



CELAL BAYAR
ÜNİVERSİTESİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SPONTAN SOLUNUM VE YAPAY SOLUNUM YAPAN ANESTEZİ
ALTINDAKİ FARELERDE ANTI-ARİTMİK İLAÇLARIN KALP ATIM
HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Hasan KAZDAĞLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

MANİSA-2015



CELAL BAYAR
ÜNİVERSİTESİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SPONTAN SOLUNUM VE YAPAY SOLUNUM YAPAN ANESTEZİ
ALTINDAKİ FARELERDE ANTI-ARİTMİK İLAÇLARIN KALP ATIM
HIZI DEĞİŞKENLİĞİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

HAZIRLAYAN HASAN KAZDAĞLI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

(Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Necip KUTLU

(Fizyoloji AD. Öğretim Üyesi)

Doç. Dr. Nuran EKERBİÇER

(Fizyoloji AD. Öğretim Üyesi)

Manisa-2015

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilemeyen 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 davranışım olmadığını beyan ederim.

Hasan KAZDAĞLI

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez projemi destekleyen Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü ve çalışanlarına ve Tıp Fakültesi Dekanlığına,

Bu çalışma boyunca bilgi, tecrübe ve yardımlarını esirgemeyen, sabırla ve özveriyle yaklaşan Sayın Hocam Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK'e,

Fizyoloji Yüksek Lisans eğitimindeki değerli katkılarından dolayı bölüm hocalarım Sayın Prof. Dr. Necip KUTLU ve Sayın Doç. Dr. Nuran EKERBİÇER'e,

Deneyimleri ile yol gösteren, el beceresi ve sabırla her zaman yanımda olan, bilim dünyasındaki ağabeyim, Öğr. Gör. H. Fehmi ÖZEL'e,

Yüksek lisansa başladığım günden beri yardımlarını ve dostluğunu esirgemeyen Uzm. Bio. Beste ÖLÇGEN ve Arş. Gör. Şüheda ALPAY'a,

Tüm Fizyoloji Anabilim Dalı ailesine,

Bitmek, tükenmek bilmeyen maddi ve manevi desteklerinden dolayı annem, babam, teyzem ve ablama,

İyisinde kötüsünde, her günümde bana destek olan tüm arkadaşlarıma

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM.

Hasan KAZDAĞLI

Manisa-2015

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	Kalbin genel anatomisi	9
Şekil 4.2.	Kalbin farklı bölgelerinden alınmış eş zamanlı aksiyon potansiyelleri	10
Şekil 4.3.	Eş zamanlı olarak a) EKG ve b) Aksiyon potansiyeli	11
Şekil 4.4.	Mutlak refrakter ve relatif refrakter periyot	13
Şekil 4.5.	Tipik bir EKG, P dalgası, PR İntervali, QRS Kompleksi, ST İntervali, T dalgası, U dalgası ve RR İntervali	15
Şekil 4.6.	Sınıf I anti-aritmiklerin kardiyak aksiyon potansiyeli ve EKG üzerine etkisi	24
Şekil 4.7.	Yapay solunumda a) Yapay İspirasyon ve b) Yapay Ekspirasyonun şematik gösterimi	31
Şekil 5.1.	Örnek RR interval takogramı ve FFT dönüşümü sonucunda elde edilen parametreler	35
Şekil 5.2.	Solunum sinyalinde ekspirasyon süresinin ve inspirasyon süresinin tespiti.	36
Şekil 6.1.	Anti-Aritmik İlaçların PR İnterval süresi üzerine etkisi	39
Şekil 6.2.	Anti-Aritmik İlaçların RR İnterval süresi üzerine etkisi	40
Şekil 6.3.	Anti-Aritmik İlaçların QRS kompleksi süresi üzerine etkisi	41
Şekil 6.4.	Anti-Aritmik İlaçların QT İnterval süresi üzerine etkisi	42
Şekil 6.5.	Anti-Aritmik İlaçların QTc İnterval süresi üzerine etkisi	43
Şekil 6.6.	Anti-Aritmik İlaçların VLF bandı üzerine etkileri	45

Şekil 6.7.	Anti-Aritmik İlaçların LF bandı üzerine etkileri	46
Şekil 6.8.	Anti-Aritmik İlaçların HF bandı üzerine etkileri	47
Şekil 6.9.	Anti-Aritmik İlaçların LF/HF oranı üzerine etkileri	48
Şekil 6.10.	Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki PR İnterval süresi üzerine etkisi	50
Şekil 6.11.	Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki PR İnterval süresi üzerine etkisi	51
Şekil 6.12.	Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki QRS kompleksi süresi üzerine etkisi	52
Şekil 6.13.	Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki QT İnterval süresi üzerine etkisi	53
Şekil 6.14.	Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki QTc İnterval süresi üzerine etkisi	54
Şekil 6.15.	Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki VLF bandı üzerine etkisi	56
Şekil 6.16.	Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki LF bandı üzerine etkisi	57
Şekil 6.17.	Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki HF bandı üzerine etkisi	58
Şekil 6.18.	Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki LF/HF oranı üzerine etkisi	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1.	Vaughan Williams sınıflandırmasına göre anti-aritmik ilaçların; ilaç örnekleri, etki mekanizmaları ve ilaçların klinikte kullanımları	27
Tablo.6.1.	Anti-aritmik ilaçların EKG parametreleri üzerine etkisi	38
Tablo 6.2.	Anti-aritmik ilaçların HRV parametreleri üzerine etkisi	44
Tablo 6.3.	Anti-aritmik Yapay Solunum Gruplarındaki EKG parametreleri üzerine etkisi	49
Tablo 6.4	Anti-aritmik ilaçların Yapay Solunum Gruplarındaki HRV parametreleri üzerine etkisi	55

KISALTMALAR

Kalp Hızı Değişkenliği	HRV
Elektrokardiyografi	EKG
Sinoatriyal	SA
Atriyoventriküler	AV
Çok Düşük Frekans	VLF
Düşük Frekans	LF
Yüksek Frekans	HF
Çok Yüksek Frekans	VHF
Koroner Arter Hastalığı	KAH
Atriyal Fibrilasyon	AF
Ventriküler Fibrilasyon	VF
Ani Kardiyak Ölüm	AKÖ
Fast Furier Dönüşümü	FFT
Güç Spektral Yoğunluğu	PSD

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
	No
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	3
3. GİRİŞ	5
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Kalbin Genel Anatomisi	8
4.2. Kalp Hücresinde Aksiyon Potansiyeli	9
4.2.1. Hızlı Aksiyon Potansiyeli	10
4.2.2. Hızlı Na ⁺ Akımlı Aksiyon Potansiyelleri	12
4.2.3. Yavaş Aksiyon Potansiyeli	12
4.2.4. Refrakter Dönem Kavramı	12
4.2.5. “Hep Veya Hiç” Kanunu	13
4.3. Elektrokardiyografi (EKG)	14
4.4. Kalp Atım Hızı Değişikliği (HRV)	15
4.4.1. HRV Tekniği	15
4.4.2. HRV’nin Uygulama Alanları	17
4.5. Aritmiler	18
4.5.1. Sinüs Bradikardisi	19
4.5.2. Atriyal Taşikardi	19
4.5.3. Atriyal Flutter ve Fibrilasyon	20
4.5.4. Ventriküler Taşikardi ve Fibrilasyon	20
4.5.5. AV Bloklar	21
4.5.6. Ani Kardiyak Ölüm	21
4.6. Anti-Aritmik İlaçlar ve Sınıflandırılmaları	22
4.6.1. Sınıf I Anti-Aritmikler	22
4.6.2. Sınıf II Anti-Aritmikler	24
4.6.3. Sınıf III Anti Aritmikler	25
4.6.4. Sınıf IV Anti-Aritmikler	25
4.6.5. Diğer Anti-Aritmikler	26
4.7. Tez Çalışmasında Etkileri Araştırılacak Olan Anti Aritmik İlaçlar	28

4.7.1.	D-Sotalol'ün Bilinen Farmakolojik Özellikleri	28
4.7.2.	Amiodaron'un Bilinen Farmakolojik Özellikleri	28
4.8.	Tez Çalışmasında Kullanılacak Hayvanlar ve Yöntemler İle İlgili Genel Bilgiler	29
4.8.1.	BALB/c Fareler ve Genel Özellikleri	29
4.8.2.	Yapay (Mekanik) Solunum	30
5.	GEREÇ VE YÖNTEM	32
5.1.	Deney Hayvanları ve Anestezi	32
5.2.	Deney Hayvanlarına Trakeostomi Uygulanması ve Yapay Solunum	32
5.3.	Anti-aritmik İlaçların Hazırlanması ve Dozları	33
5.3.1.	Amiodaron'un Hazırlanması	33
5.3.2.	D-Sotalol'ün Hazırlanması	33
5.4.	Bilgisayar Destekli, Yüksek Çözünürlüklü EKG Kayıtlarının Elde Edilmesi	33
5.5.	HRV Parametrelerinin Elde Edilmesi	34
5.6.	Solunum Parametrelerinin Ölçülmesi	36
5.7.	İstatistiksel Analizler	37
6.	BULGULAR	38
7.	TARTIŞMA	60
7.1.	Çalışmada Kullanılan Anestezik, Analjezik ve Anti-Aritmiklerin EKG-HRV Üzerine Bilinen Mevcut Etkileri	60
7.1.1.	Na-Pentobarbital'in EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri	60
7.1.2.	Fentanil'in EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri	60
7.1.3.	Amiodaron'un EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri	61
7.1.4.	D-Sotalol'ün EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri	62
7.1.5.	Mekanik Solunumun EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri	62
7.2.	EKG ve HRV Parametrelerini Etkileyebilecek Diğer Faktörler	63
7.2.1.	CYP3A4 Enziminin Rolü	63

7.2.2.	Vücut Sıcaklığının Etkisi	63
7.3.	Anestezi Altındaki Farelerde EKG ve HRV Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Yorumlanması	64
7.3.1.	Na-Pentobarbital'in Spontan Solunum ve Yapay Solunum Yapan Farelerde EKG ve HRV Parametrelerine Etkisi	64
7.3.2.	Na-Pentobarbital Anestezisi Altında Amiodaron'un Spontan Solunum ve Yapay Solunum Yapan Farelerde EKG ve HRV Parametrelerine Etkisi	65
7.3.3.	Na-Pentobarbital Anestezisi Altında D-Sotalol'ün Spontan Solunum ve Yapay Solunum Yapan Farelerde EKG ve HRV Parametrelerine Etkisi	65
7.4.	Çalışmamızdaki Sonuçların Literatür ile Karşılaştırılması	66
7.4.1.	Amiodaron'un Etkilerinin Literatür ile Karşılaştırılması	66
7.4.2.	D-Sotalol'ün Etkilerinin Literatür ile Karşılaştırılması	67
8.	SONUÇLAR ve ÖNERİLER	69
9.	KAYNAKÇA	70
10	EKLER	79
	Ek 1. ÖZGEÇMİŞ	79
	Ek.2. ETİK KURUL KARAR FORMU	80

Başlık: Spontan Solunum Ve Yapay Solunum Yapan Anestezi Altındaki Farelerde Anti-Aritmik İlaçların Kalp Atım Hızı Değişkenliği Üzerine Etkilerinin İncelenmesi.

Öğrencinin adı: Hasan KAZDAĞLI

Danışman: Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

Anabilim Dalı: Fizyoloji Anabilim Dalı

1. ÖZET

Amaç : Otonom sinir sistemi fonksiyonundaki bozukluklar elektrokardiyografi (EKG) kayıtlarından elde edilen iki kalp atımı arası mesafenin dalgalanmalarındaki değişiklikler olarak ortaya çıkabilir. Acaba anti-aritmik ilaçların etkileri ile otonom sinir sistemi fonksiyonu bozukluğu arasında bir etkileşme var mıdır? Yani bu çalışmanın sorusu “anti-aritmik ilaçlar kalp hızı değişkenliğini değiştirebilir mi?” olmaktadır.

Gereç ve Yöntem : Bu tez çalışmasındaki amacımız iki anti-aritmik ilacın EKG ve HRV parametreleri üzerine etkisi incelemektir: 1) Amiodaron (50 mg/kg) ve 2) D- Sotalol (2 mg/kg). Çalışmada 10-12 haftalık, 20-25 gr ağırlığında 60 adet BALB/c cinsi erkek fare kullanıldı. Hayvanlar altı gruba ayrıldı: Spontan Solunum Kontrol (SF), Spontan Solunum Amiodaron, Spontan Solunum D-Sotalol, Yapay Solunum Kontrol (SF), Yapay Solunum Amiodaron ve Yapay Solunum D-Sotalol. EKG kayıtları DII derivasyonunda iğne elektrotlar yerleştirilerek elde edildi. HRV analizleri için her kayıt periyodundan dört dakikalık bölgeler seçildi. HRV analizlerinde kullanılacak olan frekans bantları fareler için literatür ile uyumlu olacak şekilde seçildi: VLF: 0,00-0,15 Hz, LF: 0,15-1,5 Hz, HF: 1,5-5 Hz. Ve ek parametre olarak LF/HF oranı seçildi. Güç spektrum yoğunluklarının yüzde ağırlıklarının hesaplanmasının ardından istatistiksel analizler “paired” t-testi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda kullanılan Amiodaron’un RR intervalinde kısaltmaya, PR, QT ve QTc interval sürelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden

olduğu görüldü. HRV analizleri ise, Amiodaron'un LF bandında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya neden olurken HF bandında ise anlamlı bir artışa sebep olduğu gösterdi.

D-Sotalol'un EKG zerine etkileri incelendiğinde Spontan Solunum D-Sotalol grubunda RR interval süresinde anlamlı bir azalmaya neden olurken, QT ve QTc interval sürelerinde artışa neden olduğu görüldü. Yapay Solunum D-Sotalol grubunda ise QRS kompleksi süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ve QT ve QTc interval sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olduğu bulundu. D-Sotalol'un HRV parametreleri üzerine etkileri incelendiğinde VLF bandında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve HF bandında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu gözlemlendi.

Her iki ilacın etkisi olarak ortaya çıkan RR interval sresindeki azalma haricindeki etkilerin literatür ile uyumlu olduğu görüldü. RR interval sresindeki bu azalmanın kontrol gruplarında da görülmesi, bu etkinin anestezik maddenin zamana bağlı bir etkisi olabileceğini düşündürdü.

Sonuçlar: Çalışmamız da, hem spontan solunum yapan farelerde hem de yapay solunum yapan farelerde Amiodaron ve D-Sotalol'un çeşitli EKG parametreleri üzerinde bariz olarak etkileri olduğunu gösterdi. Ayrıca HRV analizlerimiz neticesinde bu ilaçların, HRV değerlerini etkileyerek, kalbi otonomik sinir sistemi aracılığıyla da etkileyebileceğini gözlemledik. Sonuçlarımız özellikle yapay solunum sırasında otonom sinir sistemi fonksiyonunun HRV üzerinde ki etkisinin azaldığını işaret etmektedir. Başka bir ifade ile kalp hızının solunuma bağlılığını işaret eden HF bandının gücü azalarak sanki kalp ile solunum arasındaki "uyum" ile ilgili bağlantı zayıflamaktadır.

Anahtar kelimeler: Kalp Atım Hızı Değişkenliği (HRV), Fare, Anti-aritmikler, Amiodaron, D-Sotalol, EKG, Frekans bazlı analiz, Yapay Solunum.

Title: An investigation of the effects Of Antiarrhythmic Drugs On Heart Rate Variability In Spontaneously And Artificially Breathing Anesthetized Mice

Öğrencinin adı: Hasan KAZDAĞLI

Danışman: Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

Anabilim Dalı: Fiziyoloji Anabilim Dalı

2. SUMMARY

Aim: Disturbance in function of the autonomic nervous system may be determined as changes in fluctuations of beat to beat interval obtained from electrocardiography (ECG) records--mathematical analysis of beat to beat interval (R-R interval). Is there an interaction between autonomic nervous system irregularities and antiarrhythmic agents?

Material and Method: Our aim is to investigate the effects of antiarrhythmic agents, 1) Amiodaron (50 mg/kg) 2) D-Sotalol (2 mg/kg), on ECG and HRV parameters. In this study, 60 male, 10-12 weeks old, weighted 20-25 grams BALB/c mice were used. Mice were divided to six groups: Spontaneous Breathing Control (SF), Spontaneous Breathing Amiodaron, Spontaneous Breathing D-Sotalol, Artificial Breathing Control (SF), Artificial Breathing Amiodaron and Artificial Breathing D-Sotalol. ECG records were obtained according to DII derivation via needle electrodes. Four minutes periods were selected from every ECG records for HRV analysis. The frequency bands were selected to be consisted with literature as: VLF: 0,00-0,15 Hz, LF: 0,15-1,5 Hz, HF: 1,5-5 Hz. And HF/LF ratio was selected as additional parameter. Proportional weight (%) of power spectrum densities (PSD) were documented and statistical comparisons were made using paired t-test.

Findings: In our study Amiodaron caused statistically significant shortening of RR interval time and prolongation of PR, QT and QTc intervals. As for that HRV analysis showed that Amiodaron decreased significantly LF band, however increased HF band significantly.

When effects of D-Sotalol on ECG are considered, D-Sotalol shortened RR interval and prolonged QT and QTc intervals in Spontaneous Breathing D-Sotalol group.

Although it also shortened QRS interval significantly in addition to its prolongation effect of QT and QTc intervals in Artificial Breathing D-Sotalol group. When HRV parameters evaluated, analysis showed that D-Sotalol decreased VLF band and increased HF band significantly.

The effects of both drugs, apart from shortening of RR interval, are found to be compatible with literature. This shortening effect of RR interval thought to be the time dependent effect of anesthetic drug since it was seen in control groups too.

Results: In our study, both Amiodarone and D-sotalol, clearly, affected various ECG parameters of spontaneously and artificially breathing mice. Additionally, results of HRV analysis showed that these antiarrhythmics affected HRV parameters and therefore, they may affect the heart via autonomic nervous systems. Our study results pointed out that especially, during spontaneous breathing, effect of autonomic nervous system on HRV parameters is diminished. In other words, HF band that respiratory dependence of heart rate, is decreased as if “harmony” between heart and respiration is weakened.

Keywords: Heart Rate Variability (HRV), Mice, Antiarrhythmics, Amiodaron, D-Sotalol, ECG, Frequency Domain Analysis, Artificial Ventilation.

3. GİRİŞ

İlk elektrokardiyogram (EKG) kaydı 1895 yılında Einthoven tarafından gerçekleştirilmiş ve bu keşif sayesinde 1924 yılında Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür. Hiç şüphesiz EKG'nin yaygın olarak kullanılması kalp enfarktüsü ve kalp aritmilerinin tanınması ve tedavi edilmesinde çok önemli bir yer tutmaktadır. Hatta günümüzde EKG'nin yerini alabilecek başka bir teknik söz konusu dahi değildir. EKG'nin yaygın olarak kullanılmasından sonra daha yeni bir olgu olan kalp hızı değişkenliği (HRV) bir fenomen olarak karşımıza çıkmıştır: EKG kayıtlarında insan gözü her zaman fark edilmese bile bir birini takip eden iki kalp atımı arasındaki mesafe değişkenlik göstermektedir. Kalp hızı değişkenliği analizi denilen bu konu sözü edilen değişkenliğin sayısal /bilgisayar yardımı ile analiz edilmesidir. Kalp hızı değişkenliğini sayısal olarak inceleme teknikleri 20.yy'ın ikinci yarısına kadar kadar çok kısıtlıydı, çünkü bilgisayar tekniği ile yüksek çözünürlüklü kayıt yapma olanağı ancak 1980leri yani kalbin elektrik aktivitesinin hassas ve güvenilir ölçümüne olanak sağlayan teknolojik gelişmeleri beklemek zorunda kalmıştır.

Günümüzde kalbin içerisinde bulunduğu durumu anlamamızı sağlayan birçok girişimsel olmayan yöntem vardır: Elektrokardiyogram yönteminde deri üzerine yerleştirilen elektrotlar sayesinde deriye yansıyan kalbin elektriksel aktivitesi rahatlıkla kayıt edilebilmektedir / değerlendirilebilmektedir. İnsanlarda EKG kayıtlarının elde edilmesi günümüzdeki teknik imkânlar ile çok kolaydır. Ancak deney hayvanlarında yüksek çözünürlüklü ve stabil EKG kayıtları elde edilmesi için hayvanların anestezi altına alınması gerektirebilir. Uygulanan anestezinin birçok istenmeyen sonuçları da vardır. Bunların başında solunum sistemi üzerindeki negatif etkiler gelir. Örneğin Na-Pentobarbital anestezisinin belirgin bir şekilde solunum depresyonuna neden olduğu gözlemlenmiştir (Hurle ve ark. 1982).

HRV analizlerinde esas olarak EKG kayıtları kullanılmaktadır. HRV tanımı itibariyle ard arada gelen kalp atımlarının arasındaki mesafenin matematiksel yöntemlerle incelenmesidir. Kısaca bu yöntemi açıklayacak olursak; EKG kayıtlarının elde edilmesinin ardından bilgisayar programı ile her bir atımın diğerinden ne kadar süre sonra gerçekleştiği bulunur ve bir matematiksel seri elde

edilir. Elde edilen serilerin bir dizi matematiksel dönüşümünün yapılmasının ardından kalp atım hızının hangi frekanslarda değişim gösterdi bulunur. Bu frekans dağılımlarındaki değişiklikler günümüzde başta kardiyovasküler hastalıklar olmak üzere birçok hastalıkla da ilişkilendirilmiştir (Bigger ve ark. 1994).

En sık rastlanan kardiyovasküler hastalıkların başında ise aritmiler gelmektedir. Aritmi genel olarak sinüs ritminden sapma anlamında kullanılmaktadır. Normal veya anormal uyarı oluşumu, anormal uyarı iletimi veya her ikisinin birleşimine bağlı olarak normal ritmin değişmesidir. Aritmi tedavisinde yaygın olarak anti-aritmik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar birincil olarak kalbin üzerinde oluşturdukları etkiye göre dört sınıfa ayrılmıştır. Sınıf I grubundakiler anestezipler ile aynı etkiyi göstererek sodyum kanallarını bloke ederler; Kinidin, Prokainamid, Disopiramid başlıca örnekleridir. Sınıf II'ler Beta blokerler olarak da adlandırılırlar; düzensiz ritmi oluşturan odakları baskırlar, adrenalinin etkisini azaltırlar. Normal etkileri kan basıncını ve kalp hızını düşürmektir; başlıca örnekleri Propranolol, Metoprolol'dür. Sınıf III anti-aritmik ilaçlar ise kalpteki potasyum kanallarını bloke edip elektrik iletimini yavaşlatırlar. Başlıca örnekleri D-Sotalol ve Amiodaron'dur. Sınıf IV anti-aritmikler mekanizma olarak sınıf II ilaçlar gibi çalışır, ancak kalpte kalsiyum kanallarını bloke ederler başlıca örnekleri olarak Diltiazem, ve Verapamil verilebilir (Nattel 1991, Maggioni ve Zuanetti 1994).

Anti-aritmik ajanlar teorik olarak EKG ve HRV'yi doğrudan veya dolaylı olmak üzere birçok şekilde etkileyebilirler. HRV, beyin ve kalbin, otonomik sinir sistemi aracılığıyla kurdukları ilişkinin yansımasıdır. Sık oluşan aritmilerin hemodinamik etkileri sempatik efferent aktivitesini çok kısa bir zaman dilimi için bile olsa değiştirdiği deneysel olarak gözlemlenmiştir. Eğer bu hipotez doğru ise sempatik efferent aktivitesinde değişiklik yapmak bile HRV'de bir takım değişikliklere neden olabilmektedir. Ancak insanlarda yapılan bazı çalışmalar ile bu hipotezin aksini gösteren sonuçlar da elde edilmiştir. Anti-aritmik ajanlar HRV'yi doğrudan da etkileyebilirler. Örneğin Amiodaron kardiyak performans üzerine etkisi çok azdır ancak hayvanlarda yapılan çalışmalarla direk olarak otonomik sinir sistemini merkezde ve periferde etkilediği göstermiştir. İnsanlar üzerinde D-Sotalol kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada ise D-Sotalol'un

HRV'yi ve kademeli olarak kalp hızını arttırdığı ve sinüs aritmileri başarılı bir şekilde baskıladığı görülmüştür (Colvin ve ark. 1989, Zuanetti ve ark 1991).

Bu çalışmada aritmi tedavisinde kullanılan Amiodaron ve D-Sotalol'ün Na-Pentobarbital anestezisi altındaki spontan ve yapay solunum yapan farelerde HRV parametreleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

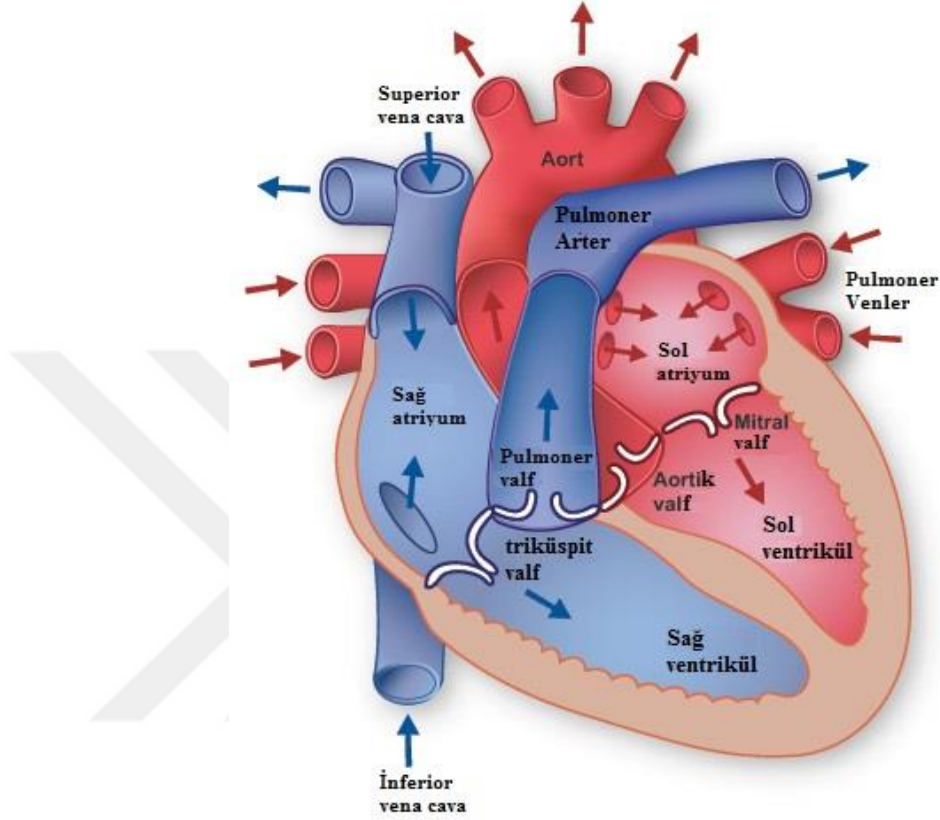
Kardiyovasküler sistemin görevi oksijen ve besinleri vücuttaki tüm periferik dokulara taşımaktır. Ayrıca periferdeki dokularda oluşan metabolik artıkları da uzaklaştırma görevini üstlenmektedir. Kardiyovasküler sistemin en önemli organları kan, kan damarları ve kalptir. Kalbin görevi kanın tüm vücuda ulaşması için gereken basıncı sağlamaktır. Kalp dört odacıktan oluşmuş çizgili kaslar ile ritmik olarak kasılan bir pompadır. Ventrikül kasları kasıldığında kan odacıklardan basınçlı bir şekilde damarlara sevk edilir. Kalp kasının kasılması elektriksel uyarıyla başlar. Bu elektriksel uyarı kalbin otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilir. Bu elektriksel uyarının kalp kasına yayılması vücut derisine de yansımakta ve bu sayede deriye yerleştirilen elektrotlarla kaydedilebilmektedir. Bu yönteme elektrokardiyografi (EKG) denmektedir (Preston ve Wilson 2013).

