



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARELERDE SODYUM KANAL BLOKAJINA BAĞLI OLUŞAN
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK DEĞİŞİKLİKLERİN SPEKTRAL GÜÇ
YOĞUNLUĞU ANALİZİ**

HAZIRLAYAN: AYŞEGÜL GEMİCİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MUSTAFA ÖZBEK

MANİSA-2019



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**FARELERDE NA- KANAL BLOKAJINA BAĞLI OLUŞAN
ELEKTROKARDİYOĞRAFİK DEĞİŞİKLİKLERİN SPEKTRAL GÜÇ
YOĞUNLUĞU ANALİZİ**

AYŞEGÜL GEMİCİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. MUSTAFA ÖZBEK

TEZ SAVUNMA SINAVI JÜRİ ÜYELERİ

Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK	(Tez Danışmanı)
Prof. Dr. Necip KUTLU	(Jüri Üyesi)
Prof. Dr. Ahmet KOYU	(Jüri Üyesi)

MANİSA-2019

T.C
YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
ULUSAL TEZ MERKEZİ

TEZ VERİ GİRİŞ FORMU

Referans No	10273414
Yazar Adı / Soyadı	AYŞEGÜL GEMİCİ
T.C.Kimlik No	24077143996
Telefon	5056009251
E-Posta	aysglgmc@gmail.com
Tezin Dili	Türkçe
Tezin Özgün Adı	FARELERDE Na- KANAL BLOKAJINA BAĞLI OLUŞAN ELEKTROKARDİYOĞRAFİK DEĞİŞİKLİKLERİN SPEKTRAL GÜÇ YOĞUNLUĞU ANALİZİ
Tezin Tercümesi	Spectral Power Density Analysis Of Electrocardiographic Changes Due To Na- Channel Blockade In Mice
Konu	Fizyoloji = Physiology
Üniversite	Manisa Celal Bayar Üniversitesi
Enstitü / Hastane	Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Fizyoloji Anabilim Dalı
Bilim Dalı	
Tez Türü	Yüksek Lisans
Yılı	2019
Sayfa	67
Tez Danışmanları	PROF. DR. MUSTAFA ÖZBEK DOÇ. DR. TAMER ZEREN
Dizin Terimleri	
Önerilen Dizin Terimleri	

01.08.2019

İmza:.....



**FARELERDE Na- KANAL BLOKAJINA BAĞLI OLUŞAN
ELEKTROKARDİYOGRFİK DEĞİŞİKLİKLERİN SPEKTRAL GÜÇ
YOĞUNLUĞU ANALİZİ**

Öğrenci: Ayşegül GEMİCİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

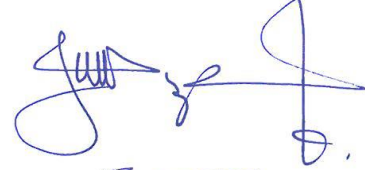
İkinci Tez Danışman: Doç. Dr. Tamer ZEREN

Bu tez çalışması 04.07.2019 tarihinde jürimiz tarafından “FİZYOLOJİ Programı”
’nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK
(MCBÜ Tıp Fakültesi)



Üye : Prof. Dr. Necip KUTLU
(MCBÜ Tıp Fakültesi)



Üye: Prof. Dr. Ahmet KOYU
(İKÇÜ Tıp Fakültesi)



Bu tez, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim
Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından başarılı
bulunmuştur.

40.1.09 2019

Prof. Dr. Bîlal-i Habeş GÜMÜŞ
Enstitü Müdürü V.



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından, veri toplanması ve yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla 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.

Ayşegül GEMİCİ



TEŞEKKÜR

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına ve Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Tez çalışmam süresince bilgilerini, tecrübelerini ve desteğini hiç esirgemeyen, her sorumu sabır ve özveriyle yanıtlayan Sayın Hocam Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK' e

Fizyoloji Yüksek Lisans Eğitimimde katkılarından dolayı bölüm hocalarım Sayın Prof. Dr. Necip KUTLU ve Sayın Prof. Dr. Nuran EKERBİÇER' e

Araştırmamın deney aşamasında beni hiç yalnız bırakmayan, deneyim ve bilgisini her zaman cömertlikle paylaşan öz ağabeyim gibi sevdiğim Öğr. Gör. H. Fehmi ÖZEL' e

Yüksek lisansa başladığım ilk günden beri sevgi, dostluk ve yardımlarını hiç esirgemeyen, iyi ve kötü günlerimde hep yanımda olan dostlarım Arş. Gör. Şüheda ALPAY ve Arş. Gör. Beste MENTEŞE' ye

Yüksek lisansa başlamama vesile olan, lisans döneminden beri tanıdığım sevgili arkadaşım Arş. Gör. Hasan KAZDAĞLI' ya

Disiplin ve çalışkanlığını örnek aldığım, bana farklı bakış açıları kazandırdığına inandığım sevgili arkadaşım Merve TEMEL' e

Tüm Fizyoloji Anabilim Dalı ailesine

Hayat boyu desteklerini hiç esirgemeyen, onların çocuğu olduğum için gurur duyduğum, seçme şansım olsaydı yine seçeceğim canımdan çok sevdiğim annem ve babama

Hayatıma girdikten sonra her şeyin anlam kazanmasını sağlayan, her umutsuzluğa kapıldığımda enerjisi ve sevgisi sayesinde umut dolu hissettiğim, evladım olarak gördüğüm yeğenim Mehmet Eymen GEMİCİ'ye

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM

Ayşegül GEMİCİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
RESİM DİZİNİ	ix
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	x
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY	2
3. GİRİŞ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. KALBİN GENEL ANATOMİSİ	5
4.2. KALBİN İLETİ SİSTEMİ	6
4.3. KALP HÜCRELERİNDE AKSİYON POTANSİYELLERİ	8
4.3.1. Refrakter Dönem	11
4.3.2. Ya Hep Ya Hiç Kanunu	12
4.4. ELEKTROKARDİYOĞRAFİ	12
4.4.1. Einthoven Üçgeni.....	13
4.4.2. Standart Bipolar Ekstremitte Derivasyonları	14
4.4.3. Unipolar Derivasyonlar	14
4.4.4. EKG Dalgaları.....	15
4.4.5. EKG Aralıkları	15
4.5. ARİTMİ	16
4.6. ANTİ-ARİTMİK İLAÇLAR VE SINIFLANDIRILMASI	17
4.6.1. Sınıf I Anti-Aritmik İlaçlar	17
4.6.2. Sınıf II Anti-Aritmik İlaçlar	19
4.6.3. Sınıf III Anti-Aritmik İlaçlar.....	19
4.6.4. Sınıf IV Anti-Aritmik İlaçlar	19
4.6.5. Diğer Anti-Aritmik İlaçlar	20
4.7. TEZ ÇALIŞMASINDA ETKİLERİ ARAŞTIRILAN ANTİ-ARİTMİK İLAÇLAR	21
4.7.1. Kinidin'in Farmakolojik Özellikleri	21

4.7.2. Lidokain'in Farmakolojik Özellikleri	22
4.7.3. Flekainid'in Farmakolojik Özellikleri.....	22
4.8. FOURIER ANALİZİ	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM	25
5.1. DENEY HAYVANLARI VE ANESTEZİ	25
5.2. ANTI-ARİTMİK İLAÇLARIN HAZIRLANMASI VE DOZLARI.....	25
5.2.1. Kinidin Hazırlanışı	25
5.2.2. Flekainid Hazırlanışı	26
5.2.3. Lidokain Hazırlanışı.....	26
5.3. EKG KAYDI VE EKG BULGULARININ ELDE EDİLMESİ.....	26
5.4. SPEKTRAL GÜÇ YOĞUNLUĞU ANALİZLERİNİN YAPILMASI.....	27
5.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	28
6. BULGULAR.....	29
6.1. EKG BULGULARI	29
6.2. EKG KAYITLARININ GÜÇ YOĞUNLUĞU ANALİZİ	33
6.2.1. Kontrol Grubu EKG Kayıtlarında Güç Yoğunluğu Analizleri	33
6.2.2. Kinidin Grubu EKG Kayıtlarında Güç Yoğunluğu Analizleri	35
6.2.3. Lidokain Grubu EKG Kayıtlarında Güç Yoğunluğu Analizleri	36
6.2.4. Flekainid Grubu EKG Kayıtlarında Güç Yoğunluğu Analizleri	37
Şekil 6.4. Pre-drug (üst) ve Post-drug (alt) lidokain grubunun FFT dönüşümü ile elde edilen PSD sonucu.....	4
7. TARTIŞMA	41
7.1. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANESTEZİK VE ANTI-ARİTMİKLERİN EKG ÜZERİNE BİLİNER VE BULUNAN ETKİLERİ.....	41
7.1.1. Na-Pentobarbital	41
7.1.2. Kinidin	42
7.1.3. Lidokain	42
7.1.4. Flekainid.....	43
7.2. EKG KAYITLARINDA SPEKTRAL GÜÇ YOĞUNLUĞU ANALİZİLERİ..	44
8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	47
9. KAYNAKÇA.....	49

TABLO DİZİNİ

Tablo 4.1. Standart Bipolar Ekstremitte Derivasyonları	14
Tablo 4.2. Anti-aritmik ilaçların sınıflandırılması	21
Tablo 6.1. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “PR” intervali üzerine etkileri	31
Tablo 6.2. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QRS” intervali üzerine etkileri	31
Tablo 6.3. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QJ” intervali üzerine etkileri	32
Tablo 6.4. Anti-aritmik ilaçların PSD analizleri üzerine etkisi.	38
Tablo 6.5. Anti-aritmik ilaçların PSD analizlerinin frekans bandı alanları üzerine etkisi.	39

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 4.1. Kalbin Genel Anatomisi	6
Şekil 4.2. Kalbin İleti Sistemi	7
Şekil 4.3. Kalbin farklı bölgelerine ait aksiyon potansiyelleri.....	9
Şekil 4.4. 1. Miyokard aksiyon potansiyeli fazları.....	10
Şekil 4.5. EKG dalgası bileşenleri	13
Şekil 4.6. Einthoven üçgeni.....	14
Şekil 4.7. Sınıf I anti-aritmiklerin miyokard aksiyon potansiyeli ve EKG üzerine etkileri.....	19
Şekil 6.1. Flekainid grubuna ait Pre-drug (yukarı) ve Post drug (aşağı) EKG intervalleri/parametreleri ölçümü.	30
Şekil 6.2. Kontrol grubundaki ilaç öncesi ve ilaç sonrasına (pre-drug, post-drug) ait “D1” ve“Z” derivasyonu EKG kayıtlarının, FFT dönüşümü ile elde edilen PSD analizi sonucunu gösteren örnek bir analiz.	34
Şekil 6.3. Pre-drug (üst) ve Post-drug (alt) kinidin grubunun FFT dönüşümü ile elde edilen PSD sonucu	35
Şekil 6.4. Pre-drug (üst) ve Post-drug (alt) lidokain grubunun FFT dönüşümü ile elde edilen PSD sonucu	362
Şekil 6.5. Pre-drug (üst) ve Post-drug (alt) flekainid grubunun FFT dönüşümü ile elde edilen PSD sonucu.....	44

RESİM DİZİNİ

Resim 5.1. EKG kaydı için elektrotların pozisyonu	27
Resim 5.2. EKG kaydının LabChart 7 ile alınan ham (işlenmemiş) power spektrum görüntüsü.....	28



KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

AV	: Atriyoventrikül
aVF	: Yükseltilmiş unipolar sol bacak derivasyonu
aVL	: Yükseltilmiş unipolar sol kol derivasyonu
aVR	: Yükseltilmiş unipolar sağ kol derivasyonu
Ca⁺²	: Kalsiyum iyonu
Cl⁻	: Klor İyonu
CO₂	: Karbondioksit
EKG	: Elektrokardiyografi
FFT	: Hızlı Fourier Dönüşümü
g	: Gram
HF	: Yüksek Frekans
i.m	: İntramuskuler
i.p	: İntraperitoneal
i.v	: İntravenöz
K⁺	: Potasyum iyonu
kg	: Kilogram
LF	: Düşük Frekans
MF	: Orta Frekans
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
ms	: Milisaniye
mV	: Milivolt
Na/K ATPaz	: Sodyum/Potasyum ATPaz
Na⁺	: Sodyum iyonu
O₂	: Oksijen
PSD	: Spektral Güç Yoğunluğu
QTc	: Düzeltilmiş QT değeri
s	: Saniye
SA	: Sinoatriyal
SF	: Serum fizyolojik

Başlık: Farelerde Na- Kanal Blokajına Bağlı Oluşan Elektrokardiyografik Değişikliklerin Spektral Güç Yoğunluğu Analizi

Öğrencinin adı: Ayşegül GEMİCİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, anestezi altında sınıf Ia,b,c antiaritmik ilaçlar uygulanmış farelerin EKG kayıtlarının spektral güç yoğunluğu analizini yapmaktır. İlaçların etkin dozlara ulaştığından emin olmak için EKG dalgaları veya zaman aralıkları ölçüldü.

Gereç ve Yöntem: 32 adet BALB/C cinsi erkek fare (4-6 aylık, 25-30 g ağırlığında) intraperitonel (i.p) (75 mg/kg) olarak uygulanan Na-pentobarbital ile anestezi altına alındı. İlaça göre dört grup oluşturuldu: Kontrol (SF), Kinidin (50 mg / kg), Lidokain (30 mg / kg) ve Flecainide (20 mg / kg). İki kanallı EKG sinyalleri, DI ("lead I") ve "Z" derivasyonu olarak kaydedildi. EKG dalgalarının spektral güç yoğunluğu analizi (PSD), Z derivasyonu kullanılarak yapıldı. (LabChart 7-ADInstruments).

Bulgular: Kinidin, PR aralığını, QRS kompleksini ve QJ aralığını arttırdı. Lidokain, PR aralığını etkilemedi, fakat QRS süresini artırdı ve QJ aralığını kısalttı. Flekainid PR aralığını ve QRS kompleksinin süresini ve QJ aralığını önemli ölçüde arttırdı. Bu Sınıf Ia, b ve c ilaçlarının tümü, PSD analizinde yüksek frekans bandının (120-300 Hz) gücünü azaltmıştır. Ancak, yüksekliği frekans bandının gücündeki en belirgin düşüş Flekainid ile elde edildi

Sonuçlar: İlk olarak Kinidin, Lidokain ve Flekainid'in çeşitli EKG parametreleri üzerindeki çeşitli etkileri anestezi altındaki farelerde gösterilmiştir. PSD analizlerinde, bu ilaçların tümü, yüksek frekans bandı olarak tanımlanan 120-300 Hz aralığındaki gücü önemli ölçüde azaltmıştır.

Anahtar kelimeler: Fare, EKG, Sınıf I Anti-aritmikler, Kinidin, Flekainid, Lidokain, Spektral Güç Yoğunluğu Analizi, Hızlı Fourier Dönüşümü

Title: Power Spectrum Density Analysis of Electrocardiographic changes induced by Na⁺-Channel Blockers in mice

Student:: Ayşegül GEMİCİ

Advisor:: Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

Department:: Department of Physiology

2. SUMMARY

Aim: The aim of this study was to perform power spectrum density (PSD) analyse of ECG of anesthetized mice recieved Class Ia, b, and c antiarrhythmics drugs. The waves/time intervals of ECG waves were measured to ensure that the efective dosages was reached.

Material and Method: 32 male BALB/C mice (4-6-month, weightg 25-30 g) were anesthetized using Na-pentobarbital administered intraperitoneally (i.p) (75 mg/kg). Four groups were formed according to drug: Control (SF), Quinidine (50 mg/kg), Lidocaine (30 mg/kg), and Flecainide (20 mg/kg). Two-channel ECG signals, DI (“lead I”) and “Z” derivations, were recorded. The spectral power density analysis (PSD) of the ECG waves was performed using Z derivation (LabChart 7-ADInstruments).

Findings/Results: The quinidine increased PR interval, QRS complex and QJ interval. Lidocaine did not affect PR interval but increased QRS duration and shortened QJ interval. Flecainide significantly increased PR interval and QRS complex duration as well as and QJ interval. All of these class Ia, b, and c drugs decresed power of high frequency band (120-300 Hz) in PSD analysis. But the most markedly decrease in the power of high frequency band was observed due to Flecainide.

Conlusion: Firstly effects of Quinidine, Lidocaine and Flekainide on various ECG parameters are demonstrated in anesthetized mice. In PSD analyzes, all of these drugs have significantly decreased power at the range of 120-300 Hz, defined as high frequency band.

Keywords: Mice, ECG, Class-I antiarrhythmics, Quinidine, Lidocaine, Flecainide, Spectral power density analysis, Fast Fourier Transform

3. GİRİŞ

1900' lü yılların başında Hollandalı fizyolog Willem Einthoven ilk elektrokardiyografi cihazını bir galvanometreden geliştirdi. Galvanometreye bir yükseltici bağlayarak sinyalleri güçlendirdi ve köpeğinin EKG'lerini çekti. Matematiksel olarak elektrik sinyallerindeki parazitleri ayrıştırarak 5 farklı faz belirledi ve bunları P,Q,R,S,T olarak adlandırdı. P atriyum kasılması, QRS ventrikül kasılması, T ventrikül gevşemesi esnasındaki sinyallerdir.

Kalp kasılıp gevşerken meydana gelen elektriksel değişikliklerin deri üzerine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedildiği çıktıya elektrokardiyogram denir. Elektrokardiyogram bize kalbin ritim ve iletim bozukluğu, koroner yetmezliği, enfarktüs tanısı, kalp duvarında kalınlaşma gibi birçok kardiyovasküler hastalıklar hakkında fikir verir. En sık karşılaşılan kardiyovasküler hastalıkların başında ise aritmiler gelmektedir. Aritmilerin tedavisinde anti-aritmik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar kalpteki aksiyon potansiyeli üzerindeki etkilerine göre; sodyum kanallarını bloke edenler (Sınıf I) , beta adrenerjik blokerler (Sınıf II), potasyum kanallarını bloke edenler (Sınıf III), kalsiyum kanallarını bloke edenler (Sınıf IV) olarak 4 gruba ayrılmaktadırlar.

Sodyum kanal blokerlerinin ayırt edici özellikleri kalp hücrelerinde gerçekleşen aksiyon potansiyelinin faz 0'da hücre içine sodyum girişini yavaşlatmalarıdır. Bunun gibi ikincil etkilere dayanarak sodyum kanal blokerleri kendi içinde üç gruba ayrılmışlardır. Kinidin, prokainamid, dizopramit sınıf Ia antiaritmiklerdendir. Sınıf Ib ilaçlar olan lidokain, meksiletin ve aprindin sınıf Ia ilaçların aksine aksiyon potansiyeli süresine çok az etki ederler. Son olarak sınıf Ic' ye dahil olan flekainit, lorkainit, propafenon ve enkainit purkinje liflerinin ve ventriküler myokard hücrelerinin depolarizasyon hızını azaltıp iletimi yavaşlatırlar.

Yukarıda belirtilen ilaçlarla yapılan çalışmalara göre; Na-Kanal blokeri anti-aritmikler aksiyon potansiyelinin yükselme hızını yavaşlatır ve aksiyon potansiyelinin süresini uzatır. Bu etki EKG üzerine QRS periyodunun süresini uzatıp buna ek olarak

QT aralığını da değiştirmek olarak yansır. Sınıf Ia anti-aritmiklerinden olan kinidin PR ve QTc aralıklarının uzatır, QRS süresinin ve T dalgasının genişlemesini doz bağımlı şekilde gerçekleştirir. Sınıf Ib grubundan lidokain sodyum kanallarını bloke ederek QRS süresini etkilemez ancak QT aralığını azaltır. Sınıf Ic anti-aritmiklerinden flekainid hem normal hem de iskemik miyokarda sodyum ve potasyum kanallarını bloke ederek QRS süresini uzatır ve QT aralığını etkilemez (Stokoe ve ark, 2007).

