

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

**ENROFLOKSASİN'İN ELEKTROKARDİYOĞRAFİDE
QT ARALIĞINA ETKİSİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Sevcan AKBABA

Danışman
Doç. Dr. Ramazan DURGUT

HATAY-2009

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

**ENROFLOKSASİN'İN ELEKTROKARDİYOĞRAFİDE
QT ARALIĞINA ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi
Sevcan AKBABA

Bu tez isimleri yazılı tez jürisi tarafından 30/04/ 2009 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri başkanı: Doç. Dr. Ramazan DURGUT
Üye: Yrd. Doç. Dr. Murat GÜZEL
Üye: Yrd. Doç. Dr. Nuri MAMAK

Bu tez, Enstitümüz İç Hastalıkları (Vet) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

30.04.2009

Prof. Dr. Mehmet YALDIZ

Enstitü Müdür V.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca beni yönlendiren ve her türlü yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Ramazan DURGUT'a ve tez düzeltmelerinde katkıları olan ve hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen hocalarım Yrd. Doç. Dr. Murat GÜZEL ve Yrd. Doç. Dr. Nuri MAMAK'a, Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam sırasında benden maddi ve manevi desteğini esirgemeyen aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kalbin Yapısı.....	2
2.2. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi.....	3
2.3. Elektrokardiyografi (EKG).....	3
2.3.1. Elektrokardiyografinin Bölümleri.....	3
2.3.1.1. P Dalgası.....	4
2.3.1.2. PR Aralığı.....	4
2.3.1.3. QRS Kompleksi.....	4
2.3.1.4. T Dalgası.....	5
2.3.1.5. ST Segmenti.....	5
2.3.1.6. QT Aralığı.....	5
2.4. Uzun QT Sendromu.....	5
2.4.1. Uzun QT Sendromunun Tanımı ve Tarihçesi.....	5
2.4.2. Uzun QT Sendromunun Fizyopatolojisi.....	6
2.4.3. QT Aralığının Uzamasına Yol Açan Faktörler.....	6
2.4.3.1. Konjenital Nedenler.....	6
2.4.3.2. Edinsel Nedenler.....	7
2.4.3.2.1. QT Uzaması ve/veya Torsades de Pointes'e (TdP) Neden Olabilen İlaçlar.....	7
2.4.3.2.1.1. Antiaritmikler.....	7
2.4.3.2.1.2. Antihistaminikler.....	8
2.4.3.2.1.3. Antibiyotikler.....	9
2.4.3.2.1.4. Prokinetikler.....	9
2.4.4. QT Aralığını Uzatabilen Diğer Olası Nedenler.....	10
2.4.5. Uzun QT Sendromunun Semptomları.....	11
2.4.6. Uzun QT Sendromunun Tanısı.....	11
2.4.7. Uzun QT Sendromunun Sağaltımı.....	13
2.5. Kinolonlar Hakkında Genel Bilgi.....	13
2.5.1. Kinolonların QT Uzamasına Etkileri.....	14
2.6. Enrofloksasin'in Hakkında Genel Bilgi.....	14
2.7. Amaç.....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Gereç.....	16
3.1.1. Hayvan Materyali.....	16
3.1.2. Anestezik İlaçlar.....	16
3.1.3. Enrofloksasin.....	16
3.1.4. EKG Cihazı.....	16

3.2. Yöntem.....	16
3.2.1. Anestezi Uygulanması.....	16
3.2.2. Enrofloksasin'in Uygulanması.....	17
3.2.3. EKG Bulgularının Elde Edilmesi.....	17
3.3. İstatistiksel Analizler.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	26
6. SONUÇ.....	29
KAYNAKLAR.....	30
ÖZGEÇMİŞ.....	34

Şekil 2.1. Kalbin uyarı ve ileti sistemi.....	3
Şekil 2.2. EKG’de bölümler.....	4
Şekil 2.3. Kalp aksisi.....	4
Şekil 2.4. EKG’de Torsades de pointes oluşumu.....	11
Şekil 2.5. EKG’de QT aralığı.....	12
Şekil 4.1. Uygulama öncesi (0.dakika) elektrokardiyografi.....	21
Şekil 4.2. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 5. dakikada Elektrokardiyografi görüntüsü.....	21
Şekil 4.3. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 10. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	21
Şekil 4.4. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 15. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	22
Şekil 4.5. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 20. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	22
Şekil 4.6. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 30. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	22
Şekil 4.7. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 5. dakikada Elektrokardiyografi görüntüsü.....	23
Şekil 4.8. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 10. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	23
Şekil 4.9. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 15. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	23
Şekil 4.10. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 20. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	24
Şekil 4.11. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 30. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	24
Şekil 4.12. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 45. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	24
Şekil 4.13. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 60. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü.....	25

Çizelge 1. QT aralığını uzatan kardiyak ve nonkardiyak ilaçlar.....	10
Çizelge 2. Enrofloksasinin uygulama öncesi ve terapatik (5mg/kg) ve toksik doz (50mg/kg) sonrası çeşitli sürelerde nabız sayısı ve elektrokardiyografide P, PR, QRS, QT, QTc ve RR aralıklarının süresi (msec).....	20

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AP	: Aksiyon potansiyeli
AV	: Atrioventriküler düğüm
dk	: Dakika
EKG	: Elektrokardiyografi
HR	: Kalp atım hızı
I_{Kr}	: Hızlı potasyum kanalı
I_{Ks}	: Yavaş potasyum kanalı
kg	: Kilogram
LQTS	: Konjenital uzun QT sendromu
mg	: Miligram
mmol	: Milimol
Msc	: Milisaniye
mV	: Milivolt
P	: EKG’de P dalgası
PR	: EKG’de PR aralığı
Q	: EKG’de Q dalgası
QRS	: EKG’de QRS aralığı
QT	: EKG’de QT aralığı
QTc	: Düzeltilmiş QT aralığı
R	: EKG’de R dalgası
RR	: EKG’de RR aralığı
ST	: EKG’de ST segmenti
T	: EKG’de T dalgası
TdP	: Torsades de Pointes
U	: EKG’ de U dalgası
UQTS	: Uzun QT sendromu

ÖZET

Enrofloksasin'in Elektrokardiyografide QT Aralığına Etkisi

QT aralığının uzaması, torsades de pointes (TdP)'in aralarında bulunduğu ciddi, hayat tehdit eden ventriküler aritmilerin gelişmesinde klinikal risk faktörü olan uzamış ventriküler repolarizasyonun elektrokardiyografik bir göstergesidir. Florokinolon grubu antibiyotikler QT aralığını uzatabilirler ve TdP'e sebep olabilirler. Her ne kadar, farklı flurokinolonların QT uzaması ve TdP'e sebep olmalarına dair yeterli kanıt bulunsada, veteriner hekimlikte kullanılan enrofloksasinin QT uzaması ve TdP'e sebep olup olmadığına dair çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, enrofloksasinin köpeklerde QT aralığına etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Bu çalışma 2-4 yaş arası, ağırlıkları 14-22 kg arasında değişen, her iki cinsiyetten 8 melez köpek üzerinde gerçekleştirildi. Hayvanlar ilaç uygulamasından 8 saat öncesine kadar aç bırakıldı ve hayvanlara ilaç uygulamasından sonra 2 saat boyunca yemek verilmedi. Enrofloksasin (% 0.9'luk NaCl içerisinde % 1'lik konsantrasyon) anesteziye alınmış köpeklerle 5 dakika içerisinde damar içi yolla verildi. EKG kayıtları infüzyon öncesi (0. dakika) ve terapötik dozu takiben 5. 10. 15. 20. ve 30. dakikalarda ve toksik dozu takiben 5. 10. 15. 20. 30. 45. ve 60. dakikalarda (50 mg/kg) periyodik olarak alındı. Standart 8 derivasyon EKG kayıtları kullanıldı. 10 farklı P, PR QRS, QT ve RR aralığının ortalaması alınarak hesaplamalar yapıldı. QT aralığı manuel olarak Q dalgasının başlangıcından T dalgasının bitimine kadar ölçüldü. Ölçümlerde düzeltilmiş QT aralığı (QTc, Fredericia formülü) kullanıldı ve QTc aralıkları hesaplandı.

RR aralığı terapötik doz verilen köpeklerde 10. dakikada istatistiksel olarak artarken ($p<0,05$), toksik doz verilen köpeklerde 60. dakikada istatistiksel olarak ($p<0,05$) azalmıştır. Bununla beraber terapötik dozda (5 mg/kg) 20. dakikada ve toksik dozda (50 mg/kg) 30. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak arttığı görüldü ($p<0,05$) Fakat 0. dakika ile karşılaştırıldığında daimi bir artış belirlenmedi.

Sonuç olarak enrofloksasin proaritminojenik etkisi görülmemektedir. Terapötik (5 mg/kg) ve toksik dozları (50 mg/kg) damar içi verilirken elektrokardiyografide P, PR, QRS, QT, QTc aralıklarında istatistikle olarak önemli daimi belirgin bir değişiklik oluşturmamıştır. Bu çalışma enrofloksasin köpeklerde düşük QT uzaması ve TdP riski taşıdığını göstermiştir.

Anahtar sözcükler: Enrofloksasin, QT aralığı, EKG.

ABSTRACT

Effects of Enrofloxacin on QT interval in Electrocardiography

Prolongation of the QT interval, an electrocardiographic manifestation of prolonged ventricular repolarisation, is a known clinical risk factor for the development of severe, life-threatening ventricular arrhythmias, including torsades de pointes. Fluoroquinolone group antibiotics can cause lengthen QT interval and torsades de pointes (TdP). Although, there is enough evidence regarding the effect of various fluoroquinolones on QT prolongation and cause TdP rarely, there is a lack of studies that examine the usage of enrofloxacin in dogs that prolong the QT interval. The purpose of this study was to evaluate the effects of enrofloxacin in QT interval in dogs.

