında, TdP için risk faktörlerinin antibiyotik tedavisinden önce de var olduğu gösterilmiştir⁵².

Justo ve arkadaşları tarafından yapılan derleme, bu hastalar arasında TdP için belirlenmiş risk faktörlerinin en sık olarak görülenleri, ileri kalp hastalığı (% 76), kadın cinsiyet (% 68), hipokalemi (% 20) ve QT interval uzayan ilaç (% 40) birlikte kullanımı olduğunu göstermiştir⁵³.

Knorr ve arkadaşları sağlıklı 16 yaşında bir erkek çocuğunda, siprofloksasin (400 mg × 12 saatte bir) ve metronidazol (500 mg × 6 saatte bir) verilmesini takiben, bradikardi ve hafif uzamış QT aralığı ve düşük kalp hızı gözlemlenmiştir. Hastanın EKG'sinde, siprofloksasinin kesilmesinden 7 gün sonra QT aralığı düzelmiştir⁵⁴.

Flanagan ve arkadaşları daha önce sağlıklı 22 yaşında erkek bir hasta; 3 gün boyunca pnömoni için siprofloksasin ile tedaviden sonra EKG'sinde hafif uzamış QTc gözlenmiştir. QTc uzamasına bağlı ilacın bırakılmasına rağmen; son doz uygulandıktan 10 saat sonra TdP geliştiği gözlenmiştir⁵⁵.

Tablo 2-10: Yeni florokinolonlar ve siprofloksasinin sık görülen yan etkileri²⁰

Advers Etkiler	Florokinolon ^a									
	Siprofloksasin	Klinafloksasin	Gatifloksasin	Gemifloksasin	Grepafloksasin	Levofloksasin	Moksifloksasin	Sitaflorokasin	Sparfloksasin	Trovafloksasin
Gastro-intestinal										
Mide bulantısı			++		++		++	±		++
Kusma	±	ND				±		±		
Diyare		++					++			
Santral Sinir Sistemi										
Baş dönmesi	±	ND				±		±	-	+++
Baş ağrısı	±	ND		++						
Alerji										
Döküntü			±			±	±			±
Kaşıntı	±	ND	-	ND		-	±	±	±	±
Foto-toksosite	±	++	-	±		±	-	+/ND	++	±
Kardiyo-vasküler ^b	±	±	±		++			±	++	±
Tat kaybı	±	ND		±	+++	±		ND	±	ND
Enjeksiyon bölgesi reak.				ND	NA		NA	ND	NA	±
Vajinit ^c	±	ND	++	ND				ND	-	

a: Klinofloksasin, gemifloksasin, sitaflorokasin ve trovafloksasin için, bu ajanlar klinik çalışmalarda yoğun olarak çalışılmamıştır, eğer spesifik bir yan etki görülmemişse rapor edilen bir “ND” tablosuna girildi. Siprofloksasin, gatifloksasin, grepafloksasin, levofloksasin, moksifloksasin ve sparfloksasin için Klinik çalışmalarda kapsamlı bir şekilde çalışılmış, belirli bir yan etki bildirilmediği tespit edildiğinden, tabloya ‘-’ girilmiştir.

b: QTc uzaması. Bu olumsuz etkiyi yaşayan hastaların yüzdeleri açıkça belgelenmemiştir. Bu bir sınıf etkisi ve göreceli sayı olarak kabul edilir ‘+’ sembollerinin yalnızca bu olumsuz etkinin göreceli rapor sayısını gösterir: ± mevcut yayınlanmış raporları belirtmez; + bildirilenleri gösterir; ++ daha fazla gösterir sık raporlar.

c: Belirtilen ajanı alan kadın hastaların yüzdeleri.

- olumsuz etkinin gözlenmediğini gösterir; ± olumsuz etkinin hastaların <% 1'inde meydana geldiğini gösterir; +, olumsuz etkinin hastaların% 1 ila% 5'inde meydana geldiğini gösterir; ++ olumsuz etki hastaların% 6 ila% 10'unda meydana gelir; + + +, olumsuz etkinin hastaların>% 10'unda oluştuğunu gösterir; + / **ND**, olumsuz etkinin ortaya çıkmasının beklendiğini ancak henüz belgelenmediğini gösterir; **NA:** uygulanamaz (florokinolon intravenöz bir formülasyonda mevcut değildir); **ND:** No Data (veri yok).

Bir başka vaka raporunda; yakın zamanda teşhis konulan ve sirofloksasin ile tedavi edilen idrar yolu enfeksiyon olan 65 yaşında erkek hasta tekrarlayan nöbet benzeri şikayetle hastaneye başvurduğu bildirilmiştir. Hastada defibrilasyon gerektiren TdP gelişmiş, elektrokardiyogramında ciddi şekilde uzamış QT aralığı gözlenmiş ve siprofloksasini bırakmayı takiben 7 gün sonra düzelme olduğu bildirilmiştir. Bu vaka nadir ama potansiyel olarak ölümcül bir riske dikkat çekmektedir. Özellikle de diğer QT uzatan ilaçlar ile kinolon antibiyotiklerin kombinasyonu tehlikeli olacağı için dikkatli reçete edilmelidir⁵⁶.

Yayınlanan çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtla, moksifloksasinin, daha yüksek QT uzaması riskiyle ilişkili olduğunu göstermiştir⁵⁷. Bu sebeple klinisyenler TdP faktörlerine yatkınlığı olan hastalarda, kinolonları dikkatli kullanılmalıdır. Özellikle, moksifloksasin önerilen doz olan günde bir kez 400 mg uygulandığında QTc aralığını uzatırken; günde bir kez 500 mg levofloksasin ve günde iki kez 500 mg siprofloksasin uygulamasının QTc üzerine herhangi bir etkisi görülmemiştir⁵⁷. Noel ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada bu ilaçların daha yüksek dozlarında (800 mg moksifloksasin, 1000 mg levofloksasin ve 1500 mg siprofloksasin) tüm ilaçlar, plaseboya göre, QTc aralığı uzamasına rağmen, moksifloksasinin en büyük QT uzamasına neden olduğu gösterilmiştir⁵⁸.

Siprofloksasin, çok az sayıda bildirilen TdP vakası ve yüksek hERG IC₅₀ değerleri ile, bu sınıftaki en güvenli ilaçtır⁵⁹.

2.2.6.2. Kardiyotoksisite mekanizması

Siprofloksasinin kardiyotoksisitesinin mekanizması henüz tam olarak anlaşılmamıştır. Bazı araştırmacılar özellikle kardiyak voltaj kapılı potasyum kanalları I_{Kr} 'sının bloke edilmesi ile ilişkili olabileceğini iddia etmiştir. Birçok farklı araştırmacı, aksiyon potansiyelinde uzama ve repolarizasyon dağılımı ile ifade edilen, I_{Kr} tipi potasyum kanallarında anormallikler bulmuştur¹⁴.

Bu ilaçların hızlı potasyum kanalları üzerindeki etkisiyle QT intervalinin uzaması TdP'e yol açan potansiyel olarak ciddi proaritmik sonuçlara neden olabilir^{51, 60}.

Florokinolonlar kardiyak voltaj kapılı potasyum kanallarını, potasyum akım düzenlenmesinde hızlı komponent I_{Kr} 'yi, bloke ederek QT aralığını uzatır. I_{Kr} 'nin inhibisyonu miyositlerde potasyum iyonun iyonlarının dışı akımın engelleyerek kalp repolarizasyonunu geciktirir. I_{Kr} , insan eter-a-go-go ile ilişkili gen (hERG) ile kodlanır. Tüm florokinolonlar I_{Kr} antagonistleri olsa da, uygulanan dozla I_{Kr} blokajı ve QT prolongasyon gücü artış göstermiştir. Ayrıca, levofloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin; sparfloksasin, grepafloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin ile karşılaştırıldığında, anlamlı olarak, hERG kanallarının daha az güçlü inhibitörleri olduğu gösterilmiştir^{2, 61, 62}. Böylece bu, florokinolonların proaritmik potansiyeli moleküllerde bulunan, antimikrobiyal aktivite ve hERG kanal blokajı üzerine ayrı ayrı katkıda bulunan belirli yapısal özelliklerin varlığını gösterir⁶².

Özellikle florokinolon molekülünün 5. pozisyonunda bulunan radikal, her bir florokinolon için farklı QTc uzamasından sorumludur. Bu 5. pozisyonundaki radikaller sparfloksasin için bir amino grubu, grepafloksasin için bir metil grubu, moksifloksasin, levofloksasin, gemifloksasin, gatifloksasin ve siprofloksasin için bir proton grubudur⁵¹.

In vitro çalışmalar; florokinolonlar I_{Kr} 'den sorumlu hERG'yi bloke ederek daha sonra uzamış QT ve TdP⁵² neden olacağını iddia etmiştir. Diğer hayvan çalışmaları, siprofloksasin sıçanlarda kalpte oksidatif strese yol açarak miyokardiotoksisiteye neden olmuş olabileceğini ve nitrik oksit bu toksisitede rol oynamış olabileceğini göstermiştir⁶³.

2.3. Potasyum

Potasyumun kalbin normal elektriksel aktivitesinin düzenlenmesinde yaşamsal önemi vardır^{64, 65}. Potasyumun atılımı böbrekler (%90'ı)⁶⁶ ve bağırsaklar yolu ile olur⁶⁷. Potasyum mekanizmasındaki bozukluklar, (gerek böbrek kaynaklı gerekse metabolik hastalık kaynaklı olsun) ciddi sistemik ve kardiyak sorunlara neden olmaktadır⁶⁷.

Potasyum (K^+) intraselüler sıvının en önemli katyonudur. Potasyum istirahat membran potansiyelinin sürdürülmesinde önemlidir⁶⁶.

İntraselüler sıvıda 100-150 mEq/L (mMol), ekstraselüler sıvıda ise 3,5-5,0 mEq/L (mMol) düzeylerinde bulunur. Vücutta toplam potasyum değeri 35-55 mEq/kg (mMol)'dır. Bu toplam potasyumun %70-75'i kaslarda bulunur.⁶⁶

Serum potasyum düzeyinin normalden yüksek olması hiperkalemi (hiperpotasemi) olarak, Serum potasyum düzeyinin normalden düşük olması ise hipokalemi (hipopotasemi) olarak tanımlanır.⁶⁷ Ölçülen ekstraselüler sıvıdaki potasyum oranı vücut potasyumunu değerlendirmede önemlidir.⁶⁶ Normal şartlar altında, sağlıklı bir yetişkinde serum potasyum düzeyinin normal değeri 3,5-5 (mMol) mEq/L'dir.⁶⁷

Serum potasyumu değerlendirilirken, serum pH'ındaki değişiklikler ile birlikte değerlendirilmelidir.⁶⁷

- Serum pH'ı düştükçe, serum potasyum düzeyi artar. (hücre-içi potasyum vasküler boşluğa geçer)
- Serum pH'ı arttıkça, serum potasyum düzeyi azalır. (hücre-dışı potasyum hücre-içine geçer).

Tablo 2-11: Potasyumun hücre içindeki konsantrasyonunu etkileyen faktörler.⁶⁶

Potasyumu hücre içine kaydıran faktörler	Potasyumu hücre dışına kaydıran faktörler
İnsülin	İnsülin yetersizliği (Diabetes Mellitus)
Aldosteron	Aldosteron yetersizliği (Addison Hastalığı)
Beta adrenerjik uyarı	Beta adrenerjik blokaj
Alkaloz	Asidoz
	Hücre lizisi
	Ağır egzersiz
	Ekstraselüler sıvı osmolaritesinde artma

Bu nedenle, hiperkalemi ve hipokalemi tedavisi sırasında, pH değişikliklerinin serum potasyumu üzerindeki etkileri göz önüne alınmalıdır.⁶⁷

2.3.1. Hiperkalemi (Hiperpotasemi)

Kardiyo-pulmoner arrest ile ilişkili olan, en yaygın elektrolit bozukluğudur. Genellikle, potasyumun artmış hücre dışı salınımına veya bozulmuş böbrek atılımına bağlıdır. Serum potasyum düzeyinin 5.5 mEq/L(mMol)'den yüksek olması durumudur. Orta dereceli hiperkalemide serum potasyum düzeyi 6 mEq/L(mMol)'nin üzerindedir. Ciddi hiperkalemide ise serum potasyum düzeyi 6,5-7.0 mEq/L(mMol)'den yüksektir. Potasyum konsantrasyonu arttıkça, istenmeyen olayların gelişme riski ve acil tedavi gereksinimi artar.⁶⁴

Böbrek yetmezliği, bazı ilaçlar (Beta-blokerler, NSAİİ, ACE inhibitörleri), doku yıkımı (rabdomiyaliz), metabolik asidoz, hiperkalemik peryodik paralizi, diyet (kronik renal replenman tedavisi alan hastalarda en sık neden) hiperkalemin en önemli nedenleri arasındadır⁶⁷.

Tablo 2-12: Hiperkalemi nedenleri⁶⁶

- Pseudohiperkalemi
- Redistribisyon
- Akut Böbrek Yetmezliği ve Kronik Böbrek Yetmezliği
- Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) ilaçlar tarafından inhibisyonu
- Primer adrenal yetmezlik
- Renal tübüler asidoz (tip IV)
- Pseudo-hipoaldosteronizm (tip I ve II)

Hiperkalemi olgularında kas güçsüzlüğü, tendon reflekslerinde azalma, aritmiler ve EKG değişiklikleri görülebilir. EKG değişiklikleri hiperkaleminin düzeyine veya şiddetine göre daha belirgin hale gelmektedir. Genelde serum potasyum düzeyi 6,5 mEq/L (mMol)'nin üzerine çıktığında görülür⁶⁷.

Tablo 2-13: Hiperkalemi klinik belirtiler⁶⁶

- Kas krampları
- Kas güçsüzlüğü
- Aritmiler
- Paralizi
- EKG değişiklikleri

Artmış hücre dışı potasyum pacemaker hücrelerin ve iletimi sağlayan dokuların baskılanması ile miyokardın uyarılabilirliğini azaltır. Kötüleşen hiperkalemi sonucu, bradikardi, iletim blokları ve kardiyak arrest ile sonuçlanan, sinoatriyal düğümden

iletinin baskılanmasına, AV düğüm ve HisPurkinje iletimde azalma meydana gelmektedir⁶⁴.

Hem hiperaldosteronizm hem de adrenal yetmezlik değişken aritmilere neden olur. Conn hastalığı olarak bilinen birincil hiperaldosteronizm, hipertansiyon, hipokalemi, metabolik alkaloz ve renin supresyonuna neden olan, Aldosteron artışıyla aritmilere yol açan; K^+ ve Mg^{++} kaybına, katekolamin fazlalığına ve kardiyak fibrozise neden olur⁶⁸.

Addison hastalığı olarak bilinen birincil adrenal yetmezlik (PAI), spektrumun diğer bir kenarıdır. Kortikosteroid ve mineralokortikoid eksikliği hiponatremi, hiperkalemi, hipoglisemi ve hiperpigmentasyona yol açar. İdiopatik dilate kardiyomyopati ve takotsubo kardiyomyopati birincil adrenal yetmezlik (PAI) ile ilişkilidir. Bu durumda Brugada benzeri dahil farklı EKG anormallikleri ve polimorfik ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi yaşamı tehdit eden aritmiler gözlemlenebildiği rapor edilmiştir⁶⁹.

2.3.1.1. Hiperkaleminin EKG Üzerine Etkileri

Serum potasyum düzeyinin 5.5 mEq/L(mMol)'den yüksek olması Sivri T dalgaları (Şekil 2-7: hiperkaleminin en erken EKG bulgusudur.) gibi repolarizasyon anormallikleri ile ilişkilidir.

Serum potasyum düzeyinin 6.5 mEq/L(mMol)'den yüksek olması atriyumun ilerleyici paralizisi ile ilişkilidir. EKG de aşağıdaki değişiklikler gözlenir⁶⁴.

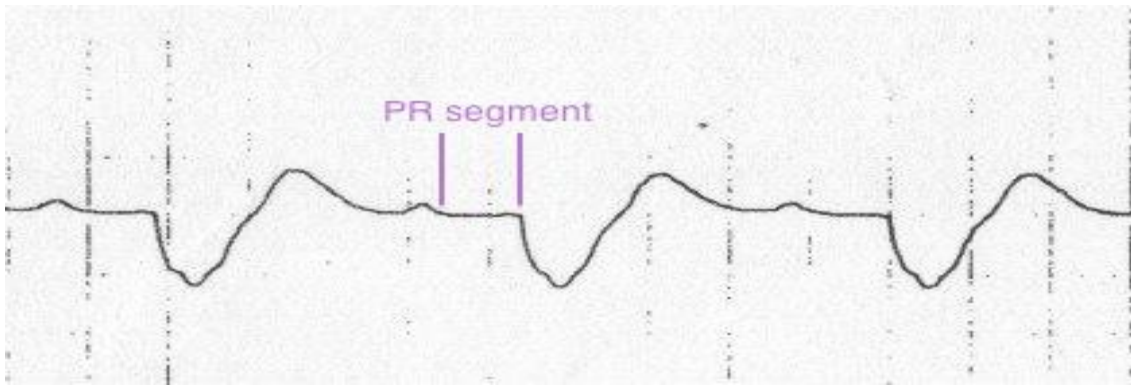
- P dalgası genişler ve yassılaştır
- PR segmenti uzar (Şekil 2-8).
- Sonunda P dalgaları kaybolur (Şekil 2-9).

Serum potasyum düzeyinin 7.0 mEq/L(mMol)'den yüksek olması iletim normallikleri ve bradikardi ile ilişkilidir⁶⁴.

- Değişik QRS morfolojisi ile birlikte uzamış QRS intervali
- Yavaş nodal ve ventriküler kaçış ritimleri ile birlikte ileri derece AV blok
- İletim bloğunun herhangi bir tipi (dal bloğu, fasiküler blok)
- Sinüs bradikardisi veya yavaş Atrial Fibrilasyon (Şekil 2-10)
- Sinüs dalga görünümü oluşması (pre-terminal bir ritim) (Şekil 2-11)



Şekil 2-7: Sivri T dalgaları⁷⁰



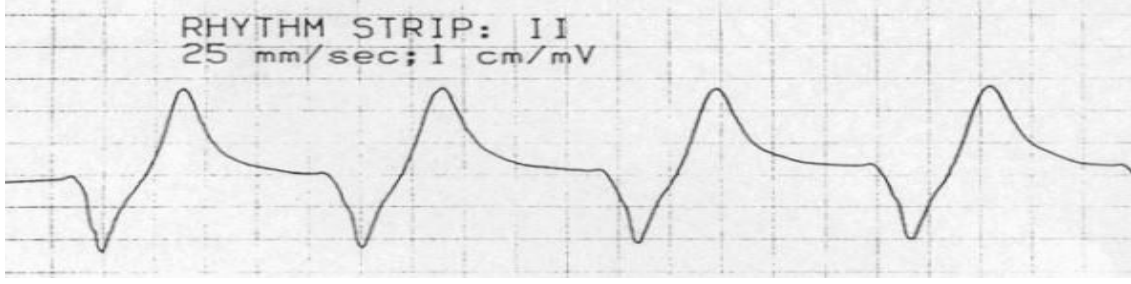
Şekil 2-8: Uzamış PR segmenti⁷⁰



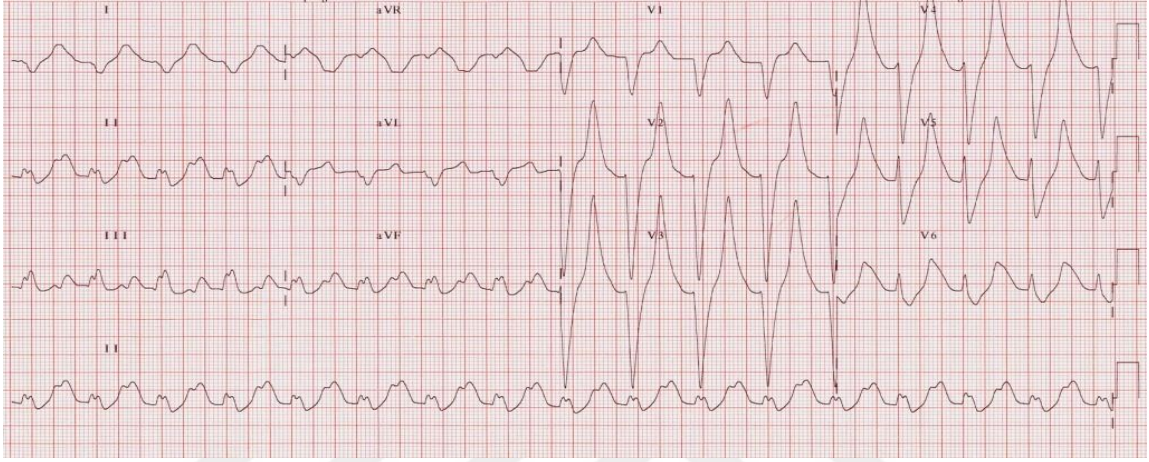
Şekil 2-9: P dalga kaybı⁷⁰



Şekil 2-10: Bradikardi⁷⁰



Şekil 2-11: Sinüs dalgası⁷⁰



Şekil 2-12: Hiperkalemi' de EKG Örneği – Serum Potasyum Düzeyi: 9,2 mmol/L ⁶⁴

Serum potasyum düzeyinin 9.0 mEq/L(mMol)'den yüksek olması; asistoli, ventriküler fibrilasyon ve değişik, geniş kompleks ritim ile birlikte Nabızsız Elektriksel Aktivite (NEA)'ye bağlı kardiyak arreste neden olur⁶⁴.

2.3.1.2. Hiperkalemi Tedavisi

Hiperkalemi tedavisinde 3 şey amaçlanır⁷¹.

- Kalbin korunması:
 - i.v. kalsiyum glukonat ile
- Potasyumun hücre içine sokulması
 - Glukoz ve insülin solüsyonu,
 - Bikarbonat,
 - Beta- 2 agonistler ile
- Potasyumun vücuttan uzaklaştırılması
 - “Loop” diüretikleri (furosemid),
 - Katyon değiştirilen reçineler (kayeksalat),
 - Hemodiyaliz ile.

2.3.2. Hipokalemi (Hipopotasemi)

Hipokalemi, serum potasyum düzeyinin 3.5 mEq/L (mMol)'den düşük olması ile tanımlanır. Orta derece hipokalemi serum potasyum düzeyinin 3.0 mEq/L (mMol)'den düşük olmasıdır. Ciddi hipokalemi ise serum potasyum düzeyinin 2.5 mEq/L (mMol)'den düşük olmasıdır. Azalmış hücre dışı potasyum düzeyleri reentran aritmi gelişme potansiyeli olan miyokard hipereksitabilitesine neden olur^{64, 65}.