Yukarıdaki tüm değerlendirmeler “klasik EKG interval ölçümü” ne dayanan değerlendirmelerdir. Benzer değerlendirmeler fare EKG si içinde yapılabilir. Fakat Na-kanal blokerlerinin etkisini daha detaylı değerlendirebilmek için Klasik EKG ölçümlerine ilaveten Hızlı Fourier Dönüşümleriyle (Fast Fourier Transform, FFT) farelerin EKG verilerini analiz edebilir. Bu dönüşüm titreşim analizinde kullanılan istatistiğe dayalı matematiksel bir işlemdir ve karışık sinyal yumaklarını ayrıştırır ve her bir frekans bandının gücü gibi parametreler hakkında bilgi verir (Fernandes 2018).

Deney hayvanlarının ağrıyı hissetmesine engel olurken diğer yandan da araştırmacının güvenliğini de sağlamak amacıyla anestezi madde kullanılabilir. Ancak kullanılan bu maddenin EKG üzerine bir etkisi olacağı su götürmez bir gerçektir. Anestezi madde olan Na-Pentobarbitalin küçük deney hayvanlarında EKG verilerine bakıldığında kalp üzerine sedatif etkisi olduğu görülmüştür (Murakami ve ark. 2014).

Bu çalışmada sınıf I grubu anti-aritmik ilaçların elektrokardiyografik (EKG) etkisini Na- pentobarbital ile anestezi edilmiş sağlıklı erkek farelerde ileri sayısal bilgisayar analizleri uygulayarak araştırmaktır. Sözü edilen analizler ile EKG dalgalarının spektral güç yoğunluğu analizi (PSD) yapılacaktır yani EKG dalgalarının frekanslarına göre ayrıştırarak elde edilen spektrumların incelenmesi amaçlanmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

Kapalı bir ağ sistemi içinde kanın tüm vücuda dağıldığı yer kardiyovasküler sistemdir. Bu sistem kanı vücuda pompalayan kalp ve organlara iletilmesini sağlayan damarlardan oluşur. Kardiyovasküler sistemin görevi kan damarları aracılığıyla oksijeni (O₂) ve bağırsaklarda emilen besin maddelerini dokulara iletir. Metabolizma sonucu oluşan artık maddelerin ve karbondioksitin (CO₂) dokulardan uzaklaştırılmasını sağlar.

Kalp aslında iki ayrı pompadan oluşur. Akciğerlere kan pompalayan sağ kalp ve periferdeki organlara kan pompalayan sol kalp. İkisinde ayrı ayrı bir atriyum ve bir ventrikülden oluşan iki bölmeli bir atım pompasıdır (Widmaier, 2014).

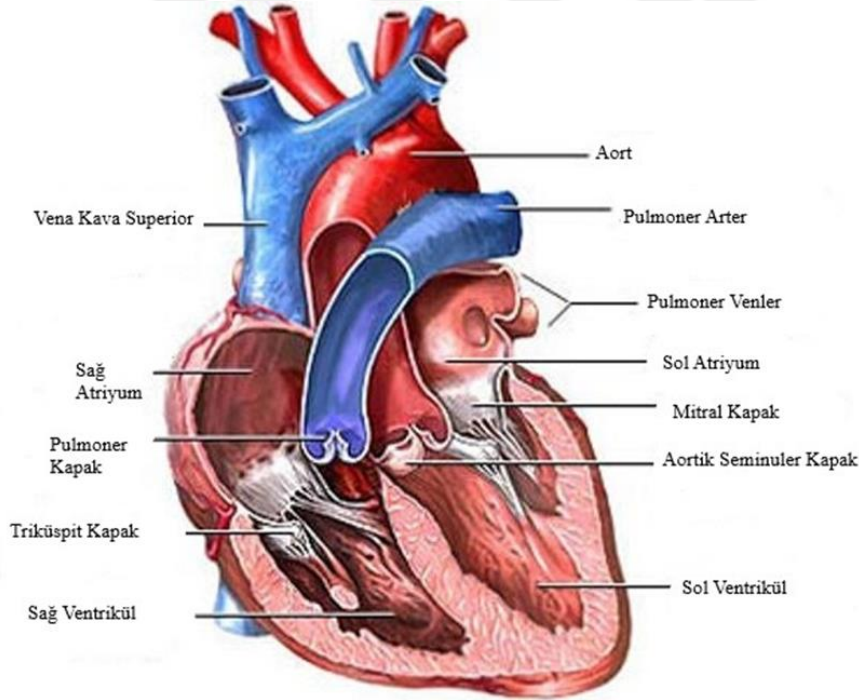
Kalp kasının kasılması için elektriksel bir uyarıya ihtiyacı vardır. Bunu kalbin otonomik sinir sistemi denetler. Kalp sahip olduğu özel bir mekanizma sayesinde ritmik uyarılar oluşturabilir. Bunu yapan şey ise tüm kalp kası boyunca iletilebilen aksiyon potansiyelleridir. Vücut sıvıları iyi iletken olduğu için aksiyom potansiyellerinin cebirsel toplamını temsil eden potansiyeldeki dalgalanmalar hücre dışından kaydedilebilir. Buna elektrokardiyogram denir. Kalpte olup biten elektriksel olayları değerlendirmede kullanılan önemli bir araçtır (Ganong, 2013).

EKG kayıtları atriyum ve ventrikül myokard hücrelerinin individüel aksiyon potansiyellerinin elektrotların kalbi görüş açısına göre değişen toplamını gösterir. Antiaritmik ilaçlar myokard ve purkinje hücrelerinin individüel aksiyon potansiyellerinin belirli fazlarını, atriyoventriküler iletimi ve ventrikül içi iletimi değiştirmelerinden dolayı EKG’de bunlara uyan ve segmentlerde değişmeye sebep olur (Ganong, 2013).

4.1. KALBİN GENEL ANATOMİSİ

Şekil 4.1’de görüldüğü gibi kalp sağda ve solda birer atriyum (kulakçık) ve birer ventrikül (karıncık) olmak üzere dört odacıktan oluşur. Sağdaki kulakçık ve karıncık

arasında triküspit adı verilen bir kapak, soldaki kulakçık ve karıncık arasında ise mitral kapak adı verilen kapaklar kalbin odacıklarını birbirinden ayırır. Kalbin sol ventrikülerinden tüm vücuda oksijenlenmiş kanı taşıyan ve insanın en büyük atardamarı olan aort damarı çıkar. Sol ventrikül ile aort arasında üç yaprakçıklı aort kapağı vardır. Yine solda olduğu gibi sağ ventrikülden akciğerlere oksijenlenmemiş kanı getiren pulmoner damar çıkar. Sağ ventrikül ile pulmoner damar arasındada üç yaprakçıklı pulmoner kapak denen bir kapak vardır. Kalbin sağ atriyumuna tüm vücuttan gelen kanı toplayan damarlar vena kava inferior ve vena kava superior açılır. Bu kan akciğer pulmoner arteri ile sağ ventrikül tarafından akciğere pompalanır. Kalp perikard denilen koruyucu bir fibröz kese içinde göğüs kafesi içine yerleşmiştir. Kalbi sıkıca saran fibröz bir diğer katmanda epikard adını alır. Kalbin duvarını oluşturan miyokard kalp kas hücrelerinden meydana gelmiştir (Açıkel, 2013).

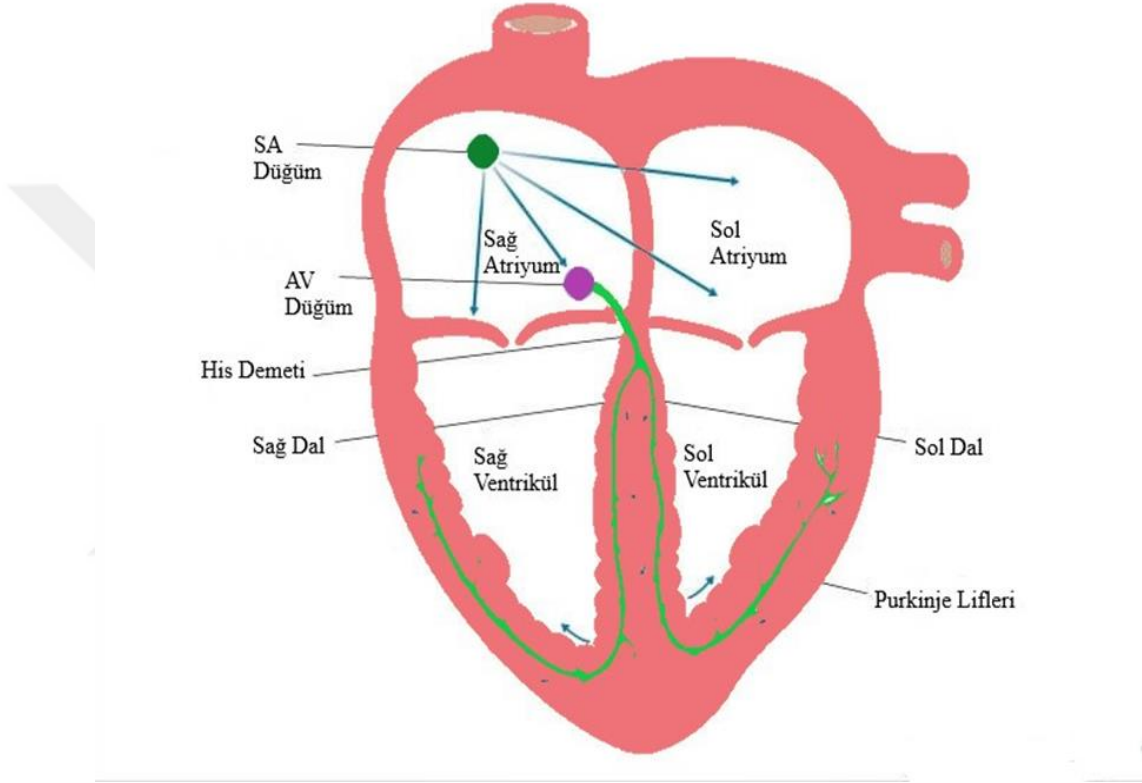


Şekil 4.1. Kalbin Genel Anatomisi

4.2. KALBİN İLETİ SİSTEMİ

Kalp periyodik olarak uyarı çıkaran ve bu uyarıyı bütün kalbe iletebilen özelleşmiş hücrelerden oluşan uyarı ve ileti sistemine sahiptir. Bunlar şekil 4.2. de de görüldüğü

üzere; normal uyarıların çıktığı sinoatriyal düğüm (SA), uyarıların SA düğümünden atriyoventriküler düğümüne (AV) ve sol atriyuma gönderildiği internodal yollar, uyarıların atriyumlardan ventriküllere geçerken gecikmeye uğradığı AV düğüm, uyarıları atriyumlardan ventriküllere ileten his demeti, uyarıları ventrikül boyunca ileten purkinje lifleridir (Widmaier, 2014).



Şekil 4.2. Kalbin İleti Sistemi

Kalp kası hücreleri otoritmisite özelliğine sahiptir. Ancak bu özelliği en fazla taşıyan sinoatriyal düğümdür. SA düğüm superior vena cava' nın sağ atriyumla birleştiği yerde perikardın alt tarafında yer alır. Burada meydana gelen elektriksel değişiklik öncelikle atriyumlara iletilir. İletilen elektriksel potansiyel atriyumlarda bir kasılma meydana getirir ve bu potansiyel atriyoventriküler düğümüne iletilir. AV düğümüne gelen iletim bir süre gecikmeye uğrar. Bu gecikmeyle kalp atriyumların uyarılıp kasılması ve ventriküllerin kasılması için zaman kazanmış olur. Böylelikle, kan boş ventriküllere dolduktan sonra ventriküler kasılır. Uyarı, AV düğümünden sonra His demeti aracılığı ile apekse ulaşır. His demetinin sağ ve sol dalları apekten sonra, kalp kası içerisinde kalbin üst tarafına doğru uzanır ve daha ince dallara ayrılarak ventriküllerin uyarı almasından

sorumlu olan Purkinje sistemini oluşturur. Bu elektriksel dalganın tüm ventrikül boyunca iletilmesinden sonra çok kuvvetli bir kasılma ile ventriküllerde bulunan kanın güçlü bir şekilde pompalanması sağlanmaktadır (Guyton, 2016).

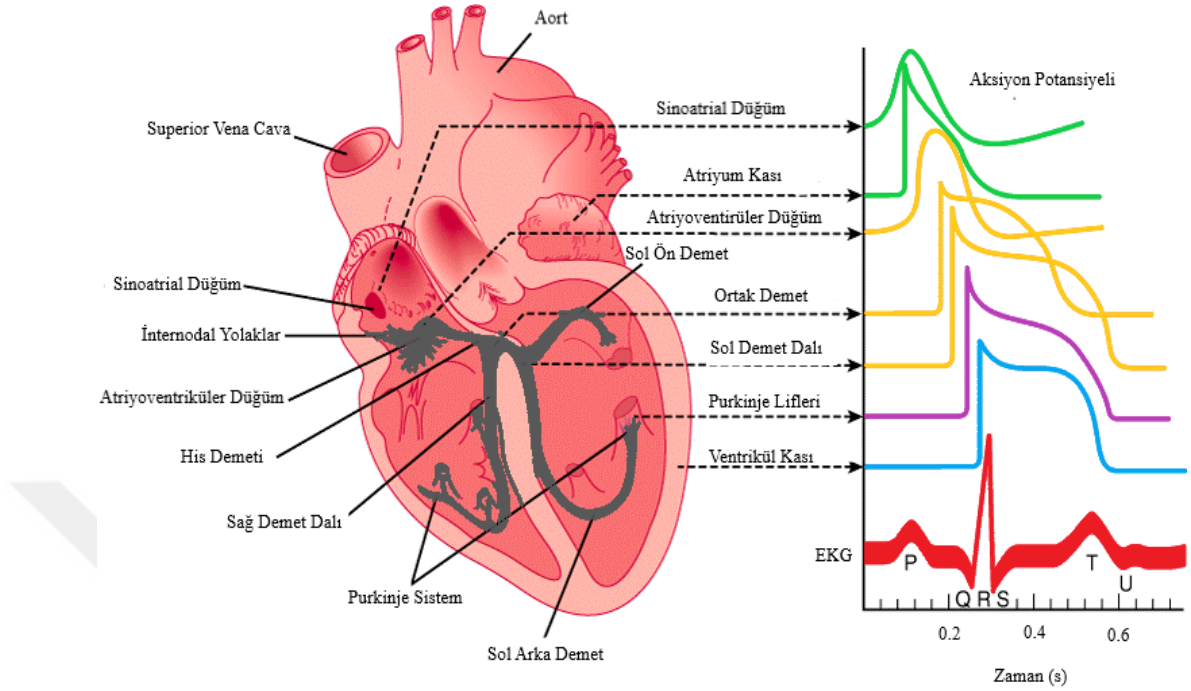
4.3. KALP HÜCRELERİNDE AKSİYON POTANSİYELLERİ

Fizyolojik olarak kalpte üç çeşit kas hücresi bulunmaktadır. Bunlardan ilki kalpte uyarıyı başlatan ve ileten sistem olan SA düğüm ve AV düğüm hücrelerinde bulunan ‘pacemaker’ adı verilen otoritmik hücrelerdir. Bu hücreler diğer hücelere oranla daha küçüktürler. Kasılma yetenekleri çok az olmasına rağmen dışarıdan herhangi bir uyarı almadan kendiliklerinden, ritmik olarak impuls oluşturabilirler (Gu ve ark. 2016).

Kalp hücreleri arasında ventriküllerin içini kaplayan endokardiyumda bulunan kas hücreleri en büyükleridir. İmpulsu hızlı iletmek için özelleşmiş yapılar olup his demeti ve purkinje liflerinde bulunurlar. Kasılma yetenekleri azdır (Gu ve ark. 2016).

Kalbin kasılmasından asıl sorumlu olan hücrelerde ortalarında çekirdek taşır, çizgili kaslar gibi miyofibriller ve bol miktarda mitokondri içerirler.

Kalp dokusu fizyolojik olarak farklı hücreler içermesinin yanı sıra elektrofizyolojik olarakta farklılıklar göstermektedir. Dinlenme durumunda tüm hücrelerde, hücre içi hücre dışına göre daha negatiftir ve buna bağlı olarak bir potansiyel fark oluşur. Bu potansiyel farka dinlenme membran potansiyeli denir. Dinlenme membran potansiyeli kalpteki hücrelerin yerine göre çeşitlilik gösterir. Endokardiyumda bulunan hücrelerde ve kasılmayı sağlayan kalp hücrelerinde dinlenme durumunda, hücre içi hücre dışına göre elektriksel açıdan -90 mV daha negatifken, pacemaker hücrelerde bu değer yaklaşık olarak -60mV değerindedir (Barbic ve ark. 2017).



Şekil 4.3. Kalbin farklı bölgelerine ait aksiyon potansiyelleri

Pacemaker hücreler membranlarında kalsiyum (Ca^{+2}) iyonlarını sızdıran kanalların olması nedeniyle diğer hücreler gibi dinlenme membran potansiyellerini sabit tutamazlar. Membranda bulunan yavaş sızma Ca^{+2} kanalları sayesinde hücre içi elektriksel değer pozitif yöne doğru artmaya başlar, bu hücrenin depolarize olması olarak tanımlanabilir. Hücre içi elektriksel değer, $-40mV$ ' a ulaştığında hücre membranında bulunan voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları açılır ve içeriye Ca^{+2} girişi olur. Buna bağlı olarak hücrede meydana gelen voltaj değişikliği, voltaj kapılı sodyum (Na^{+}) kanallarının da açılmasını sağlar ve hücre içerisine Na^{+} ve Ca^{+2} un girişini artırır böylelikle hücre içi $+20 mV$ ' luk pozitif değere ulaşır. Bu iyon geçişi dönemine depolarizasyon dönemi denir. SA düğüm hücresinin bu değere ulaşması hücre membranı üzerindeki K^{+} kanallarının açılmasını sağlar. Hücre dışına doğru K^{+} iyonlarının çıkışı olur ve hücre yeniden $-60 mV$ ' luk dinlenme membran potansiyeline geri döner. Bu döneme de repolarizasyon dönemi adı verilir (Noyan 1984). Bu olaylar bir pacemaker hücresi için aksiyon potansiyeli sürecinde gerçekleşir.

Bir hücrenin membranında meydana gelen elektriksel potansiyelinin alçalıp yükselmesi olayına aksiyon potansiyeli denir.. Pacemaker hücresinde gerçekleşen aksiyon potansiyeline de pacemaker potansiyeli adı verilir (Widmaier, 2014).