The study was performed on 2 to 4 year-old, 8 healthy mongrel dog of either sex, weighing 14-22 kg. Animals fasted for at least 8 hours before dosing, were not fed until 2 hours after dosing. Enrofloxacin (1% concentration in the 0.9% NaCl) were infused within 5 minute to the dogs was under anesthesia. ECGs were recorded immediately before dosing (minute 0) and then at 5th, 10th, 15th, 20th, 30th minutes for normal dose (5 mg/kg), and 5th, 10th, 15th, 20th, 30th, 45th and 60th minutes after toxic dose (50 mg/kg). Standard 8 lead surface ECGs were recorded. The lead II was selected for all measurement. The measurements were calculated in means of 10 different P, PR, QRS, QT and RR intervals. The QT interval was manually calculated from the beginning of Q wave to the end of T wave. Based on these measurements, corrected QT intervals (QTc, Fredericia formula) and QTc intervals were calculated.

The PR prolongation was significantly increased at 10th minutes in dogs given with the therapeutic dose ($p < 0.05$), significantly decreased at 60th minutes in dogs given with the toxic dose ($p < 0.05$). However, enrofloxacin, when administered at the normal dose of 5 mg/kg at 20th minutes, and the toxic dose (50 mg/kg) at 30th and 60th minutes caused a significant prolongation in the QTc interval when compared to 0. (zero) minute. However it was not consistent findings.

In conclusion, enrofloxacin appears to not proarrhythmic effect. When administered at the normal dose of 5 mg/kg and the toxic dose (50 mg/kg), the enrofloxacin did not significantly consistent changes of the P, PR, QRS, QT, QTc intervals in electrocardiography. From the study presented here, enrofloxacin appears to be associated with the lowest risk of QT prolongation and the lower rate of Tdp in dogs.

Keywords: Enrofloxacin, QT interval, ECG

1. GİRİŞ

Uzun QT Sendromu (UQTS) elektrokardiyografi (EKG)'de QT aralığının uzamasıyla karakterize idiopatik, iatrojenik veya herediter nedenlere bağlı kardiyak repolarizasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Beyazit ve ark. 2005). Son yıllarda kardiyovasküler sisteme spesifik ilaçlar dışındaki pek çok ilacın, QT aralığında uzama ve QT aralığının uzaması sonucu oluşan ventriküler taşiaritmi olarak bilinen, ani kalp ölümüyle sonuçlanan torsades de pointes (TdP)'e neden olduğu bilinmektedir (Antzelevitch ve ark. 1999). İlaç kaynaklı uzun QT sendromunun görülme sıklığı, hastalarda meydana getirdiği ve önceden tahmin edilemeyen ciddi sorunlar nedeniyle klinisyenler için önemli bir zorluk olarak kabul edilmektedir (Prince ve ark. 2007). Veteriner hekimlikte de yaygın olarak kullanılan kinolon grubu antibiyotikler edinsel uzun QT sendromuna neden olabilen en önemli ilaçlar arasındadır.

Klinik endikasyonuna göre kinolonlar dört kuşağa (jenerasyona) ayrılmıştır (King ve ark. 2000). Birinci kuşak kinolonların (naldiksik asit, klinoksasin) serum düzeyleri düşükken, ikinci kuşak kinolonların (siprofloksasin, enrofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, enoksasin, lomofloksasin) gram negatif ve sistemik aktiviteleri artmıştır. Üçüncü kuşak flor eklenmiş kinolonlar (florokinolonlar; levofloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin) gram pozitif ve atipik patojenlere karşı genişletilmiş aktiviteye sahiptir. Dördüncü kuşak kinolon ilaçlara (son zamanlarda bu grupta sadece trovafloksasin) anaerob bakterilere karşı belirgin aktivite eklenmiştir. Yapılan çalışmalar QT uzamasına tüm kinolon sınıfının aynı şekilde etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu grubun ilaçları arasında, hayvan modelleri göz önüne alındığında QT uzamasına etkileri bakımından belirgin farklar vardır (Adamantidis ve ark. 1998). Enrofloksasin'in metabolitlerinden biri olan siprofloksasin'in nadir de olsa QT süresini uzatabildiği ve TdP'ye neden olabileceği, bu etkinin ise diğer kinolonlarla kıyaslandığında daha nadir şekillendiği rapor edilmektedir (Anderson ve ark. 2001).

Bu ilaçlardan veteriner pratikte sık kullanılan enrofloksasin'in köpeklerde QT aralığına etkisi hakkında literatür bilgiye rastlanmamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

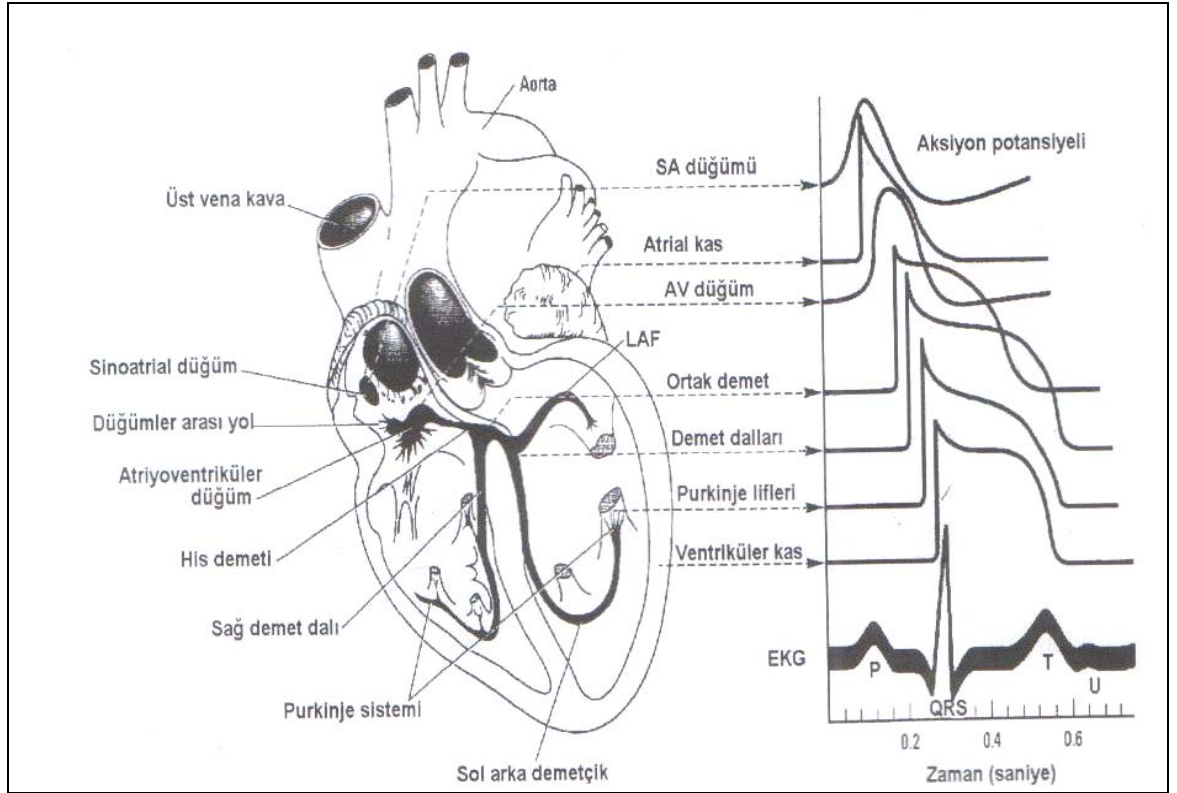
2.1. Kalbin Yapısı

Kalp, septumlar ve kalp kapakçıkları aracılığıyla dört odacığa ayrılmış pompa görevi gören kassal bir organdır. Köpeklerde akciğer lobları ile çevrelenmiş halde, göğüs boşluğu içerisinde yatay olarak üçüncü ve altıncı kostalar arasında bulunan kalp, perikardiyum olarak isimlendirilen bir kese içerisinde yer almaktadır (Fox ve ark. 1998). Kalp tabanı dorsokraniyal, apeksi ise ventrokaudal yerleşim gösterir. Kalbin ucu transversal düzlemde hafifçe sola ve diyaframa doğrudur. Kraniyoventralde bulunan sağ ventrikül ile kaudodorsalde bulunan sol ventrikül birbirlerinden uzunlamasına seyreden bir interventriküler septum aracılığıyla ayrılırlar. Ventriküllerin transversal olarak bölünmesiyle akciğerlerden gelen kanı toplayan sol atriyum ve akciğerler dışındaki organlardan gelen kanı toplayan sağ atriyum şekillenir (Ettinger ve Feldman, 1995).

Kalp; miyokardiyum (kalp kası), endokardiyum (atriyal ve ventriküler boşlukların yüzeyini örten orta tabaka) ve epikardiyum (miyokardiyumu kaplayan en dış katman) olmak üzere 3 tabakadan oluşmuştur (Martin, 2000).

2.2. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi

Kalpteki elektriksel uyarılar normal bir kalpte sinüs düğümünden doğar ve atriyumlara yayılarak atrioventriküler (AV) düğüme ulaşır. Belirli bir gecikme ile AV düğümünden geçen uyarılar His-purkinje sistemi ile ventriküllere yayılarak kas liflerini aktive eder. Kalp kası hücrelerindeki aksiyon potansiyeli (AP), hücre zarının çeşitli iyonlara olan geçirgenliğinin değişmesi ile oluşur. AP karakteristik bir eğri çizer (Şekil 2.1) (Kurtel, 1995).