Hipokalemi, özellikle daha önceden kalp hastalığı olan hastalarda ve digoksin tedavisi alan hastalarda aritmi insidansını artırır. Gastrointestinal kayıplar (ishal), ilaçlar, renal kayıplar, endokrin bozukluklar, metabolik alkaloz, magnezyum düzeyi düşüklüğü, diyetle yetersiz alım, hiperkalemi tedavisi gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Hastalarda kas güçsüzlüğü, kramplar, aritmiler, kas yıkımı ve solunum güçlüğü görülebilir⁶⁷.

Tablo 2-14: Hipokalemi nedenleri⁶⁶

<ul style="list-style-type: none"> Redistribisyon (shift) Diare Laksatif kullanımı Kusma Diüretikler Primer veya seconder aldosteronizm Renal tübüler asidoz (Tip I and II) Bartter, Gitelman ve Liddle sendromları Emilemeyen anyonlar Hipomagnezemi Diyaliz
--

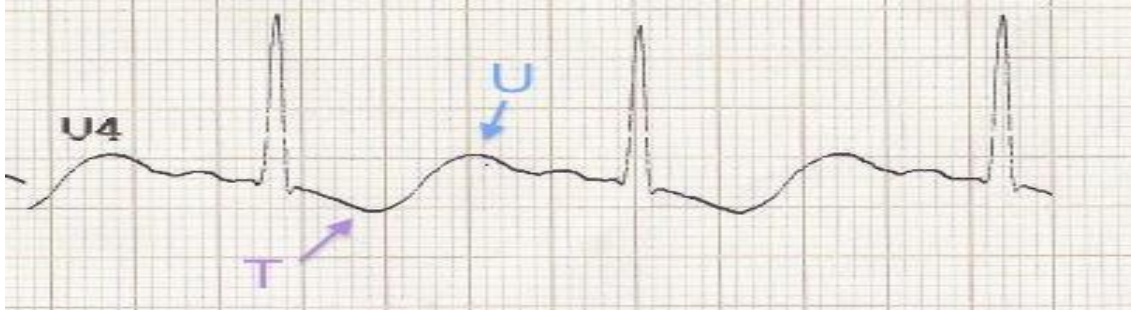
Tablo 2-15: Hipokalemi klinik bulgular⁶⁶

<ul style="list-style-type: none"> Kas krampları Kas güçsüzlüğü Parestezi EKG değişiklikleri Aritmiler Paralizi İleus Solunum kaslarının güçsüzlüğüne bağlı solunum yetmezliği Rabdomiyoliz Glukoz intoleransı Üriner konsantrasyon defektleri Hipokalemik nefropati
--

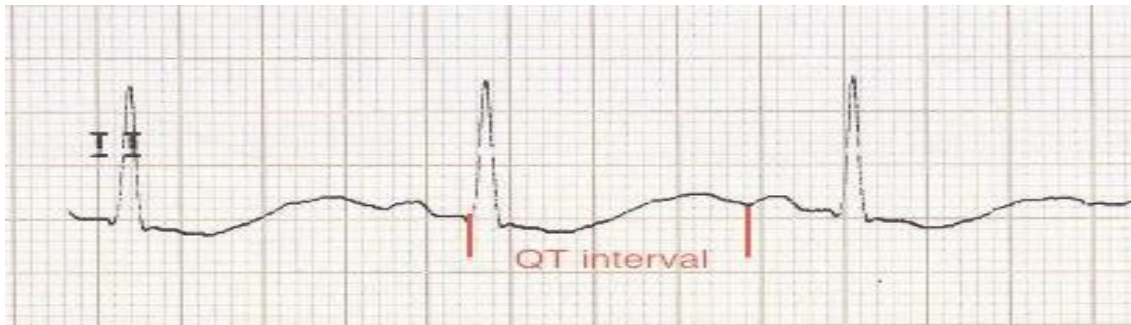
2.3.2.1. Hipokaleminin EKG Üzerine Etkileri:

Hipokalemi, serum potasyum düzeyi 2.7 mEq/L (mMol)'nin altına düştüğünde aşağıdaki değişiklikler ortaya çıkar^{65, 67}.

- P dalga amplitüd ve genişliğinde artış.
- PR aralığında uzama.
- T dalga düzleşmesi ve inversiyonu.
- ST depresyonu
- Belirgin U dalgaları
- T ve U dalgalarının birleşmesine bağlı belirgin uzamış QT aralığı(uzun QU)
- Aritmiler
- Arrest ritimleri (NEA, VF/nVT, asistoli)

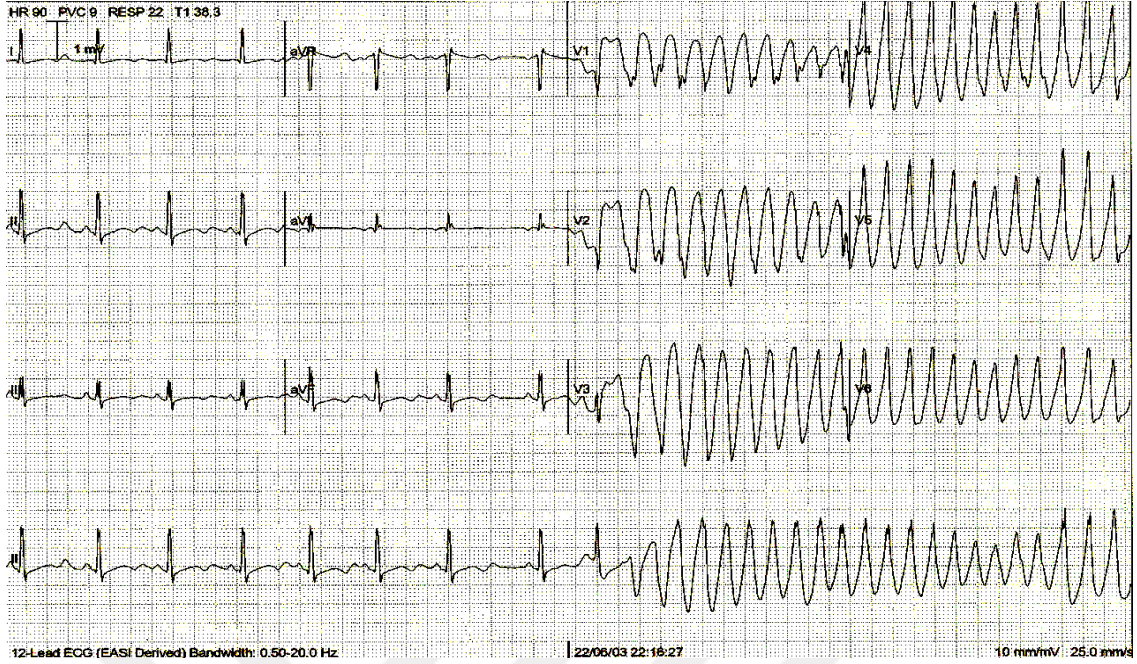


Şekil 2-13: Hipokalemi T dalga inversiyonu ve belirgin U dalgaları⁷⁰



Şekil 2-14: Hipokalemi ile birlikte belirgin uzun QT aralığı (gerçekte T-U füzyonu)⁷⁰

Hipokaleminin kötüleşmesi ile birlikte sık supraventriküler ve ventriküler ektopik atımlar, supraventriküler taşiaritmiler (AF, atriyal flutter, atriyal taşikardi) ve yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve Torsade de Pointes gibi ventriküler aritmi gelişimi potansiyeli artar⁶⁴.



Şekil 2-15: Torsade de Pointese neden olan hipokalemi⁷⁰

2.3.2.2. Hipokalemi Tedavisi:

Tedavi, hipokaleminin ciddiyetine ve semptomlar ile birlikte EKG anormalliklerinin varlığına bağlıdır. Potasyumun kademeli olarak replasmanı tercih edilen yöntemdir, ancak acil durumda i.v. potasyum gereklidir. Oral olarak potasyum sitrat (Kalinor): 40 mEq/tablet kullanılır. i.v. potasyumun önerilen maksimum infüzyon hızı 20 mEq/saat'tir. Kardiyak arrest gelişen veya gelişmek üzere olan stabil olamayan aritmi varlığında, daha hızlı infüzyon uygulamak gerekebilir (örneğin ilk 10 dk'da 2 mEq, daha sonra 5-10 dk'da 10 mEq).

i.v. infüzyon sırasında, sürekli EKG monitörizasyonu gerekir. Doz, tekrarlanan serum potasyum düzeyi ölçümleri ile ayarlanmalıdır. Potasyum açığı olan hastalarda, magnezyum açığı da olabilir. Magnezyum depolarının doldurulması hipokalemi tedavisini hızlandırır ve ağır hipokalemi olgularında önerilmektedir⁶⁵⁻⁶⁷.

2.4. İskemi

İskemi, dokulara giden kanın azalması sonucu hücrel metabolizma için gerekli olan oksijenin azalmasıdır⁷². İskemi genellikle, kan damarlarıyla ilgili problemlerden kaynaklanır ve sonuçta doku hasarı veya disfonksiyonu ortaya çıkar. Ayrıca bazen vücudun belli bir kısmında lokal anemi anlamına gelir ve bazen tıkanıklıktan (vazokonstriksiyon, tromboz veya emboli gibi) kaynaklanır. İskemi sadece oksijen yetersizliğine değil, aynı zamanda besin maddelerinin kullanılabilirliğini azalmasına ve metabolik atıkların yetersiz şekilde uzaklaştırılmasına da neden olur. İskemi, kısmi (zayıf perfüzyon) veya total olabilir. Yetersiz kan akımı, dokuların oksijensiz kalmasına neden olur. Bu durum kalp ve beyin gibi yüksek derecede metabolik olarak aktif dokularda, 3-4 dakika gibi kısa bir sürede geri dönüşümsüz hasara neden olabilir. Böbrekler de kan akışı kaybı (renal iskemi) ile hızla zarar görebilir. Daha yavaş metabolik hızlara sahip dokular, 20 dakika sonra geri dönüşü olmayan hasara uğrayabilir. Akut ekstremitte iskemisinin klinik belirtileri ağrı, solukluk, nabız, parestezi, felç ve poikilothermi belirtilerini içerir⁷².

2.4.1. Miyokardial iskemi

Kalp damar hastalıkları, çoğu batılı ülkelerde en yaygın hastaneye yatış ve ölüm nedenleridir⁷³. Miyokardiyal iskeminin en sık görülen şekli “koroner aterosklerotik kalp hastalığı” denilen ve aterosklerotik plaklara ve vazospazma bağlı olarak miyokardı besleyen koroner kan akımının azalmış olduğu iskemi durumudur.⁷⁴ İskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarı; miyokard infarktüsü, serebral iskemi, inme, hemorajik şok ve organ transplantasyonu gibi cerrahi girişimler ve trombolitik tedaviye bağlı oluşan patofizyolojinin temelidir^{75, 76}.

Miyokardiyal iskemi koroner kan akımı ve oksijen iletimi arasındaki dengesizlik sonucu oluşur⁷⁷. Kalp kası veya miyokardiyumda yetersiz kan akışı sonucu ortaya çıkar. Kardiyak iskemi asemptomatik olabilir veya anjina pektoris olarak bilinen göğüs ağrısına neden olabilir.

Sıklıkla koroner arterlerde kolesterol açısından zengin plakların uzun süreli birikimi sonucu olan aterosklerozdan kaynaklanır⁷³. Aterosklerotik bir koroner arter

segmenti eşlik eden endotelial disfonksiyon ve vazomotor uyarılara yanıt olarak nitrik oksit biyoyararlanımında azalma nedeni ile vazospazma karşı özellikle duyarlıdır⁷⁷.

Miyokardiyal iskemi; anjina, anstabil anjina ve daha az sıklıkla, iskemik sol ventrikül disfonksiyonuna sekonder, nefes darlığının (göğüs ağrısı veya diğer angina eşdeğeri) yanı sıra kardiyak aritmi semptomlarından sorumludur⁷⁸.

Miyokard iskemisinin objektif bulguları, geçici ST-segment değişiklikleri, miyokard perfüzyon defektleri ve geçici bölgesel duvar hareket bozukluğudur.



Şekil 2-16: Miyokardiyal iskemide ST segment patternleri⁷⁰

Asemptomatik miyokard iskemisi, angina eşdeğeri semptomlar olmaksızın, ambulator elektrokardiyografik monitörizasyon (AEM) veya egzersiz testi ile teşhis edilir⁷⁷. Asemptomatik iskemik atakların oluşumundan sorumlu fizyopatolojik süreç iyi anlaşılacakla birlikte, daha önceki çalışmalarda asemptomatik iskemik atakların hemen öncesinde kalp hızında küçük artışlar olduğunun gösterilmesi, koroner kan akımında azalmanın önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Altta yatan mekanizma ne olursa olsun, anginal uyarı ileti bozukluğu nedeni ile kardiyak iskemisinin asemptomatik olabileceği kabul görmüştür. Yapılan çalışmalarda hem semptomatik hem de asemptomatik iskemisinin sirkadiyen bir seyir gösterdiği, sabah saatlerinde arttığı ortaya konmuştur⁷⁹.

Angina pectoris miyokard iskemisinin temel semptomu olarak kabul edilir. Bununla birlikte yeni yapılan çalışmalar, anginanın koroner arter hastalığının (KAH) nisbeten duyarısız ve özgül olmayan bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir⁸⁰.

Miyokard iskemisine bağlı göğüs ağrısı veya eşdeğer bir semptom olmaksızın, yapılan tetkikler ile iskemi bulgularının ortaya konması sessiz miyokard iskemisi olarak tanımlanmaktadır.

Tablo 2-16: Sessiz Miyokard İskemi Tipleri⁸¹

Tip 1	Ciddi KAH ve pozitif egzersiz testi olduğu halde herhangi bir kardiyak belirtisi bulunmayan hastalar. Bu hastaların bir kısmı MI geçirirken bile ağrı duymazlar.
Tip 2	Miyokard infarktüsü geçirdikten sonra spontan veya egzersiz testi ile ağrısız iskemik bulguları olan hastalar.
Tip 3	Genellikle kronik stabil angina, anstabil angina veya printzmetal angina gibi bilinen şekillerde anginası olan hastalarda saptanan ve daha sık görülen sessiz iskemik atakları.

Bu hastalarda ağrı ile seyreden iskemik atakların yanı sıra sessiz iskemik ataklar da olmaktadır⁸².

2.4.1.1. Tedavi

Koroner arter hastalığında geleneksel tedavi yaklaşımı semptomların kontrolüdür. Yeni çalışmalar semptomların kontrolünün tüm iskemik olayları ortadan kaldırmadığını göstermiştir^{83, 84}. Antianginal ilaçların çoğu, anginal atakların sıklığı ve şiddetini azaltmak açısından etkili olmasına rağmen, asemptomatik iskemiyi baskılamak yönünden etkileri değişkendir⁸⁴.

- **Nitratlar**

İskemik atakların sıklığı ve süresini azaltmada etkili olmasına rağmen, asemptomatik hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında sessiz iskemiyi baskılamada etkisiz olduğu gösterilmiştir⁸⁵.

- **Beta Blokerler**

Bu ilaçların miyokardın oksijen ihtiyacını, istirahat kalp hızının azaltılması, egzersize yanıt olarak kalp hızının azaltılması, kan basıncının düşürülmesi ve ventrikül kasılma gücünün azaltılması ile azaltırlar. Kalp kasında spesifik reseptörlere bağlanarak katekolaminler ile yarışır ve sonuçta sempatik uyarıya karşı kardiyak yanıt azalır. Özellikle sabah saatlerinde artan katekolaminlerin etkisini azaltarak miyokard iskemisini, ani ölümü ve sessiz iskemideki artışı baskılar.

- **Statin Tedavisi**

Statin kullanımının iskemiyi azaltma mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen, lipid düşürücü, antinflamatuar ve endotel fonksiyonlarını düzeltici etkileriyle katkıda bulunabilir. Statin tedavisinin ambulatuvar EKG kayıtlarında geçici iskemik atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir⁸⁶.

- **Kombine İlaç Tedavisi**

Kombine ilaç tedavisi her ilacın daha düşük dozda kullanılmasına olanak sağlamakta ve yan etkisi azalıp hasta uyumunu artırmasına yardımcı olmaktadır⁸⁷. Çalışmalar en uygun kombinasyonun bir nitrat preparatı (nitratsız süre 10-12 saat olmalı) ve uzun etkili bir beta bloker kombinasyonu olduğunu göstermiştir⁸⁸. Diğer bir seçenek, kalsiyum kanal blokeri (diltiazem) - nitrat veya kalsiyum kanal blokeri - beta bloker kombinasyonudur. Bu kombinasyonların kullanımı tek başına kullanımında daha fazla yarar sağlamıştır⁸⁸.

- **Revaskülarizasyon**

Antiiskemik ilaçlar ile yapılan birçok klinik çalışma olmasına rağmen, PTCA veya bypassın asemptomatik iskemili hastalarda etkilerini değerlendiren çok az çalışma mevcuttur. Genel olarak bypass ile revaskülarizasyonun günlük yaşamda iskemiye baskılamak açısından PTCA'dan daha etkili olduğuna inanılır⁸⁹.

2.4.2. İskemi – Reperfüzyon hasarı

Reperfüzyon, arteriyel ya da venöz kan akımı bozukluğuna bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonuna yol açan, iskemiye maruz kalan doku yada organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır^{90, 91}.

Reperfüzyon hasarı ise, iskemi periyodunu izleyen yeniden kanlanma döneminde doku ya da organlarda meydana gelen hasar olarak tanımlanır ve iskeminin neden olduğu hasarın genişlemesine yol açar. Bu iskemi-reperfüzyon (İ/R) hasarı olarak adlandırılan durumun yol açtığı lokal ve sistemik etkilerin; miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, trombolitik tedavi, majör cerrahi girişimler, organ transplantasyonu, resüsitasyon ve hemorajik şok gibi klinik durumların sonucu ortaya çıkan yüksek morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğu düşünülmektedir^{90, 91}.

Hücre içine moleküler oksijenin sunumuyla hızla oluşan serbest oksijen radikal türevleri (Reaktif oksijen türevleri) en çok suçlanan faktör olmakla birlikte, reperfüzyon hasarından birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur⁹⁰.

2.4.2.1. İskemi- Reperfüzyon Hasar Mekanizmaları

2.4.2.1.1. Serbest Radikaller

Hücre içine moleküler oksijenin sunumuyla hızla oluşan serbest oksijen radikal türleri (ROS) en çok suçlanan faktör olmakla birlikte, reperfüzyon hasarından birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur⁹⁰.

İskemi/reperfüzyonda ortaya çıkan hasardan başlıca sorumlu olan reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumu genel olarak I) Ksantin oksidaz aracılı, II) Mitokondriyal elektron transport zinciri (ETZ), III) Nitrik oksit sentaz ve IV) Fagositik hücre aracılı olmak üzere birbiri ile ilişkili 4 ana biyokimyasal mekanizma ile açıklanmaktadır^{92, 93}. Ortaya çıkan doku hasarının şiddeti, iskeminin süresi dışında doku ve organların yapısal ve biyokimyasal metabolizma açısından spesifik farklılıkları ile de yakından ilişkilidir⁹¹.

Reaktif oksijen türleri miktarındaki bu artış sonuçta hücre membranlarındaki lipit yapılar da hasar, hücre içi proteinlerin yapı ve fonksiyonlarında bozulma ve DNA'da yapısal hasar meydana getirerek hücre zedelenmesine yol açar^{94, 95}.

2.4.2.1.2. Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi

Bu sisteminin ürünü olan angiotensin-II, hücre içi kalsiyum düzeylerinde artışa neden olarak, pozitif inotropik etkiye neden olur ve bunun yanı sıra diyastolik fonksiyonları bozar, koroner vazokonstriksiyona neden olur. Bu etkileri ile reperfüzyon döneminde gelişen hasara katkıda bulunur⁹⁶.

2.4.2.1.3. Trombositler

İskemi/reperfüzyon döneminde aktive olan trombositler hasarlı bölgeye doğru göç eder ve birikirler. Trombositler ve trombosit ürünleri olan tromboksan A2 ve serotonin mikrosirkülatuar spazm, mikrovasküler konjesyon, trombozis ve koroner akımda yavaşlama gibi etkileriyle oluşturdukları vasküler disfonksiyonla iskemi-reperfüzyon hasarını ağırlaştırırlar⁹⁷.

2.4.2.1.4. Kontraktür

Miyokardiyal kontraktür, kalp kası hücrelerinin kasılmasına yol açan aktin ve miyozin arasında çapraz bağlanmanın geri dönüşümsüz hale gelmesiyle ortaya çıkar.

İskemi-reperfüzyon döneminde farklı mekanizmalarla gelişen iki ayrı kontraktür tipi gözlemlenir^{98,99}.

Ca^{++} bağımlı kontraktür: İskemi, hücrelerin Ca^{++} düzeylerini dengeleme fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Bu hasar sonucunda hücre dışından ve hücre içi depolarından akımın artışı ile Sitoplazmik Ca^{++} düzeylerinin aşırı yüksekliği miyofibrillerin duyarlılığını azaltarak kontraktür gelişimine yol açar. Bu tip kontraktür genellikle kısa süreli iskemi periyodunu izleyen reperfüzyon döneminde hızla yükselen ATP düzeyleriyle birlikte görülür.

Rigor tipi kontraktür: İskemi periyodunun uzaması, hücrelerin reoksijenasyon döneminde yeniden enerji üretim yeteneğini kısıtlar veya ortadan kaldırır. Bu dönemdeki ATP düzeylerinin düşüklüğü rigor tipi kontraktür gelişimini provoke eder. Kontraktürün oluşumu Ca^{++} 'dan bağımsızdır.

Her iki kontraktür tipi de mekanik güçsüzlüğe, doku nekrozuna ve global iskeminin bütün kalbi etkilemesiyle görülen taşkalp fenomenine yol açabilir⁹⁸⁻¹⁰⁰.

