

**T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ANESTEZİ ALTINDAKİ FARELERDE ANTI-ARİTMİK İLAÇLARIN
ELEKTROKARDİYOĞRAFI ÜZERİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Şüheda ALPAY

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK

MANİSA 2014

ÖNSÖZ

İnsanlarda kalp hastalıklarına bağlı ölüm oranı oldukça yüksektir. Dünya çapında insan ölümlerinin nedenleri ele alındığında kalp ve damar hastalıklarının kanserden sonra ikinci sırada gelmesi önemini vurgulamaktadır. Kardiyak aritmiler kalp damar hastalıkları içerisinde çok sık karşılaşılan ve birçok kalp damar hastalığına da zemin oluşturan hastalık grubudur.

Kardiyak aritmilerin teşhisinde elektrokardiyografi yöntemi pratikliği ve maliyetinin düşüklüğü nedeniyle akla ilk gelen yöntemdir. EKG dalgaları incelenerek kalbin elektrofizyoloji hakkında bilgi sahibi olabilmemiz, aritmilerin kaynağı, çeşidi hatta tedavisi için yol göstermektedir.

Kardiyak aritmilerin tedavisi anti-aritmik ilaçlarla yapılmaktadır. Ancak aritmilerin tedavisinde bu denli yaygın kullanılan ilaçların yan etki olarak kendilerinin de pro-aritmilere sebep olması ilaçların kullanımında akıllarda soru işareti oluşturmaktadır. Bu noktada hayvan deneyleri ve özellikle genetik çalışmalarında çok sık kullanılan farelerdeki elektrokardiografik çalışmalar değerli olabilir.

Çalışmamız, Celal Bayar Üniversitesi Fizyoloji Anabilim Dalında proje kapsamında gerçekleştirilmiştir. Na-Pentobarbital ile anestezi edilmiş farelerde Kinidin, D-Sotalol ve Amiodaronun EKG üzerine etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

TEŞEKKÜRLER

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

Bu tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, Sayın hocam Prof. Dr. Mustafa ÖZBEK 'e

Bilimsel destek ve manevi katkılarından dolayı bölüm hocalarım Sayın Prof. Dr. Necip KUTLU ve Sayın Doç. Dr. Nuran EKERBİÇER' e,

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, Sayın Prof. Dr. M. İbrahim TUĞLU' ya,

İyisinde kötüsünde, kolayında zorunda her günümde sadece arkadaş değil dost kardeş can olduğu, sonsuz destek olduğu için sevgili dostum Uzm. Bio. Beste ÖLÇGEN' e,

Tez çalışmamın başından bu yana yardımlarını ve dostluğunu esirgemeyen Biyolog Mürüvvet ALENBEY ve YLÖ. Hasan KAZDAĞLI' ya,

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen her zaman aile sıcaklığını hissettiğim fizyoloji ailesi fertlerine,

Desteğinden, özverisinden hiç şüphe duymadığım evlada adanan hayatın bu denli yüce olduğunu öğrendiğim, canım annem, babam ve abime,

Dünyanın neresinde olursa olsun, yokluğunu hissettirmeyen, tanıdığım günden bu yana dostum ve desteğim olan, eşime, sonsuz teşekkürlerimi sunarım

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEŞEKKÜRLER	II
İÇİNDEKİLER	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	IX
KISALTMA VE SEMBOLLER DİZİNİ	X
ÖZET	XI
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kalbin Özel İleti Sistemi	3
2.2. Kalp Hücrelerinin Aksiyon Potansiyelleri ve Özellikleri	4
2.3. Miyokard Hücresinde Aksiyon Potansiyelinin Fazları	7
2.4. Elektrokardiyografi	8
2.4.1. Einthoven Üçgeni	9
2.4.2. Standart Bipolar Ekstremitte Derivasyonları	9
2.4.3. Unipolar derivasyonlar	10
2.4.4. Normal Sinüs Ritmi ve EKG Dalgaları	10

2.4.4.1. P Dalgası	10
2.4.4.2. PR İntervali (Aralığı)	11
2.4.4.3. QRS Kompleksi	11
2.4.4.4. ST Segmenti	12
2.4.4.5. T Dalgası	12
2.4.4.6. QT İntervali	12
2.5. Aritmi ve Çeşitleri	12
2.5.1. Sinüs Taşikardisi	13
2.5.2. Sinüs Bradikardisi	13
2.5.3. Sinüs Aritmisi	13
2.5.4. Atriyal Fibrilasyon	13
2.5.5. Ventriküler Fibrilasyon	13
2.5.6. Ventriküler Taşikardi	14
2.5.7. Prematüre Atrial Atımlar	14
2.5.8. Prematüre Ventriküler Atımlar	14
2.6. Anti-aritmik İlaçlar ve Sınıflandırılması	14
2.6.1. Sınıf I Anti-aritmikler	15
2.6.2. Sınıf II Anti-aritmikler	15
2.6.3. Sınıf III Anti-aritmikler	15
2.6.4. Sınıf IV anti-aritmikler	16
2.7. Tez Çalışmasında Etkisi Araştırılan Anti-Aritmik İlaçlar	
Hakkında Genel Bilgi	17
2.7.1. Kinidin Farmakolojik Özellikleri	17
2.7.2. Sotalol Farmakolojik Özellikleri	18

2.7.3. Amiodaron Farmakolojik Özellikleri	19
3. MATERYAL METOD	20
3.1. Deney Hayvanları ve Anestezi	21
3.2. Anti-aritmik İlaçların Hazırlanması ve Dozları	21
3.2.1. Amiodaron Preperasyonu	21
3.2.2. D-Sotalol Preperasyonu	21
3.2.3. Kinidin Preperasyonu	21
3.3. EKG Kaydı ve EKG Bulgularının Elde Edilmesi	22
3.4. İstatistiksel Analizler	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	60
5.1. İlaçların Etki Mekanizmaları	60
5.2. İlaçların EKG Üzerindeki Etkilerinin Hayvan Türüne ve Metabolizmaya Bağlı Değişikliği	61
5.3. Anestezik Etki ve “Anestezik-Anti-aritmik Etkileşimi”	62
5.4. Literatürde Anti-aritmik Maddelerin EKG Üzerine Etkileri	63
5.4.1. Na-Pentobarbital (Nembutal)	63
5.4.2. Amiodaron	63
5.4.3. Kinidin	64
5.4.4. D-Sotalol	64
5.5. Anestezi Altındaki Farelerde EKG Bulgularının Değerlendirilmesi ve Yorumlanması	64
5.5.1. Na-Pentobarbital’in (Nembutal) Farelerde EKG Bulgularına Etkisi	65
5.5.2. Na-Pentobarbital Anestezisi Altında Amiodaron’un Farelerde EKG Bulgularına Etkisi	65
5.5.3. Na-Pentobarbital Anestezisi Altında Kinidin’in Farelerde EKG Bulgularına Etkisi	65
5.5.4. Na-Pentobarbital Anestezisi Altında D-Sotalol’un Farelerde EKG Bulgularına Etkisi	66
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	67
7. KAYNAKLAR	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Kalbin farklı bölgelerinden elde edilmiş eş zamanlı aksiyon potansiyelleri ve elektrokardiyogram.	5
Şekil 2.2.	SA düğüm hücrelerinde aksiyon potansiyelinin iyon kanalları ile ilişkisi.	6
Şekil 2.3.	Kalp kası hücresinde aksiyon potansiyeli	7
Şekil 2.4.1.	Einthoven üçgeni üzerinde standart bipolar derivasyonlar	9
Şekil 2.4.4.	DII derivasyonundan elde edilen bir elektrokardiyogram ve fizyolojik “normal” değerleri.	11
Şekil. 3.3.	EKG intervallerinin ölçülmesi “EKG Bulguları”	23
Şekil 4.1.1.	Kontrol grubunda PR intervalinin SF injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.	25
Şekil 4.1.2.	Amiodaron grubunda PR intervalinin injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.	26
Şekil 4.1.3.	PR intervalinin D-Sotalol injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.	27
Şekil 4.1.4.	PR intervalinin Kinidin injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.	28
Şekil 4.1.5.	Alkol (Kontrol) grubunda PR intervalinin zamana bağlı değişimi.	29

Şekil 4.2.1.	Kontrol grubunda QRS1 kompleksi süresinin SF injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.	31
Şekil 4.2.2.	Amiodaron grubunda QRS1 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	32
Şekil 4.2.3.	D-Sotalol grubunda QRS1 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	33
Şekil 4.2.4.	QRS1 kompleksi süresinin Kinidin injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.	34
Şekil 4.2.5.	QRS1 kompleksi süresinin Alkol injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.	35
Şekil 4.3.1.	Kontrol grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	37
Şekil 4.3.2.	Amiodaron grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	38
Şekil 4.3.3.	D-Sotalol grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	39
Şekil 4.3.4.	Kinidin grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	40
Şekil 4.3.5.	Alkol (Kontrol) grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	41
Şekil 4.4.1.	Kontrol grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi	43
Şekil 4.4.2.	Amiodaron grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	44
Şekil 4.4.3.	D-Sotalol grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	45
Şekil 4.4.4.	Kinidin grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	46
Şekil 4.4.5.	Alkol (Kontrol) grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	47

Şekil 4.5.1.	Kontrol grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	49
Şekil 4.5.2.	Amiodaron grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	50
Şekil 4.5.3.	D-Sotalol grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	51
Şekil 4.5.4.	Kinidin grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	52
Şekil 4.5.5.	Alkol (Kontrol) grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	53
Şekil 4.6.1.	Kontrol grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	55
Şekil 4.6.2.	Amiodaron grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	56
Şekil 4.6.3.	D-Sotalol grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	57
Şekil 4.6.4.	Kinidin grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	58
Şekil 4.6.5.	Alkol (Kontrol) grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.6.	Vaughan Williams sınıflandırmasına göre anti-aritmik ilaçların etki mekanizmaları ve ilaç örnekleri	17
Tablo.4.1.	Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “PR” intervali üzerine etkileri	24
Tablo 4.2.	Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QRS1” kompleksi süresi üzerine etkileri.	30
Tablo 4.3.	Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QRS2” kompleksi süresi üzerine etkileri.	36
Tablo 4.4	Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “RR” intervali üzerine etkileri.	42
Tablo 4.5.	Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QT” intervali üzerine etkileri.	48
Tablo 4.6.	Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QTc” intervali üzerine etkileri.	54

KISALTMA VE SEMBOLLER DİZİNİ

EKG: Elektrokardiyografi

SA: Sinoatriyal

AV: Atriyoventrikül

mV: Milivolt

Ca⁺²: Kalsiyum iyonu

Na⁺: Sodyum iyonu

K⁺: Potasyum iyonu

Cl: Klor İyonu

Na/K ATPaz: Sodyum/Potasyum ATPaz

aVL: Yükseltilmiş unipolar sol kol derivasyonu

aVR: Yükseltilmiş unipolar sağ kol derivasyonu

aVF: Yükseltilmiş unipolar sol bacak derivasyonu

sn: Saniye

QTc: Düzeltilmiş QT değeri

dk: Dakika

g: Gram

mg: Miligram

kg: Kilogram

SF: Serum fizyolojik

ml: Mililitre

n.s.: İstatistiksel anlamsız fark

ÖZET

Proje adı : Anestezi altındaki farelerde anti-aritmik ilaçların elektrokardiyografi üzerine etkilerinin incelenmesi

Özet : Kardiyak aritmiler sıklıkla karşımıza çıkan ani kardiyak ölüm nedenlerindedir. Aritmi tedavisinde kullanılan ilaçlara anti-aritmik ilaçlar denir ama bu ilaçların bizzat kendileri yan etki olarak aritmi oluşturma tehlikesi vardır. Çalışmamızda, farklı anti-aritmik ilaçları farelerde elektrokardiyografi yöntemini kullanarak sayısal olarak değerlendirdik. Bu ilaçların etkilerini EKG değişikliklerini ölçerek belirledik.

Çalışmamızda Na-Pentobarbital (50-60mg/kg) ile introperitoneal injeksiyon ile anestezi edilen, 4-5 aylık, 25-35 gr ağırlığında 50 adet fare kullanıldı. Üç farklı anti-aritmik ilacın EKG üzerine etkileri değerlendirildi. Toplam beş grup oluşturuldu; 1-Kontrol (Serum Fizyolojik), 2-Kinidin, 50mg/kg (KLAS I), 3-Amiodaron, 50mg/kg (KLAS II ve III etkisi mevcut) ve 4-D-Sotalol, 2mg/kg (KLAS III), 5- Kontrol (Alkol).

Yüzeysel bir anestezi sağlandıktan sonra spontan solunum yapan hayvanlara EKG elektrotları yerleştirildi ve DII derivasyonunda 4 kHz örnekleme hızı ile EKG kayıtları (PowerLab/SP8, Avustralya) alındı. 5 dakikalık Pre-Drug periyodunun ardından, deneyler 25-30 dakikalık Post-Drug periyodu boyunca devam etti: RR ve PR intervalleri, QRS kompleksi süresi, QT ve QTc değerleri ölçüldü. QRS kompleksinin bitiş noktasını belirlemek doğal olarak zor olduğundan, bu nokta iki farklı yerde tanımlanmıştır; böylece QRS1 ve QRS2 değerleri elde edilmiştir. İstatistiksel karşılaştırmalarda “paired” t-test kullanılmıştır.

Kontrol grubunda, Na-Pentobarbital kalp atım hızını etkilemeden az miktarda PR intervalini, QT ve QTc değerlerini, aynı şekilde QRS1 ve QRS2’yi de kısaltmıştır.

Amiodaron ise, QT ve QTc değerlerini uzatıp, PR ve RR intervallerini, QRS1 ve QRS2 süresini kısaltmıştır. Kinidin kalp atım hızını sabit tutarak tüm ölçülen EKG parametrelerini uzatmıştır. Sotalol ise RR intervalini arttırıp, diğer parametrelerde değişikliğe sebep olmamıştır.

Sonuç olarak, Amiodaron'un QTc uzatma etkisi literatür ile uyumlu olup, QRS1 ve QRS2'yi kısaltma etkisi literatür ile ters düşmektedir—bunun nedeni ise muhtemelen QRS kompleksinin bitiş noktasının belirlenmesindeki problemdir. Kinidinin EKG üzerine etkisi ise genel olarak literatür ile örtüşmektedir. Ancak D-Sotalol'un QT ve QTc üzerindeki uzatma etkisi gözlemlenememiştir. Bunun sebebinin ise D-Sotalol ile Na-Pentobarbital arasındaki ilaç etkileşimi olduğunu düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Aritmi, Elektrokardiyografi, Anti-aritmik ilaçlar, Fare, PR, QRS, RR, QT, QTc

SUMMARY

Project Title: Investigation of anti arrhythmic drugs' effect on electrocardiography in anesthetized mice

Astract: The cardiac arrhythmias are very common and may cause sudden cardiac deaths. Several drugs called anti-arrhythmics have been used for the treatment, however, side effects of the anti-arrhythmics may also be dangerous by causing pro-arrhythmias. In this study, different anti-arrhythmics are evaluated numerically with the aid of electrocardiographic recordings in mice. The efficacy of these drugs were determined by measuring ECG changes.

In this study 50 mices, 4-5 months old, weighing at 25-35 g, have been anesthetised by intraperitoneal injection (i. p.) of Na-Pentobarbital (50-60mg/kg). Effects of three anti-arrhythmics on electrocardiographic records were assessed: Five groups were formed: 1- Control (Saline), 2- Quinidine, 50 mg/kg i. p. (Class I), 3-Amiodarone, 50 mg/kg i. p. (Class I, II II and IV), 4-D-Sotalolol, 2 mg/kg i. p. (Class II and III) groups, and 5- Control (Alcohol i.p.).

ECG records have been obtained at 4 kHz sampling frequency as DII (PowerLab/SP8, Australia) under superficial anesthesia with intact spontaneous breathing. Following 5 min. of Pre-drug period, the experiments lasted 25-30 min. of Post-drug period: RR and PR intervals, QRS duration, QT and QTc values have been measured. Endpoint of QRS complex on mice ECG is naturally difficult to identify, this point has been defined for two different locations: So QRS1 and QRS2 have been obtained. Statistical comparisons were performed using the paired t-tests.

In control group, Na-Pentobarbital slightly shortened the PR interval, QT and QTc values as well as both QRS1 and QRS2 duration without effecting the heart rate. Amiodarone shortened the PR and RR intervals, QRS1 and QRS duration and prolonged the QTc. Quinidine prolonged all ECG parameters measured by keeping the RR interval to be

constant. D-Sotalol increased only the RR interval whereas the the parameter were not changed.

As conclusions, Prolonging effect of Amiodarone QTc is consistent with literature, whereas shortening effect on QRS1 and QRS2 is not--probably, defining the endpoint of QRS was the problem. Quinidine effect on ECG is generally competiabile with literature. But prolonging effect of D-Sotalol on QT and QTc were not detected. This result is considered to be a drug interaction between Na-Penthobarbital anesthesia and D-Sotalol.

Key Words: Arrhythmia, Electrocardiography, Anti-arrhythmic drugs, Mouse, PR, QRS, RR, QT, QTc.



1. GİRİŞ

Aritmiler ani ölümlere, inmelere, felçlere kalp krizlerine ve bedensel güç kayıplarına neden olmaktadır. Ayrıca hasta bakımı da oldukça masraflıdır. Kardiyak aritmiler, hücre zarı eksitabilitesi, hatalı impuls oluşumu ya da hücre-hücre bağlantılarının elektriksel iletiminde oluşan problemlerden kaynaklanmaktadır. Aritmiler, kalbin optimal mekanik performansını etkileyerek kalp hızının artmasına ya da azalmasına neden olmaktadır (1).

Aritmilerin, anlaşılmasına katkıda bulunan, Einthoven tarafından geliştirilen EKG, kalp elektrofizyolojisinin başlangıcıdır ve bilimsel araştırmalarda patlama yaratmıştır (1). EKG kalbin elektriksel aktivitesi ve bir dereceye kadar da fonksiyonel durumu hakkında bilgi vermektedir: Miyokard hücrelerinde oluşan depolarizasyon ve repolarizasyon dalgalarının toplam elektriksel bileşkelerinin vücut yüzeyine yansımaları ile EKG dalgaları ortaya çıkmaktadır. Normal bir EKG P, Q, R, S, T dalgaları ile PR, RR, QT intervali ve QRS kompleksinden oluşmaktadır (2).

Elektrokardiyografi yöntemi ile tespit edilen ve çeşidi belirlenen aritmilerin tedavisinde anti-aritmik ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar aksiyon potansiyeli fazları üzerine olan etkilerine göre yani iyon kanallarını etkilemelerine göre 4 sınıfa ayrılmaktadırlar. Sınıf I anti-aritmik ilaçlar sodyum kanal blokerleridir ve anestezi madde gibi etki gösterirler (örneğin, Kinidin). Aksiyon potansiyelinin sıfırıncı fazına etki ederler. Sınıf II anti-aritmikler Beta adrenerjik reseptör blokerleridir, kalbin adrenerjik aktivitesini düşürürler (Örneğin, Sotalol). Diğer bir sınıf olan sınıf III ilaçlar aksiyon potansiyelinin III. fazına etki ederler ve aksiyon potansiyeli süresini uzatırlar (örneğin Amiodaron). Son olarak IV. sınıf ilaçlar ise kalsiyum kanal blokerleridir (Örneğin, Verapamil) (3). Amiodaron sınıf III anti-aritmik olmasına rağmen elektrofizyolojik özellikleri incelendiğinde aynı zamanda sınıf I, IV ve minör düzeyde sınıf II anti-aritmiktir (4). Aynı

şekilde D-Sotalol de Sınıf II özelliklerinin yanında aynı zamanda Sınıf III anti-aritmik özelliği de göstermektedir (5)

Anti-aritmik ilaçlar sadece aritmileri engelleme potansiyeline sahip olmayıp aynı zamanda ölümlü sonuçlanabilecek kadar tehlikeli potansiyele sahip aritmilere de neden olmaktadır (6).

Yukarıda belirtilen ilaçlarla yapılan bazı çalışmalara göre; D-Sotalol ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mortalitenin arttığı bulunmuştur (1). Maymunlarda, D-Sotalolun doza bağlı olarak kalp hızını düşürdüğü PR, RR, QT ve kalp hızına bağlı olarak düzeltilmiş QT, (QTc) intervallerini, QRS kompleksi süresini etkilemeden uzattığı bulunmuştur (7). Guinea piglerde yapılan bir çalışmada, Amiodaronun QT intervalini uzattığı ve bradikardiye neden olduğu söylenmiştir (8). Farelere düşük dozlarda Amiodaron verildiğinde PR, RR, QTc intervallerini ve QRS kompleksini etkilemezken yüksek dozlarda verildiğinde bu parametreleri uzatmıştır (4). Gönüllü insanlarda yapılan çalışmada, Kinidinin PR ve QTc üzerine etkisi görülmemiştir (9). Hastalarda tedavide için Kinidin ve D- Sotalol kullananlarda QT intervali süresinde artış gözlenmiştir (10). Köpeklerde yapılan bir çalışmada, Kinidinin QRS kompleksi süresini ve QTc intervalini uzattığını saptanmıştır (11). Guinea piglerde yapılan başka bir çalışmada, yüksek dozlarda kinidinin kalp hızını düşürdüğü, PQ intervali ve QRS kompleksi süresini uzattığını bulunmuştur (12).

Küçük deney hayvanlarında korkuyu azaltmak, cerrahi girişim sırasında ağrı hissetmesini engellemek, araştırmacıyı korumak, deney girişimlerinin güvenli ve rahat bir şekilde gerçekleştirmek için anestezi madde uygulanmaktadır ancak kullanılan bu anestezi maddelerinde yukarıda bahsi geçen ilaçlar gibi EKG üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Anestezi madde olan Na-Pentobarbitalin küçük deney hayvanlarında EKG verileri incelendiğinde kalp üzerine sedatif etkisi olduğu görülmüştür (13). Na-Pentobarbitalin fare kalbinde negatif inotropik ve kronotropik etkisi olduğu iddia edilmiştir. Bu anestezi maddenin, anestezi edilmiş (uyuyan) hayvanlarda uyanık hayvanlara göre kalp hızını yarı yarıya düşürdüğü gözlemlenmiştir (14).

Bu çalışmada, Na-Pentobarbital ile anestezi edilmiş sağlıklı farelerde, aritmilerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan Kinidin, D-Sotalol ve Amiodaronun EKG dalgaları üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Kalbin elektrofizyolojisi, sinir sisteminin elektrofizyolojisinden önemli temel farklılıklar içermektedir. Her şeyden önce kalp hücrelerinden elde edilen aksiyon potansiyelleri sinir hücresi aksiyon potansiyelinden farklıdır. Bu fark öncelikle kalp hücrelerinin aksiyon potansiyellerinin çok belirgin olarak uzun olmasına dayanmaktadır: İnsan sinir hücresinde aksiyon potansiyeli süresi 1-20 ms iken kalpteki hücrelerde aksiyon potansiyeli süresi kalbin atım hızına bağlı olarak 200-400 ms arasındadır. Tabii ki küçük deney hayvanlarında, kalp atım hızının yüksek olmasına bağlı olarak, aksiyon potansiyeli süresi çok daha kısadır. Kalp elektrofizyolojisinin temel bir özelliği de kalbin hem ritmik ve spontan kasılmasını sağlamak hem de kasılmasında fonksiyonel bir ardışıklık sağlamak üzere özel bir ileti sistemine sahip olmasıdır (15, 16).

2.1. Kalbin özel ileti sistemi

Kalpte meydana gelen otomatik ritmik hareketlerin kaynağı, otomatik olarak aksiyon potansiyeli oluşturabilen hücrelerdir. Bu hücreler, kalbin ileti sistemi adı verilen bölgelerde yerleşmiştir. Başlıca iki düğüm (nodal yapı) ve bu nodal yapılar dışında iletinin yönlendirildiği yollardan oluşmaktadır (17):

a) Sinoatriyal (SA) düğüm, b) Atriyovenriküler (AV) düğüm, c) İnternodal atriyal yollar (SA ile AV arasında bulunduğu kabul edilen), d) His demeti, e) His demeti dalları f) Purkinje sisteminden oluşmuştur ki bu yollara AV düğümün alt tarafında ventrikül içinde bulunurlar (Şekil 2.1.). Şekil 2.1 de kalbin özel ileti sistemi ve kalbin çeşitli noktalarından elde edilmiş aksiyon potansiyelleri gösterilmektedir (17).

Kalpte fizyolojik olarak “normal impuls” SA düğümde meydana gelir: SA düğüm hücreleri spontan olarak yani kendiliğinden elektriksel değişim gösterir. Bu değişim komşu hücrelerde de yeni değişimlere neden olarak kalp içerisinde “bir çeşit elektriksel dalga”nın yayılmasını başlatır (15). SA düğüm superior vena cava’ nın sağ atriya birleşme yerinde perikardın hemen altında yer alır. Bu düğümde meydana gelen elektriksel değişiklik öncelikle sağ ve sol atriya yayılır. Yayılan elektriksel potansiyelin atriyalarda kasılma meydana getirmesinin ardından, bu potansiyel AV düğüme iletilir. AV düğüm, koroner sinüs ağzının hemen önünde, triküspidin septal kapağının atriya duvarına tutunma noktasının hemen yukarı kısmında, sağ atriya endokardının altında yer alır (18). AV düğüm, iletimi bir süre geciktirir. Bu gecikme fizyolojik olarak çok önemlidir. Atriyalarda impulsu uyarılıp kasılmasını ve bu sırada ventriküllere kasılma için zaman kalmasını sağlar. Bu sayede, kan tam anlamıyla boş ventriküllere dolduktan sonra ventrikül kasılma gerçekleşir. İmpuls, AV düğümünden sonra His demeti aracılığı ile apekse hızlı bir şekilde ulaştırılır. His demetinin sağ ve sol kolları apekten sonra, kalp kası içerisinde kalbin üst tarafına doğru uzanır ve ince dallara ayrılarak ventriküllerin impuls almasından sorumlu olan Purkinje sistemini meydana getirir. Bu elektriksel dalganın tüm ventrikül boyunca iletilmesinin ardından çok güçlü bir kasılma ile ventriküllerde bulunan kanın güçlü bir şekilde pompalanması sağlanmaktadır (18).

Anormal koşullarda kalbin işlevini sürdürebilmesi için, yukarıda bahsi geçen sistem içerisinde herhangi bir bölüm, kendiliğinden impuls (uyarı) oluşturarak SA düğümün görevini devralabilmektedir. Bu sayede, sistemde oluşabilecek aksaklıklara rağmen kalp işlevini sürdürmeye devam eder. Kalbin bu denli sistematik ve kontrollü çalışması, sahip olduğu hücre tiplerinin histolojik ve elektrofizyolojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır (17).