Şekil 2.1. Kalbin uyarı ve ileti sistemi

2.3. Elektrokardiyografi (EKG)

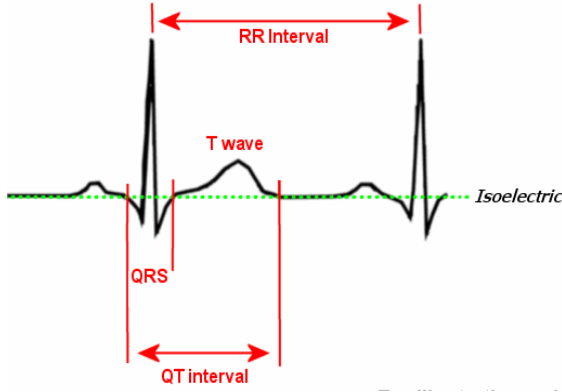
Elektrokardiyografi, kalbin çalışması sırasında meydana gelen elektrik sinyallerinin grafiksel kaydı olarak tanımlanır. Kalbin depolarizasyon ve repolarizasyonu sırasında meydana gelen iyon değişiklikleri elektrokardiyogramın temelini teşkil eden aksiyon akımlarını oluşturur. Bu nedenle kalbin elektriksel aktivitesi ve fonksiyonel durumunu gösteren elektrokardiyografi kalpteki ritm bozuklukları, uyarımın iletimine ilişkin aksaklıkların belirlenmesi, miyokard hastalıklarının tanısı, kalbin büyüklüğü ve göğüs içerisindeki durumunun incelenmesinde kullanılmaktadır (Başoğlu, 1992).

2.3.1. Elektrokardiyografinin Bölümleri

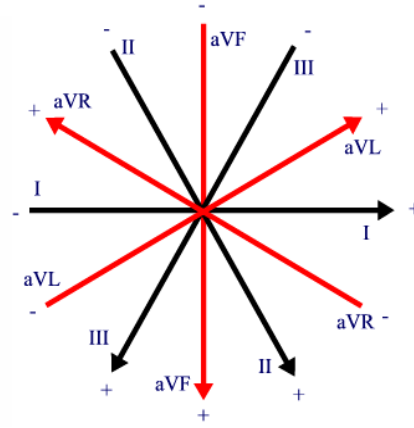
Kalpte elektriksel gerilim farkı bulunmadığı ya da kalbin her kesiminde aynı olduğu zaman EKG’de düz bir doğru çizilir ki buna izoelektrik çizgi ya da sıfır çizgisi denir.

EKG’de bu izoelektrik çizgiye göre pozitif veya negatif dalgalar oluşur. Köpeklerde, sinüs ritmi, sinüs aritmi ve wandering pacemaker normal ritim olarak kabul edilmektedir.

Dakikada kalp atım sayısı büyük ırklarda 60 – 140, küçük ırklarda 70 – 180 kadardır. Şekil 2.2 ve Şekil 2.3’de EKG’nin bölümleri ve kalp aksisi gösterilmiştir.



Şekil 2.2. EKG’de bölümler



Şekil 2.3. Kalp aksisi

2.3.1.1. P Dalgası

Atriyumların depolarizasyonu ile oluşur. Başlangıç bölümü sağ atriyumun depolarizasyonunu ve ikinci kısmı sol atriyumun depolarizasyonunu gösterir. P dalgasının süresi 0,04 sn, amplitüdü 0,4 mV’dir.

2.3.1.2. PR Aralığı

P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan aralıktır. Sinoatrial düğümünden çıkan uyarının ventriküler purkinje liflerine iletilmesine kadar geçen süreyi gösterir. Normal erişkin köpeklerde PR aralığı 0,06 – 0,13 saniyedir.

2.3.1.3. QRS Kompleksi

Ventriküler depolarizasyonu gösterir. İlk negatif dalga Q, ilk pozitif dalga R, 2. negatif dalga S olarak adlandırılır. QRS kompleksinin süresi büyük ırklarda 0,06 sn, küçük ırklarda 0,05 sn iken R dalgasının yüksekliği büyük ırklarda 3 mV, küçük ırklarda 2,5 mV’tur.

2.3.1.4. T Dalgası

Ventriküllerin repolarizasyonunu gösterir. T dalgası ise pozitif veya negatif olabileceği gibi bifazik de olabilir. T dalgasının yüksekliği genellikle R dalgasının dörtte biri kadardır (Detweiler ve Patterson, 1965).

2.3.1.5. ST Segmenti

QRS kompleksinin bitiminden T dalgasının başlangıcına kadar olan bölümdür. Aksiyon potansiyelinin plato fazına uyar. Normalde ekstremitte derivasyonlarında izoelektrik çizgiden 0,5-1 mm'den fazla sapma göstermez.

2.3.1.6. QT Aralığı

QRS kompleksinin başlangıcından T dalgası sonunu kadar olan aralıktır. Ventriküllerin elektrik sistolünü gösterir. QT aralıklarının normal süreleri ise 0,15 – 0,25 sn kadardır. Yaş, cinsiyet ve kalp atım hızına göre değişiklik gösterir.

2.4. Uzun QT Sendromu

2.4.1. Uzun QT Sendromunun Tanımı ve Tarihçesi

Son yıllarda kardiyovasküler sisteme spesifik ilaçlar dışındaki pek çok ilacında kalp ve ileti sistemi üzerine yan etkilere yol açtıkları belirlenmiştir. Bu yan etkiler arasında QT aralığında uzama ve QT aralığının uzaması sonucu oluşan ventriküler taşiaritmi olarak bilinen ani kalp ölümüyle sonuçlanan TdP bulunmaktadır. İlaç kaynaklı uzun QT sendromunun görülme sıklığı ve hastalarda tahmin edilme zorluğu klinisyenler için ciddi problemler oluşturmaktadır (Prince ve ark. 2007).

Uzun QT Sendromu (UQTS), EKG'de QT aralığının uzamasıyla karakterize idiopatik, iatrojenik veya herediter nedenlere bağlı kardiyak repolarizasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır (Beyazit ve ark. 2005). QT uzamasının en önemli sonuçları tekrarlayan bayılma ve TdP diye adlandırılan ventriküler taşikardi ve ani kardiyak ölümdür (Antzelevitch ve ark. 1999). UQTS'nin herediter formu potasyum kanallarının oluşumundan sorumlu genlerdeki mutasyon nedeniyle oluşurken, iatrojenik form daha çok ilaçlara ve elektrolit dengesizliğine bağlı olarak şekillenir (Beyazit ve ark. 2005).

2.4.2. Uzun QT Sendromunun Fizyopatolojisi

Kalbin repolarizasyon fazında, sodyum ve kalsiyumun hücre içine girişi ve potasyumun hücre dışına çıkışı iyon kanalları aracılığı ile sağlanır. Bu iyon değişiminde sodyum, potasyum ve kalsiyum iyon kanalları görev almaktadır. Ventriküler repolarizasyonda iki önemli potasyum kanalı; I_{Kr} (hızlı) ve I_{Ks} (yavaş) görev alır. I_{Kr} farmakolojik etkiden en kolay etkilenen potasyum kanalıdır (Antzelevitch ve Sicouri, 1994).

QT aralığının uzamasında repolarizasyon sürecinden sorumlu olan bazı iyon kanallarında meydana gelen işlevsel bozukluklar veya blokajlar rol oynamaktadır. QT aralığının uzunluğu, öncelikle ventriküler potasyum akımı tarafından kontrol edilmekte ve bu akımın hızlı komponentinin (I_{Kr}) blokajı hayatı tehdit eden TdP tipi aritmilerin (polimorfik ventriküler taşikardiler) en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (Witchel ve Hancox, 2000). Potasyum iyonunu hücre dışına çıkaran iyon kanalındaki sorun, hücre içi pozitifliği artırarak repolarizasyonu ve QT aralığını uzatmakta iken, bu iyonun hücre dışına çıkmasına yol açan işlev bozukluğu ise hücre içi pozitifliği azaltmakta, böylece repolarizasyonu, dolayısıyla da QT aralığı kısaltmaktadır (Clancy ve Kass, 2005). QT aralığının uzunluğu, ventriküler potasyum akımının hızlı komponenti (I_{Kr}) tarafından kontrol edilmektedir. Bu akımın bazı ilaçlar tarafından blokajı hayatı tehdit eden TdP tipi aritmilerin (polimorfik ventriküler taşikardiler) en önemli nedeni olarak gösterilmektedir (Witchel ve Hancox, 2000). Aksiyon potansiyeli süresinin uzamasıyla birlikte hücre içi pozitifliğin artması, tekrarlayan depolarizasyonlara neden olmakta ve ventriküler taşiaritmiler meydana gelmektedir (Clancy ve Kass, 2005). Hücre içine sodyum veya kalsiyum girişinde artış da QT aralığını uzatmaktadır. Ayrıca hipopotasemi, hipomagnezemi ve hipokalsemi gibi elektrolit bozuklukları; kinidin, disopiramid, sotalol ve amiodaron gibi antiaritmik ajanlar QT aralığını uzatarak aritmilere neden olabilmektedir (Stratmann ve Kennedy, 1987).

2.4. 3. QT Aralığının Uzamasına Yol Açan Faktörler

2.4.3.1. Konjenital Nedenler

İnsanlarda Konjenital Uzun QT Sendromuna (LQTS) kardiyak iyon kanallarını kodlayan genlerdeki mutasyonlar etkili olmaktadır. Bu genler keşfedilme sıralarıyla

numaralandırılmışlardır; LQTS1, LQTS2 vb. Şimdiye kadar 5 gen (LQTS 1,2,3,5,6) ve 200'ün üzerinde mutasyon bulunmuştur (Splawski ve ark. 2000).