2.4.2.2. İskemi- Reperfüzyon Hasarının Kalp Üzerindeki Etkileri

Kalpte, iskemi/reperfüzyon hasarına bağlı olarak miyokardiyal sersemleme, reperfüzyon aritmileri, miyositlerde nekroz, koroner endotelial ve mikrovasküler disfonksiyon gözlemlenir. İskemi/reperfüzyon döneminde harekete geçen mekanizmaların ortak sonucu olarak kalp hücrelerinde nekroz gelişimi gözlenir. Bununla birlikte reperfüzyon döneminin ilk dakikalarında gelişen nekrozun başlıca sebebi kalp hücrelerinde gelişen kontraktürdür¹⁰⁰. İskemi/reperfüzyona bağlı geri dönüşsüz hasar olmamasına ve reperfüzyonun tam veya tama yakın bir şekilde sürmesine rağmen, kalpte oluşan uzamış mekanik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanan miyokardiyal sersemleme gözlemlenir¹⁰¹. İskemik periyodu takip eden reperfüzyon dönemi ölümcül aritmilere zemin hazırlayabilir. Oluşan aritmiler genellikle idioventrikülerdir ve en fazla ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gözlenir¹⁰². Koroner endotelial disfonksiyon sonucu vazodilatör cevap azalır. Güçlü vazokonstriktör etkileri bulunan endotelin-1 ve ROS oluşumu, koroner vazokonstriksiyona yol açarak kan akımında azalma meydana getirir¹⁰³. İskemi/reperfüzyon sonrası oluşan endotelial disfonksiyon, trombositlerin yol açtığı mikrovasküler tıkanıklık, ödem ve oksidatif

hasar mikrovasküler disfonksiyona yol açar. Mikrovasküler disfonksiyonun olduğu kalp bölgelerinde reperfüzyon döneminde kan akımı kısıtlanır ve hipoperfüze alanlar gözlenir^{104, 105}. Ayrıca kalbin yeniden damarlanması ve sol ventikül serbest duvarında oluşabilen rüptür mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle gözlenen olaylardır^{106, 107}.

2.5. Langendorff Düzenegi ve Çalışma Prensibi

Memeli izole perfüze kalp preparatı 1897 yılında Oscar Langendorff tarafından tanımlanmıştır¹⁰⁸. Langendorff kalp modeli fizyolojik, farmakolojik ve biyokimyasal araştırmalarda çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Preparat en çok akut ilaç etkilerini araştırmak için kullanılsa da önceden belli bir uygulamaya tabi tutulmuş hayvanların kalplerindeki değişiklikler ve bu kalplere ilaçların akut etkileri de incelenebilmektedir¹⁰⁹.

Preparat pek çok izole organ preparatının aksine aynı anda çok sayıda parametrenin değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır. Araştırmacı parametreleri kalbin doğal mekanizmasına bırakabileceği gibi (örn: atım hızı) her parametreyi ayrı ayrı belirleyebilme olanağına da sahiptir¹⁰⁹. Langendorff tekniği kontraktıl fonksiyon, kalp atım hızı, koroner vasküler fonksiyon, kardiyak metabolizma, morfoloji ve kalbin elektriksel aktivitesini içeren biyokimyasal, fizyolojik, farmakolojik ve morfolojik parametrelerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca bu teknik iskemi reperfüzyon hasarı, hücre temelli tedavi ve transplant için donör kalbinin korunması alanlarında önemli avantajlar sağlamıştır¹⁰⁸. İn vitro olarak izole kalp preparatının avantajları vardır. Bu preparat in vivo etkileşimlerden yahut nöronal kontrol mekanizmalarından yoksun olduğu için kullanılan maddenin ya da denenen modelin kalp üzerindeki direkt etkisini gösterir. Ayrıca in vivo koşullarda uygulandığında hayvanlar için tamamen letal olabilecek modellerin (örn: 15 dakika iskemi) uygulanmasına olanak sağlar. Tabi ki bunların yanında in vivo ortamda olan etkileşimler ile kliniğe ekstrapolasyon açısından her zaman olduğu gibi zorluklar da vardır¹¹⁰.

Langendorff metoduyla perfüzyonun çeşitli modifikasyonları olsa da bunların ortak noktası perfüzyon sıvısının dolaşım yoludur. Preparat hazırlanırken assendan aorta izole ve kanüle edilir. Burdan verilen perfüzyon sıvısı sistolde sol ventrikül içi basınç yüksek olduğu için, diyastolde ise aort kapakları kapalı olduğu için ventrikül içine

geçmez ve koroner arterlere girer. Perfüzyon sıvısı daha sonra koroner sinüsten sağ atriuma boşalır ve burdan yahut pulmoner venlerden dışarı atılır¹⁰⁹.

İyi bir preparat hazırlamak için öncelikle sağlıklı deney hayvanları seçilmelidir. Kötü koşullarda yaşayan, iyi beslenmeyen hayvanlardan iyi preparatlar elde edilemez. Çünkü bu hayvanların toraksı açıldığında çoğu kez akciğer ve kalp patolojileri ile karşılaşılır. Bu konuda bir başka hususta preparatın çok çabuk şekilde hazırlanarak perfüzyonun başlatılmasıdır. Deney koşullarında uzun süre iskemiye dayanabilen kalp preparatı, hazırlık aşamasında geçen sürelerde o denli dayanıklı değildir. Sürenin uzaması kalbin performansı ve ritmi açısından olumsuz değişikliklere neden olabilir.

Kalp dokusu için depresan etkilerinden dolayı anestetik bir ajan kullanılmamalıdır. Servikal dislokasyon ve dekapitasyon ardından toraks kavitesi sağ sternotomi ile açılır. Kalp aortun yaklaşık 2 mm proksimalinden kesilerek çıkartılır. Kalbin durması ve içindeki kanın boşaltılması için heparinize soğuk perfüzyon çözeltisine konur ve ardından hızlıca aortadan kanüle edilerek perfüzyon başlatılır¹¹¹.

Preparatın iyi çalışması izolasyonda gösterilen titizlik kadar perfüzyon solüsyonunun kalitesine de bağlıdır. Solüsyon hiç bir partikül içermemelidir. Bunun için solüsyon hazırlama aşamasında kaplar çok temiz olmalı, mümkünse deiyonize edilmiş distile su ve en yüksek saflıkta tuzlar tercih edilmelidir. Solüsyon hazırlandıktan sonra mutlaka uygun filtreler ile süzülmalıdır. Perfüzyon solüsyonu sistemin içine konduktan sonra %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımı ile oksijenizasyonu sağlanmalıdır¹⁰⁹. Kardiyak kontraktıl fonksiyonlar ve atım hızı ile ısı arasında kuvvetli bir bağlantı vardır. Bu nedenle kalbin vücut ısısına yakın şekilde olması için perfüzyon sıvısı rezervuarı ve sistemde perzüfyon sıvısının geçtiği alanlar dış çeperde dolaşan 37°C ısındaki su ile ısıtılmalı ayrıca kalp kurumasının ve ısı kaybının engellenmesi için yine bu şekilde ısıtılan bir kalp odacığı ile çevrenmesi gerekmektedir^{108, 109}.

Langendorff metoduyla perfüzyon sabit basınç ve sabit akım olmak üzere iki ayrı şekilde yapılabilir. Sabit basınçla perfüzyonda koroner akımı, sabit akımla perfüzyonda koroner perfüzyon basıncını kaydetmek mümkündür. Eğer yeterli basınç veya akımda perfüzyon yapılırsa, preparatın viabilitesi açısından iki metodun birbirine üstünlüğü yoktur. Elde edilen parametreler (basınç veya akım) birbirleriyle ters orantılı olduğu için herhangi birinin ölçülmesi diğeri hakkında da fikir sahibi olmamızı

sağlar¹⁰⁹. Ancak sabit akım ile hazırlanan deney protokollerinde perfüzyon sıvısı daha az harcanmaktadır. Bu durum özellikle perfüzyon sıvısı içine eklenerek denenecek etken maddelerin maliyeti açısından yahut normal solüsyonlardan daha farklı olan eritrosit ile kuvvetlendirilmiş solüsyonların değeri açısından öne çıkmaktadır¹¹⁰. Bununla birlikte sabit basınçta koroner akımdaki değişimleri devamlı olarak kontrol etmeye kıyasla sabit akımda basınç transdüseri ile devamlı olarak perfüzyon basıncını değerlendirmek hem daha kolay hem de daha hassastır. Ayrıca ilaçların belirli ve yeterli konsantrasyonlarda uygulanması koroner akım hızının sabit olduğu preparatlarda daha kolaydır ve vazoaaktif maddelerin etkileri sabit akım tekniğinde daha rahat değerlendirilebilir¹⁰⁸.

Kalbin kasılmalarının mekanik kaydı içinde iki ayrı yöntem izlenebilir. Birincisi kalbin apeksine bağlanan bir iplikle belirli bir gerim uygulayarak izometrik transdüser yoluyla gram (g) kasılma şeklinde kayıtlar yapılabilir. Bu değer kalp ağırlığına bölünerek ifade edilirse daha hassas bir ölçüm yapılmış olur. Bir diğer yöntem ise sol ventrikül içine sol atrium yoluyla bir balon yerleştirilmesidir. Bu yöntemle kalbin gücü mm Hg şeklinde ifade edilir¹⁰⁹. Balon sol ventrikül içinde uygun pozisyona getirildikten sonra ventrikülde preload gerimi ile düzgün izovolümetrik sistolik gelişen basıncı elde etmek için 5-10 mm Hg'da sabitlenir. Sol ventriküle yerleştirilen balonun iyi ayarlanması gerekmektedir çünkü çok küçük bir hacim ile düşük basınçta olursa ventriküler fonksiyonun olağan gidişatını bozabilir yahut çok büyük basınçta yüksek volümde olursa bası ile endokardiyal nekroza yol açabilir. Balonun kalibrasyonu sağlandıktan sonra bir çok kontraktıl parametre ve derivasyonları hesaplanabilir¹¹⁰. Her iki yönteminde ileri analizleri yapılabilir. Birinci yöntemin uygulanması daha basittir ancak ikinci yöntemin verinin basınç birimi ile ifade edilerek in vivo fizyolojiyi daha iyi temsil etmesinden dolayı bazı üstünlükleri vardır¹⁰⁹.

Langendorff ile kaydedebileceğimiz bir diğer parametre kalbin elektriksel aktivitesidir. Bu iki elektrotla bipolar elektrogram şeklinde gerçekleştirilebilir. Aortada kullanılan kanül metal ise burası birinci elektrot olarak alınabilir ve kalbin apeksine ikinci elektrot yerleştirilerek elektrogram kaydı yapılabilir. Başka bir yöntem olarakta sağ aurikulaya bir elektrot yerleştirilerek apeksteki elektrot ile bu elektrottan kayıt almaktır.

Preparatta çalışırken karşımıza çıkan pek çok kontraktıl fonksiyon bozukluğu, kalbin bu dönemde sinus ritminde bulunmamasından kaynaklanabilir. Bu durumlarda ortaya çıkan en sık ritim bozukluğu ventriküler taşikardidir. Bu nedenlerden dolayı araştırılacak konu kalbin elektriksel aktivitesi veya aritmilerle ilgili olmasa dahi elektrogram kaydı yapılması deneyin hassasiyeti açısından araştırmacıya fayda sağlar. Ayrıca kalpten monofazik aksiyon potansiyelinin kaydı için özel cihazlarda bulunmaktadır¹⁰⁹.

Langendorff düzeneğinde kaydedilen parametrelerden analiz yapılarak yeni parametreler de elde edilebilir. Bunlara örnek olarak $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$, slope indeks ($+dp/dt_{max} / -dp/dt_{max}$), ikili çarpan, koroner rezistans, oksijen kullanımı verilebilir¹⁰⁹.

Langendorff düzeneği ile fare, sıçan, tavşan, kobay, köpek ve domuz gibi birçok türde izole kalp perfüzyonu çalışması yapılabilir¹¹⁰. En sık olarak kullanılan ve en iyi tanımlanmış izole kalp modeli sıçan kalbidir. Ancak sıçan kalbinin aksiyon potansiyeli süresinin kısa olması, bu preparatta aritmi gelişimi ve antiaritmik ilaçlar üzerine çalışmalar da kısıtlamalar getirmektedir. Buna rağmen iskeminin indüklediği aritmi modellerinde öne çıkan sıçan kalbi çalışmalarıdır çünkü bu preparat kısa aksiyon potansiyeline rağmen yüksek insidansta iskeminin indüklediği ventriküler fibrilasyonlara neden olmaktadır. Sıçan haricinde kullanılan diğer türlerin de birbirine göre dezavantajları ve avantajları vardır. Çalışmanın içeriğine göre bu avantaj ve dezavantajlar göz önünde bulundurularak hayvan türü seçilmelidir¹⁰⁸.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Grupları

Araştırmaya İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 2015/47 sayılı ve 04.06.2015 tarihli kararından sonra başlandı. Çalışmada kullanılan 200-250 g erkek Wistar Albino sıçan İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü'nden temin edildi.

Deney hayvanları deney yapılacağı zaman Tıbbi Farmakoloji AbD. laboratuvarına getirildi. Kalpleri, Langendorff düzeneğinde perfüze edilerek gruplarına göre deney protokolü uygulandı.

Tablo 3-1: Deney Grupları (tüm deneyler için n=7)

Deney Grupları
1 mM [K ⁺] + siprofloksasin grubu
2 mM [K ⁺] + siprofloksasin grubu
4 mM [K ⁺] + siprofloksasin grubu
8 mM [K ⁺] + siprofloksasin grubu
1 mM [K ⁺] + iskemi-reperfüzyon+ siprofloksasin grubu
2 mM [K ⁺] + iskemi-reperfüzyon+ siprofloksasin grubu
4 mM [K ⁺] + iskemi-reperfüzyon+ siprofloksasin grubu
8 mM [K ⁺] + iskemi-reperfüzyon+ siprofloksasin grubu

3.2. İlaç

Deneyimizde kullandığımız siprofloksasin (Ciproktan 400 mg/200 ml i.v. infüzyon flakon) talimatlara uygun şekilde muhafaza edilmiş ve hazırlanmıştır.

Tablo 3-2: Siprofloksasinin Uygulandığı Konsantrasyonlar

İlaç	1. Kon.	2. Kon.	3. Kon.	4. Kon.	5. Kon.	6. Kon.
µg/ml	1	3	10	30	100	300
M	$2,37 \times 10^{-6}$	$7,12 \times 10^{-6}$	$2,37 \times 10^{-5}$	$7,12 \times 10^{-5}$	$2,37 \times 10^{-4}$	$7,12 \times 10^{-4}$

3.3. Deney Protokolü

3.3.1. Preparatın hazırlanması:

Anestezik maddelerin miyokart ile etkileşeceği düşünülerek sıçanlar herhangi bir anestezik madde kullanılmadan servikal dislokasyonla öldürüldü. Daha sonra dekapitize edilen sıçanların, sağ sternotomi ile toraks boşluğuna ulaşıldı. Kalp herhangi bir mekanik hasar oluşturmaktan sakınılarak assendan aortadan kesilip izole edildi. Ardından hızlı bir şekilde heparinize (10000 IU litre⁻¹) edilmiş, soğuk modifiye Tyrode

solüsyonuna (NaCl: 128 mmol litre⁻¹, KCl: 4,7 mmol litre⁻¹, CaCl₂: 1,36 mmol litre⁻¹, NaHCO₃: 20 mmol litre⁻¹, H₂PO₄: 0,36 mmol litre⁻¹, MgCl₂: 1 mmol litre⁻¹ ve glukoz: 10 mmol litre⁻¹) alındı ve çevre dokulardan temizlenme işlemi ile kalp preparatı hazırlanmış oldu. Assendan aorta 18 numaralı kanüle, 4/0 ipekle sağlam bir şekilde bağlandı. Hemen ardından, Miniplus 3 peristaltik pompa (Gilson Medical Electronics Middleton WI USA) aracılığıyla, modifiye Tyrode solüsyonu ile 73 mm Hg (100 cm H₂O) sabit basıncında perfüzyona başlandı.

Dekapitasyon ve Langendorff düzeneğinde perfüzyonun başlatılması arasındaki süre 1 dakikayı aşan kalpler deneye alınmadı.

Deiyonize su ile doldurulmuş, kalp kontraktilitesi ile ilişkili parametreleri ölçmek için 3 numara lateks balon (Commat Ltd. Ankara Türkiye) sol atriyumdan doğru sol ventrikül içine yerleştirildi ve hareket etmemesi için sabitlendi. Sol ventriküle yerleştirilen lateks balonun basıncı diyastol sonu basıncı standardize etmek için ortalama 5 mm Hg olarak ayarlandı.

Bipolar elektrokardiyogram, apekse yerleştirilen elektrot (EL451 Unipolar Needle) ve lateks balon-transdüser arasındaki bütünlüğü sağlayan iletken çubuğa bağlanan tel ile kaydedildi.

Kalpler, kurummasının ve ısıısının 37°C'nin altına düşmesinin engellenmesi amacı ile kapalı bir kalp odacığı ile muhafaza edildi. Çalışma boyunca, %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılmış modifiye Tyrode solüsyonunun ve kalbi muhafaza için kullanılan odacığın ısıları çift cidarlı cam düzeneğin içinden sürekli sıvı devirdaim ettirmek suretiyle 37°C'de sabit tutuldu.

Tablo 3-3: Tyrode solüsyondaki bileşenlerin konsantrasyonları

Bileşik (mmol litre ⁻¹)	1 mM [K ⁺]	2 mM [K ⁺]	4 mM [K ⁺]	8 mM [K ⁺]
NaCl	132	131	129	125
KCl	1	2	4	8
CaCl ₂	1.36	1.36	1.36	1.36
NaHCO ₃	20	20	20	20
H ₂ PO ₄	0.36	0.36	0.36	0.36
MgCl ₂	1	1	1	1
Glukoz	10	10	10	10

3.3.2. İntakt (İskemi-Reperfüzyon Hasarına Maruz Bırakılmamış) Kalpler İçin Çalışma Prosedürü

İntakt kalplerde yapılan deneylerde, perfüzyonun başlamasından sonra 30 dakikalık bir stabilizasyon süresi için beklendi. Perfüzyon devam ederken 30. dakikanın sonunda Langendorff düzeneğinin son kısmındaki üçlü musluğa bağlanan infüzyon pompası (Micropump MLH Micrel Medical Devices Atina Yunanistan) aracılığı ile beşer dakikalık periyodlar halinde artan dozlarda 6 farklı konsantrasyondaki siprofloksasin uygulaması yapıldı. Daha sonra preparat 10 dakika süreyle ilaç içermeyen modifiye Tyrode solüsyonu ile perfüze edilerek yıkama dönemi de tamamlandı. Son olarak kalplerin kuru ağırlığı tartılarak deneye son verildi. İntakt gruplarda “Başlangıç Değeri” ve her grubun ilaçsız kontrolü olarak 30 dakikalık stabilizasyon sonrasında elde edilen değerler kullanılmıştır.

Tablo 3-4: İntakt ilaç grupları deney protokolü

0-30. dakika	Stabilizasyon periyodu
30-35. dakika	1. konsantrasyon ilaç uygulaması
35-40. dakika	2. konsantrasyon ilaç uygulaması
40-45. dakika	3. konsantrasyon ilaç uygulaması
45-50. dakika	4. konsantrasyon ilaç uygulaması
50-55. dakika	5. konsantrasyon ilaç uygulaması
55-60. dakika	6. konsantrasyon ilaç uygulaması
60-70. dakika	Yıkama periyodu

3.3.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarına Maruz Kalmış Kalpler İçin Çalışma Prosedürü

İskemi/reperfüzyon hasarına maruz kalmış kalp deneyleri için, 30 dakikalık stabilizasyon dönemi sonrasında peristaltik pompa durdurularak 15 dakika süreyle normotermik global iskemi uygulandı. Bu iskemi döneminde stabilizasyon sürecinin 20. dakikasında çıkışının klempenmesi sayesinde hipoksik modifiye Tyrode ile dolan kalp odacığı, kalp preparatının ısısının 37°C’de sabit kalmasını ve dış yüzeyinin kurumamasını sağladı. 15 dakika sonra kalp odacığındaki perfüze tahlisiye edildi ve perfüzyon yeniden 10 mL/dakika hızında başlatıldı. Reperfüzyonun 30. dakikasının sonunda infüzyon pompası aracılığı ile beşer dakikalık periyodlar halinde artan dozlarda

6 farklı konsantrasyondaki siprofloksasin uygulaması yapıldı. Daha sonra preparat 10 dakika süreyle ilaç içermeyen modifiye Tyrode solüsyonu ile perfüze edilerek yıkama dönemi de tamamlandı. Daha sonra perfüzyon durdurularak kalp düzenekten çıkartıldı ve kuru ağırlığı tartıldı ve deneye son verildi¹⁰⁹.

İskemi/reperfüzyon gruplarında “Başlangıç Değeri” ve her grubun kendi ilaçsız kontrolü olarak iskeminin ardından yapılan 30 dakikalık reperfüzyon dönemi sonrasında elde edilen değerler kullanılmıştır.

Tablo 3-5: İskemi-Reperfüzyon ilaç grupları deney protokolü

0-30. dakika	Stabilizasyon periyodu
30-45. dakika	İskemi periyodu
45-75. dakika	Reperfüzyon periyodu
75-80. dakika	1. konsantrasyon ilaç uygulaması
80-85. dakika	2. konsantrasyon ilaç uygulaması
85-90. dakika	3. konsantrasyon ilaç uygulaması
90-95. dakika	4. konsantrasyon ilaç uygulaması
95-100. dakika	5. konsantrasyon ilaç uygulaması
100-105. dakika	6. konsantrasyon ilaç uygulaması
105-115. dakika	Yıkama periyodu

3.4. Langendorff Düzenğinde Ölçülen ve Hesaplanan Parametreler

Sol ventrikül içine yerleştirilen balona ortalama 5 mm Hg basınç uygulanarak diyastol sonu basınç standardize edilmeye çalışıldı. İntraventriküler basınç, Biopac System TSD 104A (Biopac System Kaliforniya, ABD) basınç transdüseri ile ölçüldü. Veriler Biopac System MP 100 veri toplama sistemi ile dijital sisteme aktarıldı. Ardından Windows işletim sistemli bir bilgisayarda “Acq Knowledge Software Version 3.2.6” programı ile saniyede 200 veri alınarak ham veriler elde edildi. Kalbin apeksine yerleştirilen elektrot ve lateks balon ile basınç transdüseri arasındaki devamlılığı sağlayan iletken boruya bağlanan tel sayesinde diğer kayıtlarla eş zamanlı olarak bipolar elektrokardiyogram kaydı yapıldı. Bipolar elektrokardiyogram kayıtları MP 100 sistemine eklenen ECG 100B elektrokardiyogram amplifikatörü aracılığıyla ayrı bir kanalda izlendi. Deneylerden sonra elde edilen ham veriler BSL PRO 3.7 programı ile analiz edildi.