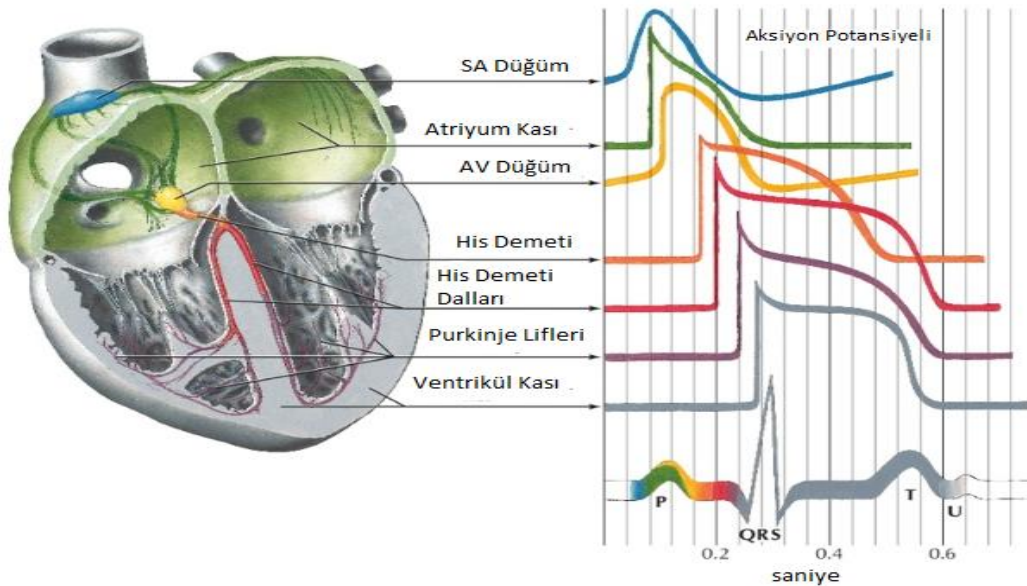
2.2. Kalp Hücrelerinin Aksiyon Potansiyelleri ve Özellikleri

Kalpte üç çeşit hücre vardır. Bunlardan ilki impulsu yaratan ve iletilmesini sağlayan SA ve AV düğüm hücrelerini de kapsayan farklılaşmış kalp hücreleridir. Bu hücreler, diğer kalp hücrelerinden daha küçüktür ve kasılma yetenekleri daha azdır, ancak dışarıdan herhangi bir impuls almadan ritmik olarak kasılabilirler. Bu yüzden bu hücreler, otoritmik (pacemaker) hücreler olarak adlandırılırlar (19).

İkinci tip kalp hücreleri, ventriküllerin içini kaplayan endokardiyumda bulunur. Kalpte bulunan en iri hücrelerdir ve bu hücrelerin de kasılma yetenekleri azdır. Ancak yapıları, impulsu hızlı iletmek için özelleşmiştir. His demeti, His demeti dalları ve Purkinje liflerinde bulunan hücreler bu gruba dahildir. Bu hücreler, pacemaker hücreler tarafından oluşturulan impulsu bir sonraki bölgeye iletirler (19).

Üçüncü tip hücre ise, kalbin kasılmasından sorumlu asıl hücrelerdir. Bu hücreler orta büyüklüktedir, ortalarında bir adet çekirdek bulunur, çizgili kasta olduğu gibi miyofibrilleri vardır ve çok sayıda mitokondri içerir. Kalpteki güçlü ve hızlı kasılmadan sorumlu hücre gruplarıdır (19).

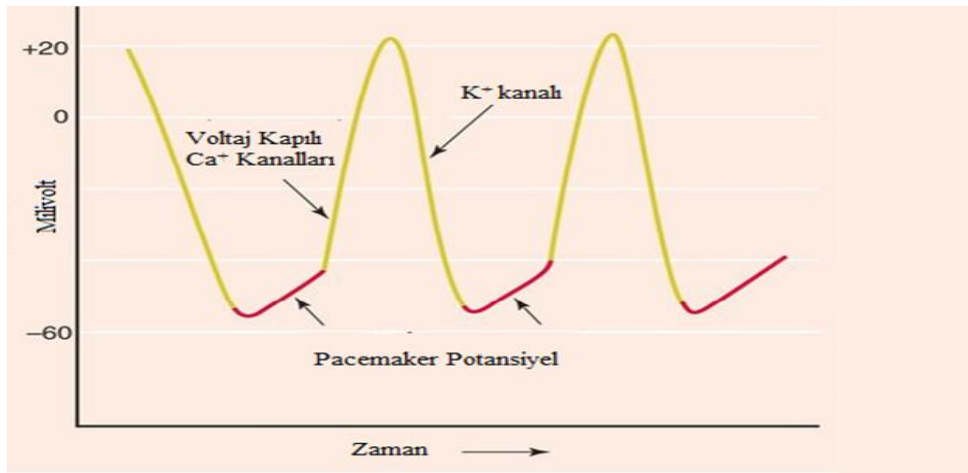
Kalp hücrelerinin, yukarıda belirtilen farklılıklarının yanı sıra elektrofizyolojik olarak da önemli farklılıkları bulunur. Dinlenme durumundaki bütün hücrelerde, hücre içi hücre dışına göre daha negatiftir ve bu durum bir potansiyel fark oluşturur. Bu potansiyele dinlenme membran potansiyeli denir. Dinlenme membran potansiyeli hücre tiplerine göre çeşitlilik gösterir. Bu çeşitlilik hücrelerin kalpte farklı görevleri yerine getirmelerini sağlamaktadır. Örneğin; tip iki ve tip üç kalp hücrelerinde dinlenme durumunda, hücre içi hücre dışına göre elektriksel açıdan -90 mV daha negatiftir, otomatik hücrelerde bu değer yaklaşık olarak -60 mV değerindedir (15).



Şekil 2.1. Kalbin farklı bölgelerinden elde edilmiş eş zamanlı aksiyon potansiyelleri ve elektrokardiogram.

Şekil 2.2.' de görüldüğü gibi, otoritmik hücreler dinlenme membran potansiyellerini, membranlarında kalsiyumu (Ca^{+2}) sızdıran kanalların olması nedeniyle diğer hücreler gibi sabit tutamazlar. Membranda bulunan yavaş sızma Ca^{+2} kanalları sayesinde hücre içi elektriksel değer pozitif yöne doğru kaymaya, yani hücre depolarize olmaya başlar. Hücre içi elektriksel değer, SA düğüm için eşik değer olan $-40mV$ ' a ulaştığında membranda bulunan voltaj kapılı Ca^{+2} kanalları açılır ve içeriye Ca^{+2} girişi olur. Ca^{+2} girişine bağlı olarak hücrede meydana gelen voltaj değişikliği, voltaj kapılı sodyum (Na^{+}) kanallarının da açılmasını sağlar. Bu kanalların açılması, Na^{+} ve Ca^{+2} un hücre içerisine girişini artırır ve hücre içi $+20 mV$ ' luk pozitif değere ulaşır. Bu döneme depolarizasyon dönemi denir. SA düğüm hücresi bu değere ulaştığında hücre membranı üzerindeki K^{+} kanalları açılır, K^{+} lar hücre dışına doğru çıkar ve hücre $-60 mV$ ' luk dinlenme membran potansiyeline geri döner. Bu döneme ise repolarizasyon dönemi denir (20, 21).

Yukarıda bahsedilen olaylar bir pacemaker hücre için aksiyon potansiyelini tanımlar. Aksiyon potansiyeli, bir hücrenin elektriksel membran potansiyelinin kısa bir süre içinde aniden yükselmesi ve azalmasıdır. Pacemaker hücrelerde oluşan aksiyon potansiyeline pacemaker potansiyel de denir (20, 21).

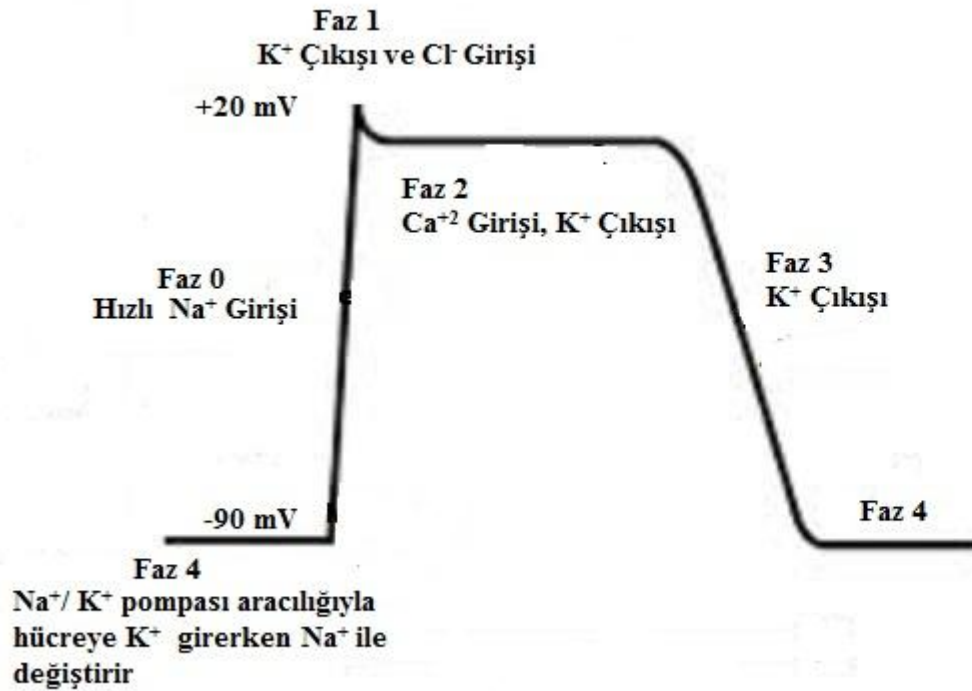


Şekil 2.2. SA düğüm hücrelerinde aksiyon potansiyelinin iyon kanalları ile ilişkisi.

SA düğümde meydana gelen bu elektrofizyolojik değişimler bir impuls olarak tüm ileti sistemi boyunca iletilir, bu sayede ileti sistemine komşu olan miyokard hücrelerine de aktarım sağlanır. Miyokard hücrelerinin, sabit dinlenim membran potansiyelleri, pacemaker hücreler tarafından oluşturulan impulsların miyokard hücrelerine ulaşmasıyla bozulur. İmpuls, miyokard hücrelerinin membranlarındaki iyon kanallarını etkileyerek hücre içerisinde elektriksel değişim meydana getirir. Bu değişim miyokard hücrelerinde de aksiyon potansiyeli oluşumuna neden olmaktadır. Ancak bu hücrelerde, aksiyon potansiyeli pacemaker potansiyelden biraz farklıdır. Miyokard hücrelerinde aksiyon potansiyeli 5 fazda gerçekleşmektedir (17):

a) Hızlı depolarizasyon (Faz 0), b) Başlangıçtaki hızlı repolarizasyon (Faz I), c) Plato (Faz II), d) Yavaş repolarizasyon süreçleri (Faz III), e) İstirahat zar potansiyeline dönüş (Faz IV) basamaklarından oluşur (Bkz. Şekil. 2.3.) (17).

2.3. Miyokard Hücresinde Aksiyon Potansiyelinin Fazları



Şekil 2.3. Kalp kası hücresinde aksiyon potansiyeli

Faz 0: Hücrenin SA düğümünden yayılan impuls ile uyarılması, membran üzerindeki voltaj kapılı Na^+ kanallarının açılmasını sağlar. Hücre içerisine yoğun miktarda Na^+ girişi olur ve hücrenin içi çok kısa bir sürede pozitif potansiyele doğru kayar. Oluşan bu voltaj değişikliği depolarizasyon fazının yani faz 0' ın gerçekleşmesini sağlar. Bir hücrenin depolarize olması komşu miyokard hücrelerindeki Na^+ kanallarının da açılmasına neden olur. Bu sayede tüm kalp boyunca depolarizasyon olayı dalga gibi yayılır (22, 17, 23).

Faz I: Başlangıç repolarizasyon evresi olarak adlandırılmaktadır. Bu fazda, pozitif değerden negatife doğru az miktarda kayma olur. Bu değişimden, hücre içerisine az miktarda klorun (Cl^-) girişi, K^+ un hücre dışına çıkışı ve faz sıfırda aktif olan Na^+ kanallarının inaktive olması sorumludur (22, 17, 23).

Faz II: Bu faz aksiyon potansiyeli için önemli bir dönemdir. Yavaş açılan Ca^{+2} kanalları üzerinden hücreye Ca^{+2} girişi gerçekleşir; repolarizasyon işlemi uzar. Faz II' ye aksiyon potansiyelinde plato görüntüsü oluşturduğu için plato fazı da denir. Bu durum kalbin güçlü bir potansiyel oluşturmasına süre tanır (15, 23).

Faz III: Farklı tipteki K^+ kanalları üzerinden hücre dışına doğru net K^+ çıkışı, hücre içi elektriksel potansiyelin pozitiften negatife doğru kaymasına neden olur. Faz III basamağındaki bu değişim repolarizasyon olarak adlandırılır (15, 23).

Faz IV: Na/K ATPaz pompası aktiflenir ve repolarizasyon sonrası Na^+ ve K^+ iyonları eski yerlerini alır. Repolarizasyon biter, hücre dinlenim membran potansiyeline geri döner ve bir sonraki depolarizasyon için hazırlanır (15, 23)

Yukarıda bahsi geçen 5 fazın gerçekleşmesi sonucunda genliği oldukça büyük bir elektriksel işaret meydana gelir. Elektrokardiyografi yöntemiyle görüntülenebilen bu işaret tüm kalp kası hücrelerine ait elektriksel aktivitenin toplamı hakkında bilgi verir (22, 17).

2.4. Elektrokardiyografi

İmpuls, kalp boyunca iletilirken kalbi çevreleyen dokulara elektrik akımları yayılır. Kalp dokusu içinde oluşan elektrik akımları, hücrelerde oluşan aksiyon potansiyellerinin vücut sıvılarındaki elektriksel yükleri harekete geçirmesi ile oluşur. Bu hareketlenme bir elektriksel kutuplaşmaya neden olur (15). Bu elektriksel kutuplaşmaların küçük bir miktarı

vücut yüzeyine kadar ilerler. Deri üzerine, kalbin karşılıklı iki yanına elektrotlar yerleştirilirse, elektrokardiyografi (EKG) yöntemiyle bu akımların meydana getirdiği elektriksel potansiyeller kaydedilebilir. Elde edilen bu kayıtlara elektrokardiyogram denir (15, 17).

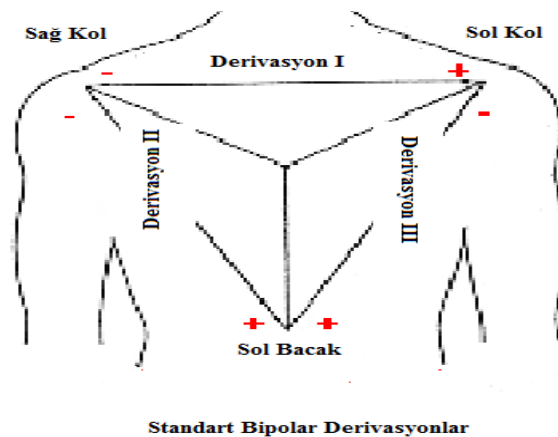
Yukarıda bahsi geçen EKG kayıtları hem elektrotların “ - , +” olmasına hem de bu elektrotların kombinasyonlarının farklı yapılmasına bağlı olarak farklı şekillerde kaydedilebilmektedir. Bu farklı çekimler Einthoven üçgeni prensibi temel alınarak oluşturulmuştur (15, 17).

2.4.1 Einthoven Üçgeni:

Einthoven üçgeninde, üçgenin merkezinde kalp bulunur ve elektrokardiyografin elektrotları sol kol, sağ kol ve sol bacağına yerleştirilir. Bu üçgen kullanılarak elektrotların yerleri ve kombinasyonları aşağıda açıklanan EKG derivasyonlarını meydana getirmektedir (15, 19).

2.4.2. Standart Bipolar Ekstremité Derivasyonları

Şekil 2.4.1.’ de görülen Einthoven’ in derivasyon sistemi, bipolar özellikte yani biri pozitif, biri negatif kutuplu üç elektrottan meydana gelmiştir. Standart ekstremité derivasyonları; derivasyon I, II ve III. olarak adlandırılır ve her biri iki ekstremité arasındaki potansiyel değişiklikleri kaydeder (2, 16).



Şekil 2.4.1. Einthoven üçgeni üzerinde standart bipolar derivasyonlar.

2.4.3. Unipolar Derivasyonlar:

Bipolar derivasyonların yanı sıra kullanılan diğer derivasyonlar ise unipolar derivasyonlardır. Bu derivasyonlarda, pozitif elektrot için bir elektrot; negatif elektrot için ise diğer iki elektrotun meydana getirdiği sıfır noktası kullanılır. Yani unipolar derivasyonlarda, bir tarama elektrodu (pozitif elektrot) ile nötral bir elektrot arasındaki potansiyel fark kaydedilir (2, 16).

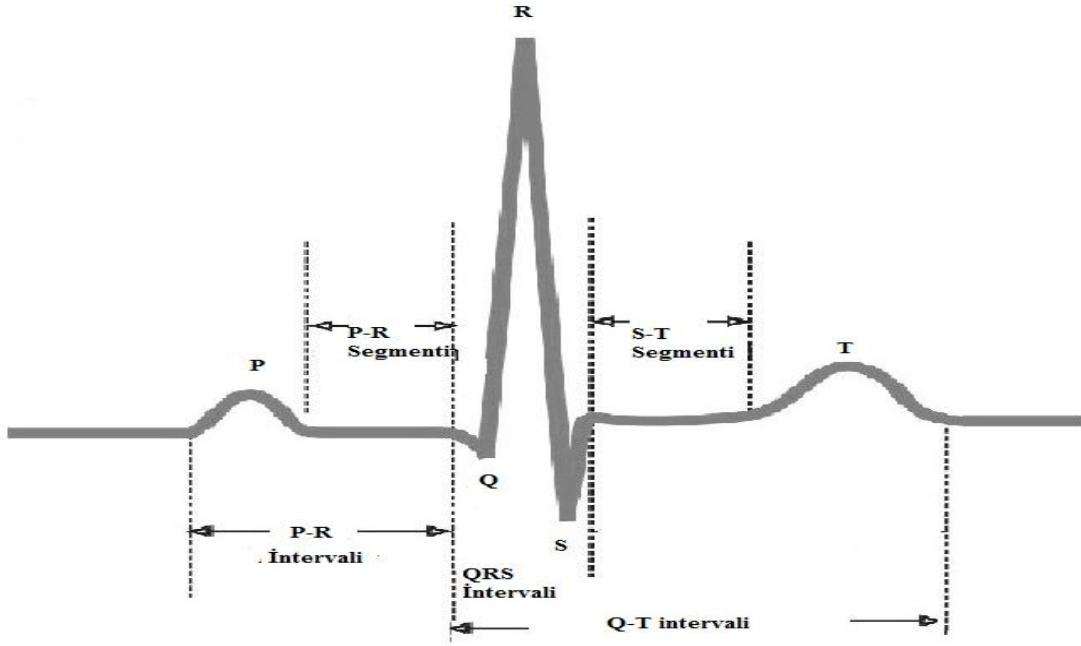
9 adet unipolar derivasyon bulunur. Bu derivasyonlardan 6 tanesi, V1- V6 olarak gösterilen unipolar göğüs derivasyonları; üç tanesi ise aVR (sağ kol), aVL (sol kol) ve aVF (sol ayak) olarak gösterilen ve ekstremitelerden elde edilen derivasyonlardır. Unipolar derivasyonlar, bipolar derivasyonlara kıyasla 1,5 kat fazla voltajla kaydedilirler ve güçlendirilmiş derivasyonlar olarak adlandırılırlar. Küçük a harfi derivasyonların güçlendirilmiş olduğunu sembolize eder (2, 16).

2.4.4. Normal Sinüs Ritmi ve EKG Dalgaları

Normal bir elektrokardiyogram düzenli bir sinüs ritminin göstergesidir. Normal sinüs ritmi, sinüs düğümündeki pacemaker hücrelerde oluşan spontan aksiyon potansiyellerinin kalp içerisindeki ileti sistemi vasıtasıyla önce atriyuma daha sonra da AV düğüm aracılığıyla ventriküllere iletilmesiyle gerçekleşmektedir. Sinüs ritmi, sağlıklı bir bireyde dakikada 60-100 atımdır. EKG' de normal sinüs ritmi düzenli P dalgası, QRS kompleksi ve T dalgaları ile karakterizedir (Bkz. Şekil 2.4.4) (25, 17).

2.4.4.1. P Dalgası

P dalgası, impulsun SA düğümünden atriyumlara geçişini yani, atriyumların depolarizasyonunu anlatmaktadır. Normal koşullarda impuls sinüs düğümünden çıkıp, önce sağ atriyumunu sonra da sol atriyumunu depolarize etmektedir. Bu yüzden P dalgasının ilk bölümü sağ atriyumdaki depolarizasyonu ikinci bölümü ise sol atriyumdaki depolarizasyonu temsil etmektedir. P dalgasının sonunda impuls, AV düğümüne ulaşmıştır. Atriyum kasının fonksiyonel aktivitesi hakkında bilgiye P dalgasının yüksekliği incelenerek ulaşılabilir (19, 24)



Şekil 2.4.4. DII derivasyonundan elde edilen bir elektrokardiyogram ve fizyolojik “normal” değerleri.

2.4.4.2. PR İntervali (Aralığı)

P dalgasının başlangıcı ile QRS kompleksinin başlangıcı (Q dalgasının görülmediği durumlarda R dalgasının başlangıcı alınır) arasında kalan zaman dilimidir. Atriyumların depolarizasyonu, impulsun AV düğümüne, His demetine, His demeti dallarına ve Purkinje liflerine geçmesi için gereken toplam süreyi işaret etmektedir. Sağlıklı bireylerde 0.13-0.16 sn kadardır (17, 26).

2.4.4.3. QRS Kompleksi

P dalgasının başlangıcından yaklaşık 0.16 sn sonra ventriküller depolarize olmaya başlar ve bu depolarizasyon EKG de QRS kompleksini oluşturur. QRS kompleksinin süresi ventriküler depolarizasyon veya aktivasyon süresini verir. Bu süre, impuls dalgasının Purkinje lifleriyle ventrikül kasının en uzak bölümlerine iletilmesi için gereken zamanı gösterir. His demeti ve bunun kollarında meydana gelebilecek iletim bozuklukları QRS kompleksinde değişiklik olmasına neden olur (2, 17, 26).

2.4.4.4. ST Segmenti

Ventriküllerin depolarizasyonu ile repolarizasyonu arasındaki elektriksel olarak sessiz dönemi gösterir. QRS kompleksinin sonlandığı nokta ile T dalgasının başlangıcını birleştiren aralıktır (22).

2.4.4.5. T Dalgası

Elektrokardiyogramda T dalgası, ventrikül kası liflerinin gevşemeye başladığı zamanı, yani ventriküllerin repolarizasyon evresini temsil eder. Erişkinlerde normal T dalgasının süresi 0,10-0,25 sn arasındadır (22, 26).

2.4.4.6. QT İntervali

Ventriküllerin depolarizasyonu ve repolarizasyonu için geçen toplam süreyi yansıtmaktadır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının bitimine kadar olan sürenin ölçülmesiyle hesaplanır. Normal QT aralığı bir de düzeltilmiş QT değeri vardır. Düzeltilmiş QT değeri hesaplanan QT (sn) değerinin RR aralığının kareköküne bölünmesiyle elde edilir (22, 26).

Elektrokardiyogram, kalbin kasılma ve pompalama gücü hakkında bilgi vermez yalnızca kalbin elektriksel değişimini yansıtır. Kalpte ileti ve impuls sisteminin düzgün çalışıp çalışmadığını ve miyokard bozuklukları nedeniyle ortaya çıkan iletideki aksaklıkları gösterir (27). Bu nedenle ki, kalbin elektriksel değişikliklerinden kaynaklanan kalp hastalıklarının teşhisinde elektrokardiyografi akla ilk gelen teşhis yöntemidir. Kalpte meydana gelen aritmiler bu hastalıkların başında gelmektedir (25).

2.5. Aritmi ve Aritmi Çeşitleri

Kardiyak aritmiler kalp ritminde ve/veya kalp hızındaki bozukluklar ya da düzensizlikler olarak tanımlanabilir. Sebebi kardiyovasküler fonksiyon bozuklukları olabileceği gibi stres, elektrolit düzeyindeki dengesizlikler ve hipoksi gibi birçok etken olabilir. Aritmiler mekanizmalarına göre farklılık gösterir (1, 28).

2.5.1. Sinüs Taşikardisi

Sinüs taşikardisi, kalp hızının erişkinlerde dakikada 100 vurudan fazla olması durumudur. Sebebi fizyolojik (zihinsel ve bedensel stresler, emosyonel reaksiyonlar, sempatik tonusun arttığı durumlar, vs.) olabileceği gibi patolojik (ateş, hipertiroidi, anemi, hipoksi, hipotansiyon, kanama, şok, kalp yetmezliği vs.) de olabilir (22, 25).

2.5.2. Sinüs Bradikardisi

Sinüs bradikardisi, kalp hızının erişkinlerde dakikada 60' dan az olması durumudur. Sebebi fizyolojik (sporcu, genç, yaşlı vs.), patolojik (hipotiroidi, hipotermi vs.) ya da ilaç (beta bloker, verapamil, digitalis, anti-aritmikler vs.) etkisi olabilir (22, 25).

2.5.3. Sinüs Aritmisi

Solunuma bağlı olarak kalp hızında, inspiryumla artış ekspiryumla azalma görülmesi durumuna sinüs aritmisi denir. Genellikle fizyolojiktir (çocuk ve gençlerde). Patolojik olarak çok nadir görülür ve en çok sinüs sendromunun veya sinüs düğümünün çalışmasını etkileyen faktörlerden kaynaklanır (22, 25).

2.5.4. Atriyal Fibrilasyon

Supraventriküler aritmi sınıfına girer. Genellikle ileri yaşlarda görülen bir rahatsızlıktır. EKG' de hiç aralıksız, tamamen düzensiz ve çok yüksek frekanslı atriyal aktivite gözlemlenir (AV düğümün düzensiz aralıklarla deşarj yapması ile ventriküller 80-160 atım/dakika aralıklarla tamamen düzensiz atımlar oluşturur). P dalgası hiç görülmez, QRS dalgası normaldir fakat düzensiz aralıklarla seyrederek (22, 29).

2.5.5. Ventriküler Fibrilasyon

Ventriküler fibrilasyon ani kardiyak ölümlerin önemli bir nedenidir ve aritmilerin en tehlikeli türüdür. Ventriküler fibrilasyonu genellikle ventriküler taşikardi izler. Ayırt edilemeyen QRS kompleksleri ve düzensiz fibrilasyon dalgaları içerir. Kalp debisi yoktur. Kalp sesi duyulmaz. Acil müdahale edilmezse ölüm ile sonuçlanır (22,23).