Bugüne kadar hayvanlarda kalbin ileti sisteminin bozukluğuyla ilgili olarak kesin bir gen veya genetik bölge bildirilmemiştir. Son yıllarda biyolojide moleküler tekniklerin ilerlemesine paralel olarak köpeklerde konjenital kalp bozuklukları ile ilgili genetik çalışmalar da artış göstermiştir. Bunun sonucunda Alman çoban köpekleri ve Boxer ırkı köpeklerde ani ölüm, İngiliz springer spanieller'de atrial standstill ve miniature schnauers'larda hasta sinus sendromu gibi kalıtsal ileti bozukluğu ile ilgili hastalıklar rapor edilmiştir (Hyun ve Filippich, 2006).

2.4.3.2. Edinsel Nedenler

Edinsel QT sendromuna sebep olan çevresel faktörler içinde ilaçlar diğer nedenlere göre daha yaygındır. Son yıllarda kardiyovasküler toksisitesinin belirlenmesi QT aralığındaki değişiklikleri ortaya koyan çalışmalarla belirlenmektedir. İlaçların oluşturduğu edinsel QT sendromu riskinden dolayı kullanıma sunulmuş ilaçlar geri toplanmakta ya da kullanımı sınırlandırılabilir (Roden, 2004).

2.4.3.2.1. QT Uzaması ve/veya Torsades de Pointes'e (TdP) Neden Olabilen İlaçlar

2.4.3.2.1.1. Antiaritmikler

Kinidin kullanımı senkop, ventriküler fibrilasyon veya flütter ile ilişkilidir. Kinidin, disopiramid, prokainamid ve benzeri ilaçlarında arasında bulunduğu, sınıf Ia antiaritmik ilaçların çoğunun düşük terapötik veya subterapötik dozlarında TdP olduğu gösterilmiştir. Diğer yandan, sotalol gibi antiaritmik ajanlar, daha yüksek dozlarda, daha yüksek TdP insidansına sahiptir. Sotalol gibi yalnız I_{Kr} potasyum kanalını bloke eden antiaritmik ilaçların QT aralığını uzatan ve TdP'yi tetikleyen etkileri, potasyum kanallarını bloke etmelerinden kaynaklanır ve bu etkileri doz artışına paralel olarak artış gösterir (Hohnloser ve ark. 1994).

Sınıf III antiaritmik ilaçlar bazı aritmilerin sağaltımında kullanılır (Cook, 1988). Bunlar kardiyak aksiyon potansiyelindeki repolarizasyon fazını uzatarak bazı aritmilerin oluşumunu engeller (Mortensen ve ark. 1993). Bununla birlikte istenilen bu etki QT aralığının uzamasıyla ilişkilidir. Bunun sonucunda hastalarda başlıca torsades de pointes olmak üzere ventriküler taşikardi riski artar (Goodman ve Peter, 1995). Sınıf III antiaritmik

ilaçlar köpeklerde QT aralığını uzatır ve ventriküler taşikardi oluştururlar (Tilley, 1992). Dişilerde, kreatin kleransı düşük hastalarda ve konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda TdP oluşma riski daha fazladır (Woosley ve ark. 1993).

2.4.3.2.1.2. Antihistaminikler

İkinci kuşak antihistaminikler diye adlandırılan terfenadine ve astemizole gibi non-sedatif antihistaminiklerin QT uzamasına neden oldukları ve bazı olgularda da TdP oluşturdukları 1986'dan beri bilinmektedir. Bu olgular, doz aşıldığında, diğer hepatik sitokrom P450 enzimini inhibe eden ilaçlarla (imidazole, antifungaller ve makrolit antibiyotikler) birlikte normal dozlarda kullanıldıklarında, karaciğer fonksiyon eksikliği veya kongenital uzun QT sendromu bulunan hastalarda kullanıldıklarında görülmüştür (Woosley ve ark. 1993).

Sınıf III antiaritmikler gibi, terfenadine ve astemizole'un erken depolarizasyonun gelişmesine neden olarak monofazik aksiyon potansiyelini ve QT aralığını uzattıkları, I_{Kr} kanallarının inhibisyonu ile de TdP'ye neden oldukları belirlenmiştir. Hemen hemen non-sedatif antihistaminiklerin çoğu karaciğer sitokrom P450 CYP3A4 enzimiyle metabolize edilirler. Bu nedenle karaciğer sitokrom P450'yi inhibe eden gıdalar (greyfurt suyu) ya da ilaçlarla birlikte non-sedatif antihistaminiklerin kullanımı ilacın birikmesine ve kardiyotoksiteye neden olabilir. Aynı durum ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da geçerlidir. Ayrıca, non-sedatif antihistaminiklerin, aynı veya farklı mekanizmayla QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanılması (antiaritmikler, antipsikotikler, trisiklik antidepresanlar), kardiyak repolarizasyonla ilişkili yan etkilerini artırır (Pratt ve ark. 1996). Ancak oral ketokonazol kullanılması metabolize edilmemiş terfenadin seviyesinin artmasına bağlı olarak belirgin QT uzamasına neden olur. Ciddi sonuçlar doğuran bu etkileşme nedeniyle terfenadin ülkemizde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 1997 yılında üretici firma tarafından piyasadan çekilmiş ve QT üzerine belirgin etkisi olmayan metaboliti feksofenadin terfenadin kullanılmaya başlanmıştır. Terfenadini takiben sisaprid, grepafloksasin, astemizol gibi bazı ilaçların üretimi durdurulurken, çoğu ilaç prospektüsüne de QT aralığı uzamasına neden olabileceği yolunda uyarılar eklenmiştir (Zhang, 1999). Bu nedenle yeni antihistaminiklerin (loratadine, cetirizine, acrivastine, mizolastine, ebastine ve feksofenadin) kullanımına başlanmıştır.

K kanallarını (IKr) bloke etme potansiyeli çok az olan veya hiç olmayan antihistaminikler diğerlerine göre daha üstün kardiyak güvenliğe sahiptirler. Şimdiye kadar elde edilen geniş kapsamlı verilere göre TdP'ye neden olma potansiyeli non-sedatif antihistaminiklerin hepsinin özelliği değildir.

Bazı non-sedatif antihistaminikler, terfenadine ve astemizole gibi, güçlü proaritmik etkiye sahip olmalarına rağmen azelastine ve mizolastine daha düşük etkiye sahiptirler ve QT uzaması ya da TdP'le ilişkili değildirler (Lindquist ve Edwards, 1997).

2.4.3.2.1.3. Antibiyotikler

Makrolitler (eritromisin, klaritromisin), florokinolonlar, antifungal ve antimalaryal ilaçların QT uzamasının bir sonucu olan TdP'ye predisyon yarattıkları rapor edilmiştir (Gitler ve ark. 1994). Makrolitler, sınıf III antiaritmikler ve antihistaminiklere benzer şekilde, QT uzamasına, ventriküler duvar repolarizasyonunun dispersiyonuna ve TdP'nin indüksiyonuna neden olurlar (Jaillon ve ark. 1996).

Antimalaryal ilaçlardan kinin, kinidin ve halofantrin QT aralığını uzatırlar. Kinin, standart dozlarda QT aralığını uzatırken meflokin ise QT aralığına etkili değildir. Antimalaryal ilaçların kardiyak toksisiteleri, akut böbrek yetmezliği ile birlikte özellikle sağaltımın 3 gününden sonra artar.

Antifungal ajanlardan ketakanazol ve itrakanazol, IKr kanallarının blokajı ile QT aralığını uzatırlar. Makrolit antibiyotikler gibi, ketakanazol ve itrakanazol da karaciğer sitokrom P450 CYP3A4 enzimini inhibe ederler. Bu nedenle, terfenadin gibi karaciğer sitokrom P450 CYP3A4 enzimini inhibe eden ve QT aralığını uzatan ilaçlarla (ketakanazol veya itrakanazol) birlikte kullanımları aşırı şekilde QT aralığını uzatır ve TdP riskini artırır (Oosterheld, 1996).

2.4.3.2.1.4. Prokinetikler

Sisaprid, gastroözefagal reflü ve gastroparezisin sağaltımında kullanılan, gastrointestinal prokinetik bir ajandır, yapısal olarak prokainamide benzer. Sisapride, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1993 yılında kullanılmaya başlamış ancak ilaç kullanımını takiben ciddi kardiyak yan etkiler ortaya çıktığından (117 QT uzaması, 107 TdP, 16 polimorfik ventriküler taşikardi, 27 ventriküler taşikardi, 18 ventriküler fibrilasyon, 25 kardiyak arrest, 16 ciddi (spesifik olmayan) ve 15 ani ölüm) altı yıl sonra kullanımdan

kaldırılmıştır (Wysowski, 2001). Bu olguların %23'ü ölümlle sonlanmışır. Doğrudan ve dolaylı olarak ölümler kardiyak aritmilerle birlikte meydana gelmiştir (Zhang, 1997). Çizelge 1'de QT aralığını uzatan kardiyak ve non-kardiyak ilaçlar toplu halde verilmiştir.