4.1. Kalbin Genel Anatomisi

Şekil 4.1.' de görüldüğü gibi kalp sağda ve solda birer atriyum ve birer ventrikül olmak üzere dört odacıktan oluşmaktadır. Sağdaki atriyum ve ventrikül arasında triküspit kapak; soldaki atriyum ve ventrikül arasında ise mitral kapak bulunmaktadır. Kalbin sol ventrikülünden insanın en büyük atardamarı olan ve tüm vücuda oksijenlenmiş kanı taşıyan aorta çıkar. Sol ventrikül ile aorta arasında aort kapağı vardır. Sağ ventrikülde de benzer olarak, akciğerlere oksijenlenmemiş kanı taşıyan arteria pulmonaris çıkar. Sağ ventrikül ile arteria pulmonaris arasında pulmoner kapak denilen bir kapak vardır. Kalbin sağ atriyumuna tüm vücuttan gelen kanı toplayan damarlar (vena cava inferior ve vena cava superior) açılmaktadır. Bu kan pulmoner arter ile sağ ventrikül tarafından akciğere pompalanmaktadır. Akciğerlerde oksijen ile zenginleşen kan sol atriyuma açılan dört adet pulmoner venler ile sol atriyuma gelir. Daha sonra mitral kapaktan geçerek sol ventriküle gelir ve tüm vücuda pompalanır. Bu kapakların temel görevi kanın dolaşımı sırasında, kanın geriye kaçmaksızın tek yönde akmasını sağlamaktır.

Kalbin dış yüzeyini perikard denilen bir zar kaplamaktadır. Bu zar ile kalp

arasında, kalbin çalışırken rahat hareket edebilmesi için çok az miktarda kayganlaştırıcı bir sıvı bulunmaktadır (Açıklık 2013).



Şekil 4. 1. Kalbin genel anatomisi.

4.2.Kalp Hücresinde Aksiyon Potansiyeli

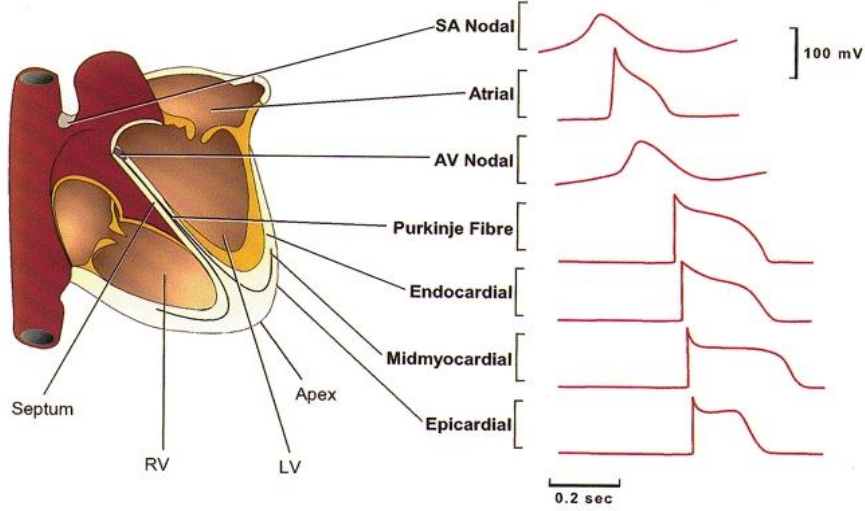
Kalpde fizyolojik açıdan üç tür hücre bulunmaktadır. Bunlardan ilki “pacemaker” olarak adlandırılan otoritmik hücrelerdir. Bu hücreler ilk uyarının oluşturulmasından ve bu uyarının kalbin diğer hücrelerine yayılmasından sorumludurlar. Bu hücreler esas olarak sinoatriyal (SA) ve atriyoventriküler (AV) düğümde bulunurlar. Bu hücreler diğer kalp hücrelerine oranla çok daha küçük olup kasılma yetenekleri de sınırlıdır ancak hayati önem taşıyan dışarıdan hiçbir uyarı almadan uyarıyı başlatabilme özellikleri bulunmaktadır ve “pacemaker” (otoritmik) ismini de bu özelliklerinden gelmektedir (Noyan 1984).

İkinci hücre tipi ise endokardiyumda yer alan uyarının iletilmesinden sorumlu olan hücrelerdir. Kalpteki en büyük hücreler olup, bu hücrelerin de kasılma yetenekleri azdır. His demeti, his demeti dalları ve Purkinje liflerinde bulunurlar.

Hücreler sinyal iletmek üzere özelleşmiş olduklarından uyarıyı kalpte bir sonraki bölüme hızlı bir şekilde aktarırlar (Noyan 1984).

Son hücre tipi ise birincil görevi kasılma olan hücrelerdir. Bu hücrelerin yapısal özellikleri çizgili kasla aynı özelliktedir. Enerji ihtiyaçlarının fazla olması nedeniyle yüksek sayıda mitokondri içerirler (Noyan 1984).

Kalp hücreleri elektrofizyolojik olarak da birbirinden farklıdır. Kalp hücrelerinde dinlenme membran potansiyelleri de farklıdır, Şekil 4. 2’de gösterilmiştir. Örneğin pacemaker hücrelerde dinlenme mebran potansiyeli -60 mV olup ritmisitede önemli rol oynamaktadır (Noyan 1984).



Şekil 4.2. Kalbin farklı bölgelerinden alınmış eş zamanlı aksiyon potansiyelleri.

4.2.1. Hızlı Aksiyon Potansiyeli

Tipik bir ventrikül hücresi aksiyon potansiyeli Şekil 4. 3.’de görüldüğü üzere, beş aşamadan oluşmaktadır. Fazların oluşmasının altında yatan neden farklı iyon akımlarıdır. Aritmiler ve diğer kalp kökenli hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar birincil olarak etkiledikleri aksiyon potansiyeli fazına göre sınıflandırılırlar (Preston ve Wilson 2013):

Faz 0: Aksiyon potansiyelinin yukarıya doğru çıkışı Na^+ kanallarının açılması ile meydana gelir. Atriyum ve ventrikül kas liflerinin sarkolemması Na^+ kanalları bakımından zengindir ve uyarı geldiğinde hızlı bir şekilde açılırlar. Hücre içine yoğun olarak gerçekleşen Na^+ iyonu akışı membran potansiyelini sodyum için

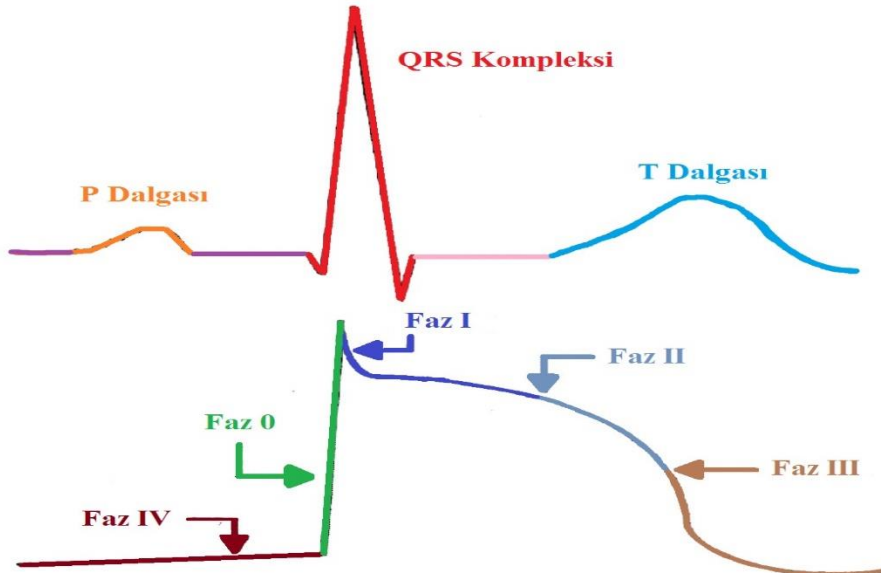
denge potansiyeline doğru ulaştırılan sonucu doğurur (-80 mV'tan +20 mV'a). Bu faz "depolarizasyon fazı" olarak isimlendirilir (Preston ve Wilson 2013).

Faz 1: Faz 1 dinlenme membran potansiyelini +20 mV'tan 0 mV'a doğru yaklaştıran Na^+ iyon kanallarının inaktive oluşunu göstermektedir. Faz 1 repolarizasyonu Na^+ iyonunun geçici dışa akım ile desteklenir ve geçici repolarizasyon olarak isimlendirilebilir (Widmaier E.P. 2010, Preston ve Wilson 2013).

Faz 2: Aksiyon potansiyeli platosu yavaş açılan Ca^{2+} kanalları ile Ca^{2+} 'un içeriye alınması ile gerçekleşir. Aksiyon potansiyeli süresince Ca^{2+} akımı yavaş bir şekilde inaktive olur, ancak platonun uzaması için az bir sayıda Ca^{2+} kanalı açık kalır ve uyarı bitmeden önce kasılmanın tamamlanması sağlanır (Widmaier E.P. 2010, Preston ve Wilson 2013).

Faz 3: K^+ kanalları üzerinden hücre dışına doğru net potasyum iyonu çıkışı, hücre içi elektriksel potansiyelin pozitiften negatife doğru yönelmesine neden olur. Faz 3 basamağındaki bu değişim repolarizasyon olarak adlandırılır (Widmaier E.P. 2010, Preston ve Wilson 2013).

Yüzey EKG Kaydı



Kardiyak Aksiyon Potansiyeli

Faz 4: Aksiyon potansiyellerinin arasındaki süre, kalsiyum iyonunun hücre içine alınması ve potasyum iyonu ile değiştirilen sodyum iyonunun atılması için kullanılır. Dinlenme membran potansiyeli (-90 mV)'a geri döner ve hücre yeni bir depolarizasyona hazırlanır (Widmaier E.P. 2010).

4.2.2. Hızlı Na⁺ Akımlı Aksiyon Potansiyelleri

Hızlı sodyum akımının olduğu Purkinje hücreleri uyarı dalgasının çok hızlı bir şekilde iletilmesine olanak sağlamaktadır. Zarları, ventrikül kas liflerinden fazla sayıda sodyum kanalı ve daha az kalsiyum kanalı içerir. İletimin hızını faz 0'ın depolarizasyon hızı belirler. Ventrikül miyozitlerinden 3-4 kat daha kalın olan Purkinje hücreleri iletimin daha hızlı iletilmesini sağlar (Preston ve Wilson 2013).

4.2.3. Yavaş Aksiyon Potansiyeli

Şekil 4. 3. Eş zamanlı olarak EKG ve Aksiyon potansiyeli

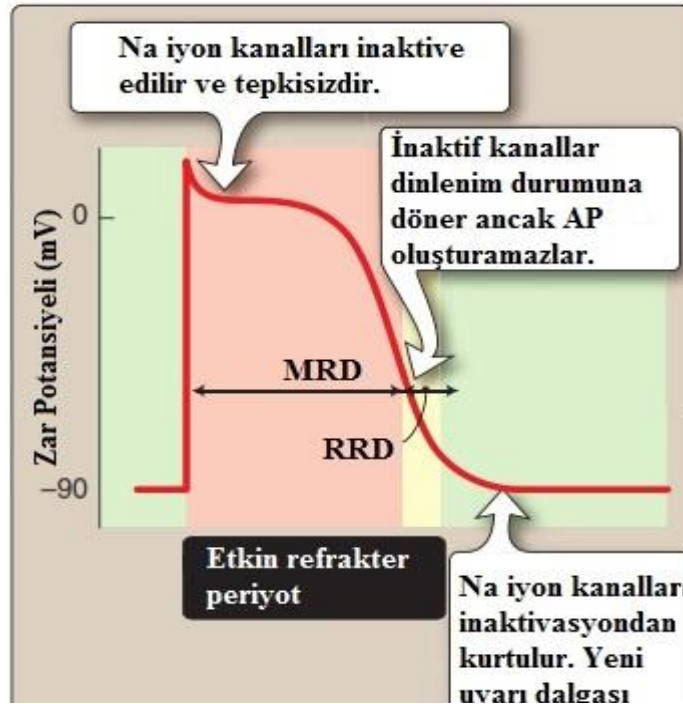
Bu aksiyon potansiyelinde Faz "0" hızlı sodyum akımı ile oluşmaz. Düğüm hücrelerindeki bu durum (SA ve AV'de), kalsiyum iyon akımı tarafından oluşturulan "yavaş aksiyon potansiyellerini" oluşturur. Asıl neden, düğüm hücrelerinin, kasılma yeteneğine sahip miyozitlerden bariz bir şekilde daha az dinlenme membran potansiyeline sahip olmasıdır (-90 mV'a karşılık -65 mV). Sodyum iyon kanalları inaktiftir ve düğüm hücrelerinin aksiyon potansiyellerinin yükselmesi yavaş Ca²⁺ kanallarına bağlıdır (Preston ve Wilson 2013).

4.2.4. Refrakter Dönem Kavramı

Kalp kası diğer uyarılabilen dokular gibi aksiyon potansiyeli süresinde yeniden uyarılamaz. Miyokardın kasılmasında (sistol) gelen uyarılar cevapsız kalır. Normal bir uyarı ile uyarılan kalp kasının yeniden uyarılamadığı devreye refrakter dönem denir. Ventriküllerinin mutlak refrakter dönemi 0.25–0.30 saniye kadardır; bu da yaklaşık olarak aksiyon potansiyelinin süresine eşit olmaktadır. Mutlak refrakter dönemi, şekil 4. 4. 'de gösterildiği gibi dönem hızlı repolarizasyon (Faz 3) döneminin aşağı yukarı yarısına kadar sürer. (Widmaier E.P. 2010, Sugimoto ve ark. 2015).

Relatif refrakter dönem ise cevabın ancak normalden daha yüksek şiddetli bir uyarı ile alındığı devredir. Uyarılabilme relatif refrakter dönemde oluşabilir ve bu devrede ventriküllere gelen sıra dışı bir uyarı sıra dışı bir kasılmaya neden olur. Bu zamanından önce oluşan kasılmaya “ekstrasistol” denmektedir. Ekstrasistolü takip eden dinlenme aralığı normal kalp atımlarını takip eden aralıktan daha uzundur ve tamamlayıcı aralık (ing. “kompansatuar pause”) adını alır. Buna neden olan yine refrakter dönemin uzamasıdır. SA düğümünden çıkan normal uyarı ventriküllere ulaştığında ventrikül kasını ekstrasistolün refrakter dönemine denk gelir ve cevapsız kalır. Relatif refrakter dönem ise mutlak refrakter dönemi takip eden yaklaşık 0.05 saniyelik süredir (Guyton A.C. 2006, Sugimoto ve ark 2015).

Kalp kasının iskelet kasına oranla uzun bir refrakter periyoda sahip olması kalbin normal ritmini koruma bakımından ve dolayısıyla hayatta kalma bakımından oldukça önemlidir. Refrakter dönem sayesinde iskelet kaslarındaki sumasyon ve tetanizasyon miyokartta görülmez. Aksi halde; devamlı tetanik bir kasılma kan dolaşımının durmasına neden olduğundan kalp fonksiyonunu yerine getiremez. Çünkü kanın damarlara fırlatılması ve dolaşımın sağlanması ancak kalbin periyodik olarak kasılması ile mümkün olmaktadır (Guyton A.C. 2006, Widmaier E.P. 2010, Sugimoto ve ark 2015).



Şekil 4.4. Mutlak refrakter ve relatif refrakter periyot

4.2.5. “Hep Veya Hiç” Kanunu

İskelet kasında eşik bir uyarı ile minimal bir kasılma görülür ve uyarı şiddetindeki artma ile kasılmanın büyüklüğü de artar. Kalp kası ise eşik ve eşik üstü bütün uyarılar karşısında aynı şiddette kasılma cevabı verir. Buna hep veya hiç kanunu denmektedir. Bunun nedeni kalp kası liflerinin fonksiyonel bir sınırsızlık oluşturmalarıdır. Bu nedenle eşik değerde bir uyarı daima maksimal bir kasılma cevabına neden olur. Uyarı şiddetini arttırmakla kalp fonksiyonunu değiştirmek de bu nedenle mümkün olmamaktadır (Widmaier E.P.2010).

4.3.Elektrokardiyografi (EKG)

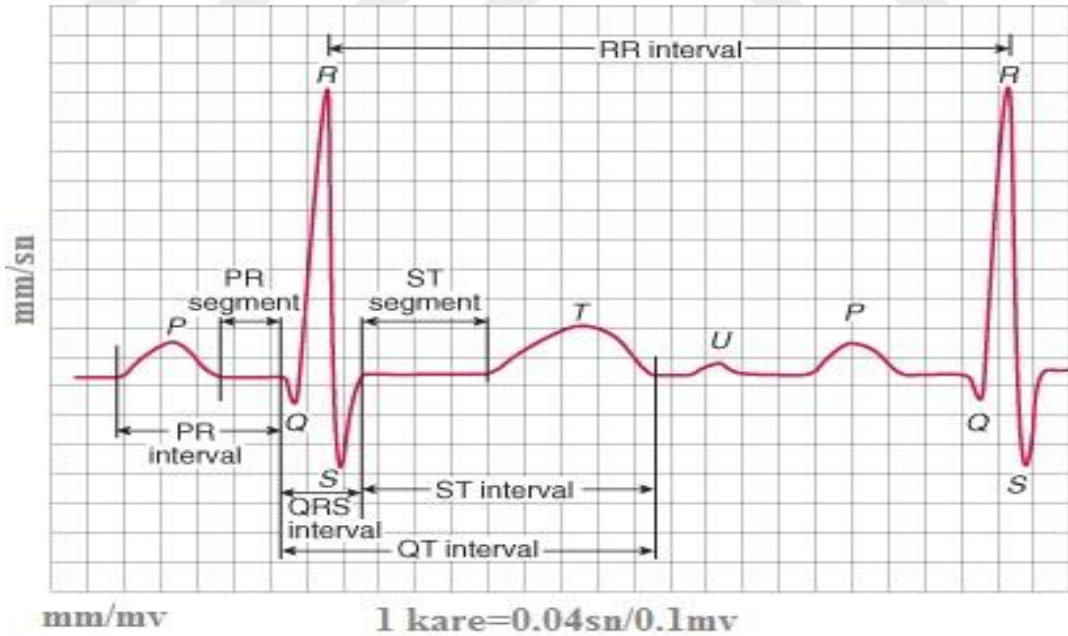
Kalp kasları hücreleri “otonomik” bir ritme sahiptir, bu özellik sayesinde hiçbir sinirsel girdi olmadan ritmik kasılmalar gerçekleştirebilmektedir. Her bir kalp atımı için aksiyon potansiyeli sağ atriyumda bulunan “pacemaker” olarak adlandırılan hücreler tarafından üretilir ve özel iletim sistemi ile tüm kalbe yayılır. “Pacemaker” hücreler özel bir dinlenme membran potansiyeline sahiptir ve kendiliğinden depolarize olarak aksiyon potansiyelini başlatırlar. Kardiyak aksiyon potansiyeli iskelet kasına oranla uzundur (200 – 400 ms) ve bu sayede bir kasılma bitmeden diğeri başlamaz. “Pacemaker” hücrelerin ateşleme hızı ve bunun sonucunda kalp hızı, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ile artırılır ve parasempatik sinir sistemi aktivasyonu tarafından azaltılır (Oikawa ve ark. 2010).

Otonomik sinir sistemi ayrıca aksiyon potansiyelinin yayılma hızını da kontrol eder. Depolarizasyon dalgası kalp boyunca yayılırken ekstrasellüler sıvıda tüm vücuda yayılan bir elektrik akımı oluşturur. Kalp çevresinde oluşan potansiyel farkları deriye yerleştirilen elektrotlar ile kayıt edilebilir. Tipik bir EKG dalgası Şekil 4.5.’de gösterilmiştir (Vandeput, 2010).

P dalgası atriyumların depolarizasyonu sırasında oluşmaktadır. QRS kompleksi ventriküllerin depolarizasyonu ve T dalgası da ventriküllerin repolarizasyonu sırasında oluşmaktadır. Atriyumların repolarizasyonu EKG’de belirgin bir değişiklik meydana getirmemektedir bunun sebebi bu sürecin daha büyük genlikli QRS kompleksi sırasında gerçekleşmesidir. Ventriküler repolarizasyon, ventriküler depolarizasyondan daha uzun süren bir olay olduğu için

T dalgası süre olarak QRS kompleksinden daha uzun ancak çok daha küçük genliktedir (Vandeput, 2010).

P dalgasını takiben gelen ilk negatif dalga Q dalgasıdır. En yüksek genliğe sahip olan dalga R dalgası olarak isimlendirilir (E.A. Ashley 2004). Bir diğer izoelektrik hattan aşağıya sapan dalga ise S dalgasıdır. PQ veya PR intervali (120-200 ms) uyarının atriyumlara, AV düğüm ve His Demeti'ne yayılması sırasında geçen süre iken, QS (60-100 ms) intervali ise uyarının ventriküllere yayılması için gereken süredir. Ventriküler ve atriyal aksiyon potansiyellerinin süresi böylece sırasıyla, QT (300-400 ms) ve PS (160-280 ms) intervalleri olarak EKG'ye yansır. QTc kalp atım hızına göre düzeltilmiş QT aralığıdır. QT değerlerinin kalp atım hızı değişiminden etkilenmeden belirlenmesi için QTc kullanılır. QTc'nin hesaplanmasında kullanılan birçok formül vardır ancak Bazett formülü basit olduğu için en sık kullanılan formüldür. (Bazett Formülü: $QTc = QT/\sqrt{RR}$.) Normal QTc değeri 350-440 ms'dir (Vandeput, 2010).



Şekil 4.4. Tipik bir EKG dalgası ve bileşenleri

4.4.Kalp Atım Hızı Değişikliği (HRV)

4.4.1. HRV Tekniği

Geçtiğimiz 20 yılda otonomik sinir sistemi fonksiyonları ile kardiyovasküler ölümler arasındaki önemli ilişki ortaya konmuştur. Kalp atım hızı değişikliğinin bu iki önemli sistem arasındaki ilişkinin iyi bir belirteci olduğu yönünde güçlü deneysel kanıtlar vardır. Bu yeni analiz yönteminin kolay uygulanması da kullanımını arttırmıştır. HRV'nin azalması birçok kardiyovasküler ve kardiyovasküler olmayan hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Hatta HRV prognostik bir değere de sahiptir ve bu özelliği ile iyi bir risk sınıflandırma aracıdır (Vandeput 2010, Thireau ve ark. 2008).

HRV analizi başlıca aşağıdaki basamaktan oluşmaktadır;

- 1- Atım anının EKG den otomatik olarak tanınması (ing. R wave detection)
- 2- Ardışık olarak RR intervallerinin tespiti
- 3- RR Takogramının elde edilmesi
- 4- Berger İnterpolasyonu ile RR Takogramının zaman serisine dönüştürülmesi
- 5- Hızlı Fourier Dönüşümü (FFT)

Genel olarak birinci adım için yani kalbin atım anının EKG'de otomatik olarak belirlenmesi için Pan-Tompkins algoritması kullanılmaktadır. Pan-Tompkins algoritması her hangi bir sinyaldeki tepe noktalarını algılayacak şekilde tasarlanmıştır. Ve Pan-Tompkins algoritması bize ardışık RR intervallerini vermektedir, bunun sonucunda da RR takogramları elde edilir. Pan-Tompkins algoritması her zaman iyi sonuçlar vermektedir. Eğer RR interval serilerinde eksik olan kısımlar varsa, bu eksik olan sinyalleri, önceki ve sonraki örnekleri baz alarak tahmin etmektedir. Bu sayede saptanamayan RR intervalleri tahmin edilir ve stabil bir RR takogramı elde edilir. Bu RR intervalleri "Hızlı Fourier Dönüşümü" (ing. Fast Fourier Transform, FFT) kullanılarak güç spektrumlarına dönüştürülürler. FFT, HRV analizinin son basamağıdır. FFT titreşim analizinde kullanılan, istatistik tabanlı ve matematiksel bir işlemdir. Karışık sinyal yumaklarını ayırıştırır ve hangi frekansta ne şiddette bir titreşim olduğunu ortaya koyar. FFT ile Frekans tabanlı bir

analiz yapılmaktadır. FFT tekrarlamayan sinyalleri dikkate almaz. Karmaşık sinyaller içinde periyodik olanları belirleyip harmonik bileşenlerine ayırır. Eğer uygun bir EKG örnekleme hızı seçilemez ise FFT dönüşümü uygulayarak HRV analizlerini gerçekleştirmek oldukça zordur. Bu nedenle temiz, parazit içermeyen, kayıtların elde edilmesi oldukça önemlidir. Sinyallerin kalitesi arttıkça HRV analizlerinin güvenilirliği de aynı oranda artmaktadır (Vandeput 2010, Thireau ve ark. 2008).

FFT temel olarak kaydedilen bu sinyalleri iki ana bileşene ayırmaktadır; düşük frekans (ing. “Low Frequency”, LF) ve yüksek frekans (ing. “High Frequency”, HF). Ayrıca iki adet bant aralığı daha vardır; çok düşük frekans (ing. “Very Low Frequency”, VLF) ve çok yüksek frekanstır (ing. “Very High Frequency”, VHF). İnsan için bu bant aralıkları: VLF: ≤ 0.04 Hz, LF: $0.04 - 0.12$ Hz, HF: $0.12 - 0.4$ Hz ve VHF: ≥ 0.4 Hz'dir. Bu bant aralıkları her canlı için farklılık göstermektedir. VLF bandının, hala kesin olmamakla birlikte, termoregülasyon, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu, fiziksel aktivite artışı gibi değişkenlerin göstergesi olduğu düşünülmektedir. LF bandı ise baroreseptörlerin aktive olması ile gerçekleşen sempatik sinir sistemi kontrolünü, HF ise N. Vagus aracılığı ile gerçekleşen solunum sisteminin düzenlenmesi ve parasempatik sinir sistemi kontrolünü temsil eder (Vandeput 2010, Thireau ve ark. 2008).

4.4.2. HRV'nin Uygulama Alanları

HRV, kısa veya uzun süreli kayıtlar aracılığı ile alınabilmektedir. Uzun süreli kayıtlar (24 saat) dinamik kayıtlardır ve otonom sinir sisteminin aktivitesi incelebilmektedir. Uzun süreli kayıtlar insanlarda “holter” adı verilen cihaz aracılığı ile kaydedilmektedir. Farelerde ise bu kayıtlar telemetrik yöntemlerle gerçekleştirilmektedir. Kısa bir cerrahi işlem ile kablosuz sinyal yayan elektrotlar deney hayvanlarında cilt altına yerleştirilirler. Kısa süreli kayıtlar (2-15 dk) statik kayıtlardır. Herhangi bir etki incelenmek istendiğinde (egzersiz, diyet, ilaç vb.) kısa süreli kayıtlardan kullanılmaktadır. Uzun kayıtlara kıyasla elde edilmeleri çok daha kolaydır. Deney hayvanlarında herhangi bir cerrahi işlem gerekmemektedir, kısa süreli yüzeysel bir anestezi ile kolaylıkla kısa süreli kayıtlar elde edilebilmektedir (Yazgi S. 2010).

Kalp nakli hastalarında donör kalbin denervasyonu nedeniyle kardiyovasküler düzenleyici mekanizmaların anlaşılması için oldukça ilginç bir klinik modeldir. Bu doğrultuda gerçekleştirilen çalışmaların birçoğunda solunuma bağlı HF bandının değişimi gözlemlenmiştir. 124 kalp nakil hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların üçte birinin güç spektrumunda oldukça düşük HF bileşeni gözlemlenmiştir. Diğer hastalarda ise durgun bir spektrum gözlenmiştir ki bu da kalbin metronomik olarak yani sürekli eşit aralıklar ile attığını göstermektedir. Bu nedenle de donör kalbin reddinin belirlenmesinde HRV analizlerinin kullanılması mümkün değildir (Vandeput 2010).