2.5.6. Ventriküler Taşikardi

Üç veya daha fazla ardarda gelen ventriküler erken vuru ventriküler taşikardi olarak adlandırılır. Genellikle hızı 160-240 atım/dakikadır. Ventrikül miyokardiyumunun depolarizasyonu yavaş olduğu için kasta kasa iletim şeklinde görülür. Bu nedenle QRS dalgası geniş ve ritim düzensizdir. Genellikle P dalgaları yoktur. Fakat bazen P dalgaları görülürse de bunların QRS kompleksleriyle bağlantıları yoktur (22,23).

2.5.7. Prematüre Atrial Atımlar

Normal bir kasılma öncesinde beklenmeyen erken bir kasılma gerçekleşir. Bunun sebebi sinüs düğümü dışında başka bir noktadan impulsun oluşup gelmesidir. İmpulsun kaynağı atriyumlardır. Bu taşikardi türünde EKG' de normal bir QRS kompleksi görülürken P dalgasının şekli normalden farklıdır (22, 23).

2.5.8. Prematüre Ventriküler Atımlar

Ventriküler erken kasılmanın kaynağı yine ventriküllerden doğmaktadır. Önünde bir P dalgası yoktur. Fakat erken geniş bir QRS kompleksi oluşur. Kalpte meydana gelen aritmilerin hayat standartlarını düşürmemesi ve hastalıkların ölümle sonuçlanmaması için anti-aritmik ilaçlarla tedavi uygulanmaktadır (22, 23).

2.6. Anti-Aritmik İlaçlar ve Sınıflandırılması

Kalpte meydana gelen ritim bozukluklarının önlenmesi, ortadan kaldırılması ya da kontrol altına alınması amacıyla kullanılan ilaçlardır. Anti-aritmik ilaçların sınıflandırılması Vaughan Williams tarafından oluşturulmuştur. Anti-aritmik ilaçlar genel olarak dört sınıfta incelenirler (30). Bu sınıflamaya göre anti-aritmik ilaçların özellikleri aşağıda verilmiştir:

2.6.1. Sınıf I Anti-aritmikler

Sınıf I anti-aritmik ilaçlar, kalp hücrelerinin aksiyon fazının Faz 0' ının maksimum hızını düşürmekte ve aksiyon potansiyelinin amplitüdünü azaltmaktadırlar. İlacın etkisinden ötürü repolarizasyon süresi uzayacağından refraktör periyod da uzar. Sınıf I ilaçlar SA düğüm ve diğer düğüm hücreleri gibi yavaş yanıt veren ve Na⁺ yerine Ca⁺² aracılığı ile depolarize olan hücrelerin otomatisitesine pek etki etmemektedirler. Hızlı yanıt veren Na⁺ aracılığı ile depolarize olan hücrelerden kaynaklanan anormal otomatisiteyi seçici olarak baskırlar. Sınıf I ilaçların bir diğer ortak özelliği de terapötik dozdan daha yüksek dozlarda alındığında ise sinirler üzerinde lokal anestezi etki yapmalarıdır. Ayrıca kalbin kontraktıl gücünü deprese etmektedirler (5, 22, 6).

Sınıf I anti-aritmik ilaçlar aksiyon potansiyeli oluşumu sırasında 0. Fazı uzatırlar ve Na⁺ kanallarını bloke etme derecelerine göre üç ayrı gruba ayrılırlar:

Sınıf I-a anti-aritmikler: Aksiyon potansiyelinin Faz 0' ını orta derecede baskırlar. Ayrıca repolarizasyon fazını dolayısıyla da aksiyon potansiyelinin süresini uzatırlar. Kinidin, prokanamid bu gruba dahil olan ilaçlardan bazılarıdır (28, 31).

Sınıf I-b Anti-aritmikler: Aksiyon potansiyelinin Faz 0' ını minimal derecede baskırlar. Bunun yanında repolarizasyon süresini de kısaltırlar. Lidokain, meksiletin bu grubun içindeki ilaçlardır (28, 31).

Sınıf I-c Anti-aritmikler: Belirgin bir şekilde Faz 0' ı baskırlar. Fakat repolarizasyon üzerine etkileri yok denecek kadar azdır. Flekainid ve enkainid bu gruba örnek ilaçlardandır (31).

2.6.2. Sınıf II Anti-aritmikler

Etkilerini beta adrenerjik blokaj yoluyla gösterirler. Bu grubun ilaçlarına örnek olarak propranolol, asetobutalol gösterilebilir (32).

2.6.3. Sınıf III Anti-aritmikler

Hücre dışına açılan K⁺ kanallarını bloke ederek ya da içeri açılan Na⁺ kanallarının çalışmasını kolaylaştırarak repolarizasyon süresini uzatırlar. Bu grubun ilaçları, Faz 0' a

etki etmeden hızlı hücrelerde (Purkinje lifleri ve ventriküler miyokard hücrelerinde), aksiyon potansiyelinin devam süresini repolarizasyon fazını (faz III) yavaşlatarak gerçekleştirirler. Na⁺ kanallarını etkilemeden, QRS kompleksini çok az uzatabilirler. Bu sınıfa ait ilaçların bazıları diğer anti-aritmik ilaç tedavilerine yanıt vermeyen ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi hastalıkların tedavisinde ilk sırada kullanılan ilaçlardır. Bu olumlu etkilerinin yanında proaritmilere ve Torsades De Pointes' e sebep olma gibi önemli olumsuz etkileri de vardır. Amiodaron ve D-Sotalol bu grubun ilaçlarındandır (6, 28, 31, 32).

2.6.4. Sınıf IV Anti-aritmikler

SA ve AV düğümü de içeren dokularda hücre içerisine açılan yavaş Ca⁺² kanallarını bloke ederek etkisini gösterir. Verapamil ve diltizem bu grubun ilaçlarındandır (5).

Tablo 2.6.' da Vaughan Williams' a göre özet olarak anti-aritmik ilaçların sınıflandırılması ve sık kullanılan preparatlar verilmektedir: Vaughan Williams' ın sınıflandırılması anti-aritmik ilaçlar için kısıtlı kalmış bir sınıflandırmadır (3, 33, 34). Çünkü:

- a) Sınıf I ve IV ilaçlar iyon kanallarını bloke etmelerine, sınıf II ilaçlar reseptörleri bloke etmelerine ve sınıf III ilaçlar ise oluşturdukları elektrofizyolojik değişikliklere göre sınıflandırılmıştır.
- b) Bazı ilaçlar birden fazla sınıfın özelliklerini taşımaktadır (Amiodaron vb.).
- c) Bu sistem anti-aritmik ilaçları kanalların veya reseptörlerin blokajına göre tanımlamıştır. Fakat bazı kanalların veya reseptörlerin anti-aritmik ilaçlar tarafından aktif hale geçme olasılığını göz ardı etmiştir (34, 35).
- d) Bu sınıflandırma, tam bir sınıflandırma olarak nitelendirilemez. Çünkü günümüzde aritmi tedavisinde klinikte kullanılan bazı ilaçlar (kolinerji kagonistler, digitaller) bu sınıflandırmanın dışında kalmaktadır (34,35).
- e) Sicilian Gambit sınıflandırma sistemi ikinci bir sınıflandırma sistemi olarak kullanılmaktadır. Sicilian Gambit sınıflandırma sistemini oluştururken, Vaughan Williams' dan farklı olarak ilaçların elektrofizyolojik etkilerinin yanında iyon kanalları, reseptörler (alfa, beta, muskarinik ve purinerjik kardiyak reseptörler),

iyon pompaları ve bunlara ek olarak da klinik açıdan önemli parametreleri (kalp hızı, kalbin ileti sistemi vb.) göz önünde bulundurmıştır. Bu sayede ilaçların hücrenel, dokusal ve organsal bazda etkilerinin değerlendirilmeleri yapılmıştır. Yapılan bu değerlendirmede, Vaughan Williams sınıflandırmasında yerleştirilemeyen ilaçlar bu sınıflandırmaya alınmıştır ve bazı ilaçların birden fazla sınıfın özelliklerini göstermesi bu tabloda belirtilmiştir. Sicilian Gambit sınıflandırma tablosunda soldaki ilk kolonda ilaçların isimleri, en üst satırda ise

Sınıflar	Etki Mekanizmaları	İlaçlar
I-a	Na ⁺ kanal blokajı, repolarizasyonu uzatma	prokainamid, kinidin
I-b	Na ⁺ kanal blokajı, repolarizasyonu kısaltma	lidokain, meksiletin
I-c	Na ⁺ kanal blokajı, repolarizasyonu değiştirmez	flekainid, propafenon
II	Beta adreno reseptör antagonistisi	esmolol, metoprolol
III	Belirgin repolarizasyon uzaması	amiodaron, D- sotalol
IV	Ca ⁺ kanal blokajı	verapamil, diltizem

Tablo 2.6. Vaughan Williams sınıflandırmasına göre anti-aritmik ilaçların etki mekanizmaları ve ilaç örnekleri ilaçların değerlendirmeye alınacağı parametreleri gösterilmektedir. İki boyutlu bir değerlendirme tablosudur (3, 33, 34).

2.7. Tez Çalışmasında Etkileri Araştırılan Anti-aritmik İlaçlar Hakkında Genel Bilgi

2.7.1. Kinidin Farmakolojik Özellikleri

Kinidin, bir alkaloiddir ve kınakına ağacının (*Cinchona officinalis*) kabuklarından elde edilir. Kininin d izomeridir (5).

Kinidin sülfat ve glukonat şekliyle oral alındığında iyi emilir. Kinidin glukonat tuzu şeklinde intramusküler olarak da kullanılabilir. Karaciğerde metabolize olur ve böbrekler yoluyla vücuttan atılır (5, 28, 32).

Kinidin otomatisme özelliğine sahip hücrelerde diyastolik depolarizasyon hızını azaltır. İstirahat potansiyeli düzeyini etkilemez. Ancak eşik potansiyelini yükseltir ve bu sebeple negatif kronotropiye (kalbin ritmik ve düzenli bir biçimde çalışmasını sağlayan otomatik impulsların azalmasına) sebep olur. Ancak anti-kolinerjik vasıflı dolaylı etkisiyle SA düğüm üzerindeki vagal tonusu azaltır ve negatif kronotropiye ters yönde çalışır (5, 28, 32).

Kinidin hızlı Na^+ kanallarını kısmen bloke eder ve atrial, ventriküler ve Purkinje liflerinde faz 0 sırasında depolarizasyonun hızını belirgin şekilde azaltarak etki gösterir. Böylece bütün bu dokularda iletim hızı azalır ve efektif refraktör periyod artar. Bu etkiler kinidine lokal anesteziyelere benzer etki gösterme özelliği sağlamıştır. Bu etkilerin sonucunda dolaylı olarak kalpte impuls ileti hızı düşer (5, 28, 32).

Miyokard hücrelerinde Faz III' e etki ederek repolarizasyonu uzatır. Bu sebeple aksiyon potansiyeli ve QTc (kalp hızına göre düzeltilmiş QT) mesafesini uzatır. Kinidin yüksek dozda uygulandığında SA düğümüne etkisi anti-kolinerjik yönde olur ve bu etki bradikardiye yol açar. Kinidin, His demeti ve Purkinje liflerindeki iletimi deprese eder. Bu sebeple QRS kompleksinde gecikmeye neden olur. Repolarizasyonda gecikmeye bağlı olarak QT intervalinde uzama ve T dalgasında değişiklik gözlenmektedir. Kinidin kullanımında PR intervalindeki uzama, ilacın AV iletimi ve AV sistemindeki refraktör periyod üzerine olan direkt etkisi nedeniyledir (5, 28).

Kinidin, damar düz kas tonusunu kısmen alfa reseptör blokajı yoluyla deprese eder ve bunun sonucunda periferik damar direncinin azalmasına neden olabilir (28).

2.7.2. Sotalol Farmakolojik Özellikleri

Sotalolün, l ve d olmak üzere iki adet izomeri vardır. Sotalolün d-izomeri spesifik olmayan beta bloker özelliğinden dolayı (sınıf II) aksiyon potansiyelinin süresini uzatır ve etkili bir anti-aritmik ilaç olarak kullanılır. Supraventriküler ve ventriküler aritmi tedavilerinde kullanılır. Aynı zamanda her iki sotalol izomeri de sınıf III anti-aritmik ilaç özelliği gösterir. Bu özelliği hızlı doğrultucu ve içe yönelik doğrultucu K^+ akımlarını azaltarak repolarizasyonu uzatarak gerçekleştirirler. Bu işlevi gerçekleştirirken Sınıf Ia ve Sınıf Ic ilaçlar gibi miyokard içindeki iletimi bozmazlar. Bu yüzden sınıf I ilaçlara karşı üstünlüğü vardır (5, 28).

D-Sotalol beta-bloker özelliği ile SA düğüm ve AV düğümdeki iletimi yavaşlatırken, sınıf III etkisiyle atriyum, AV düğüm, aksesuar AV yolak, ventrikül, miyokard ve Purkinje hücrelerinde repolarizasyonu da yavaşlatır ve refraktör periyodu uzatır (5).

2.7.3. Amiodaron Farmakolojik Özellikleri

Amiodaron, benzofuran türevi iyotlu bir ilaçtır ve yapısı tiroksine benzemektedir. Amiodaron, kalp üzerine etkileri geniş spektrumlu olan bir anti-aritmiktir. Birçok taşiaritmi tipinin tedavisinde kullanılabilir. Amiodaron ventriküler ve atriyal kasta aksiyon potansiyeli süresini ve efektif refraktör periyodunu uzatır. Bu etkiyi dışa yönelik doğrultucu K^+ akımını bloke ederek ve ATP' ye duyarlı K^+ kanallarının açılmasını engelleyerek gösterir. PR intervalini, QRS kompleksi süresini ve QT intervalini uzatır. Yarışmasız antagonizmayla hem alfa hem de beta reseptörleri bloke ederek, tüm damar yataklarında koronerlerde vazodilasyon yapar (5, 28, 30).

Sınıf III anti-aritmikler içerisinde sayılmasının yanında yüksek doz alındığında Sınıf I anti-aritmiklere benzer etkiler göstererek Na^+ kanallarını (Faz 0' 1) kısmen inhibe edebilmektedir. Aynı zamanda Sınıf IV ilaçlar gibi yavaş Ca^+ kanallarını kısmen blok edebilmektedir. Amiodaron, parenteral (ilaç veya serumların ağız yolu ile değil damar yolu, adale içi gibi yollarla verilmesi) verildiğinde vazodilatör etki yaratarak kan basıncını düşürebilmektedir (5, 28).

Prematüre ventriküler atışlara ve süresiz ventriküler taşikardilere karşı en etkili dört ilaçtan biridir (5).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Deney Hayvanları ve Anestezi:

Bu tez çalışmasında, Celal Bayar Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilen 4-5 aylık, 25-35 gr ağırlığında 50 adet Swiss Albino cinsi dişi fare kullanıldı. Hayvanlar deney sabahına kadar 20 °C sıcaklıkta ve 12+12 saatlik biyolojik aydınlık karanlık döngüsüne göre bakıldı. Her hayvan deneyden 1-2 saat öncesine kadar besin ve suya ulaşabilecekleri kafeslerde tutuldu.

Deney öncesinde tüm hayvanlar tek tek tartılıp, ilaç ve anestezi madde dozları her bir hayvan için ayrı ayrı hesaplandı. EKG kayıtlarının alınması esnasında kayıtları olumsuz yönde etkileyen faktörleri en aza indirmek için hayvanların hareketsiz kalması amaçlandı. Bu sebeple 10 mg/ml toz Na-Pentobarbital, her deney için taze olacak şekilde, distile suda çözülerek hazırlandı. İlaç hazırlandıktan sonra muhakkak bir saat oda sıcaklığında bekletildi. Sonrasında hayvanlara intra-peritoneal enjeksiyon yöntemiyle 50-60 mg/kg dozunda verildi. Anesteziye girmeleri için 10 dakika beklendi. Gerekli anestezinin sağlanıp sağlanmadığı pedal ağrı reflekslerine bakılarak kontrol edildi. Anestezi edilmiş fareler anti-aritmik ilaçlar denenmek üzere beş gruba ayrıldı:

- 1) Kontrol (SF) grubu
- 2) Amiodaron grubu
- 3) D-Sotalol grubu
- 4) Alkol (kontrol) grubu
- 5) Kinidin grubu.

3.2. Anti-aritmik İlaçların Hazırlanması ve Dozları:

3.2.1. Amiodaron Preperasyonu

150 mg/3 ml stoktan 1 ml alındı ve 9 ml distile su ile dilüe edildi. Dilüe edilen ilaçtan, amiodaron grubundaki her hayvana kilosu baz alınarak 50 mg/kg oranında intraperitoneal yolla verildi.

3.2.2. D-Sotalol Preperasyonu

Tablet şeklinde temin edilen D-Sotalol dövülerek toz haline getirildi. 20 mg toz D-Sotalol 20 ml distile suda çözülerek %100 lük çözelti hazırlandı. Beşer dakika aralıklarla bir saat boyunca vorteksenerek tamamının çözünmesi sağlandı. Tüm ilacın çözünmesinin ardından bu çözülden 0.2 ml alındı ve üzeri 2 ml ye distile su ile tamamlanarak D-Sotalol grubundaki 10 hayvana dozu 2 mg/kg olacak şekilde intraperitoneal yolla enjekte edildi.

3.2.3. Kinidin Preperasyonu

Kinidinin 1 gramı 36 ml % 100' lük etanol içerisinde tam olarak çözünebilmektedir. Bu yüzden 125 mg toz haldeki kinidini 4.5 ml % 100' lük etil alkol içerisinde tam olarak çözdürüldü. Üzerine 4.5 ml daha aynı yüzdede alkol eklenerek 2 kat dilüe edildi. Alkolün hayvanda yaratacağı irritasyonu azaltmak için çözeltinin üzerine koyulan alkol miktarında (9 ml) su ilave edildi, alkolün irrite edici etkisi 1/1 oranında kırılmış oldu ve bu işlem gerçekleştirilirken ilaç vorteksenerek tam anlamıyla çözünüp çözünmediği kontrol edildi. Tam çözünme gerçekleştikten sonra 50 mg/kg oranında kinidin grubu hayvanlarına intraperitoneal yolla enjekte edildi.

Alkol (kontrol) grubu, Kinidin hazırlanmasında alkol çözücü olarak kullanıldığından Kinidin için özel kontrol grubu oluşturuldu. Kinidinin çözücü olarak kullanılan 9 ml su/ 9 ml alkol karışımından bu grubu kiloları oranında intraperitoneal enjeksiyon yöntemiyle verildi.

Kontrol grubunda bulunan 10 hayvana, diğer gruplardaki hayvanların vücuduna verilen sıvı miktarının etkisinin yok sayılması açısından verilen sıvı miktarlarının ortalaması alınarak kontrol grubu hayvanlarına da serum fizyolojik enjekte edilmiştir.

3.3. EKG Kaydı ve EKG Bulgularının Elde Edilmesi

Çalışmaya alınan farelerin ön ve arka bacaklarında elektrotların yerleştirileceği yerler olan dirsek eklemının üst kısımları belirlendi. Bipolar ekstremite derivasyonuna uygun olarak fareler karanlık ve sessiz laboratuvar şartlarında sırt üstü yatış pozisyonunda, vücut ısılarının belli aralıkta kalması için alttan ısıtmalı tabla üzerine yatırıldı.

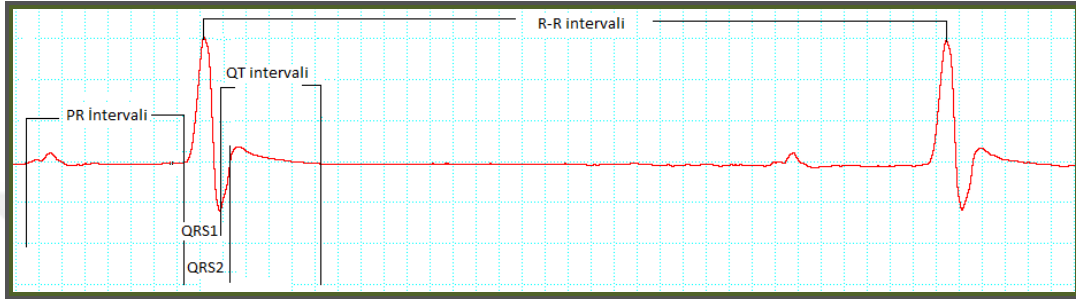
EKG kayıtları Powerlab/sp8 ADInstruments (Australia) biyokayıt cihazı ile alındı. Bu cihaza uygun Chart5 bilgisayar programı kullanıldı. Akapunktur iğnelerinden yapılmış EKG elektrotları, deri altına uç kısmı girecek şekilde ön bacaklar dirsek eklemının, arka bacak ise diz eklemının biraz üzerinde olacak şekilde yerleştirildi. Elektrokardiyogramlar yazdırılırken elektrokardiyografin hızı 4k (4000 örnekleme hızı)/sn ve amplitüdü ise 2 mV olarak ayarlandı. Bipolar ekstremite derivasyonlarından DII derivasyonu ile yazdırıldı. Kayıtlar pre-drug (ilaç öncesi) 5 dk. ve post-drug (ilaç sonrası) 25 dk. olmak üzere toplamda 30dk.olacak şekilde alındı. 5 dk. ilaçsız kaydın ardından her grubun kendine ait anti-aritmik ilacı intraperitoneal olarak verildi ve kayda 25 dk.daha devam edildi.

Farelerin QRS komplekslerinin ve T dalgalarının analogik görüntüsü insandan çok farklı iç içe geçmiş olduğundan yani tam geçiş noktası belirlenemediğinden (36) bu nokta iki farklı şekilde tanımlandı: “S” dalgasının ucu alındığında “QRS1”, izoelektrik hatta “T” dalgasının başlangıç noktası alındığında “QRS2” tanımlaması yapıldı. (QRS1 ve QRS2 Bkz Şekil 3.3). Tıpkı QRS1 kompleksinin belirsizliğinde olduğu gibi QT intervalinin hesaplanmasında da aynı sorun ortaya çıkmaktadır. Bu sebeple belirgin olan bir nokta yani QRS kompleksinin S noktası QT intervalinin başlangıcı olarak kabul edilmiştir ve hesaplamalarda QT intervali S dalgasından başlayarak T dalgasının sonuna kadar olan mesafeyi kapsamaktadır (36).

Kaydedilen elektrokardiyogramların dalga şekilleri incelenerek EKG kaydının her 5. dakikasının son 5 dalgası alınarak RR, PR, QT ve QTc intervalleri, QRS1, QRS2 kompleksleri hesaplandı. QTc hesaplanırken Bazett’ in düzeltme formülü kullanıldı.

QTc değerleri, ortalama QT intervalinin, ortalama RR intervalinin kareköküne bölünmesiyle elde edildi.

$$QTc \text{ (Bazett)} = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$$



Şekil. 3.3. EKG intervallerinin llmesi “EKG Bulguları”

3.4. İstatistiksel Analizler:

Bu alıŐmada, Amiodaron, D-Sotalol ve Kinidin uygulaması öncesindeki değerler ile (ilk 5 dk.) her grubun kendine ait ilaçlarının verilmesi ardından alınan kayıtların ilaç sonrası 5., 10., 15., 20. ve 25. dakikalardaki değerler arasındaki istatistiksel farklar “GRAPHPAD-INSTAT Software” paket programı kullanılarak “paired” *t*-testi ile $p < 0.05$ önemlilik derecesine göre karŐılaŐtırıldı.

4. BULGULAR

Tablo 4.1.' de kontrol grubunda ve ilaç gruplarında ölçülen PR intervali sonuçları ve istatistiksel değerlendirmeleri toplu olarak verilmektedir.