Sinoatrial düğümde gerçekleşen bu voltaj değişiklikleri bir impuls olarak kalpte tüm ileti sistemi boyunca yayılır. Kalp hücrelerinin dinlenme membran potansiyelleri busayede değişikliğe uğrar. Ve böylelikle kalp hücrelerinde aksiyon potansiyeligerçekleşmiş olur. Şekil 4.3. te kalbin farklı bölgeleinde meydana gelen eş zamanla aksiyon potansiyelleri verilmiştir Kalp hücrelerinde gerçekleşen bu aksiyon potansiyeli pacemaker hücrelerine göre farklılıklar gösterir. Miyokard aksiyon potansiyeli beş aşamada gerçekleşir:

Faz 0; Hızlı depolarizasyon

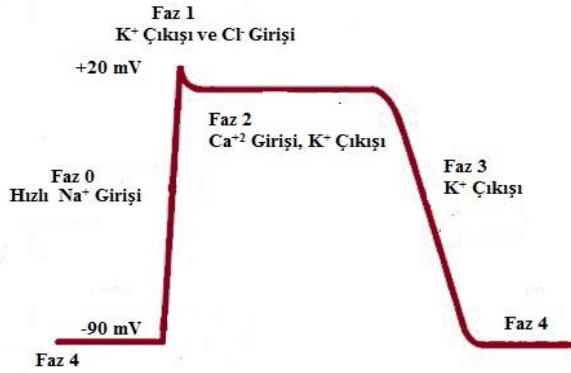
Faz 1; Hızlı Repolarizasyon

Faz 2; Plato

Faz 3; Yavaş Repolarizasyon

Faz 4; İstirahat Zar Potansiyeli

Aşağıda şekil 4.4. de miyokard aksiyon potansiyeli fazları gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Miyokard aksiyon potansiyeli fazları

Faz 0: SA düğümünden çıkan uyarılarla hücre membranı üzerindeki voltaj kapılı Na^+ kanalları açılır ve hücre içine bol miktarda Na^+ iyonu girer. Bu yoğun iyon geçişi sayesinde hücre içi potansiyeli kısa süreliğine de olsa pozitif değere doğru kayar. Başlangıçta -80 mV olan potansiyel değeri $+20 \text{ mV}$ 'a kadar ulaşır. Oluşan bu ani

potansiyel değişikliğine depolarizasyon adı verilir ve faz 0'a karşılık gelir (Shih H. 1994).

Faz 1: İnaktive olan Na^+ kanalları sayesinde +20 mV'a ulaşan potansiyel değeri 0 mV'a doğru yaklaşır. Bu değişim sırasında hücre içerisine az miktarda Cl^- iyonu girişi, K^+ iyonunun hücre dışına çıkışı olur. Bu faza da geçici repolarizasyon adı verilir (Shih H. 1994).

Faz 2: Yavaş açılan Ca^+ kanalları aracılığıyla hücre içine Ca^+ iyonu girişi olur ve repolarizasyon süresini uzar. Bu da aksiyon potansiyelinde stabil bir grafik çizer ve plato fazı olarak da adlandırılır. Bu faz kalp için oldukça büyük bir öneme sahiptir. Çünkü güçlü bir potansiyel oluşturması için ihtiyacı olan süreyi kalbe kazandırır (Shih H. 1994).

Faz 3: Hücre dışına doğru K^+ kanalları aracılığıyla net bir K^+ iyon akımı başlar. Bu akım potansiyel değerini hızla negatif değere doğru çeker. Aksiyon potansiyelinin faz 3 olarak adlandırılan bu safhasında gerçekleşen potansiyel değişikliğe repolarizasyon denir (Shih H. 1994).

Faz 4: Repolarizasyon sonrası aktif hale gelen Na/K ATPaz pompası aracılığıyla Na^+ ve K^+ eski yerlerini alırlar. Hücre -90 mV olan dinlenme membran potansiyeline geri döner. Bir sonraki depolarizasyon için hazırlanır (Shih H. 1994).

4.3.1. Refrakter Dönem

İskelet kası gevşemesini tamamlamadan ikinci bir uyarı gelirse daha fazla kasılır. Ancak kalp kası iskelet kası gibi değildir. Eğer öyle olsaydı ve tetanik kasılmalar gözlenseydi ventriküller sadece gevşedikleri zaman kanla dolamaz ve kalp bir pompa gibi çalışamazdı. Kalp kası aksiyon potansiyelinin plato fazı sayesinde aksiyon potansiyeli süresi boyunca tekrar uyarılamaz. Kalp sistolü esnasında gelen impulslar yanıtız kalır. Buna refrakter dönem adı verilir. Ventriküllerin mutlak refrakter dönemi yaklaşık olarak bir aksiyon potansiyeli süresine karşılık gelen 0.25-0.30 saniye (s) kadardır (Widmaier, 2014).

Normalden daha şiddetli bir uyarana verilen cevaba da relatif refrakter periyot denir. Bu dönemde uyarılma oluşabilir ve ventrikülere gelen sıra dışı uyarıya sıra dışı bir kasılma cevabı oluşur. Bu zamansız kasılmaya ekstrasistol denir. SA düğümünden

ventriküllere gelen normal uyarılar bu esnada cevapsız kalır. Mutlak refrakter dönemi takip eden relatif refrakter dönem yaklaşık olarak 0.05 saniye kadardır (Widmaier, 2014).

4.3.2. Ya Hep Ya Hiç Kanunu

İskelet kasında alınan cevaplar uyarının şiddetine göredir. Yani eşik bir uyarının cevabı minimal düzeydedir. Uyarı şiddeti arttıkça kasılmanın büyüklüğü de artar. İskelet kasının aksine kalp kası liflerinin fonksiyonel bir sinsityum oluşturmalarından dolayı hangi şiddette uyarı gelirse gelsin aynı kasılma cevabını verir. Buna ya hep ya hiç kanunu denir. Uyarı şiddeti arttırılsa da kalp fonksiyonunu değiştirmek bu nedenle mümkün olmamaktadır (Widmaier, 2014).

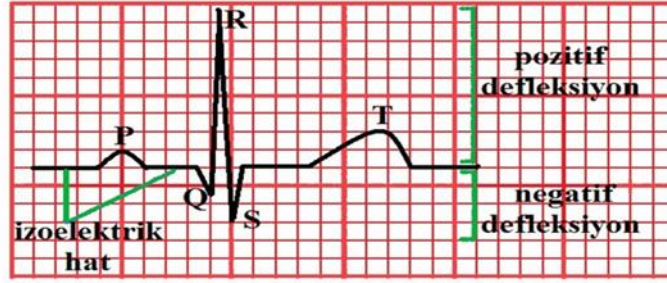
4.4. ELEKTROKARDİYOĞRAFI

Kalbin kendi elektriksel aktivitesinden kaynaklanan elektriksel potansiyel değişikliklerinin deri üzerine yerleştirilen elektrotlar yardımıyla özel dalgalar biçiminde yazdırılması tekniğine elektrokardiyografi denir.

Elektrokardiyograf hastaya bağlanan elektrotlar bir yükseltici (amplifikatör) bir galvanometre bir de yazdırıcı sistemden oluşur. Deri üzerinden amplifikatöre ulaşan elektrik akımı uygun biçimde güçlendirildikten sonra galvanometreyi etkinleştirir. Buna bağlı oluşan manyetik alan, bir stileye bağlı bulunan yazdırıcı bir manivelayı hareket ettirir (Chu, 2001).

Şekil 4.5'te de görüldüğü gibi kayıttaki ilk sapma atriyal depolarizasyon esnasındaki akıma karşılık gelen P dalgasıdır. İkinci sapma ventriküler depolarizasyon kaynaklı 0.15 saniye gecikmeli QRS kompleksidir. Bu kompleksin karma bir sapma olmasının nedeni depolarizasyon dalgasının kalın ventrikül duvarı üzerinde ilerlerken izlediği yolun ani değişikliğe uğraması ve beden sıvılarında üretilen akımların yönündede buna bağlı olarak değişiklik meydana gelmesidir. Ventriküler repolarizasyon kaynaklı, son sapma olan T dalgasıdır. Atriyal repolarizasyonu QRS kompleksi ile aynı anda görülmesi sebebiyle alışlagelmiş olarak EKG üzerinde ayırt edilemez. P-QRS-T dalga serisi kalbin periyodik elektriksel faaliyetine karşılık gelir. EKG'de bir P

dalgasından bir sonraki P dalgasına kadar olan bölüm bir kalp siklusudur. İki kalp siklusu arasında elektriksel değişikliğin olmadığı zaman EKG’de düz bir çizgi oluşur buna izoelektrik hat denir. İzoelektrik hattın üzerinde kalan voltaj değişikliğine pozitif defleksiyon, altında kalan voltaj değişikliklerine de negatif defleksiyon denir (Chu, 2001).



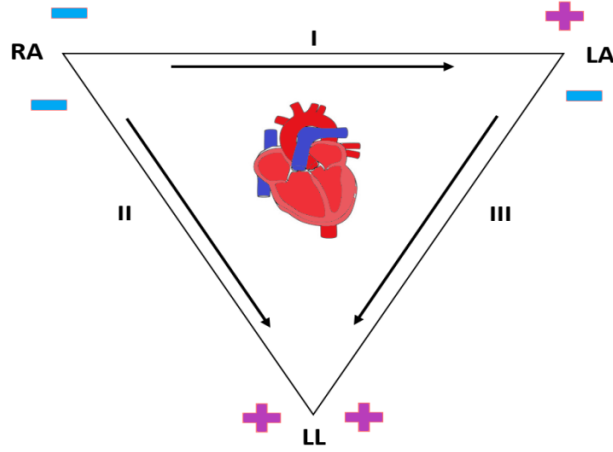
Şekil 4.5. EKG dalgası bileşenleri

EKG kayıtları elektrotların hem “+,-” olmasına hem de bu elektrotların kombinasyonunun farklı yapılmasına bağlı olarak farklı şekillerde kayıt alabilmektedir.

Bu farklı kayıtlar Einthoven Üçgeni prensipleri temel alınarak oluşturulmuştur (Widmaier, 2014).

4.4.1. Einthoven Üçgeni

Şekil 4.6’da görüldüğü üzere üçgenin merkezi kalp olacak şekilde elektrotlar sol kol, sağ kol ve sol bacağına yerleştirilir. Willem Einthoven tarafından geliştirilen bu üçgen kullanılarak elektrotların yerleri ve kombinasyonları EKG derivasyonlarını oluşturmaktadır (Gargiulo, 2018).



Şekil 4.6. Einthoven üçgeni

4.4.2. Standart Bipolar Ekstremitte Derivasyonları

Kalbin sağ kol, sol kol ve sol bacadan oluşan eşkenar bir üçgenin merkezinde bulunduğu kabul edilir. Bu elektrotlar ortak bir terminale bağlanırsa aktif bir elektrot elde edilir (Widmaier, 2014).

Tablo 4.1. Standart Bipolar Ekstremitte Derivasyonları

Derivasyon	Negatif elektrot	Pozitif elektrot
I	Sağ kol	Sol kol
II	Sağ kol	Sol bacak
III	Sol kol	Sol bacak

*Sağ bacak: toprak elektrodu

4.4.3. Unipolar Derivasyonlar

Bu derivasyonlarda bir pozitif elektrot ile nötral bir elektrot arasındaki potansiyel fark kaydedilir. Yani pozitif elektrot için bir elektrot;negatif elektrot için diğer iki elektrodun meydana getirdiği sıfır noktası kullanılır.

9 tane unipolar derivasyon vardır. Bunlar ; V1,V2,V3,V4,V5,V6 olarak simgelenen göğüs derivasyonları, diğer üç tanesi de aVR (sağ kol), aVL (sol kol), aVF (sol ayak) olarak gösterilen ve ekstremitelerden elde edilen derivasyonlardır. Bu derivasyonda elektriksel voltajın düşük olmasından kaynaklı ve özel olarak güçlendirilmesi gerektiği için “a” harfiyle (augmented:güçlendirilmiş) gösterilmektedir (Widmaier, 2014).

4.4.4. EKG Dalgaları

Normal bir elektrokardiyogram düzenli bir sinüs ritminin göstergesidir. Sırasıyla “P dalgası”, “QRS kompleksi” ve “T dalgası” adı verilen üç temel dalga biçimi vardır. Einthoven bu konuda keyfi davranmış ve isimlere özel bir anlam yüklememiştir.

P Dalgası

Atriyum depolarizasyonundan kaynaklı bir dalgadır. İlk yarısı sağ, ikinci yarısı sol atriya aittir. Bunun sebebi impuls sinüs düğümünden çıkıp önce sağ atriya sonra da sol atriya depolarize etmektedir. Dalga amplitüdüleri 2-2.5 mm ve dalga süresi 0.06-0.11 s civarındadır. P dalgasının sonunda impuls AV düğümüne ulaşır (Filos ve ark. 2017).

QRS Kompleksi

Ventrikül depolarizasyonuna karşılık gelir. P dalgasından 0.16 s sonra gerçekleşir. QRS kompleksinin uzunluğu uyarının purkinje lifleriyle ventrikül kasının en uzak bölümlerine iletilebilmesi için gereken zamanı verir. Uyarının yönü, septumdan ventriküllere ve endokarddan epikarda doğrudur. Her iki ventrikül aynı anda depolarize olur ve oluşan elektriksel aktivite EKG’de sivri bir defleksiyon şeklinde kaydedilir. QRS kompleksinin başındaki ilk negatif dalga Q dalgasıdır. Her zaman bulunmayabilir. Bunu takip eden ilk pozitif dalga R dalgasıdır. Bunu takip eden ilk negatif dalgaya da S dalgası denir. QRS kompleksinin süresi genellikle 0.10 s civarındadır (Boukens ve ark. 2013).

T Dalgası

Ventrikül repolarizasyonuna karşılık gelir. Bu evrede miyokard hücreleri yeniden negatif yüklenir ve tekrar depolarize olmaya hazırlanırlar. Normal T dalgası, asimmetrik bir biçime sahiptir; en yüksek voltaj değeri bitişine yakındır. Sağlıklı bir erişkinde T dalgasının süresi 0.10-0.25 saniyedir (Liu ve ark. 2003).

4.4.5. EKG Aralıkları

EKG kaydı değerlendirilirken dalgaların genişliği ve aralarındaki mesafeler esas alınır. Bir dalganın başından ikinci dalganın başına kadar geçen süreye, interval (aralık,

mesafe) denir. Bir dalganın sonundan ikinci dalganın başına kadar geçen süreye de segment (bölüm, parça) denir.

PR Aralığı (İntervali)

P dalgasının başından QRS kompleksinin başına kadar geçen süredir. Yani atriyumlar depolarize olurken uyarının atriyoventriküler düğüme, his demetine, dallara ve purkinje liflerine geçmesi için gerekli toplam süreye tekamül eder. Bu süre için normal değer 0.12-0.20 saniyedir (Widmaier, 2014).

ST Segmenti

Ventriküllerin depolarizasyonu ile repolarizasyonu arasındaki elektriksel olarak sessiz dönemdir. Bu EKG'ye izoelektrik hatta düz bir çizgi olarak yansır. QRS kompleksinin bittiği J noktası ile T dalgasının başlangıcını birleştiren aralıktır. Tanıda ST segmentinin şekli önemlidir. Bazı patolojik durumlarda ST segmentinin, izoelektrik hat seviyesinde yükselmesi ya da çökme gözlemlenebilir (Anthony ve ark. 2019).

QT Aralığı

Ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam sürenin elektrokardiyoграмма yansımalarıdır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan sürenin ölçülmesiyle hesaplanır. Normal QT aralığı değerleri yaşa cinsiyete ve kalp hızına göre değişkenlik gösterir. QTc kalp atım hızına göre düzenlenmiş QT aralığıdır. QT değerlerinin kalp atım hızı değişiminden etkilenmeden belirlenmesi için QTc değeri kullanılır. QTc'nin hesaplanmasında Bazett formülü kullanılır. (Bazett Formülü: $QTc = QT/\sqrt{RR}$.) Normal QTc değeri 350-440 ms'dir (Vandeput, 2010).

Elektrokardiyoграмма bizi sadece kalbin elektriksel iletisi hakkında bilgilendirir. Kalbin elektriksel değişikliklerinden kaynaklanan rahatsızlıkların teşhisinde ilk aklı gelen yöntem elektrokardiyoğrafidir. Bu rahatsızlıkların başında da kalpte meydana gelen aritmiler vardır.

4.5. ARİTMI

Kalbin uyarı odağı ilk olarak SA düğümdür. SA düğümden kaynaklanan, istirahat halinde dakikada 60-100 kez gerçekleşen düzenli kalp ritimlerine normal sinüs ritmi adı verilir. Ancak bazen atriyumlarla ventriküller uyum içinde çalışamazlar. Bundan dolayı

gerçekleşen düzensiz uyarı oluşumlarına ve iletim bozukluklarına aritmi denir (Guyton 2013).

Aritmiler meydana geliş sebeplerine göre farklılıklar gösterirler. Bunlar;

- 1- Uyarı odağında oluşan anormal ritim
- 2- SA düğümde bulunan uyarı odağının kalbin başka bir bölgesine kayması
- 3- Kalp boyunca iletilmesi gereken uyarının bazı noktalarda blokaja uğraması
- 4- Uyarı iletiminin kalpte farklı yollar izlemesi
- 5- Kalbin herhangi bir bölümünde kendiliğinden olağan dışı uyarılar oluşması.

Aritmi oluşumunda elektrofizyolojik nedenler dışında asit-baz ve elektrolit düzensizlikleri, vücut sıcaklığı değişiklikleri, bazı endokrin anormallikler, konjestif kalp yetmezliği, hipoksi, miyokard iskemisi ve bazı ilaç etkileşimleri gibi klinik nedenlerde önemli rol oynamaktadır. Ritim bozukluklarını önlemek ya da kontrol altına almak anti-aritmik denilen ilaçlarla mümkündür (London, 2001).

4.6. ANTI-ARİTMİK İLAÇLAR VE SINIFLANDIRILMASI

Anti-aritmik ilaçlar kalp hücrelerinin elektrofizyolojisi üzerindeki etkilerine göre Vaughan Williams tarafından dört gruba ayrılmışlardır.

4.6.1. Sınıf I Anti-Aritmik İlaçlar

Bu gruptaki ilaçlar voltaj kapılı Na^+ kanallarını bloke ederek aksiyon potansiyelinin faz 0'ının hızını düşürür buna bağlı olarak da amplitüdünü azaltırlar. Uzun süren repolarizasyonlara neden olmasından dolayı kalp hücrelerinin refrakter periyodunu uzatırlar (Mark, 2017).

Sınıf I ilaçlar SA düğüm ve diğer nodal hücreler gibi yavaş yanıt veren ve Ca^{+2} iyonları aracılığıyla depolarize olan hücrelerin otomatisitesini pek fazla etkilememektedirler. Ancak hızlı yanıt veren hücrelerden kaynaklanan anormal otomatisiteyi selektif olarak baskırlar. Bu ilaçların bir diğer özelliği de terapötik dozdan daha fazla alındığı takdirde lokal anesteziik etki yapmasının yanı sıra miyokardın kasılma gücünü baskırlar (Nattel ve ark, 2008).