HRV ile yapılan bir çalışmada koroner arter hastalığının (KAH) parasempatik disfonksiyonun nedeni olabildiği gösterilmiştir. KAH'de parasempatik disfonksiyon ile KAH'nin şiddet ve yaygınlığı arasındaki ilişki ile ilgili literatürde artan sayıda çalışma vardır. Çalışmalarda HRV indeksleriyle hasta damar sayısı veya sol ventrikül kontraktilite skoru arasında ilişki olabileceği savunulurken, bazı çalışmalarda ise bunun aksinin mümkün olabileceği gösterilmiştir (Akgül ve ark. 2007).

Birçok farklı ilaç grupları HRV'yi etkileyebilmektedir. HRV araştırmaları sırasında ilaçların etkilerini göz ardı etmemek gerekmektedir. Bir diğer taraftan da HRV teknikleri kullanılarak çeşitli ilaçların otonomik sinir sistemi üzerine etkileri araştırılabilmektedir. Beta blokerlerin ve kalsiyum kanal blokerlerinin HRV üzerine etkileri miyokard infarktüsü geçirmiş hastalar üzerinde araştırılmıştır ve bu sayede bu ilaçların önleyici etkileri gözlemlenebilmiştir. Günümüzde birçok bilim insanı anti-aritmiklerin veya anti-depresanların HRV üzerine etkilerini araştırmaktadır (Vandeput 2010).

HRV'yi etkileyen faktörlerden biri de tütün kullanımınıdır. Yapılan çalışmalar sonucunda sigara içen bireylerde sempatik aktivitenin arttığı ve vagal aktivitenin azaldığı görülmüştür. Sigara içen annelerin fetüslerinde yapılan bir çalışmada da, bu bebeklerin genel olarak daha düşük HRV değerlerine sahip oldukları gözlemlenmiştir. Bu verilerin ışığında tütün dumanı maruziyetinin kardiyak patofizyolojik mekanizmaları aktive edebileceği görülmüştür (Vandeput 2010).

HRV'nin, akut alkol alınımının ardından, sempatik aktivasyon ve/veya parasempatik deaktivasyon nedeniyle azaldığı gözlemlenmiştir. Kronik alkolik bireylerde gerçekleştirilen 24 saatlik HRV analizleri yoğun vagal nöropatinin varlığını göstermiştir. Yapılan başka bir çalışmada ise akut alkol alınımının ardından alkolik bireylerin sağlıklı bireylere göre daha düşük vagal aktiviteye sahip olduğu görülmüştür (Vandeput 2010).

4.5.Aritmiler

Kalp ritim düzensizlikleri, yani aritmi, kalbin normal, düzenli ritminden sapması; çok yavaşlaması veya çok hızlı atması anlamına gelmektedir. Bu durum kalp krizi geçirmiş olmak gibi daha önce kalbin hasar görmesinden kaynaklanabileceği gibi, çevresel faktörlerden de kaynaklanabilir. Bunlar arasında aşırı kahve tüketimi, stres ve uykusuzluk sayılabilir. Amerika'da ciddi aritmiler yılda yaklaşık 500.000 kişinin ölümüne sebep olmaktadır. Ciddi aritmiler sonucu gelişen ani kalp ölümü, kalp hastalığına bağlı ölümlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Açık kalp ameliyatlarını takiben ciddi aritmilerin insidansı %30'ları bulmaktadır (Hayashi ve ark. 2015).

Aritmilerin tanısını koymak oldukça önemlidir. Çünkü uzun süre tedavi edilmeyen aritmiler zamanla kalıcı kalp hasarına yol açabilirler. Tanı EKG, Holter veya kalp atım hızı değişkenliği gibi işlemlerle konulmaktadır. Birçok kısa süreli aritminin tedaviye ihtiyacı yoktur. Daha uzun süreli aritmiler ise anti-aritmik ilaç tedavisi ya da girişimsel tedavi yöntemleri ile tedavi edilmektedirler (Vizza ve ark. 2015).

Kardiyak aritmilerin büyük bir çoğunluğu genellikle kalbin ritmik iletim sisteminde oluşan anormaliler sebebiyle meydana gelmektedir.

Bu anormaliler:

1. Pacemaker hücrelerin anormal ritmisitesi,
2. Pacemaker özelliğinin SA düğümünden kalbin içerisindeki başka bir noktaya kayması,
3. Uyarının tüm kalbe yayılmasını sağlayan farklı noktadaki bloklar,
4. Uyarının kalbe yayılmasındaki anormal yollar,

5. Kalbin hemen her kesiminde yapay uyarımların spontan olarak oluşmasıdır (Guyton 2006).

Aritmiler, atım hızlarına göre (taşikardi, bradikardi), mekanizmalarına göre (otomatisite değişimi, tekrar giriş (re-entry), tetiklenmiş (triggered) aktivite) veya sürelerine göre de sınıflandırılabilir. Köken aldıkları bölgeye göre de sınıflandırmak mümkündür (Weiss ve ark. 2015).

4.5.1. Sinüs Bradikardisi

Sinüs Bradikardi, kalp hızının (1 dakikadaki atım sayısı) normalden daha yavaş olmasıdır. Buradaki “sinüs” ön takısı bu ritmin SA düğüm tarafından oluşturulduğu anlamına gelmektedir. Sinüsal Bradikardi durumunda kalp atışları 60’tan daha düşüktür. Bradikardi rahatsızlığı olan birisi yaygın olarak bayılma, baş dönmesi, yorgunluk ve nefes darlığı gibi belirtilerle karşılaşabilir (Fogoros ve ark. 1999, Heper 2010).

4.5.2. Atriyal Taşikardi

Atriyal taşikardi, elektriksel uyarının SA düğüm yerine ektopik atriyum pacemakerdan geldiği bir atriyal aritmidir. Atriyal taşikardi sırasında kalp atım hızı 140-220 atım/dk arasında değişiklik gösterir. Altta yatan mekanizmalar; anormal odakların hızlı boşalması, bir çeşit kısa devre olan uyarının tekrar girişi (ing. Re-entry) veya ilaç toksisitesi gibi (örn. Digoxin toksisitesi) tetiklenmiş hızlı ritimler gibi patolojik durumlar da neden olabilmektedir (Antzelevitch 2001).

4.5.3. Atriyal Flutter ve Fibrilasyon

Atriyal Flutter, düzenli bir atriyal aritmi olup atriyumların hızı 250-350 atım/dakika arasındadır. P dalgaları arasında izoelektrik bazal çizgi bulunmaz. Yüksek hızlı P dalgaları EKG testere dişi benzeri bir görünüme sahiptirler. Yüksek hızdaki flutter dalgalarının hepsi ventriküllere iletilemezler. Yetişkinlerde atriyal fibrilasyon daha sık görülürken çocuklarda atriyal flutter daha sık görülmektedir (Alpaslan 2013).

Atriyal fibrilasyon (AF), toplumun %1-2’sinde görülen, en sık rastlanan sürekli kardiyak aritmidir. Popülasyonun yaşlanması dolayısıyla görülme sıklığının 50 yıl

içerisinde iki katına çıkması beklenmektedir. AF'da uyarılar atriyumda düzgün bir şekilde yol almak yerine atriyum içinde aynı zaman diliminde çok sayıda uyarı dalgası oluşmasına neden olup farklı yönlere hareket eder ve AV düğümüne ulaşmak için birbirleriyle yarışır. Atriyumdaki uyarı sayısı dakikada 300-600 arasındadır. Ancak AV düğüm ventriküllere geçen uyarı sayısını sınırlamaktadır. Sonuçta kalp atım hızı genellikle dakikada 150'nin altında olmakla beraber ciddi semptomlara yol açacak düzeye de erişebilmektedir (McCarthy ve ark. 1986).

4.5.4. Ventriküler Taşikardi ve Fibrilasyon

En az üç ventriküler atımın arka arkaya geldiği, kalp atım hızının 100'den yüksek olduğu, P dalgasının görülmediği ve oldukça geniş QRS kompleksine (> 120 ms.) sahip bir taşikardidir. Monomorfik ventriküler taşikardiler genellikle düzenli olup RR intervalleri eşittir ancak, polimorfik ventriküler taşikardilerde ise sürekli ventriküler atımlar ve çok uzun QT, QTc söz konusu olup ventriküler fibrilasyon ve ani ölüme sebep olabilmektedirler. En çok bilinen örneği "Torsades de pointes"dir (Exner ve ark. 2001).

Ventriküler Fibrilasyon (VF), En önemli kardiyak arrest ritmi olup ventriküller aniden >500 atım/dakika ritminde kasılmaya çalışırlar. Oldukça hızlı ve düzensiz elektriksel uyarılar ventriküllerin senkronizasyondan çıkması ve kardiyak output kaybına neden olurlar. EKG kaydında değişken yükseklikte karmakarışık düzensiz sapmalar söz konusudur ve tanımlanabilen P dalgası, QRS kompleksi veya T dalgası yoktur. Kaslardaki enerji depoları azaldıkça bu düzensiz sapmaların genliği de azalır. Kalp kasları kasılmak yerine titreşirler; kalp kan pompalama görevini yerine getiremez ve beyin, böbrek gibi sürekli kan akımına ihtiyaç duyan organlara yeterli miktarda oksijen ve besin taşınmaz. Eğer müdahale edilmezse ölümler sonuçlanır (Exner ve ark. 2001).

4.5.5. AV Bloklar

Elektriksel uyarının atriyumlardan ventriküllere yayılırken, elektriksel olarak bu iki yapı arasında bir köprü olan AV düğümde, meydana gelen bloklardır; bu yüzden bu bloklara "atriyoventriküler blok" denilmektedir. Atriyumlar ile ventriküller arasındaki elektriksel bağlantının azaldığı ya da tamamen kesildiği bu blok türü

oldukça önemlidir. Tam AV blok söz konusu ise SA düğümde meydana gelen uyarılar ventriküllere yeterli sayıda ulaşmadığından kalp hızı kritik seviyede yavaşlar (Ashley 2004).

Birinci derece AV blokta her uyarı atriyumlardan ventriküllere geç iletilmektedir. Yaşla birlikte normal kalpte de görülebilirse de kalp damar hastalığı ve digoksin kullananlarda daha sık görülmektedir. EKG’de PR aralığının 0.20 sn.den daha uzun olması ile belirlenebilmektedir. Genellikle tedavi gerektirmeyen bir ileti bozukluğudur (Ashley 2004).

İkinci derece AV blokta ise atriyumlardan gelen uyarıların bir kısmı ventriküllere iletilmemektedir. 2 alt tipi bulunmaktadır; Mobitz tip I dediğimiz tip sıklıkla zararsızdır ve kendiliğinden kaybolur. Kalp pili takılmasına gerek yoktur. Genellikle digoksin zehirlenmesi ve kalp damar hastalarında gözlenir. Mobitz tip II daha nadir görülmektedir ancak daha ciddi bir bloktur ve kalıcı kalp pili takılması gerekir (Ashley 2004).

Üçüncü derece kalp bloğu tam kalp bloğu olarak da isimlendirilmektedir. Atriyumdan çıkan elektriksel uyarı ventriküllere hiç iletilmez. Atriyumlar ile ventriküller arasındaki ilişkisi tamamen kaybolmuştur. Kalp hızı yaklaşık 30-40 atım/dk civarındadır. Tedavide en önemli girişim, mümkün olan bütün olgularda altta yatan sebebin tedavi edilmesidir (Kalp krizi, kalp kası iltihabı, ilaç zehirlenmesi ve elektrolit bozuklukları gibi) (Ashley 2004).

4.5.6. Ani Kardiyak Ölüm

Ani kardiyak ölüm (AKÖ) genellikle bulguların başlamasının ardından ilk bir saat içerisinde meydana gelen, ani ve beklenmeyen ölümdür. AKÖ çeşitli kardiyak veya kardiyak olmayan sebeplerden dolayı meydana gelebilmektedir ancak kardiyak olanlar başı çekmektedir. AKÖ ABD’de her yıl tahminen 300.000 ölüme sebep olmaktadır ve 20-60 arasındaki erkeklerde en sık rastlanan ölüm sebebidir. Ventriküler taşikardiler ve fibrilasyonlar bu hastaların çoğunda ölüm mekanizmasını oluşturmaktadırlar. AKÖ durumunda tek etkili tedavi derhal dolaşımın kardiyopulmoner resusitasyon ile desteklenmesi ve defibrilasyon ile kalp ritmi normale döndürülmelidir. Dengeli bir ritm sağlanmasının ardından ilk 24 saat

içerisinde altta yatan mekanizma araştırılırken intravenöz olarak Amiodaron tedavisine başlanmalıdır. AKÖ'den normal ritme geri dönen hastalarda tam bir kardiyak araştırma yapılmalı; herhangi bir kalp hastalığının olup olmadığı ve tekrarlayan aritmi riski değerlendirilmelidir. Ekokardiyografi AKÖ'ye sebep olabilecek olası yapısal kalp hastalıklarını saptayabilir (örn. Aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati) ve sol ventrikül işlevlerinin kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlar (Andreoli ve ark. 2007).

4.6. Anti-Aritmik İlaçlar ve Sınıflandırılmaları

Anti-aritmik ilaçlar atriyal fibrilasyon, atriyal flutter, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi kalbin anormal ritimlerinin baskılanmasında kullanılmaktadırlar. Anti-aritmik ilaçların sınıflandırılmaları ile ilgili birçok girişimde bulunulmuştur, ancak birden fazla mekanizmaya sahip ilaçlar sınıflandırmayı zorlaştırmaktadır. Tablo 4.1.'de bütün anti-aritmik ilaçlar özellikleri ile birlikte bir arada sunulmaya çalışılmıştır (Clark ve ark. 2012).

Singh Vaughan Williams sınıflandırması 1970 yılında oluşturulmuştur. Singh Vaughan Williams sınıflandırması en çok kullanılan anti-aritmik ilaç sınıflandırmasıdır. Bu sınıflandırmada ölçüt anti-aritmiklerin aksiyon mekanizmalarıdır. Beş temel sınıf bulunmaktadır (Nattel 1991):

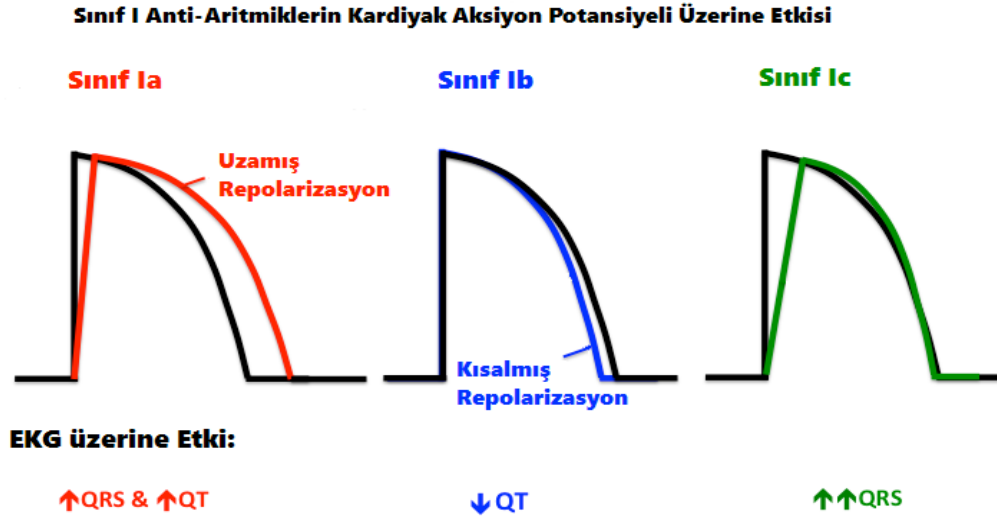
4.6.1. Sınıf I Anti-Aritmikler

Sınıf I anti-aritmikler voltaj duyarlı sodyum (Na⁺) kanallarını bloke ederler. Sınıf I ilaçların ayırt edici özellikleri kalp hücrelerinde faz 0 sırasında hücreye sodyum girişini yavaşlatmaları ve böylece faz 0'ın maksimum hızını ve tepe noktası düzeyini düşürüp aksiyon potansiyeli amplitüdünü azaltmalarıdır. Sınıf I anti-aritmikler Na⁺ kanalları üzerine olan etkilerine ve kardiyak aksiyon potansiyeli üzerine olan etkilerine göre sınıflandırılmışlardır. Sınıf I ilaçlar membran sabitleyici ilaçlar olarak da bilinmektedirler. "Sabitleme (ing. Stabilizing)" kelimesi plazma membranının bu ilaçlar tarafından sağlanan uyarıla bilirliliği azaltma anlamında kullanılmıştır. Sınıf I anti-aritmikler, aksiyon potansiyelinin uzunluğu üzerine olan etkilerine göre üç gruba ayrılmıştır (Nattel 1991):

Ia Grubu'ndaki anti-aritmikler aksiyon potansiyelini uzatmaktadırlar, Negatif kronotrop etki yaparlar. Faz 0'ın hızını belirgin şekilde düşürür ve bu fazın sonunda membran potansiyelinin eriştiği düzeyi alçaltırlar. Antifibrilatuar etkisi vardır. Zayıf alfa adrenerjik reseptör bloker etkisi vardır. Yüksek dozda uygulanması bradikardiye neden olabilirler. EKG üzerinde ise PR intervali, QRS kompleksi ve QT interval sürelerini uzatma etkisi vardır. Ia grubunun en iyi temsilcisi Kinidin'dir. Antimalaryal bir ilaç olan kinin'in dekstroizomeridir. Kinidin'in antimalaryal ve antipiretik etkisi kinin den zayıftır. Kinin de anti-aritmik etkisi vardır ancak kinidin kadar güçlü değildir. Kinidin, kinin gibi kınakına ağacının kabuklarından ekstrakte edilen bir alkoloittir. Kinidin'in genellikle sülfat, glukonat ve poligalakturonat tuzları kullanılmaktadır. Geniş spektrumlu bir anti-aritmik ilaç olarak kabul edilebilmektedir. Prokainamid de Ia grubundandır (Nattel 1991).

Ib Grubu'na ait anti-aritmikler aksiyon potansiyeli süresini kısaltmaktadırlar. Lidokain bu gruptandır. Özellikle ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde kullanılırlar. Prematür ventriküler atış ve süreksiz ventriküler taşikardi olgularının %50'sini etkilidirler. Atriyum kaynaklı aritmilere karşı etkisizdir. Dijital zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmilere karşı Kinidin ve prokainamidden fazla etkilidirler. EKG'de QT interval süresini kısaltırlar. Otonom sinir sistemi ile ilgili dolaylı bir etki göstermedikleri düşünülmektedir, yani HRV parametreleri üzerinde bilinen etkileri yoktur. Lidokain bir Ib sınıfı anti-aritmiktir. Miyokardiyal iskemi veya infarktüs seyri esnasında gelişen ventriküler aritmilerin tedavisinde etkili olmakla birlikte mortaliteyi azalttığına ilişkin her hangi bir kanıt mevcut değildir. Lidokain'in ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyondan korunmada etkili olduğunu gösteren kontrollü bir çalışma mevcut değildir (Nattel 1991).

İc Grubu'nda bulunanların ise aksiyon potansiyeli üzerine bilinen etkileri yoktur. Ventriküler prematür atışlara ve ventriküler süreksiz taşikardilere karşı kullanılırlar. Olguların yaklaşık %75'inde düzelme sağlarlar. Purkinje liflerinin ve ventriküler miyokard hücrelerinin depolarizasyon hızını azaltırlar ve iletimi yavaşlatırlar. Hem AV düğümde hem de ventrikül içinde iletimi yavaşlatırlar. Bir İc grubu anti-aritmik olan Enkainid, kullanılan ilaçlara yeterli cevap vermeyen inatçı ventriküler ve kavşaksal aritmilerin tedavisinde kullanılır. Prematür ventriküler atışlara ve süreksiz ventriküler taşikardilere karşı Kinidin'den çok daha



Şekil 4.6. Sınıf I anti-aritmiklerin kardiyak aksiyon potansiyeli ve EKG üzerine etkisi etkilidir (Nattel 1991).

4.6.2. Sınıf II Anti-Aritmikler

Sınıf II anti-aritmikler konvensiyonel β blokerlerdir. B1-adrenerjik reseptörleri üzerindeki katekolamin etkilerini bloke ederler, böylece kalbin üzerindeki sempatik aktiviteyi azaltmaktadırlar. Bu ilaçlar supraventriküler taşikardilerin tedavilerinde oldukça büyük bir öneme sahiptirler. AV düğüm üzerindeki iletimi yavaşlatmaktadırlar (Clark ve ark. 2012).

Beta adrenerjik reseptörlerini bloke ederek etki gösteren sınıf II anti-aritmik ilaçlar arasında asebutolol, atenolol, karvedilol, metoprolol, nadolol, oksiprenol, timolol, zamoterol gibi farklı doz, etki süresi ve reseptör seçiciliğine sahip anti-aritmikler vardır. En yaygın kullanılanlardan biri atenololdür. Atenolol, bir beta 1-

selektif (kardiyoselektif) beta adrenerjik reseptör blokeridir. Atenolol beta reseptör blokajı ile dinlenme ve egzersiz sırasındaki kalp hızını ve kalp debisini azaltıp, sistolik ve diastolik kan basıncını azaltır (Clark ve ark. 2012).

4.6.3. Sınıf III Anti Aritmikler

Bu gruptaki anti-aritmikler potasyum (K⁺) kanallarının büyük bir çoğunluğunu bloke etmektedirler; böylece repolarizasyon süresini uzatmaktadırlar. Bu ilaçların sodyum kanalları üzerine etkileri bulunmadığından ileti hızını da etkilememektedirler. Aksiyon potansiyeli süresinin ve refraktör periyodun uzaması, normal iletim hızıyla birlikte re-entrant aritmilerin önlenmesinde büyük rol oynamaktadırlar. Potasyum kanallarının inhibe olması atriyal ve ventriküler miyosit repolarizasyonunu yavaşlatmaktadır. Sınıf III anti-aritmikler QT intervalini uzatmaktadır (Clark ve ark. 2012).

Sınıf III anti-aritmiklerin başında bu tez çalışmasında da kullanılan Amiodaron ve D-Sotalol gelmektedir. Bu iki anti-aritmik ilacın bilinen farmakolojik özellikleri bir sonraki bölümde açıklanmıştır.

4.6.4. Sınıf IV Anti-Aritmikler

Sınıf IV anti-aritmikler kalsiyum (Ca⁺⁺) kanal blokerleridir. Uyarının AV düğümünden geçiş hızını artırırlar ve Faz 2'yi yani plato fazını uzatmaktadırlar. Böylece kalbin kasılma gücünün kontrol altına alınmasını sağlarlar. Ancak beta blokerlerin etkisinden farklı olarak vücudun, kalp atımının ve kasılmasının adrenerjik kontrolüne olanak sağlarlar (Clark ve ark. 2012).

En sık kullanılan sınıf IV anti-aritmikler Verapamil, Diltiazemdir. AV düğüm kaynaklı reentrant aritmilerin tedavisinde en etkili ajanlardır. Atriyal flutter ve fibrilasyonda ventrikül hızını yavaşlatırlar ancak sinüs ritminin sağlamasında, korunmasında her hangi bir etkileri yoktur. Bazı ventriküler taşikardilerde Verapamil etkin olarak kullanılmaktadır ancak ventriküler aritmilerin tekrarlanmasının önlenmesinde faydalı olmadıkları bilinmektedir. Her iki anti-aritmik ajan da koroner arter spazmına bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. "Wolf-Parkinson-White" sendromu sonucunda gelişen atriyal fibrilasyonda, AV düğüm üzerinde iletiyi yavaşlatarak aksesuar yol

üzerinden olan iletiyi hızlandıracağı için ventrikül hızını arttırmaktadır. Bu nedenle kullanılmasından kaçınılmalıdır (Clark ve ark. 2012).

4.6.5. Diğer Anti-Aritmikler

Orijinal Vaughan-Williams sınıflandırma sisteminin kriterlerine uymayan anti-aritmiklerdir. Sınıf I-IV'de belirtilen mekanizmalar dışında mekanizmalara sahiplerdir. Bu grupta bulunan ilaçlar; Adenosine, Digoxin, Magnezyum Sülfattır. En önemli anti-aritmik etkileri atriyal fibrilasyon ve atriyal flutterda kalp atım hızının kontrol altına alınmasıdır. Digoksinin vagal uyarıyı arttırıcı etkisi sinüs hızında yavaşlamaya neden olmaktadır. Toksik dozlarda ventriküler taşikardiye neden olabilmektedir. Bu etki hipokalemi tarafından potansiyalize edilir ve tedavisinde lidokain ve fenitoin kullanılmaktadır (Clark ve ark. 2012).

Tablo 4. 1. Vaughan Williams sınıflandırmasına göre anti-aritmik ilaçların; ilaç örnekleri, etki mekanizmaları ve ilaçların klinikte kullanımları (Dale ve ark. 2007).

Sınıf	Açıklama	Örnek	Mekanizma	Kardiyolojide Kullanımları
Ia	Hızlı-Kanal-Blokerleri, QRS'i etkilerler	Kinidin Prokainamid Disopiramid	Voltaja Duyarlı Sodyum Kanal Blokeri (Orta Seviye)	Ventriküler Aritmiler, Atriyal Fibrilasyon, Wolff-Parkinson-White Sendromu
Ib	Aşırı Dozda Kullanımda QRS'i uzatır	Lidokain Fenitoin Meksiletin Tokainid	Voltaja Duyarlı Sodyum Kanal Blokeri (İleri Seviye)	Miyokart Enfarktüsü, Ventriküler Taşikardi
Ic		Enkainid Flekainid Propafenon Morisizin	Voltaja Duyarlı Sodyum Kanal Blokeri (Düşük Seviye)	Atriyal Fibrilasyon, Recurrent Taşaritmiler, Post Miyokart Enfarktüsü
II	Beta Blokerler	Carvedilol Propranolol Esmolol Atenolol Bisoprolol	B1-adrenerjik reseptörlerin katekolamin etkilerini bloke ederler	Miyokart Enfarktüsüne Bağlı Mortaliteyi Azalmanda, Taşaritmilerin Sıklığının Azaltılmasında,
III		Amiodaron D,L-Sotalol Ibutilid Dofetilid Dronedaron E-4031	Potasyum Kanal Blokerleri	Wolff-Parkinson-White Sendromunda, Ventriküler Taşikardilerde, Atriyal Fibrilasyonda, Atriyal Flutterda
IV	Yavaş Kanal Blokerleri	Verapamil Diltiazem	Ca ⁺⁺ Kanal Blokeri	Paroksimal Supraventriküler Taşikardilerde, Atriyal Fibrilasyon Hastalarında Ventrikül Cevabını Arttırmada
Diğer		Adenozin Digoksin Magnezyum Sülfat	Bilenmeyen Diğer Mekanizmalar	Kalp Yetmezliği, Atriyal Fibrilasyon, Ventriküler Aritmiler, "Torsades de Pointes."