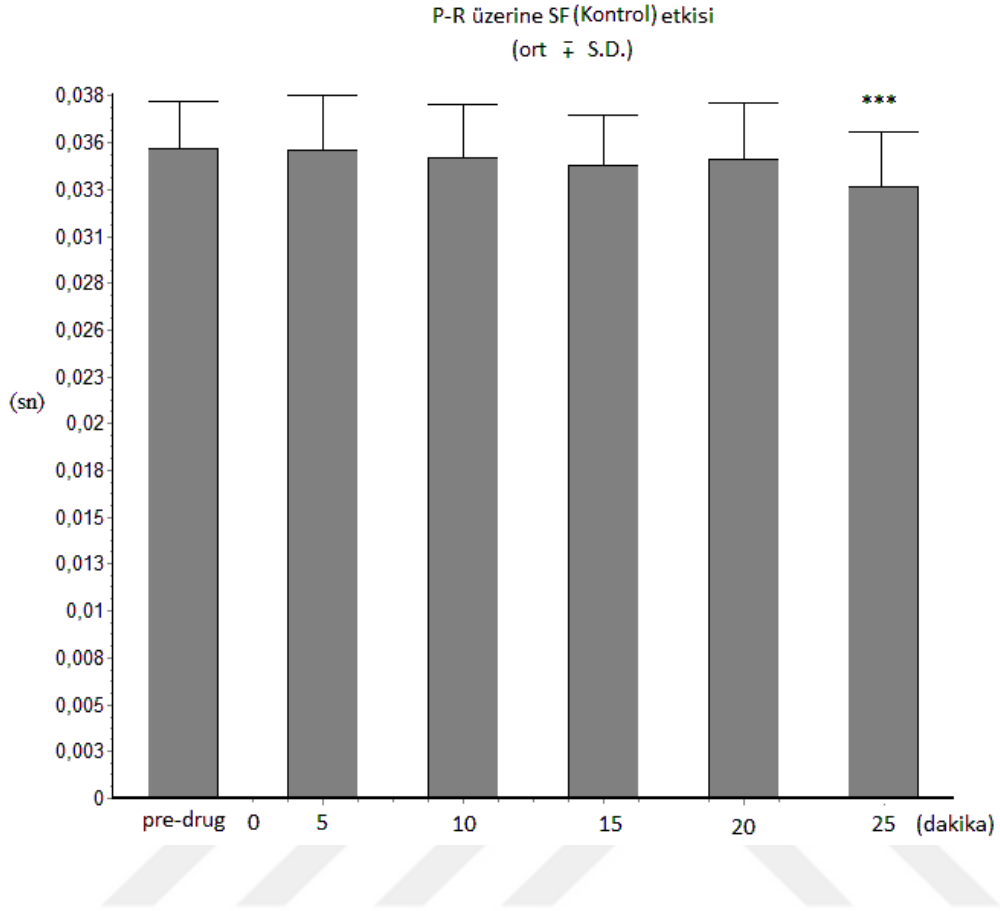
Tablo.4.1. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “PR” intervali üzerine etkileri

	PRE- DRUG Ort±SD (sn)	POST-DRUG				
		5. dk. Ort±SD (sn)	10. dk. Ort±SD (sn)	15. dk. Ort±SD (sn)	20. dk. Ort±SD (sn)	25. dk. Ort±SD (sn)
SF (Kontrol)	0.03551 ±0.00263	0.03546 ±0.00298 n.s.	0.03499 ±0.00295 n.s.	0.03461 ±0.00277 n.s.	0.03491 ±0.00312 n.s.	0.03348 ±0.00299 p<0.001
Amiodaron	0.03347 ±0.00429	0.03259 ±0.00326 n.s.	0.03159 ±0.00391 p<0.05	0.03126 ±0.00356 p<0.01	0.03109 ±0.00357 p<0.001	0.03088 ±0.00380 p<0.001
D-Sotalol	0.03236 ±0.00235	0.03248 ±0.00310 n.s.	0.03213 ±0.00315 n.s.	0.03187 ±0.00299 n.s.	0.03157 ±0.00286 n.s.	0.03141 ±0.00275 p<0.05
Kinidin	0.03261 ±0.00189	0.03507 ±0.00239 p<0.001	0.03506 ±0.00249 p<0.001	0.03590 ±0.00300 p<0.001	0.03575 ±0.00333 p<0.001	0.03619 ±0.00285 p<0.001
Alkol (Kontrol)	0.03390 ±0.00180	0.03302 ±0.00158 n.s.	0.03241 ±0.00193 p<0.01	0.03204 ±0.00174 p<0.001	0.03199 ±0.00161 p<0.001	0.03166 ±0.00203 p<0.001

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

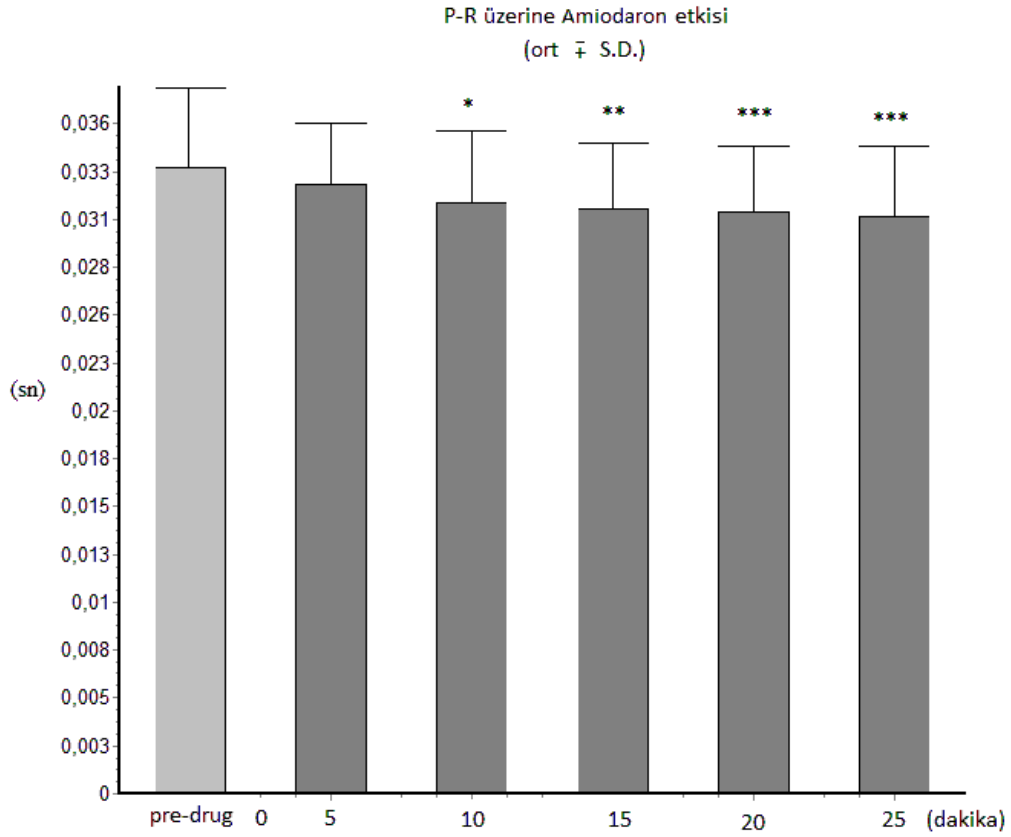
n.s.: İstatistiksel anlamsız fark,

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



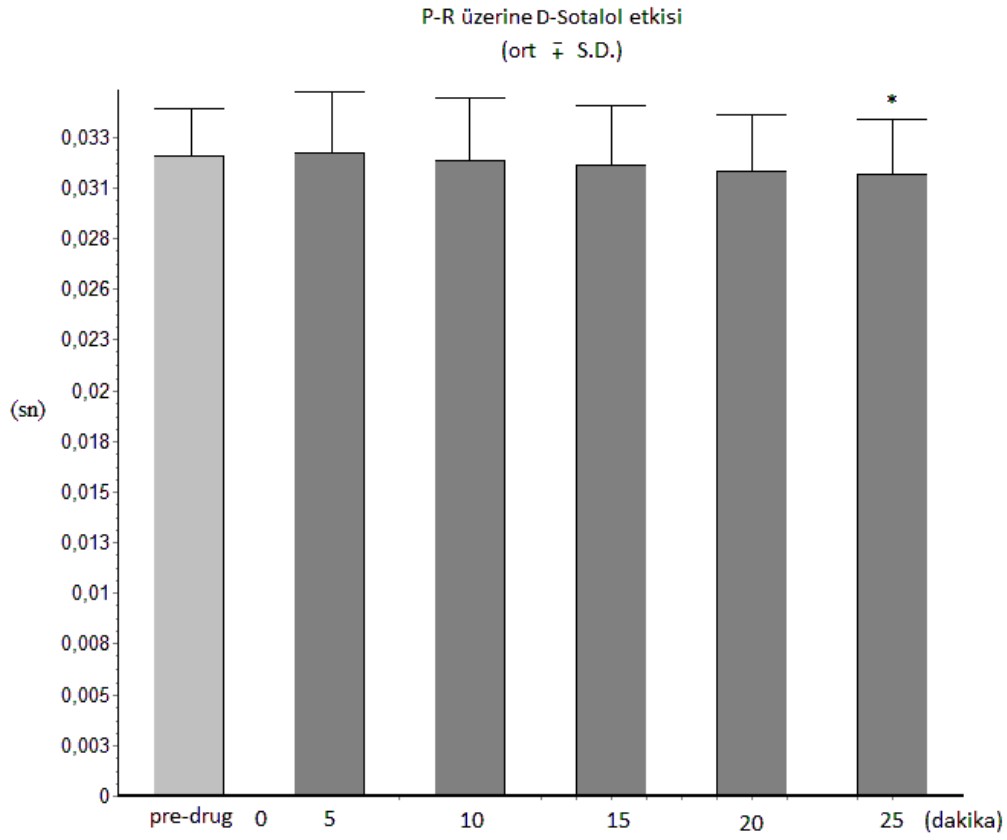
Şekil 4.1.1. Kontrol grubunda PR intervalinin SF injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.1.1.' de görüldüğü gibi, SF (kontrol) grubunda pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, SF injeksiyonundan sonra PR intervali süresinde çok küçük bir kısalma gözlemlendi. Post-drug 5., 10., 15. ve 20.dakikalarda PR intervali süresinde istatistiksel anlamlı bir kısalma görülmedi. Post drug 25. dakikadan itibaren ise PR intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak kısalma saptandı ($p < 0.001$).



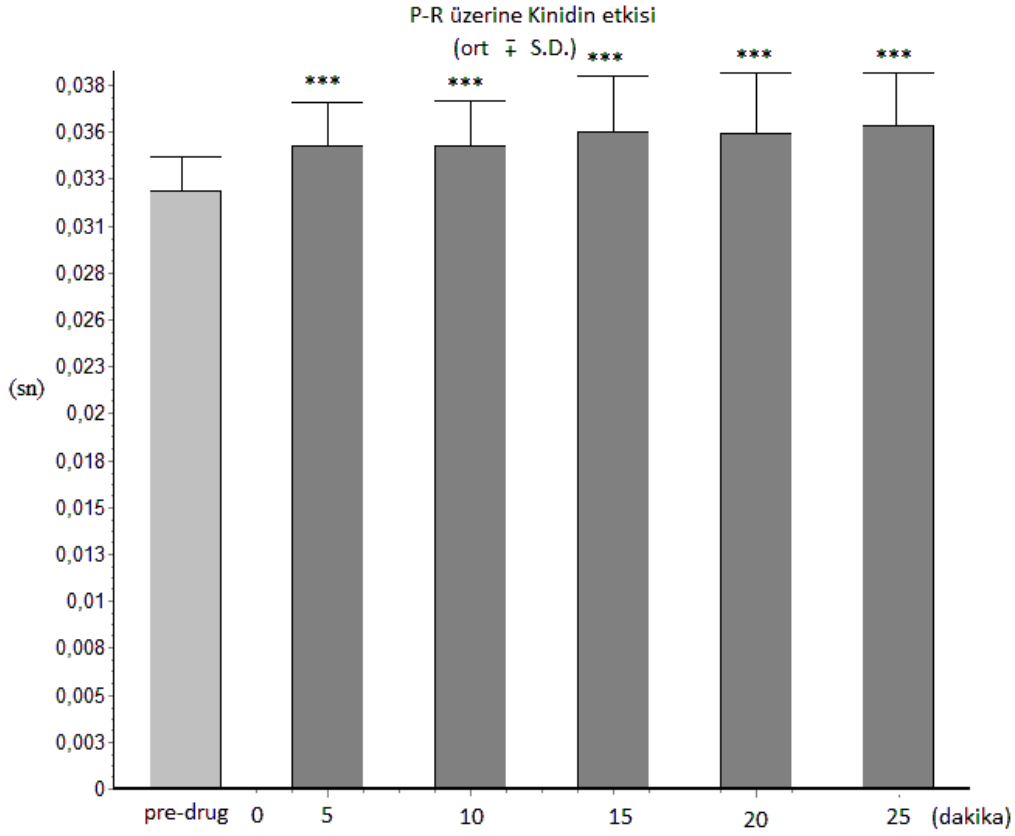
Şekil 4.1.2. Amiodaron grubunda PR intervalinin injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.1.2.' de gösterildiği gibi Amiodaron grubunda pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Amiodaron injeksiyonundan sonra genel olarak PR intervali süresinde kısalma gözlemlendi. PR intervali süresinde post-drug 10. dakikadan itibaren giderek artan ve 25. dakikaya gelindiğinde maksimuma ulaşan istatistiksel olarak anlamlı kısalma saptandı ($p < 0.001$).



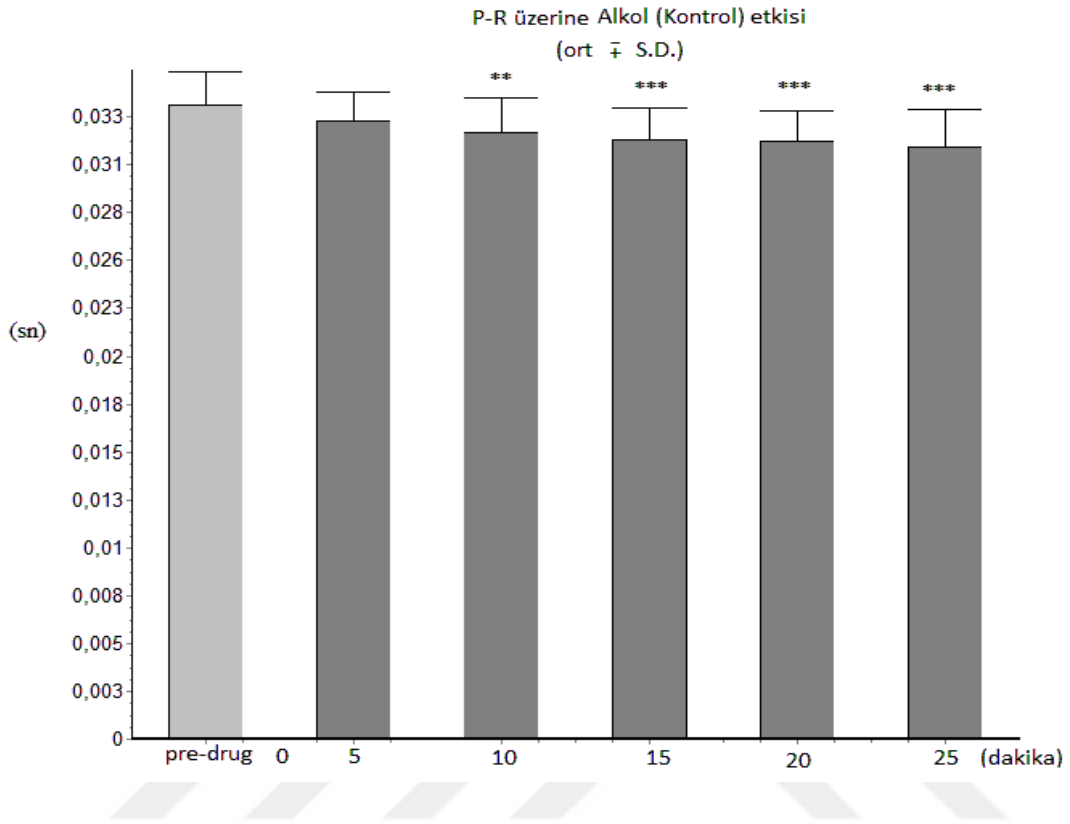
Şekil 4.1.3. PR intervalinin D-Sotalol injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.

D-Sotalol grubunda (Şekil 4.1.3) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, pre-drug ile post-drug değerlerinde 20. Dakikaya kadar anlamlı bir değişim gözlenmedi. Post drug 25. dakikadan itibaren ise PR intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak kısalma saptandı ($p < 0.05$).



Şekil 4.1.4. PR intervalinin Kinidin injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.

Kinidin grubunda (Şekil 4.1.4) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Kinidin injeksiyonundan sonra genel olarak PR intervali süresinde oldukça belirgin bir uzama gözlemlendi. PR intervali süresinde 5. dakikadan itibaren 25. dakika değerleri de dahil istatistiksel açıdan oldukça anlamlı uzama saptandı ($p < 0.001$).



Şekil 4.1.5. Alkol (Kontrol) grubunda PR intervalinin zamana bağlı değişimi.

Şekil 4.1.5' de gösterildiği gibi, Alkol (Kontrol) grubunda pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Alkol injeksiyonundan sonra genel olarak PR intervali süresinde kısalma gözlemlendi. Post-drug 10. dakikadan itibaren PR intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak kısalma saptandı ($p < 0.001$).

Tablo 4.2.' de kontrol grubunda ve ilaç gruplarında ölçülen QRS1 kompleksi süresi ve istatistiksel değerlendirmeleri toplu olarak verilmektedir.

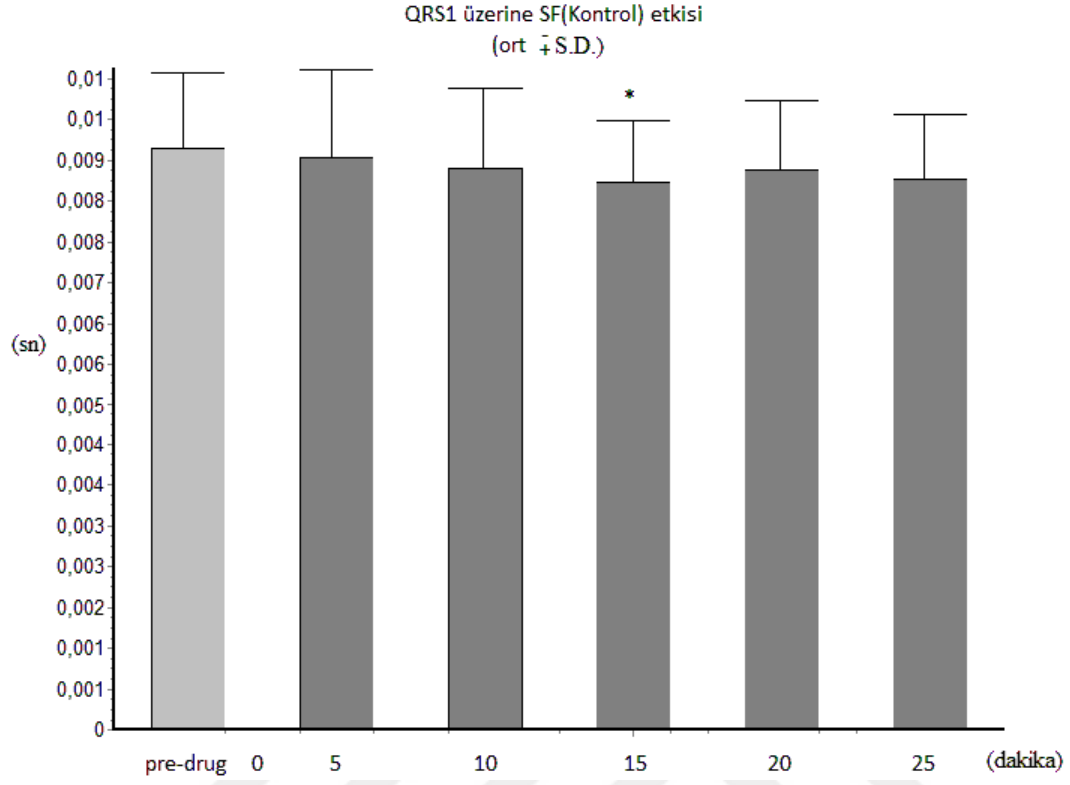
Tablo 4.2. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QRS1” kompleksi süresi üzerine etkileri.

	PRE- DRUG Ort±SD (sn)	POST-DRUG				
		5. dk. Ort±SD (sn)	10. dk. Ort±SD (sn)	15. dk. Ort±SD (sn)	20. dk. Ort±SD (sn)	25. dk. Ort±SD (sn)
SF (Kontrol)	0.00915 ±0.00120	0.00901 ±0.00138 n.s.	0.00884 ±0.00124 n.s.	0.00862 ±0.00096 p<0.05	0.00881 ±0.00109 n.s.	0.00866 ±0.00102 n.s.
Amiodaron	0.00955 ±0.00098	0.00936 ±0.00087 n.s.	0.00903 ±0.00092 n.s.	0.00884 ±0.00081 p<0.01	0.00871 ±0.00082 p<0.001	0.00884 ±0.00066 p<0.01
D-Sotalol	0.00963± 0.00079	0.00968 ±0.00057 n.s.	0.00949 ±0.00057 n.s.	0.00934 ±0.00061 n.s.	0.00941 ±0.00065 n.s.	0.00934 ±0.00066 n.s.
Kinidin	0.00893 ±0.00125	0.00991 ±0.00124 p<0.01	0.00981 ±0.00096 p<0.01	0.01006 ±0.00123 p<0.001	0.01016 ±0.00120 p<0.001	0.01011 ±0.00092 p<0.001
Alkol (Kontrol)	0.00954 ±0.00103	0.00944 ±0.00060 n.s.	0.00914 ±0.00059 n.s.	0.00894 ±0.00075 p<0.05	0.00913 ±0.00100 n.s.	0.008800 ±0.00091 p<0.01

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

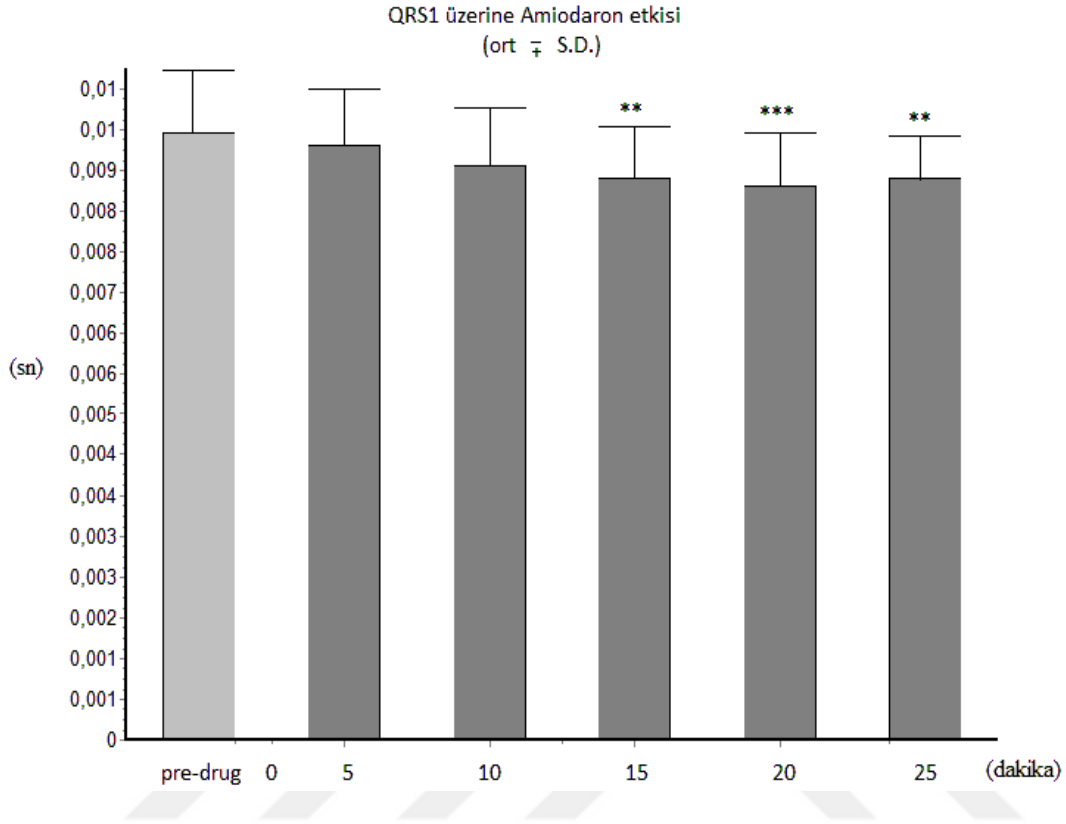
n.s.: İstatistiksel anlamsız fark,

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



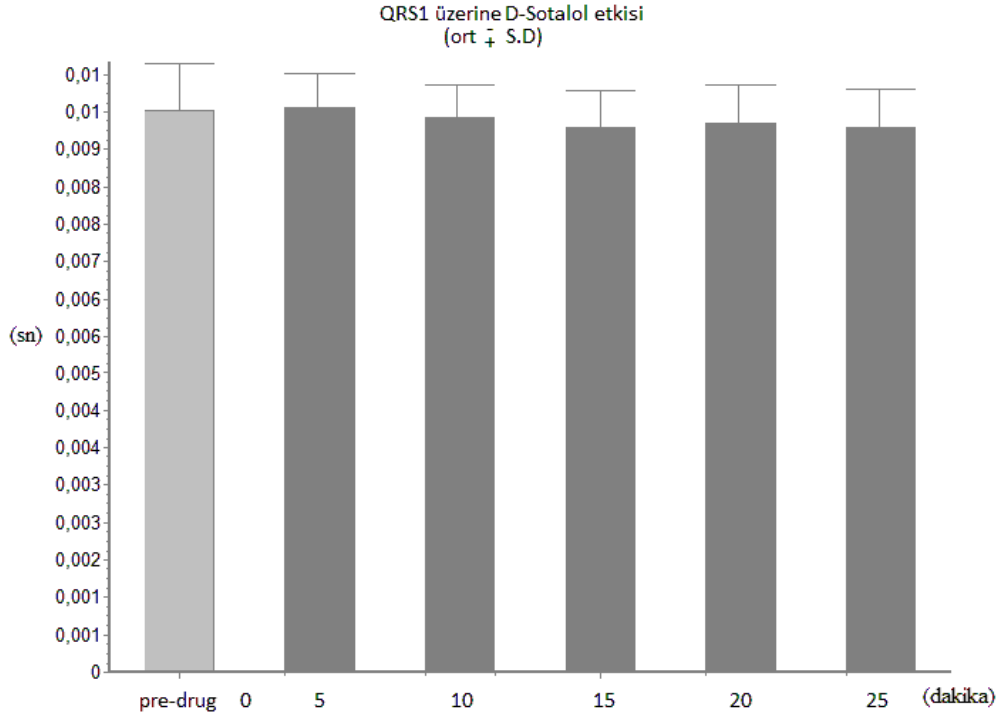
Şekil 4.2.1. Kontrol grubunda QRS1 kompleksi süresinin SF injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.

Şekil 4.2.1' de gösterildiği gibi, SF (kontrol) grubunda pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, SF injeksiyonundan sonra genel olarak QRS1 kompleksi süresinde kısalma eğilimi gözlemlendi, sadece post-drug 15. dakikada QRS1 kompleksi süresinde istatistiksel açıdan anlamlı kısalma saptandı ($p < 0.05$).



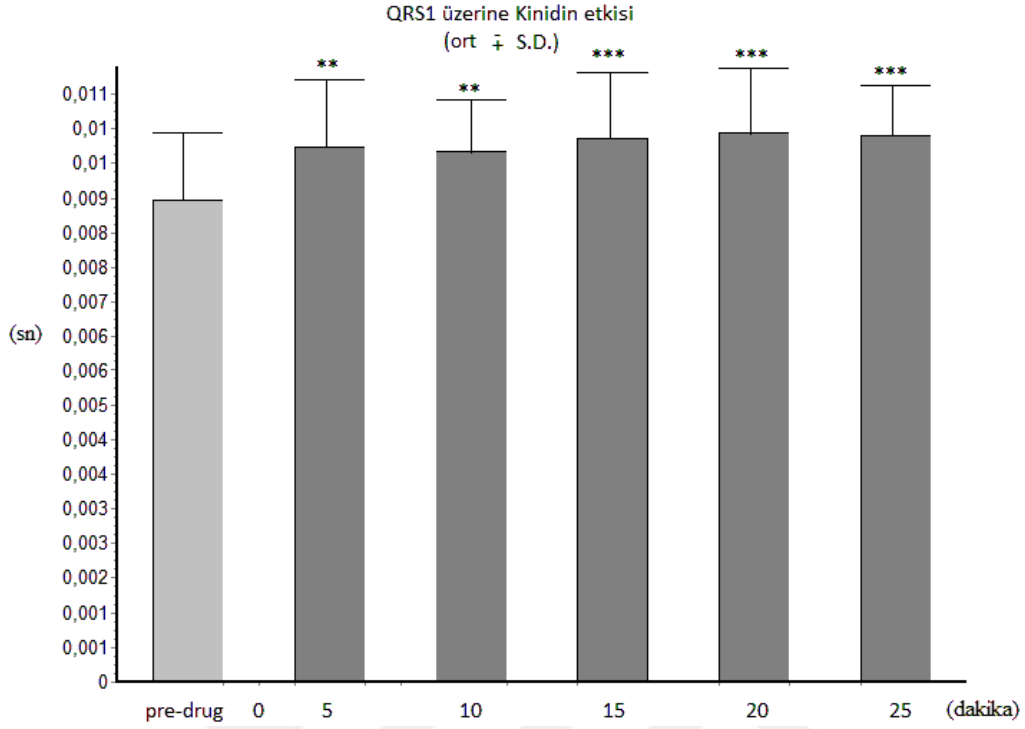
Şekil 4.2.2. Amiodaron grubunda QRS1 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Amiodaron grubunda (Şekil 4.2.2) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Amiodaron injeksiyonundan sonra QRS1 kompleksi süresinde kısalma gözlemlendi. Post-drug 15. dakikadan 25. Dakikanın sonuna kadar QRS1 kompleksi süresinde istatistiksel açıdan anlamlı kısalma saptandı ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$).