İntraventriküler basınç kayıtlarından; sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP: left ventricular end diastolic pressure), sol ventrikül gelişen basıncı [(=pik sistolik basınç – sol ventrikül diyastol sonu basıncı) LVDP: left ventricular developed pressure], kasılma ve gevşeme gücünün zamana göre değişimi (+dp/dt_{max}, -dp/dt_{max}), pik sistolik basınca ulaşma süresi (TTP: time to peak), ejeksiyon süresi (ET: ejection time, ventrikül kasılmasının başladığı andan -dp/dt_{max}'a kadar geçen süre) ve kontraksiyon süresi (CT: contraction time) hesaplandı. Langendorff düzeneğinin son kısmındaki üçlü musluğa bağlanan TSD 104A basınç transdüseri aracılığı ile ortalama koroner arter perfüzyon basıncı (meanP: mean perfusion pressure) ölçüldü. Bipolar elektrokardiyogram kayıtlarından dakikadaki kalp atım sayısı (bpm: beat per minute) hesaplandı ve olası aritmiler izlendi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama \pm SE (standart hata: *standard error*) olarak ifade edildi.

Verilerin analizinde gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA *post hoc Tukey* kullanıldı. Verilerin analizinde grup içi karşılaştırmalarda tekrarlamalı ANOVA *post hoc Dunnett* kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4 mM [K⁺] içeren grupta hem intakt kalplerde hem de iskemi-reperfüzyon uygulaması yapılan tüm kalplerde deney prosedürleri sonuna kadar uygulanabildi ve tüm ölçümler alınabildi. Siprofloksasin uygulamasını deneye alınan tüm kalplere yapmış olmamıza rağmen, 1 mM [K⁺] içeren grupta hem intakt hem de iskemi reperfüzyon uygulaması yapılmış kalplerde başlangıçta (henüz siprofloksasin uygulanmamışken) asistole varan ventriküler aritmiler nedeniyle ölçüm yapılamadı; siprofloksasin uygulaması ventriküler aritmi seyrinde değişiklik oluşturmadı. Benzer şekilde, 2 mM [K⁺] ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda intakt kalplerde 3'er deneyde, iskemi reperfüzyon uygulaması yapılan kalplerde ise deneylerin tümünde asistole varan ventriküler aritmiler nedeniyle ölçüm yapılamadı. Verilerini sunduğumuz grupların sayıları Tablo 4.1'de sunulmuştur. Ölçüm yapılabilen kalplerin tümü ilgili periyodlarda normal sinus ritminde idi.

Tablo 4-1: Deney gruplarında ölçüm yapılabilen sayılar.

Deney Grupları	İntakt	İskemi/Reperfüzyon
1 mM [K ⁺]	0/7	0/7
2 mM [K ⁺]	4/7	0/7
4 mM [K ⁺]	7/7	7/7
8 mM [K ⁺]	4/7	0/7

Ölçüm yapılan 2 mM ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda aşağıda sunulan hiçbir parametrede siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine göre anlamlı fark oluşmadı (başlangıca göre tüm parametrelerin karşılaştırmalarında p>0,05). İntakt kalplerde 2 mM, 4 mM ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda başlangıç değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.2'de verilmiştir. 2 mM ve 8 mM [K⁺] içeren grupların başlangıç değerleri 4 mM [K⁺] içeren grupla karşılaştırıldığında pik sistolik basınç, +dp/dt_{max}, -dp/dt_{max} ve ikili çarpan değerlerinin her iki grup için de anlamlı olarak düşük olduğu saptandı.

Tablo 4-2: İntakt kalplerde 2 mM, 4 mM ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda başlangıç değerlerinin karşılaştırılması.

	2 mM [K ⁺] (n=4)	4 mM [K ⁺] (n=7)	8 mM [K ⁺] (n=4)	p
Ortalama Perfüzyon Basıncı (mmHg)	80,5 ± 26,8	52,4 ± 4,9	46,3 ± 14	0,284
Sol Ventrikül Gelişen Basıncı (mmHg)	8,3 ± 5,4***	37,6 ± 2,3	12,8 ± 5,4**	<0,001
+dp/dt_{max} (mmHg/sn)	145 ± 104***	778 ± 36	239 ± 113***	<0,001
-dp/dt_{max} (mmHg/sn)	136 ± 101***	596 ± 51	131 ± 47***	<0,001
Kalp Atım Hızı (atım/dakika)	278 ± 77	275 ± 23	152 ± 26	0,109
Maksimum Konstrasyona Ulaşma süresi (msn)	214 ± 45	148 ± 20	132 ± 26	0,188
Ejeksiyon Süresi (msn)	255 ± 43	195 ± 19	201 ± 21	0,291
Kontraksiyon Süresi (msn)	479 ± 211	261 ± 19	439 ± 80	0,274
Kontraksiyon-Zaman Eğrisi Altında Kalan Alan (mmHg × sn)	14 ± 7*	63 ± 9	31 ± 20	0,032
İkili Çarpan (mmHg × atım/dak)	2228 ± 1411**	10541 ± 1424	1957 ± 712**	0,001

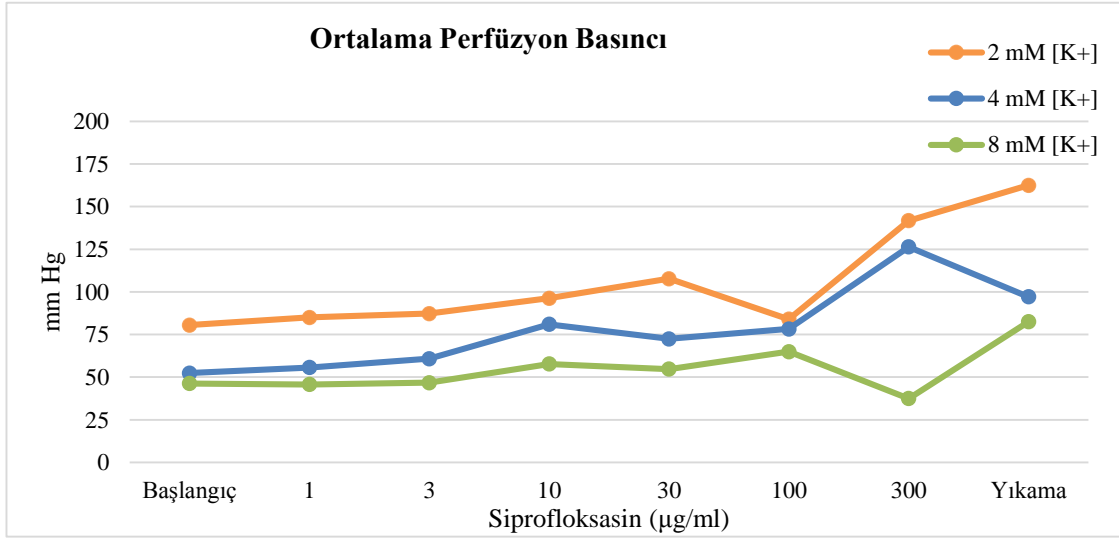
Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grupların tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. 4 mM [K⁺] grubu ile karşılaştırıldığında, * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

4.1. Ortalama Perfüzyon Basıncı

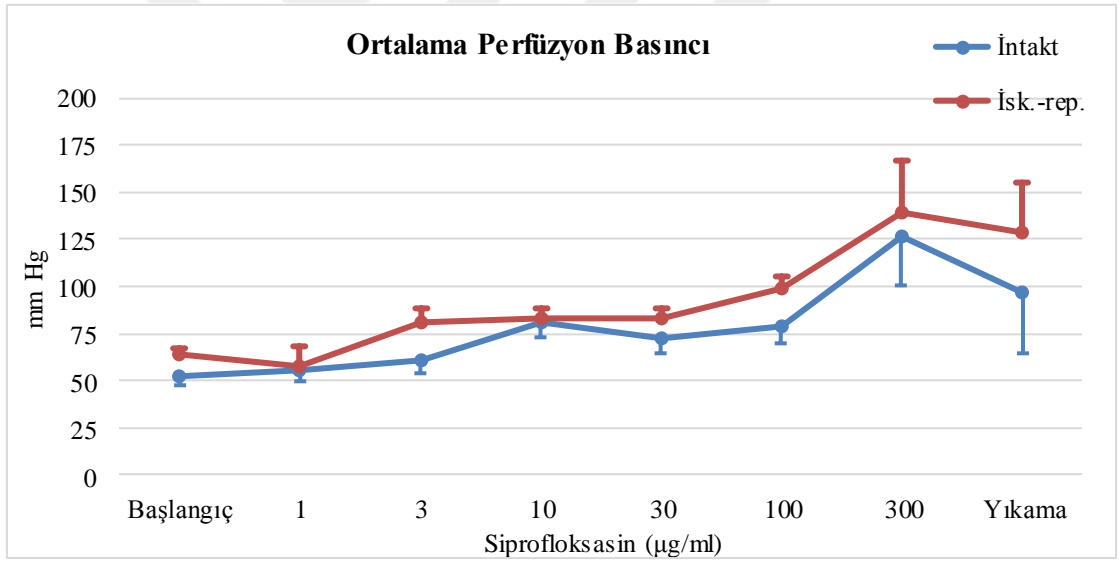
İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre ortalama perfüzyon basıncının değişimi Şekil 4.1’de gösterilmiştir. 4 mM [K⁺] içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre ortalama perfüzyon basıncının değişimi ise Şekil 4.2 ve Tablo 4.3’de verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM [K⁺] içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile ortalama perfüzyon basıncı artış eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı artış vardır (p<0,01). Bu artış yıkama ile geri dönmüştür.

İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM [K⁺] içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile ortalama perfüzyon basıncı artış eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı artış vardır (p<0,01). Bu artış yıkama döneminde de anlamlılığını sürdürmüştür (p<0,01).



Şekil 4-1: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ortalama perfüzyon basıncı (mm Hg) ölçümleri.



Şekil 4-2: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ortalama perfüzyon basıncı (mm Hg) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-3: Ortalama perfüzyon basıncı (ortalama ± standart hata).

Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	52,4 ± 4,9	55,7 ± 5,7	60,9 ± 6,5	81 ± 8,5	72,4 ± 7,7	78,3 ± 8,6	126,4 ± 25,4 **	97,1 ± 33	0,0060
İsk.-rep.	63,7 ± 3,4	58 ± 10,4	80,9 ± 7,2	83 ± 5,4	82,7 ± 5,8	98,4 ± 6,7	139,4 ± 27 **	128,1 ± 27,1 **	0,0005

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

*Grubun başlangıç değerine göre $p < 0,05$; ** grubun başlangıç değerine göre $p < 0,01$.

4.2. Kalp Atım Hızı (atım/dakika)

İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre kalp atım hızı değişimi Şekil 4.3'de gösterilmiştir. 4 mM [K⁺] içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre kalp atım hızının değişimi ise Şekil 4.4 ve Tablo 4.4'de verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM [K⁺] içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile kalp atım hızında anlamlı herhangi bir değişiklik olmamıştır.

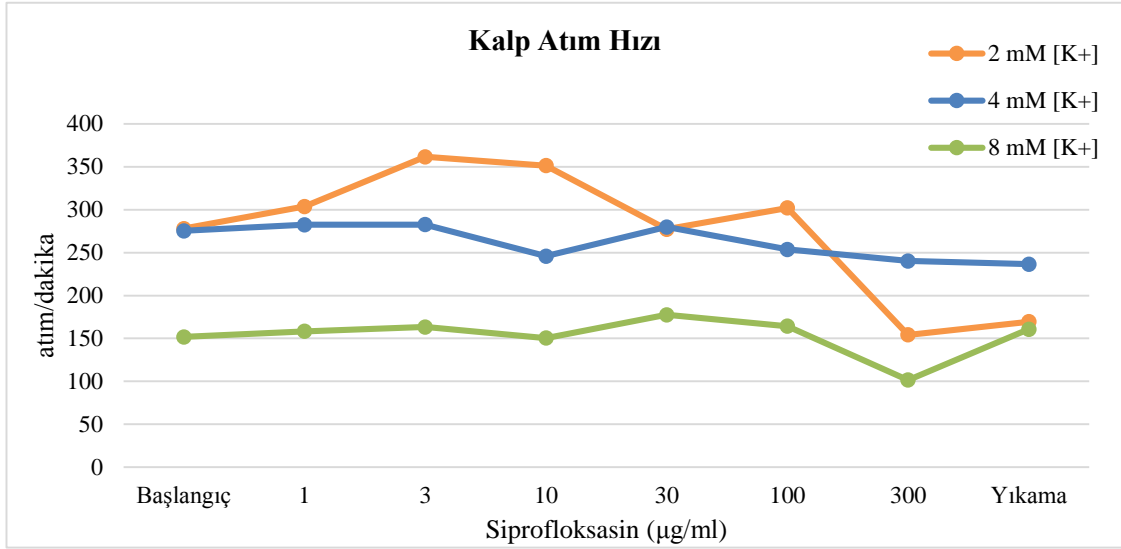
İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM [K⁺] içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile kalp atım hızı azalma eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır (p<0,01). Bu azalma yıkama ile geri dönmüştür.

4.3. Sol Ventrikül Gelişen Basınç (mm Hg)

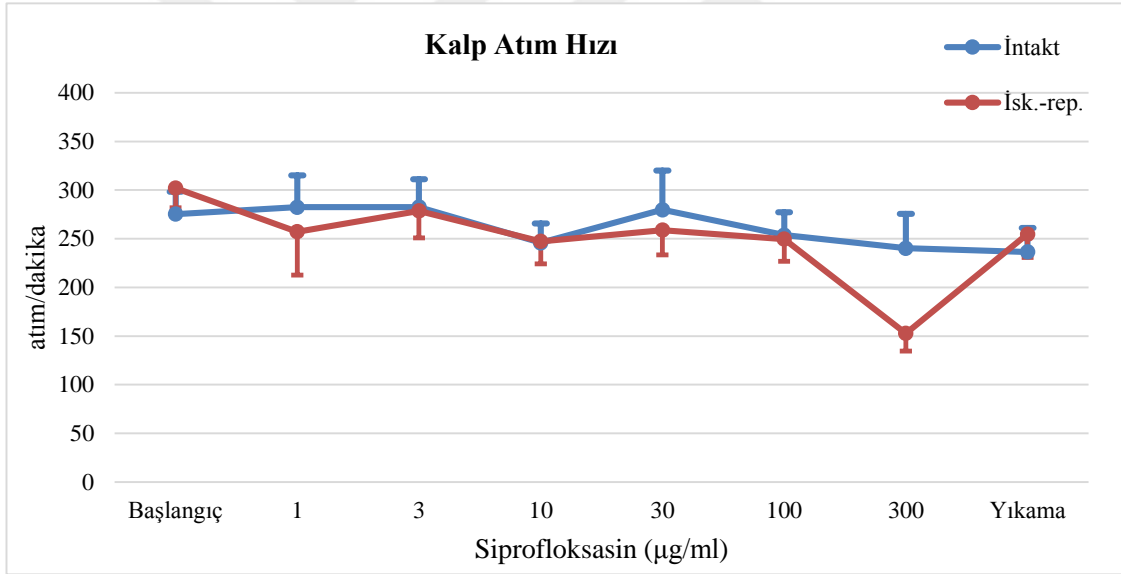
İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre sol ventrikül gelişen basınç değişimi Şekil 4.5'de gösterilmiştir. 4 mM [K⁺] içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre sol ventrikül gelişen basıncın değişimi ise Şekil 4.6 ve Tablo 4.5'de verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM [K⁺] içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile sol ventrikül gelişen basıncı azalma eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır (p<0,01). Bu azalma yıkama döneminde de anlamlılığını sürdürmüştür (p<0,01).

İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM [K⁺] içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile sol ventrikül gelişen basınç azalma eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır (p<0,05). Bu azalma yıkama ile geri dönmüştür.



Şekil 4-3: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kalp atım hızı (atım/dakika) ölçümler.



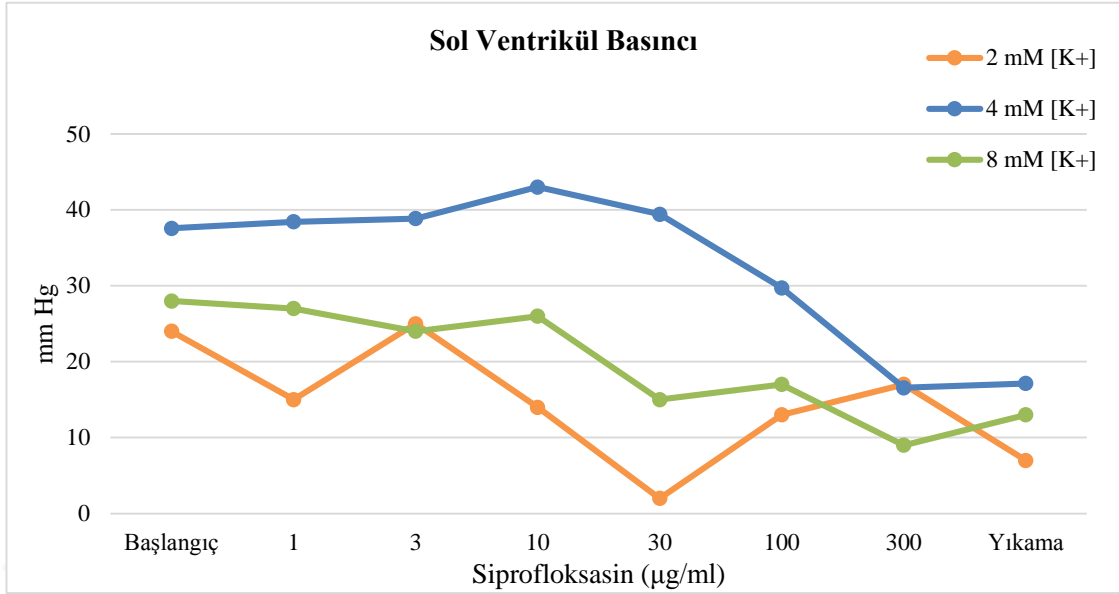
Şekil 4-4: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kalp atım hızı (atım/dakika) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-4: Kalp atım hızı (ortalama ± standart hata).

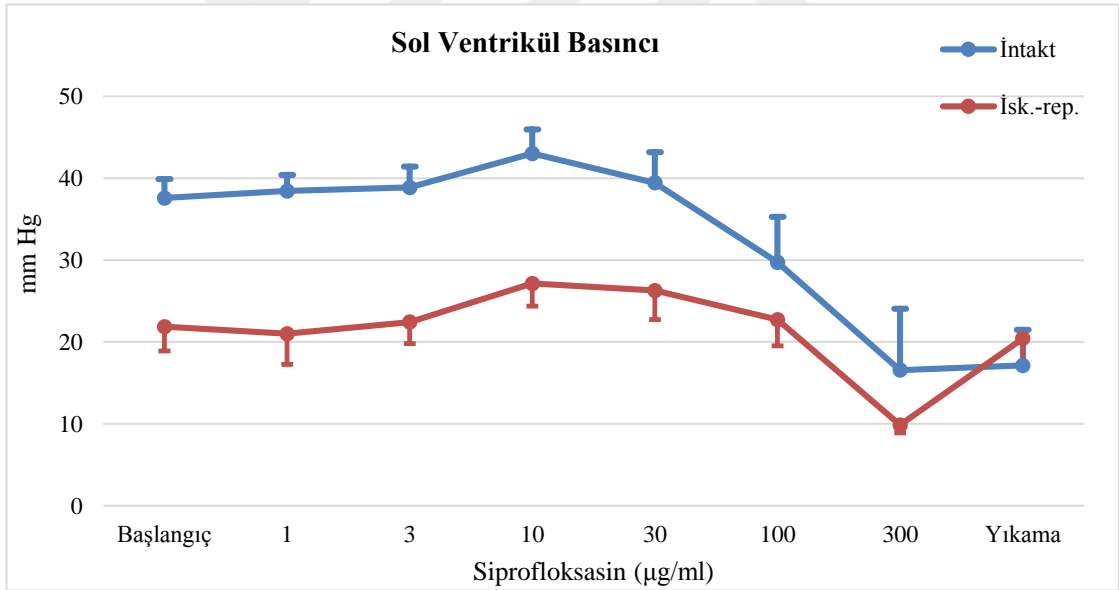
Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	275 ± 23	282 ± 33	283 ± 29	246 ± 20	280 ± 40	254 ± 24	240 ± 35	236 ± 25	0,4303
İsk.-rep.	302 ± 22	257 ± 48	279 ± 30	247 ± 25	259 ± 27	250 ± 24	153 ± 20**	255 ± 26	<0,0001

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

*Grubun başlangıç değerine göre $p < 0,05$; ** grubun başlangıç değerine göre $p < 0,01$.



Şekil 4-5: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu sol ventrikül gelişen basınç (mm Hg) ölçümler.



Şekil 4-6: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu sol ventrikül basıncı (mm Hg) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-5: Sol ventrikül gelişen basınç (ortalama ± standart hata).

Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	37,6 ± 2,3	38,4 ± 2,0	38,9 ± 2,5	43 ± 3,0	39,4 ± 3,7	29,7 ± 5,6	16,6 ± 7,5 **	17,1 ± 4,3 **	<0,0001
İsk.-rep.	21,9 ± 3,0	21 ± 3,8	22,4 ± 2,6	27,1 ± 2,8	26,3 ± 3,6	22,7 ± 3,2	9,9 ± 1,0 *	20,4 ± 3,6	0,0045

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

*Grubun başlangıç değerine göre $p < 0,05$; ** grubun başlangıç değerine göre $p < 0,01$.

4.4. $+dp/dt_{max}$ (mm Hg / sn)

İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM $[K^+]$ içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre $+dp/dt_{max}$ değişimi Şekil 4.7’de gösterilmiştir. 4 mM $[K^+]$ içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre $+dp/dt_{max}$ değişimi ise Şekil 4.8 ve Tablo 4.6’de verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM $[K^+]$ içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile $+dp/dt_{max}$ azalma eğilimine girmiştir ve 300 $\mu\text{g/ml}$ siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır ($p<0,01$). Bu azalma yıkama döneminde de anlamlılığını sürdürmüştür ($p<0,01$).