4.7. Tez Çalışmasında Etkileri Araştırılacak Olan Anti Aritmik İlaçlar

4.7.1. D-Sotalol'ün Bilinen Farmakolojik Özellikleri

D-Sotalol, bir sınıf III anti-aritmik ilaç olmasına rağmen, selektif olmayan β -bloker aktivitesi de vardır. L izomerinin (L-Sotalol)'ün β -bloker özelliği, D-Sotalol'ün ise sınıf III anti-aritmik özelliği vardır. D-Sotalol, dışa hızlı açılan potasyum akımını bloke eder, bu özellik K^+ akımı blokajı (ing. "delayed rectified) olarak da bilinmektedir. Bu blokaj hem repolarizasyonu hem de aksiyon potansiyelinin süresini uzatmaktadır, böylece etkin refraktör periyod da uzatılmaktadır. D-Sotalol atriyal fibrilasyon, atriyal flutter veya ventriküler aritmi hastalarında normal sinüs ritminin korunmasında kullanılmaktadır. D-Sotalol β -bloker özelliği taşıdığından sol ventrikül hipertrofisi veya atherosklerotik kalp hastalarında sıklıkla kullanılmaktadır. D-Sotalol klasik β -bloker yan etkilerine sebep olabilmektedir ancak bu etki diğer anti-aritmik ilaçlara oranla oldukça düşük seviyededir. Böbrek hastalığı olanlarda doz aralığı uzatılmalıdır, çünkü D-Sotalol böbrek yolu ile atılmaktadır. Proaritmi riskini en aza indirmek amacıyla tedaviye hastane ortamında ve QT intervali izlenerek başlanmalıdır (Clark ve ark. 2012).

4.7.2. Amiodaron'un Bilinen Farmakolojik Özellikleri

Amiodaron iyodin içermektedir ve yapısal olarak thyroxine ile benzerlik göstermektedir. Kompleks bir etkisi vardır; Sınıf I, II, III ve IV etkileriyle birlikte α -bloker etksi de vardır. Dominant etkisi aksiyon potansiyeli süresinin ve potasyum kanallarını bloke ederek refrakter periyot süresini uzatmasıdır. Amiodaron, yaygın olarak supraventriküler ve ventriküler taşiaritmilerin tedavisinde kullanılmaktadır. Amiodaron, atriyal fibrilasyon veya flutter hastalarında, kalp ritimlerinin düzenlenmesinde tedavinin temelini oluşturmaktadır. Yan etki profilinin geniş olmasına rağmen Amiodaron, en sık kullanılan anti-aritmik ilaç olmakla birlikte Sınıf I ve III anti-aritmikler arasındaki en az pro-aritmik etki gösteren ilaçtır. Amiodaron, oral yol aracılığı ile alınmasının ardından, tam olarak emilimi gerçekleşmemektedir. İlaç, birkaç haftalık bir yarı-ömre sahiptir ve adipoz dokuda geniş bir şekilde dağılım göstermektedir. Tedaviye başlanılmasının ardından, eğer yükleme dozu uygulanmaz ise, tam klinik etki aylarca görülmeyebilir. Amiodaron'un geniş bir toksik etki yelpazesi vardır; pulmoner fibroz, nöropati,

hepatotoksisite, korneal birikmeler, optik nevrit, deride mavi-gri renk değişikliği ve hipo veya hipertiroidi. Klinik etkinlik korunarak moniterizasyon eşliğinde düşük dozda kullanım toksisite riskini düşürmektedir. Amiodaron, CYP3A4 ile metabolize olduğundan ve CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 ve P-glikoprotein için inhibitör görevi gördüğünden birçok ilaç ile etkileşmektedir (Clark ve ark. 2012).

4.8. Tez Çalışmasında Kullanılacak Hayvanlar ve Yöntemler İle İlgili Genel Bilgiler

4.8.1. BALB/c Fareler ve Genel Özellikleri

BALB/c, ev faresinden laboratuvar ortamında türetilmiş bir albino fare türüdür. 1920 yılından günümüzde 200 kuşak fazla üretilmiş BALB/c fareler New York'dan dünyanın dört bir yanına dağılmıştır ve günümüzde en yaygın kullanılan soy içinde türetilmiş (ing. "Inbred") deney hayvanıdır. BALB/c fareler, abla-kardeş eşleşmesi ile üretilmektedir, böylece her kuşak genetik olarak hemen hemen aynı kalmaktadır. Bu sayede, yapılan bir deney yıllar sonra tekrarlanabilmektedir (Jackson's Laboratory 2007).

BALB/c fareler kanser ve immünoloji çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır. BALB/c alt türleri, monoklonal antikorların elde edilmesi için önemli bir işlem olan plazmasitom üretimi için kullanılmaktadır. Ayrıca BALB/c'lerin düşük memeli tümör insidansına sahip olduğunu ancak yaşamları boyunca retiküler neoplazmlar, akciğer tümörleri ve renal tümörler gibi diğer tümör tiplerini geliştirebilmektedirler. Alt türlerin büyük bir çoğunluğunun uzun üreme ömrüne, yüksek anksiyate seviyelerine sahip olduğu ve diyet kökenli ateroskleroza kısmen dirençli olmaları onları kardiyovasküler sistem çalışmaları için en uygun türlerden biri yapmaktadır (Jackson's Laboratory 2007).

BALB/c alt türlerinde raporlanmış bir takım farklılıklar gözlemlenmiştir ancak bu farklılıkların genetik kombinasyondan ziyade mutasyonlardan kaynakladıkları düşünülmektedir. Örneğin erkek BALB/c farelerinin saldırgan oldukları ve aynı kafese konulduklarında diğer erkek fareler ile kavga ettikleri gözlemlenmiştir, ancak BALB/Lac alt türünün çok daha uysal oldukları gözlenmiştir. BALB/cWt alt

türünün ise %3 oranında hermafroditizme sahip oldukları gözlemlenmiştir (Jackson's Laboratory 2007).

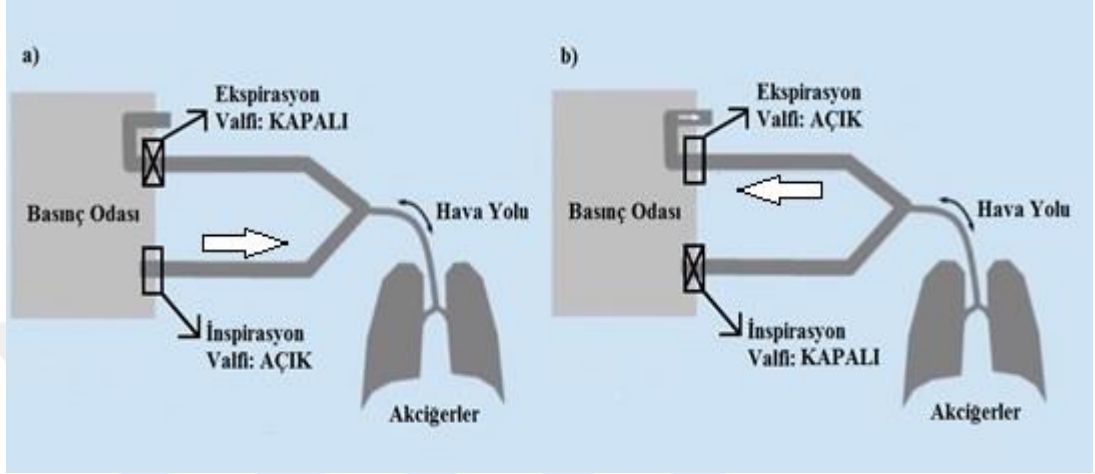
4.8.2. Yapay (Mekanik) Solunum

Tıpta mekanik ventilasyon, spontan solunumun mekanik olarak simüle edilmesidir. Mekanik ventilasyon, ventilatör denilen bir makine ile inspirasyon (nefes alma) ve ekspirasyonun (nefes verme)'nin makine yardımıyla sağlanmasıdır. Bu makine tüpler ve hortumlar yardımıyla akciğere bağlanır. Entübasyon denen bu girişim eğer ağızdan içeriye sokulan herhangi bir araç yardımıyla (endotrakeyal tüp gibi) veya derinin yarılması ile (trakeostomi gibi) gerçekleştiriliyorsa bu işlem girişimsel (=invaziv) olarak nitelendirilmektedir. Mekanik ventilasyonun temel olarak iki şekli vardır; havanın (veya herhangi bir gaz karışımının) trakeaya itildiği pozitif basınç ventilasyonudur, diğeri ise havanın esasen akciğerler tarafından emildiği negatif basınç ventilasyonudur (Health Sciences Authority, 2014).

Mekanik ventilasyon, eğer hastanın solunumu yaşamını tehdit edecek düzeyde yetersiz ise oldukça gereklidir. Özellikle uzun süren cerrahi operasyonlarda solunuma bağlı fizyolojik parametrelerin istenilen düzeyde tutulmasında kullanılmaktadır; çünkü uzun süren cerrahi operasyonlar sırasında hastaya verilen anestezi ilaçları solunumun kaybına neden olabilmektedir. Mekanik solunumun kullanıldığı diğer durumlar; akut akciğer yaralanmaları, zehirlenme kaynaklı solunum durması (apne), akut astım krizi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, Guillain-Barré sendromuna bağlı diyafram disfonksiyonu, parsiyel oksijen basıncının 55 mmHg'nin altına düşmesi (hipoksi), hipotansiyon, kas distrofisi gibi nörolojik rahatsızlıklardır (Hurle ve ark. 1982).

Solunum vücutta birçok sistemi etkilemektedir; bunların başında ise kalp ve dolaşım sistemi gelmektedir. Örneğin inspirasyon sırasında vagal tonus inhibe olduğu için kalp hızı inspirasyon sırasında artıp, ekspirasyon sırasında azalmaktadır. Daha önceki bölümlerde de anlatıldığı gibi vagal tonustaki değişiklikler aynı zamanda HRV parametrelerinde de değişikliğe neden olmaktadır. HRV parametreleri değerlendirilirken solunumun etkisinin göz ardı edilmesi büyük bir sorun oluşturabilmektedir. Bu nedenle HRV çalışmalarında, özellikle

anesteziklerin negatif etkilerinden dolayı, sıklıkla yapay solunum tercih edilerek, solunum parametreleri de kaydedilip değerlendirilmektedir. Burada amaç hem anestezi altındaki deney hayvanlarının fizyolojik parametrelerinin korunması hem



Şekil 4.7. Yapay solunumda a) Yapay İspirasyon ve b) Yapay Ekspirasyonun şematik gösterimi

de çalışma sonucunda sağlıklı sonuçlar elde etmektedir. Şekil 4.7.'de bu tez çalışmamızda kullanılan yapay solunum makinesi şematize edilmiştir. Uygulanan bu makinede inspirasyon makine aktivitesi ile sağlanmaktadır, enspirasyon ise pasiftir. Yani akciğer esnekliği nedeniyle makine yardımı olmaksızın gerçekleşir (Sipinkova ve ark. 1997).

Deney hayvanlarında yapay solunum iki şekilde gerçekleştirilmektedir; endotrakeyal intübasyon ve trakeostomidir. Endotrakeal intübasyon herhangi bir cerrahi girişim gerektirmedikinden ve yüzeysel bir anestezi ile dahi gerçekleştirilebildiğinden sıklıkla tercih edilmektedir. Ancak oldukça küçük deney hayvanlarında (18-30 gram) bu yöntem, hayvanların anatomik yapılarının elverişsiz olmasından dolayı pek fazla tercih edilmemektedir. Trakeostomi ise, çenenin altından açılan bir kesi ile hemen larinksin altından uygun boyutta bir kanülün trakeye yerleştirilmesi ile gerçekleştirilmektedir (Özbek 2000, Schwarte ve ark. 2000, Das, MacDonald ve ark. 2013).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Deney Hayvanları ve Anestezi

Bu tez çalışması kapsamında, Kobay Deney Hayvanları Laboratuvarı Sanayi ve Ticaret Anonim Şirketi'nden temin edilen 10-12 haftalık, 20-25 gr ağırlığında 60 adet BALB/c cinsi erkek fare kullanıldı. Hayvanların deneyin gerçekleştirileceği sabaha kadar Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde 20 °C sıcaklıkta ve 12/12 saatlik aydınlık/karanlık döngüsüne uygun olarak, yem ve suya serbestçe erişebilecekleri kafeslerde tutuldular.

Tüm hayvanların deney sırasında hareket etmelerini ve acı çekmelerini önlemek amacıyla Na-Pentobarbital anestezisi ve Fentanil analjezisi sırasıyla 90 mg/kg ve 0,2 mg/kg olarak ve intraperitoneal yol ile uygulandı. Her hayvan deneyin gerçekleştirileceği sabah tek tek tartılarak verilecek anestezik ve analjezik dozu hesaplandı. Anesteziye girmeleri için 10 dakika beklendikten sonra, gerekli anestezinin sağlanıp sağlanmadığı pedal ağrı reflekslerine bakılarak kontrol edildi. Anestezi edilmiş fareler anti-aritmik ilaçlar denenmek üzere altı gruba ayrıldılar:

Grup I: Spontan Solunum Kontrol (SF) Grubu: Na-Pentobarbital + Fentanil + SF

Grup II: Spontan Solunum Amiodaron Grubu: Na-Pentobarbital + Fentanil + Amiodaron

Grup III: Spontan Solunum D-Sotalol Grubu: Na-Pentobarbital + Fentanil + D-Sotalol

Grup IV: Yapay Solunum Kontrol (SF) Grubu: Na-Pentobarbital + Fentanil + SF

Grup V: Yapay Solunum Amiodaron Grubu: Na-Pentobarbital + Fentanil + Amiodaron

Grup VI: Yapay Solunum D-Sotalol Grubu: Na-Pentobarbital + Fentanil + D-Sotalol

5.2. Deney Hayvanlarına Trakeostomi Uygulanması ve Yapay Solunum

Yapay solunum Kontrol, Amiodaron ve D-Sotalol gruplarındaki (Grup IV, V, VI) hayvanlara trakeostomi operasyonu uygulanarak bu hayvanlar yapay solunum

makinasına bağlandılar. Trakeostomi, çenenin altından açılan bir küçük bir kesi ile hemen larinksin altından uygun boyutta bir kanülün trakeye yerleştirilmesi ile gerçekleştirildi. Deney hayvanlarına ihtiyaca göre (yeterli aneljezi sağlanmadı ise) ilave anestezi doz, ilk dozun %25'i olarak uygulandı.

Yapay solunum makinası hayvanların 72 devir/dakikada, 12-15 cm su basınçta hava ile ve yaklaşık 0,15 ml tidal hacminde nefes alıp-vermeleri sağlandı. Çalışmada kullanılan solunum makinası Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK'in özel tasarımı olup, Patent Hakkı Belge Numarası TR2001000035'dir.

5.3. Anti-aritmik İlaçların Hazırlanması ve Dozları

5.3.1. Amiodaron'un Hazırlanması

50 mg/ml stoktan 1 ml alındı ve 9 ml distile su ile dilüe edildi. Dilüe edilen ilaçtan, Amiodaron grubundaki her hayvana kilosuna göre, alınarak 50 mg/kg dozunda intraperitoneal yol aracılığı ile verildi.

5.3.2. D-Sotalol'ün Hazırlanması

Tablet şeklinde temin edilen D-Sotalol porselen havan ile dövülerek toz haline getirildi. 20 mg toz D-Sotalol 20 ml distile suda çözülerek %100 lük çözelti hazırlandı. Bu çözeltiden 0.2 ml alındı ve üzeri 2 ml ye distile su ile tamamlanarak kullanıldı: D-Sotalol gruplarındaki hayvanlara 2 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal yolla enjekte edildi.

5.4. Bilgisayar Destekli, Yüksek Çözünürlüklü EKG Kayıtlarının Elde Edilmesi

EKG kaydı DII derivasyonu olarak cilt altına iğne elektrotlar yerleştirilerek yapıldı. Fareler, vücut ısılarının belli aralıkta kalması için alttan ısıtmalı tabla bir üzerine yatırıldı. Söz konusu bu tablanın sıcaklığının termocouple ile takip edilerek 40 °C civarında tutuldu. Deney hayvanlarının vücut ısıları, deney sırasında $36,2 \pm 0,51$ °C olarak ölçüldü.

EKG kayıtları Powerlab/sp8 ADInstruments (Australia) biyokayıt cihazı ile elde edildi. Bu cihaz ile uyumlu Chart8 bilgisayar programı kullanıldı. Akapunktur iğnelerinden yapılmış EKG elektrotları, deri altına uç kısmı girecek şekilde

yerleştirildi. Elektrokardiyogramlar kaydedilirken elektrokrdiyografin örneklem hızı 4000 örnekleme/sn olarak ayarlandı. Kayıtlar spontan solunum gruplarında pre-drug (ilaç öncesi) 5 dk. ve post-drug (ilaç sonrası) 25 dk. olmak üzere toplamda 30dk. olacak şekilde alındı. Yapay solunum gruplarında ise 5dk. trakeostomi operasyonu öncesi, 5 dk. pre-drug ve 25 dk. post-drug toplamda 35 dk. olacak şekilde alındı.

Farelerin QRS kompleksleri ölçülürken izoelektrik hatta “T” dalgasının başlangıç noktası alındı. QRS kompleksinin S noktası QT intervalinin başlangıcı olarak kabul edilmiştir ve hesaplamalarda QT intervali S dalgasından başlayarak T dalgasının sonuna kadar olan mesafeyi kapsayacak şekilde alınmıştır. RR intervallerinde her iki kalp atımının pik noktası, PR intervalinde ise P dalgasının başlangıcı ve R dalgasının pik noktası alınmıştır. QTc (Düzeltilmiş QT) intervali hesaplanırken daha önceki bölümlerde de verilen Bazett’in formülü kullanılmıştır (Bazett Formülü: $QTc = QT / \sqrt{RR}$). EKG kayıtları incelenirken 4. dk ve 20. dk’lardaki bölümler alınarak RR, PR, QT ve QTc intervalleri, QRS kompleksi hesaplandı. QTc hesaplanırken Bazett’ in düzeltme formülü kullanıldı.

5.5. HRV Parametrelerinin Elde Edilmesi

HRV için R-R intervallerinin tespiti ani takogramların elde edilmesi için kullanılan algoritma şöyle seçildi: QRS kompleksi içerisinde en hızlı değişimin olduğu nokta, eşik (“Threshold”) değeri kullanılarak belirlendi.

HRV birçok fizyolojik ve psikolojik faktörden etkilenmektedir. Bu durum da ölçüm güvenilirliğini olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle ölçüm alınan odanın mümkün olduğunca sessiz, fiziksel olarak rahat olmasına dikkat edilmiştir. Deneyler, gün ışığıyla aydınlatılmış bir odada ve oda sıcaklığında gerçekleştirilmiştir. “Task Force of the European Society of Cardiology ve North American Society of Pacing and Electrophysiology” tarafından, kısa dönem HRV analizleri için 2 ila 5 dakikalık sinyal bölgelerinin kullanılmasının önerilmesine dayanarak, analizler için her kayıt periyodundan dört dakikalık bölgeler seçilmiştir (Malik 1996). Analiz edilecek RR intervalleri, spontan solunum gruplarında dörder dakikalık ilaç öncesi ve sonrası periyotlar ve yapay solunum gruplarında operasyon

öncesi, ilaç öncesi ve ilaç sonrası bölümleri içerecek şekilde yine dört dakikalık periyotlar seçildi. Bu periyotların seçilmesinde temel olarak iki kriter göz önünde bulundurulmuştur: Hayvanın stabilizasyonu, Parazit içermeyen RR interval takogramıdır. Analizin ilk aşamasında RR interval takogramları Pan-Tompkins algoritması kullanılarak elde edilmiştir. RR intervallerine ait takogramın elde edilmesinin ardından Fast Furier Dönüşümü (FFT) uygulanarak zaman tabanlı RR intervalleri frekans tabanına dönüştürüldü ve böylece HRV parametreleri elde edildi.

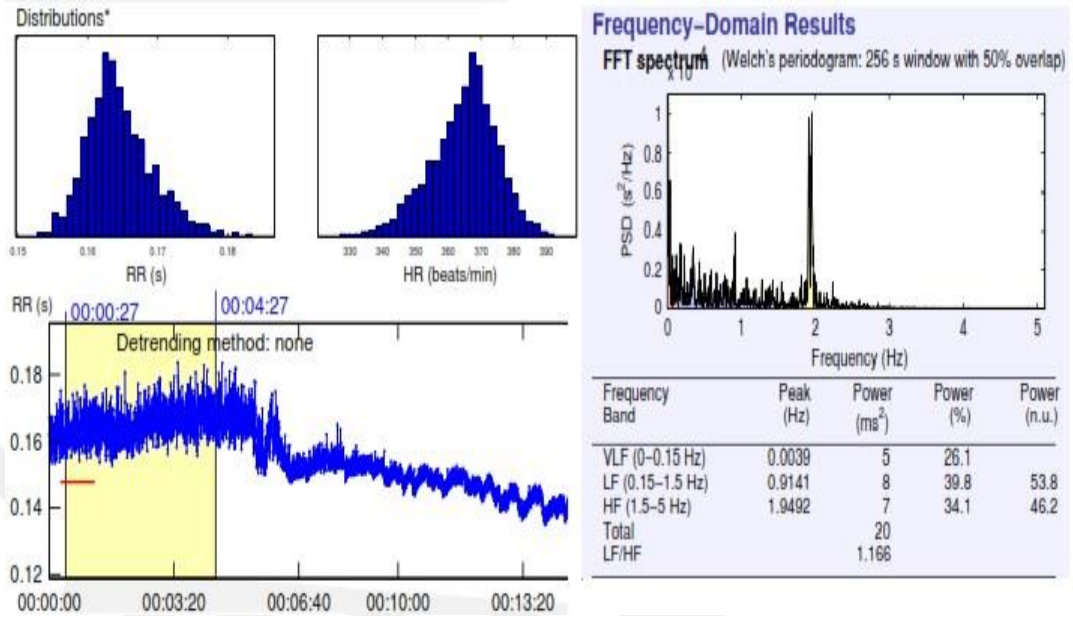
Güç spektral yoğunluğu (PSD); sinyali oluşturan frekans bileşenleri ve güçleri hakkında bilgi vermektedir. HRV PSD'sinin elde edilmesinde; kısa süreli sinyaller için daha iyi sonuç verme, daha düzgün spektral bileşenler oluşturma ve her bir bileşenin merkez frekanslarını bulabilme gibi avantajları bulunan FFT parametrelerine dayanan metot kullanılmıştır. Güç spektrum yoğunlukları (PSD) özel bir paket program kullanılarak elde edildi. Daha sonra PSD'lerin yüzdelik (%) dağılımları hesaplandı. HRV analizleri için frekans bantları fareler için literatür ile uyumlu olacak şekilde aşağıdaki gibi seçildi:

Çok Düşük Frekans (VLF): 0,00-0,15 Hz,

Düşük Frekans (LF): 0,15-1,5 Hz,

Yüksek frekans (HF): 1,5-5 Hz

LF/HF oranı da ek parametre olarak alındı (Thireau ve ark. 2008).



Şekil 5.1. Örnek RR takogramı ve FFT dönüşümü ile elde edilen PSD sonuçları.

Yukarıdaki Şekil 5.1.'de rastgele seçilmiş bir hayvana ait RR interval takogramı, FFT dönüşümü sonucunda elde edilen parametreler örnek olarak verilmiştir.

Kardiyak otomatisite iç güdümlü bir kontrol gösterse de, esasen kalp hızı ve ritmi ağırlıklı olarak otonomik sinir sistemi tarafından kontrol edilmektedir. Kalp hızı üzerindeki parasempatik etki, vagus siniri aracılığıyla salgılanan asetilkolin aracılığı ile, sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin salınımı ile ortaya çıkmaktadır. Vagal ve sempatik aktiviteler birbirleri ile sürekli bir etkileşim içerisindeyler. Efferent vagal aktivite HF'nin en büyük bileşenini oluşturmaktadır. LF, hem sempatik hem de vagal aktiviteyi yansıtmaktadır. LF/HF oranı ise sempatik modülasyonları veya sempato-vagal dengeyi yansıtan bir parametre olarak kabul edilir. Sempatik tonun az olduğu durumlarda, LF/HF oranı düşük, sempatik tonun arttığı durumlarda ise LF/HF oranı artmaktadır. VLF bandının ise hala kesin olmamakla birlikte, termoregülasyon, renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu, fiziksel aktivite artışı gibi değişkenlerin göstergesi olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada, HRV parametrelerinde görülen değişimler bu çerçevede yorumlanmıştır (Yildiz ve ark. 2012).

5.6. Solunum Parametrelerinin Ölçülmesi

Solunum sinyalleri özel tasarım bir mikro valf kullanılarak elde edildi (Patent No: TR2001000035). Söz konusu bu mikro valf yapay solunum sırasında sadece ekspirasyon hava akımının ölçülmesine izin verir. Deney hayvanlarının akciğerlerinden çıkan hava bir mini pnömotakograf (“el spirometresi”) kullanılarak ölçüldü. Aşağıdaki Şekil 5.2.’de gösterildiği gibi sinyalin izoelektrik hatta devam ettiği süre inspirasyon süresi, yükselmeye başladığı noktadan izoelektrik hatta tekrar inene kadar geçen süre de ekspirasyon süresi olarak alındı.



Şekil 5.2. Solunum sinyalinde ekspirasyon süresinin ve inspirasyon süresinin tespiti.

5.7. İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada, Amiodaron, D-Sotalol ve Serum Fizyolojik (Placebo) uygulaması öncesindeki değerler (4. dk) ile kayıtların ilaç sonrası 20. dakikalardaki EKG değerleri ve ilaç öncesi ve sonrasındaki HRV parametreleri arasındaki istatistiksel farklar “IBM SPSS Statistics 20” paket programı kullanılarak, “paired” t-testi ile $p < 0.05$ önemlilik derecesine göre karşılaştırıldı.

6. BULGULAR

Tablo 6. 1.'de kontrol ve ilaç gruplarında ölçülen EKG parametrelerine ait sonuçlar ve istatistiksel değerlendirmeler toplu olarak özet şeklinde verilmektedir.

Tablo 6. 1. Anti-aritmik ilaçların EKG parametreleri üzerine etkisi.