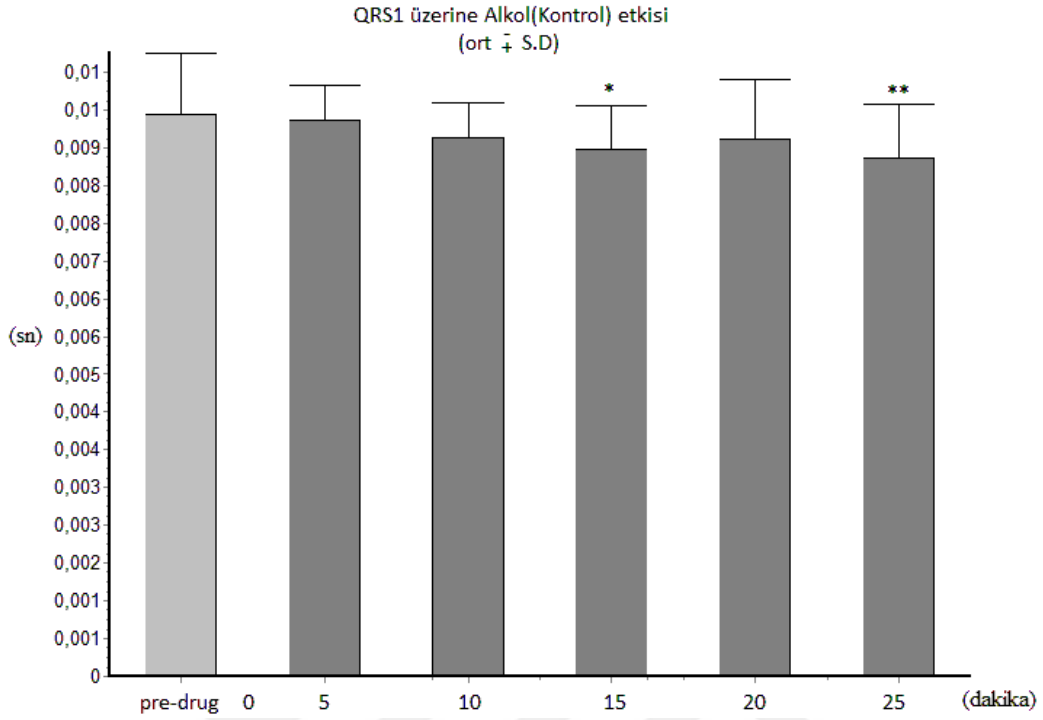
Şekil 4.2.3. D-Sotalol grubunda QRS1 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

D-Sotalol grubunda (Şekil 4.2.3) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, QRS1 süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim saptanmadı.



Şekil 4.2.4. QRS1 kompleksi süresinin Kinidin injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.

Kinidin grubunda (Şekil 4.2.4) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Kinidin injeksiyonundan sonra QRS1 kompleksi süresinde belirgin olarak uzama gözlemlendi. Post-drug 5. dakikadan itibaren 25. dakikanın sonuna kadar QRS1 kompleksi süresinde (sn) istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$).



Şekil 4.2.5. QRS1 kompleksi süresinin Alkol injeksiyonundan sonra zamana bağlı olarak değişimi.

Alkol injeksiyonunun yapıldığı kontrol grubunda (Şekil 4.2.5) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, QRS1 kompleksi süresinde (sn) iki noktada kısalma gözlemlendi: Post-drug 15. dakikada QRS1 kompleksi süresinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak kısalma saptandı ($p < 0.05$) ve yine Post-drug 25. dakikada QRS1 kompleksi süresinde anlamlı kısalma bulundu ($p < 0.01$).

Tablo 4.3.' de kontrol grubunda ve ilaç gruplarında ölçülen QRS2 kompleksi süresi ve istatistiksel değerlendirmeleri toplu olarak verilmektedir.

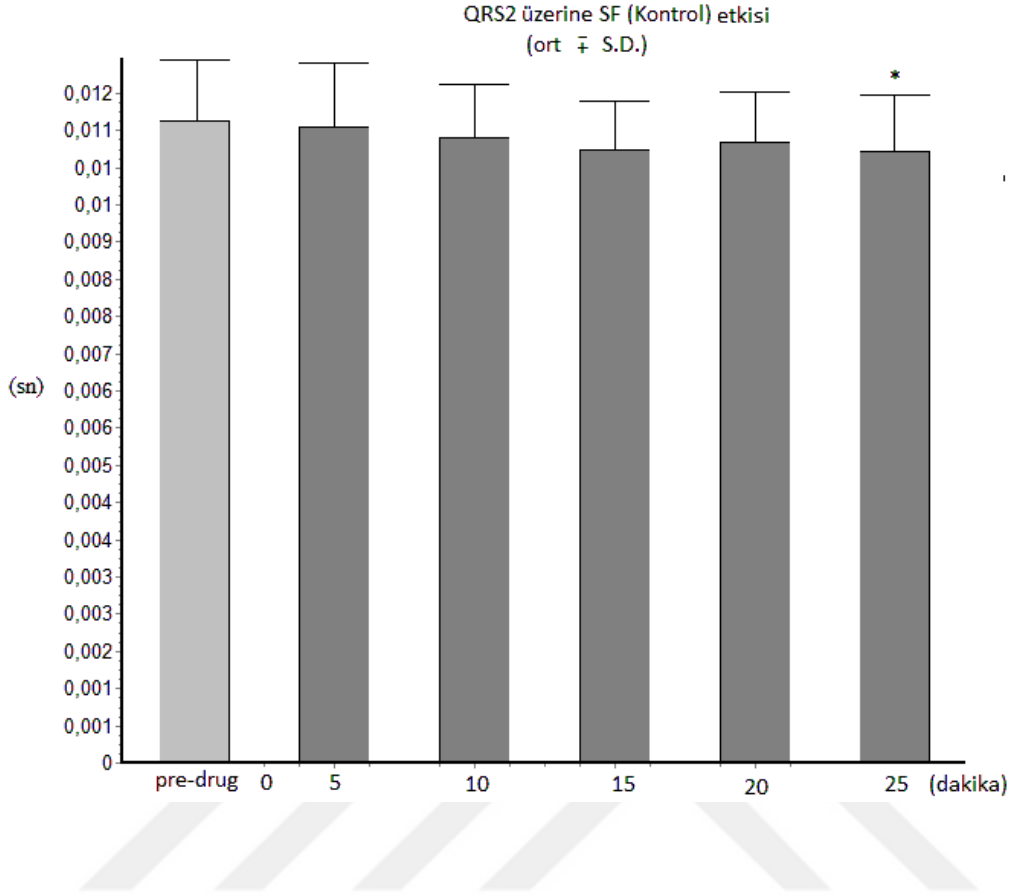
Tablo 4.3. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QRS2” kompleksi süresi üzerine etkileri.

	PRE- DRUG Ort±SD (sn)	POST-DRUG				
		5. dk. Ort±SD (sn)	10. dk. Ort±SD (sn)	15. dk. Ort±SD (sn)	20. dk. Ort±SD (sn)	25. dk. Ort±SD (sn)
SF (Kontrol)	0.01104 ±0.00105	0.01093 ±0.00111 n.s.	0.01076 ±0.00092 n.s.	0.01054 ±0.00085 n.s.	0.01068 ±0.00085 n.s.	0.01051 ±0.00098 p<0.05
Amiodaron	0.01127 ±0.00096	0.01127 ±0.00096 n.s.	0.01049 ±0.00091 p<0.001	0.01030 ±0.00094 p<0.001	0.01003 ±0.00093 p<0.001	0.01017 ±0.00075 p<0.001
D-Sotalol	0.01142 ±0.00137	0.01144 ±0.00124 n.s.	0.01130 ±0.00121 n.s.	0.01333 ±0.00666 n.s.	0.01128 ±0.00164 n.s.	0.01308 ±0.00576 n.s.
Kinidin	0.01036 ±0.00120	0.01143 ±0.00117 p<0.01	0.01138 ±0.00098 p<0.01	0.01163 ±0.00137 p<0.001	0.01175 ±0.00142 p<0.001	0.01175 ±0.00129 p<0.001
Alkol (Kontrol)	0.01138 ±0.00120	0.01131 ±0.00092 n.s.	0.01097 ±0.00081 n.s.	0.01073 ±0.00106 p<0.01	0.01088 ±0.00117 n.s.	0.01057 ±0.00115 p<0.001

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

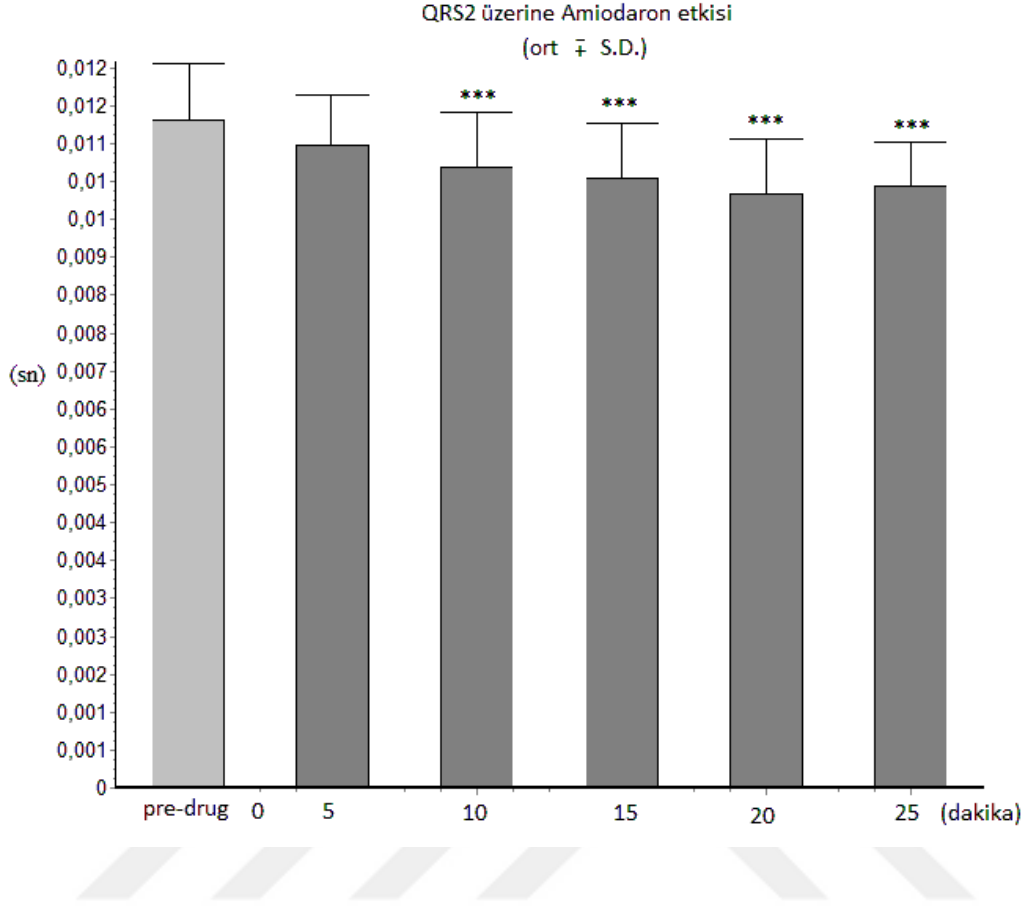
n.s.: İstatistiksel anlamsız fark,

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



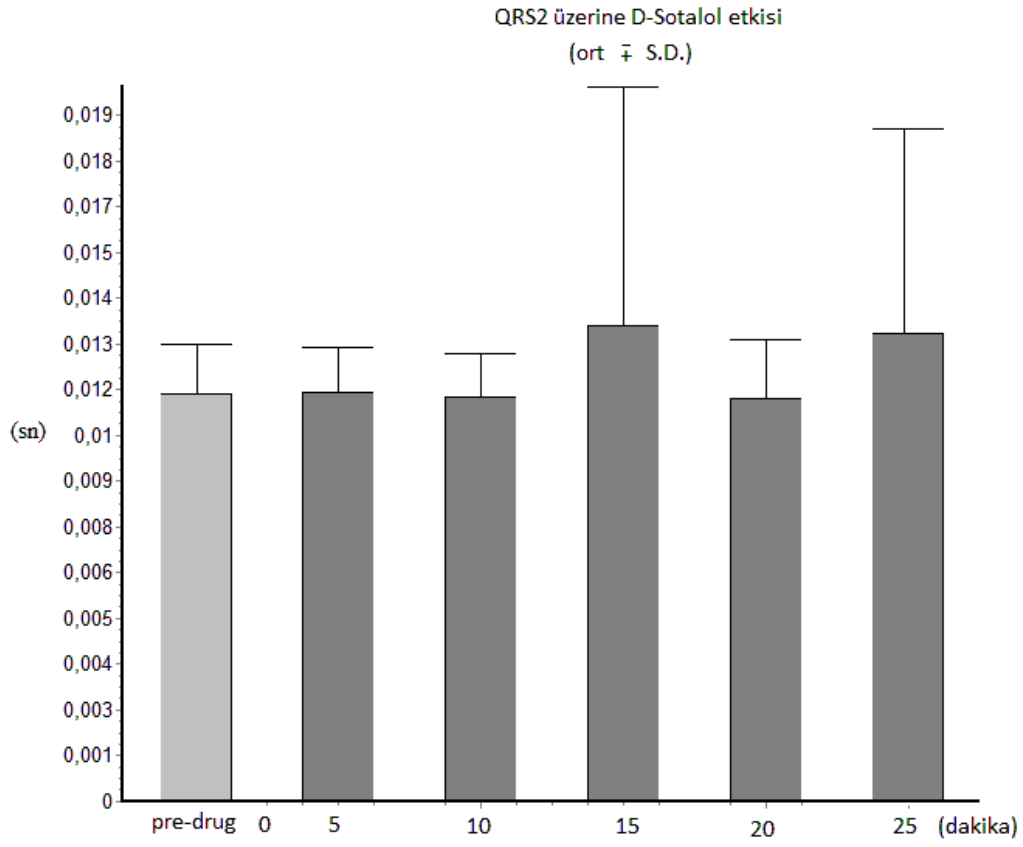
Şekil 4.3.1. Kontrol grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Kontrol grubunda (Şekil 4.3.1) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, QRS2 kompleksi süresinde post-drug 5., 10., 15. ve 20.dakikalarda çok küçük bir kısalma grafiksel gözlemlendi,. Post drug 25. dakikadan itibaren ise QRS2 kompleksi süresinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak kısalma saptandı ($p < 0.05$).



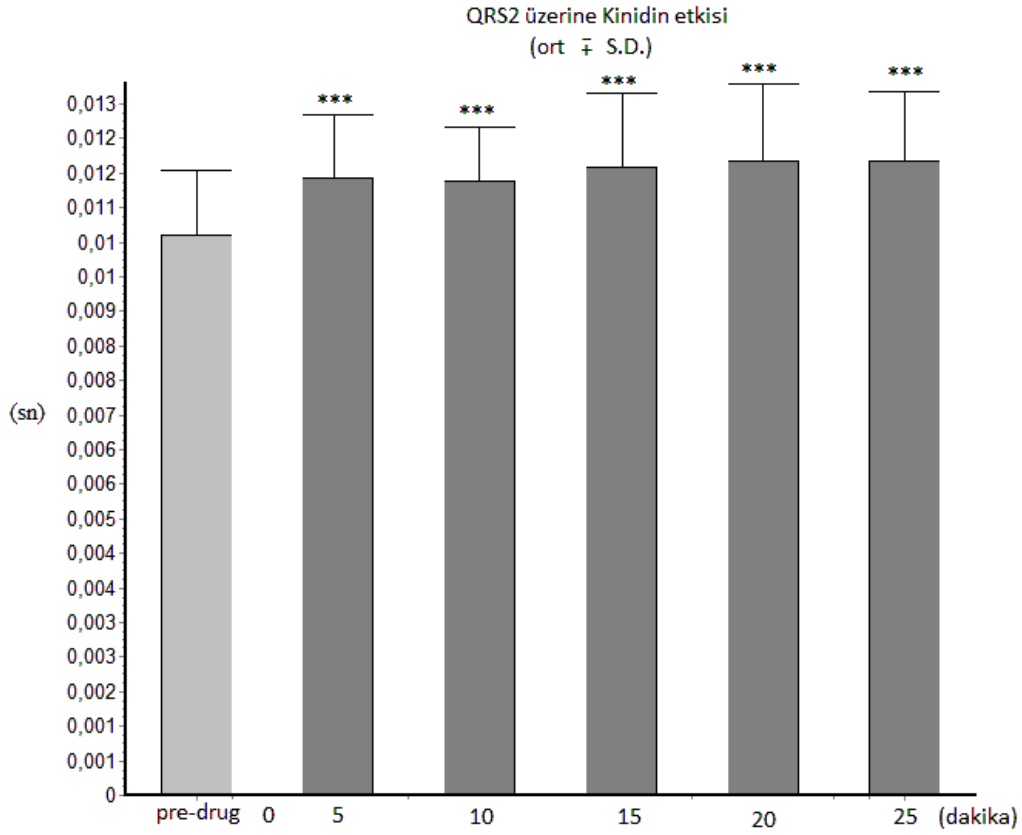
Şekil 4.3.2. Amiodaron grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Amiodaron grubunda (Şekil 4.3.2) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, genel olarak QRS2 kompleksi süresinde kısalma gözlemlendi: Post-drug 5.dakika hariç 10.dakikadan itibaren 25. dakikanın sonuna kadar QRS2 kompleksi süresinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak kısalma saptandı ($p < 0.001$).



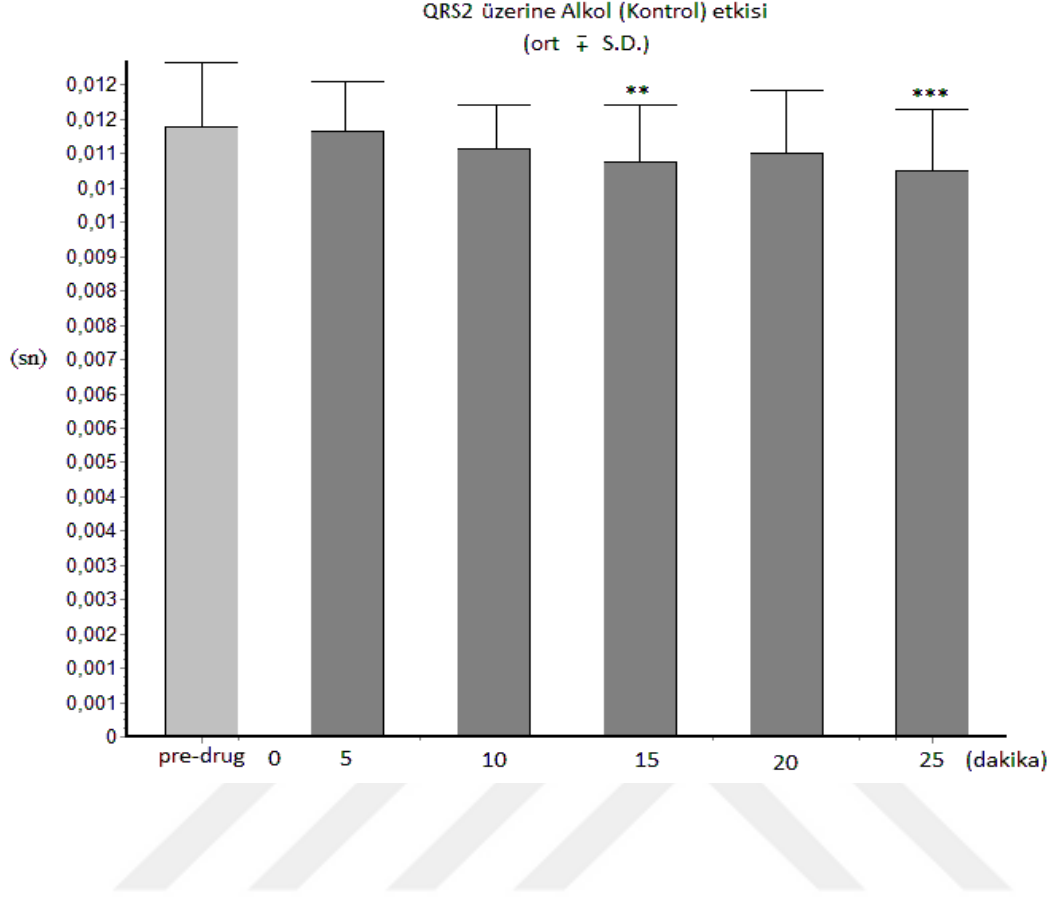
Şekil 4.3.3. D-Sotalol grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

D-Sotalol grubunda (Şekil 4.3.3.) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, post-drug 15. ve 25. dakikalarda QRS2 kompleksi süresinde uzama gözlemlendi, standart sapmanın büyük olması nedeniyle istatistiksel açıdan anlamlı değildi.



Şekil 4.3.4. Kinidin grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Kinidin grubunda (Şekil 4.3.4) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Kinidin injeksiyonundan sonra genel olarak QRS2 kompleksi süresinde uzama gözlemlendi: Post-drug 5. dakikadan itibaren 25. dakikanın sonuna kadar QRS2 kompleksi süresinde (sn) istatistiksel açıdan anlamlı olarak uzama saptandı ($p < 0.001$).



Şekil 4.3.5. Alkol (Kontrol) grubunda QRS2 kompleksi süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Alkol (Kontrol) grubunda (Şekil 4.3.5) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Alkol injeksiyonundan sonra genel olarak QRS2 kompleksi süresinde kısalma gözlemlendi: Ancak sadece Post-drug 15. ve 25. dakikalarda QRS2 kompleksi süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir kısalma saptandı ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$).

Tablo 4.4.' de kontrol grubunda ve ilaç gruplarında ölçülen RR intervali sonuçları ve istatistiksel değerlendirmeleri toplu olarak verilmektedir.

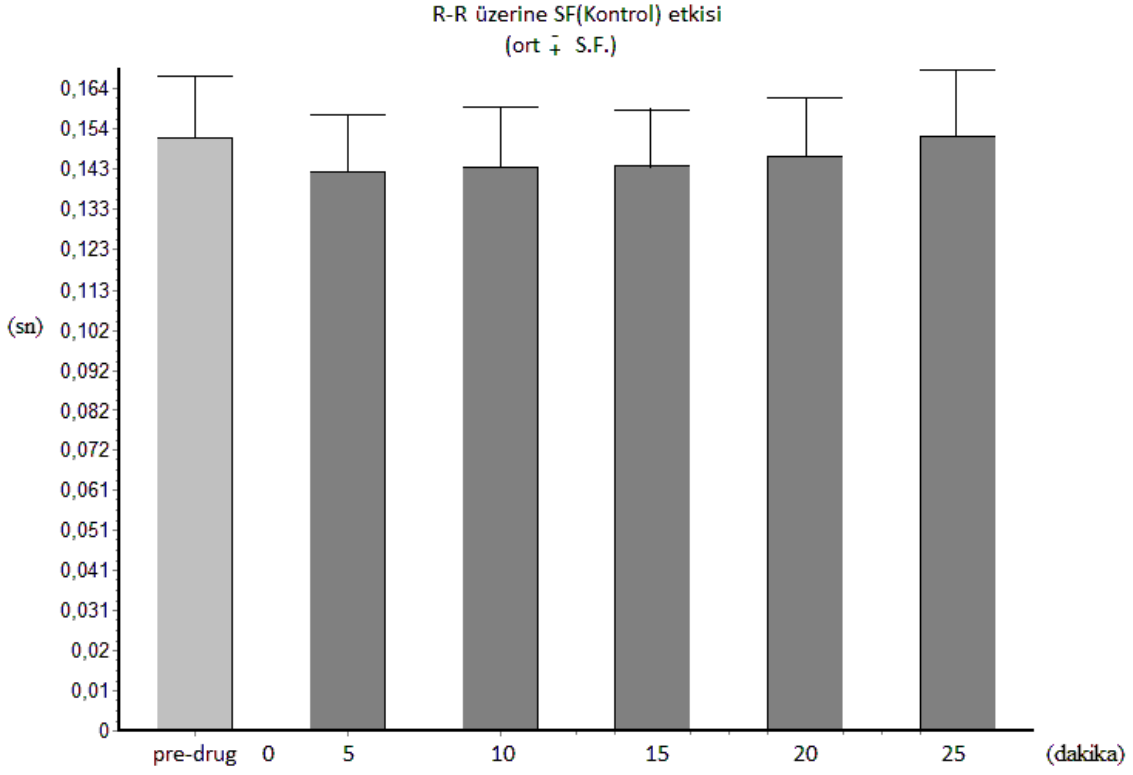
Tablo 4.4 Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “RR” intervali üzerine etkileri.

	PRE-DRUG Ort±SD(sn)	POST-DRUG				
		5. dk. Ort±SD (sn)	10. dk. Ort±SD (sn)	15. dk Ort±SD (sn)	20. dk. Ort±SD (sn)	25. dk. Ort±SD (sn)
SF (Kontrol)	0.1513 ±0.01565	0.1427 ±0.01468 n.s.	0.1440 ±0.01524 n.s.	0.1443 ±0.01404 n.s.	0.1469 ±0.01460 n.s.	0.1519 ±0.01675 n.s.
Amiodaron	0.1467 ±0.01594	0.1413 ±0.01606 n.s.	0.1342 ±0.01252 p<0.01	0.1297 ±0.01141 p<0.001	0.1293 ±0.01313 p<0.001	0.1311 ±0.01522 p<0.001
D-Sotalol	0.1327 ±0.01129	0.1414 ±0.01254 p<0.001	0.1423 ±0.01612 p<0.001	0.1464 ±0.01372 p<0.001	0.1464 ±0.01544 p<0.001	0.1476 ±0.01254 p<0.001
Kinidin	0.1334 ±0.01108	0.1265 ±0.01455 n.s.	0.1272 ±0.01872 n.s.	0.1342 ±0.02451 n.s.	0.1399 ±0.02437 n.s.	0.1421 ±0.02133 n.s.
Alkol (Kontrol)	0.1342 ±0.01306	0.1347 ±0.02934 n.s.	0.1370 ±0.03191 n.s.	0.1345 ±0.02472 n.s.	0.1344 ±0.02481 n.s.	0.1319 ±0.02187 n.s.