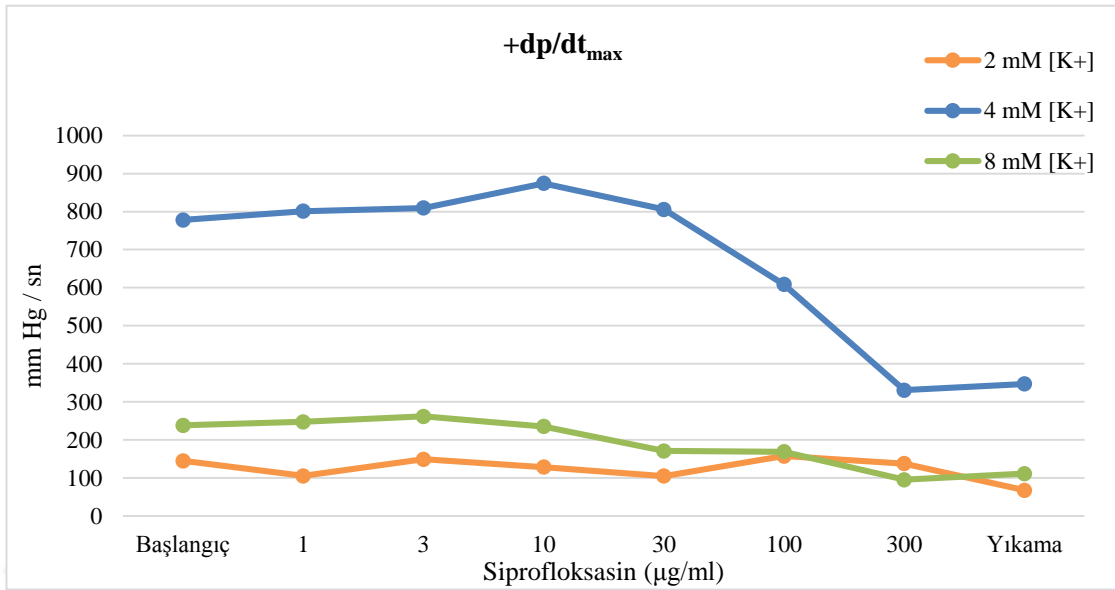
İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM $[K^+]$ içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile $+dp/dt_{max}$ azalma eğilimine girmiştir ve 300 $\mu\text{g/ml}$ siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır ($p<0,01$). Bu azalma yıkama ile geri dönmüştür.

4.5. $-dp/dt_{max}$ (mm Hg / sn)

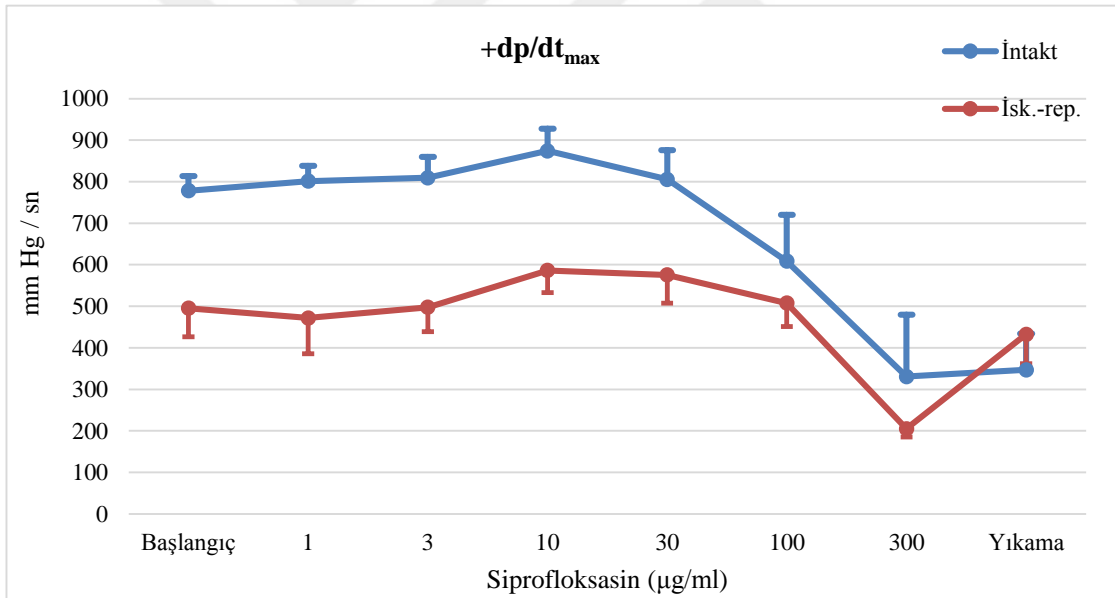
İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM $[K^+]$ içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre $-dp/dt_{max}$ değişimi Şekil 4.9’de gösterilmiştir. 4 mM $[K^+]$ içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre $-dp/dt_{max}$ değişimi ise Şekil 4.10 ve Tablo 4.7’de verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM $[K^+]$ içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile $-dp/dt_{max}$ azalma eğilimine girmiştir ve 300 $\mu\text{g/ml}$ siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır ($p<0,01$). Bu azalma yıkama döneminde de anlamlılığını sürdürmüştür ($p<0,01$).

İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM $[K^+]$ içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile $-dp/dt_{max}$ azalma eğilimine girmiştir ve 300 $\mu\text{g/ml}$ siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır ($p<0,01$). Bu azalma yıkama ile geri dönmüştür.



Şekil 4-7: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu $+dp/dt_{max}$ (mmHg/sn) ölçümleri.



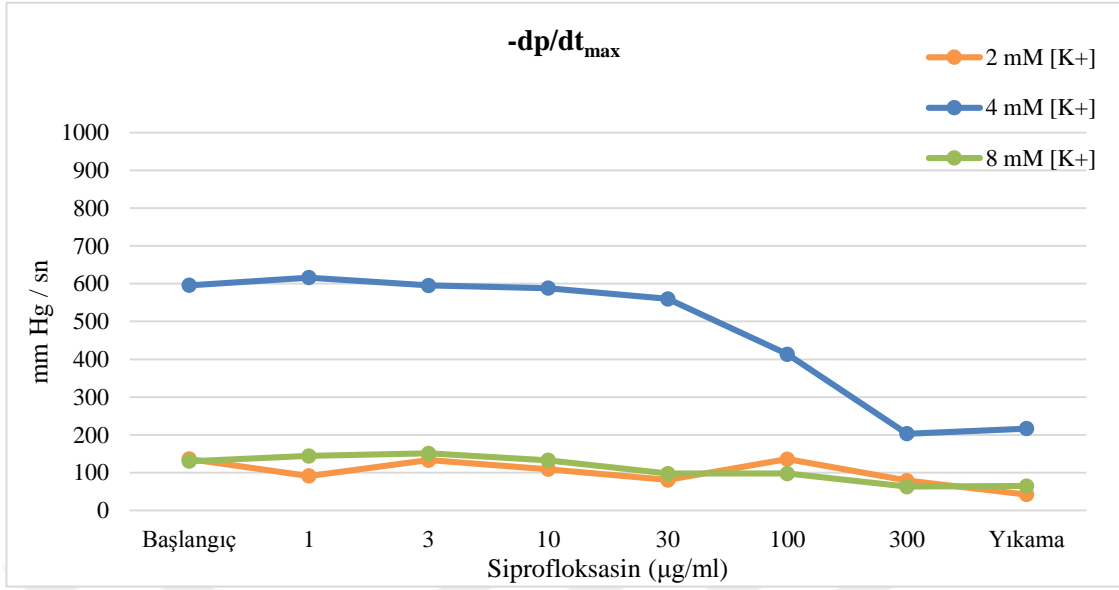
Şekil 4-8: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu $+dp/dt_{max}$ (mm Hg/sn) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-6: $+dp/dt_{max}$ (ortalama \pm standart hata)

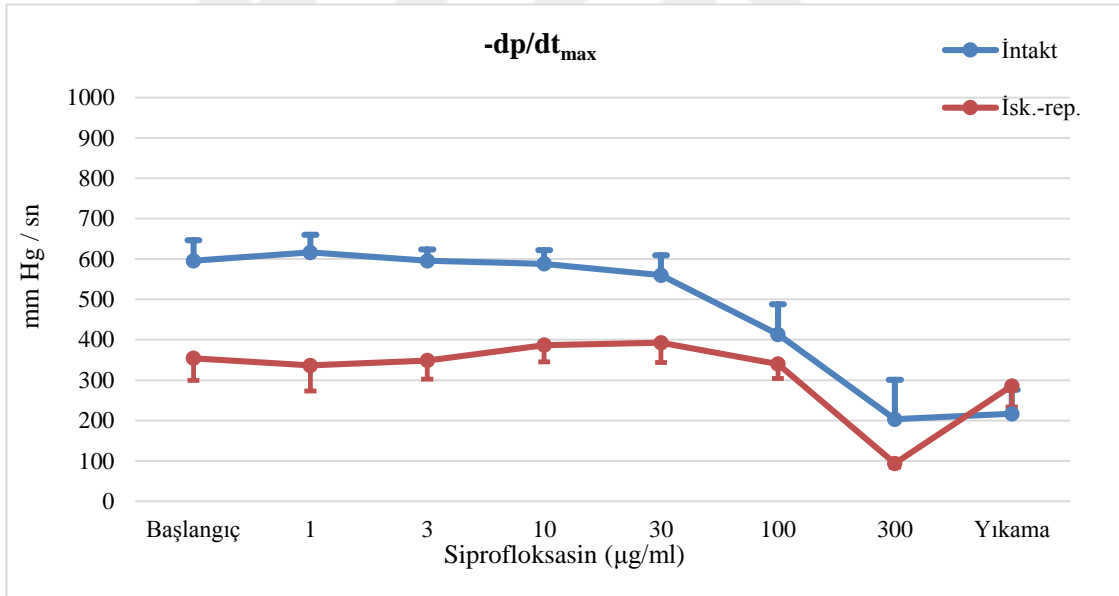
Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	778 \pm 36	801 \pm 37	810 \pm 51	874 \pm 53	806 \pm 70	609 \pm 112	331 \pm 149 **	347 \pm 87 **	<0,0001
İsk.-rep.	495 \pm 69	472 \pm 86	497 \pm 59	586 \pm 54	575 \pm 68	508 \pm 57	205 \pm 20 **	432 \pm 71	0,0006

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

*Grubun başlangıç değerine göre $p < 0,05$; ** grubun başlangıç değerine göre $p < 0,01$.



Şekil 4-9: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu $-dp/dt_{max}$ (mm Hg / sn) ölçümler.



Şekil 4-10: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu $-dp/dt_{max}$ (mm Hg / sn) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-7: $-dp/dt_{max}$ (ortalama ± standart hata)

Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	596 ± 51	616 ± 44	595 ± 28	588 ± 34	560 ± 50	413 ± 75	203 ± 97**	217 ± 60**	<0,0001
İsk.-rep.	354 ± 54	336 ± 63	348 ± 46	387 ± 41	392 ± 49	340 ± 36	94 ± 10**	286 ± 52	<0,0001

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

*Grubun başlangıç değerine göre $p < 0,05$; ** grubun başlangıç değerine göre $p < 0,01$.

4.6. Maksimum Konsantrasyona Ulaşma Süresi (msn)

İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (*time to peak*, TTP) değişimi Şekil 4.11’de gösterilmiştir. 4 mM [K⁺] içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre maksimum konsantrasyona ulaşma süresi değişimi ise Şekil 4.12 ve Tablo 4.8’de verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM [K⁺] içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile maksimum konsantrasyona ulaşma süresinde anlamlı herhangi bir değişiklik olmamıştır.

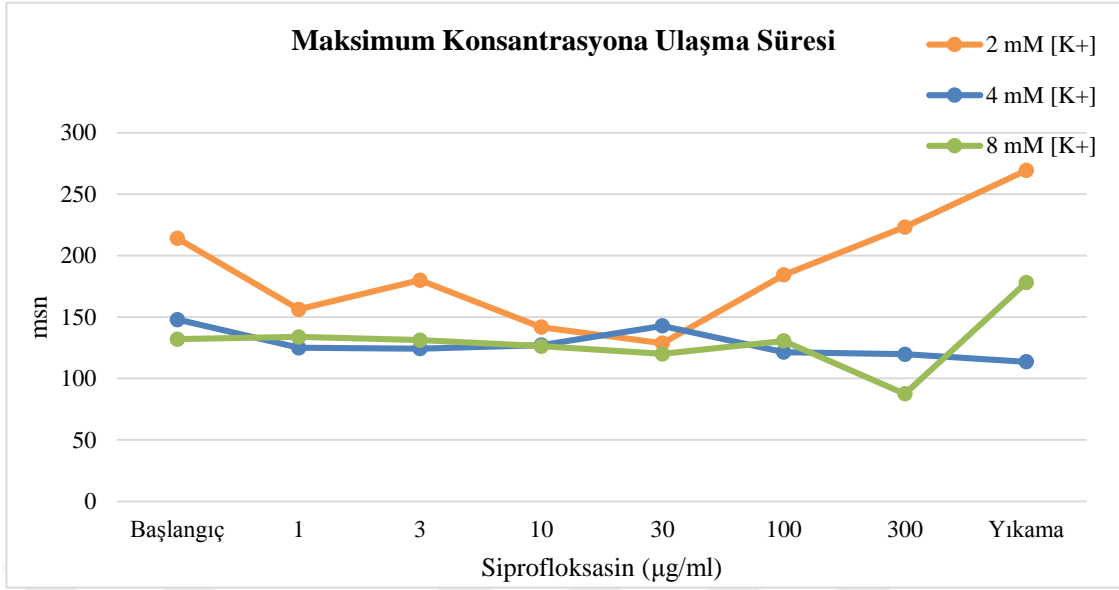
İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM [K⁺] içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile maksimum konsantrasyona ulaşma süresinde anlamlı herhangi bir değişiklik olmamıştır.

4.7. Ejeksiyon Süresi (msn)

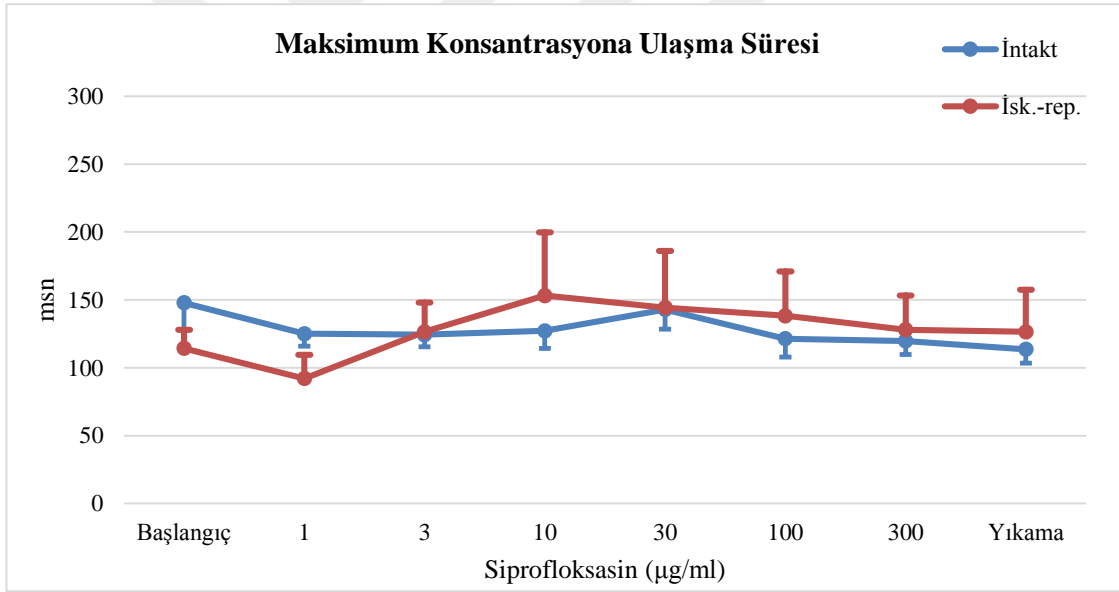
İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre ejeksiyon süresi (*ejection time*, ET) değişimi Şekil 4.13’de gösterilmiştir. 4 mM [K⁺] içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre ejeksiyon süresi değişimi ise Şekil 4.14 ve Tablo 4.9’da verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM [K⁺] içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile ejeksiyon süresinde (ET) anlamlı herhangi bir değişiklik olmamıştır.

İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM [K⁺] içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile ejeksiyon süresinde anlamlı herhangi bir değişiklik olmamıştır.



Şekil 4-11: İntakt kalplerde sipprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (msn) ölçümler.



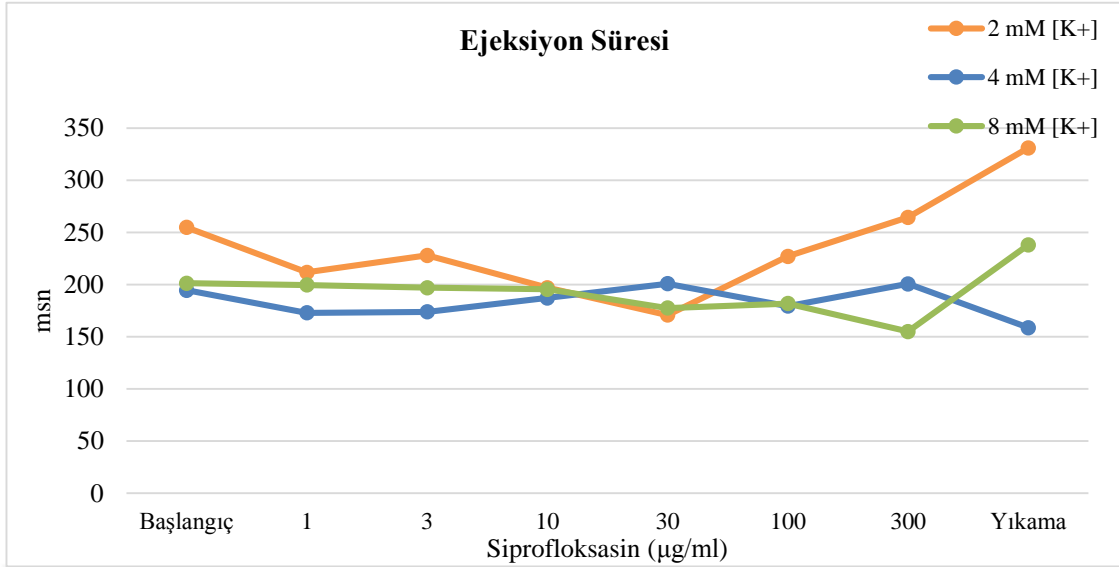
Şekil 4-12: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde sipprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (msn) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-8: Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi, (ortalama ± standart hata)

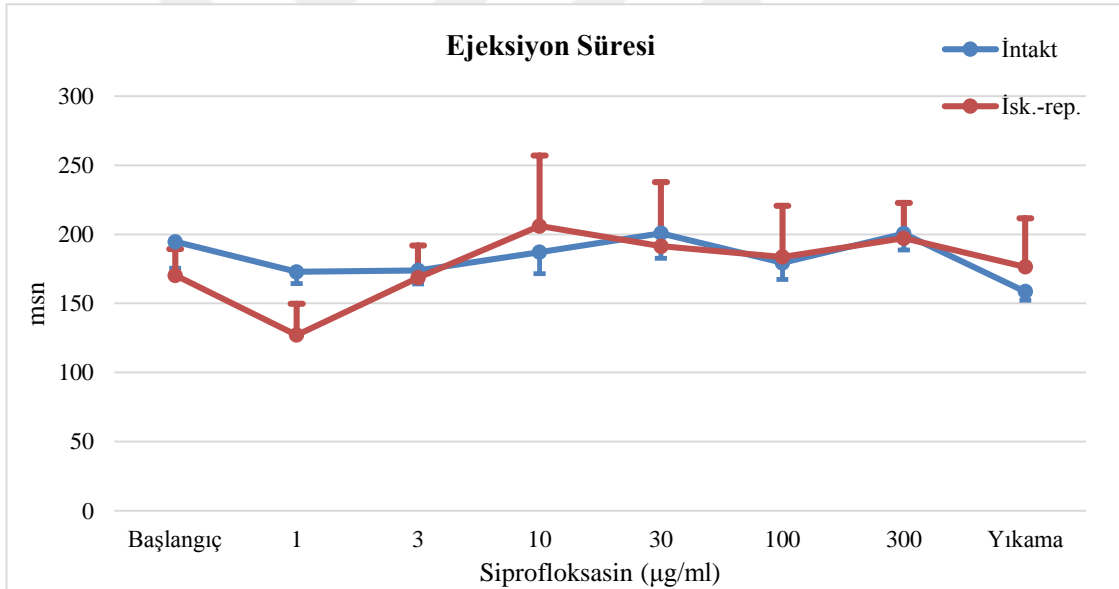
Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	148 ± 20	125 ± 9	124 ± 9	127 ± 13	143 ± 14	121 ± 14	120 ± 10	114 ± 10	0,1684
İsk.-rep.	114 ± 14	92 ± 17	126 ± 21	153 ± 47	144 ± 42	138 ± 33	128 ± 25	126 ± 31	0,5172

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

*Grubun başlangıç değerine göre $p < 0,05$; ** grubun başlangıç değerine göre $p < 0,01$.



Şekil 4-13: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ejeksiyon süresi (msn) ölçümler.



Şekil 4-14: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ejeksiyon süresi (msn) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-9: Ejeksiyon süresi (ortalama ± standart hata)

Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	195 ± 19	173 ± 9	174 ± 10	187 ± 16	201 ± 18	179 ± 12	201 ± 12	159 ± 6	0,1043
İsk.-rep.	170 ± 19	127 ± 23	169 ± 23	206 ± 51	191 ± 46	184 ± 37	197 ± 26	176 ± 35	0,4431

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

*Grubun başlangıç değerine göre $p < 0,05$; ** grubun başlangıç değerine göre $p < 0,01$.

4.8. Kontraksiyon Süresi (msn)

İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre kontraksiyon süresi (CT) değişimi Şekil 4.15’de gösterilmiştir. 4 mM [K⁺] içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre kontraksiyon süresi (CT) değişimi ise Şekil 4.16 ve Tablo 4.10’de verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM [K⁺] içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile kontraksiyon süresi (CT) artış eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı artış vardır (p<0,05). Bu azalma yıkama ile geri dönmüştür.