	PR İntervali Ort±SD (sn)		RR İntervali Ort±SD (sn)		QRS Kompleksi Ort±SD (sn)		QT İntervali Ort±SD (sn)		QTc İntervali Ort±SD (sn)	
	İ.Ö. (4.dk)	İ.S. (20.dk)	İ.Ö. (4.dk)	İ.S. (20.dk)	İ.Ö. (4.dk)	İ.S. (20.dk)	İ.Ö. (4.dk)	İ.S. (20.dk)	İ.Ö. (4.dk)	İ.S. (20.dk)
Spontan Solunum Kontrol (SF) Grubu	0,0321 ±0,003	0,0318 ±0,003 n.s.	0,1692 ±0,020	0,1583 ±0,013 n.s.	0,0108 ±0,001	0,0105 ±0,001 n.s.	0,0144 ±0,002	0,0144 ±0,002 n.s.	0,0349 ±0,005	0,0362 ±0,005 n.s.
Spontan Solunum Amiodaron Grubu	0,0316 ±0,001	0,0342 ±0,003 p<0.05	0,1692 ±0,020	0,1582 ±0,013 p<0.05	0,0109 ±0,002	0,0106 ±0,002 n.s.	0,0134 ±0,001	0,0149 ±0,001 p<0.05	0,0313 ±0,004	0,0378 ±0,004 p<0.001
Spontan Solunum D-Sotalol Grubu	0,0309 ±0,002	0,0305 ±0,002 n.s.	0,1647 ±0,016	0,1516 ±0,017 p<0.05	0,0109 ±0,002	0,0105 ±0,002 n.s.	0,0128 ±0,001	0,015 ±0,001 p<0.01	0,0321 ±0,002	0,0349 ±0,002 p<0.05
Yapay Solunum Kontrol (SF) Grubu	0,0356 ±0,002	0,0311 ±0,002 p<0.001	0,1672 ±0,013	0,1502 ±0,017 p<0.01	0,0109 ±0,001	0,0100 ±0,001 n.s.	0,0129 ±0,001	0,0150 ±0,002 p<0.01	0,0331 ±0,003	0,0348 ±0,003 p<0.01
Yapay Solunum Amiodaron Grubu	0,0311 ±0,003	0,0332 ±0,003 p<0.05	0,1804 ±0,028	0,1550 ±0,017 p<0.05	0,0106 ±0,001	0,0099 ±0,001 n.s.	0,0131 ±0,002	0,0153 ±0,002 p<0.01	0,0311 ±0,006	0,0390 ±0,005 p<0.01
Yapay Solunum D-Sotalol Grubu	0,0330 ±0,003	0,0317 ±0,003 n.s.	0,1857 ±0,026	0,1713 ±0,026 n.s.	0,0105 ±0,001	0,0096 ±0,001 p<0.05	0,0124 ±0,001	0,0142 ±0,002 p<0.01	0,029 ±0,003	0,0344 ±0,003 p<0.01

İlaçların etkileri ilaç öncesi ile ilaç sonrası değerler arasındaki farkların

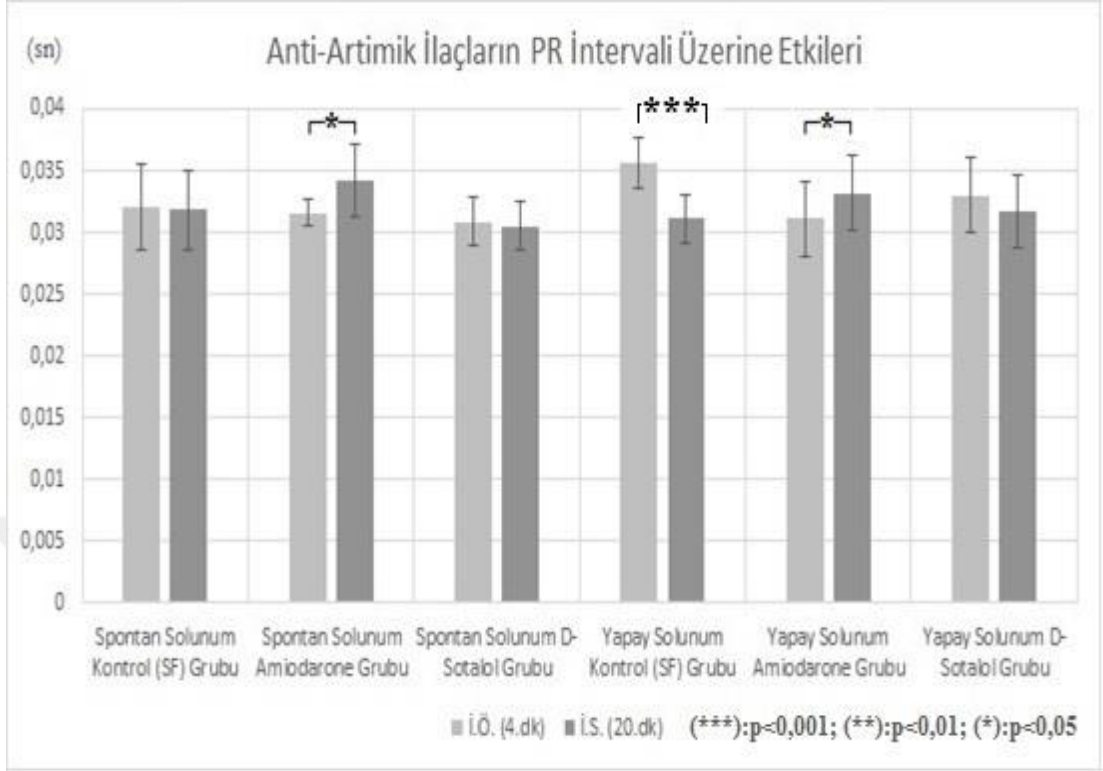
anlamlılığı "paired t-test" ile belirlendi.

n.s.: İstatistiksel olarak anlamsız fark,

İ.Ö.: İlaç Öncesi,

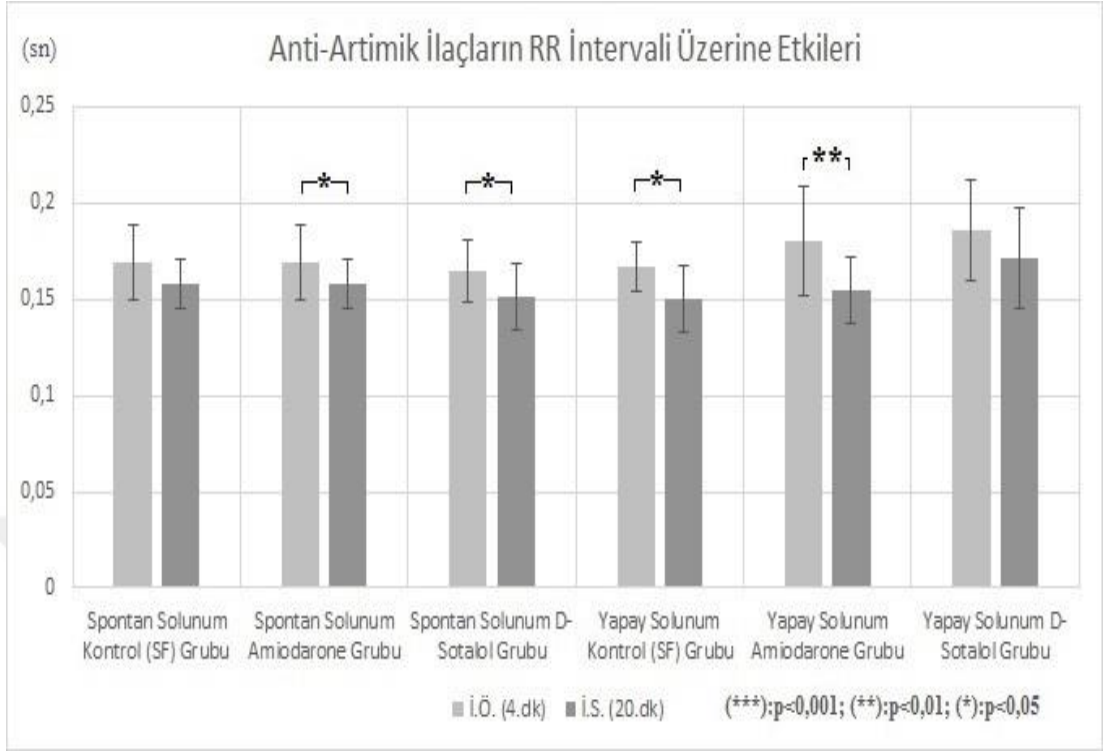
İ.S.: İlaç Sonrası,

p<0.05, p<0.01, p<0.001: İstatistiksel olarak anlamlı farklar



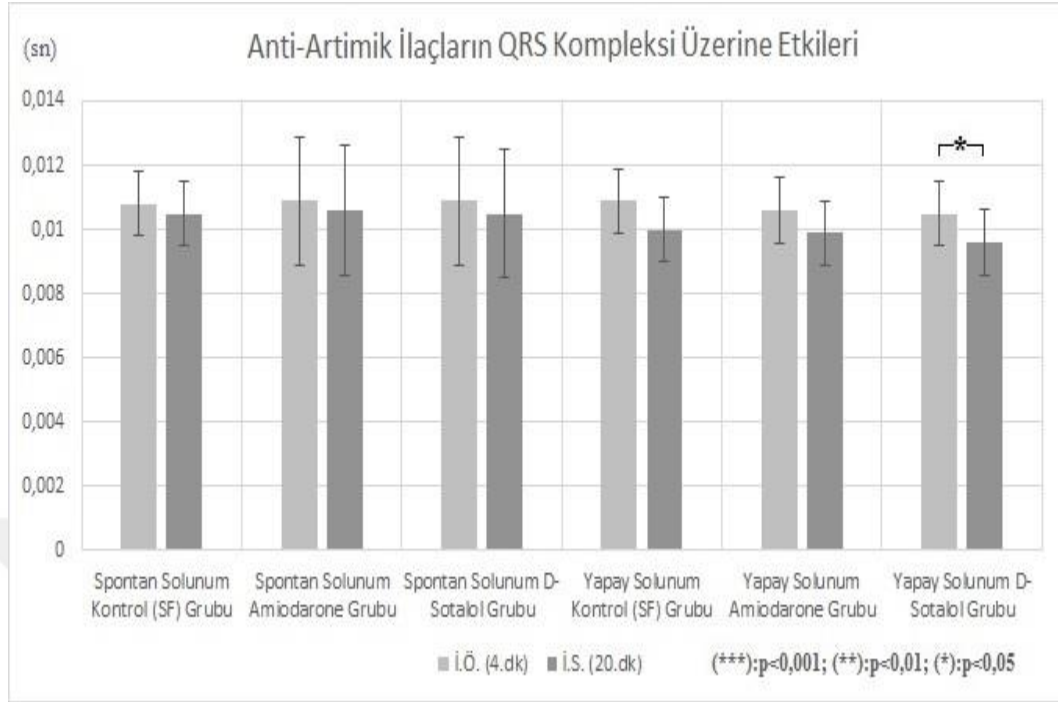
Şekil 6. 1. Anti-Aritmik İlaçların PR İntervali süresi üzerine etkisi

Şekil 6.1.' de görüldüğü gibi, altı grupta ilaç öncesi 4. dk ve ilaç sonrası 20. dk PR İnterval süreleri karşılaştırıldı. Yapay Solunum Kontrol (SF) grubunda PR interval süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi ($p<0,001$). Spontan Solunum Amiodaron grubu ve Yapay Solunum Amiodaron gruplarında PR interval süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir uzama görüldü ($p<0,05$).



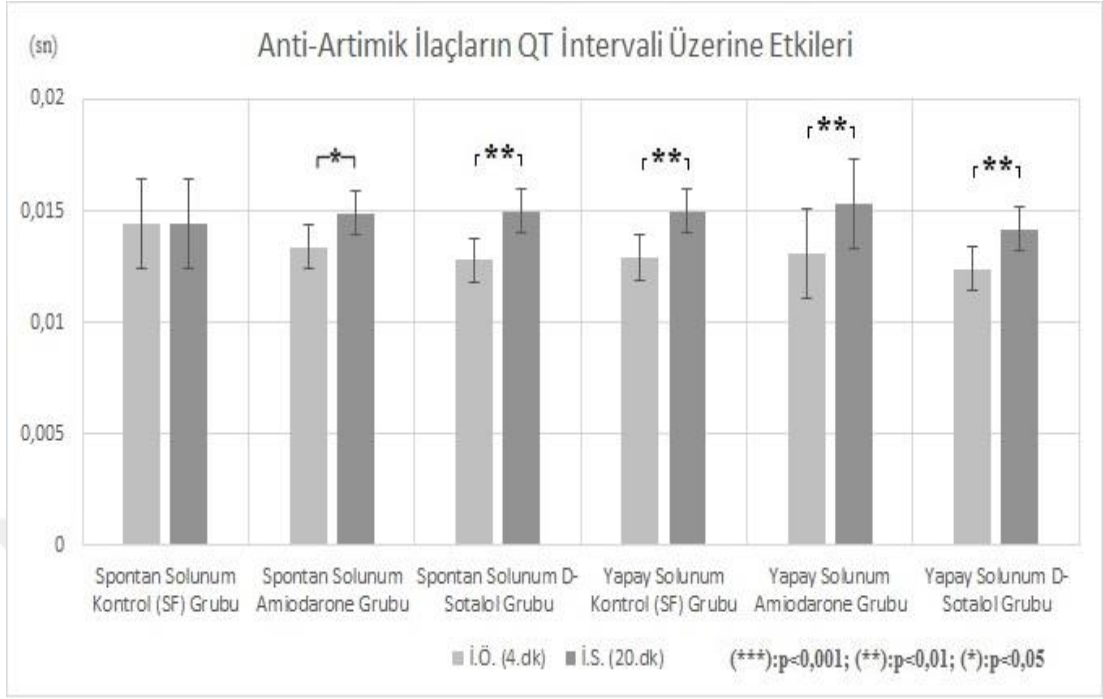
Şekil 6.2. Anti-Aritmik İlaçların RR İntervali süresi üzerine etkisi

Şekil 6.2.' de görüldüğü gibi, altı grupta ilaç öncesi 4. dk ve ilaç sonrası 20. dk RR İnterval süreleri karşılaştırıldı. Spontan Solunum Kontrol (SF) ve Yapay Solunum D-Sotalol gruplarında kalp atım hızında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlemlenmedi. Spontan Solunum Amiodaron, Spontan Solunum D-Sotalol, Yapay Solunum Kontrol (SF) gruplarında RR interval süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir kısalma görüldü ($p<0.05$). Yapay Solunum Amiodaron grubunda diğer gruplara kıyasla kalp hızında istatistiksel açıdan daha anlamlı bir uzama gözlemlendi ($p<0,01$). Bu sonuçlar ışığında yapay solunumun kalp hızı üzerinde bir etkisi olduğu söylenilebilir.



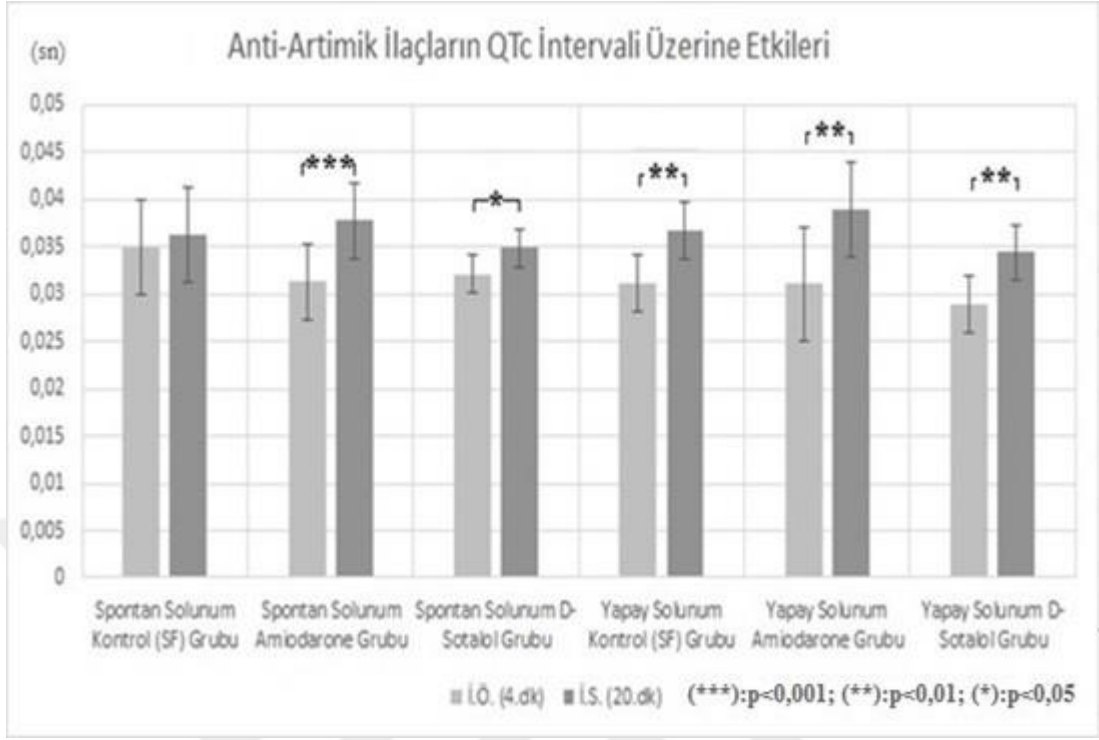
Şekil 6. 3. Anti-Aritmik İlaçların QRS Kompleksi süresi üzerine etkisi

Şekil 6.3.' de görüldüğü gibi, altı grupta ilaç öncesi 4. dk ve ilaç sonrası 20. dk QRS Kompleksi süreleri karşılaştırıldı. QRS kompleksi süresinde grupların genelinde bir değişime neden olmadığı gözlemlendi ancak yapay solunum yapan farelerde D-Sotalol QRS kompleksi süresini kısalttı ($p<0.05$).



Şekil 6. 4. Anti-Aritmik İlaçların QT interval süresi üzerine etkisi

Şekil 6.4.' de görüldüğü gibi, altı grupta ilaç öncesi 4. dk ve ilaç sonrası 20. dk QT İnterval süreleri karşılaştırıldı. Spontan Solunum Kontrol (SF) grubunda QT İnterval süresinde hiçbir değişiklik gözlemlenmezken, spontan solunum yapan farelerde Amiodaron QT İnterval süresini uzattı ($p<0.05$). Spontan Solunum D-Sotalol, Yapay Solunum Amiodaron, Yapay Solunum D-Sotalol ve Yapay Solunum Kontrol (SF) gruplarında QT interval süresinde ise daha anlamlı bir uzama görüldü ($p<0.01$).



Şekil 6. 5. Anti-Aritmik İlaçların QTc İnterval süresi üzerine etkisi

Şekil 6.5.' de görüldüğü gibi, altı grupta ilaç öncesi 4. dk ve ilaç sonrası 20. dk QTc interval süreleri karşılaştırıldı. İstatistiksel açıdan en anlamlı uzama Spontan Solunum Amiodaron grubu QTc interval süresinde görülmüştür ($p<0,001$). Spontan Solunum D-Sotalol, Yapay Solunum Kontrol (SF), Yapay Solunum Amiodaron ve Yapay Solunum D-Sotalol gruplarında QTc interval süresi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir uzama görüldü ($p<0,01$). İstatistiksel olarak daha az anlamlı uzama ise Spontan Solunum D-Sotalol grubunda görüldü ($p<0,05$).



Tablo 6. 2.'de kontrol ve ilaç gruplarında ölçülen HRV parametrelerine ait sonuçlar ve istatistiksel değerlendirmeler toplu olarak verilmektedir.

Tablo 6.2. Anti-aritmik ilaçların HRV parametreleri üzerine etkisi.

	VLF Ort±SD (%)		LF Ort±SD (%)		HF Ort±SD (%)		LF/HF Ort±SD	
	İ.Ö.	İ.S.	İ.Ö.	İ.S.	İ.Ö.	İ.S.	İ.Ö.	İ.S.
Spontan Solunum Kontrol (SF)	44,7 ± 19,4	39,4 ± 7,8 n.s.	16,3 ± 0,4	21,4 ± 4,7 n.s.	35,2 ± 19,3	39,2 ± 19,0 n.s.	0,6 ± 0,5	0,7 ± 0,6 n.s.
Spontan Solunum Amiodaron	48,6 ± 17,8	42,2 ± 15,6 n.s.	29,0 ± 16,4	18,2 ± 13,1 p<0.05	22,4 ± 13,9	39,6 ± 11,3 p<0.01	2,8 ± 4,5	0,5 ± 0,4 n.s.
Spontan Solunum D-Sotalol	58,5 ± 19,9	34,4 ± 19,5 p<0.001	18,5 ± 15,2	11,3 ± 6,1 n.s.	23,1 ± 10,7	54,3 ± 20,2 p<0.01	1,1 ± 1,1	0,2 ± 0,2 n.s.
Yapay Solunum Kontrol (SF)	70,5 ± 21,4	78,4 ± 20,6 n.s.	17,5 ± 15	22,0 ± 15,2 n.s.	4,2 ± 6,6	7,5 ± 6,6 n.s.	7,2 ± 6,6	3,8 ± 2,2 n.s.
Yapay Solunum Amiodaron	68,9 ± 29,7	75,9 ± 24,6 n.s.	15,2 ± 12,3	23,4 ± 18,4 p<0.05	8,9 ± 19,7	7,6 ± 6,6 n.s.	7,9 ± 5,9	4,1 ± 3,9 n.s.
Yapay Solunum D-Sotalol	56,6 ± 22,9	60,1 ± 30,0 n.s.	35,0 ± 21,0	34,9 ± 25,6 n.s.	4,9 ± 2,6	8,6 ± 5,8 n.s.	7,6 ± 2,6	5,1 ± 3,2 n.s.

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

n.s.: İstatistiksel olarak anlamsız fark,

İ.Ö.: İlaç Öncesi,

İ.S.: İlaç Sonrası,

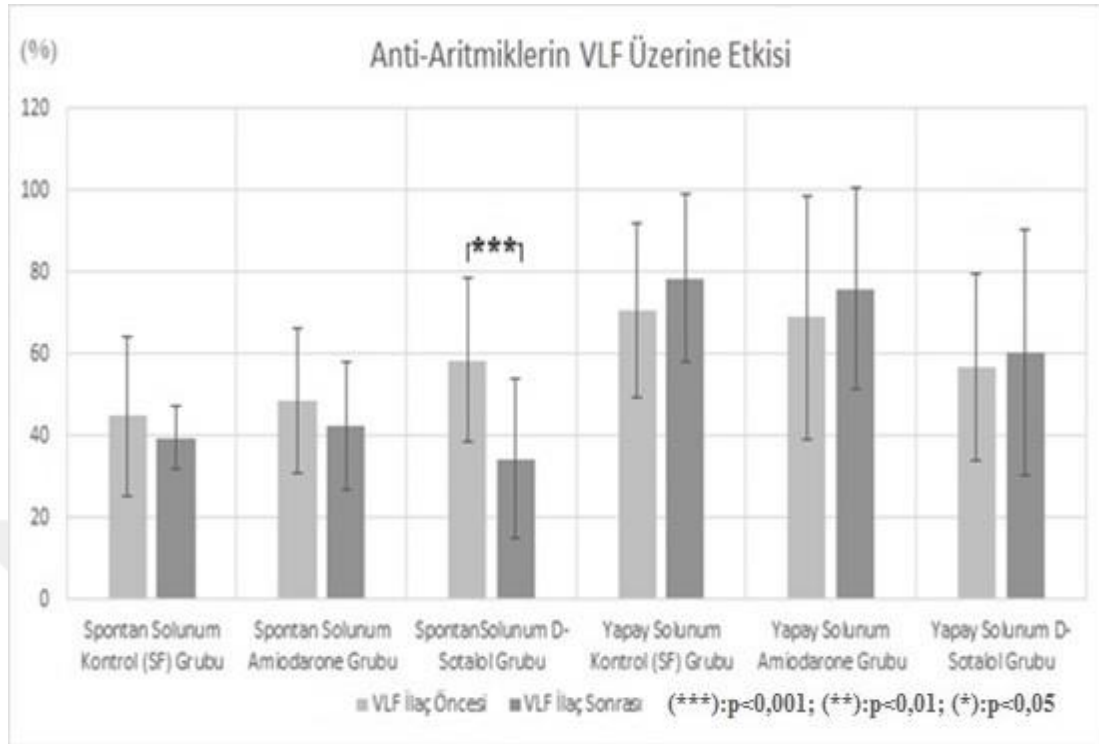
p<0.05, p<0.01, p<0.001: İstatistiksel olarak anlamlı farkdaşları

VLF: Very Low Frequency (Çok Düşük Frekans)

LF: Low Frequency (Düşük Frekans)

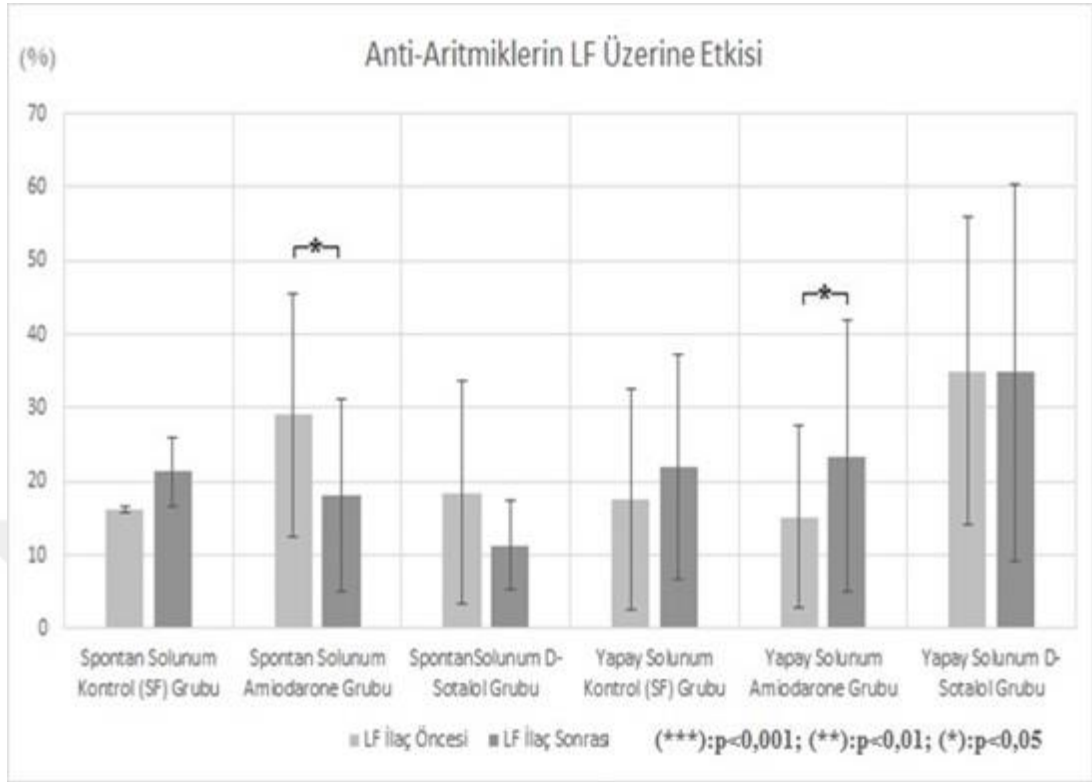
HF: High Frequency (Yüksek Frekans)

LF/HF: Low Frequency (Düşük Frekans) / High Frequency (Yüksek Frekans)



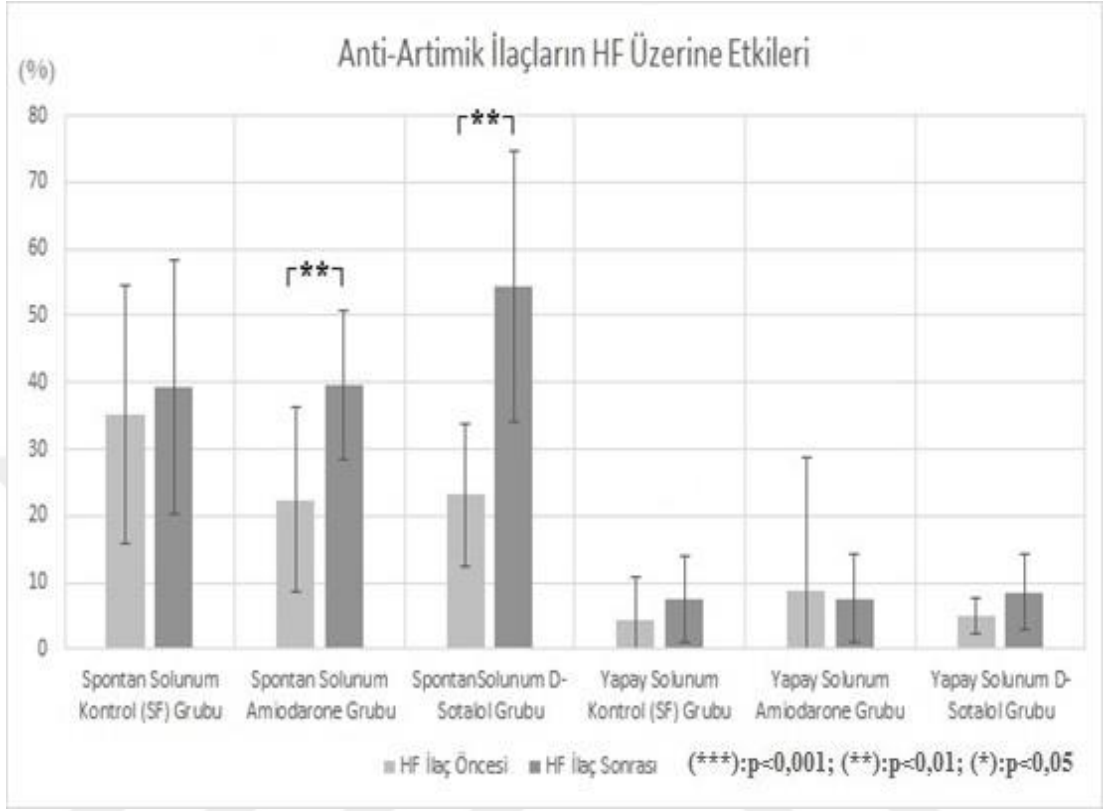
Şekil 6. 6. Anti-Aritmik İlaçların VLF bandı üzerine etkileri

Şekil 6.6.' de görüldüğü gibi, altı grupta ilaç öncesi ve ilaç sonrası VLF parametreleri karşılaştırıldı. Spontan Solunum yapan farelerde sadece D-Sotalol'ün VLF parametresinde bir azalmaya neden olduğu görüldü ($p < 0,001$). Diğer gruplarda ise anlamlı her hangi bir değişiklik gözlemlenmedi.