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

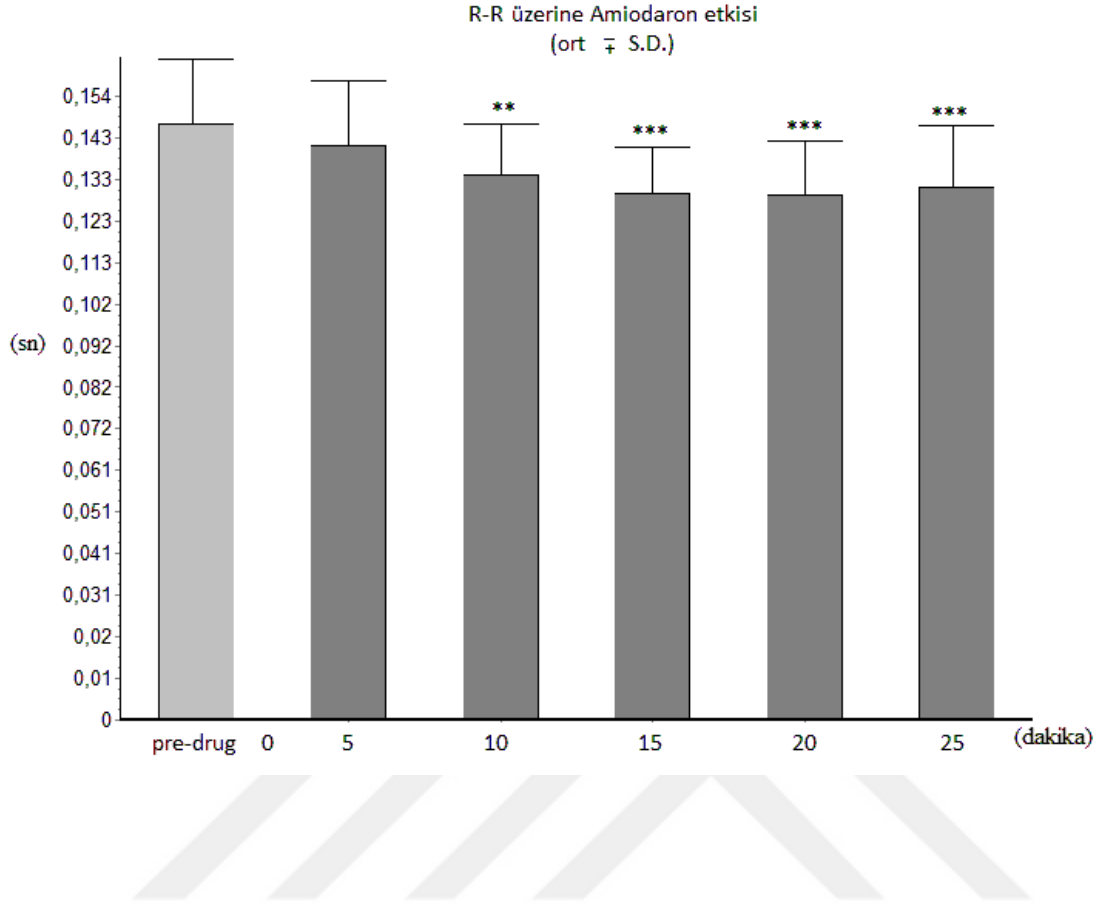
n.s.: İstatistiksel anlamsız fark,

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



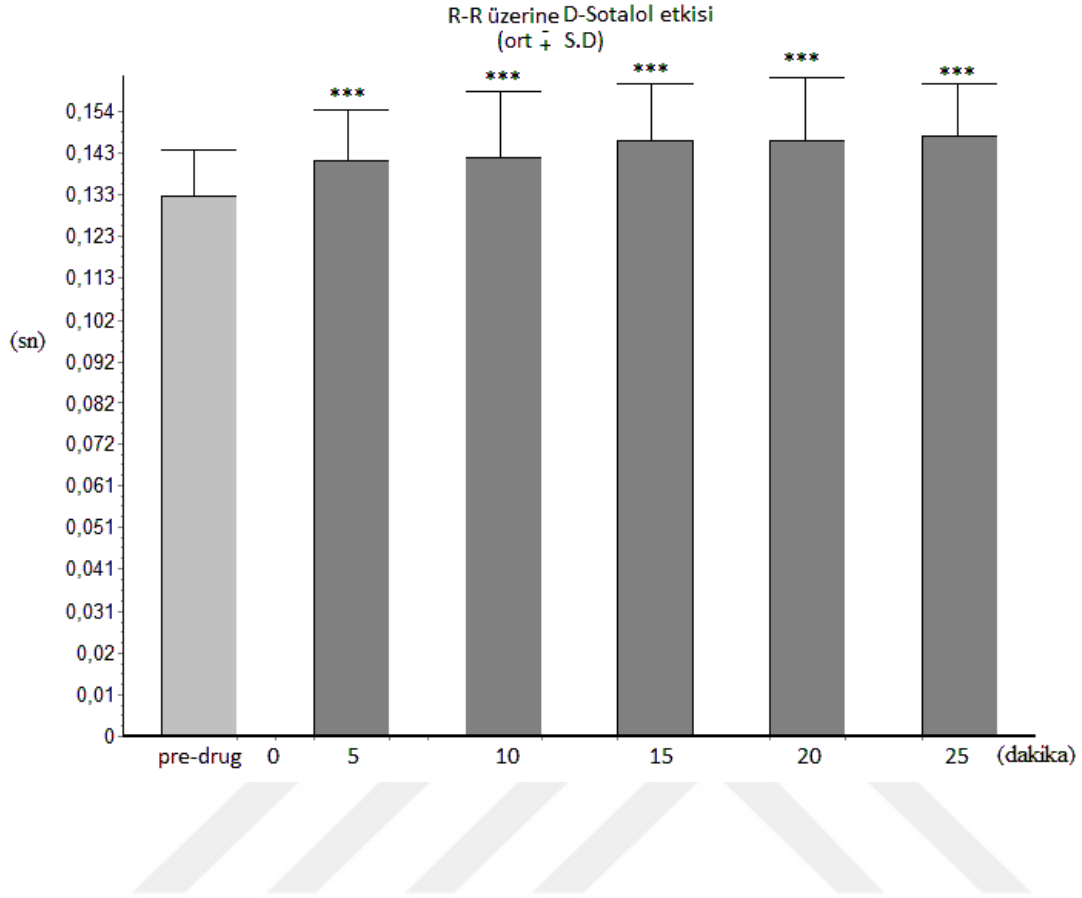
Şekil 4.4.1. Kontrol grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi

Kontrol grubunda (Şekil 4.4.1) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim saptanmadı.



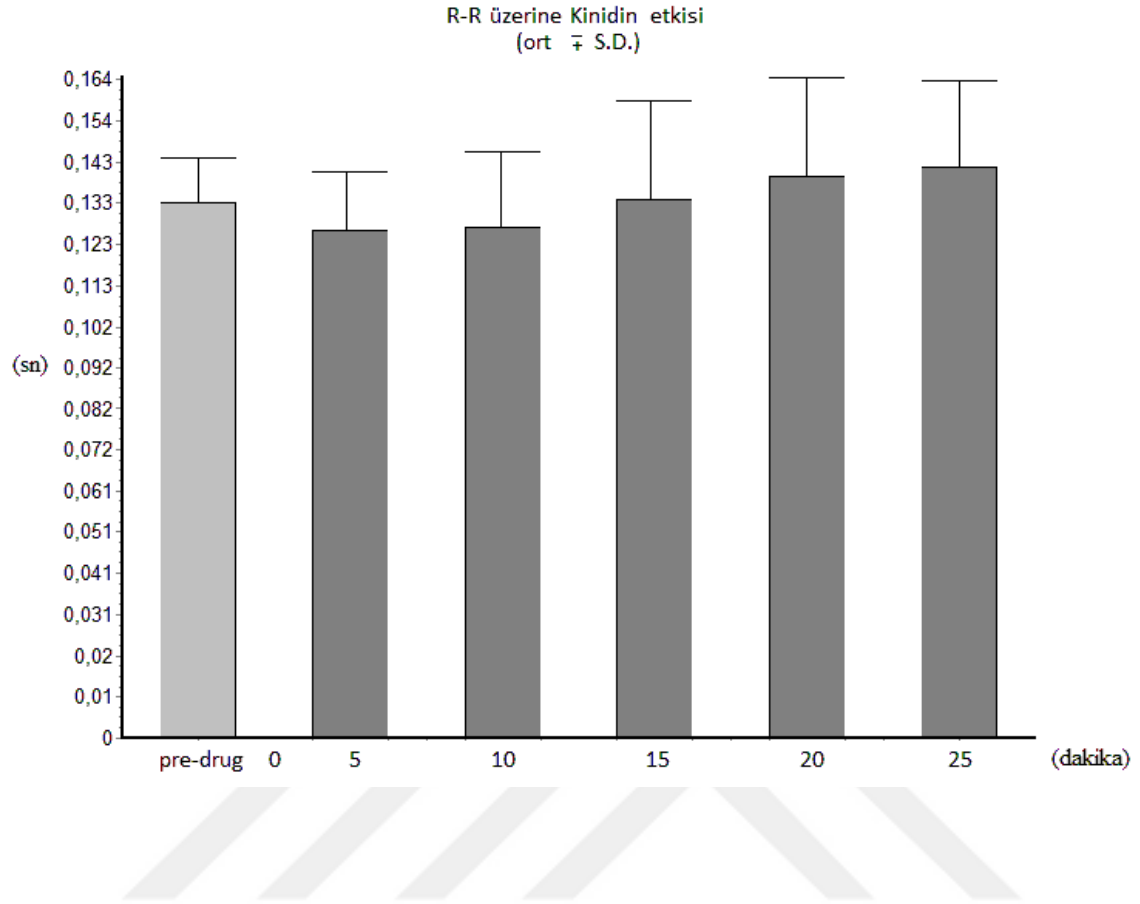
Şekil 4.4.2. Amiodaron grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Amiodaron grubunda (Şekil 4.4.2) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Amiodaron injeksiyonundan sonra genel olarak RR intervali süresinde kısalma gözlemlendi. Post-drug 10., 15., 20. ve 25. dakikalarda RR intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı kısalma saptandı ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$).



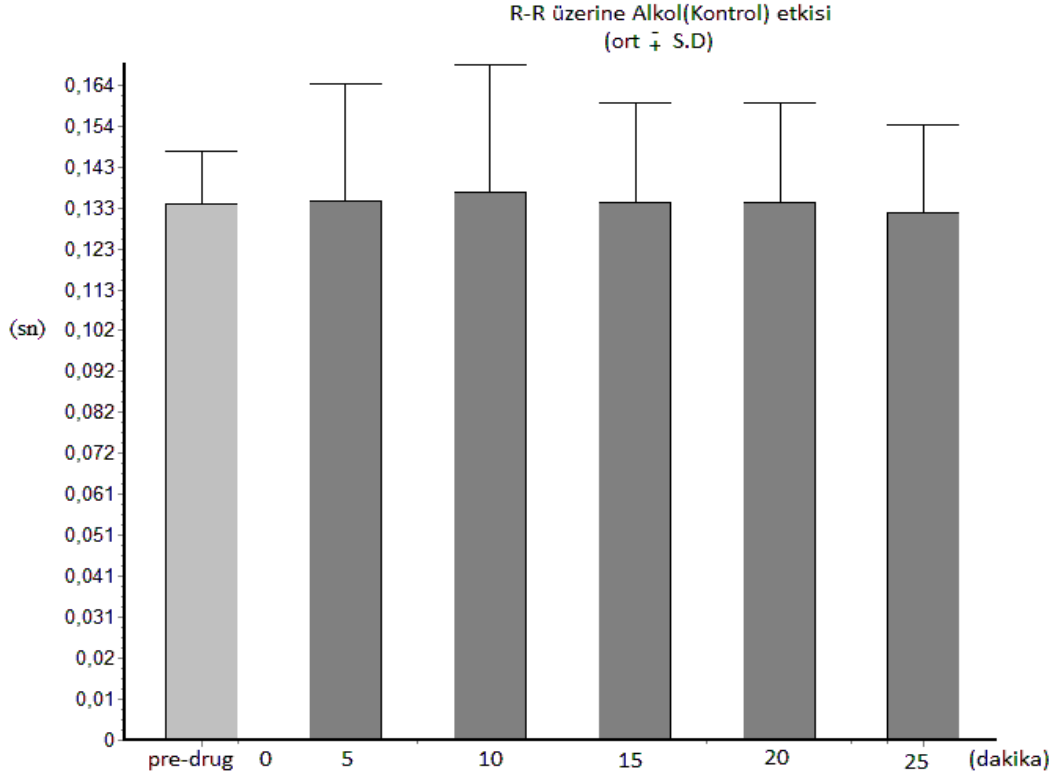
Şekil 4.4.3. D-Sotalol grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

D-Sotalol grubunda (Şekil 4.4.3) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, D-Sotalol injeksiyonundan sonra genel olarak RR intervali süresinde uzama gözlemlendi: Post-drug 5. dakikadan itibaren 25. dakikanın sonuna kadar RR intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı uzama saptandı ($p < 0.001$).



Şekil 4.4.4. Kinidin grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Kinidin grubunda (Şekil 4.4.4) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Kinidin injeksiyonundan hemen sonra RR intervalinde istatistiksel açıdan anlamlı olmayan azalma gözlemlendi, zaman içerisinde bu kısalma yerini uzamaya bıraktı:



Şekil 4.4.5. Alkol (Kontrol) grubunda RR intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Kinidin grubunda (şekil 4.4.5) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim saptanmadı.

Tablo 4.5.' de kontrol grubunda ve ilaç gruplarında ölçülen QT intervali sonuçları ve istatistiksel değerlendirmeleri toplu olarak verilmektedir.

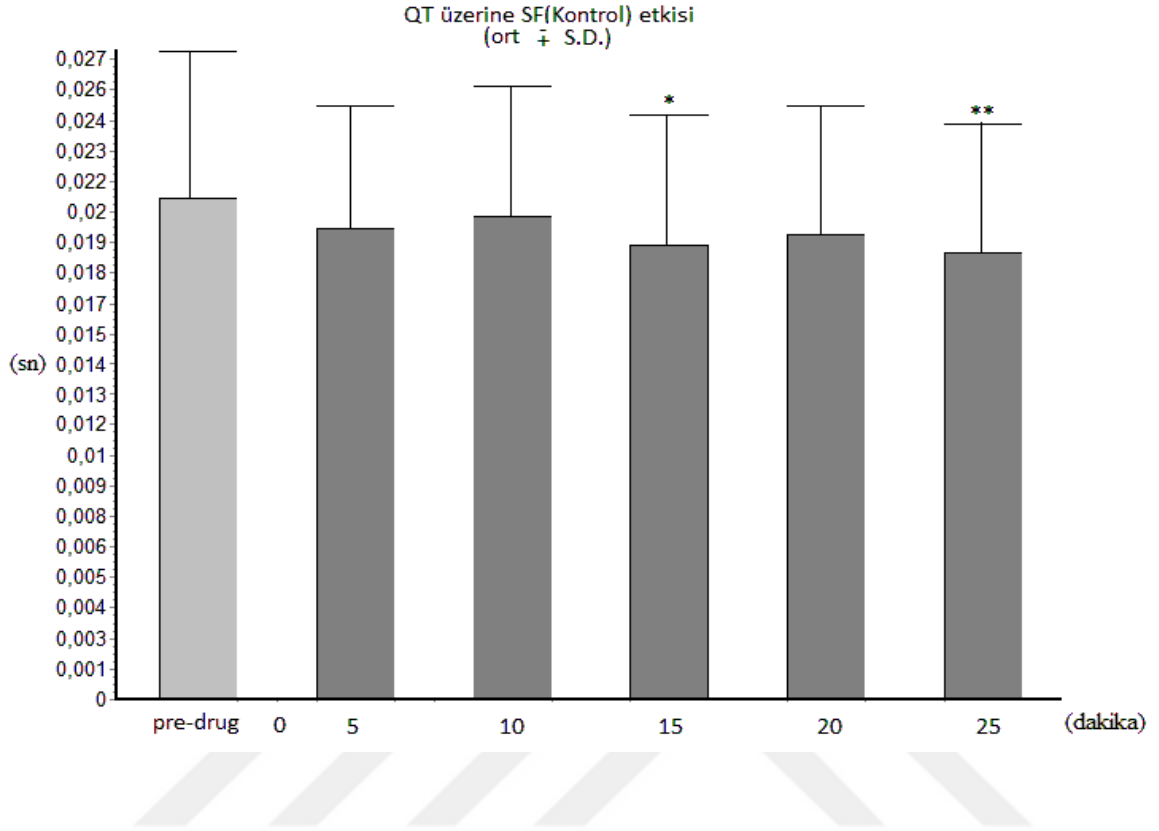
Tablo 4.5. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QT” intervali üzerine etkileri.

	PRE- DRUG Ort±SD (sn)	POST-DRUG				
		5. dk. Ort±SD (sn)	10. dk. Ort±SD (sn)	15. dk. Ort±SD (sn)	20. dk. Ort±SD (sn)	25. dk. Ort±SD (sn)
SF (Kontrol)	0.02106 ±0.00615	0.01979 ±0.00513 n.s.	0.02031 ±0.00542 n.s.	0.01911 ±0.00544 p<0.05	0.01954 ±0.00536 n.s.	0.01879 ±0.00536 p<0.01
Amiodaron	0.02183 ±0.00358	0.02363 ±0.00369 n.s.	0.02478 ±0.00466 n.s.	0.02467 ±0.00302 n.s.	0.02379 ±0.00337 n.s.	0.02479 ±0.00502 n.s.
D-Sotalol	0.02452 ±0.00332	0.02641 ±0.00447 n.s.	0.02759 ±0.00283 n.s.	0.02583 ±0.00325 n.s.	0.02443 ±0.00542 n.s.	0.02380 ±0.00413 n.s.
Kinidin	0.02163 ±0.00301	0.02687 ±0.00238 p<0.001	0.02907 ±0.00356 p<0.001	0.02834 ±0.00247 p<0.001	0.03046 ±0.00362 p<0.001	0.02892 ±0.00268 p<0.001
Alkol (Kontrol)	0.02088 ±0.00224	0.02157 ±0.00280 n.s.	0.02155 ±0.00317 n.s.	0.02199 ±0.00187 n.s.	0.02241 ±0.00230 n.s.	0.02291 ±0.00267 n.s.

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

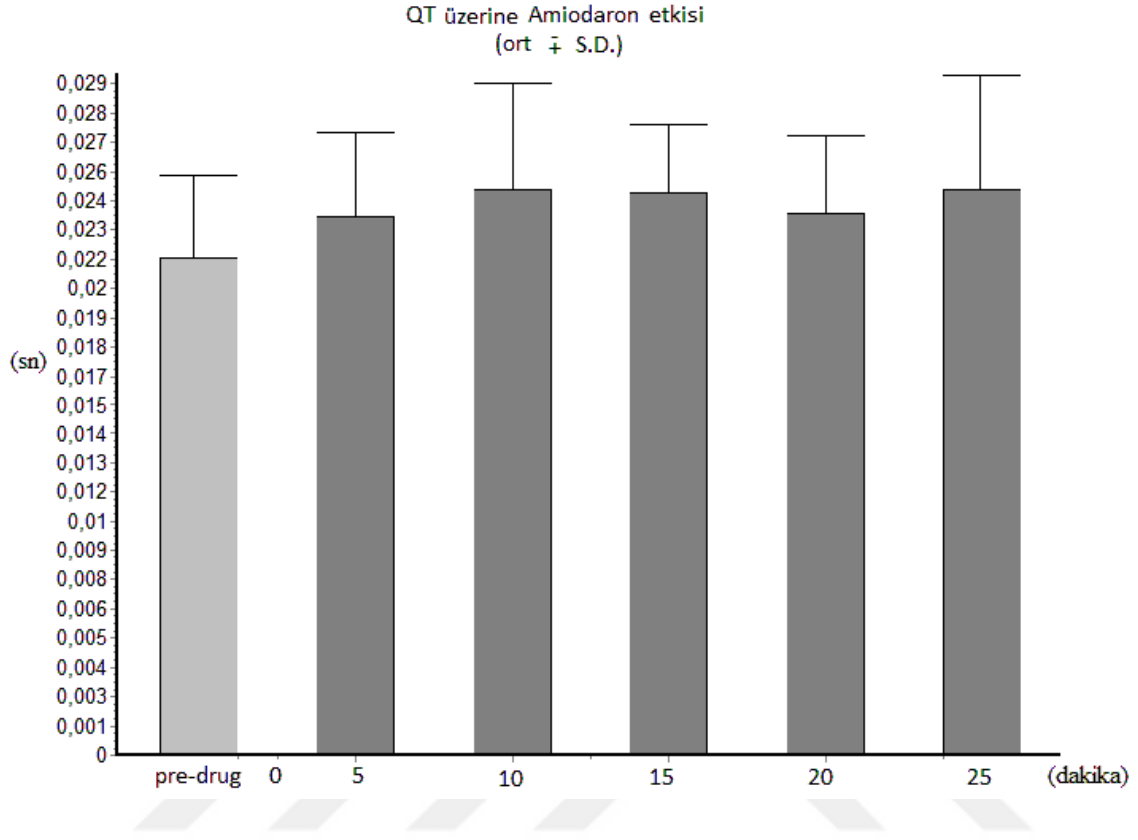
n.s.: İstatistiksel anlamsız fark,

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



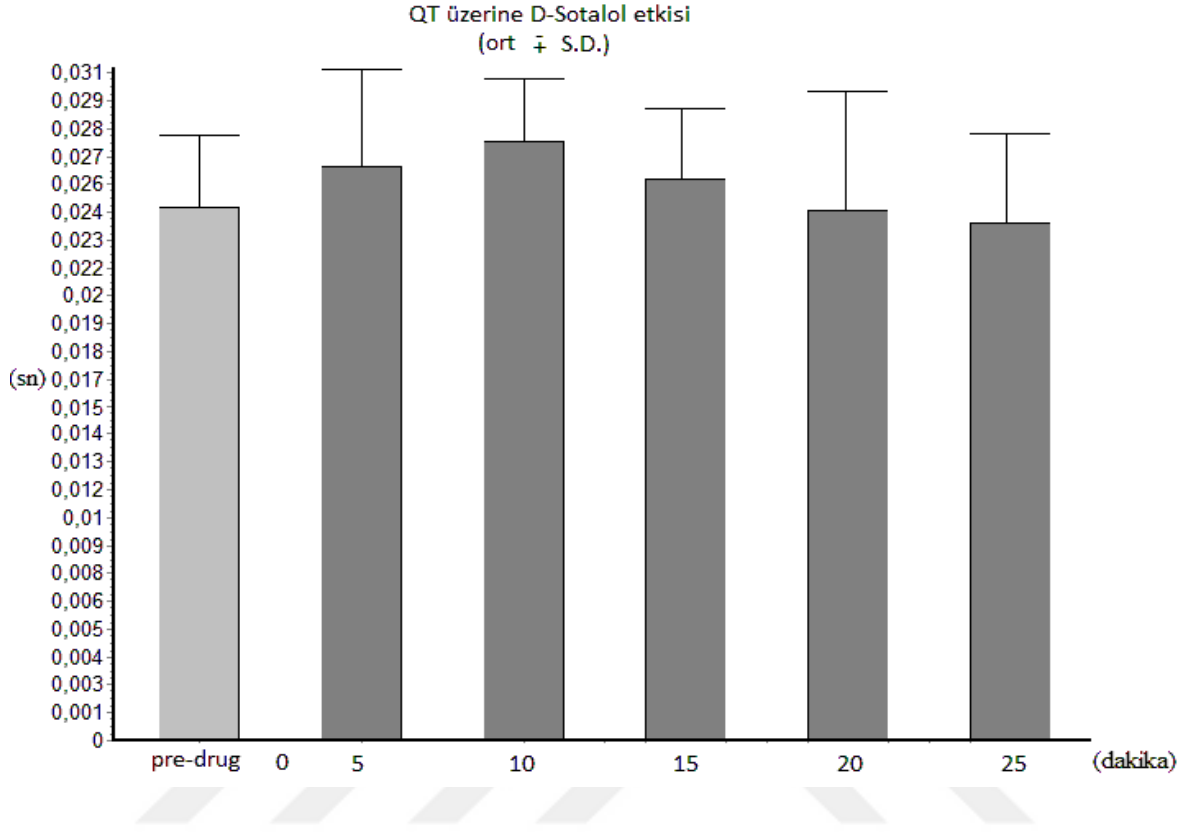
Şekil 4.5.1. Kontrol grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Kontrol grubunda (Şekil 4.5.1) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, SF injeksiyonundan sonra genel olarak QT intervali süresinde kısalma gözlemlendi. Ancak sadece 15. ve 25. dakikalarda QT intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir kısalma gözlemlendi ($p < 0.05$ ve $p < 0.01$).