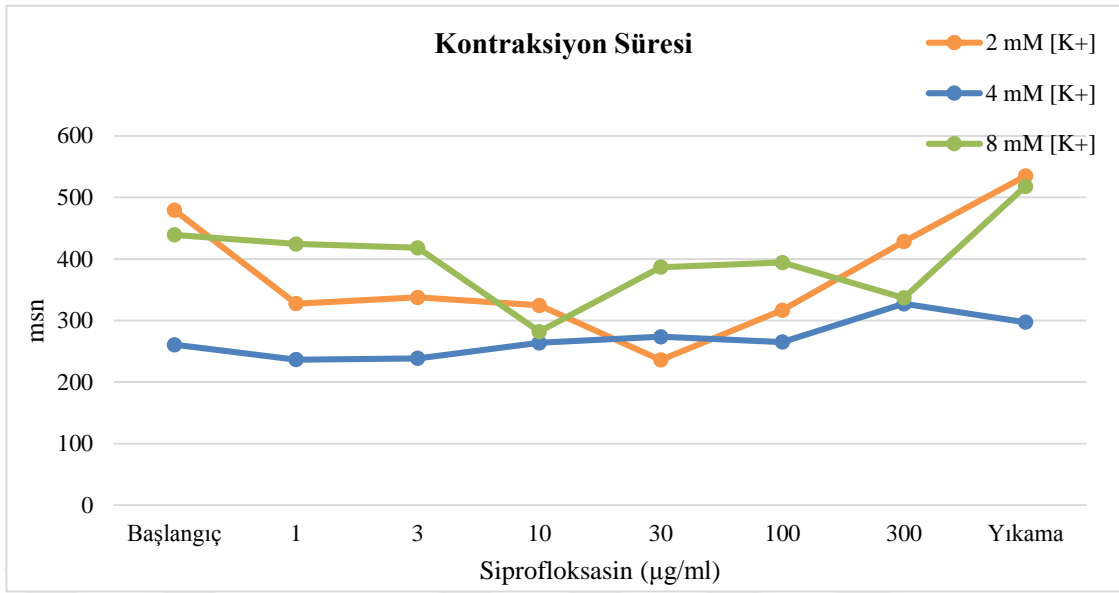
İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM [K⁺] içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile kontraksiyon süresi (CT) artış eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı artış vardır (p<0,01). Bu azalma yıkama ile geri dönmüştür.

4.9. Kontraksiyon – Zaman Eğrisi Altında Kalan Alan (mm Hg × sn)

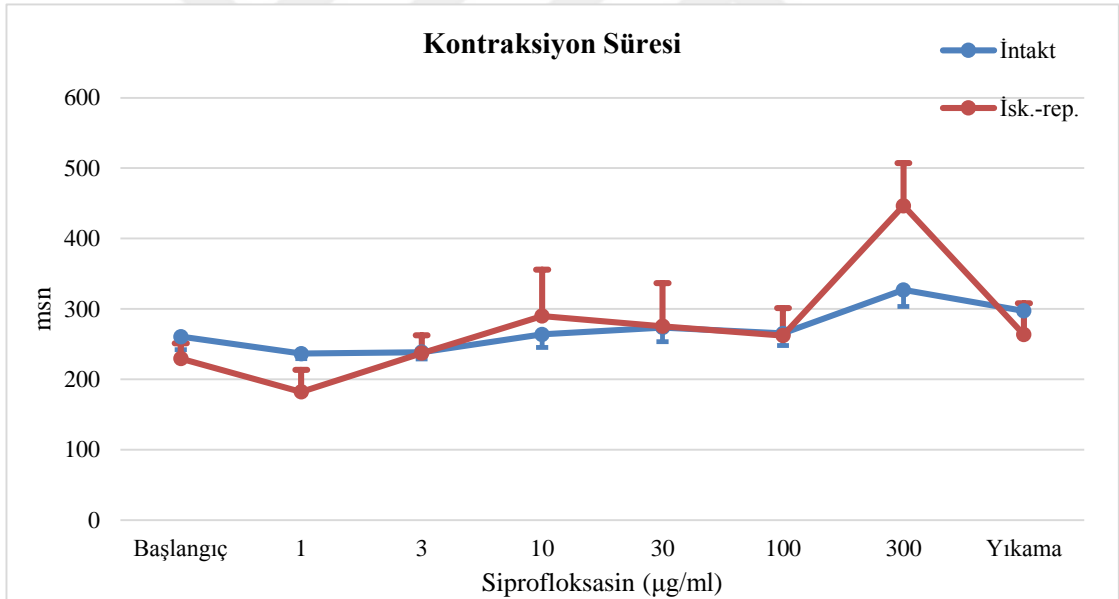
İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre kontraksiyon–zaman eğrisi altında kalan alan değişimi Şekil 4.17’de gösterilmiştir. 4 mM [K⁺] içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre kontraksiyon–zaman eğrisi altında kalan alan değişimi ise Şekil 4.18 ve Tablo 4.11’de verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM [K⁺] içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile kontraksiyon–zaman eğrisi altında kalan alan azalma eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır (p<0,05). Bu azalma yıkama döneminde de anlamlılığını sürdürmüştür (p<0,05).

İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM [K⁺] içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile kontraksiyon–zaman eğrisi altında kalan alanda anlamlı herhangi bir değişiklik olmamıştır.



Şekil 4-15: İntakt kalplerde sipirofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kontraksiyon süresi (msn) ölçümleri.



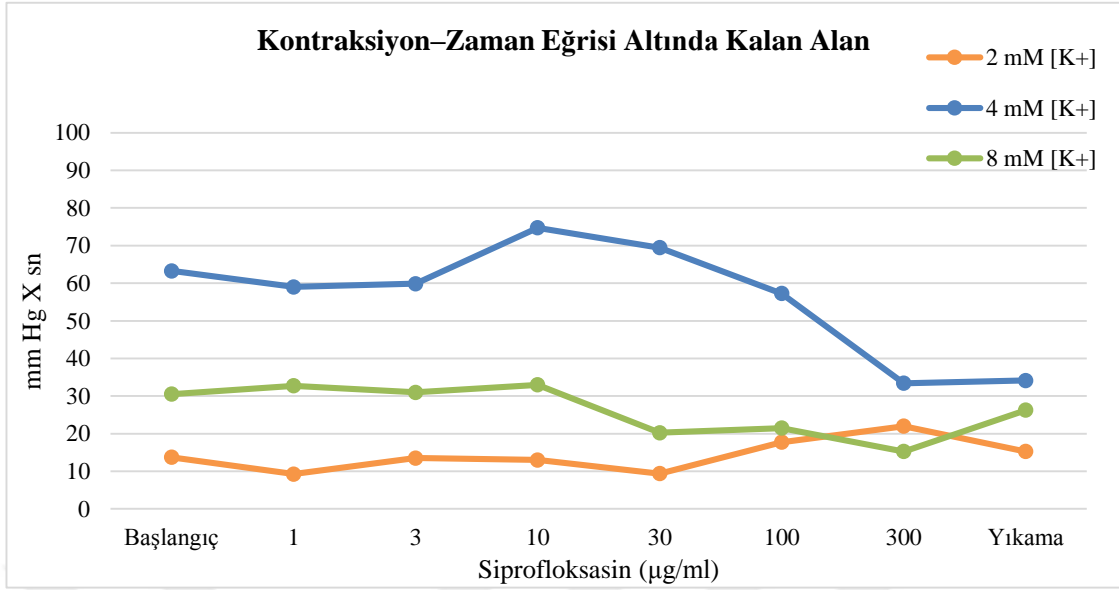
Şekil 4-16: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde sipirofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kontraksiyon süresi (msn) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-10: Kontraksiyon süresi (ortalama ± standart hata)

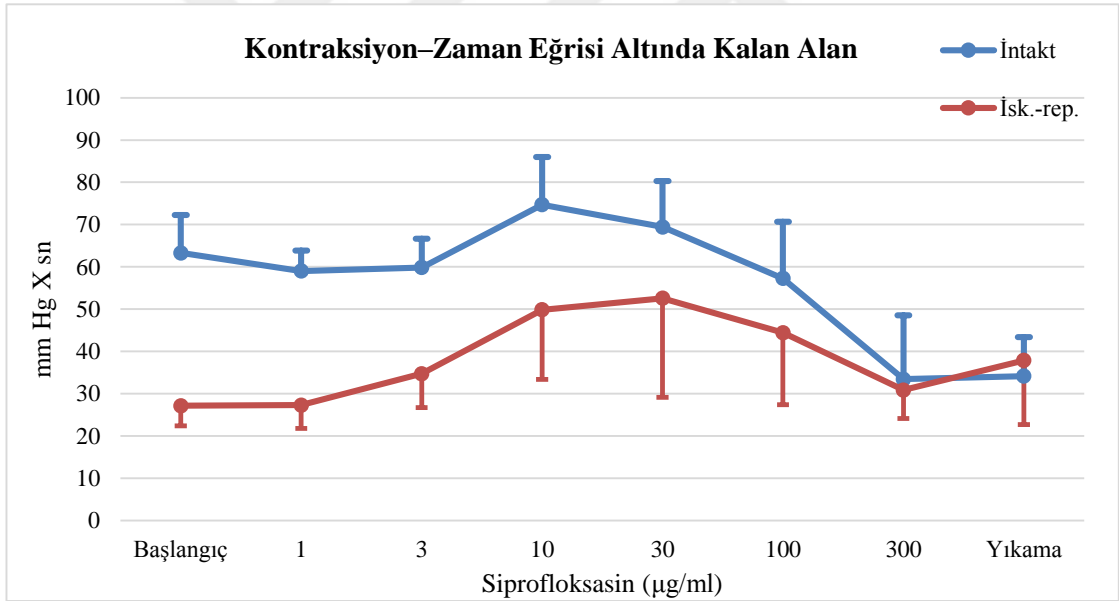
Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	261 ± 19	236 ± 7	239 ± 10	264 ± 19	274 ± 20	265 ± 17	327 ± 24*	297 ± 35	0,0033
İsk.-rep.	230 ± 21	182 ± 31	237 ± 25	290 ± 66	275 ± 61	262 ± 39	447 ± 61**	264 ± 45	0,0003

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

*Grubun başlangıç değerine göre $p < 0,05$; ** grubun başlangıç değerine göre $p < 0,01$.



Şekil 4-17: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kontraksiyon – zaman eğrisi altında kalan alan (mm Hg × sn) ölçümler.



Şekil 4-18: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan (mm Hg × sn) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-11: Kontraksiyon- zaman eğrisi altında kalan alan (ortalama ± standart hata)

Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	63 ± 9	59 ± 5	60 ± 7	75 ± 11	69 ± 11	57 ± 13	33 ± 15	34 ± 9	0,0002
İsk.-rep.	27 ± 5	27 ± 6	35 ± 8	50 ± 16	53 ± 23	44 ± 17	31 ± 7	38 ± 15	0,4911

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

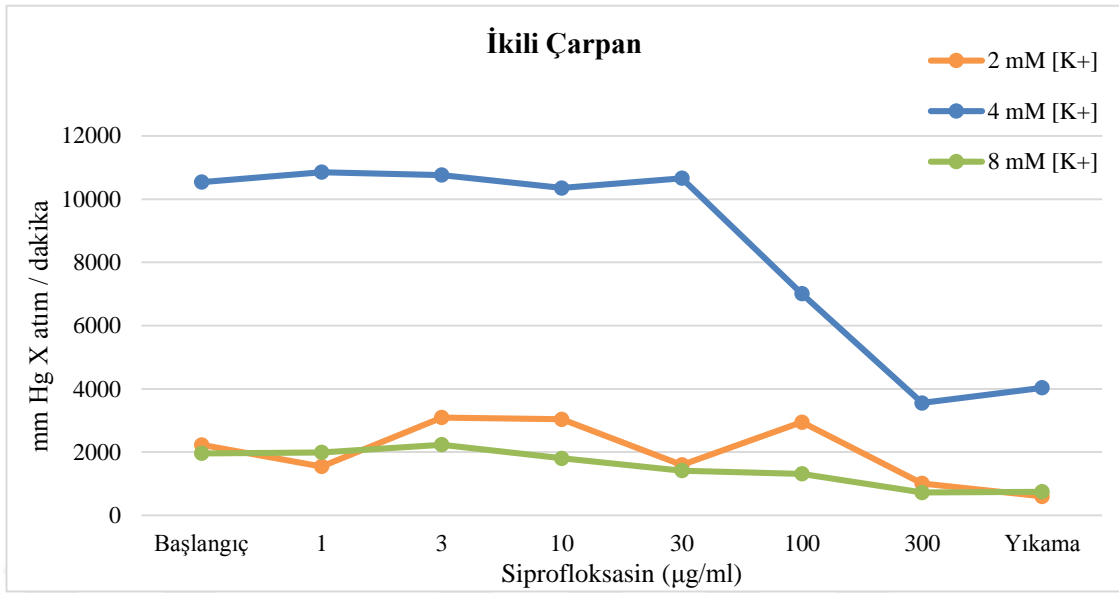
*Grubun başlangıç değerine göre p<0,05; ** grubun başlangıç değerine göre p<0,01.

4.10. İkili Çarpan (mmHg × atım/dakika) (Sol Ventrikül Gelişen Basınç × Kalp Atım Hızı)

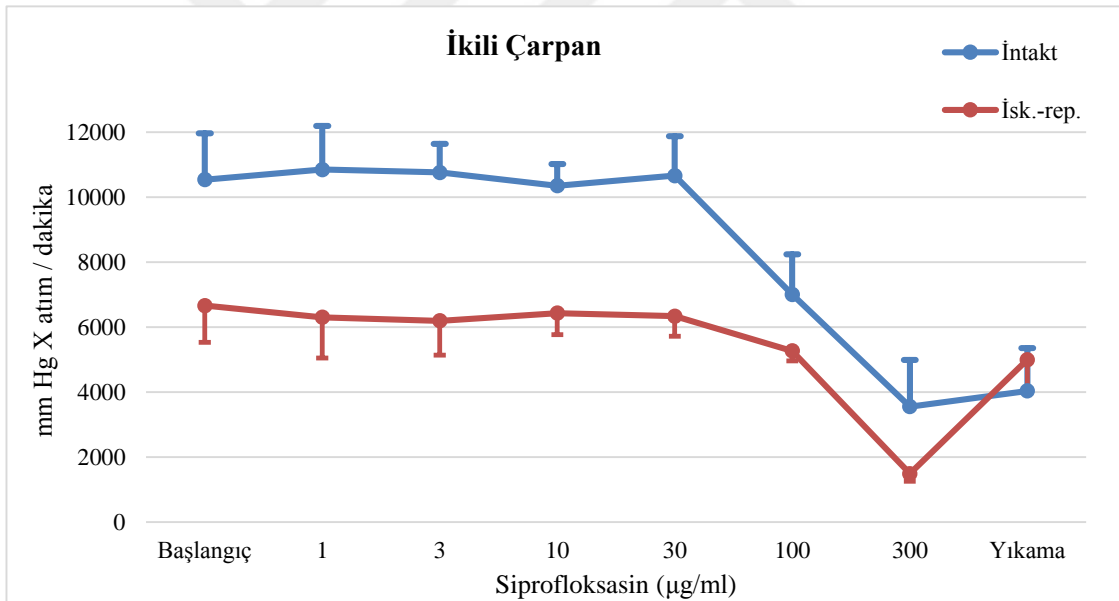
İntakt gruplarda 2, 4 ve 8 mM [K⁺] içeren gruplarda, farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre İkili Çarpan değişimi Şekil 4.19'de gösterilmiştir. 4 mM [K⁺] içeren intakt ve iskemi reperfüzyon uygulanmış gruplarda farklı konsantrasyonlarda siprofloksasin uygulamasına göre İkili Çarpan değişimi ise Şekil 4.20 ve Tablo 4.12'de verilmiştir.

İntakt kalpler: 4 mM [K⁺] içeren intakt grupta siprofloksasin uygulaması ile İkili Çarpan azalma eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır (p<0,01). Bu azalma yıkama döneminde de anlamlılığını sürdürmüştür (p<0,01).

İskemi-reperfüzyon uygulanmış kalpler: 4 mM [K⁺] içeren iskemi-reperfüzyon grubunda siprofloksasin uygulaması ile İkili Çarpan da azalma eğilimine girmiştir ve 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile başlangıç değerine kıyasla anlamlı azalma vardır (p<0,05). Bu azalma yıkama ile geri dönmüştür.



Şekil 4-19: İntakt kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ikili çarpın (sol ventrikül gelişen basınç × kalp atım hızı) (mm Hg × atım / dakika) ölçümleri.



Şekil 4-20: İntakt ve iskemi-reperfüzyon hasarı uygulanmış, 4 mM potasyum konsantrasyonunda Tyrode solüsyonu ile perfüze edilen kalplerde siprofloksasinin artan dozlarının uygulanması sonucu ikili çarpın (mmHg × atım/dakika) ölçümlerinin karşılaştırılması.

Tablo 4-12: İkili çarpın (ortalama ± standart hata)

Ortalama	Başlangıç	1	3	10	30	100	300	Yıkama	p
İntakt	10541± 1424	10852± 1339	10762± 881	10354± 662	10663± 1213	7008± 1237	3554± 1430**	4034± 1325**	<0,0001
İsk.-rep.	6664± 1136	6302± 1258	6194± 1060	6429± 659	6338± 622	5270± 307	1487± 236*	4995± 996	<0,0001

Tablonun en sağ sütunundaki p değerleri yazıldığı satır için grubun tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır.

*Grubun başlangıç değerine göre p<0,05; ** grubun başlangıç değerine göre p<0,01.

5. TARTIŞMA

Siprofloksasinin kalp fonksiyonları üzerine etkilerini ortaya çıkartmak için yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır. Literatürde sadece bu konuyu Langendorff düzeneğinde inceleyen Milberg ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptıkları çalışmaları yer almaktadır¹. Bu çalışmada Langendorff modeliyle perfüze edilen ve AV nodu deforme edilen tavşanlara 100, 500 ve 1000 mM siprofloksasin uygulandıktan normal (4,7 mM) ve düşük (1,5 mMol) potasyum içeren solüsyonlarla perfüze edildikten sonra EKG ve monofazik aksiyon potansiyeli ölçümleri yapılmış ve 1000 mM konsantrasyonlarda QT süresinin uzadığı ve düşük potasyumlu koşullarda deneylerin %40'ında (4/10) Torsade de Pointes görüldüğünü saptamışlardır¹. Milberg ve arkadaşları siprofloksasinin klinikte maksimum dozlarla ulaşılabilen konsantrasyonların yaklaşık 75-750 katı arasındaki konsantrasyonları uygulamışlar ve kullandıkları en yüksek konsantrasyonlarında böyle bir sonuca varmışlardır; bu nedenle bu sonuçların klinik durumlara uyarlanabilmesi çok zordur. Biz bu çalışmamızda siprofloksasinin, intakt ve iskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde, subterapötik dozlardan klinikte ulaşılabilen konsantrasyonların yaklaşık 50 kat üstüne çıkarak, kardiyak parametreler üzerindeki doza bağlı etkilerini ve kardiyotoksisite potansiyelleri inceledik. Ölçümlerde kullanılan bütün parametreler değerlendirildiğinde, hem intakt hem de iskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalplerde, siprofloksasinin 300 µg/ml konsantrasyonuna kadar kalp üzerine olumsuz etkilerinin belirginleşmediğini saptadık.

Florokinolonlar kardiyak voltaj kapılı potasyum kanallarını, potasyum akım düzenlenmesinde hızlı komponent I_{Kr} 'yi, bloke ederek QT aralığını uzatırlar^{51, 60}. I_{Kr} 'nin inhibisyonu miyositlerde potasyum iyonun iyonlarının dışa akımın engelleyerek kalp repolarizasyonunu geciktirir. I_{Kr} , insan eter-a-go-go ile ilişkili gen (hERG) ile kodlanır. Tüm florokinolonlar I_{Kr} antagonistleri olsa da, I_{Kr} blokajı ve QT prolongasyon gücü uygulanan dozla koreledir^{51, 112}. Kang ve arkadaşlarının insan kardiyak hücre kültürlerinde patch clamp tekniği ile K^+ kanalı hERG üzerine yaptıkları çalışmada siprofloksasin 10^{-4} M konsantrasyona kadar (yani deneylerde kullandığımız en düşük 4 siprofloksasin konsantrasyonunda) K^+ akımları üzerinde etkili olmamış, siprofloksasin için IC_{50} değeri (K^+ akımlarının yarıya düştüğü değer) 966 µM bulunmuştur⁶²; bu konsantrasyon çalışmamızda kardiyodepresyonun ortaya çıktığı 300 µg/ml

konsantrasyondan %36 daha yüksektir. İlgili çalışmada IC₅₀ değerleri sparfloksasin için 18, grepafloksasin için 50, moksifloksasin için 129, gatifloksasin için 130 µM ölçülmüştür ve bu değerler siprofloksasin için ölçülen değerden çok daha düşüktür. Çalışmada denenen ajanlardan sadece ofloksasinin IC₅₀ değeri (1420 µM) siprofloksasinden daha yüksek bulunmuştur⁶². Bu bulgular deneylerimizde en yüksek konsantrasyona kadar aritmi görülmemesi ve kalp atım hızının değişmemesi ile uyumludur. Eğer ventriküler aritmiler nedeniyle 1 ve 2 mM K⁺ içeren gruplarımızda yeterli ölçüm alabilseydik daha düşük konsantrasyonlarda da K⁺ kanalı blokajının etkilerini saptayabilirdik. Deneylerimizde siprofloksasinin kalp hızı üzerine etki oluşturmadığı gerçeğinden yola çıkarak bu durum kalplerin elektriksel uyarı ile sabit hızda çalıştırıldığı bir deney tasarımıyla yeniden denenebilir.

Çalışmamızda, 300 µg/ml siprofloksasin uygulamasından sonra kardiyotoksik etkiler belirgin hale gelmiştir ve birçok kardiyak parametrede bozulma görülmüştür. Hem intakt hem de iskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde, kasılma ve gevşeme fonksiyonlarında bozulmaya neden olmuştur. Bu doz, antibiyotik etkinin oluşması için gereken plazma konsantrasyonundan çok daha yüksek bir konsantrasyon sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda siprofloksasin; sıçanlarda 14 gün süreyle 5000 mg/kg'a kadar uygulanan dozlarda öldürücü olmamıştır⁴⁷. Çalışmamızın sonuçları ve diğer çalışmalar göz önüne alındığında siprofloksasinin, kardiyolojik yan etkiler ve mortalite açısından güvenilir bir antibiyotik olduğu ortaya çıkmaktadır.