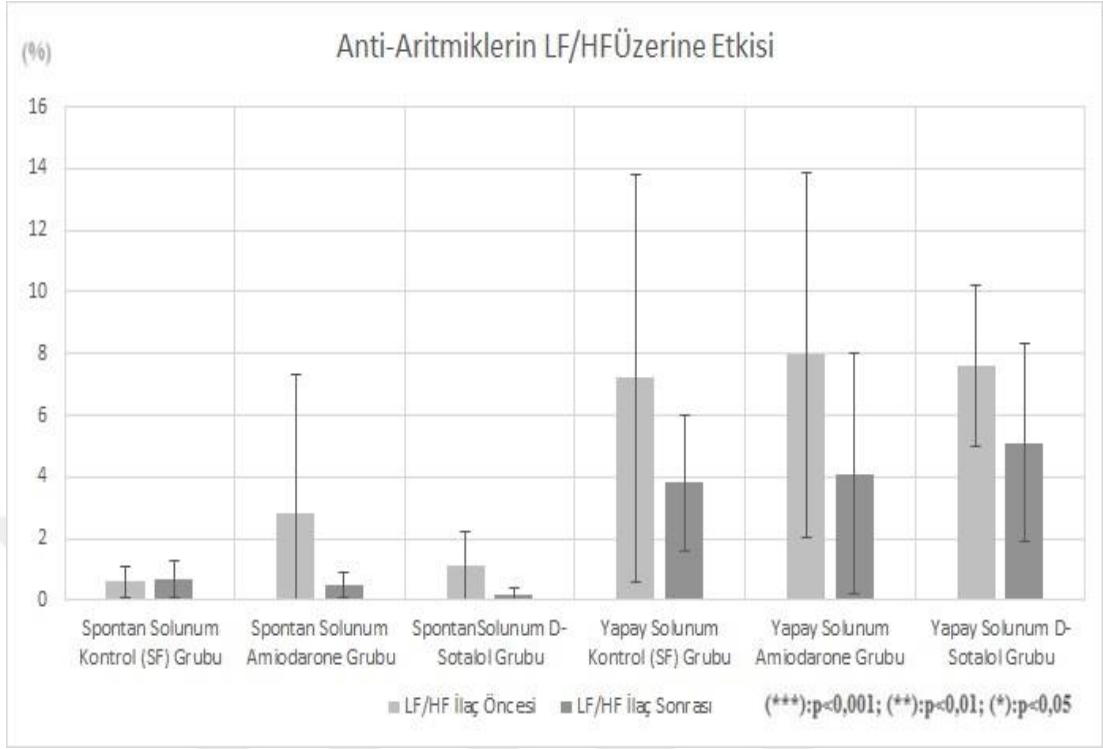
Şekil 6.7. Anti-Aritmik İlaçların LF bandı üzerine etkileri

Şekil 6.7.' de görüldüğü gibi, altı grupta ilaç öncesi ve ilaç sonrası LF parametreleri karşılaştırıldı. Hem spontan solunum hem de yapay solunum yapan farelerde LF bandında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p < 0,05$). Diğer gruplarda ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmedi. Buradan farelerin yapay solunum veya spontan solunum yapması Amiodaron'un LF bandı üzerindeki etkisini değiştirmedığı düşünüldü.



Şekil 6. 8. Anti-Aritmik İlaçların HF bandı üzerine etkileri

Şekil 6.8.' de görüldüğü gibi, altı grupta ilaç öncesi ve ilaç sonrası HF parametreleri karşılaştırıldı. Sadece spontan solunum gruplarında hem Amiodaron'un hem de D-Sotalol'ün HF parametresi üzerinde arttırma etkisi olduğu görüldü ($p < 0,01$). Yapay solunum gruplarında HF bantlarında anlamlı bir değişme gözlemlenmedi. Genel kabullere göre solunumun etkisini yansıtan HF bandı anti-aritmiklerden etkilenmedi.



Şekil 6. 9. Anti-Aritmik İlaçların LF/HF oranı üzerine etkileri

Şekil 6.9.' de görüldüğü gibi, altı grupta ilaç öncesi ve ilaç sonrası LF/HF oranları karşılaştırıldı. Tüm gruplarda anti-aritmiklerin sempota-vagal dengeyi yansıtan bu parametre üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye neden olmadığı gözlemlendi.

Tablo 6. 3.' de yapay solunum gruplarında ölçülen EKG parametrelerine ait sonuçlar ve istatistiksel değerlendirmeler toplu olarak verilmektedir. Trakeostomi operasyonu öncesindeki EKG parametreleri, ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerler ile karşılaştırıldı.

Tablo 6. 3. Anti-aritmik ilaçların Yapay Solunum Gruplarındaki EKG parametreleri üzerine etkisi.

	PR İntervali Ort±STD (sn)			RR İntervali Ort±STD (sn)			QRS İntervali Ort±STD (sn)			QT İntervali Ort±STD (sn)			QTc İntervali Ort±STD (sn)		
	T.Ö.	İ.Ö.	İ.S	T.Ö.	İ.Ö.	İ.S	T.Ö.	İ.Ö.	İ.S	T.Ö.	İ.Ö.	İ.S	T.Ö.	İ.Ö.	İ.S
YSK	0,033 ± 0,002	0,036 ± 0,002	0,031 ± 0,002	0,181 ± 0,018	0,167 ± 0,013	0,15 ± 0,017	0,011 ± 0,001	0,011 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,013 ± 0,002	0,013 ± 0,002	0,015 ± 0,001	0,031 ± 0,003	0,033 ± 0,005	0,035 ± 0,003
		p<0.01	n.s.		n.s.	p<0.05		n.s.	n.s.		n.s.	p<0.01		n.s.	p<0.01
YSA	0,034 ± 0,002	0,031 ± 0,003	0,033 ± 0,003	0,185 ± 0,028	0,18 ± 0,028	0,155 ± 0,017	0,011 ± 0,001	0,011 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,014 ± 0,002	0,013 ± 0,002	0,015 ± 0,002	0,034 ± 0,011	0,031 ± 0,005	0,039 ± 0,006
		n.s.	p<0.01		n.s.	p<0.05		n.s.	p<0.05		n.s.	n.s.		n.s.	n.s.
YSD	0,031 ± 0,004	0,033 ± 0,003	0,032 ± 0,003	0,189 ± 0,022	0,186 ± 0,026	0,171 ± 0,026	0,011 ± 0,001	0,011 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,013 ± 0,002	0,012 ± 0,001	0,014 ± 0,002	0,031 ± 0,004	0,029 ± 0,003	0,034 ± 0,003
		n.s.	n.s.		n.s.	n.s.		n.s.	p<0.05		n.s.	n.s.		n.s.	p<0.05

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

n.s.: İstatistiksel olarak anlamsız fark,

T.Ö.: Trakeostomi Öncesi

İ.Ö.: İlaç Öncesi,

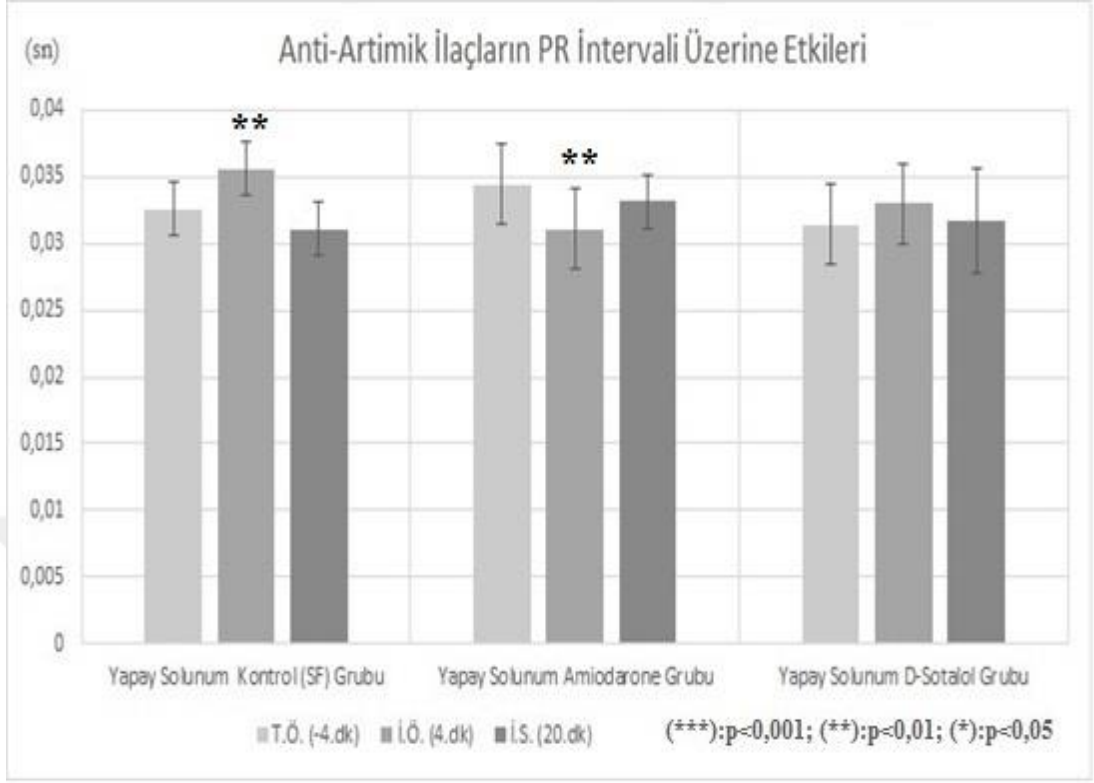
İ.S.: İlaç Sonrası,

p<0.05, p<0.01, p<0.001: İstatistiksel olarak anlamlı farklar,

YSK: Yapay Solunum Kontrol (SF) grubu

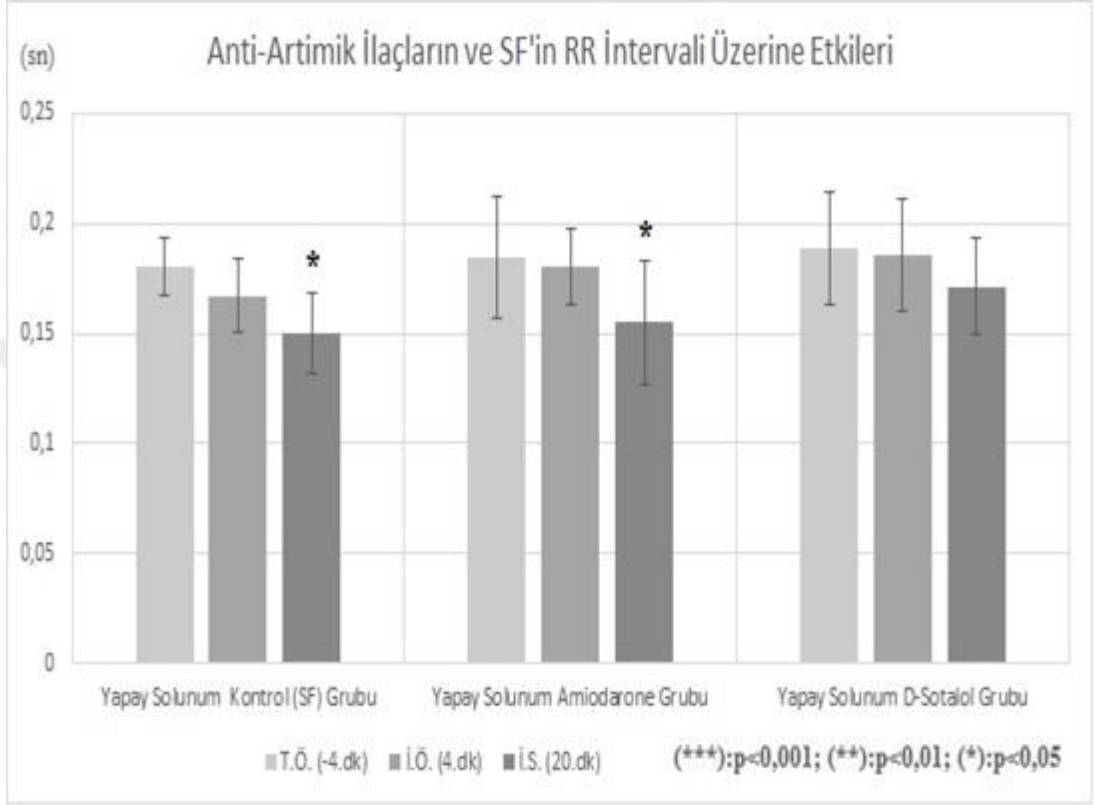
YSA: Yapay Solunum Amiodaron grubu

YSD: Yapay Solunum D-Sotalol grubu



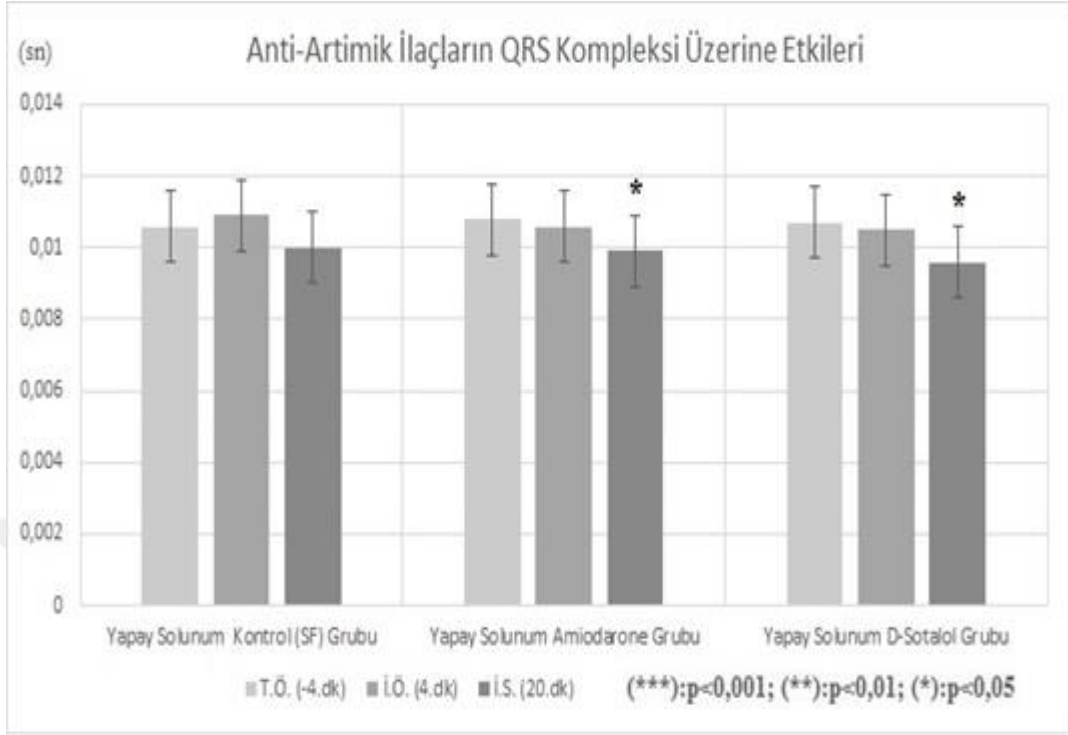
Şekil 6. 10. Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki PR İnterval süresi üzerine etkisi

Şekil 6.10.' de görüldüğü gibi, yapay solunum gruplarında ilaç öncesi ve ilaç sonrası PR interval süreleri trakeostomi operasyonundan önceki PR interval süreleri ile karşılaştırıldı. Yapay Solunum Kontrol (SF) grubunda operasyon öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış ($p<0,01$) gözlemlenirken, ilaç sonrası dönemde ise anlamlı bir değişim gözlemlenmedi. Yapay Solunum Amiodaron grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p<0,01$) görülürken, ilaç sonrası dönemde ise istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlemlenmedi. Yapay Solunum D-Sotalol grubunda ise PR intervalinde her istatistiksel açıdan anlamlı her hangi bir değişim gözlemlenmedi.



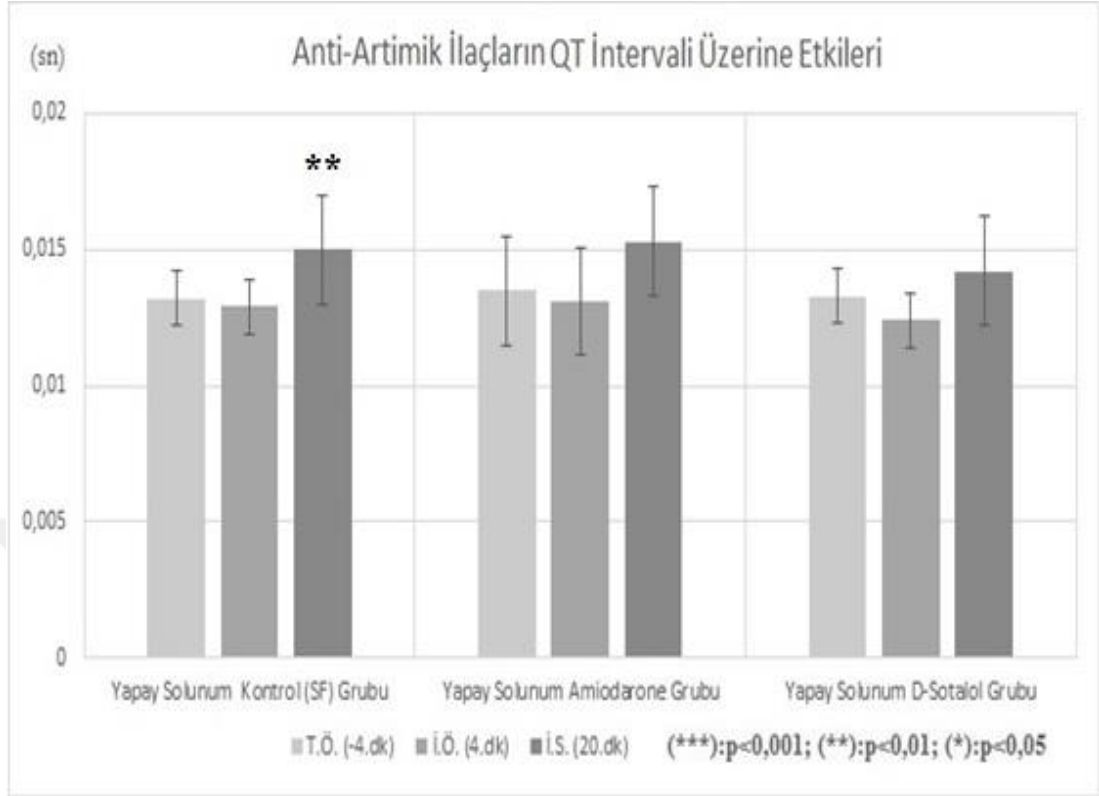
Şekil 6. 11. Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum gruplarındaki RR interval süresi üzerine etkisi

Şekil 6.11.' de görüldüğü gibi, yapay solunum gruplarında ilaç öncesi ve ilaç sonrası RR interval süreleri trakeostomi operasyonundan önceki RR İnterval süreleri ile karşılaştırıldı. Tüm gruplarda RR interval sürelerinde kademeli olarak bir azalma görüldü. Bu azalma Yapay Solunum Kontrol (SF) grubu ve Yapay Solunum Amiodaron gruplarında trakeostomi öncesi (-4.dk) ile ilaç sonrası (20.dk) karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi (p<0,05).



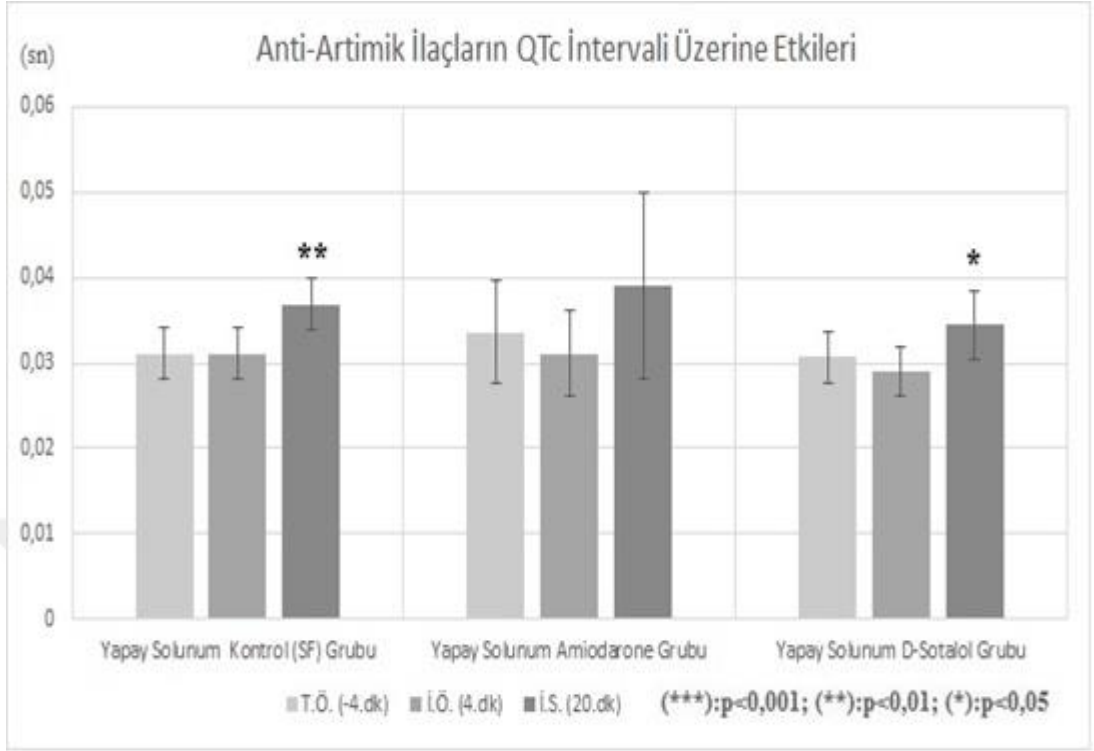
Şekil 6. 12. Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki QRS Kompleksi süresi üzerine etkisi

Şekil 6.12.' de görüldüğü gibi, yapay solunum gruplarında ilaç öncesi ve ilaç sonrası QRS kompleksi süreleri trakeostomi operasyonundan önceki QRS kompleksi süreleri ile karşılaştırıldı. Yapay Solunum Kontrol (SF) grubunda QRS kompleksi süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlemlenmedi. Yapay Solunum Amiodaron ve Yapay Solunum D-Sotalol gruplarında ise trakeostomi öncesi (-4.dk) ile ilaç sonrası (20.dk) karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı, kademeli bir azalma olduğu görüldü ($p<0,05$).



Şekil 6. 13. Anti-Aritmik İlaçların ve SF'in Yapay Solunum Gruplarındaki QT interval süresi üzerine etkisi

Şekil 6.13.' de görüldüğü gibi, yapay solunum gruplarında ilaç öncesi ve ilaç sonrası QT interval süreleri trakeostomi operasyonundan önceki QT interval süreleri ile karşılaştırıldı. Yapay Solunum Kontrol (SF) grubunda, trakeostomi öncesi (-4.dk) ile ilaç sonrası (20.dk) karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$). Yapay Solunum Amiodaron ve Yapay Solunum D-Sotalol gruplarında ise istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlemlenmedi.



Şekil 6. 14. Anti-Aritmik İlaçların ve SF'in Yapay Solunum Gruplarındaki QTc interval süresi üzerine etkisi

Şekil 6.14.' de görüldüğü gibi, yapay solunum gruplarında ilaç öncesi ve ilaç sonrası QTc interval süreleri trakeostomi operasyonundan önceki QTc interval süreleri ile karşılaştırıldı. Yapay Solunum Amiodaron grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmedi. Yapay Solunum Kontrol (SF) ve Yapay Solunum D-Sotalol gruplarında ise ilaç sonrası (20. Dk), trakeostomi öncesi (-4.dk) ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (sırasıyla p<0,01 ve p<0,05).

Tablo 6. 4.' de yapay solunum gruplarında ölçülen HRV parametrelerine ait sonuçlar ve istatistiksel değerlendirmeler toplu olarak verilmektedir. Trakeostomi operasyonu öncesindeki HRV parametreleri, ilaç öncesi ve ilaç sonrası değerler ile karşılaştırıldı.

Tablo 6. 4. Anti-aritmik ilaçların Yapay Solunum Gruplarındaki HRV parametreleri üzerine etkisi.