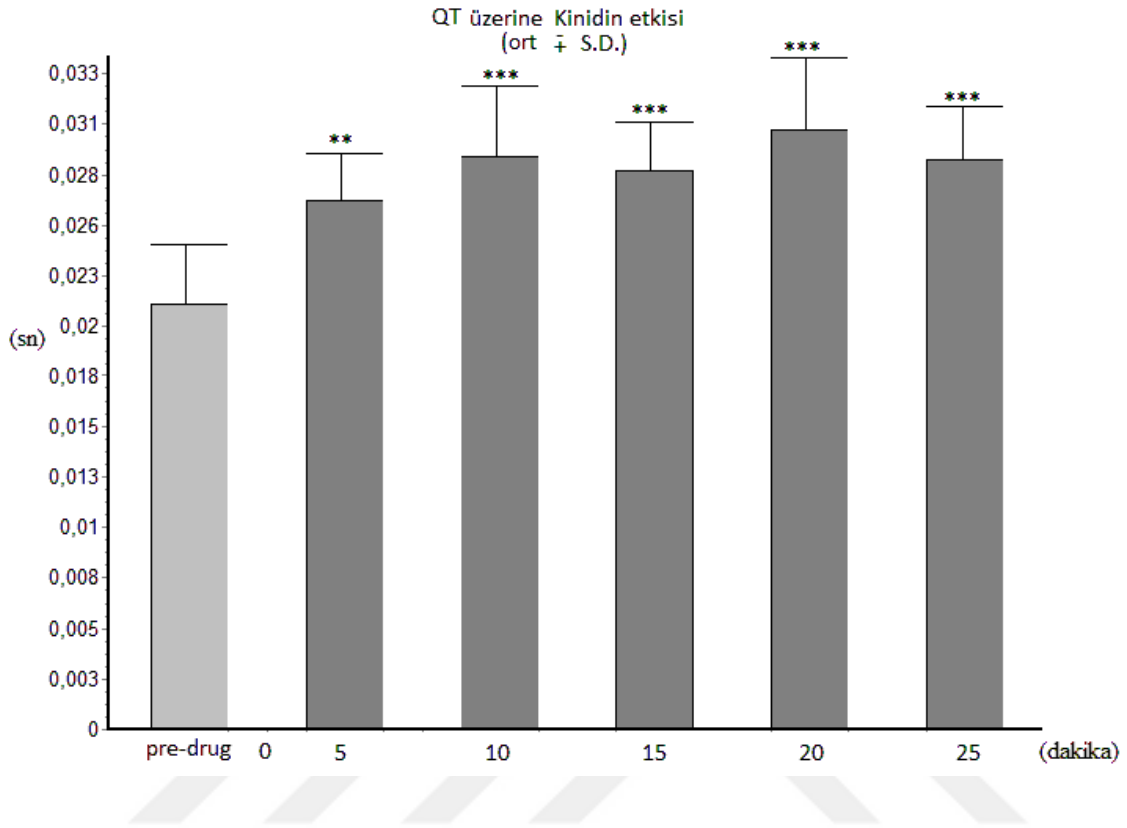
Şekil 4.5.2. Amiodaron grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Amiodaron grubunda (Şekil 4.5.2) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Amiodaron injeksiyonundan sonra genel olarak QT intervali süresinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan uzama gözlemlendi:



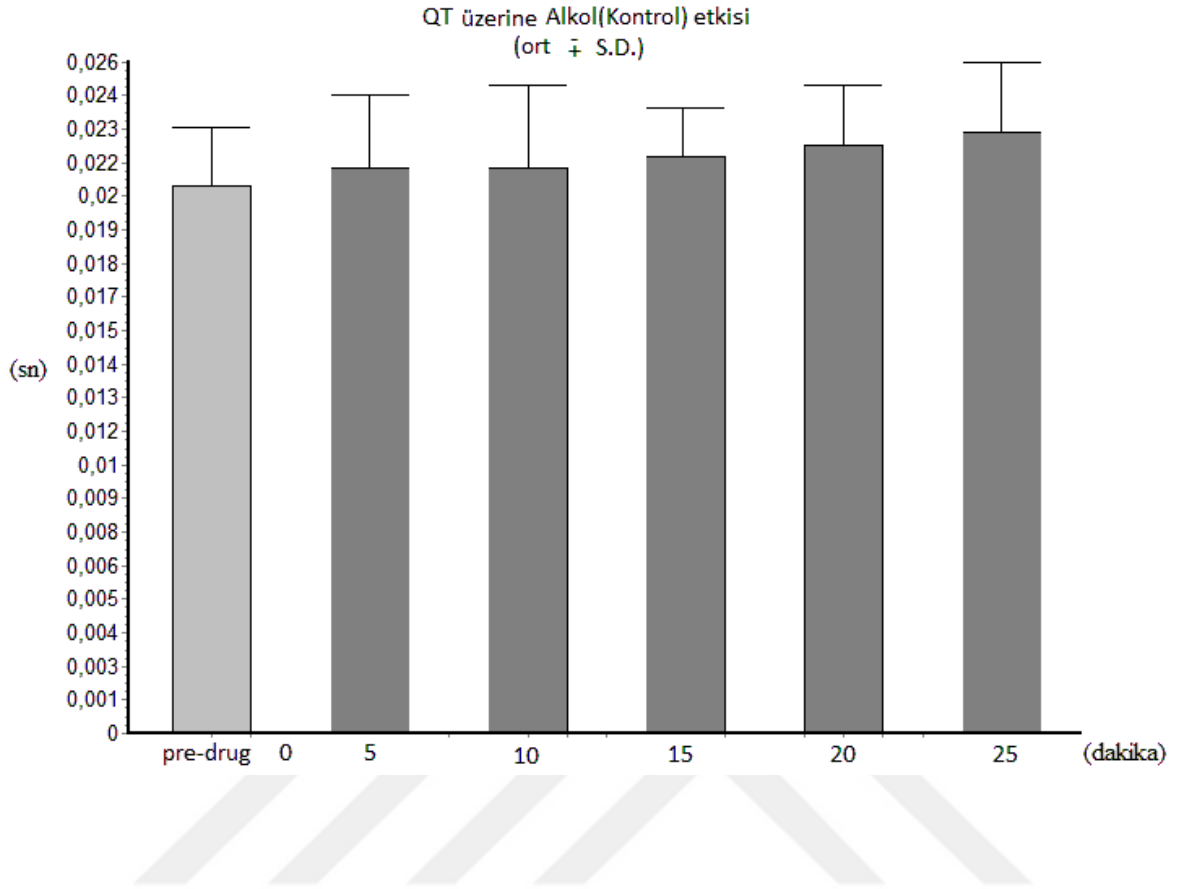
Şekil 4.5.3. D-Sotalol grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

D-Sotalol grubunda (Şekil 4.5.3) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, D-Sotalol injeksiyonundan sonra QT intervali süresinde bir noktaya kadar kısalma ardından zamana bağlı bir uzama gözlemlendi ancak istatistiksel açıdan anlamı değildir.



Şekil 4.5.4. Kinidin grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Kinidin grubunda (Şekil 4.5.4) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Kinidin injeksiyonundan sonra genel olarak QT intervali süresinde oldukça belirgin uzama gözlemlendi: Post-drug 5. dakikadan itibaren 25. dakikanın sonuna kadar QT intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir uzama olduğu saptandı ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$).



Şekil 4.5.5. Alkol (Kontrol) grubunda QT intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Alkol (Kontrol) grubunda (Şekil 4.5.5) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Alkol injeksiyonundan sonra istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim gözlenmedi.

Tablo 4.6.' da kontrol grubunda ve ilaç gruplarında ölçülen QTc intervali sonuçları ve istatistiksel değerlendirmeleri toplu olarak verilmektedir.

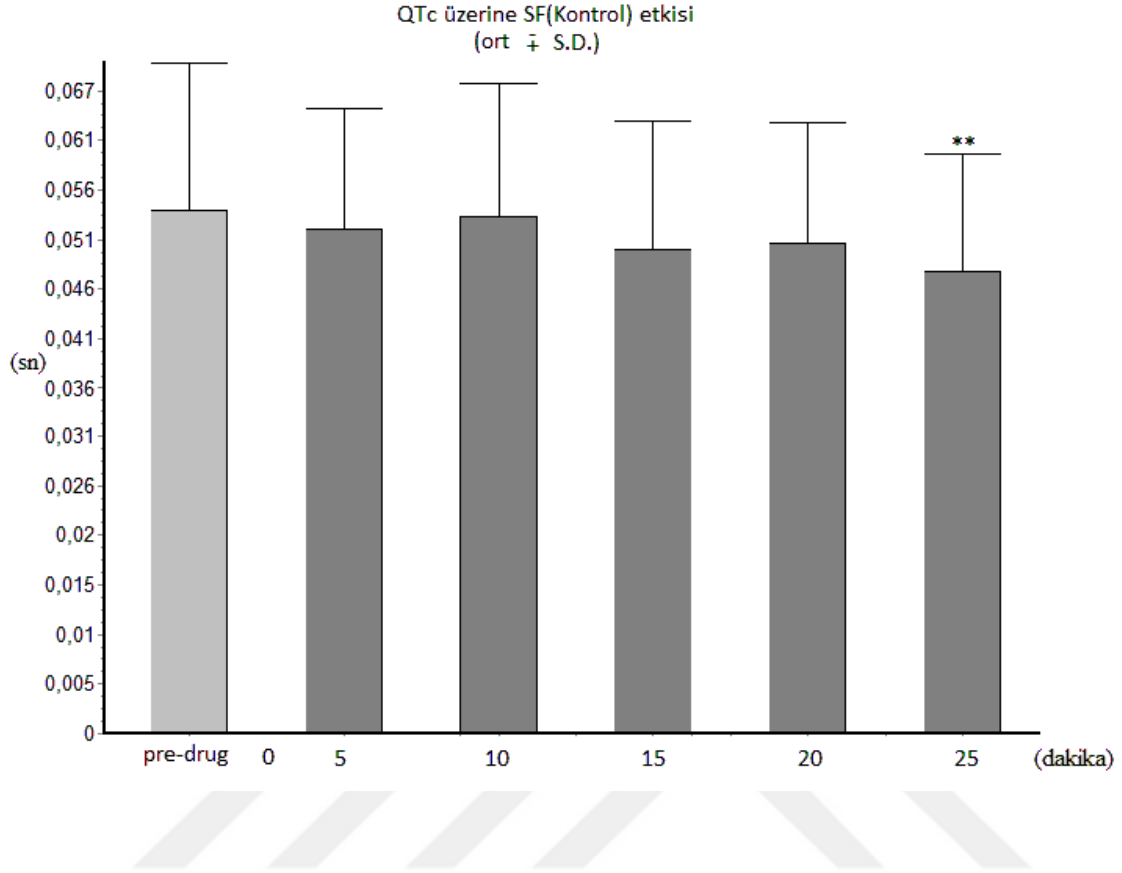
Tablo 4.6. Anti-aritmik ilaçların anestezi edilmiş farelerde “QTc” intervali üzerine etkileri.

	PRE- DRUG Ort±SD (sn)	POST-DRUG				
		5. dk. Ort±SD (sn)	10. dk. Ort±SD (sn)	15. dk. Ort±SD (sn)	20. dk. Ort±SD (sn)	25. dk. Ort±SD (sn)
SF (Kontrol)	0.05418 ±0.01527	0.05231 ±0.01249 n.s.	0.05350 ±0.01377 n.s.	0.05014 ±0.01338 n.s.	0.05080 ±0.01250 n.s.	0.04799 ±0.01208 p<0.01
Amiodaron	0.05726 ±0.01035	0.06325 ±0.01089 n.s.	0.06814 ±0.01448 p<0.05	0.06880 ±0.00958 p<0.01	0.06669 ±0.01167 p<0.05	0.06909 ±0.01543 p<0.01
D-Sotalol	0.06758 ±0.01036	0.07015 ±0.01022 n.s.	0.07339 ±0.00766 n.s.	0.06768 ±0.00886 n.s.	0.06410 ±0.01481 n.s.	0.06222 ±0.01159 n.s.
Kinidin	0.05935 ±0.00851	0.07599 ±0.00893 p<0.01	0.08200 ±0.01062 p<0.001	0.07834 ±0.01046 p<0.001	0.08243 ±0.01332 p<0.001	0.07735 ±0.00997 p<0.001
Alkol (Kontrol)	0.05715 ±0.00675	0.05906 ±0.00462 n.s.	0.05848 ±0.00540 n.s.	0.06036 ±0.00460 n.s.	0.06189 ±0.00733 n.s.	0.06391 ±0.00817 n.s.

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

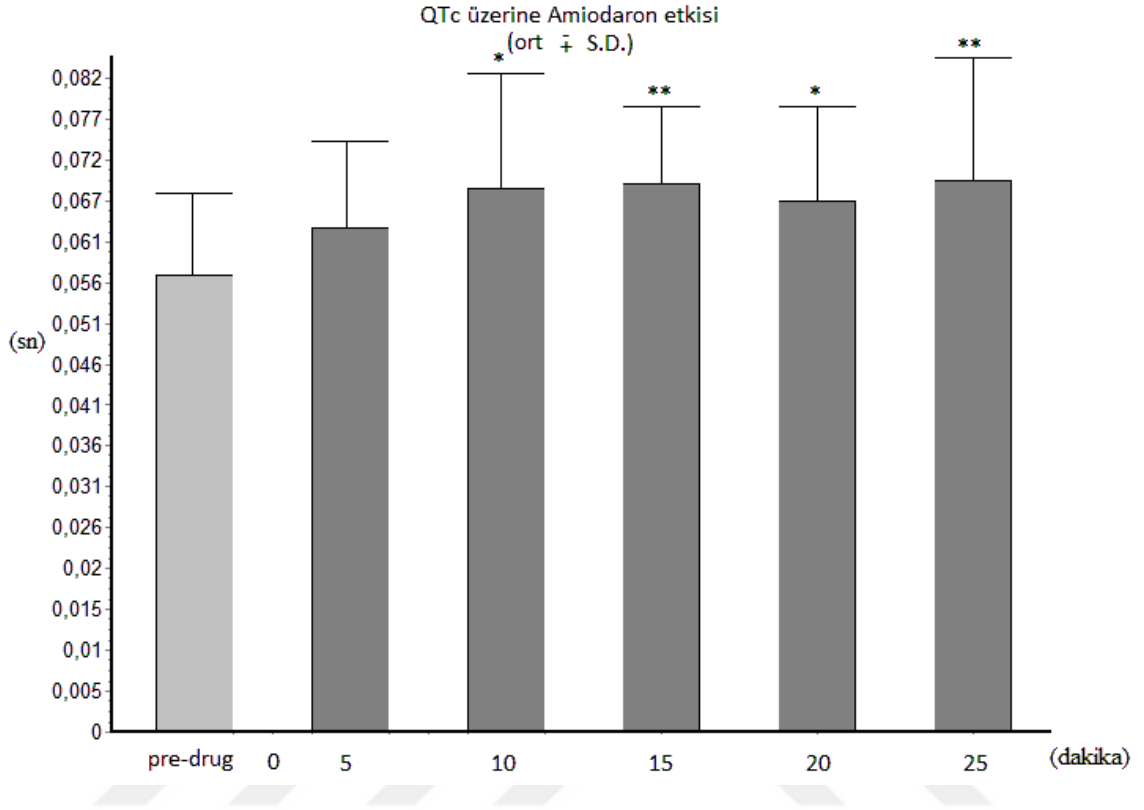
n.s.: İstatistiksel anlamsız fark,

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



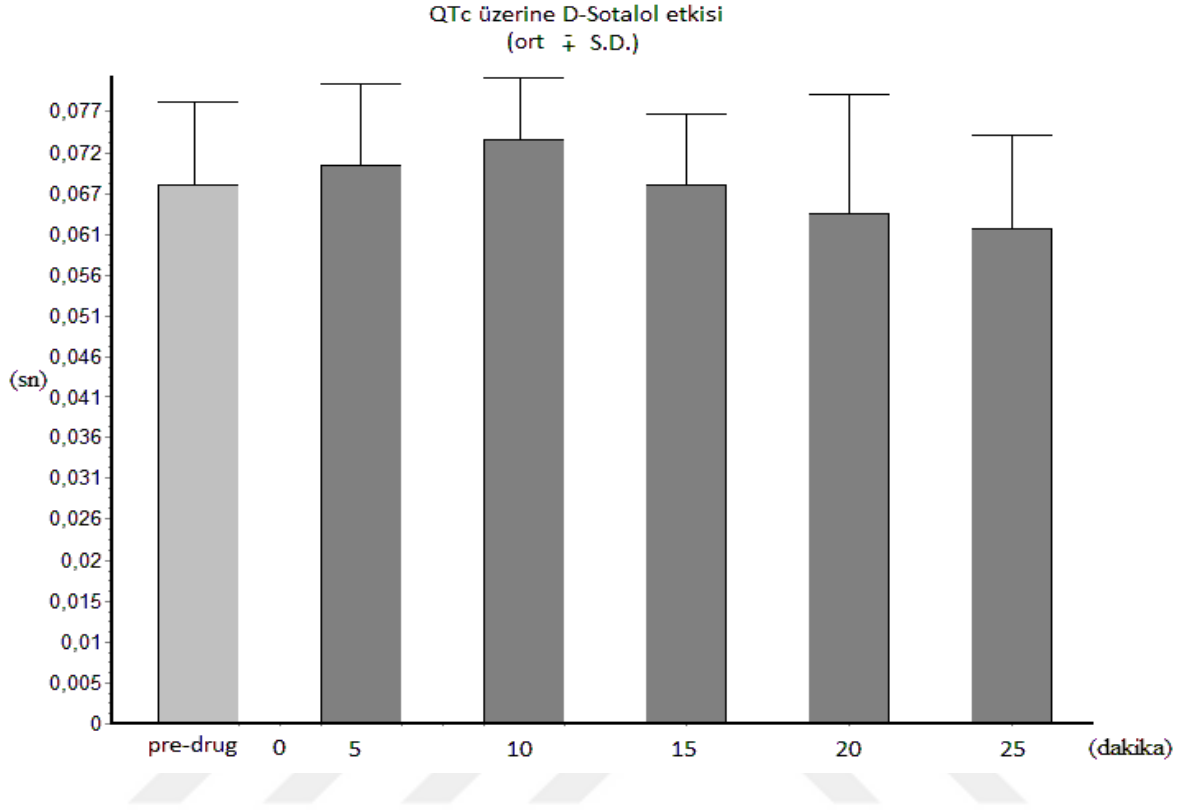
Şekil 4.6.1.Kontrol grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Kontrol grubunda (Şekil 4.6.1) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, SF injeksiyonundan sonra genel olarak QTc intervali süresinin kısaldığı gözlemlendi: Ancak post-drug 25. dakikada QTc intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir kısalma saptandı ($p > 0.01$).



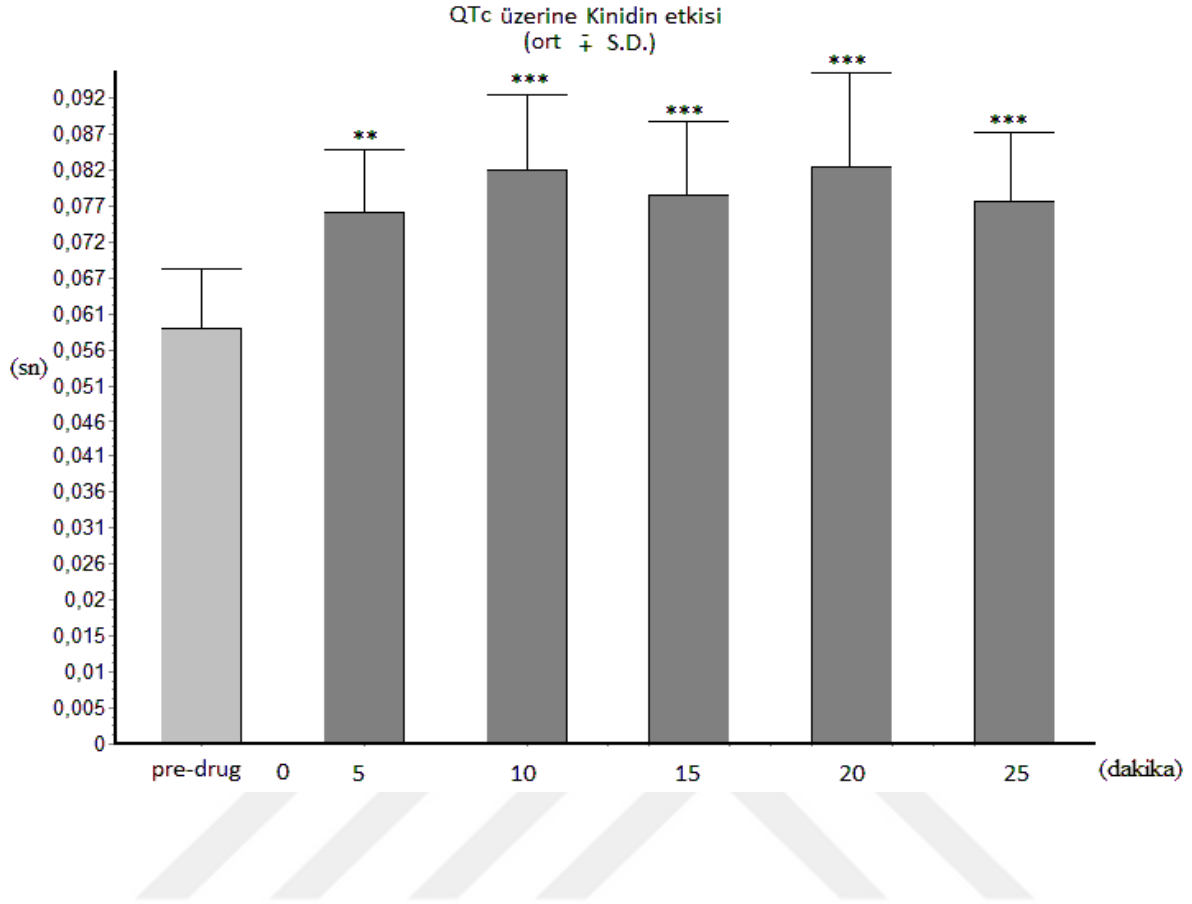
Şekil 4.6.2. Amiodaron grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Amiodaron grubunda (Şekil 4.6.2) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Amiodaron injeksiyonundan sonra genel olarak QTc intervali süresinin uzadığı gözlemlendi. Post-drug 10., 15., 20. ve 25. dakikalarda QTc intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı olarak uzama gözlemlendi ($p < 0.05$ ve $p < 0.01$).



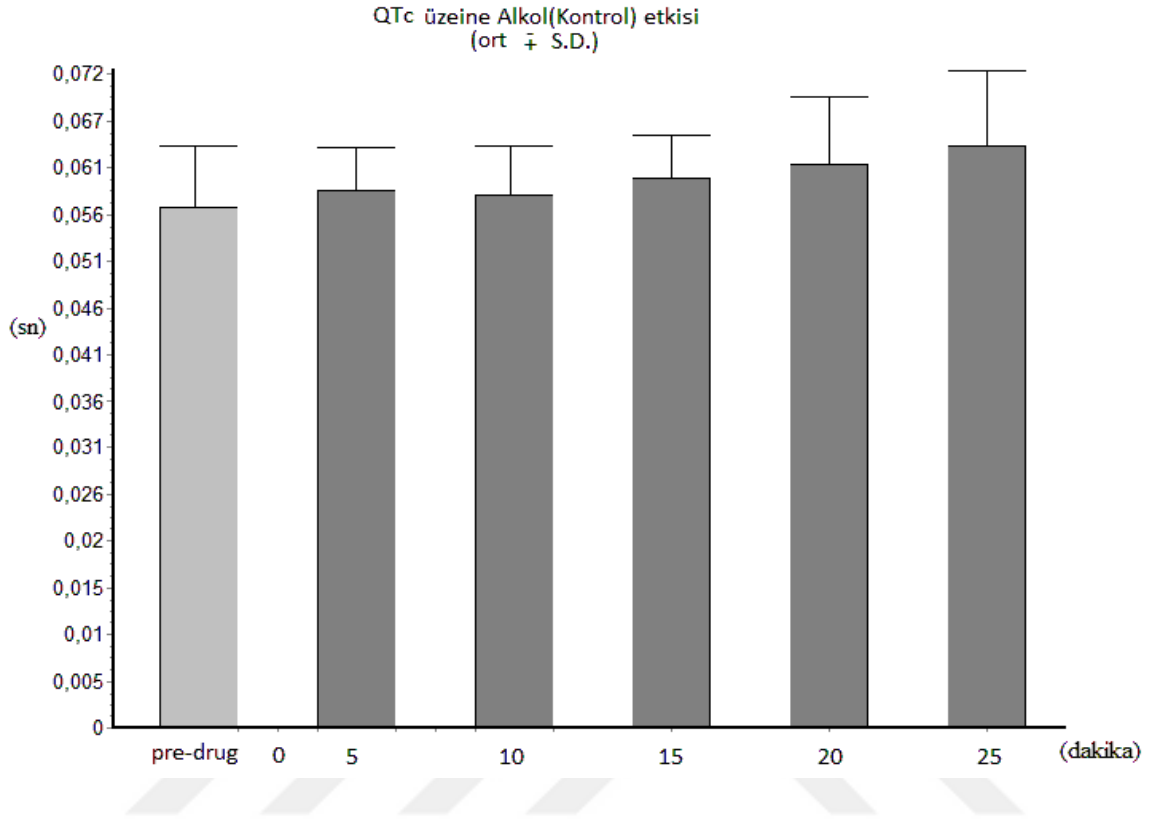
Şekil 4.6.3. D-Sotalol grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

D-Sotalol grubunda (Şekil 4.6.3) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, D-Sotalol injeksiyonundan sonra QTc intervalinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim saptanmadı.



Şekil 4.6.4. Kinidin grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Kinidin grubunda (Şekil 4.6.4) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Kinidin injeksiyonundan sonra genel olarak QTc intervali süresinde oldukça belirgin bir uzama gözlemlendi. Post-drug 5., dakikadan itibaren 25. dakikanın sonuna kadar QTc intervali süresinde istatistiksel açıdan anlamlı bir uzama olduğu saptandı ($p < 0.01$ ve $p < 0.001$).



Şekil 4.6.5. Alkol (Kontrol) grubunda QTc intervali süresinin zamana bağlı olarak değişimi.

Alkol (Kontrol) grubunda (Şekil 4.6.5) pre-drug ve post-drug kıyaslandığında, Alkol injeksiyonundan sonra QTc intervalinde istatistiksel açıdan anlamlı bir değişim saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Sadece anti-aritmikler değil birçok ilaç örneğın antibiyotikler ve anestezipler hatta yapılan egzersiz bile EKG de değişikliklere neden olabilir. Bu açıdan bakıldığında ilaç etkileşimleri ve metabolizmaları EKG etkilerinin araştırılmasında çok önemli bir konudur. Aşağıda İlaç etki mekanizmaları, etkileşimleri ve metabolizmalarının EKG değişimlerine etkileri tartışıldı.

5.1. İlaçların Etki Mekanizmaları

Anti-aritmik tedavi için geliştirilen ilaçlarda hedef, ilaçın etki mekanizması ile direkt ilişkilidir:

Bu mekanizmalar içerisinde abnormal otomatikleşme, kardiyak hücrelerden spontan olarak abnormal depolarizasyonların oluşmasıdır. Genellikle nedeni ektopik bir pacemakerdir (37, 38).

Bir diğer mekanizma, tetikleyici aktivite olup abnormal aksiyon potansiyellerini içerir; bir aksiyon potansiyeli bitmeden aksiyon potansiyelinde dalgalanmalar oluşabilir. Örneğın repolarizasyon sırasında veya sonrasında potansiyel değişikliği başlayabilir bu değişim bir veya daha fazla aksiyon potansiyelinin başlamasına neden olabilir, karşımıza aritmi olarak çıkar. Bu mekanizma genellikle yüksek hücre içi kalsiyum konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiş ve digoksin toksisitesi ile fazla katekolamin sekresyonuna bağlanmıştır (38).

Bir diğer mekanizma “re-entry” olarak isimlendirilir. Bu mekanizmada miyokartta bir noktada blok vardır bu bloklu yeri aktivasyon dalgası paralel bir yoldan gideren aşar,

arkadan gelen diğerk yolda aynı blokluy yerden geğerken orayı tekrar uyarır, by pass gibi. Genellikle bu bloklanmış kısmın etrafından dolaşarak sorun aşılmış olur gibi düşünülse de miyokardın dinlenme aşamasına geğişinde yeniden uyarı üretilir. Bu mekanizma birçok ventriküler aritminin nedenidir (38).