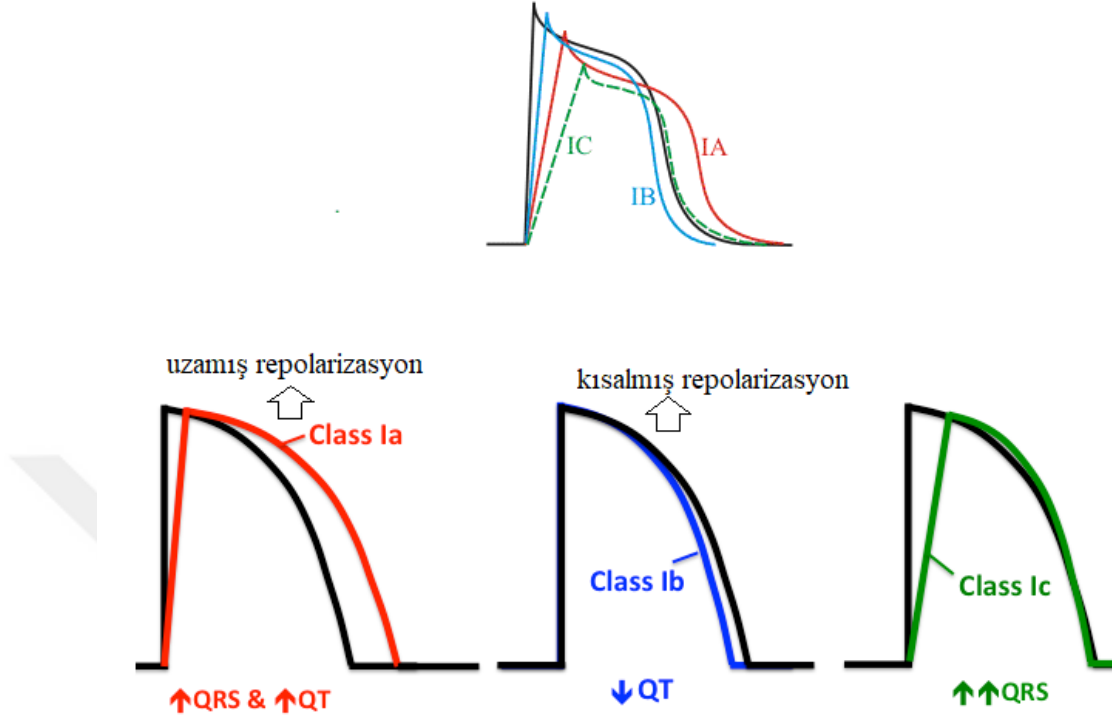
Sınıf I ilaçlar aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında ikincil nitelikteki bazı etkilerine göre Ia, Ib, Ic olarak üç gruba ayrılır.

Sınıf Ia anti-aritmik ilaçlar: Bu gruba dahil olan ilaçlar Faz 0'ın hızını belirgin şekilde düşürür ve bu fazın sonunda membran potansiyelinin eriştiği düzeyi de düşürürler. Aksiyon potansiyeli süresini uzatırlar. Negatif kronotrop etki yaparlar. Ancak antikolinergik nitelikteki dolaylı etkisi sebebiyle SA düğümde vagal tonusu azaltırlar; bu etki primer etkisine göre aksi yönde çalışır. Antifibrilatuar etkileri vardır. Yüksek dozda bradikardiye sebep olur. Elektrofizyolojik olarak EKG üzerinde PR intervali, QRS kompleksi ve QT intervali sürelerini uzatır. Kinidin, prokainamid, disopramid sınıf Ia anti-aritmiklere örnek ilaçlardır (Luo, 2017; Carver,1990; Noujaim ve ark. 2011).

Sınıf Ib anti-aritmik ilaçlar: AV düğüm ve atriyum kaynaklı aritmilere karşı etkisizlerdir. Aksiyon potansiyeli süresini atriyum miyokardında değiştirmezler fakat purkinje lifleri ve ventrikül miyokardında çok belirgin biçimde kısaltırlar. EKG'de QT mesafesini kısaltırlar. Önemli bir elektrofizyolojik etkileri de spontan diyastolik depolarizasyonun hızını yavaşlatmasıdır. Lidokain, aprindin, meksiletin, tokainid bu gruba dahil olan ilaçlardır (Si-Ping Hu ve ark. 2014).

Sınıf Ic anti-aritmik ilaçlar: Bu gruptaki ilaçlar purkinje liflerinin ve ventriküler miyokard hücrelerinin depolarizasyon hızını belirgin bir şekilde baskırlar. AV düğümde ve ventrikül içi iletimi fazla yavaşlatmalarına rağmen repolarizasyonu hafif etkilerler. Flekainid, enkainid, lorkainid gibi ilaçları sınıf Ic grubuna örnek verebiliriz (Liu ve ark. 2017).

Aşağıda şekil 4.7'de sınıf I anti-aritmiklerin etkisi aksiyon potansiyeline ve EKG'ye yansması görülmektedir.



Şekil 4.7. Sınıf I anti-aritmiklerin miyokard aksiyon potansiyeli ve EKG üzerine etkileri

4.6.2. Sınıf II Anti-Aritmik İlaçlar

Beta-Adrenerjik reseptör blokerleridir. Adrenerjik tonusu azaltarak Ca^{+2} kanallarını dolaylı yoldan inhibe ederler. SA düğümde ve purkinje lifinde otomatiziteyi baskırlar. AV düğümde refrakter periyodu uzatır. Esmolol, timolol, atenolol, metoprolol bu gruba ait ilaçlardır (Jacob, 1992).

4.6.3. Sınıf III Anti-Aritmik İlaçlar

Önemli derecede K^{+} kanallarını bloke eden bu ilaçlar repolarizasyonu geciktirirler. Refrakter periyodun uzamasına neden olurlar. Yüksek antifibrilatuar etki yaparlar. EKG’de QT intervalinin uzamasına neden olurlar. Minimal düzeyde de Ca^{+2} kanallarını bloke edebilirler. Amiodaron, D-sotalol, ibutilid gibi ilaçları sınıf III için örnek verebiliriz (Clark ve ark. 2012).

4.6.4. Sınıf IV Anti-Aritmik İlaçlar

Ca^{+2} kanallarını bloke eden bu ilaçlar uyarının AV düğümünden geçişini hızlandırır ve aksiyon potansiyelinde plato fazı olan faz 2'yi uzatırlar. Böylelikle kalbin kontraktıl gücünü kontrol altında tutabilirler. Fakat beta blokerlerden farklı olarak kalp atımının ve kasılmasının adrenerjik kontrolüne de olanak sağlarlar. Verapamil ve diltiazem bu grubun ilaçlarındandır (Clark ve ark. 2012).

4.6.5. Diğer Anti-Aritmik İlaçlar

Vaughan Williams'ın yaptığı sınıflandırmanın dışında kalan ilaçlardır. Bunlar; tablo 4.2.'de de verildiği üzere Adenosine, Digoxin, Magnezyum Sülfattır. En önemli anti-aritmik etkileri atriyal fibrilasyon ve atriyal flutterda kalp atım hızını normal değerlerde tutabilmeleridir (Clark ve ark. 2012).

Tablo 4.2. Anti-aritmik ilaçların sınıflandırılması

Sınıf	Açıklama	Örnek İlaç
Ia	Hızlı-Kanal-Blokerleri, etkilerler	QRS'i Kinidin, Prokainamid, Disopiramid
Ib	Aşırı Dozda Kullanımda uzatır	QRS'i Lidokain, Fenitoin, Meksiletin, Tokainid
Ic		Enkainid, Flekainid, Propafenon
II	Beta Blokerler	Propranolol, Esmolol, Atenolol Bisoprolol
III		Amiodaron, D,L-Sotalol, Ibutilid, Dofetilid, Dronedaron
IV	Yavaş Kanal Blokerleri	Verapamil, Diltiazem
Diğer		Adenozin, Digoksin Magnezyum Sülfat

4.7. TEZ ÇALIŞMASINDA ETKİLERİ ARAŞTIRILAN ANTI-ARİTMİK İLAÇLAR

4.7.1. Kinidin'in Farmakolojik Özellikleri

Kinin'in dekstro izomeri olan Kinidin kına kına ağacının kabuklarından elde edilen bir alkaloiddir. Kalp üzerine olan etkisi kinine göre daha güçlü olmasından dolayı daha toksik bir ilaçtır.

Kinidin mutad olarak sülfat veya poligalaktüronat tuzu şeklinde oral olarak alınabilir. Glükonat tuzunun solüsyonu şeklinde i.m. ve i.v. olarak da uygulanabilir. Kinidin sülfat mide-barsak kanalından çabuk ancak değişken bir şekilde absorbe edilir. Karaciğerden geçerken ilk-geçiş eliminasyona uğrar (Bozic ve ark. 2018).

Kinidin, kendi kendine uyarılabilen hücrelerde taban Na^+ akımını azaltarak diyastolik depolarizasyon hızını düşürür. Bu etki purkinje lif hücrelerine oranla SA düğüm hücrelerinde daha kuvvetli görülür. İstirahat potansiyeli düzeyini etkilemez, ancak eşik potansiyeli yükseltir ve buna bağlı olarak eksitabiliteyi azaltır. Bu sebeplerle negatif kronotrop etki yapar. Antikolinerjik nitelikteki dolaylı etkilerinden dolayı SA düğümdeki vagal tonusu azaltır; bu etki primer etkisine göre ters yönde çalışır (Martin ve ark. 2010).

Kinidin hızlı Na⁺ kanallarını bloke ettiği için faz 0'ın hızını önemli ölçüde düşürür ve bu fazın bitiminde membran potansiyelinin ulaştığı seviyeyi alçaltır.

Kinidin yüksek dozda verildiğinde bradikardi ortaya çıkar. Düşük dozlarda ise taşikardi gelişir. Ayrıca zayıf α -adrenerjik reseptör bloke edici etkisi de vardır.

Kinidin etkisi altındaki EKG'de uzamış PR intervali, QRS kompleksi ve QT intervali görülmektedir (Kayaalp, 2012).

4.7.2. Lidokain'in Farmakolojik Özellikleri

Başlangıçta lokal anestezi olarak çıkarılmış ve sonradan antiaritmik olarak kullanılmaya başlanmış olan lidokain, kalp cerrahisi, kalp kateterizasyonu ve akut miyokard infarktusu sırasında gelişen akut ventriküler aritmilerin engellenmesinde yada kontrol altına alınmasında sıklıkla kullanılan bir ilaçtır. Atriyum ve AV düğüm kaynaklı oluşan aritmilerde etkili değildir (Bruce ve ark. 1983).

Lidokain taban Na⁺ akımını azaltırken aynı zamanda K⁺ akımını artırmasından kaynaklı spontan diyastolik depolarizasyon hızını yavaşlatmaktadır. K⁺ akımını artırdığı için iskemi ve hipoksi durumunda kısmen depolarize olan miyokard hücrelerini seçici olarak deprese eder (Si Ping Hu ve ark. 2014).

Atriyum miyokardında aksiyon potansiyeli süresini değiştirmese de purkinje lifleri ve ventrikül miyokardında çok belirgin şekilde kısaltır. EKG'de QT mesafesini kısaltır.

Dar spektrumlu bir anti-aritmik olan lidokain lokal anestezi olarak kullanılması gereken ve herhangi bir vazokonstriktör ilaç içeren lidokain müstahzarları anti-aritmik olarak kullanılmamalıdır (Jabir, 2013).

Akut miyokard infarktusunda ventriküler kaynaklı aritmiler önemli bir komplikasyondurlar ve ölüme neden olurlar. Miyokard infarktusunda lidokain infüzyonu ventriküler taşikardiyi baskılar ve ventrikül fibrilasyonu riskini azaltır.

Kinidine göre üstünlüğü kalple ilgili yan etkilerinin daha az olmasıdır. İntravenöz olarak verildiğinde etkisi hemen başlar ve infüzyon kesilince kısa zaman içinde geçer (Kayaalp, 2012).

4.7.3. Flekainid'in Farmakolojik Özellikleri

Hem supraventriküler hem de ventriküler taşiaritmileri güçlü bir şekilde baskıyan flekainidin farmakolojik etki profili lidokaine benzer. Belirgin bir şekilde negatif inotrop etki gösterirler (Kurada, 2017).

Flekainid ventriküler taşikardilerde, aksesuar iletim yolağı oluşmasına bağılı aritmilerde, paroksimal atriyum fibrilasyonunda etkilidir.

Elektrofizyolojik etkisi PR intervali, QRS kompleksi ve QT intervali uzaması olarak EKG'ye yansır (Liu ve ark. 2012).

Ventriküler aritmilerde oral olarak, ciddi durumlarda ise yavaş i.v. injeksiyon yada i.v. infüzyonla EKG kontrolü altında uygulanabilir (Kayaalp, 2012).

4.8. FOURIER ANALİZİ

Doğadaki bütün periyodik fonksiyonlar birbirine dik iki farklı periyodik fonksiyonun artan frekanslarındaki değerlerinin ortogonal toplamı şeklinde ifade edilebilir. Fourier, bu toplamı sinüs ve kosinüs fonksiyonlarını kullanarak belirtmiştir. Şimdilerde bu fonksiyonlar yerine Euler bağıntısı yardımıyla kompleks üslü sayılar kullanılmaktadır. Fonksiyonların kompleks üslü sayıların toplamı olarak gösterilmesine Fourier serisi gösterimi denir. Fourier açılımı yardımıyla fonksiyonların frekansı kolaylıkla tespit edilebilir (Fernandes ve ark. 2018).

Fourier dönüşümünü yapabilmek için aslında dinlemek yeterlidir. Kulak otomatik olarak tüm hesaplamayı yapabilir. Fakat bu hesaplamayı aklın yapabilmesi için yıllara yayılan bir matematik birikimi gereklidir. Kulak sesi frekans tayfına çevirerek bu hesaplamayı kolaylıkla yapabilir. Beyin bu bilgiyi algılanmış sese dönüştürür. Benzer işlemler matematiksel yöntemler aracılığıyla ses dalgaları, ışık dalgaları, elektrik dalgaları, okyanustaki gelgit olayları ve güneş hareketlerini gösteren fonksiyonları sinüzoidal dalgalara dönüştürebiliriz (Gothwall, 2011).

Fourier ısıyla yakından ilgileniyor ve hatta ısıyla içiçe yaşamıştır. Grenoble'daki evine ziyarete gelen ziyaretçiler evin sıcaklığından çok rahatsız olsalarda Fourier onların aksine kalın giysiler giymiştir.

Fourier sıcaklığı o kadar ilgi çekici buldu ki bunun üzerine Napolyon'un Mısır'a yapacağı sefere katılan 165 bilginin içinde o da vardır. Napolyon Filistin'de Suriyelilerle çarpışırken, Fourier bilimsel bir kurum olan Mısır Enstitüsü'nde idari bir pozisyonda

çalışmaya başlamıştır. Bu görevi layıkıyla yerine getirdiği için çok geçmeden diplomatik bir başarı elde etmiştir. Aynı zamanda eski Mısır eserlerini araştırmaya ve cebir eşitliklerinin kökleriyle ilgili bir kuram yaratmayada gereken fırsatı bulmuştur. Daha sonra Fransa'ya dönen Fourier Polytechic School'da analiz profesörü olarak görev yapmaya başlamıştır ve matematiksel konulara daha fazla ağırlık vermiştir. Ancak 1802 yılında Napolyon'un çağrısıyla onun hizmetine girmiş ve İşere bölümünün başına geçmiştir. Turin yolunun Fransa bölümünü inşa edip 80.000 kilometrekarelik sıtımata bataklığı kurutmayı başarmıştır. Ve böylece ısının katılarda iletimi ile ilgili bir eşitlik üretip 1807 yılına yaklaşırken de bu eşitliği çözecek bir yöntem geliştirmiştir; Fourier seri açılımı.

Fourier bu seri açılımını iki farklı yüzeyi farklı ısılarda olan katı bir cismin sıcaklık dağılımını hesaplamak için kullanmıştır. Ancak günümüzde bilgi ve sinyal işleme bir de titreşim analizinde kullanılmaktadır. Bazı durumlarda Fourier dönüşümü elektrik, ısı, ışıkla ilgili karmaşıklıkları çözümlenmede de kullanılabilir. Bunun dışında astronomi, tıp ve kimya alanlarında da kullanılmaktadır. Ve ayrıca plazma fiziğinde, yarı iletken fiziğinde, mikrodalga akustiğinde, tıbbi görüntüleme tekniklerinde, deniz biliminde, sismografide önemli yer tutar (Oppenheim, 1983).

Bir $f(\chi)$ fonksiyonu periyodik olduğunda fonksiyonu T periyodu verilen eşitliği sağlayan en küçük pozitif sayıdır.

$$f(\chi) = f(\chi + T) \quad (-\infty < \chi < \infty)$$

$$f(\chi) = \frac{1}{2} a_0 + \sum_{k=1}^{\infty} a_k \cos(\omega k \chi) + b_k \sin(\omega k \chi) \quad (\omega = \frac{2\pi}{T})$$

Bu çalışmamızda *Fourier* analizi bir fonksiyona uygulanmayıp sayısal zaman serisi olan EKG kayıtlarına uygulanmıştır. Bu amaçla Adinstruments (Au) firmasının hazır programı kullanılmıştır.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. DENEY HAYVANLARI VE ANESTEZİ

Bu tez çalışmasında, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden alınan 4-6 aylık, 25-30g ağırlığında 32 adet BALB-C cinsi erkek fare kullanıldı. Hayvanlar 20 °C sıcaklıkta 12\12 saatlik aydınlık karanlık döngüsüne göre ad libitum olarak bakıldı.

Hayvanların ağrı hissetmelerini engellemek ve aynı zamanda temiz kayıtlar almak amacıyla Na-Pentobarbital anestezisi ve Fentanil analjezisi sırasıyla 90 mg/kg ve 0,2 mg/kg intraperitoneal olarak uygulandı. Deney öncesinde her hayvan ayrı ayrı tartılıp ilaç dozları ağırlıklarına göre hesaplandı. Anesteziye girmeleri için 10-15 dakika beklendi. Pedal ağrı reflekslerine bakılarak gerekli anestezinin sağlanıp sağlanmadığı kontrol edildi. Anestezi edilmiş fareler anti-aritmik ilaçlar denenmek üzere dört gruba ayrıldılar:

Grup I: Kontrol (SF) Grubu

Grup II: Kinidin Grubu

Grup III: Flekainid Grubu

Grup IV: Lidokain Grubu

5.2. ANTI-ARİTMİK İLAÇLARIN HAZIRLANMASI VE DOZLARI

5.2.1. Kinidin Hazırlanışı

36 ml % 100'lük etanol içerisinde kinidinin 1 gramı tam olarak çözünebilmektedir. Bu sebeple toz haldeki 125 mg kinidin 4.5 ml % 100' lük etil alkol içerisinde tam olarak çözdürüldü. Üzerine 4.5 ml daha aynı oranda alkol eklenerek 2 kat dilüe edildi. Alkolün hayvanda yaratacağı irritasyonu azaltmak için çözeltilinin üzerine koyulan alkol miktarında (9 ml) su eklendi. İlaç vorteksenerek tam anlamıyla çözünmesi sağlandı. Tam çözünme gerçekleştikten sonra kinidin grubu hayvanlarına 50 mg/kg oranında intraperitoneal olarak uygulandı.

5.2.2. Flekainid Hazırlanışı

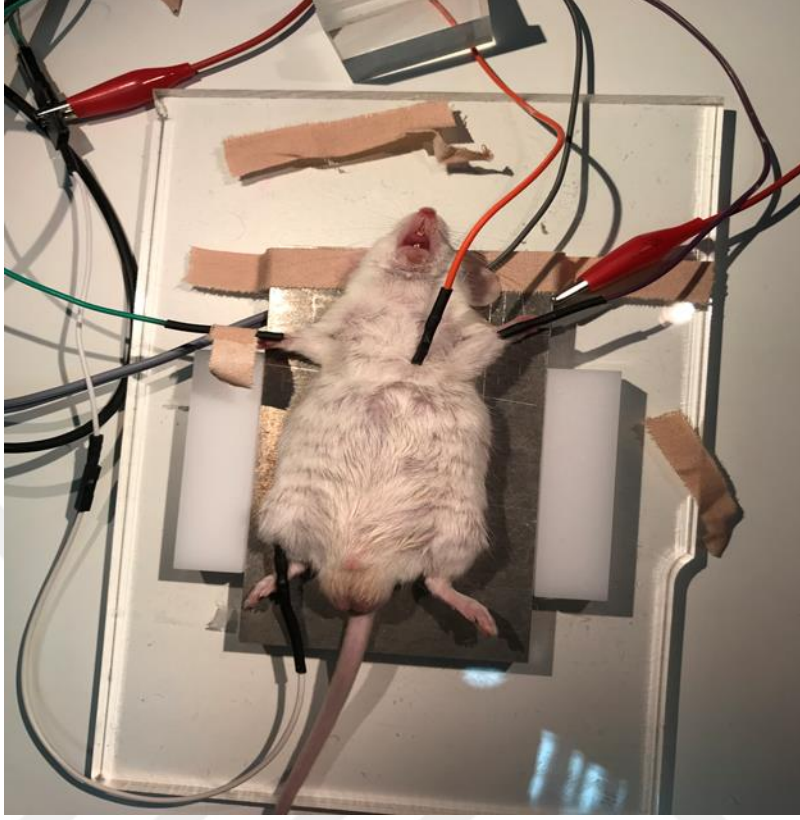
% 100'lük 1 ml metanol içerisinde 9.8 mg flekainid tam olarak çözünebilmektedir. Burdan yola çıkarak günlük olarak 5 mg flekainid 0.51 ml %100'lük metanol içerisinde tam olarak çözdürüldü. Alkolün yaratacağı irrite edici etkiyi ortadan kaldırmak için üzerine aynı oranda distile su ilave edilerek 2 kat dilüe edildi. 20 mg/kg dozunda flekainid grubundaki hayvanlara intraperitoneal olarak uygulandı.