	VLF Ort±STD			LF Ort±STD			HF Ort±STD			LF/HF Ort±STD		
	T.Ö.	İ.Ö.	İ.S	T.Ö.	İ.Ö.	İ.S	T.Ö.	İ.Ö.	İ.S	T.Ö.	İ.Ö.	İ.S
Yapay Solunum Kontrol (SF) Grubu	70 ±19,8	70,5 ±21,4 n.s.	78,4 ±20,6 n.s.	14,9 ±10,7	17,5 ±15,0 n.s.	22,0 ±15,2 n.s.	15,1 ±13,2	4,2 ±6,6 n.s.	7,5 ±6,6 n.s.	1,9 ±1,8	7,3 ±3,4 p<0,001	3,8 ±2,2 n.s.
Yapay Solunum Amiodaron Grubu	57,7 ±18,9	68,9 ±24,6 n.s.	75,9 ±29,7 p<0,05	26,0 ±14,1	15,2 ±12,3 p<0,05	23,4 ±18,4 n.s.	16,2 ±13,2	8,9 ±19,7 n.s.	7,6 ±6,6 n.s.	2,3 ±1,1	8,0 ±5,9 p<0,05	4,1 ±3,9 n.s.
Yapay Solunum D-Sotalol Grubu	45,2 ±23,5	56,6 ±22,9 n.s.	60,1 ±30,0 n.s.	32,0 ±16,9	35,0 ±21,0 n.s.	34,9 ±26,6 n.s.	22,8 ±21,0	4,9 ±2,6 n.s.	8,6 ±5,8 n.s.	2,8 ±2,8	7,6 ±4,5 p<0,01	5,1 ±3,2 p<0,05

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

n.s.: İstatistiksel olarak anlamsız fark,

T.Ö.: Trakeostomi Öncesi

İ.Ö.: İlaç Öncesi,

İ.S.: İlaç Sonrası,

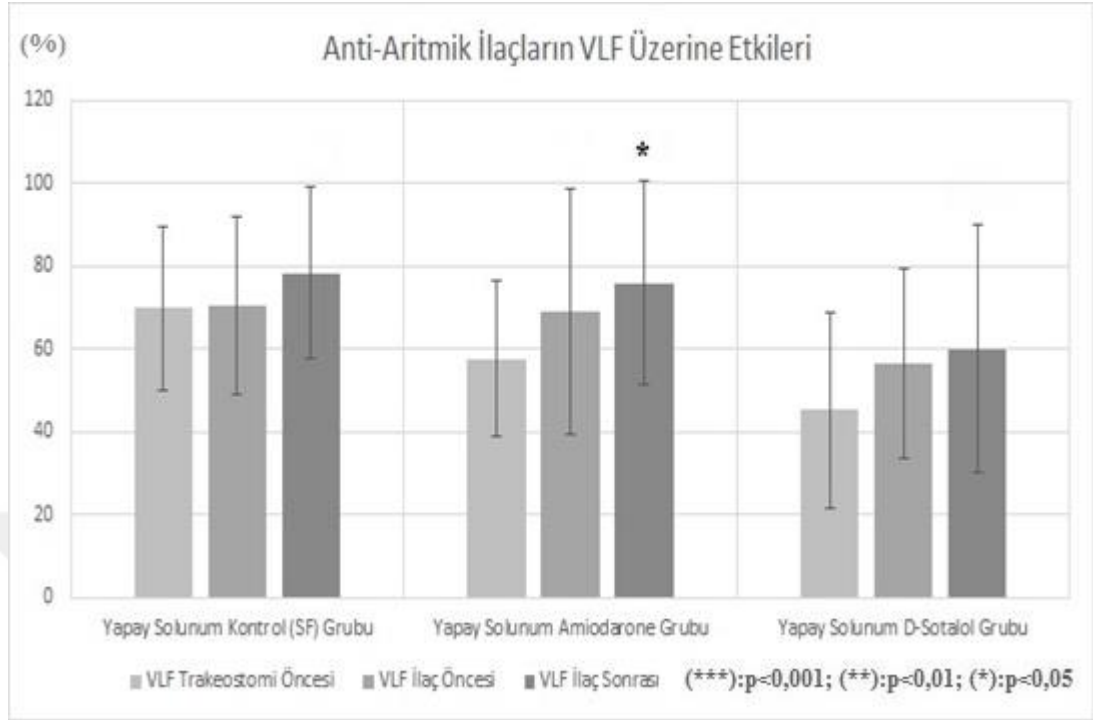
p<0.05, p<0.01, p<0.001: İstatistiksel olarak anlamlı farkdaşları

VLF: Very Low Frequency (Çok Düşük Frekans)

LF: Low Frequency (Düşük Frekans)

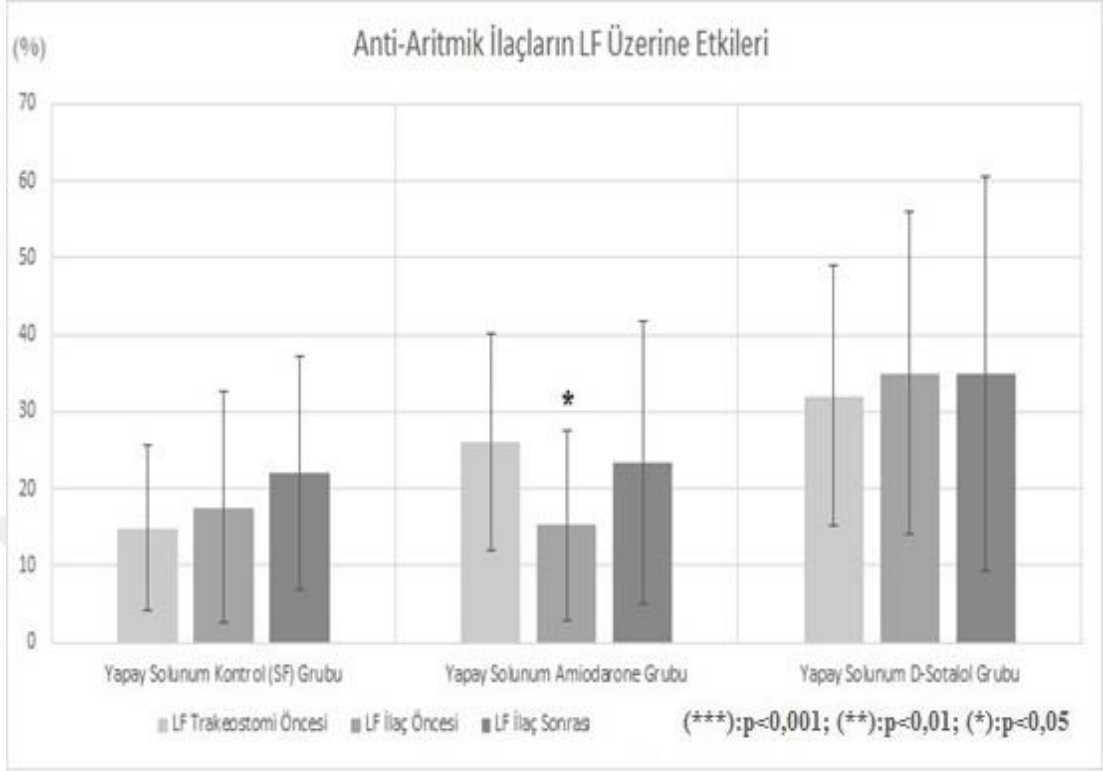
HF: High Frequency (Yüksek Frekans)

LF/HF: Low Frequency (Düşük Frekans) / High Frequency (Yüksek Frekans)



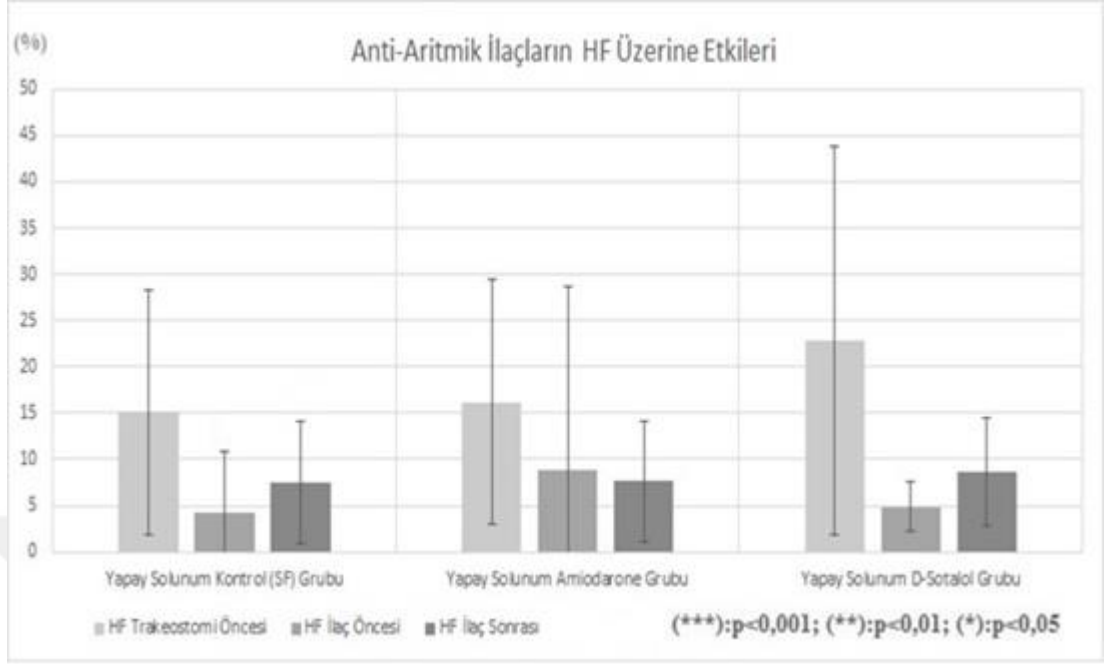
Şekil 6. 15. Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum gruplarındaki VLF bandı üzerine etkisi

Şekil 6. 15.' de görüldüğü gibi, yapay solunum gruplarında ilaç öncesi ve ilaç sonrası VLF parametreleri trakeostomi operasyonundan önceki VLF parametreleri ile karşılaştırıldı. Yapay Solunum Amiodaron grubunun ilaç sonrası döneminde trakeostomi öncesi dönem ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış görüldü ($p < 0,05$). Yapay Solunum Kontrol (SF) ve Yapay Solunum D-Sotalol gruplarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmedi.



Şekil 6. 16. Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum gruplarındaki LF bandı üzerine etkisi

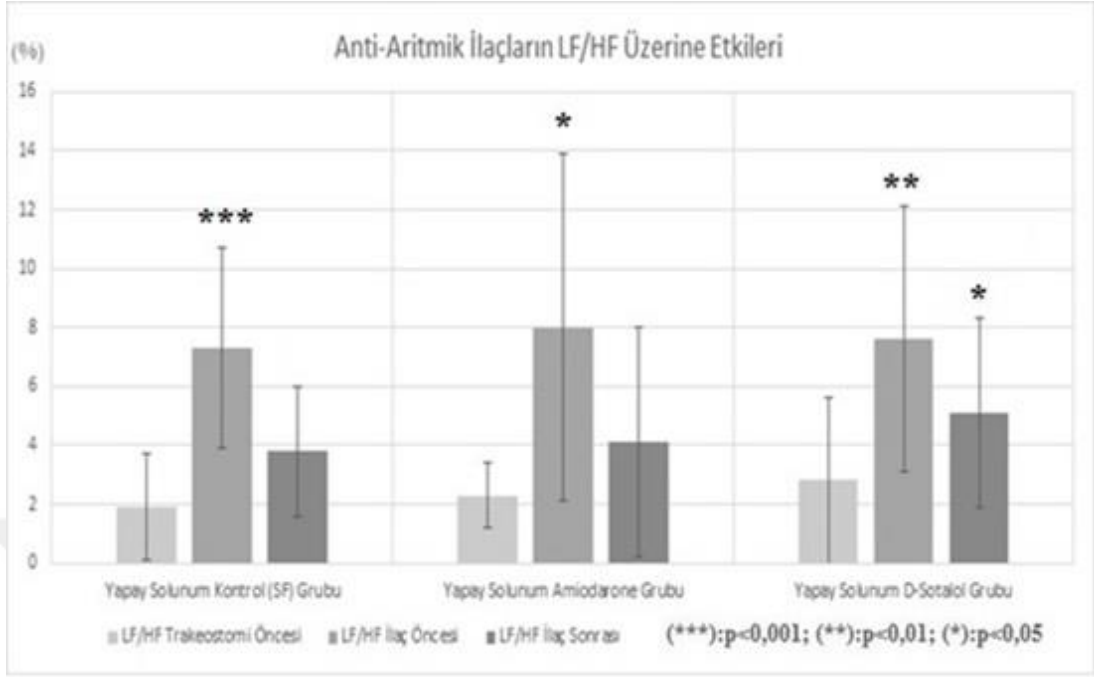
Şekil 6. 16.' de görüldüğü gibi, yapay solunum gruplarında ilaç öncesi ve ilaç sonrası LF parametreleri trakeostomi operasyonundan önceki LF parametreleri ile karşılaştırıldı. Yapay Solunum Amiodaron Grubunda ise ilaç öncesi bölümde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gözlemlendi ($p < 0,05$). Ancak Yapay Solunum Kontrol (SF) ve Yapay Solunum D-Sotalol gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlemlenmedi.



Şekil 6. 17. Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum gruplarındaki HF bandı üzerine etkisi



Şekil 6. 17.' de görüldüğü gibi, yapay solunum gruplarında ilaç öncesi ve ilaç sonrası HF parametreleri trakeostomi operasyonundan önceki HF parametreleri ile karşılaştırıldı. Yapay Solunum Kontrol (SF), Yapay Solunum Amiodaron ve Yapay Solunum D-Sotalol gruplarının hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlemlenmedi.



Şekil 6. 18. Anti-Aritmik İlaçların Yapay Solunum Gruplarındaki LF/HF oranı üzerine etkisi

Şekil 6. 18.' de görüldüğü gibi, yapay solunum gruplarında ilaç öncesi ve ilaç sonrası LF/HF oranı trakeostomi operasyonundan önceki LF/HF oranı ile karşılaştırıldı. Yapay Solunum Kontrol (SF) Grubunda trakeostomi operasyonun ardından ilaç öncesi bölümde dramatik bir artış görüldü ($p<0,001$). Yapay Solunum Amiodaron grubunda ilaç öncesi bölümde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi ($p<0,05$). Yapay Solunum D-Sotalol grubunda ilaç öncesi bölümde ve ilaç sonrası bölümde trakeostomi operasyonu öncesi döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi (sırasıyla, $p<0,01$ ve $p<0,05$).

7. TARTIŞMA

Birçok ilaç, başta anti-aritmikler olmak üzere, anestezipler, analjezikler, anti-depresanlar ve fiziksel aktivite bile kalp hızını düzenleyen mekanizmalarda değişikliklere neden olarak HRV'yi doğrudan etkileyebilirler (Zuanetti, Latini et al. 1991). Aşağıda çalışmamızda kullanılan anestezipler ve anti-aritmiklerin EKG ve HRV üzerine bilinen yani literatürde rapor edilmiş olan etkileri ve muhtemel etki mekanizmaları verilmiştir:

7.1.Çalışmada Kullanılan Anestezipler, Analjezik ve Anti-Aritmiklerin EKG-HRV Üzerine Bilinen Mevcut Etkileri

7.1.1. Na-Pentobarbital'in EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri

Murakami ve arkadaşları (2014) sıçanlarda yaptıkları çalışmada Na-pentobarbital'in kalp hızını yavaşlattığını ve kalp hızı değişkenliğini (HRV) arttırdığını bulmuşlardır. Zeller ve arkadaşları (2007) farelerde yaptıkları çalışmada, Na-Pentobarbital'in PR ve QT interval sürelerini uzattığını bulmuşlardır. Švorc ve arkadaşları (2013) sıçanlarda gerçekleştirdikleri çalışmada Pentobarbital anestesinin parasempatik aktiviteyi arttırdığını, sempatik ve baroreseptör aktivitesini azalttığını, böylece LF bandında azalmaya HF bandında ise artışa neden olduğunu göstermişlerdir. Reiss ve arkadaşları (2011) Na-Pentobarbital ile anestezi edilmiş farelerde Na-Pentobarbital'in kalp hızını ve kan basıncını azalttığını saptamışlardır. Anestezipler maddeler santral sinir sistemindeki reseptörleri etkiliyorsa aynı anestezipler maddelerin kalp fonksiyonlarını dolayısı ile kalp elektriksel aktivitesini üzerinde etkilediği düşünülebilir ve böylece HRV üzerine etki edebilirler (Zeller ve ark. 2007).

7.1.2. Fentanil'in EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri

Hancı ve arkadaşları (2013) insanlarda Fentanil'in, P dalgası dispersiyonu, QT ve QTc interval süresi üzerine yaptıkları çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir

fark bulamamışlardır. Kohno ve arkadaşları (1997) yaptıkları çalışmada Fentanil'in barorefleks sensitivitesine olan etkisinden dolayı HRV'ye ait HF bandını düzenlediğini bulmuşlardır. Albrecht ve arkadaşları (2014) yılında sıçanlarda yaptıkları çalışmada Fentanil'in kalp hızını düşürdüğünü bulmuşlardır. Vettorello ve arkadaşları (2008) gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmada, Fentanil'in HRV'ye ait LF bandını azalttığını ancak HF bandını değiştirmedeğini bulmuşlardır.

7.1.3. Amiodaron'un EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri

Kobaylarda, Satubli ve Studer'in (1986) yaptıkları çalışmada Amiodaronun QT interval süresinde belirgin bir uzamaya neden olduğunu bulmuşlardır. Gutstein ve arkadaşları (2003) fareler üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, Amiodaronun QRS kompleksi süresini uzattığını bulmuşlardır. Bouter ve arkadaşları (2004) farelerde yaptıkları çalışmada Amiodaron'un (180 mg/kg) P dalgasını, PR, RR, QT interval sürelerini ve QRS kompleksi süresini uzattığını, ancak düşük dozda uygulanan Amiodaron'un (30 mg/kg) bu etkiyi göstermediğini bulmuşlardır. Pritchard ve arkadaşları (1975) ise insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada Amiodaron'un P-R intervalini ve QRS kompleksi süresini etkilemeksizin QTc interval süresini arttırdığını bulmuşlardır. Grimm ve arkadaşları 52 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Amiodaron'un sinüs ritim sırasında QT dispersiyonunu etkilemeden QT ve QTc interval sürelerini uzattığını saptamışlardır. Lu WJ ve arkadaşları (2011) insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada kalp hızının Amiodaron'un kalp hızını baskıladığı ve ventriküler taşikardileri dramatik olarak azalttığını bulmuşlardır. Haverkamp ve arkadaşları (2000) gerçekleştirdikleri çalışmada Amiodaron'un QT interval süresini uzatarak Torsade de Pointes'e neden olabileceğini belirtmişlerdir.

Malik ve arkadaşları (2000) sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda Amiodaron'un profilaktik etkisini gözlemlemek için yaptıkları çalışmada HRV'nin baskılandığını saptamışlardır. Valdo ve arkadaşları (2002) iki farklı fare ırkı üzerinde yaptıkları çalışmada Amiodaron'un iki türde de bradikardi ve hipotansiyona, HRV'ye ait LF bandında azalma ve HF bandında artışa neden olduğunu tespit etmişlerdir. Rohde ve arkadaşları (1998) kontestif kalp hastaları üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada Amiodaron'un HRV analizlerinde, LF

bandını azalttığını ve böylelikle ventriküler prematüre kasılmaların azalmasına neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Silva ve arkadaşları (2001) sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri başka bir çalışmada ise Amiodaron'un sempatik sinir sistemi inaktivasyonu sonucu, HRV'nin LF bandında azalma, ile periferel damarlarda vazodilatasyona neden olarak hipotansiyon etkisi olduğunu saptamışlardır.

7.1.4. D-Sotalol'ün EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri

Kato ve arkadaşları (1988) tavşan ve köpeklerde yaptıkları çalışmada D-Sotalol'ün kardiyak aksiyon potansiyelini uzattığı saptamışlardır. Feld ve arkadaşları (1986) köpekler üzerinde yaptığı çalışmada, QTc ve RR interval süresini uzattığını, QRS kompleksi süresini ise etkilemediğini bulmuşlardır. Kirchhof ve arkadaşları (1996) tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, D-Sotalol'ün QRS kompleksi süresini ve görünümünü değiştirmedeğini saptamışlardır. Thomsen ve arkadaşları (2004) köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada, D-Sotalol'ün QT intervalini uzattığını saptamışlardır. Lynch ve arkadaşları (2008) maymunlarda anestezi madde olmadan gerçekleştirdikleri çalışmada, D-Sotalol'ün PR, RR ve QT, QTc interval sürelerini uzattığını, QRS kompleksi süresinin ise düşük dozlarda etkilenmediğini bulmuşlardır.

Klingenheben ve Hohnloser (1994) insanlar ile 24 saatlik holter uygulaması ile gerçekleştirdikleri çalışmada D-Sotalol'ün, HRV'yi baskıladığını ve D-Sotalol'ün bu yönünün göz ardı edilmemesi gerektiğini vurgulamışlardır. Pruvot ve arkadaşları (2000) insanlar üzerinde yaptığı çalışmada D-Sotalol'ün HRV'ye ait VLF, LF ve HF bantlarında ve toplam güçte artışa neden olduğunu bulmuşlardır. Chenier-Hogan ve arkadaşları (2012) insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada D-Sotalol'ün parasempatik modülasyonu azalttığı ve sempatik sinir sistemini aktive ettiği görülmüştür.

D-Sotalol'ün HRV üzerine olan etkisiyle ilgili literatürdeki kaynaklar oldukça sınırlı olup özellikle deney hayvanlarında gerçekleştirilmiş hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır.

7.1.5. Mekanik Solunumun EKG ve HRV Parametreleri Üzerine Bilinen Etkileri

Çiçek ve arkadaşları (2015) insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada pozitif havayolu basıncı tedavisinin kalp üzerine etkisini araştırmışlardır: RR, PR, QTc interval sürelerinin kısalacağını saptamışlardır. Elinoff ve arkadaşları (2008) insanlar üzerinde mekanik ventilasyonun etkilerini araştırmak üzere gerçekleştirdikleri çalışmada kalp hızının ve QTc interval süresinin arttığını saptamışlardır. Reiss ve arkadaşları (2011) Na-Pentobarbital ile anestezi edilmiş farelerde gerçekleştirdikleri çalışmada mekanik solunumun kalp hızı ve diğer EKG parametreleri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını bulmuşlardır. Unoki ve arkadaşları (2009) insanlar üzerinde yaptıkları çalışmada mekanik solunumun EKG ve HRV parametreleri üzerinde istatistiksel açıdan anlamlı bir etki saptamamışlardır.

7.2. EKG ve HRV Parametrelerini Etkileyebilecek Diğer Faktörler

7.2.1. CYP3A4 Enziminin Rolü

CYP3A4 genel olarak karaciğer ve bağırsaklarda bulunan bir enzimdir. Bilinen görevi; yabancı organik molekülleri oksidize ederek vücuttan güvenli bir şekilde atılmasını sağlamaktır (Hashimoto ve ark. 1993). Birçok ilaç bu enzim tarafından metabolize olurken, bazı ilaçlar ise bu enzim tarafından aktif hale gelmektedir. Greyfurt suyu ve bazı ilaçlar CYP3A4 enziminin çalışmasını etkilemektedirler. Bu maddeler CYP3A4 enziminin etkisi artırıp veya azaltabilirler (Lilja ve ark. 2000).

Na-Pentobarbital ile birlikte verilen ilaçların etkisinin azaltıldığı gözlemlenmiştir Bu durumun her iki ilacında aynı enzim "CYP3A4" tarafından etkilendiğini göstermektedir: Na-Pentobarbital CYP3A4 enziminin aktivitesini arttırdığından paralelinde kullanılan ilacın da daha hızlı elimine edilmesine sebep olmaktadır. Deney sonuçları değerlendirilirken bu sonuçlar da göz önünde bulundurulmalıdır (Murayama ve ark. 1996).

7.2.2. Vücut Sıcaklığının Etkisi

Mareendu ve arkadaşları (2008) bir olgu sunumunda hipotermi ile hastanelerine getirilen bir hastanın, hipotermi nedeniyle QRS kompleks süresinin, interval süresi

değerlerini arttırdığını bildirmişlerdir. Tanaka ve arkadaşlarının (1983) sıçanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada hipotermimin sinüs bradikardisine, PR interval ve QRS kompleks sürelerinde uzamaya, AV bloğa ve ventriküler fibrilasyona neden olduğunu saptamışlardır. Tiainen ve arkadaşlarının (2009) insanlar üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada hipotermimin tüm HRV parametrelerinde artışa sebep olduğunu ancak bu artışın iki hafta içerisinde tamamen normale döndüğünü bulmuşlardır. Pfeifer ve arkadaşlarının (2011) 18 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada hipotermimin VLF parametresinde azalmaya neden olduklarını gözlemlemişlerdir.

Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda hipotermimin kalbin elektrofizyolojik özellikleri üzerine etkisi olduğu açıktır. Elektrofizyoloji çalışmaları planlanırken vücut sıcaklığının önemli bir etken olduğu göz ardı edilmemelidir. Bu nedenle vücut sıcaklığı sabit ve fizyolojik değere yakın bir seviyede tutulmalıdır.

7.3. Anestezi Altındaki Farelerde EKG ve HRV Parametrelerinin Değerlendirilmesi ve Yorumlanması

Bu çalışmada Sınıf-II Anti-aritmik ilaçlardan “D-Sotalol”, Sınıf-III Anti-aritmik ilaçlardan “Amiodaron” seçilerek, bu ilaçların etkileri, spontan solunum ve yapay solunum altındaki anestezi edilmiş fareler üzerinde EKG kayıtları ve HRV analizleri yapılarak araştırıldı.

7.3.1. Na-Pentobarbital’in Spontan Solunum ve Yapay Solunum Yapan Farelerde EKG ve HRV Parametrelerine Etkisi

Öncelikle çalışmamızda kullanılan anesteziğin (Na-Pentobarbital) etkisi incelendiğinde, Na-Pentobarbital Spontan Solunum Kontrol (SF) grubunda zamana bağlı olarak PR ve RR intervallerini ve QRS kompleksi süresini azaltıp QT ve QTc interval süresinde çok hafif artışa neden oldu ancak bu değişimlerin hiçbiri istatistiksel olarak anlamlı değildi. HRV parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı hiçbir değişim gözlemlenmedi.

Yapay Solunum Kontrol (SF) grubunda ise EKG parametreleri göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel olarak anlamlı değişimler tespit edildi: RR interval

süresinde kısalma ve QT intervalindeki uzama belirgin idi. HRV parametreleri incelendiğinde ise Na-Pentobarbital Yapay Solunum Kontrol (SF) grubunda istatistiksel açıdan anlamlı hiçbir değişikliğe neden olmadığı görüldü.

Çalışmam da esas olarak anestezinin EKG ve HRV parametreleri üzerine etkilerini incelenmiştir ancak açıktır ki anti-aritmiklerin etkilerini doğru değerlendirebilmek bu değerler göz önünde bulundurulmalıdır.

7.3.2. Na-Pentobarbital Anestezisi Altında Amiodaron'un Spontan Solunum ve Yapay Solunum Yapan Farelerde EKG ve HRV Parametrelerine Etkisi

Çalışmamızda kullanılan Amiodaron'un etkisi incelendiğinde, Spontan Solunum Amiodaron grubunda zamana bağlı olarak EKG parametrelerinden, PR, QT ve QTc interval sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden oldu. Kalp hızında artış yani RR interval süresinde ise anlamlı bir azalmanın olduğu tespit edildi. QRS kompleksi süresinde ise istatistiksel açıdan anlamlı değişime neden olmadığı bulundu. HRV parametrelerinden de LF bandında istatistiksel olarak anlamlı azalmaya neden olurken HF bandında ise istatistiksel olarak anlamlı bir artışa sebep olduğu bulundu. VLF bandı ve LH/HF oranında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişime neden olmadığı gözlemlendi.

Yapay Solunum Amiodaron grubunda ise EKG parametreleri göz önünde bulundurulduğunda istatistiksel olarak anlamlı değişimler; RR interval süresindeki kısalma ve QT ve QTc interval sürelerinde uzamadır. Buna paralel olarak PR interval süresinde ve QRS kompleksi süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişime neden olmadı. HRV parametreleri incelendiğinde ise Amiodaron, sadece LF bandında istatistiksel açıdan anlamlı bir artışa neden olurken diğer parametrelerde istatistiksel açıdan önemli bir değişiklik gözlemlenmedi. Bu durum yapay solunumun etkisini açık olarak göstermektedir.

7.3.3. Na-Pentobarbital Anestezisi Altında D-Sotalol'ün Spontan Solunum ve Yapay Solunum Yapan Farelerde EKG ve HRV Parametrelerine Etkisi

D-Sotalol'ün Na-Pentobarbital anestezisi altındaki fareler üzerindeki etkisi incelendiğinde, Spontan Solunum altında ölçülen EKG parametreleri

değerlendirildiğinde D-Sotalol ilacının zamana bağlı olarak EKG parametrelerinden, RR interval süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir azalmaya neden olurken, QT ve QTc interval sürelerinde anlamlı bir artışa neden oldu. HRV parametrelerinden de VLF bandında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ve HF bandında istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğu gözlemlendi Ancak LF bandı ve LF/HF oranında istatistiksel açıdan anlamlı bir değişikliğe neden olmadı.

Yapay Solunum D-Sotalol grubunda ise EKG parametreleri göz önünde bulundurulduğunda, QRS kompleksi süresinde istatistiksel olarak anlamlı azalma ve QT ve QTc interval sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olduğu bulundu. Ayrıca PR ve RR interval sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişime neden olmadı. HRV parametreleri incelendiğinde ise D-Sotalol, yapay solunum yapan farelerde istatistiksel açıdan anlamlı hiçbir değişikliğe neden olmadığı gözlemlendi.