Bizim çalışmamızda intakt kalplerde siprofloksasinin hiçbir dozunda, kalp atım hızında anlamlı bir değişim olmadı. İskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde ise 300 µg/ml dozunda kalp atım hızında anlamlı bir düşüş kaydedildi. Siprofloksasinin kalp atım hızı üzerine bu düşüş etkisi yıkama ile geri döndü. Bu etkinin sadece İ/R hasarına uğratılmış kalplerde görülüp intakt kalplerde görülmemesi reperfüzyonda meydana gelen hasar nedeniyle kardiyotoksik etkilerin ortaya çıkması sonucu olabilir.

İntakt kalplerde siprofloksasinin 300 µg/ml dozunda uygulanması sonucu ortalama perfüzyon basıncı anlamlı olarak arttı. Bu artış yıkama ile geri döndü. İskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde ise ortalama perfüzyon basıncı anlamlı olarak arttı ancak bu etki yıkama sonrasında da devam etti. İntakt kalplerden farklı olarak; reperfüzyon sürecindeki meydana gelen başka hasarların, iskemi reperfüzyon grubundaki deneylerde ortalama perfüzyon basıncı artışının geri dönmesine izin

vermediği düşünülmektedir. Ortalama perfüzyon basıncının, her iki gruptaki kalplerde 300 µg/ml dozdaki bu artışı, siprofloksasinin olası vazokonstriksiyon etkisiyle açıklanabilir.

Sol ventrikül gelişen basınç, hem intakt hem de iskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalplerde, 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması sonra anlamlı olarak düştü. İntakt kalplerde sol ventrikül gelişen basınç en yüksek dozda (klinik olarak kullanılan en yüksek dozun yaklaşık 50 katında fazla), yıkamadan sonra dahi, sürdürülebilir şekilde düştü. İskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde ise yıkama sonrası sol ventrikül basıncı artış gösterdi ve 300 µg/ml konsantrasyondaki anlamlı düşüş etkisi geri döndü. İskemi reperfüzyon hasarlı kalplerde bu parametrelerin değerleri yıkama sonrası başlangıç değerlerine kıyasla düşük olmasına rağmen herhangi bir anlamlılık görülmedi.

+dp/dt_{max} ve -dp/dt_{max} değerleri intakt kalplerde 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile anlamlı düşüş gösterdi. Yıkama sonrasında dahi bu anlamlı düşüş devam etti. Diyastol ve sistoldeki etkiler, pik sistolik basınçla paralel olarak düştüğü gözlemlendi. +dp/dt_{max} ve -dp/dt_{max} değerleri ve iskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile anlamlı olarak düştü. Ancak bu etki yıkama ile geri döndürüldü. İskemi reperfüzyon hasarlı kalplerde bu parametrelerin değerleri yıkama sonrası başlangıç değerlerine kıyasla düşük olmasına rağmen herhangi bir anlamlılık görülmedi.

Deneylerimizde siprofloksasin, hem intakt hem de iskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalplerde, hiçbir dozda maksimum konsantrasyona ulaşma süresini değiştirmede. Aynı şekilde ejeksiyon süresinde de herhangi anlamlı bir değişim görülmedi.

Siprofloksasin, hem intakt hem de iskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalplerde 300 µg/ml dozda kontraksiyon süresinde anlamlı bir artışa neden oldu. Yıkamayla kontraksiyon süresi azalarak etki geri döndü. Bunun nedeni, pik sistolik basınçta görülen büyük düşüşün kompanse edilebilmesi için fizyolojik bir süreç olabileceği düşünüldü.

İntakt kalplerde eğri altında kalan alan 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile azaldı ve bu etki yıkamadan sonra da devam etti. İskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalplerde ise hiçbir dozda anlamlı bir değişim gözlenmedi.

İkili çarpan değerleri ise sol ventrikül gelişen basınç ile paralel olarak; intakt kalplerde 300 µg/ml siprofloksasin uygulamasında anlamlı olarak azaldı ve bu etki yıkama sonrasında da devam etti. İskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalplerde ise yine 300 µg/ml siprofloksasin uygulaması ile anlamlı olarak düştü ancak yıkama ile bu etki geri döndü. Kalp atım hızının çok fazla değişmediği düşüldüğünde ikili çarpan verilerinin daha çok pik sistolik basınç ile belirlendiği ve buna paralel gittiği gözlemlendi.

Deneylerimizde kullanılan hiperkalemik ve hipokalemik ortamların kalp üzerine oldukça fazla olumsuz etkileri gözlemlenmiştir. Bu da deney sonuçlarını öngördüğümüzden daha çok değiştirmiştir. Deneyde kullanılan kalplerden alınan kayıtlar normokalemiden uzaklaştıkça ölçtüğümüz her parametre açısından kötüleşmiştir. Bu sebeple deney verileri değerlendirilirken İntakt kalplerde 2 mM, 4 mM ve 8 mM K⁺ konsantrasyonunda yapılan deneyler; iskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalplerde ise sadece 4 mM K⁺ konsantrasyonunda yapılan deneyler değerlendirilmiştir.

Ciddi hipokalemi durumu olarak tanımlanan 1 mM K⁺ içeren ortamda, hem intakt hem de iskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalplerden sağlıklı kayıtlar alınamadı ve deneyler değerlendirilemedi. Bu karşılık 2 mM K⁺ içeren ortamda İntakt kalplerde yapılan deneylerde 7 kalpten 4'ünden sağlıklı kayıtlar alındı ve bu sonuçlar değerlendirildi. İskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalpler ise 2 mM K⁺ içeren ortamda çalışmadı. 4mM K⁺ içeren normokalemik ortamda ise hem intakt hem de iskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalpler çalıştı ve tüm kalplerden sağlıklı kayıtlar alındı. Ciddi hiperkalemi olarak tanımlanan 8 mM K⁺ içeren ortamda İntakt kalplerde yapılan deneylerde 7 kalpten 4'ünden sağlıklı kayıtlar alındı; 3 kalp ise durdu. İskemi reperfüzyon hasarına uğratılmış kalpler ise 8 mM K⁺ içeren ortamda hiçbir kalp çalışmadı.

Elektrolit bozukluğunu etkileyen hipokalemi, kardiyak repolarizasyonun uzamış olduğu kanıtlanmıştır. Hipokaleminin kötüleşmesi ile birlikte sık supraventriküler ve ventriküler ektopik atımlar, supraventriküler taşiaritmiler (AF, atriyal flutter, atriyal taşikardi) ve yaşamı tehdit eden Ventriküler Taşikardi, Ventriküler Fibrilasyon ve Torsade de Pointes gibi ventriküler aritmi gelişimi potasyeli artar⁶⁴.

Deneylerimizde ciddi hipokalemik ortamda (1 mM K⁺) intakt kalplerden kayıt alınamamasının ve 2 mM K⁺ ortamda ise 7 kalpten 4'ünde kayıt alınabilesinin nedeni hipokaleminin neden olduğu bu aritmik etkiler olarak değerlendirildi.

Az sayıda vaka raporunda, siprofloksasin tedavisi QT uzaması veya TdP atakları ile ilişkilendirmiştir. Rapor edilen iki olguda, supraventriküler aritmi için eşzamanlı olarak sotalol ve amiodaron alan iki kadın hastada, siprofloksasin uygulaması ile 24 saat içinde TdP geliştiği bildirilmiştir⁴. Başka bir olguda, akut böbrek yetmezliği ve hipokalsemisi olan 76 yaşındaki erkek bir hastada oral siprofloksasin tedavisinin tamamlanmasından 24 saat sonra hemodiyaliz ile tetiklenen TdP geliştiği bildirilmiştir¹¹³. Letsas ve arkadaşları tarafından bildirilen bir olguda, olanzapin ve valsartan ile uzun süredir tedavi edilen yaşlı bir kadın, hastaneye yatışının üçüncü gününde intravenöz siprofloksasin uygulamasından sonra belirgin bir QT aralığı uzaması göstermiştir¹¹⁴. Arcea ve arkadaşlarının rapor ettiği vakada ise kolanjit tanılı 77 yaşındaki bir hastada siprofloksasine (400 mg x 12 saatte bir) bağlı uzun süreli QT intervali ve TdP meydana geldiği bildirilmiştir. Başka bir vakada amiodaron ve sotalol tedavisi altındaki 70 yaşında kadın bir hastada, 24 saatlik siprofloksasin uygulamasından (400 mg x 12 saatte bir) sonra siprofloksasin kaynaklı LQTS ve TdP ve senkop rapor edilmiştir⁶⁰. Flanagan ve arkadaşları daha önce sağlıklı 22 yaşında erkek bir hasta; 3 gün boyunca pnömoni için siprofloksasin ile tedaviden sonra EKG'sinde hafif uzamış QTc gözlenmiştir. QTc uzamasına bağlı ilacın bırakılmasına rağmen; son doz uygulandıktan 10 saat sonra TdP geliştiği gözlenmiştir⁵⁵. Knorr ve arkadaşları sağlıklı 16 yaşında bir erkek çocuğunda, siprofloksasin (400 mg x 12 saatte bir) ve metronidazol (500 mg x 6 saatte bir) verilmesini takiben, bradikardi ve hafif uzamış QT aralığı ve düşük kalp hızı gözlemlenmiştir. Hastanın EKG'sinde, siprofloksasinin kesilmesinden 7 gün sonra QT aralığı düzelmiştir⁵⁴. Bir başka vaka raporunda; siprofloksasin (500 mg x 12 saatte bir) ile tedavi edilen idrar yolu enfeksiyonu olan 65 yaşında erkek hasta tedavinin dördüncü gününde tekrarlayan nöbet benzeri şikayetle hastaneye başvurduğu bildirilmiştir. Hastada defibrilasyon gerektiren TdP gelişmiş, elektrokardiyogramında ciddi şekilde uzamış QT aralığı gözlenmiş ve siprofloksasini bırakmayı takiben 7 gün sonra düzelme olduğu bildirilmiştir⁵⁶. Bu vaka nadir ama potansiyel olarak ölümcül bir riske dikkat çekmektedir. Özellikle de diğer QT uzatan ilaçlar ile kinolon antibiyotiklerin kombinasyonu tehlikeli olacağı için dikkatli reçete edilmelidir.

Yukarıda özetlerini verdiğimiz vakalar araştırmacıların siprofloksasinin kardiyak etkilerinin hasta veya sağlıklı gönüllülerde prospektif olarak incelenmesine de yol açmıştır. Heemskerck ve arkadaşlarının yoğun bakımda prosedürlere göre terapötik

dozlarda i.v. siprofloksasin uygulanan 10 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, siprofloksasinin QT intervali üzerine anlamlı bir etkisi olmadığını belirtmişlerdir¹¹⁵. Tsikouris ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir başka çalışmada da terapötik dozlarda yani 1 hafta süreyle günde 2 kez 500 mg oral yolla verilen siprofloksasinin kalp atım hızı ve QTc üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir⁵⁷. Noel ve arkadaşları da 48 sağlıklı gönüllüye tek doz oral plasebo, 1500 mg siprofloksasin, 1000 mg levofloksasin ve 800 mg moksifloksasinin herbirini 7'şer gün aralıklarla ve randomize bir sıra ile uygulamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda moksifloksasinin QT'yi uzattığı saptanırken aynı bireylerde klinikte kullanılan tek seferlik maksimum dozun iki katı siprofloksasin uygulanan bireylerde kalp hızı ve QT üzerine bir etki gözlenmemiştir⁵⁸. Tüm bu araştırma sonuçları bizim deneylerimizle uyumludur. Bizim deneylerimizde en yüksek terapötik dozların yaklaşık 30 katına çıkan konsantrasyonlarda da kalp hızı üzerine siprofloksasin etkisi saptamadık, ancak kullandığımız en yüksek doz fonksiyonel kardiyodepresyona neden oldu.

Lui ve arkadaşları metaanalizle gatifloksasin, moksifloksasin ve levofloksasin'in QT uzaması ve proaritmik potansiyellerinin daha yüksek olduğunu, siprofloksasinin aritmi riski diğer florokinolonlara göre düşük olduğunu ve kardiyotoksik etkiler açısından daha güvenilir olduğu sonucuna varmışlardır⁵⁰. Katritsis ve arkadaşları da siprofloksasinin kardiyak açıdan en güvenli florokinolon olduğunu düşünmektedirler ve konjestif kalp yetmezliği, bradikardi, hipokalemi, veya hipomagnezemi varlığında ya da Sınıf Ia ve Sınıf III antiaritmik ajanlar gibi QTc aralığını uzatan ilaçların kullanılması durumunda florokinolonlardan siprofloksasinin muhtemelen başlangıçta EKG monitorizasyonu ile uygulanabileceğini, eğer başka bir florokinolan uygulanacaksa EKG'ye ek olarak Holter'le izlem yapılmasını önermişlerdir¹¹⁶. Ancak siprofloksasinin kardiyak hastalarda hiç sorun oluşturmadığı düşünülmemelidir. Örneğin Moffett ve arkadaşları bir vakada siprofloksasinin digoksin toksisitesini artırdığı bildirmişlerdir¹¹⁷. Bu durum –çok dolaylı da olsa- hipokalemi durumlarında siprofloksasinin daha toksik olabileceğini düşündürebilecek niteliktedir.

Patmore ve arkadaşlarının köpek purkinje liflerinde yaptıkları çalışmalarında florokinolonların aksiyon potansiyelini uzatma üzerine etki sıralaması şöyledir: Sparfloksasin > grepafloksasin = moksifloksasin > siprofloksasin¹¹⁸. Bu veriler kobay çalışmalarıyla da uyumludur. Hagiwara ve arkadaşlarının kobaylarda yaptıkları

çalışmada I_{Kr} 'yi bloke eden IC_{50} değerlerinin sıralaması şöyledir: sparfloksasin > moksifloksasin = grepafloksasin \geq gatifloksasin >> levofloksasin = siprofloksasin = ofloksasin; bu değerler aksiyon potansiyeli süresine etkilemeleri ile de orantılıdır¹¹².

Mori ve arkadaşlarının sodyum pentotal anestezisi uygulanmış sıçanlarda 10-100 mg/kg i.v. ve köpeklerde 0,3-10 mg/kg i.v. doz aralıklarında yaptıkları çalışmalarda siprofloksasin uygulaması ile doza bağımlı olarak histamin salınımının arttığını ve en yüksek dozlarda 48/80'den bile daha fazla histamin salgılandığını saptamışlardır¹¹⁹. Maalesef Mori ve arkadaşlarının çalışmaları fonksiyonel kardiyovasküler parametrelerin ölçümüyle desteklenmemiştir. Furuata ve arkadaşları ise köpeklere 150 mg/dakika dozunda i.v. siprofloksasin uygulandıktan kısa bir süre sonra 4 hayvandan 2'sinin kan basıncı düşüklüğü nedeniyle öldüğünü saptamışlar ve bu durumun histamin salınmasına bağlı olduğunu öne sürmüşlerdir¹²⁰. Mori ve arkadaşlarının belirtmedikleri bu mortalite Furuata ve arkadaşlarının uyguladıkları toplam dozun daha yüksek olmasıyla açıklanabilir. Deneylerimizde bu bulgulara ters olarak en yüksek dozda ortalama perfüzyon basıncında artışa neden olan vazokonstriktör etki ortaya çıkmıştır. Deneylerimizi in vivo koşullarda yapsaydık ortalama perfüzyon basıncındaki artış intakt histamin salınımından dolayı dengelenebilirdi ve bu basınç artışını gözlemleyebilirdik.

Ghaffari ve arkadaşları köpeklere 10 mg/kg i.v. siprofloksasin uygulandıktan sonra EKG ölçümleri yapmışlardır ve uygulamanın 60. dakikasında kalp hızında bir düşme ve QT süresinde de hafif bir uzama saptamışlardır, bu durum 120. dakikada normale dönmüştür¹²¹. Matsou ve arkadaşları halotan anestezisi uyguladıkları kobaylara terapötik dozları simüle etmek amacıyla 3 mg/kg ve supratherapötik dozları simüle etmek amacıyla da 10 mg/kg siprofloksasin uygulamışlar ve EKG ve monofazik aksiyon potansiyeli ölçümleri yapmışlardır. Çalışmalarının sonucunda siprofloksasinin terapötik dozlarda ölçtükleri parametreleri değiştirmedığı, ancak 10 mg/kg dozun kalp hızını küçük ölçüde düşürdüğü ve aksiyon potansiyeli, QT ve PR sürelerini de uzattığını saptamışlardır. Bu değerler aynı çalışmada karşılaştırdıkları sparfloksasin ve moksifloksasinin etkilerin göre daha az bulunmuştur¹²². Bu şekilde bizim uyguladığımız konsantrasyonların terapötik aralıklarına yaklaşık olarak denk gelen uygulamalar önemli ve kalıcı kardiyovasküler sorunlar oluşturmamıştır.

Abdelrady ve arkadaşlarının çalışmalarında intakt ve isoproterenol etkisiyle miyokard infarktüsü oluşturulmuş sıçanlara 150 ve 300 mg/kg dozlarında siprofloksasin uygulamışlardır ve sonuç olarak miyokard enfarktüsü oluşturulmuş sıçanlarda siprofloksasinin EKG paternleri üzerine değişiklikler, serum kreatin kinaz seviyeleri ve mortalite oranlarını karşılaştırdıklarında daha fazla kardiyotoksik olduğunu bulmuşlardır¹⁰. Bu çalışmada kullanılan dozlar çalışmamızda kullanılan ve anlamlı fark bulduğumuz en yüksek konsantrasyonla uyumludur. Ancak biz Abdelrady ve arkadaşlarından farklı olarak siprofloksasinin izole kalpler üzerine etkilerinin intakt ve iskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde önemli ölçüde farklı olmadığını gözledik. Bu durum in vivo ve in vitro model farklılıklarından ve in vitro ortamda görülen olası değişikliklerin siprofloksasinin metabolitlerinden veya deneyde kullanılan isoproterenol gibi başka kimyasallarla etkileşiminden olabilir. Deneylerimizde akut dönemde EKG de aritmi görülmesi de; miyokard infarktüsü oluşturulmuş sıçanlarda kardiyotoksikite artışı göz önüne alındığında İ/R hasarına uğramış kalplerde uzun dönemde benzer etkiler görülebileceği düşünülebilir. Ayrıca İ/R hasarına uğramış kalplerde sadece normokalemik ortamda kayıt alınabilmesi ve hipo/hipokalemik ortamlarda kalplerde, intakt kalplerden yapılmasına rağmen, ölçüm yapılamaması da bu etkiden dolayı olabilir.

Sonuç olarak, bugüne kadar yapılmış hiçbir gözlemsel veya kohort çalışması terapötik dozlarda siprofloksasinin QT intervalini uzattığını veya kardiyovasküler mortalite riskini arttırdığını göstermemiştir. Normokalemik koşullarda 300 µg/ml siprofloksasin uygulamasından sonra kardiyotoksik etkiler belirgin hale gelmiştir ve birçok kardiyak parametrede bozulma görülmüştür. Bu doz, antibiyotik etkinin oluşması için gereken plazma konsantrasyonundan çok daha yüksek bir konsantrasyondur. Çalışmamızın sonuçları ve diğer çalışmalar göz önüne alındığında siprofloksasinin, kardiyolojik yan etkiler ve mortalite açısından güvenilir bir antibiyotik olduğu ortaya çıkmaktadır. Siprofloksasinin hipokalemik ve hiperkalemik koşullarda etkilerini iyi bir şekilde ortaya koymak için; deneylerde ortaya çıkan aritmileri bertaraf eden, kalbi sabit hızla elektriksel uyaran bir modelde yeniden denenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Milberg P, Hilker E, Ramtin S, Cakir Y, Stypmann J, Engelen MA, Monnig G, Osada N, Breithardt G, Haverkamp W, Eckardt L. Proarrhythmia as a class effect of quinolones: increased dispersion of repolarization and triangulation of action potential predict torsades de pointes. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2007, **18**: 647-654.
2. Anderson ME, Mazur A, Yang T, Roden DM. Potassium current antagonist properties and proarrhythmic consequences of quinolone antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001, **296**: 806-810.
3. Samaha FF. QTC interval prolongation and polymorphic ventricular tachycardia in association with levofloxacin. *Am J Med*, 1999, **107**: 528-529.
4. Prabhakar M, Krahn AD. Ciprofloxacin-induced acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2004, **1**: 624-626.
5. Siepmann M, Kirch W. Drug Points: tachycardia associated with moxifloxacin. *BMJ*, 2001, **322**: 23.
6. Iannini PB, Doddamani S, Byazrova E, Curciumaru I, Kramer H. Risk of torsades de pointes with non-cardiac drugs. Prolongation of QT interval is probably a class effect of fluoroquinolones. *BMJ*, 2001, **322**: 46-47.
7. Owens RC, Jr. Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsades de pointes. *Pharmacotherapy*, 2001, **21**: 301-319.
8. Jaillon P, Morganroth J, Brumpt I, Talbot G. Overview of electrocardiographic and cardiovascular safety data for sparfloxacin. Sparfloxacin Safety Group. *J Antimicrob Chemother*, 1996, **37**: 161-167.
9. Dupont H, Timsit JF, Souweine B, Gachot B, Wolff M, Regnier B. Torsades de pointe probably related to sparfloxacin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 1996, **15**: 350-351.
10. Abdelrady AM, Zaitone SA, Farag NE, Fawzy MS, Moustafa YM. Cardiotoxic effect of levofloxacin and ciprofloxacin in rats with/without acute myocardial infarction: Impact on cardiac rhythm and cardiac expression of Kv4.3, Kv1.2 and Nav1.5 channels. *Biomed Pharmacother*, 2017, **92**: 196-206.
11. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*, 1999, **354**: 1625-1633.
12. Munro PT, Graham CA. Torsade de pointes. *Emerg Med J*, 2002, **19**: 485-486.
13. Tan HL, Hou CJ, Lauer MR, Sung RJ. Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes. *Ann Intern Med*, 1995, **122**: 701-714.
14. Arce JS, Romero R, Solorzano P. A Case of Prolonged QT Interval and Torsades de Pointes Due to Ciprofloxacin. *Rev Esp Cardiol*, 2010, **63**: 111-112.
15. Viskin S. Torsades de Pointes. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 1999, **1**: 187-195.
16. Senol E. Siprofloksasin. *ANKEM*, 2002, **16**: 382-384.
17. Ulak G. Yeni Kinolonlar. *Turkiye Klinikleri*, 2003, **1**: 203-209.
18. U S National Library of Medicine. *Compound Summary of Ciprofloxacin*. 2005, 25 March. PubChem Open Chemistry Database (internette) 2018, 07 Temmuz. Erişim 10 Temmuz 2018.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ciprofloxacin#section=Top>.
19. Neu HC. Chemical evolution of the fluoroquinolone antimicrobial agents. *Am J Med*, 1989, **87**: 2S-9S.