5.2.3. Lidokain Hazırlanışı

20 mg/ml stoktan 1 ml alındı ve üzerine 1.22 ml serum fizyolojik (sf) ilave edilerek dilüe edildi. Lidokain grubu hayvanlarına 30 mg/kg dozuna bağlı kalarak ağırlıklarına göre i.p. olarak enjeksiyon yapıldı.

5.3. EKG KAYDI VE EKG BULGULARININ ELDE EDİLMESİ

Çalışmada kullanılan anestezi altındaki farelerin hipotermiye girmeleri engellemek amacıyla ısı tablası üzerine yatırılarak EKG kayıtları alındı. DI ve Z derivasyonları çift kanallı olmak üzere 25 dk süre ile kayıt alındı. Akupunktur iğnelerinden yapılmış olan EKG elektrotları, Resim 5.1'de olduğu gibi DI derivasyonu için pozitif elektrot sol pençeye ve negatif elektrot sağ pençeye yerleştirildi. Z derivasyonu için pozitif elektrot sternumun 3. İnterkostal aralığı kestiği noktanın 1 cm kadar sol tarafına deri altına negatif elektrot ise pozitif elektrotun sırt bölgesindeki koronal düzlemde simetrik olacak şekilde deri altına yerleştirildi.



Resim 5.1. EKG kaydı için elektrotların pozisyonu

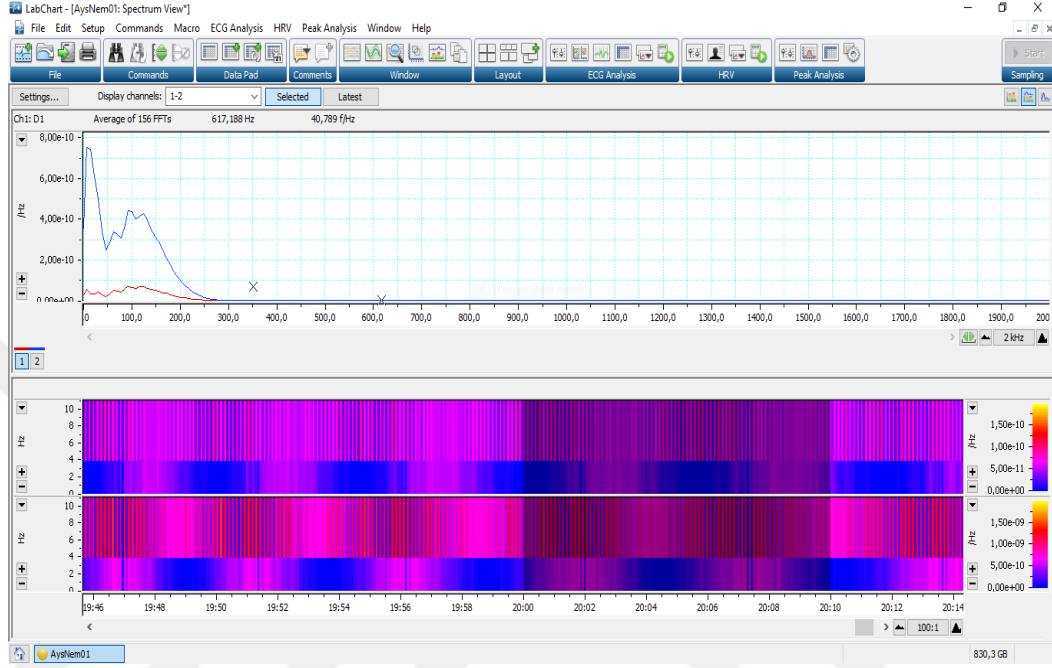
EKG kayıtları, Powerlab/SP8 ADInstruments (Australia) kayıt sistemi ve Labchart 7 yazılımı aracılığı ile kaydedildi. Elektrokrdiyografin örnekleme hızı 4k Hz (4000 örnek/sn) olarak ayarlandı. Kayıtlar pre-drug (ilaç öncesi) 5 dk. ve post-drug (ilaç sonrası) 20 dk. olmak üzere toplamda 25 dk. olacak şekilde alındı.

Farelerin EKG ölçümleri yapılırken 5' er saniyelik kayıtların ortalaması alınarak (ing. "Signal avarage") EKG parametreleri değerlendirildi. EKG kayıtları incelenirken pre-drug için 2. dk ve post-drug için 18. dk'lardaki bölümler değerlendirildi. EKG kaydındaki dalga tepeleri LabChart 7 yazılımının 'peak analysis' özelliği ile yapıldı. Filtreler Low Pass 1 kHz, High Pass 1 Hz ve Range 10 mV olarak seçildi.

5.4. SPEKTRAL GÜÇ YOĞUNLUĞU ANALİZLERİNİN YAPILMASI

EKG kayıtlarının spektral güç yoğunluk grafikleri Hızlı Fourier Dönüşümleri (FFT) kullanılarak hesaplanmıştır. Spektrum görüntüsü resim 5.2'de görüldüğü gibidir. Fourier

metodu uygulanırken 512'lik Hann (Cosine-bell) penceresi kullanılmış ve her bir hesaplama için 256 örnekleme kaydırılarak yapılmıştır. Hesaplamaların tamamında LabChart 7 programı kullanılmıştır.



Resim 5.2. EKG kaydının LabChart 7 ile alınan ham (işlenmemiş) power spektrum görüntüsü

Elde edilen FFT verileri daha sonra bir Excel dosyasına aktarılarak farklı frekans bantları üzerindeki güç dağılımını araştırmak için 0-300 Hz frekans aralığı üçe ayrılmıştır. Bu frekans bantları 0-50 Hz arası düşük frekans 50-120 Hz arası orta frekans ve son olarak 120-300 Hz arası yüksek frekans olarak belirlenmiştir. Bu frekans bantları grafiğe aktarılmış ve grafiğin altında kalan alanlar Microsoft Office 2013 programlarından Excel ile hesaplanmıştır.

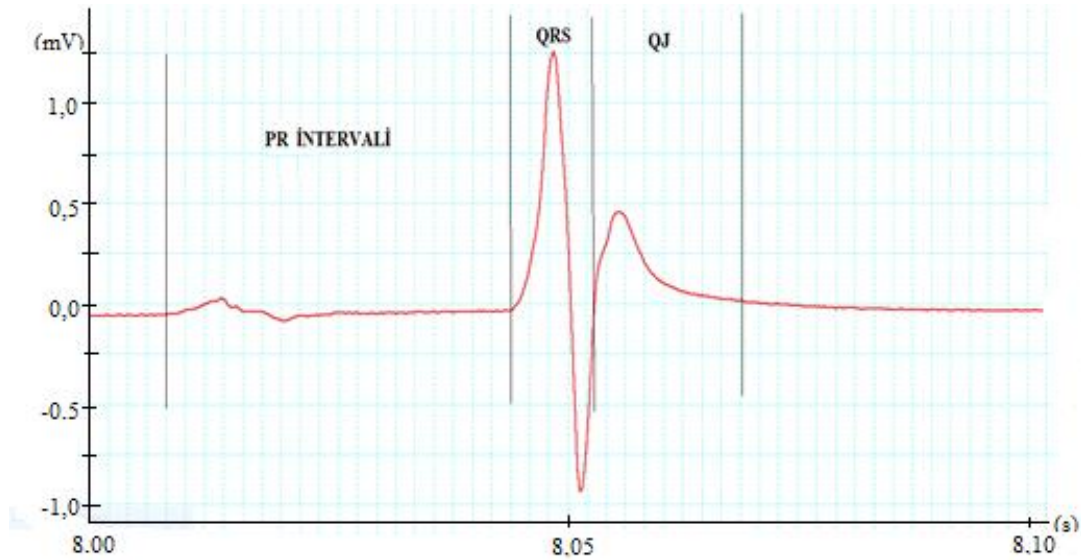
5.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

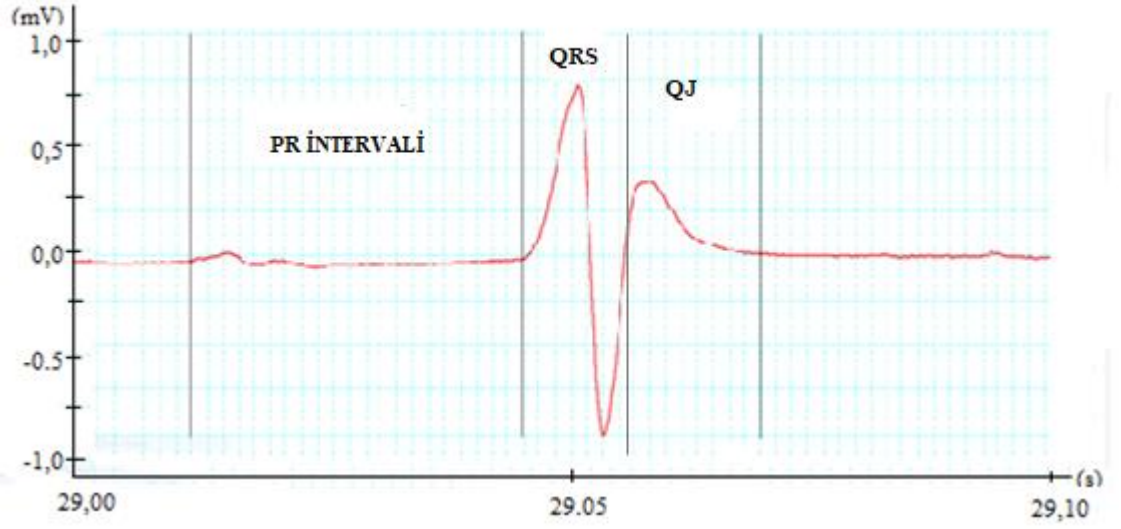
Bu tez çalışmasında Kinidin, Lidokain, Flekainid ilaçlarının uygulanmasından önce ve sonraki kayıtlar arasındaki istatistiksel farklılıklar "Origin41" programı kullanılarak "paired" t-test ile $*p < 0,05$ önemlilik derecesine göre karşılaştırıldı.

6. BULGULAR

6.1. EKG BULGULARI

Şekil 6.1. Flekainid grubuna ait pre-drug ve post-drug için örnek bir değerlendirme sunulmaktadır: PR interval/mesafesi; P dalgasının başlangıcından Q dalgasının başlangıcına, QJ aralığı; Q dalgasının başlangıcından J dalgasının sonuna ve QRS kompleksi; Q dalgasının başlangıcından izoelektrik hattı son kestiği yere kadar ölçüldü. Şekil 6.1. Pre-drug ile post drug karşılaştırıldığında PR intervali ile birlikte QRS genişliğinin ilaca bağlı olarak bariz olarak arttığı dikkati çekmektedir. QJ bölümünde ise genişleme ile beraber J dalgası yüksekliği artmıştır. **Şekil 6.1'deki** bu bulgular Flekainid deneyine özgü olup diğer Kinidin ve Lidokain deneylerine ait farklılıklar tablo 6.1-6.2-ve 6.3. te verilmiştir.





Şekil 6.1. Flekainid grubuna ait Pre-drug (yukarı) ve Post drug (aşağı) EKG intervalleri/parametreleri ölçümü.

Seçtiğimiz kayıta tüm dalgalar üstüste getirilerek ortalama alındı. Tek bir dalga üzerinden PR intervali, QRS kompleksi ve QJ mesafesi ölçüldü.

Aşağıdaki tabloda kontrol ve ilaç grupları için ölçülen EKG parametrelerinden PR intervaline ait sonuçlar ve istatistiksel değerlendirmeler birlikte verilmiştir.

Tablo 6.1. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “PR” intervali üzerine etkileri

	PRE-DRUG Ort±SD (ms)	POST-DRUG Ort±SD (ms)
SF (KONTROL)	32,20±3,10	32,44±1,28
KİNİDİN	32,25±2,60	n.s. 37,25±2,15
LİDOKAİN	34,28±2,05	*p<0,01 34,30±3,10
FLEKAİNİD	34,16±1,13	n.s. 50,79±6,52 *p<0,001

İlaç etkisi **PRE-DRUG** ile **POST-DRUG** değerleri arasındaki farkın anlamlılığı *t*-testi ile belirlendi.

n.s.: İstatistiksel anlamsız fark,

***p<0.05, *p<0.01, *p<0.001:** İstatistiksel olarak anlamlı fark

Tablo 6.1’de görüldüğü gibi Kontrol grubunda SF enjeksiyonundan sonra PR intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Kinidin grubunda ilaç enjeksiyonundan sonra yapılan ölçümlerde PR intervalinin yaklaşık 5 ms kadar uzamasına neden oldu. (*p<0,01). Lidokain grubunda PR mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Flekainid grubunda ise PR intervali süresi çok büyük bir artış, 15 ms gibi, gözlendi (*p<0,001).

Tablo 6.2. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QRS” intervali üzerine etkileri

	PRE-DRUG Ort±SD (ms)	POST-DRUG Ort±SD (ms)
SF (KONTROL)	11,56±1,13	10,75±0,64
KİNİDİN	12,03±0,95	* p<0,05 17,06±3,01
LİDOKAİN	10,13±0,97	*p<0,01 11,13±1,30
FLEKAİNİD	11,72±1,80	*p<0,05 22,728±2,44 *p<0,001

İlaç etkisi **PRE-DRUG** ile **POST-DRUG** değerleri arasındaki farkın anlamlılığı *t*-testi ile belirlendi.

n.s.: İstatistiksel anlamsız fark,

***p<0.05, *p<0.01, *p<0.001:** İstatistiksel olarak anlamlı fark,

Tablo 6.2.'de Kontrol grubunda ilaç enjeksiyonundan sonra QRS kompleksi süresinde az da olsa bir düşüş saptandı *(*p*<0,05). Kinidin grubundan alınan post-drug kayıtlardaki ölçümlerde QRS kompleksi süresinde yaklaşık olarak 5 ms' lik bir uzama vardır (**p*<0,01). Lidokain grubunda az da olsa anlamlı bir artış gözlenmiştir (**p*<0,05). Flekainid grubunda da ilaç uygulamasından sonra QRS süresi hemen hemen iki katına çıkmıştır. (**p*<0,001).

Tablo 6.3. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QJ” intervali üzerine etkileri

	PRE-DRUG Ort±SD (ms)	POST-DRUG Ort±SD (ms)
SF (KONTROL)	24,65±1,55	23,52±2,48
KİNİDİN	27,28±1,58	n.s. 41,40±6,93
LİDOKAİN	25,89±3,65	* <i>p</i> <0,001 24,74±3,29
FLEKAİNİD	25,34±2,25	* <i>p</i> <0,05 37,09±7,71
		* <i>p</i> <0,05

İlaç etkisi **PRE-DRUG** ile **POST-DRUG** değerleri arasındaki farkın anlamlılığı *t*-testi ile belirlendi.

n.s.: İstatistiksel anlamsız fark,

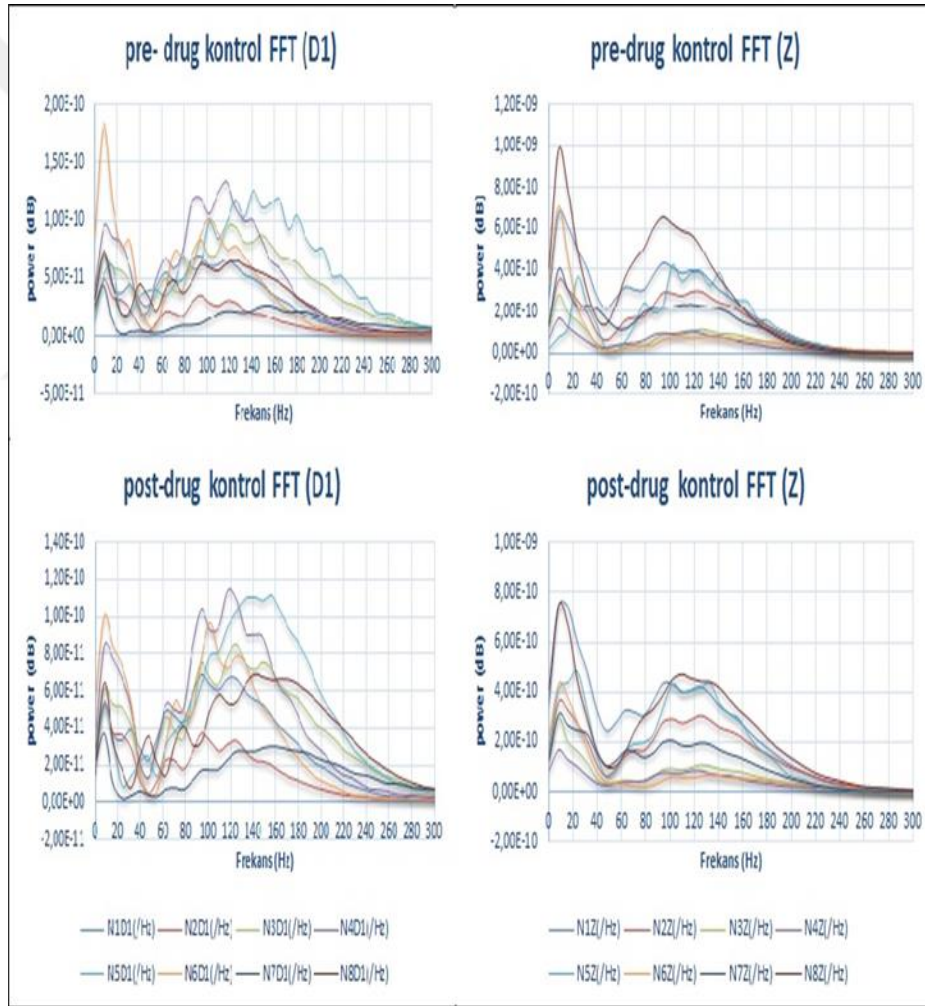
***p<0.05, *p<0.01, *p<0.001:** İstatistiksel olarak anlamlı fark,

Tablo 6.3. 'de de görüldüğü gibi ilaç uygulamasından sonra QJ aralığında Kontrol grubunda beklenildiği üzere bir değişim saptanmadı. Kinidin (**p*<0,001) ve Flekainid (**p*<0,05) ilaçlarından sonra QJ süresinde dramatik artışlar gözlenirken Lidokain uygulamasından sonra beklenildiği gibi bir düşüş gözlenmektedir (**p*<0,05).