7.4. Çalışmamızdaki Sonuçların Literatür ile Karşılaştırılması

7.4.1. Amiodaron'un Etkilerinin Literatür ile Karşılaştırılması

Daha önce çeşitli araştırmacılar tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda Amiodaron'un PR, RR, QT ve QTc intervalleriyle birlikte QRS kompleksi süresini de uzattığını görmüşlerdir (Staubli ve Studer 1986, Grimm ve ark. 1997, Gutstein ve ark. 2003, Le Bouter ve ark. 2004). Biz de Na-Pentobarbital anestezisi altında yaptığımız deneylerde **Spontan Solunum Amiodaron Grubunda** literatür ile uyumlu olarak PR, QT ve QTc interval sürelerinde uzama gözlemlenirken, literatürden farklı olarak RR intervalinde dramatik bir azalma görüldü. **Yapay Solunum Amiodaron grubunda** ise PR, QT ve QTc interval sürelerindeki uzama literatür ile uyumludur ancak yine literatürden farklı olarak RR interval süresinde kısalmanın mevcut olduğu görüldü. Her iki grupta da gözlemlenen RR interval süresindeki bu kısalma, anestezi altında yani anestezik maddeye bağlı zaman içinde gelişmiş bir etki olarak düşünülebilir (Andersen ve Gravenstein 1966).

Araştırmacıların Amiodaron'un HRV parametreleri üzerine gerçekleştirdikleri çalışmalarda, LF bandında azalma ve HF bandında artış ile birlikte HRV'nin toplam gücünün azaldığını saptamışlardır (Rohde ve ark. 1998, Malik ve ark. 2000, Da

Silva, ve ark. 2001, Da Silva ve ark. 2002). **Spontan Solunum Amiodaron grubunda**, LF bandındaki azalma ve HF bandındaki artış literatür ile uyumludur. **Yapay Solunum Amiodaron grubunda** ise LF bandında artış ve HF bandında azalma gözlemlendi. Bu değişiklikler literatür ile tam olarak kıyaslanamamaktadır çünkü literatürde spontan solunum ve yapay solunum kıyaslaması amiodaron etkisi altında yapılmamıştır. Spontan solunum sırasında solunumun otonomik sinir sistemi tarafından kontrolü etkin durumda olduğu için HF bandının görülmesi buna karşılık HF bandının yapay solunum altında azalması beklenen bir değişimdir (Jeanne ve ark. 2009). LF bandındaki artışa ise yapay solunum altındaki farelerde gelişebilen sempatik aktivitedeki artış neden olmuş olabilir (Jeanne ve ark. 2009).

7.4.2. D-Sotalol'ün Etkilerinin Literatür ile Karşılaştırılması

Çeşitli araştırmacılar tarafından daha önce gerçekleştirilen çalışmalarda D-Sotalol'ün PR, RR, QT ve QTc interval sürelerinde artışa neden olurken düşük dozlarda QRS kompleksi süresini etkilemediğini bulmuşlardır (Feld ve ark. 1986, Thomsen ve ark. 2004, Lynch ve ark. 2008). Bu çalışmamızda, D-Sotalol hem spontan solunum altında hem de yapay solunum altında QT ve QTc interval sürelerinde uzamaya neden olurken RR interval süresinde kısalmaya sebep olduğu bulundu. QT ve QTc interval sürelerindeki uzama literatür ile uyumludur. Ancak RR interval süresindeki azalma Amiodaron gruplarında olduğu gibi anestezik maddenin zamana bağlı etkisi olabilir. Aynı etkinin spontan ve yapay solunum kontrol (SF) gruplarında da görülmesi RR interval süresindeki azalmanın anestezik maddenin zaman içinde muhtemelen azalan etkisi nedeniyle ortaya çıktığını işaret etmektedir (Murayama, Shimada ve ark. 1996).

HRV parametreleri üzerindeki D-Sotalol'ün bilinen etkileri ise VLF, LF, HF bantlarında ve LF/HF oranındaki artıştır. Bu artış neticesinde toplam HRV gücünün de arttığı bulunmuştur. Ancak D-Sotalol'ün LF bandında artışa ve HF bandında azalmaya neden olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (Chenier-Hogan ve ark. 2012). Bu çalışmamızda **Spontan Solunum D-Sotalol grubunda**, VLF bandında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunurken, HF bandında ise artışa olduğu gözlemlendi. **Yapay Solunum D-Sotalol grubunda** ise istatistiksel açıdan anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi. Literatürde yapay solunum altında ölçülmüş benzer

veriler ile ilgili yeterli kaynak yoktur. Diğer taraftan Spontan Solunum D-Sotalol grubundaki değişiklikler literatürle uyumludur (Pruvot ve ark. 2000).



8. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamız da, hem spontan solunum yapan farelerde hem de yapay solunum yapan farelerde Amiodaron ve D-Sotalol'ün çeşitli EKG parametreleri üzerinde bariz olarak etkileri olduğunu gösterdi. Acaba bu in-vivo elektrokardiografik etkiler kullandığımız ilaçların direkt kalp üzerine etkisini mi göstermektedir yoksa dolaylı olarak yani otonomik sinir sistemi aracılığıyla da kalp üzerinde bir etki söz konusu olabilir mi? Her şeyden önce biz HRV analizlerimiz neticesinde bu ilaçların, HRV değerlerini etkileyerek, kalbi otonomik sinir sistemi aracılığıyla da etkileyebileceğini gözlemledik. Ancak acaba spontan solunum yerine yapay solunumu devreye sokmak otonom sinir sisteminin kontrolünü tamamen devreden çıkarmak anlamına gelebilir mi? Bu sonunun cevabını tam olarak bilemiyoruz.

Anestezi altında yapay solunum ile gerçekleştirilen operasyonlarda kalp hızı, kan basıncı ve puls oximetre (finger pletismografi) gibi fizyolojik parametreler sürekli izlenmektedir (Cooke, ve ark. 2006). Dolayısı ile bu tür fizyolojik kayıtlar ile bu çalışmadaki hayvan modelimiz, bilhassa anti-aritmik ilaç kullanan hastalarda operasyon sırasında, HRV parametrelerinin takibinin bir modeli olarak düşünülebilir. Her ne kadar genel kabule göre özellikle sempatik sinir sistemi aktivasyonunun göstergesi olan LF bandı, vagal aktiviteyi yansıtan HF bandı ve sempato-vagal dengeyi gösteren LF/HF oranı bize santral nöral solunum kontrolünü gösterse de, kalp hızı değişkenliğinin otonom sinir sistemi fonksiyonunu değerlendirmek açısından önemi tartışmalıdır (Stauss 2003). Bu rağmen tez çalışmam özellikle yapay solunum sırasında otonom sinir sistemi fonksiyonunun HRV üzerinde ki etkisinin azaldığını işaret etmektedir. Başka bir ifade ile kalp hızının solunuma bağlılığını işaret eden HF bandının gücü azalarak sanki kalp ile solunum arasındaki “uyum” ile ilgili bağlantı zayıflamaktadır.

9. KAYNAKÇA

- Açikel, Ü.** (2013). "Kalbin Genel Anatomisi." <http://www.unalacikel.com.tr/kalp-damar-cerrahi.asp?alt=1>.
- Albrecht, M., J. Henke, S. Tacke, M. Markert and B. Guth** (2014). "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* 10: 198.
- Alpaslan, M.** (2013). "Open ECG catalogue." *Anadolu Kardiyol Derg* 13(4): 411-412.
- Andersen, T. W. and J. S. Gravenstein** (1966). "Cardiovascular effects of sedative doses of pentobarbital and hydroxyzine." *Anesthesiology* 27(3): 272-278.
- Andreoli, T. E., C. C. J. Carpenter and R. L. F. Cecil** (2007). *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*, Saunders.
- Antzelevitch, C.** (2001). "Basic mechanisms of reentrant arrhythmias." *Curr Opin Cardiol* 16(1): 1-7.
- Bigger, J. T., Jr., L. M. Rolnitzky, R. C. Steinman and J. L. Fleiss** (1994). "Predicting mortality after myocardial infarction from the response of RR variability to antiarrhythmic drug therapy." *J Am Coll Cardiol* 23(3): 733-740.
- Chenier-Hogan, N., C. A. Brown, S. M. Hains and J. L. Parlow** (2012). "Heart rate variability response to standing in men and women receiving d,l-sotalol following coronary artery bypass graft surgery." *Biol Res Nurs* 14(1): 38-47.
- Cicek, D., A. S. Balcioglu, H. Lakadamyali and H. Muderrisoglu** (2015). "Effects of three month nasal continuous positive airway pressure treatment on electrocardiographic, echocardiographic and overnight polysomnographic parameters in newly diagnosed moderate/severe obstructive sleep apnea patients." *Int Heart J* 56(1): 94-99.
- Clark, M. A., R. Finkel, J. A. Rey and K. Whalen** (2012). *Lippincott's illustrated reviews: Pharmacology*.
- Colvin, R. A., J. A. Oibo, R. A. Allen, L. Tyler and D. Leek** (1989). "Interaction of Amiodaron and desethylAmiodaron with the cardiac muscarinic receptor in vitro." *J Mol Cell Cardiol* 21(5): 453-460.
- Cooke, W. H., J. Salinas, V. A. Convertino, D. A. Ludwig, D. Hinds, J. H. Duke, F. A. Moore and J. B. Holcomb** (2006). "Heart rate variability and

its association with mortality in prehospital trauma patients." *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 60(2): 363-370.

Dale, M. M., H. P. Rang and M. M. Dale (2007). *Rang & Dale's pharmacology.* [Edinburgh], Churchill Livingstone.

Das, S., K. MacDonald, H. Y. Chang and W. Mitzner (2013). "A simple method of mouse lung intubation." *J Vis Exp*(73): e50318.

Dias da Silva Valdo, J., C. C. Viana Publio, R. de Melo Alves, R. Fazan, Jr., T. G. Ruscone, A. Porta, A. Malliani, H. C. Salgado and N. Montano (2002). "Intravenous Amiodaron modifies autonomic balance and increases baroreflex sensitivity in conscious rats." *Auton Neurosci* 95(1-2): 88-96.

Dias Da Silva, V. J., P. C. Cavalcante Viana, R. de Melo Alves, H. C. Salgado, N. Montano and R. Fazan, Jr. (2001). "Antihypertensive action of Amiodaron in spontaneously hypertensive rats." *Hypertension* 38(3 Pt 2): 597-601.

Ashley, J. N. (2004). *Cardiology Explained.*

Elinoff, J., D. Talmor, B. Subramaniam, D. Karpaliotis, A. L. Goldberger and A. Malhotra (2008). "Effects of mechanical ventilation on the electrocardiogram in adults." *Lung* 186(4): 219-223.

Exner, D. V., S. L. Pinski, D. G. Wyse, E. G. Renfroe, D. Follmann, M. Gold, K. J. Beckman, J. Coromilas, S. Lancaster, A. P. Hallstrom and A. I. A. V. I. Defibrillators (2001). "Electrical storm presages nonsudden death: the antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID) trial." *Circulation* 103(16): 2066-2071.

Feld, G. K., N. Venkatesh and B. N. Singh (1986). "Pharmacologic conversion and suppression of experimental canine atrial flutter: differing effects of d-sotalol, quinidine, and lidocaine and significance of changes in refractoriness and conduction." *Circulation* 74(1): 197-204.

Akgül F, A. B., Gülmira Kudaiberdieva, Talantbek Batyraliev (2007) "Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri Ve Koroner Arter Lezyonu Yaygınlığının Kalp Atım Hizi Değişkenliği Üzerine Etkileri. ." *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi* 11(2): 5.

Fogoros R. N., E. G. ç. G. K., 3. Baskı, İstanbul, Alfa Basım Yayım Dağıtım, 1999; 3-35

Grimm, W., U. Steder, V. Menz, J. Hoffmann and B. Maisch (1997). "Effect of Amiodaron on QT dispersion in the 12-lead standard electrocardiogram and its significance for subsequent arrhythmic events." *Clin Cardiol* 20(2): 107-110.

- Health Sciences Authority** – Health Products Regulation Group, Guidance on the Risk Classification of General Medical Devices, R. F. H. S. A. M (2014).
- Gutstein, D. E., S. B. Danik, J. B. Sereysky, G. E. Morley and G. I. Fishman** (2003). "Subdiaphragmatic murine electrophysiological studies: sequential determination of ventricular refractoriness and arrhythmia induction." *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285(3): H1091-1096.
- Guyton A.C., H. J. E.,** Text Book of Medical Physiology, 11th. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunder, 2006; 103-156
- Hanci, V., S. Yurtlu, T. Karabag, D. Okyay, S. Hakimoglu, G. Kayhan, C. Buyukuysal, H. Ayoglu and I. O. Turan** (2013). "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." *Braz J Anesthesiol* 63(3): 235-244.
- Hashimoto, H., K. Toide, R. Kitamura, M. Fujita, S. Tagawa, S. Itoh and T. Kamataki** (1993). "Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control." *Eur J Biochem* 218(2): 585-595.
- Haverkamp, W., G. Breithardt, A. J. Camm, M. J. Janse, M. R. Rosen, C. Antzelevitch, D. Escande, M. Franz, M. Malik, A. Moss and R. Shah** (2000). "The potential for QT prolongation and pro-arrhythmia by non-anti-arrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a Policy Conference of the European Society of Cardiology." *Cardiovasc Res* 47(2): 219-233.
- Hayashi, M., W. Shimizu and C. M. Albert** (2015). "The spectrum of epidemiology underlying sudden cardiac death." *Circ Res* 116(12): 1887-1906.
- Heper C.,** 1.baskı, İstanbul, Alfa Basım Yayım Dağıtım, 2000; 446-479.
- Hurle, M. A., A. Mediavilla and J. Florez** (1982). "Morphine, pentobarbital and naloxone in the ventral medullary chemosensitive areas: differential respiratory and cardiovascular effects." *J Pharmacol Exp Ther* 220(3): 642-647.
- Jeanne, M., R. Logier, J. De Jonckheere and B. Tavernier** (2009). "Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia." *Auton Neurosci* 147(1-2): 91-96.
- Kato, R., N. Ikeda, S. M. Yabek, R. Kannan and B. N. Singh** (1986). "Electrophysiologic effects of the levo- and dextrorotatory isomers of sotalol in isolated cardiac muscle and their in vivo pharmacokinetics." *J Am Coll Cardiol* 7(1): 116-125.

- Kei Kohno, J. K., Yoshihiro Kosaka (1997).** "Effect of fentanyl on heart rate variability during mechanical ventilation." *Journal of Anesthesia* 11(4): 6.
- Kirchhof, P. F., C. L. Fabritz, M. Zabel and M. R. Franz (1996).** "The vulnerable period for low and high energy T-wave shocks: role of dispersion of repolarisation and effect of d-sotalol." *Cardiovasc Res* 31(6): 953-962.
- Klingeneben T, Hohnloser SH., (1994)** "Effect of sotalol on heart rate variability in patients with symptomatic, complex ventricular arrhythmias]. *Z Kardiol.* 1994 Apr;83(4):293-8.
- Laboratory, J. (2007).** "BALB/c Inbred Strains of Mice."
- Le Bouter, S., A. El Harchi, C. Marionneau, C. Bellocq, A. Chambellan, T. van Veen, C. Boixel, B. Gavillet, H. Abriel, K. Le Quang, J. C. Chevalier, G. Lande, J. J. Leger, F. Charpentier, D. Escande and S. Demolombe (2004).** "Long-term Amiodaron administration remodels expression of ion channel transcripts in the mouse heart." *Circulation* 110(19): 3028-3035.
- Lilja, J. J., K. T. Kivisto and P. J. Neuvonen (2000).** "Duration of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of the CYP3A4 substrate simvastatin." *Clin Pharmacol Ther* 68(4): 384-390.
- Lu, W. J., J. Zhou, H. Y. Ma, G. H. Lu, F. Q. You, A. W. Ding and J. A. Duan (2011).** "[Effect of anti-arrhythmia drugs on mouse arrhythmia induced by Bufonis Venenum]." *Yao Xue Xue Bao* 46(10): 1187-1192.
- Lynch, J. J., 3rd, A. W. Wilson, L. E. Hernandez, R. A. Nelson, K. C. Marsh, B. F. Cox and S. W. Mittelstadt (2008).** "Dose-response effects of sotalol on cardiovascular function in conscious, freely moving cynomolgus monkeys." *Br J Pharmacol* 154(7): 1439-1445.
- Maggioni, A. P. and G. Zuanetti (1994).** "Arrhythmias and the autonomic nervous system." *J Cardiovasc Risk* 1(4): 322-331.
- Malik, M. (1996).** "Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology." *Eur Heart J* 17(3): 354-381.
- Malik, M., A. J. Camm, M. J. Janse, D. G. Julian, G. A. Frangin and P. J. Schwartz (2000).** "Depressed heart rate variability identifies postinfarction patients who might benefit from prophylactic treatment with Amiodaron: a substudy of EMIAT (The European Myocardial Infarct Amiodaron Trial)." *J Am Coll Cardiol* 35(5): 1263-1275.
- Mareedu, R. K., N. P. Grandhe, S. Gangineni and D. L. Quinn (2008).** "Classic EKG changes of hypothermia." *Clin Med Res* 6(3-4): 107-108.

- McCarthy, S. T., G. L. McCarthy, S. John, D. Chadwick and L. Wollner** (1986). "Amiodaron as a treatment for atrial fibrillation refractory to digoxin therapy." *Br J Clin Pract Suppl* 44: 49-51.
- Murakami, M., H. Niwa, T. Kushikata, H. Watanabe, K. Hirota, K. Ono and T. Ohba** (2014). "Inhalation anesthesia is preferable for recording rat cardiac function using an electrocardiogram." *Biol Pharm Bull* 37(5): 834-839.
- Murayama, N., M. Shimada, Y. Yamazoe, K. Sogawa, K. Nakayama, Y. Fujii-Kuriyama and R. Kato** (1996). "Distinct effects of phenobarbital and its N-methylated derivative on liver cytochrome P450 induction." *Arch Biochem Biophys* 328(1): 184-192.
- Nattel, S.** (1991). "Antiarrhythmic drug classifications. A critical appraisal of their history, present status, and clinical relevance." *Drugs* 41(5): 672-701.
- Noyan A., F. D. K., 3.baskı,** Ankara, Anadolu Üniversitesi Yayınları, 1984; 494-504.
- Oikawa, S., H. Hirakawa, T. Kusakabe, Y. Nakashima and Y. Hayashida** (2005) "Autonomic cardiovascular responses to hypercapnia in conscious rats: the roles of the chemo- and baroreceptors." *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 117(2): 105-114.
- Özbek, M. Z., T.** (2000). "Anestezi Altında Spontan Solunum Yapan Kobaylarda Ekspirasyon Gazlarının Analizi Ve Ventilasyon Ölçümü İçin Bir Deneysel Düzenek." *Ege Tıp Dergisi* 39(3): 169 - 172.
- Pfeifer, R., J. Hopfe, C. Ehrhardt, M. Goernig, H. R. Figulla and A. Voss** (2011). "Autonomic regulation during mild therapeutic hypothermia in cardiopulmonary resuscitated patients." *Clin Res Cardiol* 100(9): 797-805.
- Preston, R. R. and T. E. Wilson** (2013). *Lippincott's Illustrated Reviews: Physiology*. Philadelphia, Pa.; London, Lippincott Williams & Wilkins.
- Pritchard, D. A., B. N. Singh and P. J. Hurley** (1975). "Effects of Amiodaron on thyroid function in patients with ischaemic heart disease." *Br Heart J* 37(8): 856-860.
- Pruvot, E., G. Thonet, J. M. Vesin, G. van-Melle, K. Seidl, H. Schmidinger, J. Brachmann, W. Jung, E. Hoffmann, R. Tavernier, M. Block, A. Podczeck and M. Fromer** (2000). "Heart rate dynamics at the onset of ventricular tachyarrhythmias as retrieved from implantable cardioverter-defibrillators in patients with coronary artery disease." *Circulation* 101(20): 2398-2404.
- Reiss, L. K., A. Kowallik and S. Uhlig** (2011). "Recurrent recruitment manoeuvres improve lung mechanics and minimize lung injury during mechanical ventilation of healthy mice." *PLoS One* 6(9): e24527.

- Rohde, L. E., C. A. Polanczyk, R. S. Moraes, E. Ferlin and J. P. Ribeiro (1998).** "Effect of partial arrhythmia suppression with Amiodaron on heart rate variability of patients with congestive heart failure." *Am Heart J* 136(1): 31-36.
- Schwarte, L. A., C. J. Zuurbier and C. Ince (2000).** "Mechanical ventilation of mice." *Basic Res Cardiol* 95(6): 510-520.
- Sipinkova, I., G. Hahn, M. Meyer, M. Tadlanek and J. Hajek (1997).** "Effect of respiration and posture on heart rate variability." *Physiol Res* 46(3): 173-179.
- Staubli, M. and H. Studer (1986).** "The effects of Amiodaron on the electrocardiogram of the guinea-pig are not explained by interaction with thyroid hormone metabolism alone." *Br J Pharmacol* 88(2): 405-410.
- Stauss, H. M. (2003).** "Heart rate variability." *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285(5): R927-931.
- Sugimoto, K., F. Moriyasu, H. Takeuchi, M. Ando, T. Sano, T. Mori, Y. Furuichi, Y. Kobayashi and I. Nakamura (2015).** "Case study to assess the safety of irreversible electroporation near the heart." *SpringerPlus* 4: 74.
- Svorc, P., Jr., I. Bacova, P. Svorc and M. Buzga (2013).** "Autonomic nervous system under ketamine/ xylazine and pentobarbital anaesthesia in a Wistar rat model: a chronobiological view." *Prague Med Rep* 114(2): 72-80.
- Tanaka, J., T. Sato, I. K. Berezsky, R. T. Jones, B. F. Trump and R. A. Cowley (1983).** "Effect of hypothermia on survival time and ECG in rats with acute blood loss." *Adv Shock Res* 9: 219-232.
- Thireau, J., B. L. Zhang, D. Poisson and D. Babuty (2008).** "Heart rate variability in mice: a theoretical and practical guide." *Exp Physiol* 93(1): 83-94.
- Thomsen, M. B., S. C. Verduyn, M. Stengl, J. D. Beekman, G. de Pater, J. van Opstal, P. G. Volders and M. A. Vos (2004).** "Increased short-term variability of repolarization predicts d-sotalol-induced torsades de pointes in dogs." *Circulation* 110(16): 2453-2459.
- Tiainen, M., H. J. Parikka, M. A. Makijarvi, O. S. Takkunen, S. J. Sarna and R. O. Roine (2009).** "Arrhythmias and heart rate variability during and after therapeutic hypothermia for cardiac arrest." *Crit Care Med* 37(2): 403-409.
- Unoki, T., M. J. Grap, C. N. Sessler, A. M. Best, P. Wetzel, A. Hamilton, K. G. Mellott and C. L. Munro (2009).** "Autonomic nervous system function and depth of sedation in adults receiving mechanical ventilation." *Am J Crit Care* 18(1): 42-50; quiz 51.

- Vandeput, S.** Heart Rate Variability : Linear And Nonlinear Analysis With Applications In Human Physiology, Katholieke Universiteit Leuven Faculty of Electrical Engineering, 2010.
- Vettorello, M., R. Colombo, C. E. De Grandis, E. Costantini and F. Raimondi** (2008). "Effect of fentanyl on heart rate variability during spontaneous and paced breathing in healthy volunteers." *Acta Anaesthesiol Scand* 52(8): 1064-1070.
- Vizza, P., A. Curcio, G. Tradigo, C. Indolfi and P. Veltri** (2015). "A framework for the atrial fibrillation prediction in electrophysiological studies." *Comput Methods Programs Biomed* 120(2): 65-76.
- Weiss, J. N., A. Garfinkel, H. S. Karagueuzian, T. P. Nguyen, R. Olcese, P. S. Chen and Z. Qu** (2015). "Perspective: a dynamics-based classification of ventricular arrhythmias." *J Mol Cell Cardiol* 82: 136-152.
- Widmaier E.P., R. H., Strang K.T.**(Eds), *Vander İnsan Fizyolojisi*, (çev: Demircöken S.), 10.baskı, İzmir, Güven Kitabevi, 2010; 393-403
- Yazgi S.**, *Yutkunmanın Kalp Hızı Değişkenliği Analizlerine Etkisi*, Yüksek Lisans Tezi, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri ve B. M. A. D. Enstitüsü, 2010, Ankara.
- Yildiz, M., D. Yilmaz, I. Guler and C. Akgullu** (2012). "[Effects of radiation emitted from mobile phones on short- term heart rate variability parameters]." *Anadolu Kardiyol Derg* 12(5): 406-412.
- Zeller, A., M. Arras, R. Jurd and U. Rudolph** (2007). "Identification of a molecular target mediating the general anesthetic actions of pentobarbital." *Mol Pharmacol* 71(3): 852-859.
- Zuanetti, G., R. Latini, J. M. Neilson, P. J. Schwartz and D. J. Ewing** (1991). "Heart rate variability in patients with ventricular arrhythmias: effect of antiarrhythmic drugs. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (ADEG)." *J Am Coll Cardiol* 17(3): 604-612.

10. EKLER

EK 1. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Hasan	Soyadı	KAZDAĞLI
Doğum Yeri	Konak/İZMİR	Doğum Tarihi	06/01/1990
Uyruğu	T.C.	Tel	+90 532 657 32 57
E-mail	kazdaglihasan@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

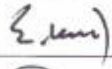
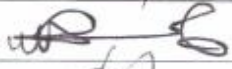

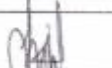


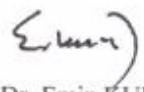
Yüksek Lisans	C.B.Ü. Sağlık Bilimleri Ens. Fiziyojji AD.		2015
Lisans	C.B.Ü. Fen Edb. Fak. Fizik Bölümü		2013
Lise	TED Aliğa Koleji		2007
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi
Almanca	Orta	Zayıf	Orta

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
	80							
			Sayısal	Eşit Ağırlık		Sözel		
ALES Puanı			77,36202	75,05934		61,02488		

Program	Kullanma becerisi
MS Office Programları	Çok iyi
Kubios HRV Analysis	Çok iyi

EK. 2.

T.C.
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Karar Formu

KARAR TARİH / NO	07/01 /2015 / 77.637.435 - 04		
ARAŞTIRMANIN ADI	Spontan solunum ve yapay solunum yapan anestezi altındaki farelerde anti-aritmik ilaçların kalp atım hızı değişkenliği üzerine etkilerinin incelenmesi.		
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK - CBÜ. Fizyoloji Anabilim Dalı		
ARAŞTIRMA EKİBİ	Yük. Lis. Öğr. Hasan KAZDAĞLI		
ARAŞTIRMANIN NİTELİĞİ	Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/>	Yüksek Lisans/Doktora <input checked="" type="checkbox"/>	Akademik <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Araştırma başvuru formu ve gerekli ekleri incelenmiş; Etik açıdan UYGUN olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.		
Ünvanı/Adı/Soyadı	İmza	Araştırma İle İlişkisi Olan Üye	Toplantıya Katılmayan Üye
Prof. Dr. Emin KURT Göz Hastalıkları		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Necip KUTLU Fizyoloji		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Cüneyt TEMİZ Nöroşirürji		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
DEHAM Müdürü	-----	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. İsmet TOPÇU Anestezi ve Reanimasyon		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Prof. Dr. Nuri ÖZKÜTÜK Tıbbi Mikrobiyoloji	-----	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Kamil VURAL Farmakoloji	-----	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Selim ALTAN Tıbbi Etik		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yrd. Doç. Dr. Fulya OCAK Veteriner Hekim	-----	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Nahit TAŞKIRAN Sivil Üye	-----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Salme ÖZKARA Sivil Toplum Üyesi		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>Etik Kurulumuzun kararı yukarıda belirtilmiştir. Araştırma Başvuru Formunun Taahhütname kısmında belirtilmiş olan hususların dikkate alınarak istenilen bilgilerin Etik Kurulumuza zamanında iletilmesi konusunda bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.</p> <p style="text-align: right;"> Prof. Dr. Emin KURT Başkan</p>			