İskemiye bağı aritmi de bir mekanizma türü olmaktadır; önce damar daralması nedeniyle belirli bir bölgeye kan gidemez sonra damardan geçen kan akımı arttığında “reperfüzyon” oluşur. Bu özellikle K⁺ kanallarındaki iletkenlik değişimine bağı olarak oluşan bir aritmi mekanizmasıdır: Bu mekanizmada serbest oksijen radikalleri önemli rol oynamaktadır ve anti-aritmik tedavide serbest radikalleri ortadan kaldırmak bir hedef olmaktadırlar. (39, 40, 41).

Hücre kanallarından bazılarının seçici olarak açılması anlamlı bir refraktör periyod azalması oluşturarak ekstrasistollerini provake etmektedir. Hidrojenin içeri girmesi, artmış intra-mitokondriyal aktiviteye bağı olarak ATP üretimini azaltmakta ve mitokondriyal potasyum ATP kanalında kalsiyuma bağı bir şekilde matriks şişmesine ve membran depolarizasyonuna neden olmaktadır. Kesin olarak ispatlanmamakla birlikte mitokondriyal potasyum ATP kanallarının açılmasının kardiyak koruyucu olmasına karşılık sarkoplazmik olanların aritmojenik olduğı düşünölmektedir. Potasyum ATP kanal blokerlerinin anti-aritmik etkileri ise iskemik hücrelerden potasyum kayıplarını engellemekle olmaktadır. “Re-entry” yolu için gereken substratları baskılayarak anti-aritmik etki göstermektedirler. Kullandıkları bir başka mekanizmada hücre dışı potasyum birikimini önleyerek iskemiyle oluşan depolarizasyon dalgasını durdurmak ile oluşmaktadır (40, 41, 42).

5.2. İlaçların EKG Üzerindeki Etkilerinin Hayvan Türüne ve Metabolizmaya Bağı Değişikliği:

Fareden maymuna kadar birçok türde yapılmış anti-aritmik çalışmalarda türe bağı değişiklikler görölmüştür: Uyanık maymunlarda anti-aritmik ilaçların QRS kompleksi hariç diğerk parametreleri uzattığı gösterilirken kobaylarda QRS kompleksinin de etkilendiğı bulunmuştur. Köpeklerde yapılan çalışmalara, farmakolojik açıdan güvenlik için gerekli olurken, insan olmayan primatlar köpeklere göre insan farmakokinetiğı ve ilaç metabolizması açısından daha benzerdir. Türlerin yanı sıra hayvanların deney sırasında uyanık olup olmaması ve verilen ilacın dozu da EKG verilerini değiştirmektedir (7).

Bunların yanı sıra anti-aritmiklerin, metabolik etkileri ve tiroit gibi organlarla olan etkileşimleri değerlendirildiğinde önemli sonuçlar bulunmaktadır. Tiroid hormonları üzerindeki bu etki özellikle QT uzamalarında kendini göstermektedir (8, 43)

Ayrıca deneysel modellerde aritminin var olup olmaması da anti-aritmiklerin etkilerini değiştirebilmektedir (44, 4). Ventriküler disfonksiyonlar ve aritmiler için programlanmış elektriksel stimülasyon deneylerinde fareler sıklıkla kullanılmış ve bu deneysel modelde mekanizmalar anlaşılmaya çalışılmıştır. Ayrıca belirli hücre iyon kanalları genetik manuplasyon ile devre dışı bırakılan (ing. “knock out” edilen) farelerde deneysel model oluşturularak aritminin genetik çalışmaları da yapılmaktadır (45). Çalışmamızda bu sebeplerden dolayı seçilen fare türü üzerinde farklı anti-aritmiklerin EKG üzerine etkileri incelendi.

5.3. Anestezi etkisi ve “Anestezik –Anti-aritmik Etkileşimi”

İlaç-ilaç etkileşimi değerlendirildiğinde Na-Pentobarbitalle birlikte alınan ilacın CYP3A4 enzimi nedeniyle diğer ilacın etkisini azalttığı bilinmektedir. Bu sonuçlar anestezik madde-ilaç etkileşiminin, deney verilerinin değerlendirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir parametre olduğunu açıkça göstermektedir (46, 47, 48). Deneyler sırasında kullanılan anestezik ilaçların yaptığı etkiler bu çalışmada dikkate alınması gereken bir durumdur (49, 50,51). Anestezi almış bir fare ile almamış bir farenin EKG sonuçları göstermiştir ki kalp hızı anestezie bağlı olarak ileri derecede azalmaktadır, ayrıca ejeksiyon fraksiyonu ile kalp debisi anlamlı bir şekilde azalmıştır (14). Deneysel şartlar anestezik kullanmayı gerektirdiğinden bu etkilerinde irdelenmesi gerekmektedir. Anestezik etken maddenin, moleküler temelli etkilerinin özellikle farelerde reseptör aracılı olduğu gösterilmiştir. Anestezik maddelerde reseptörlerle ligant bağlı iyon kanallarının etkileşimleri sedasyon ve hipnotik etkilere neden olmakta ve birçok farklı etkiyi ortaya çıkartmaktadır. Anti-aritmik ilacın da benzer şekilde iyon kanalları üzerinden etki göstermesi anestezik ilaçla etkileşimleri açısından önemli bulunmakta ve dikkate alınması gerekmektedir (52). Bu nedenle anestezik edilmiş farelerde yapılan deneylerin sonuçlarının değişen bazal kardiyak fonksiyon nedeniyle yorumlanmasında güçlükler oluşabilir. Anestezinin kardiyak etkiler dışında solunum depresyonu yaptığı, vücut sıcaklığında değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir (14). Otonom sinir sistemi kalbin mekaniğini

etkilediği çok iyi bilinmektedir. Anesteziik maddeler santral sinir sistemindeki reseptörleri etkiliyorsa aynı anesteziik maddelerin kalp fonksiyonlarını dolayısı ile kalp elektriksel aktivitesini üzerinde etkilediği düşünülebilir (52).

Aşağıda çalışmamızda kullanılan anesteziik maddelerin EKG üzerine bilinen yani şu ana kadar tespit edilmiş olan etkileri verilmiştir:

5.4. Literatürde Anti-aritmik Maddelerin EKG Üzerine Etkileri

5.4.1. Na-Pentobarbital (Nembutal)

Murakami ve arkadaşlarının (2014) Sprague Dawley sıçanlarda yaptıkları çalışmada Na-pentobarbitalin kalp hızını azalttığını ve kalp hızı değişkenliğini (HRV) arttırdığını bulmuşlardır (13). Yang. ve arkadaşları (1999) farelerde yaptıkları çalışmada, Na-Pentobarbitalin kalp hızını azalttığını saptamışlardır (14). Zeller ve arkadaşlarının (2007) farelerde yaptıkları çalışmada, Na-Pentobarbitalin PQ ve QT intervallerini uzattığını bulmuşlardır (52).

5.4.2. Amiodaron

Köpekler yapılan çalışmalarda, Amiodaronun QT intervalini uzattığı ve QTc intervalini arttırdığı bulunmuştur (53). Bouter ve arkadaşları (2004) farelerde yaptıkları çalışmada yüksek dozda Amiodaronun (180 mg/kg) P dalgasını, PR, RR, QT intervallerini ve ORS kompleksi süresini uzattığını bulmuşlardır fakat Amiodaronun düşük dozda (30 mg/kg) bu etkiyi oluşturmadığını saptamışlardır (4). Satubli ve Studer (1986) guinea-piglerde yaptıkları çalışmada Amiodaronun QT intervalini uzattığını bulmuşlardır (8). Yang (2001) fare miyosit hücreleriyle yaptığı deneyde Amiodaronun repolarizasyon süresini uzattığını saptamıştır (44). Gutstein ve arkadaşlarının (2003) fareler üzerinde yaptığı çalışmada, Amiodaronun QRS kompleksi süresini uzattığı bulunmuştur (45). Pritchard. ve arkadaşlarının (1975) hastalarda yaptıkları çalışmada Amiodaronun P-R intervalini ve QRS kompleksi süresini etkilemeden QTc intervalini uzattığını bulmuşlardır (43).

5.4.3.Kinidin

GAMBIT' e göre (1994), kinidin insanlarda aksiyon potansiyeli süresini uzatmış ve kalp hızını azaltmıştır (54) Feld ve arkadaşları (1986) köpeklerde yaptıkları çalışmada, kinidin QRS kompleksi süresini ve QTc intervalini uzattığını saptamışlardır (11). Noujaim ve arkadaşları (2011) yaptıkları çalışmada Kinidin aksiyon potansiyeli süresini uzattığını bulmuşlardır (55). Belhassen ve arkadaşları (2004) insanlarda yaptıkları çalışmada, kinidin QTc intervalini uzattığını saptamışlardır (56).

5.4.4. D-Sotalol

Lynch ve arkadaşları (2008) maymunlarda anestezi madde verilmeden uyanık durumda yaptıkları çalışmada, D-Sotalolün PR, RR ve QT, QTc intervallerini ve aksiyon potansiyeli süresini anlamlı derecede uzattığını bulmuşlardır. D-Sotalolün, doza bağlı olarak, QRS kompleksi süresini geçici olarak uzattığını saptamışlardır (7). Lynch ve arkadaşları (1984) köpeklerde yaptıkları çalışmada, D-Sotalolün atrial aksiyon potansiyeli süresini uzattığını bulmuşlardır (57). Feld ve arkadaşlarının (1986) köpeklerde yaptığı çalışmada, QTc ve RR intervallerini uzattığını, QRS kompleksi süresini etkilemediğini saptamışlardır (11). Thomsen ve arkadaşları (2004) köpeklerde yaptıkları çalışmada, D-Sotalolün QT intervalini anlamlı derecede uzattığını saptamışlardır (58). Kirchoff ve arkadaşları (1996) tavşanlarda yaptıkları çalışmada, D-Sotalolün QRS kompleksi süresini ve morfolojisini değiştirmedeğini saptamışlardır (59).

Yukarıda literatür taramasında karşımıza çıkan ilgili yayınların sonuçları değerlendirildiğinde her bir ilacın EKG üzerine etkileri özetlenmiştir. Yayımlanan bu sonuçlar ile bizim elde ettiğimiz sonuçları kıyaslamadan önce mevcut çalışmamızda elde edilen EKG sonuçların zaman içinde değişiklik gösterdiğini de vurgulamak gerekir.

5.5. Anestezi Altındaki Farelerde EKG Bulgularının Değerlendirilmesi ve Yorumlanması

Bu çalışmada Sınıf-I Anti-aritmik ilaçlardan “Kinidin”, Sınıf-II Anti-aritmik ilaçlardan “D-Sotalol”, Sınıf-III Anti-aritmik ilaçlardan “Amiodaron” seçilerek etkileri anestezi edilmiş fareler üzerinde EKG kayıtları yapılarak araştırıldı.

5.5.1. Na-Pentobarbital'in (Nembutal) Farelerde EKG Bulgularına Etkisi

Herşeyden önce çalışmamızda kullanılan Na-Pentobarbital zamana bağlı etkisi incelendiğinde (Kontrol gurubu), Na-Pentobarbital RR mesafesini yani kalp atım hızını etkilemeksizin, zamana bağlı olarak PR mesafesini, QRS1 ve QRS2 sürelerini hafif derecede kısaltmıştır—bilindiği gibi RR mesafesinin değişmesi fizyolojik olarak EKG dalgalarını ve intervallerini değiştirir. Ayrıca QT ve QTc değerlerini de benzer şekilde deney süresinin ilerlemesine bağlı olarak kısaltmıştır. Alkol injeksiyonu yapılan kontrol gurubundada yukarıdaki EKG etkilenmelerine benzer bulgular bulunmuştur. Bu çalışmamızda anestezi edilmemiş farelerde anti-aritmiklerin etkilerini ölçmemiş olsakta, Na-Pentobarbitalin etkisinin bu şekilde zaman içinde değişmesinin tespiti kontrol gurubumuzdaki değerlerin anti-aritmiklerin etkileri ile kıyaslanabilmesi açısından kullanılabilir. Anti-aritmik ilaçların etkilerine baktığımızda ise aşağıdaki bulgular dikkat çekmektedir:

5.5.2. Na-Pentobarbital Anestezisi Altında Amiodaron'un Farelerde EKG Bulgularına Etkisi

Amiodaron net bir şekilde PR intervalini QRS1 ve QRS2 değerlerini azaltmıştır bu etkiler RR intervalini kısaltırken ona paralel olarak ortaya çıktığından hıza bağlı etkiler olarak değerlendirilebilir. Ancak bu değerler azalırken QT sabit kalmış fakat tam tersine QTc artmıştır. Bu Amiodaronun repolarizasyon süresini uzattığını çok açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Na-Pentobarbital zamana bağlı olarak hem QT ve hem de QTc yi azatlığı göz önünde bulundurulursa Amiodaronun bu etkisinin daha da vurgulanması uygun olur. Amiodaron ayrıca hem QRS1 hem de QRS2 yi kontrol gurubuna kıyasla çok belirgin olarak azaltmaktadır.

5.5.3. Na-Pentobarbital Anestezisi Altında Kinidin'in Farelerde EKG Bulgularına Etkisi

Bilindiği gibi Kinidin esas olarak hızlı Na-Kanallarını bloke eder yani depolarizasyon süresini uzatır, bundan dolayı QRS süresini uzatması beklenir. Ancak sekonder olarak repolarizasyonda etkileyebilir (56). Çalışmamızın bulguları göstermektedir ki, Kinidin

yukarıdaki literatür verileri ile uyumlu olarak, sadece PR süresi, QRS1 ve QRS2 sürelerini uzatmakla kalmayıp QT ve QTc sürelerini de uzatmıştır.

5.5.4. Na-Pentobarbital Anestezisi Altında D-Sotalol'un Farelerde EKG Bulgularına Etkisi

D-Sotalol bilindiği gibi esas olarak K^+ kanal blokleri olup QT ve QTc sürelerini uzatması beklenen bir Sınıf III anti-aritmiktir. Fakat deneylerimizde D-Sotalol sadece RR intervalını yani kalp hızını azaltmak suretiyle etkilemiştir Fakat QT ve QTc sürelerini etkilememiştir. Bu durum muhtemelen literatürle belirtildiği gibi Na-Pentobarbital ile D-Sotalol etkileşmesine bağlıdır (60).

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmadaki fare modelimiz göstermiştir ki, D-Sotalol de olduğu gibi anestezi madde ile anti-aritmik maddenin etkileşmesi söz konusu ise, EKG değişimlerini tespit etmek zor veya en azından tartışmalıdır. Ancak Amiodaron ve Kinidin deneylerimizin sonuçları göstermiştir ki eğer bir anestezi madde anti-aritmik ilaç etkileşimi yok veya ihmal edilebilir düzeyde ise test edilen anti-aritmik ilacın etkilerini EKG üzerinde çok net bir şekilde görmek mümkün olmaktadır. Sonuç olarak Anestezi edilmiş farelerde anti-aritmik ilaçların değerlendirilmesi ilaç etkileşimi yoksa mümkün olabilmektedir.

Amiodaronun QRS1 ve QRS2 süreleri üzerinde beklenen etkisinin görülememesine rağmen QT ve QTc intervallerinde literatürle uyumlu etkiler görüldü. Bu çalışmada QRS kompleksi süresinin tespit edilmesi için özel olarak iki farklı parametre tanımlanmış (QRS1 ve QRS2) ve oldukça hassas ölçümler yapmış olmamıza rağmen ventriküler repolarizasyonun başladığı anı tam olarak tespit edememiş olabiliriz. Aynı ölçüm zorluğu Kinidin ve D-Sotalol gruplarında da söz konusu olabilir. Açıktır ki bu durum farenin doğal bir özelliği olup değiştirilme imkânı yoktur. Sonuç olarak ventrikül depolarizasyonunun bittiği ve ventriküler repolarizasyonun başladığı noktanın tespiti için özel bir ölçüm metodu veya kriterin geliştirilmesi bundan sonra yapılacak çalışmalarda bir hedef olarak konulabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Rokita A. G., Anderson M. E., New Therapeutic Targets in Cardiology Arrhythmias and Ca⁺²/Calmodulin-Depent Kinase II (CaMKII), Circulation. 2012; 126: 2125-2139
2. Atmaca N., Emre B., Köpeklerde Elektrokardiyografi, Erciyes Üniv. Vet. Fak. Derg., 2009; 6(2): 135-142
3. Nattel S., Singh B.N., Evolution Mechanisms And Classification of Antiarrhythmic Drugs: Focus on Class III actions, The American Journal of Cardiology 1999; 84: 11R-19R
4. Bouter L. S., Harchi A. E., Marionneau C., et. al., Long-Term Amiodarone Administration Remodels expression of Ion channel Transcripts in the Mouse Heart, Circulation. 2004; 110: 3028-3035
5. Kayaalp S. O.(Ed), *Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 13.baskı, ANKARA: Pelikan yayıncılık, 2012: 438-458
6. Nattel S., Duker G., Carlsson L., Model Systems For the Discovery and Development of Antiarrhythmic Drugs, Progress in Biophysics and Molecular Biology, 2008; 98: 328-339
7. Lynch J. J. et. al., Dose-response effects of sotalol on cardiovascular function in conscious freely moving cynomolgus monkeys, British journal of Pharmacology, 2008; 154: 1439-1445
8. Stäubli M., Studer H., The effects of amiodarone on the electrocardiogram of the guinea-pig are not explained by interaction with thyroid hormone metabolism alone, Br. J. Pharmac., 1986; 88: 405-410

9. Zhou H. H., Anthony L.B., Roden D. M., Wood A. J.J., Quinidine reduces clearance of (+) –propranolol more than (-)-propranolol through marked reduction in 4- hydroxylation, *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1990; 47(6): 686-693
10. Hohnloser S.H., Loo A. V., Baedeker F., Efficacy and Proarrhythmic Hazards of Pharmacologic Cardioversion of Atrial Fibrillation: Prrospective Comparison of Sotalol Versus Quinidine, *JACC.*, 1995; 26(4): 852-8
11. Feld G. K., Venkatesh N., Singh B.N., 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*, 1986; 74: 197-204
12. Clerck F. D., Water A. V., Aubioul. J., et. al. Invivo measurement of QT prolongation, dispersion and arrhythmogenesis: application to the preclinical cardiovascular safety pharmacology of a new chemical entity, 2002; 16: 125-140
13. Murakami M., Niwa Hidetoshi, . Kushikata T., et. al., Inhalation Anesthesia is Preferable for Recording Rat Cardiac Function Using an Elektrokardiogram, *Biol. Pharm. Bull.*, 2014; 37(5): 834-839
14. Yang X. P., Liu Y.H., Rehalb N. E., et. al., Echocardiographic assessment of cardiac function in conscious and anesthetized mice, *Am J Physiol. Heart Circ.Physiol.*, 1999; 277: H1967-H1974
15. Widmaier E.P., Raff H., Strang K.T.(Eds), *Vander İnsan Fizyolojisi*, (çev: Demirgören S.), 10.baskı, İzmir, Güven Kitabevi, 2010; 393-403
16. Barrett K. E., Barman S. M., Boitano S., Brooks H.L., *Ganong' un Tıbbi Fizyolojisi* (Çev: Gökbel H.), 23.baskı, İstanbul, Nobel Kitabevi, 2011; 489-507
17. Guyton A.C., Hall J. E., *Text Book of Medical Physiology*, 11th. Philadelphia, Pennsylvania, Elsevier Saunder, 2006; 103-156
18. Sonel A., *Kardiyoloji*, 2.baskı, Ankara, Türk Tarih Kurumu Basımevi, 1979; 3- 11
19. Noyan A., *Fizyoloji Ders Kitabı*, 3.baskı, Ankara, Anadolu Üniversitesi Yayınları, 1984; 494-504
20. Sokolow M., Mellroy M.B., *Clinical Cardiology*, 4th., İstanbul, Nobel Kitabevi, 1986; 11-16
21. Fox S.I., *Human Physiology*, 6th., USA, McGraw-Hill, 1999; 382-397

22. Fogoros R. N., *Elektrofizyolojiye Giriş* (çev: Gemici K.), 3. Baskı, İstanbul, Alfa Basım Yayım Dağıtım, 1999; 3-35
23. Çağatay G., Soydan İ.(Eds.), *Klinik Kardiyoloji*, 1.baskı, İzmir, Saray Medikal Yayıncılık, 1997; 1-10
24. Sodeman A.W., Sodeman T. M., *Sodeman' s Fizyopatoloji*, 1. Baskı, Ankara, Türkiye Klinikleri yayınevi, 1991, 414-416
25. Heper C.(Ed), *Kardiyoloji*, 1.baskı, İstanbul, Alfa Basım Yayım Dağıtım, 2000; 446-479
26. Seely R. R., Stephens T. D., Tate P.(Eds.), *Anatomy & Physiology*, 4th, USA, McGraw-Hill, 1998; 602-619
27. Zeybekoğlu S., Özkan M., Yapay Sinir Ağlarıyla EKG Aritmi Sınıflandırılması, *IEEE*, 2010; 978 (1): 4244-6382
28. Katzung B. G., *Basic and Clinical Pharmacology*, 4th., USA, Prentice-Hall International, 1989; 165-181
29. Dobrev D., Nattel S., New antiarrhythmic drugs for treatment of atrial fibrillation, *Lancet*, 2010; 375: 1212-23
30. Kamath G. S., Mittal S., The Role of Antiarrhythmic Drug therapy for the Prevention of Sudden Cardiac Death, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2008; 50(6): 439-448
31. Kowey P. R., Marinchak R. A., Rials S. J., Bharucha D. B., Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs, *Am Heart J.*, 2000; 140: 12-20
32. Jacob L. S.(Ed), *Farmakoloji*, (çev: Koşay S.), 3.baskı, İzmir, Saray Tıp Kitabevleri, 1992; 99-109
33. Kodama I., Ogawa S., Inoue H., et. al., Profiles of Aprindine, Cibenzoline, Pilsicainide and Pirmenol in the Framework of Sicilian Gambit, *Jpn Circ J*, 1999; 63: 1-12
34. Bramah N. Singh, Antiarrhythmic Drugs: A Reorientation in Light of Recent Developments in the Control of Disorders of Rhythm, *Am J Cardiol*, 1998; 81 (6A): 3D-13D
35. Lévy S., Ricard P., Using the right drug: a treatment algorithm for regular supraventricular tachycardias, *Eur Heart J.*, 1997; 18 (Suppl C): C27-C32
36. <http://www.mousespecifics.com/tag/ecgenie/>

37. Chaldoupi S. M., Loh P., Hauer R. N. W., et al., The role of connexin40 in atrial fibrillation, *Cardiovascular Research*, 2009; 84: 25-23
38. Hoffman B. F., Rosen M. R., Cellular mechanism for cardiac arrhythmia, *Circ. Res.*1981; 49: 1-15
39. Cropp G.J.,Manning G. W., Electrocardiographic Changes Simulating Myocardial Ischemia and Infarction Associated with Spontaneous Intracranial Hemorrhage, *Circulation*, 1960;22:25-38
40. Diego J. M., Antzelevitch C., High Ca^{+2} o-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in isolated canine ventricular epicardium. Phase 2 reentry, *Circulation*, 1994; 89: 1839-1850
41. Sato T., Sasaki N., Seharaseyon J., et. al., Selective pharmacological Agents Implicate Mitochondrial but Not Sarcolemmal K_{ATP} Channels in Ischemic Cardioprotection, *Circulation*, 2000; 101: 2418-2423
42. Diego J. M., Antzelevitch C., Pinacidil-induced electrical heterogeneity and extrasystolic activity in canine ventricular tissues. Does activation of ATP-regulated potassium current promote pase 2 reentry?, *Circulation*, 1993; 88: 1177-1189
43. Pritchard D.A., Singh B. N., Hurley P.J., Effects of Amiodarone on Thyroid function in paatients with ischaemic heart disease, *British Heart Journal*, 1975; 37: 856-860
44. Yang T., Snyders, Roden D. M., Drug Block of I_{Kr} : Model Systems and Relevance to Human Arrhythmias, 2001; 38: 737-744
45. Gutstein D. E., Danik S. B., Sereysky J. B. et. al. Subdiaphragmatic murine electrophysiological studies: sequential determination of ventricular refractoriness and arrhythmia induction, *Am J Physiol.*, 2003; 285: H1091
46. Çefle K., “Propafenon’ un ventriküler Aritmiler ve Sinyal Ortalamalı EKG Parametreleri Üzerindeki Etkisinin Araştırılması”, İstanbul Üniv., 1993
47. Bektemuroğlu B., Kobaylarda Kloramfenikol ve Florfenikol’ ün Elektrokardiyogram üzerine etkisi, Ankara Üniv., 2009
48. Lu HR., Vlamincx E., Hermans AN., Predicting drug-induced changes in QT interval andarrhythmias: QT-shortening drugs point to gaps in the ICHS7B Guidelines, *British Journal of Pharmacology*, 2008; 154: 1427-1438

49. Pişkin İ., Şireli M., Sağmanlıgil V., Emre B., Kobaylarda Bazı Anestezi Maddelerinin Elektrokardiyogram Üzerine Etkileri, Tr. J. Veterinary and Animal Sciences, 1999; 23(1): 161-166
50. Hamlin R. L., Kijawornrat A., Keene B. W., Hamlin D. M., QT and RR Intervals in Conscious and Anesthetized Guinea Pigs with Highly Varying RR Intervals and Given QTc-Lengthening Test Articles, Toxicological Sciences, 2003; 76: 437-442
51. Bektemuroğlu B., Şireli M., Kobaylarda kloramfenikol ve florfenikol' ün elektrokardiyogram üzerine etkisi, Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg. 2011; 58: 155-160
52. Zeller A., Arras M., Jurd R., Rudolph U., Identification of a Molecular target Mediating the General Anesthetic Actions of Pentobarbital, Mol Pharmacol, 2007; 71: 852-859
53. Sager PT, Key clinical considerations for demonstrating the utility of preclinical models to predict clinical drug-induced torsades de pointes, British journal of Pharmacology, 2008; 154: 1544-1549
54. Katritsis D., Camm A. J., Antiarrhythmic Drug Classifications and the Clinician: A Gambit in the Land of Chaos, Clin. Cardiol., 1994; 17: 142-148
55. Noujaim S. F., Stuke J. A., Balbuena D. P., Structural bases for the different anti-fibrillatory effects of chloroquine and quinidine, Cardiovascular Research, 2011; 89: 862-869
56. Belhassen B., Glck A., Viskin S., Efficacy of Quinidine in High-Risk Patients With Brugada Syndrome, Circulation, 2004; 110: 1731-1737
57. Lynch J.J., Wilber D. J., Montgomery D. G. et. al., Antiarrhythmic and Antifibrillatory actions of the Levo-and Dextrorotatory Isomers of Sotalol, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1984; 6: 1132-1141
58. Thomsen M. B., Verduyn S. C., Stengl M. et. al., Increased Short-term Variability of Repolarization Predicts d-sotalol Torsades de Pointes in Dogs, 2004; 110: 2453-2459
59. Kirchhof P. F., Faritz C. L., Zabel M., Franz M. R., Cardiovascular Research, 1996; 31: 953-962
60. reference.medscape.com/drug-interactionchecker