Çizelge 1. QT aralığını uzatan kardiyak ve nonkardiyak ilaçlar

	Sınıf IA: Kinidin, disopiramid, prokainamid
Antiaritmik ilaçlar	Sınıf III: Sotalol, amiodaron, butilid, almokalant, defotilid Sınıf IV: Bepridil
Antibiyotikler	Eritromisin, klaritromisin, klindamisin, trimetoprim-sülfame-toksazol, grepafloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin, gatif-loksasin, levofloksasin, amantadin, pentamidin, flukonazol, ke-tonazol, klorokin, kinin, halofantrin
Antiviral	Foskarnet
Antineoplastik	Tamoksifen, arsenik trioksit
Antimigren	Sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan
Antihipertansif	İsradipin, nikardipin
Antihistaminikler	Terfenadin, astemizol
Antidepresanlar	Desimipramin, nortriptilin, amitriptilin, doksepin, fluoksetin, pimoziid, imipramin, sertralin
Nöroleptikler	Klorpromazin, haloperidol, droperidol, pimoziid, tioridazin, sertindo, risperidon, ziprasidon, ketapin
Kolinerjikler	Sisaprid
Diğer ilaçlar	Sildenafil, karbamazepin, probukol, oktreotid, amrinon, milrinon

2.4.4. QT Aralığını Uzatabilen Diğer Olası Nedenler

Organik kalp hastalıkları olarak; iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, dilate kardiyomiyopati, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokarditis QT aralığını uzatabilen diğer nedenlerdendir.

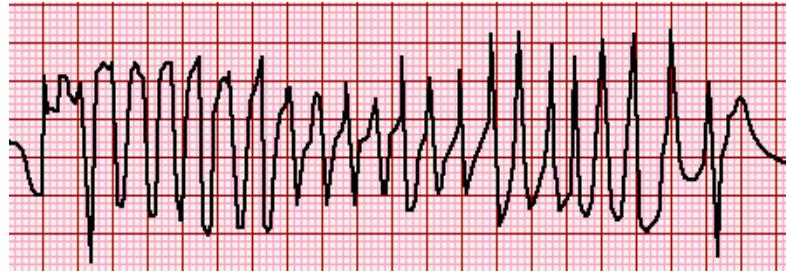
Metabolik abnormaliteler olarak; hipokalemi, metabolik abnormaliteler arasında en yaygın neden hipokalsemi ve hipomagnezemiştir. Bradikardi, atrioventriküler ve sinoatrial bloklar, sitokrom P450 enzimlerinin inhibisyonu (pek çok ilaç karaciğerdeki

sitokrom P450 ilaç metabolize edici enzimlerle elimine edilir) da QT aralığını uzatabilen nedenler arasındadır.

UQTS'na neden olan ilaçların hepatik metabolizmalarının azalması veya metabolizmalarında rol oynayan enzimlerin başka bir ilaç tarafından inhibe edilmesi gibi nedenlerle ilaç plazma seviyelerinin artması da aritmi oluşumunda önemli risk faktörleri arasındadır (Elming ve ark. 2003). Ayrıca karaciğer bozuklukları da uzun QT sendromuna neden olmaktadır (Zhang, 1997).

2.4.5. Uzun QT Sendromunun Semptomları

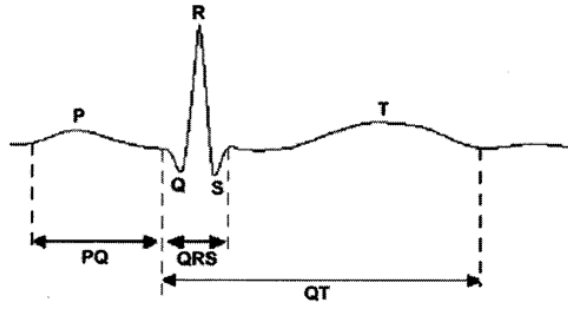
UQTS'nun en dikkati çeken semptomları bayılma ve ani kardiyak ölümdür. Bu bulgular TdP'e bağlı olarak ortaya çıkar (Roden, 2004) .



Şekil. 2.4. EKG'de Torsades de pointes oluşumu

2.4.6. Uzun QT Sendromunun Tanısı

Elektrokardiyografide QT aralığının ölçülmesiyle yapılmaktadır. Ancak QT aralığı ölçümleri yapılırken T dalgasının bitim noktasının saptanmasının güç olması önemli bir sorundur. T dalga morfolojisinin bozuk ve amplitüdünün düşük olması, T dalgasını izleyen bir U dalgasının varlığı ya da T dalgasının U veya P dalgası ile iç içe geçmiş gibi görünmesi QT ölçümünün doğru yapılmasını zorlaştırır. Ayrıca QRS kompleksinin başlangıcının ve T dalgasının bitim noktalarının EKG derivasyonları arasında farklı olması QT mesafesinin olduğundan daha uzun belirlenmesine yol açabilir (Cowan ve ark. 1988). QT aralığı günümüzde manuel veya bilgisayar aracılığı ile otomatik olarak ölçülebilmektedir. Her iki ölçüm metodu ile de karşılaşılan en önemli hata nedeni T dalgasının düşük amplitüdlü olması ya da T dalgasının U veya P dalgası ile iç içe görülmesidir (McLaughlin ve ark. 1995).



Şekil 2.5. EKG’de QT aralığı

Çoğu patolojik ve fizyolojik olgularda, kalp atım sayısı büyük oranda QT aralığını etkiler. Örneğin, kalp yetmezliği olanlarda, kalp atım hızı kalp yetmezliğini kompanze etmek için değişen oranlarda artar. Bunun sonucu olarak QT aralığında meydana gelen değişik morfolojik farklılıklar, QT’yi değerlendirmeyi zorlaştırır. Bu nedenle köpeklerde farklı kalp atım sayılarında QT aralıkları karşılaştırıldığında, kalp atım sayısının etkisi ayrı tutulmalıdır (Bazett, 1920). Kalbin hızlanması QT aralığının kısalmasına neden olurken, bradikardi QT uzamasına neden olur. Ayrıca RR arasındaki farklılıklar QT aralığını etkilemektedir. Köpekler fizyolojik sinus aritmik olduklarından RR aralıkları farklıdır. Bu nedenle QT süresinin beklenen değerlerde olduğunu veya anormal olarak uzadığını söylemek için kalp hızı mutlaka hesaplanmalıdır (Schwartz ve ark. 1993). Bu nedenlerle ilk defa 1918 yılında tanımlanan Bazett tarafından QT aralığı için bir düzeltme formülü (QTc) kullanılmaya başlanmıştır.

Bazett formülü: $QT/(RR/1000)^{1/2}$ (QT süresinin RR süresinin kareköküne bölünmesiyle elde edilir) (Schwartz ve ark. 1993). Daha sonra bu formül ilaçların QT aralığına etkileri test ederken köpeklerde de kullanılmaya başlanmıştır (Danesi ve ark. 1989). Fakat bazı araştırmacılar tarafından köpekler için güvenilirmez olduğu, çünkü olması gerekenin aksine QTc kalp sayısı ile birlikte arttığı belirlenmiştir (Water ve ark. 1989).

Frederica, HR ve QT aralığı arasındaki ilişkiyi daha iyi tanımlayan bir kübik karekök ilişkisi ortaya koymuş ve $[QTc = QT/(RR/1000)^{1/3}]$ formülünü kullanmanın daha iyi olacağını rapor etmiştir. Çeşitli araştırmacılar tarafından farklı düzeltme formülleri de aşağıda verilmiştir.

Bazett formülü	: $QT/(RR/1000)^{1/2}$
Frederica	: $QTc = QT/(RR/1000)^{1/3}$

Todt ve ark. : $QT_c = QT - 0.1(RR - 1000)$
Water ve ark. : $QT_c = QT - 0.087(RR - 1000)$.
Matsugana ve ark. : $QT_c = \log 600 * QT / \log RR$

2.4.7. Uzun QT Sendromunun Sağaltımı

Öncelikle TdP ortaya çıktığında aritmojenik potansiyeli olabilecek ilaçlar kesilmelidir. Hipopotasemi, hipomagnezemi gibi elektrolit bozuklukları ile olası bradikardiler sağaltılmalı, potasyum konsantrasyonu 4.5-5 mmol/l'ye tamamlanmalı ve damar içi magnezyum solüsyonları verilmelidir. Günümüzde beta-bloker ilaçlar UQTS hastalarının sağaltımında kullanılmaktadır. Beta-blokerlerin koruyucu etkisi adrenerjik blokaja neden olarak kardiyak aritmi riskini azaltmalarıdır. Hastaların yaklaşık %70'inde kardiyak bozuklukları önlemekte etkin olmakla birlikte, %30'luk bir kısmında ilaç sağaltımına rağmen kardiyak bozukluklar gelişebilmektedir. Propranolol (1-5 mg) ve nadolol klinikte UQTS olgularının sağaltımında en yaygın kullanılan beta-blokerlerdir. Ayrıca metoprolol ve atenolol de kullanılabilir. Değişik beta-bloker ilaçlar UQTS'li hastalarda kardiyak olayları önlemekte benzer etkilere sahiptir (Moss ve ark. 2000). Herediter kökenli UQTS için, şu ana kadar gen veya gen-spesifik ilaçların klinik kullanımı onay almamıştır. Ancak halen klinik çalışmalar devam etmektedir (Schwartz ve ark. 1991).

2.5. Kinolonlar Hakkında Genel Bilgi

Kinolonlar yeni ve güçlü antimikrobiyel ajanlardır. İlk kinolon grubu ilaç 1960'da insan hekimliğinde kullanılmaya başlanmış ve bunu diğer kinolonların bulunması takip etmiştir. Kinolonlar naldiksik asit, oksolinik asit, flumequine ve pipemidik asit türevleridir. Etki mekanizmaları bakterilerin DNA metabolizmasındaki 2 enzimi; topoisomerase II (DNA gyrase) ve topoisomerase IV inhibe etmeleridir (Kroger ve ark. 1996). Aerobik gram pozitif, gram negatif bakterilere ve mikoplazmalara karşı geniş etki spektrumuna sahiptirler. Bu farmokokinetikleri onları bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanışlı hale getirir. Kinolonlar sahip oldukları üstün yararlarından dolayı ve kinolonlara karşı daha az bakteriyel direnç geliştiğinden küçük hayvan hekimliğinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar (Brown, 1996).