6.2. EKG KAYITLARININ GÜÇ YOĞUNLUĞU ANALİZİ

Aşağıdaki grafiklerde, Şekil 6.2'den Şekil 6.4'e kadar, tez çalışmamda kullanılan klas I anti-aritmiklerin EKG üzerine etkileri pre-drug (ilaç öncesi), post-drug (ilaç sonrası) spektral güç yoğunluğu analizi ile değerlendirilmiş ve frekans dağılımları gösterilmiştir.

6.2.1. Kontrol Grubu EKG Kayıtlarında Güç Yoğunluğu Analizleri



Şekil 6.2. Kontrol grubundaki ilaç öncesi ve ilaç sonrasına (pre-drug, post-drug) ait “D1” ve “Z” derivasyonu EKG kayıtlarının, FFT dönüşümü ile elde edilen PSD analizi sonucunu gösteren örnek bir analiz.

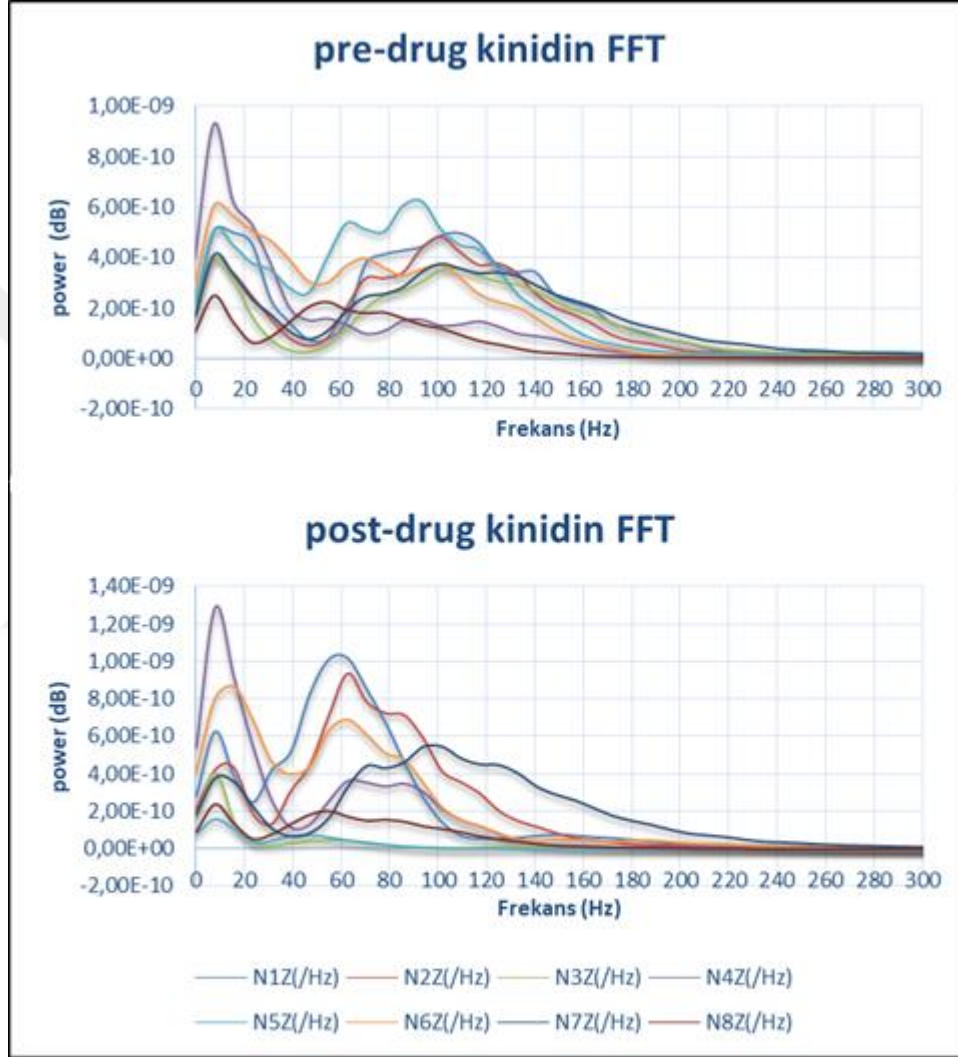
Yukarıda Şekil 6.2. de kontrol grubuna ait pre-drug ve post-drug olmak üzere PSD grafikleri verilmiştir. “Z” derivasyonuna ait bu grafiklerde güç değerleri, görüldüğü gibi DI deki güç değerlerine göre yüksektir. Bunun nedeni elektrotların kalbe daha yakın olmalarıdır diye düşünülmektedir. Z derivasyonuna ait spektral analizlerde frekans bandlarındaki ayrışma oldukça nettir. Ancak bu ayrışma DI derivasyonunda dalgalanmalar göstermektedir. İstatistiksel değerlendirmeler yaparken daha doğru sonuçlar almak adına yüksek güç değerlerine sahip “Z” derivasyonu tercih edilmiştir. İlk bakışta grafiklerde 50 Hz altı ve üstü göze çarpmaktadır, başka bir ifadeyle 50 Hz civarında bir sınır dikkat çekmektedir. Bireysel farklılıklar olmasına rağmen 50 Hz’ deki ayrışma oldukça nettir. Bunun dışında 10 Hz civarı “1. Tepe noktası” diye adlandırabileceğimiz bir referans noktası ve yine 80-120 Hz civarında 2. Tepe noktası diye tanımlayabileceğimiz 2. Bir tepe noktası dikkat çekmektedir.

Şekil 6.1.de Pre-drug ve post-drug kayıtları farklı zaman dilimlerinde yapılmış olsa da, pre-drug ve post-drug PSD sonuçları incelendiğinde zamana bağlı bir değişim söz konusu değildir denebilir.

Şekil 6.1. deki frekans dağılımı temel alınarak, ve gruplar arasında bir kıyaslama yapabilmek için, 3 farklı frekans bandı dilimi aşağıdaki gibi tanımlandı: Düşük Frekans bandı (**LF BAND**); 0-50 Hz, Orta frekans bandı (**MF BAND**) 50-120 Hz, Yüksek Frekans bandı (**HF BAND**) 120-300 Hz. 120 Hz sınırı her ne kadar PSD grafiklerinde belirgin bir değişiklik sınırı olarak göze çarpmasa da—yukarıda 2. tepe noktasının üst sınırı diye adlandırılmaktadır—bu sınır bir istatistiksel bir kıyaslama için yapıldı.

Şekil 6.2.1. deki kontrol deneyi PSD sonuçlarına bakarak hipotetik olarak 50 Hz den küçük olan band bize daha çok repolarizasyonu yani “J” dalgasını yansıtmaktadır? 50-120 arası QRS in yavaş bölümünü 120 Hz yukarısı ise QRS in hızlı bölümü yansıtabilir?

6.2.2. Kinidin Grubu EKG Kayıtlarında Güç Yoğunluğu Analizleri

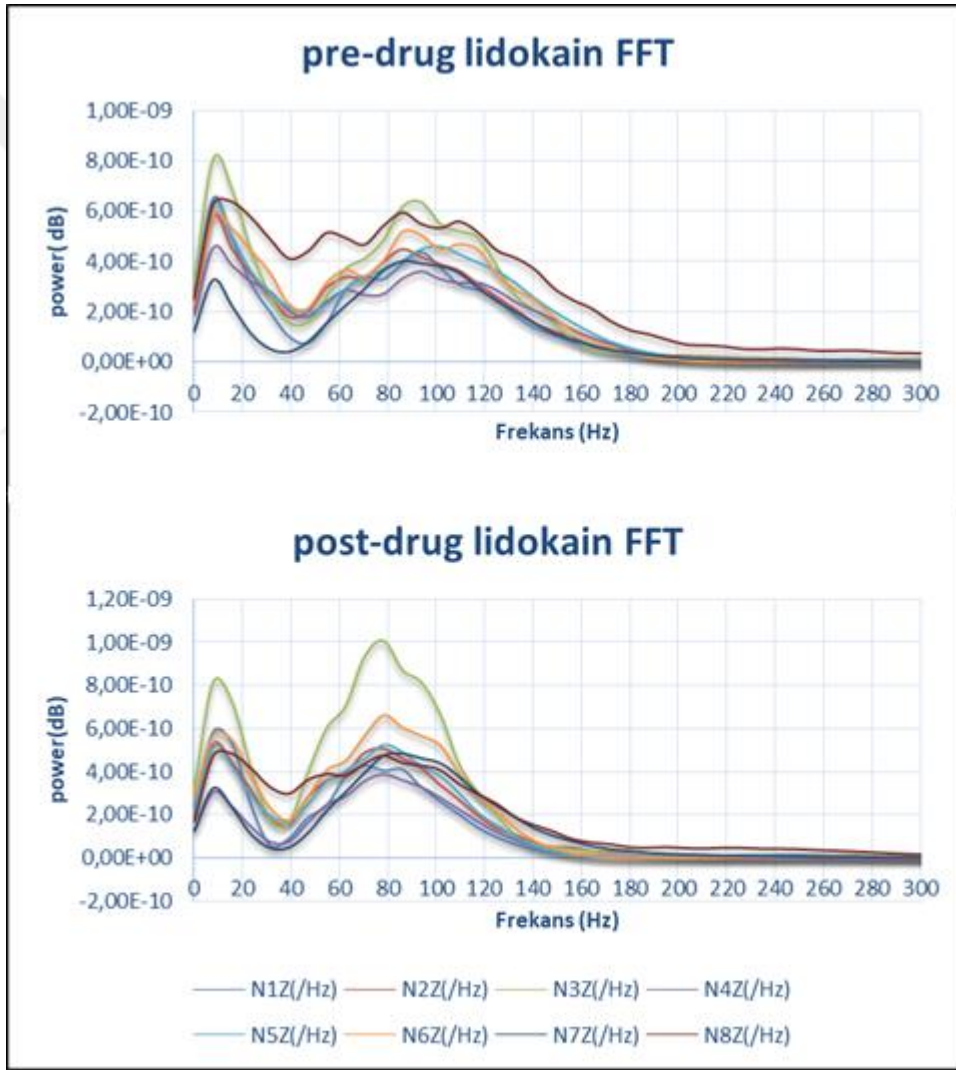


Şekil 6.3. Pre-drug (üst) ve Post-drug (alt) kinidin grubunun FFT dönüşümü ile elde edilen PSD sonucu

Şekil 6.3. de görüldüğü gibi kinidin grubunda da pre-drug analizlerinden elde edilen grafikte 50 Hz bandındaki ayrışma oldukça barizdir, yine kontrol grubunda gördüğümüz gibi 10 Hz frekans değerinde ilk tepe noktası 80-120 Hz aralığında da 2. Tepe noktası göze çarpmaktadır. (bkz. kontrol grubu pre-drug PSD analizi, Şekil 6.21.) Ancak ilaç

uygulamasından sonra elde edilen post-drug PSD grafiğinde 50 Hz de görülen sınır sola kaymış görünmektedir. Bunun sebebi de kinidin hem repolarizyonu hem de depolarizyonu etkilemesi olabilir? Ancak kantitatif bir değerlendirme için Tablo 6.4 deki istatistiksel kıyaslamaya baktığımızda 50 Hz altı bandta, düşük frekans bandında, ve orta frekans bandında kinidin bir fark oluşmamıştır, Yüksek frekans bandında ise, 120 Hz üstü, post-drug dönemde güç (PSD) azalmıştır ($p < 0,05$).

6.2.3. Lidokain Grubu EKG Kayıtlarında Güç Yoğunluğu Analizleri

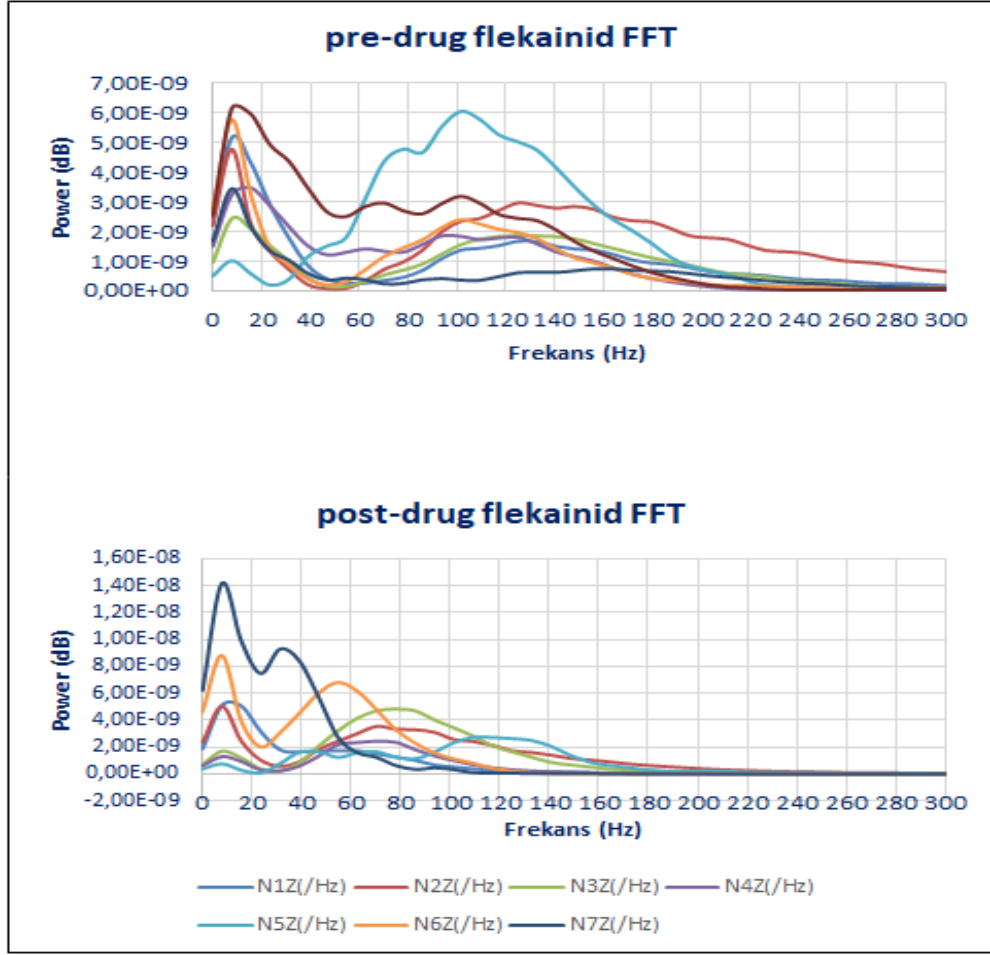


Şekil 6.4. Pre-drug (üst) ve Post-drug (alt) lidokain grubunun FFT dönüşümü ile elde edilen PSD sonucu

Şekil 6.4'te görüldüğü gibi lidokain grubu pre-drug analizlerinde bireysel farklılıklar olsa da 50 Hz bandında bir ayrışma göstermektedir. Kontrol ve kinidin deney gruplarının pre-drug ları ile uyumlu olarak buradada pre-drug deneylerinde 10 Hz de 1. tepe noktası 80-100 Hz 'de de 2. Tepe noktası net bir şekilde oluşmuştur. Ancak post-drug analizlerden alınan sonuçlarda lidokainin muhtemelen depolarizasyon hızını yavaşlatmasına bağlı olarak yine kinidin grubundakine benzer "50 Hz" frekans bandında çok az bir sola doğru kaymadan söz edilebilir.

Tablo 6.4. teki istatistiksel verilere baktığımızda lidokain düşük frekans ve orta frekans olarak tanımladığımız 0-50 Hz ve 50-120 Hz arası frekans bandlarında anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Ancak 120-300 Hz yüksek frekans bandında ise güç (PSD) azalmıştır (* $p < 0,01$).

6.2.4. Flekainid Grubu EKG Kayıtlarında Güç Yoğunluğu Analizleri



Şekil 6.4. Pre-drug (üst) ve Post-drug (alt) lidokain grubunun FFT dönüşümü ile elde edilen PSD sonucu 36

Tüm pre-drug gruplarda olduğu gibi flekainid grubunda da 50 Hz frekans bandında bir ayrışma söz konusudur. Şekil 6.2.4. te de görüldüğü gibi 1. Tepe noktası 10 Hz de net bir şekilde ortaya çıkmaktadır ancak ilaç sonrası bireysel farklılıkların fazlaca görülmesi sebebiyle 2. Tepe noktası diğer deney gruplarına göre farklılık göstermektedir. Tablo 6.4 verilen spektral güç yoğunluğu analizlerinin sonuçlarına göre tüm deney gruplarında olduğu gibi düşük ve orta frekans bandında istatistiksel bir değişiklik göze çarpmazken yüksek frekans bandında güç değerinde 4,5 kat gibi ciddi bir düşüş göze çarpmaktadır (*p<0,001).

Tabloda kontrol ve ilaç gruplarında yapılan PSD analizlerine ait sonuçlar ve istatistiksel değerlendirmeler verilmektedir.

Tablo 6.4. Anti-aritmik ilaçların PSD analizleri üzerine etkisi.

	LF BAND		MF BAND		HF BAND	
	Ort±SD (dB)		Ort±SD (dB)		Ort±SD (dB)	
	Pre-drug	Post-drug	Pre-drug	Post-drug	Pre-drug	Post-drug
SF (KONTROL)	1,72E-09 ±9,75E-10	1,81E-09 ±9,64E-10	1,91E-09 ±1,43E-09	1,68E-09 ±1,13E-09	1,80E-09 ±1,80E-09	1,96E-09 ±1,17E-09
KİNİDİN	2,00E-09 ±8,55E-10	2,13E-09 ±1,42E-09	2,64E-09 ±1,10E-09	2,72E-09 ±2,03E-09	1,57E-09 ±8,82E-10	7,38E-10 ±9,65E-10
LİDOKAİN	2,32E-09 ±7,20E-10	2,04E-09 ±6,88E-10	3,51E-09 ±7,49E-10	3,71E-09 ±3,71E-09	1,56E-09 ±6,88E-10	7,54E-10 ±4,11E-10
FLECAİNİD	1,51E-09 ±8,01E-10	1,84E-09 ±2,18E-09	1,74E-09 ±1,27E-09	1,56E-09 ±1,01E-09	1,68E-09 ±1,04E-09	3,62E-10 ±4,49E-10
		n.s.		n.s.		*p<0,001

İlaçların etkileri ilaç öncesi ile ilaç sonrası değerleri arasındaki farkların anlamlılığı “paired t-test” ile belirlendi.

n.s.: İstatistiksel olarak anlamsız fark,

***p<0,05, *p<0.01, *p<0.001:** İstatistiksel olarak anlamlı fark,

LF BAND: 0-50 Hz (Düşük Frekans)

MF BAND: 50-120 Hz (Orta Frekans)

HF BAND: 120-300 Hz (Yüksek Frekans)

Tablo 6.4. te kontrol ve ilaç gruplarında farklı frekans bantlarındaki PSD analizleri sonuçları verilmiştir. Kontrol grubu frekans bantlarında herhangi bir değişiklik söz konusu olmazken kinidin, lidokain ve flekainid gruplarının hepsinde yüksek frekans bandı olan 120-300 Hz aralığında anlamlı düşüşler gözlenmektedir. Düşük ve orta frekans bandında herhangi bir değişiklik olmamıştır. Bunun sebebi ilaçların hepsi ortak olarak QRS kompleksi süresini etkilemesi olabilir ve yüksek frekans bandı olarak tanımladığımız 120-300 Hz aralığı QRS kompleksine karşılık gelebilir. Kullanılan ilaçların hepsi belirli ölçülerde EKG’de amplitüd düşüşüne neden olmaktadır. Alınan kayıtlarda da açıkça göze çarpmaktadır. Tablo 6.5. de PSD grafiklerinin altında kalan alanlar hesaplanmıştır. Yine burda da yüksek frekans bandında grafik altında kalan güç alanında anlamlı düşüşler görülmektedir. Bunun sebebi ilaç uygulamasından sonra gerçekleşen amplitüd düşüşleri olarak düşünülebilir.