20. Zhanel GG, Ennis K, Vercaigne L, Walkty A, Gin AS, Embil J, Smith H, Hoban DJ. A critical review of the fluoroquinolones: focus on respiratory infections. *Drugs*, 2002, **62**: 13-59.
21. Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother*, 1994, **33**: 685-706.
22. Bryskier A, Chantot JF. Classification and structure-activity relationships of fluoroquinolones. *Drugs*, 1995, **49**: 16-28.
23. Mizuki Y, Fujiwara I, Yamaguchi T. Pharmacokinetic interactions related to the chemical structures of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*, 1996, **37**: 41-55.
24. Davis R, Markham A, Balfour JA. Ciprofloxacin. An updated review of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability. *Drugs*, 1996, **51**: 1019-1074.
25. FDA. *Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together.* Drug Safety Communications (internet) 2016, 26 Temmuz. Erişim 10.07.2018, <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm500143.htm>.
26. Hooper DC. Quinolone mode of action. *Drugs*, 1995, **49**: 10-15.
27. Shen LL, Baranowski J, Pernet AG. Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: specificity and cooperativity of drug binding to DNA. *Biochemistry*, 1989, **28**: 3879-3885.
28. Piddock LJ, Jin YF, Ricci V, Asuquo AE. Quinolone accumulation by *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *J Antimicrob Chemother*, 1999, **43**: 61-70.
29. Bryan LE, Bedard J, Wong S, Chamberland S. Quinolone antimicrobial agents: mechanism of action and resistance development. *Clin Invest Med*, 1989, **12**: 14-19.
30. Smith JT, Lewin, C.S. Chemistry and mechanisms of action of the quinolone antibacterials, in the quinolones. *London: Academic Press*, 1988, **1**: 1.
31. Hooper DC, Wolfson JS. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *N Engl J Med*, 1991, **324**: 384-394.
32. Peng H, Mariani KJ. *Escherichia coli* topoisomerase IV. Purification, characterization, subunit structure, and subunit interactions. *J Biol Chem*, 1993, **268**: 24481-24490.
33. Brighty KE, Gootz TD. The chemistry and biological profile of trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother*, 1997, **39**: 1-14.
34. Pan XS, Fisher LM. *Streptococcus pneumoniae* DNA gyrase and topoisomerase IV: overexpression, purification, and differential inhibition by fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, **43**: 1129-1136.
35. Jorgensen JH, Weigel LM, Swenson JM, Whitney CG, Ferraro MJ, Tenover FC. Activities of clinafloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, and trovafloxacin against recent clinical isolates of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2000, **44**: 2962-2968.
36. Morrissey I, George JT. Purification of pneumococcal type II topoisomerases and inhibition by gemifloxacin and other quinolones. *J Antimicrob Chemother*, 2000, **45**: 101-106.
37. Stein GE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis*, 1996, **23**: 19-24.
38. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis*, 1998, **26**: 1-10; quiz 11-12.

39. Ambrose PG, Owens RC, Jr. New antibiotics in pulmonary and critical care medicine: focus on advanced generation quinolones and cephalosporins. *Semin Respir Crit Care Med*, 2000, **21**: 19-32.
40. Dalhoff A. Pharmacodynamics of fluoroquinolones. *J Antimicrob Chemother*, 1999, **43**: 51-59.
41. Vogelmann B, Craig WA. Kinetics of antimicrobial activity. *J Pediatr*, 1986, **108**: 835-840.
42. Pickerill KE, Paladino JA, Schentag JJ. Comparison of the fluoroquinolones based on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Pharmacotherapy*, 2000, **20**: 417-428.
43. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet*, 1995, **28**: 143-160.
44. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 1993, **37**: 1073-1081.
45. Cars O, Odenholt-Tornqvist I. The post-antibiotic sub-MIC effect in vitro and in vivo. *J Antimicrob Chemother*, 1993, **31**: 159-166.
46. Lister PD, Sanders CC. Pharmacodynamics of levofloxacin and ciprofloxacin against *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother*, 1999, **43**: 79-86.
47. FDA. *Bioterrorism and Drug Preparedness*. Emergency Preparedness (internete). 2004. Erişim 11.11.2018, <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/EmergencyPreparedness/BioterrorismandDrugPreparedness/UCM130802.pdf> . .
48. FDA. *Cipro*. 2013. Drugs at FDA (internette). 2013. Erişim 11 Kasım 2018. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/019857s062lbl.pdf.
49. Biofarma. *Cipro ürün bilgisi*. KÜB. 2014. Erişim 11 Kasım 2018. http://www.biofarma.com.tr/Images/dosya/urun-bilgisi/Cipro-400-mg-200-ml-IV-KUB-29_04_2014-v3.pdf.
50. Liu X, Ma J, Huang L, Zhu W, Yuan P, Wan R, Hong K. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2017, **96**: e8273.
51. Falagas ME, Rafailidis PI, Rosmarakis ES. Arrhythmias associated with fluoroquinolone therapy. *Int J Antimicrob Agents*, 2007, **29**: 374-379.
52. Keshavarz-Bahaghighat H, Najafil, S., Namazi, S., Rafsanjani, Z.J. A Case of Ciprofloxacin-Induced QT Prolongation and Torsade de Pointes. *J Pharm Care*, 2016, **4**: 3.
53. Justo D, Zeltser D. Torsades de pointes induced by antibiotics. *Eur J Intern Med*, 2006, **17**: 254-259.
54. Knorr JP, Moshfeghi M, Sokoloski MC. Ciprofloxacin-induced Q-T interval prolongation. *Am J Health Syst Pharm*, 2008, **65**: 547-551.
55. Flanagan MC, Mitchell ES, Haigney MC. Ciprofloxacin-induced torsade de pointes. *Int J Cardiol*, 2006, **113**: 239-241.
56. Morhaf I, Bassam O. Ciprofloxacin-induced torsade de pointes. *Am J Emerg Med*, 2012, **30**: 252 e255-259.
57. Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF. Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2006, **11**: 52-56.

58. Noel GJ, 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*, 2003, **73**: 292-303.
59. Owens RC, Jr., Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: points of interest. *Clin Infect Dis*, 2006, **43**: 1603-1611.
60. Keivanidou A, Arnaoutoglou C, Krommydas A, Papanikolaou G, Tsipses K, Chrisopoulos C, Kirpizidis C. Ciprofloxacin induced acquired long QT syndrome in a patient under class III antiarrhythmic therapy. *Cardiol J*, 2009, **16**: 172-174.
61. Bischoff U, Schmidt C, Netzer R, Pongs O. Effects of fluoroquinolones on HERG currents. *Eur J Pharmacol*, 2000, **406**: 341-343.
62. 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*, 2001, **59**: 122-126.
63. Saracoglu A, Temel HE, Ergun B, Colak O. Oxidative stress-mediated myocardiotoxicity of ciprofloxacin and ofloxacin in juvenile rats. *Drug Chem Toxicol*, 2009, **32**: 238-242.
64. Slovis C, Jenkins R. ABC of clinical electrocardiography: Conditions not primarily affecting the heart. *BMJ*, 2002, **324**: 1320-1323.
65. Demirel I, Atalan K, Çakar N. Yoğun Bakım Ünitesinde Sıvı-Elektrolit ve Asit Baz Dengesi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006, **2**: 16.
66. Çığşar G. *Potasyum metabolizması: SODYUM ve POTASYUM*. 2008, Mayıs. Acil Tıp Uzmanları Derneği (internette). Erişim 11 Kasım 2018. <http://file.atuder.org.tr/atuder.org/fileUpload/9qPdJY71aQXf.pdf>. 2008.
67. Bayır A. *Sıvı ve Elektrolit Dengesi Bozuklukları*. 2008, Mayıs. Acil Tıp Uzmanları Derneği (internette) 2008, Mayıs. Erişim 11 Kasım 2018. <http://file.atuder.org.tr/atuder.org/fileUpload/DJIUwbdGuaDl.pdf>.
68. Conn JW, Knopf RF, Nesbit RM. Clinical Characteristics of Primary Aldosteronism from an Analysis of 145 Cases. *Am J Surg*, 1964, **107**: 159-172.
69. Ozcan EE, Dural M, Gorenk B. Tips for management of arrhythmias in endocrine disorders from an European Heart Rhythm Association position paper. *Anatol J Cardiol*, 2018, **20**: 241-245.
70. Life In The Fastlane. *ECG Library*. 2018, Eylül. Life In The Fastlane (internette). 11 Kasım 2018. <https://litfl.com/ecg-library/>.
71. Yıldız Y. *Kılavuzlar ışığında hiperkalemi tedavisi*. 2016, 4 Şubat. Erişim 11 Kasım 2018. Acilci: <http://www.acilci.net/kilavuzlar-isiginda-hiperkalemi-tedavisi/>.
72. Merck & Co. *Occlusive Peripheral Arterial Disease*. The Merck Manual Home Health Handbook (intertte). 2012, March. Erişim 11 Kasım 2018. <https://www.msmanuals.com/professional/cardiovascular-disorders/peripheral-arterial-disorders/peripheral-arterial-disease>.
73. World Health Organization. *The global burden of disease*. WHO Department of Health Statistics and Informatics in the Information, Evidence and Research Cluster (inertette). 2004. Erişim 11 Kasım 2018. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
74. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med*, 2000, **109**: 315-323.
75. Reiter RJ, Tan DX. Melatonin: a novel protective agent against oxidative injury of the ischemic/reperfused heart. *Cardiovasc Res*, 2003, **58**: 10-19.

76. Sahna E, Deniz E, Aksulu HE. [Myocardial ischemia-reperfusion injury and melatonin]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2006, 6: 163-168.
77. Dinçer İ. AY, Yetkin E. Diagnosis and treatment of silent myocardial ischemia. . *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*, 2007, **19**: 8.
78. Crossman DC. The pathophysiology of myocardial ischaemia. *Heart*, 2004, 90: 576-580.
79. Pepine CJ. Is silent ischemia a treatable risk factor in patients with angina pectoris? *Circulation*, 1990, 82: III135-142.
80. Kannel WB, Abbott RD. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction. An update on the Framingham study. *N Engl J Med*, 1984, 311: 1144-1147.
81. Sheps DS, Adams KF, Hinderliter A, Price C, Bissette J, Orlando G, Margolis B, Koch G. Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 1987, 59: 523-527.
82. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation*, 2003, 108: 1263-1277.
83. Deedwania PC, Carbajal EV. Prevalence and patterns of silent myocardial ischemia during daily life in stable angina patients receiving conventional antianginal drug therapy. *Am J Cardiol*, 1990, 65: 1090-1096.
84. Cohn PF, Vetrovec GW, Nesto R, Gerber FR. The Nifedipine-Total Ischemia Awareness Program: a national survey of painful and painless myocardial ischemia including results of antiischemic therapy. *Am J Cardiol*, 1989, 63: 534-539.
85. Dubiel JP, Moczurad KW, Bryniarski L. Efficacy of a single dose of slow-release isosorbide dinitrate in the treatment of silent or painful myocardial ischemia in stable angina pectoris. *Am J Cardiol*, 1992, 69: 1156-1160.
86. van Boven AJ, Jukema JW, Zwinderman AH, Crijns HJ, Lie KI, Brusckhe AV. Reduction of transient myocardial ischemia with pravastatin in addition to the conventional treatment in patients with angina pectoris. REGRESS Study Group. *Circulation*, 1996, 94: 1503-1505.
87. Stone PH, Gibson RS, Glasser SP, DeWood MA, Parker JD, Kawanishi DT, Crawford MH, Messineo FC, Shook TL, Raby K, et al. Comparison of propranolol, diltiazem, and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. Differential effects on ambulatory ischemia, exercise performance, and anginal symptoms. The ASIS Study Group. *Circulation*, 1990, 82: 1962-1972.
88. el-Tamimi H, Davies GJ. Optimal control of myocardial ischaemia: the benefit of a fixed combination of atenolol and nifedipine in patients with chronic stable angina. *Br Heart J*, 1992, 68: 291-295.
89. Kennedy HL, Seiler SM, Sprague MK, Homan SM, Whitlock JA, Kern MJ, Vandormael MG, Barner HB, Codd JE, Willman VL. Relation of silent myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting to angiographic completeness of revascularization and long-term prognosis. *Am J Cardiol*, 1990, 65: 14-22.
90. H. A. Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Tıp Dergisi*, 2008, **35**: 4.
91. Ozcan O. EH, Yonden Z. . İskemi-Reperfüzyon Hasarı ve Oksidatif Stress İlişkisine Biyokimyasal Bakış. . *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi.*, 2015, **6**: 6.
92. Gupta RK, Patel AK, Shah N, Chaudhary AK, Jha UK, Yadav UC, Gupta PK, Pakuwal U. Oxidative stress and antioxidants in disease and cancer: a review. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15: 4405-4409.
93. Dokuyucu R, Karateke A, Gokce H, Kurt RK, Ozcan O, Ozturk S, Tas ZA, Karateke F, Duru M. Antioxidant effect of erdosteine and lipoic acid in ovarian ischemia-reperfusion injury. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 183: 23-27.

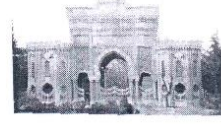
94. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med*, 1991, 11: 81-128.
95. Catala A. An overview of lipid peroxidation with emphasis in outer segments of photoreceptors and the chemiluminescence assay. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38: 1482-1495.
96. Neves LA, Almeida AP, Khosla MC, Campagnole-Santos MJ, Santos RA. Effect of angiotensin-(1-7) on reperfusion arrhythmias in isolated rat hearts. *Braz J Med Biol Res*, 1997, 30: 801-809.
97. Xiao CY, Hara A, Yuhki K, Fujino T, Ma H, Okada Y, Takahata O, Yamada T, Murata T, Narumiya S, Ushikubi F. Roles of prostaglandin I(2) and thromboxane A(2) in cardiac ischemia-reperfusion injury: a study using mice lacking their respective receptors. *Circulation*, 2001, 104: 2210-2215.
98. Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68: 1898-1904.
99. Moens AL, Claeys MJ, Timmermans JP, Vrints CJ. Myocardial ischemia/reperfusion-injury, a clinical view on a complex pathophysiological process. *Int J Cardiol*, 2005, 100: 179-190.
100. Piper HM, Meuter K, Schafer C. Cellular mechanisms of ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75: S644-648.
101. Kloner RA, Arimie RB, Kay GL, Cannom D, Matthews R, Bhandari A, Shook T, Pollick C, Burstein S. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis*, 2001, 12: 349-356.
102. Kaeffer N, Richard V, Francois A, Lallemand F, Henry JP, Thuillez C. Preconditioning prevents chronic reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction in rats. *Am J Physiol*, 1996, 271: H842-849.
103. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia-reperfusion. *Cardiovasc Res*, 1996, 32: 743-751.
104. Darsee JR, Kloner RA. The no reflow phenomenon: a time-limiting factor for reperfusion after coronary occlusion? *Am J Cardiol*, 1980, 46: 800-806.
105. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, Maroko PR, DeBoer LW, Braunwald E. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*, 1980, 62: 945-952.
106. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 2000, 101: 2981-2988.
107. Mann JM, Roberts WC. Rupture of the left ventricular free wall during acute myocardial infarction: analysis of 138 necropsy patients and comparison with 50 necropsy patients with acute myocardial infarction without rupture. *Am J Cardiol*, 1988, 62: 847-859.
108. Skrzypiec-Spring M, Grotthus B, Szelag A, Schulz R. Isolated heart perfusion according to Langendorff---still viable in the new millennium. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2007, 55: 113-126.
109. Süzer Ö. Langendorff İzole Kalp Preparatları ve Kullandığımız Çalışma Modelleri. . *Türk Farmakoloji Derneği Yayınları*, 1997, 114: 40-47.
110. Bell RM, Mocanu MM, Yellon DM. Retrograde heart perfusion: the Langendorff technique of isolated heart perfusion. *J Mol Cell Cardiol*, 2011, 50: 940-950.
111. Süzer Ö. İzole Sıçan Kalbinde Perfüzyon Aritmileri. . *Türk Farmakoloji Derneği Yayınları*, 1994, 6: 69-72.

112. Hagiwara T, Satoh S, Kasai Y, Takasuna K. A comparative study of the fluoroquinolone antibacterial agents on the action potential duration in guinea pig ventricular myocardia. *Jpn J Pharmacol*, 2001, 87: 231-234.
113. Daya SK, Gowda RM, Khan IA. Ciprofloxacin- and hypocalcemia-induced torsade de pointes triggered by hemodialysis. *Am J Ther*, 2004, 11: 77-79.
114. Letsas KP, Sideris A, Kounas SP, Efremidis M, Korantzopoulos P, Kardaras F. Drug-induced QT interval prolongation after ciprofloxacin administration in a patient receiving olanzapine. *Int J Cardiol*, 2006, 109: 273-274.
115. Heemskerck C, Woldman E, Pereboom M, Van der Hoeven R, Mantel-Teeuwisse A, Van Gemeren C, Becker ML. Ciprofloxacin does not Prolong the QTc Interval: A Clinical Study in ICU Patients and Review of the Literature. *J Pharm Pharm Sci*, 2017, 20: 360-364.
116. Katritsis D, Camm AJ. Quinolones: cardioprotective or cardiotoxic. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003, 26: 2317-2320.
117. Moffett BS, Valdes SO, Kim JJ. Possible digoxin toxicity associated with concomitant ciprofloxacin therapy. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35: 673-676.
118. Patmore L, Fraser S, Mair D, Templeton A. Effects of sparfloxacin, grepafloxacin, moxifloxacin, and ciprofloxacin on cardiac action potential duration. *Eur J Pharmacol*, 2000, 406: 449-452.
119. Mori K, Maru C, Takasuna K. Characterization of histamine release induced by fluoroquinolone antibacterial agents in-vivo and in-vitro. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52: 577-584.
120. Furuhashi K, Hayakawa H, Soumi K, Arai H, Watanabe Y, Narita H. Histamine-releasing properties of T-3762, a novel fluoroquinolone antimicrobial agent in intravenous use. I. Effects of doses and infusion rate on blood pressure, heart rate and plasma histamine concentration. *Biol Pharm Bull*, 1998, 21: 456-460.
121. Ghaffari MS, Parsamehr R. The effects of intravenous ciprofloxacin on the electrocardiogram of healthy dogs. *Vet Res Commun*, 2009, 33: 987-990.
122. Matsuo K, Fujiwara K, Omuro N, Kimura I, Kobayashi K, Yoshio T, Takahara A. Effects of the fluoroquinolone antibacterial drug ciprofloxacin on ventricular repolarization in the halothane-anesthetized Guinea pig. *J Pharmacol Sci*, 2013, 122: 205-212.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2015/ 47

04/06/2015

Sayın: Prof. Dr. Öner SÜZER
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Karar No :2015/ 47

Başvuru :21.05.2015

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen, **Eczacı A. Hande ERDAL ARSLAN**'a ait "İntakt ve İskemi/Reperfüzyon Hasarına Uğramış İzole Sıçan Kalplerinde Siprofloksasinin, Farklı Potasyum Konsantrasyonlarında Elektrofizyolojik ve Fonksiyonel Parametrelere Doza Bağlı Etkileri" isimli projenin Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	56
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi		Ağustos 2015/Eylül 2016

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIK
Üye

Prof. Dr. Ufuk ÇAKATAY
Üye

Doç. Dr. Alper OKYAR
Üye

Doç. Dr. İlhan İLKILIÇ
Üye

Yard. Doç. Dr. Altan ARMUTAK
Üye

Uzm. Vet. Hek. Fatma TEKELİ

Üye

Dr. Burak OLGUN
Mak. Yük. Müh.

Üye

Avukat Selma DEMİR

Üye

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

İNTAKT VE İSKEMİ REPERFÜZYON HASARINA UĞRAMIŞ
İZOLE SIÇAN KALPLERİNDE SİPROFLOKSASİN FARKLI
POTASYUM DÜZEYLERİNDE ELEKTROFİZYOLOJİK VE
FONKSİYONEL PARAMETRELERE DOZA BAĞLI ETKİLERİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **13**
BENZERLİK ENDEKSİ

% **12**
İNTERNET
KAYNAKLARI

% **5**
YAYINLAR

% **3**
ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.resusitasyon.com İnternet Kaynağı	% 2
2	www.diclemedj.org İnternet Kaynağı	% 2
3	www.acilci.net İnternet Kaynağı	% 1
4	www.mkumedicaljournal.com İnternet Kaynağı	% 1
5	Submitted to Uludag University Öğrenci Ödevi	% 1
6	www.foamem.com İnternet Kaynağı	% 1
7	www.ctf.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
8	acikerisim.dicle.edu.tr	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ayşe Hande	Soyadı	Erdal Arslan
Doğ.Yeri	Konya	Doğ.Tar.	27/01/1985
Uyruğu	TC	TC Kim No	68686193478
Email	hande_erdal@hotmail.com	Tel	05395562277

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora	İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	
Yük.Lis.	İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	2012
Lisans	Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2008
Lise	Konya Karatay Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
		-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	İyi	66.250	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	80.939	78.751	63.047

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
Biopac Student Lab (BSL)	Çok iyi
End Note X8	Çok iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri:

İyi Klinik Uygulamaları Sertifika Programı - AkademikA- Sanofi Aventis ve Sağlık Bakanlığı (21/11/2009)

Medikal and Publication Writing Certificate - (Prescription Pharma Support- Abdi İbrahim) (22/01/2011)

Türk Farmakoloji Derneği 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi. Antalya, TÜRKİYE – *Elektrikle Uyarılan İzole Sıçan Atriyum Şeritlerinde 4-Aminopirid'in (4-AP) İnotropik Etkilerinde Ca²⁺ ve Sarkoplazmik Retikulumun Rolü*. Poster Sunumu (Kasım 2013)

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Modern – Çağdaş Sanat, Sinema, Klasik Batı Edebiyatı, Wado Ryu karate, Scuba Diving, Yoga.