Kinolon bileşiklerine flor eklenmesi yeni bir ilaç sınıfını ortaya çıkarmıştır. Bu sayede bu grup ilaçların antimikrobiyel spektrumu genişlemiş ve farmokokinetik

özellikleri iyileşmiştir. Birinci kuşak kinolonların (naldiksik asit, klinoksasin) serum düzeyleri düşükken, ikinci kuşak kinolonların (siprofloksasin, enrofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, enoksasin, lomofloksasin) gram negatif ve sistemik aktiviteleri arttırılmıştır. Üçüncü kuşak flor eklenmiş kinolonlar (florokinolonlar) (levofloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin) gram pozitif ve atipik patojenlere karşı genişletilmiş aktiviteye sahiptir. Dördüncü kuşak kinolon ilaçlara (son zamanlarda bu grupta sadece trovafloksasin) anaerob bakterilere karşı belirgin aktivite eklenmiştir (King ve ark. 2000). Bakterisidal etkileri hızlıdır ve hızla bakterilerin replikasyonuna engel olurlar. Penisilin türevlerinde beta laktamazların olduğu gibi, kinolonların etkisini düşüren herhangi bir bakteriyel enzim bilinmemektedir. Florokinolonlar arasında çapraz direnç yoktur. Anaeroblara karşı aktivitenin eksikliği bazen yararlı olabilir çünkü doğal barsak florası değişik anaerobik bakterilere sahiptir. Böylece tedavi sırasında bağırsak florası az etkilenir (Hussy ve ark. 1986).

2.5.1. Kinolonların QT Uzamasına Etkileri

Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan florokinolon grubu antibiyotikler edinsel uzun QT sendromuna neden olabilen ilaçlar arasındadır. Florokinolonlar kalpteki voltaja duyarlı potasyum kanallarını bloke ederek QT aralığını uzatırlar. Özellikle potasyum akımının hızlı komponentini (I_{Kr}) bloke ederler. Tüm florokinolonlar I_{Kr} antagonistidirler ve I_{Kr} blokajı ve QT uzatma potansiyelleri doza bağlıdır. Enrofloksasin'in metabolitlerinden biri olan siprofloksasin'in nadir de olsa QT süresini uzattığı ve TdP'ye neden olabildiği, ancak diğer kinolonlarla kıyaslandığında daha nadir meydana geldiği rapor edilmektedir (Anderson ve ark. 2001).

Malignant aritmiler farmokodinamik etkileşimlerle artar. QT aralığını uzatan ilaçların birlikte kullanımı TdP gelişme riskini de artırabilir. Hepatik metabolizmayla ilgili ilaçlarla kullanılmaları, florokinolonların serum konsantrasyonlarını artırmaz ve daha yüksek TdP riski oluşmasını sağlamaz (Owens, 2004).

2.6. Enrofloksasin Hakkında Genel Bilgi

Enrofloksasin, sentetik bir florokinolon antimikrobiyeldir. DNA topoizomerazi (DNA giraz enzimi) inhibe ederek bakterilerin DNA sentezini, dolayısıyla replikasyonunu engelleyerek bakteriositik etki gösterir. Organizmaya girdikten sonra değişik metabolitlere

ayrılarak aktivite gösterir ve ana metabolitlerinden biri de siprofloksasin'dir. Dolayısıyla enrofloksasin; parçalandıktan sonra hem enrofloksasin hem de siprofloksasin olarak etkimektedir (Kroker ve ark. 1996). İlk olarak kabul edilen dozu 2,5-5 mg günde iki kez uygulanmasıdır. Son yıllarda 5–20 mg/kg günde bir kez olmak üzere daha geniş bir aralık kabul edilmiştir (Boothe, 1994). Yapılan çalışmalarda, kullanılmaya başlamasından şimdiye kadar enrofloksasin'e karşı ciddi bir direnç gelişimi görülmemiştir. Bakteriyel hastalıklarının tedavisinde büyük öneme sahip enrofloksasin oral yolla uygulandığında da sindirim kanalından son derece iyi biçimde absorbe olur ve eklem sıvıları dahil tüm dokularda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Yapılan çalışmalarda enrofloksasin'in oral uygulamalarda bioyararlanımının %80–100 arasında olduğu bildirilmektedir. Florokinolonlar vücuttan safra ve idrarla atılır. Köpeklerde sadece %30-40'ı renal yolla atılır, geri kalanı ise safra yoluyla atılır (Brown, 1996).

Hayvan sağlığında florokinolonların kullanılması, 1980'li yıllarda enrofloksasin'in kullanılmasıyla başlamıştır. Kullanıldığı süre zarfında enrofloksasin'in etkisi hem deneysel hem de klinik çalışmalarla kanıtlanmıştır. Çiftlik ve pet hayvanlarında kullanılmak üzere oral ve parenteral formülasyonları mevcuttur. Kedi ve köpeklerde, deri, solunum, üriner sistem enfeksiyonları gibi hastaıkların tedavisinde kullanılır (Boothe, 1994). İnsan sağlığında kullanılan siprofloksasin henüz hayvan sağlığında kullanılmak üzere lisans alamamıştır, köpeklerde deneysel amaçlı kullanılmaktadır. Son yıllarda iki yeni florokinolon (marbofloksasin ve orbifloksasin) bazı ülkelerde kedi ve köpeklerde kullanılmaya başlanmıştır (Matsumoto ve ark. 1997). Kinolonlar iyi tolare edilirler ve nispeten güvenlidirler. Ancak bu antibiyotik grubunun yan etkileri de vardır. Kinolonlarla tedavi edilen hastaların % 2-20'sinde gastrointestinal ve merkezi sinir sistemini olumsuz etkileyen etkiler görülür (Hooper, 1999).

2.7. Amaç

İnsan hekimliğinde kullanılan sparfloksasin, grepafloksasin, moksifloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin gibi kinolon grubu antibiyotiklerin QT uzamasına neden olduğu çeşitli araştırmalarla bildirilmiştir. Bu çalışma veteriner pratikte sıkça kullanılan enrofloksasin'in terapatik ve toksik dozunun (terapatik dozun 10 katı) köpeklerde elektrokardiyografik değişimler ve QT aralığına etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

3.1.1. Hayvan Materyeli

Bu çalışmanın hayvan materyalini fiziksel muayenelerinde herhangi bir hastalığı olmayan, 2-4 yaşları arasında, ağırlıkları 14-22 kg arasında değişen her iki cinsiyetten 8 melez köpek oluşturdu. Köpekler deneme süresince peletlenmiş ticari köpek maması ile beslendi ve önlerinde devamlı taze su bulunduruldu.

3.1.2. Anestezik İlaçlar

Premedikasyon amacıyla *xylazine hydrochloride* (Rompun, 22,32 mg/ml, 50 ml, Bayer®) kullanıldı. Genel anestezi amacıyla ise *ketamine hydrochloride* (Ketalar, 50 mg/ml, 10 ml, Pfizer) kullanıldı.

3.1.3. Enrofloksasin

Enrofloksasinin kalp üzerine etkileri değerlendirmek üzere Baytril, %10 (Bayer®) kullanıldı.

3.1.4. EKG Cihazı

EKG kayıtlarının alınmasında 6851K Nihon (Kohden Corporation, Tokyo, JAPAN) yapımı EKG cihazı ve bu cihaza uygun boyutta EKG kağıdı kullanıldı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Anestezi Uygulanması

EKG kayıtlarının alınması sırasında EKG kayıtlarını olumsuz yönde etkileyen faktörleri en aza indirmek için, hayvanların hareketsiz kalması amaçlandı. Bu amaçla tüm hayvanlar genel anesteziye alındı. Köpeklere premedikasyon amacıyla 2 mg/kg kas içi *xylazine hydrochloride* (Rompun®) uygulandı. *xylazine hydrochloride* uygulamasından 5 dakika sonra genel anestezi için *ketamine hydrochloride* (Ketalar®) 10 mg/kg kas içi olarak uygulandı.

3.2.2. Enrofloksasin'in Uygulanması

Enrofloksasin'in terapatik (5mg/kg) ve toksik dozunun (10 katı, 50mg/kg) hazırlanması için tüm köpekler tartıldı. %1'lik konsantrasyonu olacak şekilde enrofloksasin %0,9'luk NaCl solüsyonu içinde çözöldüröldü. Enrofloksasin'in terapatik dozu *xylazine hydrochloride* ve *ketamine hydrochloride* anestesisini takiben 10 dakika sonra, 10 dakika içerisinde damar içi yolla uygulandı. EKG kayıtları infüzyon öncesi (0. dakika) ve infüzyonu takiben 5. 10. 15. 20. ve 30. dakikalarda periyodik olarak kaydedildi. Daha sonra ilacın toksik dozunun 10 dakika içerisinde yine damar içi yolla verilmesini takiben 5. 10. 15. 20. 30. 45. ve 60. dakikalarda EKG ölçömleri periyodik olarak kaydedildi. Elektrokardiyografide nabız, P süresi, PR aralığı, ve QRS süresi değeri 10 farklı değerin ortalaması alınarak hesaplandı.