Tablo 6.5. Anti-aritmik ilaçların PSD analizlerinin frekans bandı alanları üzerine etkisi.

	LF BAND ALAN		MF BAND ALAN		HF BAND ALAN	
	Ort±SD (dB)		Ort±SD (dB)		Ort±SD (dB)	
	Pre-drug	Post-drug	Pre-drug	Post-drug	Pre-drug	Post-drug
SF	9,38E-08	9,92E-08	1,34E-07	1,18E-07	3,24E-07	3,53E-07

(KONTROL)	±5,33E-08	±5,27E-08 n.s.	±1,01E-07	±7,98E-08 n.s.	±1,50E-07	±2,09E-07 n.s.
KİNİDİN	1,09E-07 ±4,67E-08	1,17E-07 ±7,76E-08 n.s.	1,86E-07 ±7,71E-08	1,91E-07 ±1,43E-07 n.s.	2,82E-07 ±1,58E-07	1,33E-07 ±1,73E-07 *p<0,05
LİDOKAİN	1,27E-07 ±3,94E-08	1,12E-07 ±3,76E-08 n.s.	2,47E-07 ±5,27E-08	2,61E-07 ±8,59E-08 n.s.	2,81E-07 ±1,24E-07	1,36E-07 ±7,39E-08 *p<0,01
FLECAİNİD	9,47E-08 ±5,00E-08	1,15E-07 ±1,36E-07 n.s.	1,22E-07 ±8,90E-08	1,10E-07 ±7,13E-08 n.s.	3,02E-07 ±1,87E-07	6,49E-08 ±8,06E-08 *p<0,001

İlaçların etkileri ilaç öncesi ile ilaç sonrası değerleri arasındaki farkların anlamlılığı “paired t-test” ile belirlendi.

n.s.: İstatistiksel olarak anlamsız fark,

***p<0.05, *p<0.01, *p<0.001:** İstatistiksel olarak anlamlı fark,

LF BAND ALAN: Düşük Frekans Alanı (0-50 Hz)

MF BAND ALAN: Orta Frekans Alanı Hz (50-120)

HF BAND ALAN: Yüksek Frekans Alanı (120-300 Hz)

7. TARTIŞMA

Anti-aritmiklerin yanı sıra EKG' yi etkileyen bir çok faktör vardır. Antibiyotikler, antidepresanlar ve artan fiziksel aktivite bunlardan bazılarıdır. Bu nedenle ilaç etkileşimlerinin EKG üzerine etkileri çok önemlidir. Bu tez çalışmasında sınıf Ia anti-aritmiklerden “Kinidin”, sınıf Ib anti-aritmiklerden “Lidokain”, sınıf Ic anti-aritmiklerden “Flekainid” seçilerek anestezi altındaki fareler üzerine etkileri sadece EKG çekilerek değerlendirmedi aynı zamanda çekilen bu EKG'lerin PSD analizlerine bakılarak araştırıldı.

7.1. ÇALIŞMADA KULLANILAN ANESTEZİK VE ANTI-ARİTMİKLERİN EKG ÜZERİNE BİLİNER VE BULUNAN ETKİLERİ

7.1.1. Na-Pentobarbital

Na-Pentobarbitalin vagus siniri üzerindeki inhibe edici etkisine bağlı olarak kalp atım hızını orta düzeyde yavaşlattığı Johnson ve arkadaşları (2012) tarafından gösterilmiştir. Zeller ve arkadaşları (2007) tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, Na-Pentobarbitalin PR ve QT intervallerini uzattığını bulmuşlardır. Koshman ve arkadaşları (2018) tarafından yapılan bir başka çalışmada da Na-Pentobarbitalin sistemik ve bölgesel hemodinamik üzerinde hafif bir etkiye sahip olduğunu, ancak intravenöz bolus enjeksiyonundan sonra miyokardiyuma baskı yaptığını göstermişlerdir.

Açıktır ki bu çalışmada anti-aritmikler dışında kullanılan anestezik madde olan Na-Pentobarbital inde EKG ve PSD üzerine etkisini isole etmek gerekir. Na-Pentobarbitalin zamana bağlı etkisine bakacak olursak (kontrol grubu) yapılan önceki çalışmalarla uyumlu olarak kalp atım hızını düşürdüğünü görebiliriz. Elektrofizyolojik olarak alınan EKG kayıtlarından yapılan interval ölçümlerinde PR mesafesi süresini ve QJ mesafesi süresini etkilememekle birlikte QRS kompleksi süresini az da olsa kısaltmıştır (* $p < 0,05$). Literatürde bunu destekleyen bir bilgi bulunmamaktadır.

7.1.2. Kinidin

Noujaim ve arkadaşları (2011) Kinidin'in refrakter periyodu uzattığını ve repolarizasyon dağılımını azalttığını göstermişlerdir ve ayrıca asetilkolin ile aktive olan potasyum akımını ve ATP'ye bağlı potasyum akımlarını etkili şekilde bloke ederek atriyum ve ventriküllerde aksiyon potansiyeli süresini uzattığını göstermişlerdir. Martin ve arkadaşları (2010) tarafından yapılan bir çalışmada fare kalbinde Kinidin QT_C aralıkları için dispersiyonu anlamlı bir seviyeye yükseltmiştir ve ST segmentini etkilememiştir. Luo ve arkadaşlarının (2017) yaptığı bir diğer çalışmada Kinidin'in QT uzamasına ve T dalgasının amplitüdünde bir azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir.

Kinidin kendi kendine uyarılabilen hücrelerde taban Na⁺ akımını azaltarak diyastolik depolarizasyon hızını düşürmesi ve repolarizasyon süresini uzatmasıyla bilinir. Hızlı Na⁺ kanallarını bloke ettiği için miyokard aksiyon potansiyelinin faz 0'ının hızını önemli ölçüde düşürür. Buna bağlı olarak çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde EKG'de uzamış PR intervali, uzamış QRS kompleksi ve uzamış QJ mesafesi görebildik.

7.1.3. Lidokain

Hu ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan bir çalışmada lidokain izole perfüze edilmiş tavşan EKG'sinde QT_C aralığını etkilemediğini ancak kalp atım hızını düşürdüğünü ve PR aralığını az miktarda uzattığını göstermişlerdir. Ancak Vicente ve arkadaşlarının (2016) yaptığı bir başka çalışmada QT_C, J-T dalgalarının tepe noktası ve T dalgası yassılığı Lidokain tarafından indüklenen değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığını ileri sürmüşlerdir. Lidokain'in ventriküler repolarizasyon süresi üzerinde hiçbir etkisi olmadığını Date (2013) tarafından ortaya atılmıştır.

Lidokain taban Na⁺ akımını azaltırken aynı zamanda K⁺ akımını arttırmasından kaynaklı spontan diyastolik depolarizasyon hızını yavaşlatırken repolarizasyon süresini kısaltır. Atriyum miyokardında aksiyon potansiyeli süresini değiştirmese de purkinje lifleri ve ventrikül miyokardında çok belirgin kısaltır. Tüm bunlara bağlı olarak çalışmamızda literatürle uyumlu bir şekilde QJ aralığı süresini kısaltmıştır (*p<0,05). Bunun yanı sıra QRS kompleksi süresini de 1 ms kadar uzatmıştır (*p<0,05) ancak

yapılan diğerk çalışmalarda da görülmüştür ki lidokainin QRS kompleksini etkilemesi doza bağlıdır.

7.1.4. Flekainid

Chorin ve arkadaşlarına (2018) göre Flekainid kalp hızında anlamlı bir değişikliğe neden olmazken PR ve QRS aralıklarını önemli ölçüde uzatmıştır aynı zamanda repolarizasyon süresini belirgin bir şekilde kısaltmış ve T dalgası genliğinde belirgin bir düşüşe neden olmuştur. Hesselkilde (2017) tarafından yapılan bir çalışmada görülmüştür ki; olumsuz kardiyak etkisi orta derecede negatif inotropik etkidir ve EKG'de artan PR aralığı ve QRS süresi olarak ortaya çıkmıştır. Martin (2011) ve arkadaşları tarafından yapılan bir diğer araştırmada Flekainid ST segmenti yükselmesine neden olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda kullandığımız son ilacımız olan Flekainid purkinje liflerin ventriküler miyokard hücrelerinin depolarizasyon hızını belirgin şekilde baskılar. AV düğümde ve ventrikül içi iletimi fazla yavaşlatmalarına rağmen repolarizasyonu hafif düzeyde etkiler. Daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki flekainid EKG'de PR intervali, QRS kompleksi ve QJ mesafesi süresini uzatır. Bu tez çalışmasındaki EKG bulgularının sonuçları da daha önceki çalışmalarla örtüşmektedir. PR intervali süresini 15 ms, QRS kompleksi süresini iki katına çıkarıp yaklaşık 12 ms, QJ mesafesi süresini de 11ms kadar uzattığı görülmüştür.

7.2. EKG KAYITLARINDA SPEKTRAL GÜÇ YOĞUNLUĞU ANALİZLERİ

Literatürdeki EKG Spektral Güç Yoğunluğu analizleri aşağıda tartışıldığı gibi daha çok insanlarda yapılmıştır, yaptığım literatür taraması sonucunda çok az sayıda hayvan EKG si PSD analizine ulaşılabildi:

Hosoya ve ark. (1992) QRS kompleksi içindeki frekansları araştırmak için hızlı fourier dönüşümleri uygulanarak spektral güç yoğunluğu analizleri yapmışlardır ve beş farklı frekans aralığı veya bandı (0-25, 25-40, 40-80, 80-150 ve 150-250 Hz) belirlemişlerdir. Bu çalışmada, miyokard enfarktüsli hastalarda QRS kompleksi içinde 25-80 Hz arasındaki sinyallerin normal deneklere göre anlamlı derecede azaldığı ve ventriküler taşikardili hastalarda yüksek frekans sinyallerinin (40-150 Hz) de anlamlı derecede azaldığı gösterilmiştir (Hosoya ve ark. 1992).

Kinoshita ve ark. (1992) taşikardili hastalarda EKG dalgalarının power spektrum analizi yapmışlardır: QRS kompleksinin terminal kısmının anormal yüksek frekans bileşenlerini, sol ventrikül kökenli idiyopatik ventriküler taşikardili bazı hastalarda FFT analiziyle tespit etmişlerdir.

Hosoya ve ark. (2001) köpeklerde yaptığı bir çalışmada enfarktüs bölgesinde, epikardiyal bölgeyi yansıtan EKG kayıtlarının QRS kompleksinin yüksek frekans bileşenlerinin (25-250 Hz) normal miyokard ile karşılaştırdığında azaldığı sonucuna vardılar.

Gothwal ve ark. (2011) EKG sinyalinin özelliklerini tanımlamak için Hızlı Fourier Dönüşümü kullanılmışlardır. EKG paterni kişiden kişiye birçok faktöre bağlı olarak değiştiğinden, bu durumun PSD testinin duyarlılığını göstermesi açısından bu analize büyük bir önem verilebileceğini vurgulamışlardır. Bu faktörler tepe noktalarının yüksekliği, QRS kompleksinin genişliği, tepe noktalarının varlığı veya yokluğu, kalp atış hızı vb. olabilir.

Petterson ve ark. (1998) insanlarda yüksek frekanslı QRS bileşenlerinde iskemi kaynaklı değişikliklerin altında yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılmadığını öne sürmüşlerdir. Abboud ve ark. (1991), yüksek frekanslı QRS bileşenlerinde iskemi kaynaklı değişikliklerin iskemi bölgesindeki iletim hızının

yavaşlamasına bağı olabileceği simülasyon deneylerinden sonuçlandığını göstermiştir. Goldberger ve ark. (1980; 1981), iyileşmiş miyokard enfarktüsli hastalarda, muhtemelen genel bir elektromotor kuvveti kaybı veya miyokard nekrozu ile ilişkili iletimin yavaşlaması nedeniyle, yüksek frekanslı QRS bileşenlerinin azaldığını göstermiştir.

Zhang ve ark. (2003) farelerin sol ön inen arterini 10 dakika boyunca bağlayarak miyokard iskemisi modelini oluşturdular. EKG sinyali, akut miyokard iskemisi olan farelerden ve kontrol grubu olarak sağlıklı farelerden topladılar. EKG sinyalini analiz etmek için logaritmik frekans çözünürlüğüne sahip bir zaman frekansı yöntemi olan “wavelet” dönüşümü tekniği kullanmışlardır. Farenin EKG sinyal enerjisi, miyokard iskemisinden önce ve sonra frekansa göre değiştiğini göstermişlerdir. Ve buna bağı olarak akut miyokard iskemisi olan farelerde ortalama sinyal enerjisinin arttığını göstermişlerdir.

Lovov ve ark. 1985 yılında yaptıkları bir çalışmada tavşanların elektrokardiyogramının QRS kompleksinin spektral analizini Fourier dönüşümü uygulayarak yapmışlardır. QRS kompleksinin ortalama spektral genlik eğrisinde -20 dB noktası 164 Hz'e -30 dB noktası 314 Hz'e karşılık gelmektedir. İnsan EKG'sinin spektral eğrileri ile karşılaştırıldığında, Lovov ve ark. tarafından elde edilen tavşan EKG'sinin spektrumu, daha yüksek frekanslara doğru kaymıştır.

Yukarıda şimdiye kadar EKG ve PSD ile ilgili literatürde bulunduğum çalışmalar verilmiştir, aşağıda ise tüm deney gruplarımda kendi fare EKG kayıtlarımın PSD yoğunluğu ile ilgili sonuçlar tartışılmıştır:

Kontrol grubu Pre-drug ve Post-drug PSD analizleri sonuçlarını kıyasladığımızda tanımladığımız hiçbir frekans bandında güç değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir. Anestezisiz hayvanlarda bir değerlendirme yapmadık dolayısı ile burada sadece anestezisi altındaki sonuçları kıyaslayarak değerlendirebiliriz. Butün gruplarda aynı anestezisi uygulandığına göre anestezinin PSD değerlerine bir etkisi olsa bile bu her deney grubunda söz konusu olacağıdan anti-aritmiklerin etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirebiliriz. Başka bir ifadeyle, Na-Pentobarbitalin etkisinin zaman içinde değişmediğinin tespit edilmiş olması deneylerimizdeki anti-aritmiklerin etkilerinin kısaylanabilmesini olanaklı kılmaktadır.

Kinidin'in PSD analizlerine baktığımızda düşük ve orta frekans bandı olarak tanımladığımız aralıklarda herhangi bir değişiklik görülmezken yüksek frekans bandı olarak tanımladığımız 120-300 Hz frekans bandı aralığında güç değerleri anlamlı ölçüde azalmıştır (*p<0,05). Azalan güç değerlerini dalgaların düşen amplitüdü ve uzayan süreleriyle açıklayabiliriz.

Lidokainin PSD analizlerine ait istatistiksel verilerine baktığımızda düşük frekans ve orta frekans olarak tanımladığımız 0-50 Hz ve 50-120 Hz arası frekans bandlarında anlamlı bir değişiklik oluşturmamıştır. Ancak 120-300 Hz yüksek frekans bandında ise güç (PSD) azalmıştır (*p<0,01).

PSD analizleri sonuçlarında yüksek frekans bandında en anlamlı düşüş flekainid ilacında görülmüştür (*p<0,001). EKG dalgalarının formunu ve interval sürelerini en çok etkileyen ilaçta Flekainid'tir. Uzayan PR intervali, QRS kompleksi ve QJ intervali yüksek frekans bandında ciddi düşüslere sebep olmuştur. İlaç uygulamasından sonra EKG dalgalarının amplitüd düşüşleri de PSD düşüşüne sebep olmaktadır. Amplitüd düşüşü en çok Flekainid grubu kayıtlarında görülmüştür.

Tüm deney gruplarında kullanılan anti-aritmikler sadece yüksek frekans bandı aralığında anlamlı sonuçlar vermiştir. Tanımlanan EKG intervallerinde QRS kompleksi ve QJ mesafesi süresi iç içe parametrelerdir, yani QJ QRS i kapsamaktadır. Ve ilaçların hepsi bu aralıklarda anlamlı değişiklikler yapmaktadır. İlaçların hepsi QRS süresini etkilediği ölçüde PSD analizleri sonucundaki güç değerlerini etkilemiştir.

EKG dalgalarının PSD analizleri daha önce çoğunlukla insanlar üzerinde bazı çalışmalar yapılmıştır. Deney hayvanlarında EKG dalgalarının spektrum analizi ile ilgili elimizde pek fazla veri bulunmamaktadır. Spesifik olarak farelerde Klas-I anti-aritmik ilaçların karşılaştırmalı bir çalışması daha önce yapılmamıştır. Bu nedenle benim sonuçlarımı literatürdeki her hangi bir sonuçla direkt kıyaslamam mümkün değildir.

8. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada fare EKG'sinde Sınıf-I grubu anti-aritmik ilaçların etkisini ileri sayısal bilgisayar analizleri uygulayarak araştırmak amacı ile bir deney hayvanı modeli oluşturulmuştur. Burada cevap aranan soru şuydu “Sınıf Ia,Ib,Ic anti-aritmiklerin PSD analizleri arasında fark var mı? EKG' ye yansıyan belirgin farklılıkları PSD analizleriyle de destekleyebilir miyiz?”

1- Kullanılan ilaçlardan sınıf-Ia anti-aritmiklerden kinidin hem depolarizasyon süresini hemde repolarizasyon süresini arttırdığı için EKG'de PR aralığının uzamasının yanında QRS kompleksi ve QJ aralığı sürelerini uzatmıştır. PSD analizlerinin sonucunda da yüksek frekans bandı olarak tanımlanan aralıkta güç değerlerini anlamlı olarak düşük çıkmıştır. Bu yüksek frekans aralığı (120-300 Hz) QRS'e karşılık gelmektedir diye düşünüldü.

2- Diğer bir ilacımız olan lidokain Sınıf Ib) hem depolarizasyon hızını düşürür hem de repolarizasyon süresini kısaltır. Bu da EKG'ye kısalan QJ mesafesi olarak yansır. Yaptığımız ölçümlerde bu bulgu desteklenmiştir. Ancak PSD analizi sonuçlarında yüksek frekans (120-300 Hz) aralığında kinidin de olduğu gibi güç değerlerinde düşüş gözlenmektedir.

3- Sınıf Ic anti-aritmiklerden olan flekainid hem repolarizasyon süresini hem de depolarizasyon süresini en belirgin olarak uzatmaktadır. Bu etkiler frekans bandındaki değişikliği açıklayabilir. Flekainid EKG' de ölçümünü yaptığım tüm intervalleri etkileyerek uzatmaktadır. Diğer ilaç gruplarından farklı olarak flekainid yüksek frekans (120-300 Hz) bandındaki güç değerlerinde çok bariz bir düşüş gözlenmektedir.

Kullanılan bütün ilaçlar ortak olarak QRS süresini etkilemektedir. Buna bağlı olarak ta PSD analizlerinde yüksek frekans bandında güç değerlerinde değişiklikler oluşmuştur. En başta sorduğumuz sorunun cevabı olarak ilaçların etkilerine göre PSD analizlerinin istatistiksel anlamlılıkları değişiklik göstermektedir. Ancak Orta frekans bandı (50-120 Hz) hiçbir ilaç ile etkilenmiş görünmemektedir. Eğer J dalgasının orta bandta oluştuğu var sayılırsa muhtemelen J dalgası ilaçlara bağlı değişmemiştir sadece QRS geciktiği

için J dalgasında ötelenmiştir. Ancak şunu da belirtmemiz gerekir ki güç ile EKG intervalleri (QRS ve QJ) aynı parametre değildir.