3.2.3. EKG Bulgularının Elde Edilmesi

Çalışmaya alınan köpeklerin ön ve arka bacaklarında elektrotların yerleştirileceği yerler olan dirsek ekleminin üstü ile diz ekleminin üst kısımlarındaki tüyler traş edildi ve alkolö pamukla temizlendi. Köpekler karanlık ve sessiz muayene odalarında sağ lateral yatış pozisyonunda yatırıldı.

Dokularla elektrotlar arasında akım geçişini kolaylaştırmak için elektrotların yerleştirileceği bölgelere elektrot macunu (ultrason jeli) süröldü. Sonra timsah ağızlı kısıkaç elektrotlar ön bacaklarda dirsek ekleminin, arka bacaklarda ise diz ekleminin biraz üzerine tutturuldu. Elektrokardiyogramlar yazdırılırken elektrokardiyografin hızı 50 mm/sn ve amplitödü ise 1 mV=10 mm olacak şekilde ayarlandı ve bipolar ekstremite derivasyonları (I., II., III., AVR, AVL ve AVF) yazdırıldı.

İkinci derivasyonda kaydedilen elektrokardiyogramlarda dalgaların şekli incelenerek 10'ar farklı P dalgası ve QRS kompleksinin süreleri ve PR ve QT aralıklarının süreleri ve dakikadaki kalp atım sayılarının ortalaması alınarak belirlendi. II. derivasyonda kaydedilen QT aralıkları hesaplanırken Fredericia'nın Düzeltme Formöü kullanılarak ortalama QT aralığının ortalama RR aralığının küpköküne bölünerek QTc elde edildi (Spence ve ark. 1998).

3.3. İstatistiksel Analizler

Bu çalışmada enrofloksasin'in uygulanması öncesindeki (0. dakika) değerler ile terapatik dozun 5. 15. 20. ve 30. dakikalarında ve toksik dozun 5. 10. 15. 20. 30. 45. ve 60. dakikalarındaki değerleri arasındaki istatistiksel farklar *SPSS 15.0 for Windows* paket programı kullanarak *T testi* ile $p<0,05$ önemlilik derecesine göre karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, fiziksel muayenelerinde herhangi bir hastalığı olmadığı belirlenen, 2-4 yaş grubundan, ağırlıkları 14-22 kg arasında değişen sağlıklı 8 köpeğin elektrokardiyogramları yazdırılarak, enrofloksasin'in terapatik dozunun (5 mg/kg) damar içi yolla uygulanmasını takiben 5., 10., 15., 20., 30. dakikalardaki ve toksik dozun (50 mg/kg) damar içi yolla uygulanmasını takiben 5., 10., 15., 20., 30., 45 ve 60. dakikalardaki P, PR, QRS kompleksi ve QT süreleri ölçüldü. QTc süreleri Fredericia'nın düzeltme formülü kullanılarak hesaplandı. Çizelge 1'de enrofloksasin'in uygulanması öncesinde (0. dakika) ve enrofloksasin'in terapatik ve toksik dozlarında meydana gelen değişmelerin farklı sürelerde EKG'deki etkilerini gösterilmiştir.

Elektrokardiyografide P (msc) sürelerinde her iki doz uygulamasını takiben istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. P-R aralığı terapatik doz verilen köpeklerde 10. dakikada istatistiksel olarak artarken ($p<0,05$), toksik doz verilen köpeklerde 60. dakikada istatistiksel olarak ($p<0,05$) azalmıştır. Toksik doz verilen köpeklerin elektrokardiyogramları incelendiğinde köpeklerin ikisinde, toksik doz verilmesini takiben 5. ve 10. dakikalarda ikinci derece atriyal blok bulguları tespit edildi ve 15. ve 20. dakikalarda gözden kayboldu. Diğer altı köpeğin elektrokardiyogramları normal ve toksik dozları takiben normal olarak belirlendi .

QRS (msc) sürelerine bakıldığında terapatik dozu takiben 20. dakikada QRS sürelerinde istatistiksel olarak azalma bulunmuştur ($P<0,05$). QT (msc) sürelerinde ise her iki dozda da istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. QT aralığının RR aralığının küp köküne bölünmesiyle elde edilen QTc (msc) süresinin değeri terapatik dozu takiben 20. dakikada ve toksik dozu takiben 30. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak arttığı görüldü ($p<0,05$). Fakat 0. (sıfır) dakika ile karşılaştırıldığında özellikle toksik doz sonrası daimi bir artış belirlenmedi.

Enrofloksasin'in terapatik (5 mg/kg) ve toksik dozlarının (50 mg/kg) damar içi yolla uygulanmasını takiben köpeklerin elektrokardiyogramlarında, T dalgası bazı köpeklerde pozitif, bazılarında negatif olarak belirlendi. Uygulama öncesi, terapatik doz ve toksik doz grubuna ait örnek elektrokardiyogramlar Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7, Şekil 4.8, Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13'de verilmiştir.

Çizelge 2. Enrofloksasinin uygulama öncesi ve terapatik (5mg/kg) ve toksik doz (50mg/kg) sonrası çeşitli sürelerde nabız sayısı ve elektrokardiyografide P, PR, QRS, QT, QTc ve RR aralıklarının süresi (msc)

	<i>Normal Doz (5 mg/kg)</i>						<i>Toksik Doz (50 mg/kg)</i>						
	<i>0. dak</i>	<i>5. dak</i>	<i>10. dak</i>	<i>15. dak</i>	<i>20. dak</i>	<i>30. dak</i>	<i>5. dak</i>	<i>10. dak</i>	<i>15. dak</i>	<i>20. dak</i>	<i>30. dak</i>	<i>45. dak</i>	<i>60. dak</i>
Nabız (ad/dak)	80,95±8,47	89,90±3,37	74,75±7,67	85,93±4,90	87,91±5,84	89,57±11,05	109,46±6,46	89,21±2,19	100,96±6,59	90,08±9,06	94,87±8,85	100,85±9,54	100,62±9,62
P(msc)	42,46±1,08	40,96±1,43	41,12±1,21	41,20±1,11	40,78±2,08	41,76±1,29	41,68±2,65	41,7600±1,62	40,72±1,41	42,72±1,96	40,80±1,18	40,10±1,98	44,40±3,20
PR(msc)	146,72±8,06	138,00±8,92	154,96±9,14*	147,52±12,27	149,64±8,37	142,08±10,29	122,00±8,32	126,24±12,48	126,88±12,26	131,52±14,99	128,24±10,81	120,60±7,91	120,96±11,36*
QRS(msc)	96,68±17,93	94,00±18,65	96,96±18,61	95,44±21,61	81,36±22,43*	93,52±14,45	79,68±2,08	78,48±1,49	78,56±0,92	78,88±1,21	79,28±1,29	77,60±2,58	79,60±0,90
QT(msc)	210,12±9,41	216,72±4,15	213,52±7,23	221,04±5,31	216,52±7,89	219,92±9,87	209,68±8,64	220,32±8,04	217,76±10,25	221,28±10,75	220,72±9,16	227,20±13,97	221,36±12,90
QTc(msc)	226,32±5,54	246,38±7,06	224,42±3,29	246,04±4,62	243,08±5,99*	248,17±15,33	255,20±8,13	249,99±8,06	257,09±8,63	250,18±12,15	254,70±7,63*	267,26±10,59	259,66±12,21*

*, p<0,05 (T-testi)



Şekil 4.1. Uygulama öncesi (0.dakika) elektrokardiyografi

Şekil 4.2. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 5. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



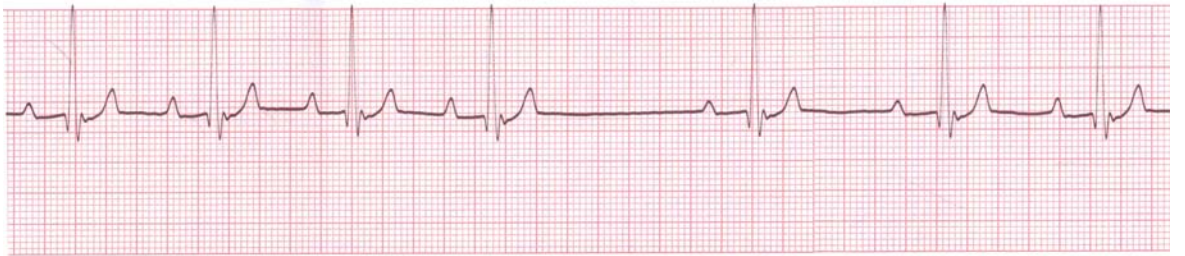
Şekil 4.3. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 10. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



Şekil 4.4. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 15. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



Şekil 4.5. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 20. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



Şekil 4.6. Enrofloksasinin terapatik dozu (5mg/kg) sonrası 30. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



Şekil 4.7. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 5. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



Şekil 4.8. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 10. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü

Şekil 4.9. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 15. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



Şekil 4.10. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 20. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



Şekil 4.11. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 30. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



Şekil 4.12. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 45. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü



Şekil 4.13. Enrofloksasinin toksik dozu (50mg/kg) sonrası 60. dakikada elektrokardiyografi görüntüsü