9. KAYNAKÇA

Abboud S1, Berenfeld O, Sadeh D, Simulation of high-resolution QRS complex using a ventricular model with a fractal conduction system. Effects of ischemia on high-frequency QRS potentials, *Circ Res.* 1991 Jun;68(6):1751-60.

Açikel Ü. (2013). "Kalbin Genel Anatomisi." <http://www.unalacikel.com.tr/kalp-damar-cerrahi.asp?alt=1>.

Albrecht M., Henke J., Tacke S., Markert M. and Guth B. "Effects of isoflurane, ketamine-xylazine and a combination of medetomidine, midazolam and fentanyl on physiological variables continuously measured by telemetry in Wistar rats." *BMC Vet Res* 2014 10: 198.

Anthony H, Hisham E, Kashou, Rhythm, ST Segment, Treasure Island (FL): StatPearls 2019 19(1).

Barbic M, Moreno A, Harris TD et al. Detachable Glass Microelectrodes for Recording Action Potentials in Active Moving Organs. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2017 vol. 312 no.6 312: H1248–H1259

Belhassen B, Glick A, Viskin S Efficacy of Quinidine in High-Risk Patients With Brugada Syndrome. *American Heart Association, Inc.* 2004 1731–1737,

Baumgartner CM, Koenighaus H, Ebner JK et al. On Hemodynamic Function in Rabbits. *American Journal of Veterinary Research* 2009 vol. 70 no. (3): pp. 409–417.

Boukens BJ, Hoogendijk MG, Verkerk AO et al. Early Repolarization in Mice Causes Overestimation of Ventricular Activation Time by the QRS Duration. *Cardiovascular Research* 2013 97 182–191, doi:10.1093/cvr/cvs299.

Bozic B, Uzelac TC, Kezic A, Bajcetic M, The Role Of Quinidine in the Pharmacological Therapy of Ventricular Arrhythmias 'Quinidine' *Mini Rev Med Chem.* 2018;18 (6): 468-175.

Bruce P. Bean, Charles J. Cohen, And Richard W. Tsien Lidocaine Block of Cardiac Sodium Channels From the Department of Physiology, Yale University School

of Medicine, New Haven, Connecticut 06510 J. GEN. PHYSIOL. © The Rockefeller University Press 1983 Volume 81 613-642

Carver L, JBM Bleske, E Bleske et al. The Effect of Ciprofloxacin on the Pharmacokinetic and ECG Parameters of Quinidine. *J Clin Pharmacol* 1990. 911–915.

Chang DJ, Kweon TD, Nam SB et al. Effects of Fentanyl Pretreatment on the QTc Interval during Propofol Induction. *Anaesthesia*. 2008 1056–1060,

Chorin E, Taub R, Medina A et al. Long-Term Flecainide Therapy in Type 3 Long QT Syndrome. *European Society of Cardiology* 2018 370–376,

Chu V, Otero JM, Lopez O. et al. Methodology Article Method for Non-Invasively Recording Electrocardiograms In. *BMC Physiology* 2001 4–9.

Date A et al. (2013) Procainamide and Lidocaine Produce Dissimilar Changes in Ventricular Repolarization and Arrhythmogenicity in Guinea-Pig., *Fundam Clin Pharmacol*. 2014 Aug;28(4):382-93

Fernandes F, Conti S, Santos F et al. Measurement of Mouse Heart Rate Variability Using Echocardiographic System. *Journal of Cardiovascular Echography* 2018 3–7,

Filos D, Chouvarda I, Tachmatzidis D et al. Computer Methods and Programs in Biomedicine Beat-to-Beat P-Wave Morphology as a Predictor of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2017 vol. 151 , Elsevier Ireland Ltd pp. 111–121.,

Ganong W. F. *Tıbbi Fizyoloji, Çeviren; Türk Fizyolojik Bilimler Derneği*, 20. basım Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Ankara, 2002 sayfa 528-545

Gargiulo GD, Bifulco P, Cesarelli M et al. On the Einthoven Triangle: A Critical Analysis of the Single Rotating Dipole Hypothesis. *Sensors (Switzerland)* 2018 vol. 18 no. (7)

Goldberger A. L, Bhargava V. Temporal stability of the high frequency QRS waveform in normal subjects. *Journal of Electrocardiology*, 1981 Volume 14, Issue 2, , Pages 153-157

Goldberger A. L. Bhargava V. Peak-to-peak amplitude of the high-frequency QRS: A simple, quantitative index of high-frequency potentials. *Computers and Biomedical Research*, October 1981, Volume 14, Issue 5, , Pages 399-406

Gothwal H, Kedawat S, Kumar R Cardiac Arrhythmias Detection in an ECG Beat Signal Using Fast Fourier Transform and Artificial Neural Network.. *Journal of Biomedical Science and Engineering*, 2011 vol 4, pp. 289–296.,

Gu X, Yao C, Liu Y et al. 16-Channel Organic Electrochemical Transistor Array for In Vitro Conduction Mapping of Cardiac Action Potential. *Advanced Healthcare Materials* 2016 vol. 5 no. (18): pp. 2345–2351.

Guyton A.C., H. J. E., *Text Book of Medical Physiology*, Çeviren; Prof. Dr. Hayrünnisa Çavuşoğlu 9. Basım Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Ankara, 2006 s; 107-119/121-130

Hancı V, Yurtlu S, Karabağ T et al. Effects of Esmolol , Lidocaine and Fentanyl on P Wave Dispersion , QT , QTc Intervals and Hemodynamic Responses to Endotracheal Intubation during Propofol Induction : A Comparative Study. *Brazilian Journal of Anesthesiology* 2013 vol. 63 no. (3); Elsevier Ltd pp. 235–244.,

Haven N, City I et al. (1983) Lidocaine Block of Cardiac Sodium Channels. *J Gen Physiol.* 1983 May;81(5):613-42.

Hesselkilde EZ, Carstensen H, Haugaard MM et al. Effect of Flecainide on Atrial Fibrillatory Rate in a Large Animal Model with Induced Atrial Fibrillation., *BMC Cardiovascular Disorders* 2017 4–9,

Hosoya Y, Kubota I, Shibata T et al. Spectral Analysis of 87-Lead Body Surface Signal-Averaged ECGs in Patients with Previous Anterior Myocardial Infarction as a Marker of Ventricular Tachycardia. *Journal of Electrocardiology Circulation* 1992 vol. 85 no. (6): pp. 2060–2064.,

Hosoya Y, Ikeda K, Komatsu T et al. Spectral Analysis of Epicardial 60-Lead Electrograms in Dogs with 4-Week-Old Myocardial Infarction. *Journal of Electrocardiology* 2001 vol. 34 no. (1): pp. 15–24.,

Hu S, Zhao J, Wang W et al. Coapplication of Lidocaine and Membrane-Impermeable Lidocaine Derivative QX-222 Produces Divergent Effects on Evoked and Spontaneous Nociceptive Behaviors in Mice. *Biomed Res Int.* 2014

Jacob L. S.(Ed), Farmakoloji, (çev: Koşay S.), 3.baskı, İzmir, Saray Tıp Kitabevleri, 1992; 99-109

Johnson DM, Geys R, Lissens J et al. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods Drug-Induced Effects on Cardiovascular Function in Pentobarbital Anesthetized Guinea-Pigs : Invasive LVP Measurements versus the QA Interval. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 2012 vol. 66 no. (2):, Elsevier Inc. pp. 152–159.,

Jabir Y, Dobson GP Hemodynamic Rescue and ECG Stability during Chest Compressions Using Adenosine and Lidocaine after 8-Minute Asphyxial Hypoxia in the Rat ☆. American Journal of Emergency Medicine 2013 vol. 31 no. (11):, Elsevier Inc. pp. 1539–1545.,

Kayaalp S. O.(Ed), Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 13.baskı, ANKARA: Pelikan yayıncılık, 2012: 438-458

Kuroda Y, Yuasa S, Watanabe Y et al. Flecainide Ameliorates Arrhythmogenicity through NCX Fl Ux in Andersen- Tawil Syndrome-IPS Cell-Derived Cardiomyocytes.Biochem Biophys Rep. 2017 Jan 11;9:245-256.

Koshman YE, Herzberg BR, Seifert TR et al. The evaluation of drug-induced changes in left ventricular function in pentobarbital-anesthetized dogs. PT US CR. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, Elsevier Inc, (2018)

Liu G, Iden JB, Kovithavongs K et al. In Vivo Temporal and Spatial Distribution of Depolarization and Repolarization and the Illusive Murine T Wave. J Physiol. 2004 Feb 15;555(Pt 1):267-79.267–279.,

Liu N, Napolitano C, Venetucci LA et al. Flecainide and Antiarrhythmic Effects in a Mouse Model of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. TCM 2012 vol. 22 no. (2):, Elsevier Inc. pp. 35–39.,

London B Cardiac Arrhythmias : From (Transgenic) Mice to Men. J Cardiovasc Electrophysiol. 2001 vol. 12 no. (9): pp. 1089–1091.

Lovov V. R. Spectral analysis of the normal electrocardiogram of rabbits, Basic Res Cardio(1985) 180:353-356

Luo C, Wang K, Zhang H In Silico Assessment of the Effects of Quinidine ,

Disopyramide and E-4031 on Short QT Syndrome Variant 1 in the Human Ventricles. PLoS One. 2017 Jun 20;12(6):e0179515.1–22.

Mao B, Wang W, Zhao Z et al. On the Relationship between Competitive Flow and FFT Analysis of the Flow Waves in the Left Internal Mammary Artery Graft in the Process of CABG. BioMedical Engineering OnLine 2016 vol. 15 no. (s2):, BioMed Central pp. 557–567.,

Mark C. P. Haigney, MD; Edward G. Lakatta, MD; Michael D. Stern, MD; Howard S. Silverman, MD 1994Laboratory of Cardiovascular Science, Gerontology Research Center, National Institute on Aging; and the Department of Medicine, Division of Cardiology, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Md. Vol 90, No 1

Martin CA, Zhang Y, Grace AA et al. In Vivo Studies of Scn5a + / – Mice Modeling Brugada Syndrome Demonstrate Both Conduction and Repolarization Abnormalities. Journal of Electrocardiology 2010 vol. 43 no. (5):, Elsevier Inc. pp. 433–439.,

Murakami, M., Niwa H., Kushikata T., Watanabe H., Hirota K., Ono K. and Ohba T. "Inhalation anesthesia is preferable for recording rat cardiac function using an electrocardiogram." Biol Pharm Bull 2014 37(5): 834-839

Nattel, S. "Antiarrhythmic drug classifications. A critical appraisal of their history, present status, and clinical relevance." Drugs 1991 41(5): 672-701

Noujaim SF, Stuckey JA, Ponce-balbuena D et al. Structural Bases for the Different Anti-Fibrillatory Effects of Chloroquine and Quinidine Cardiovasc Res. 2011 Mar 1; 89(4): 862–869.

Noyan A. Fizyoloji. 3.baskı, Meteksan Ltd. Şti. Anadolu Üniversitesi Yayınları Ankara, 1984; s494-504.

Oppenheim A.V. VVilIsky AS. T. Young 'Signals and Systems", Prentice Hail, 1983 FOURIER DÖNÜŞÜMÜ

Pettersson J., Lander P., Pahlm O., So Èrnmo L., Warren S. G. and Wagner G. S. Electrocardiographic changes during prolonged coronary artery occlusion in man: comparison of standard and high-frequency recordings Blackwell Science Ltd · Clinical Physiology 1998,18, 3, 179±186

Shih H-T Molecular and Cellular Cardiology Anatomy of the Action Potential in

the Heart. Texas Heart Institute Journal 1994 vol. 21 no. (1): pp. 30–41.,

Stokoe KS, Thomas G, Goddard CA et al. Effects of Flecainide and Quinidine on Arrhythmogenic Properties of Scn5a + / Δ Murine Hearts Modelling Long QT Syndrome J Physiol. 2007 Jan 1; 578(Pt 1): 69–84. 3. vol. 1

Hu S, J Zhao, W Wang et al. Coapplication of Lidocaine and Membrane-Impermeable Lidocaine Derivative QX-222 Produces Divergent Effects on Evoked and Spontaneous Nociceptive Behaviors in Mice. Biomed Res Int. 2014; 628729.vol. 2014 .

Svorc, P., Jr., Bacova I., Svorc P. and Buzga M.. "Autonomic nervous system under ketamine/ xylazine and pentobarbital anaesthesia in a Wistar rat model: a chronobiological view." Prague Med Rep 2013 114(2): 72-80.

Thireau, J., Zhang B. L., Poisson D. and Babuty D.. "Heart rate variability in mice: a theoretical and practical guide." Exp Physiol 2008 93(1): 83-94.

Vicente J, Johannesen L, Hosseini M et al. (2016) Electrocardiographic Biomarkers for Detection of Drug-Induced Late Sodium Current Block. PLoS One. 2016 1–16.,

Vandepuit, S. Heart Rate Variability : Linear And Nonlinear Analysis With Applications In Human Physiology, Katholieke Universiteit Leuven Faculty of Electrical Engineering, Braz J Med Biol Res. 2012 May; 45(5): 450–458.

Widmaier E. P. Raff H. Strang K. T. Vander insan Fiziyojisi Çeviren; Prof. Dr. Tuncay Özgünen 13. Basım, Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Ankara ,2014 s;363-377

Vassalli A, Dellepiane JM, Emmenegger Y et al. (2013) Electroencephalogram Paroxysmal Theta Characterizes Cataplexy in Mice and Children. Brain Journal of Neuroscience 19 August 2015, vol. 136 no. (5): pp. 1592–1608.,

Zhang D1, Tan X, Chen G., Wavelet analysis of ECG in mouse with acute myocardial ischemia. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 2003 Jun;20(2):241-4

Zeller, A., Arras M., Jurd R and Rudolph U. "Identification of a molecular target mediating the general anesthetic actions of pentobarbital." Mol Pharmacol 2007 71(3): 852-859.

Zuanetti, G., Latini R., Neilson J. M, . Schwartz P. J and Ewing D. J. "Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG)." J Am Coll Cardiol 1991 17(3): 604-612.



10.EKLER EK:1

Evrak Tarih ve Sayısı: 30/05/2016-42330



T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü

Sayı : 28233352-730.03.02
Konu : Yönetim Kurulu

SBE-FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

Fizyoloji Anabilim Dalı yüksek lisans öğrencilerinden Ayşegül GEMİCİ'nin "Farelerde Na- Kanal Blokağına Bağlı Oluşan Elektrokardiyografik Değişikliklerin Spektral Güç Yoğunluğu Analizi,

Abdullah BULUT'un "Farelerde Histamin (H3) Reseptör Agonisti İmetit'in Elektrokardiyografi Üzerine Etkilerinin İncelenmesi",

Elif Sümeyra ERDEMİR KARAYEL'in "Tecrübeli Santral Oyuncuları ve Santranca Yeni Başlayan Bireylerin Kognitif Fonksiyonları ve Duygusal Durumlarının İncelenmesi" Başlıklı tez konularının, Etik Kurul Onayı alınması kaydı ile kabullerine OY BİRLİĞİYLE karar verildi.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-İmzalıdır
Yrd. Doç. Dr. Şebnem ŞENOL
Enstitü Müdürü V.



EK 3: TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ,
FİZYOLOJİ Ana Bilim Dalı Başkanlığı'na

Tez Adı: Farelerde Na-Kanal Blokağına Bağlı Oluşan Elektrokardiyografik Değişikliklerin Spektral Güç Yoğunluğu Analizi

Tezime ilişki **12/06/2019.** tarihinde yapılan Turnitin adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı %9'dur.

Belirtilen azami benzerlik oranlarına göre tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

12.06.2019

Adı Soyadı : Ayşegül GEMİCİ
Öğrenci No :151342006
Anabilim Dalı :FİZYOLOJİ
Programı :Yüksek Lisans



DANIŞMAN ONAYI
UYGUNDUR.
Prof. Dr. MUSTAFA ÖZBEK



Açıklamalar

- 1-Tez Çalışması Orjinallik Raporu (TÇOR), TURNITIN İntihal Tespit Programı kullanımı için kişisel hesap alma hakkı bulunan tez danışmanları, Enstitülerde görevlendirilen personeller, Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı'nda görevlendirilen kütüphaneciler tarafından alınır.
- 2-Sayfa sayısı 400'den az olan tezler için tez savunmasından önce ve başarılı olması durumunda düzeltmelerden sonra olmak üzere 2 kez TÇOR alınır.(400 sayfadan fazla olan tezler 400 ve katları şeklinde bölünerek Turnitin veri tabanına yüklenmesi gerekmektedir. Bu gibi durumlarda benzerlik oranının hesaplanmasına ilişkin detaylı forma, kütüphane web sayfasında bulunan Turnitin kullanım kılavuzlarının altından erişilebilir.)
- 3-TÇOR, tezin yalnızca Kapak Sayfası, Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç bölümlerinden oluşan kısmının tek bir dosya olarak intihal tespit programına yüklenmesi ile alınır.
- Programa yükleme yapılırken Dosya Başlığı (document title) olarak tez başlığının tamamı, Yazar Adı (author's first name) olarak öğrencinin adı, Yazar Soyadı (author's last name) olarak öğrencinin soyadı bilgisi yazılır.
- 4- TURNITIN İntihal tespit programına yüklenen dosyanın süreçlenmesinde, ilgili programdaki filtreleme seçenekleri aşağıdaki şekilde ayarlanır: - Kaynakça hariç, - Alıntılar hariç, - 5 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç (Limit match size to 5 words)
- 5-İsteğe bağlı ayarlar kısmından; "Ödevleri şuraya gönder?" seçeneği mutlaka DEPO YOK şeklinde işaretlenmesi gerekmektedir; aksi durumda aynı tezin ikinci kez yüklenmesi durumunda benzerlik %100 çıkacaktır ve depodan tezi silmek çok uzun süre gerektirecektir.
- 6- Raporlama işlemi tamamlandıktan sonra, kaydedilmiş olan ekranın görüntüsünü sağ üst köşesinde yüzdelik sayı olarak belirtilen "benzerlik oranı," raporlamaya tabi tutulmuş olan dosyanın "toplam sayfa sayısı" ve raporlama işleminin yapıldığı "tarih" bilgisi, "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu" formuna işlenir.
- 7- Benzerlik oranında tüm sorumluluk öğrenciye aittir.
- 8-Tez savunma sınavı sonrasında başarılı bulunan öğrenci, tez savunma sınavı tarihi sonrasında tezde yapılmış muhtemel değişiklikleri içeren dosya kullanılarak alınmış ikinci bir intihal raporundaki bilgiler kullanılarak hazırlanmış ve tez danışmanı tarafından onaylanarak imzalanmış ikinci bir "Yüksek Lisans/Doktora Tez Çalışması Orjinallik Raporu"nu Enstitüye teslim etmekle yükümlüdür.
- 9-Turnitin Hakkında Bileiler: <http://kutuphane.cbu.edu.tr/turnitin/9370.tr.html>

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Ayşegül	Soyadı	GEMİCİ
Doğum Yeri	Konak/İZMİR	Doğum Tarihi	27/06/1989
Uyruğu	T.C.	Tel	+90 505 600 92 51
E-mail	aysglgmc@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

Yüksek Lisans	M.C.B.Ü. Sağlık Bilimleri Ens. Fizioloji AD.	2019	
Lisans	M.C.B.Ü. Fen Edb. Fak. Fizik Bölümü	2014	
Lise	Menderes Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi	2007	
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	orta	orta

Yabancı Dil Sınav Notu

YDS	YÖKDİL	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
Program	67							
MS Office Programları					iyi			
					Kullanma becerisi			