5. TARTIŞMA

Uzun QT Sendromu idiyopatik, iatrojenik veya herediter nedenlerden dolayı ortaya çıkan ventriküler repolarizasyonda gecikmeyle karakterize, EKG’de QT aralığının uzamasıyla belirlenen kardiyak repolarizasyon bozukluğudur. En önemli sonuçları TdP diye adlandırılan ventriküler taşikardidir (Antzelevitch ve ark. 1999). UQTS’nin herediter formu potasyum kanallarının oluşumundan sorumlu genlerdeki mutasyon ile ilişkilidir. Edinsel QT uzaması en önemli nedenleri antiaritmik ilaçlar, antihistaminikler, antibiyotikler ve psikotropik ilaçlar gibi ilaçlardır (Prince ve ark. 2007). Bu ilaçların kardiyotoksitesinin belirlenmesiyle ilgili çalışmalar QT aralığındaki değişiklerin izlenmesiyle yapılmaktadır. İnsan hekimliğinde kullanılan sparfloksasin, grepafloksasin, moksifloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin gibi kinolon grubu antibiyotiklerin QT uzamasına neden olduğu çeşitli araştırmalarla bildirilmiştir. Bu çalışmada da veteriner hekimlikte en fazla kullanılan kinolon grubu antibiyotik olan enrofloksasinin QT uzamasına neden olup olmadığı belirlenerek kardiyotoksik etkilerinin olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Son yıllarda kardiyovasküler sistem ilaçları dışındaki ilaçlar da QT aralığında uzama ya da ventriküler taşiaritmi olarak bilinen ani kalp ölümüyle sonuçlanan TdP gibi kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır. İlaçların kardiyovasküler toksisitesinin belirlenmesiyle ilgili çalışmalar QT aralığındaki değişiklerin izlenmesiyle yapılmaktadır. Koyama ve ark. (2004) kalp hastalığı bulunan ve bulunmayan köpeklerden Bazett ve Fredericia’nın düzeltme formüllerine göre ayrı ayrı hesaplamış ve köpeklerde QT süreleri arasında benzerlik bulmuşlardır. Çalışmalarında QT süresinin RR aralığının küp köküne bölünmesiyle elde edilen Fredericia’nın düzeltme formülünün köpeklerde dakika kalp atım sayısının QT aralığı üzerine yaptığı etkiyi doğru sonuçlar alınabilecek şekilde ortadan kaldırdığını rapor etmişlerdir.

Bu sebeple bu çalışmada QT aralığını düzeltmek için logaritmik veya lineer formüllerin uygulanmasının hatalı sonuçlar verebileceği göz önünde tutularak QT aralığının sağlıklı olarak elde edilebilmesi için Fredericia’nın düzeltme formülü tercih edilmiş ve kalp atım hızının QT aralığının süresine olan etkisi ortadan kaldırılmıştır.

Son zamanlarda yeni kinolonlar ortaya konulmuştur. Nalidiksik asit gibi eski kinolonlar sınırlı antimikrobiyel özelliğe sahipken kinolon bileşiklerine flor eklenmesi yeni bir ilaç sınıfını (florokinolonlar) ortaya çıkarmıştır. Bu sayede bu grup ilaçların antimikrobiyel spektrumu genişlemiş ve farmokokinetik özellikleri iyileşmiştir. Kinolonlar son zamanlarda genişleyen ve antimikrobiyel spektrumunu artan florokinolonların ortaya konulması ile ve klinik endikasyonlarına göre dört kuşağa (jenerasyona) ayrılmışlardır. (King ve ark. 2000).

Birinci kuşak kinolonların (naldiksik asit, klinoksasin) serum düzeyleri düşükken, ikinci kuşak kinolonların (siprofloksasin, enrofloksasin, ofloksasin, norfloksasin, enoksasin, lomofloksasin) gram negatif ve sistemik aktiviteleri arttırılmıştır. Üçüncü kuşak flor eklenmiş kinolonlar (florokinolonlar) (levofloksasin, sparfloksasin, moksifloksasin ve gatifloksasin) gram pozitif ve atipik patojenlere karşı genişletilmiş aktiviteye sahiptir. Dördüncü kuşak kinolon ilaçlara (son zamanlarda bu grupta sadece trovafloksasin) anaerob bakterilere karşı belirgin aktivite eklenmiştir. Kinolon grubu ilaçların kardiyotoksik etkileri yeni kinolonların kullanılmaya başlamasından dolayı tartışmalıdır. Şimdiye kadar elde edilen veriler QT uzamasına tüm kinolon sınıfının aynı şekilde etkili olmadığını düşündürmektedir. Bu grubun ilaçları arasında QT uzamasına etkileri bakımından hayvan modelleri göz önüne alındığında belirgin farklar vardır (Adamantidis ve ark. 1998). İnsan hekimliğinde kullanılan sparfloksasin, grepafloksasin, moksifloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, levofloksasin gibi kinolon grubu antibiyotiklerin QT uzamasına neden olduğu çeşitli araştırmalarla bildirilmiştir.

Preklinik ve klinik olarak, QT aralığını uzatma etkileri ve aritmi riski bakımından florokinolonlar arasında önemli farklar olduğu görülmüştür. (Hagiwara ve ark. 2001). Florokinolonların proaritmik etkileri yapısal özellikleriyle ilgilidir. Özellikle, florokinolon monokülündeki beşinci radikal, florokinolonların QT uzatma potansiyelindeki değişimlerden sorumludur. Sparfloksasin’de beşinci radikal olarak bir amino grup, grepafloksasin’de bir metil grubu, moksifloksasin, levofloksasin, gemifloksasin, gatifloksasin, siprofloksasin’de bir proton grubu bulunmuştur (Frothingham, 2001).

Rapor edilen çalışmalara göre en çok QT uzatma riski taşıyan moksifloksasin’dir. (De’molis ve ark. 2000). Özellikle moksifloksasin günde 400 mg kullanıldığında QTc’yi uzatır. Levofloksasin günde 500 mg ve siprifloksasin 500 mg günde iki kez kullanıldığında QTc’de değişiklik gözlenmezken (Tsikouris ve ark. 2006). Noel ve arkadaşları (2003), bu

ilaçların yüksek dozlarının (800 mg moksifloksasin, 1000 mg levofloksasin ve 1500 mg siprofloksasin) en yüksek moksifloksasin olmak üzere hepsinin QTc aralığını değiştirdiğini gözlemlenmişlerdir.

Enrofloksasinin veteriner sahada yaygın olarak kullanılmasına karşın, bu çalışmanın yapıldığı zamana kadar elde edilen verilere göre QT sendromuna etkisi hakkında bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmada enrofloksasinin köpeklerle terapatik (5 mg/kg) ve toksik dozu (50 mg/kg) verilerek enrofloksasinin QT üzerine etkisi çalışılmıştır.

Bununla birlikte; enrofloksasinin metabolitlerinden biri olan siprofloksasin ile gatifloksasin ve moksifloksasinin köpeklerde yapılan klinik çalışmalarında bu florokinolonların QT'yi uzattığı ve ventriküler aritmiye yol açtığı rapor edilmektedir (Bertino ve ark. 2002; De'molis ve ark. 2000; Iannini ve Circiumaru, 2001; Noel ve ark. 2003; Siepmann ve Kirch, 2001; Von ve Schlüter, 1999). Ayrıca sparfloksasin ve grepafloksasinin QT aralığını uzatarak ölümcül ventriküler aritmilere neden oldukları rapor edildiğinden (Bertino ve Fish, 2000; De'molis ve ark. 1996; Dupont ve ark. 1996; Owens, 2001), pek çok ölkede bu ilaçlar artık kullanımdan kaldırılmıştır. Bu çalışmada enrofloksasinin terapatik (5 mg/kg) ve toksik dozu (50 mg/kg) verilen köpeklerde 0. dakika ile karşılaştırıldığında QT ve QTc'de istatistiksel olarak anlamlı artışlar belirlenmemiştir.

Satoh ve Zipes'in (1996) köpeklerde florokinolonlarla (sitafloksasin ve moksifloksasin) yaptıkları çalışmalarında ortaya çıkan, TdP, QRS kompleksi temel çizginin etrafında bükölen, altıdan fazla birbirini takip eden, ayrıca ventriküler fibrilasyon konturda meydana gelen değişikliklerle karakterize düzensiz ventriküler kompleksler bu çalışmada köpeklerle verilen terapotik ve toksik dozlarda rastlanmamıştır. Bu nedenle köpeklerde terapotik ve toksik dozların ciddi etkiler gösteren QT uzaması veya QTc etkisi yapmadığı belirlenmiştir.

6. SONUÇ

Enrofloksasin veteriner kullanım için ilk geliştirilmiş florokinolondur, çiftlik ve pet hayvanlarında deri, solunum, üriner sistem enfeksiyonları gibi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmak üzere oral ve parenteral formülasyonları mevcuttur. Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan florokinolon grubu antibiyotikler edinsel uzun QT sendromu ve ventriküler repolarizasyon oluşturarak hayatı tehdit eden TdP'e yol açmakla birlikte bu grubun ilaçları arasında QT uzatma etkileri bakımından hayvan modelleri göz önüne alındığında belirgin farklar ortaya çıkmıştır.

Bu nedenle enrofloksasin köpeklere terapatik (5 mg/kg) ve toksik dozlarında (50 mg/kg), köpeklerde enrofloksasinin kalp üzerine etkisini değerlendirmek için özellikle nabız sayısı, elektrokardiyografide P, PR, QRS, QT, QTc sürelerinin genişliği ölçülmüştür. Köpeklerin ikisinde toksik doz verilmesini takiben 5. ve 10. dakikalarda ikinci derece atriyal blok bulguları tespit edildi ve 15 ve 20. dakikalarda gözden kayboldu.

RR aralığı terapatik doz verilen köpeklerde 10. dakikada istatistiksel olarak artarken ($p<0,05$), toksik doz verilen köpeklerde 60. dakikada istatistiksel olarak ($p<0,05$) azalmıştır. QT aralığının RR aralığının küp köküne bölünmesiyle elde edilen QTc değeri terapatik dozlarda (5 mg/kg) köpeklerde toksik doz verilmesini takiben ve 30 ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak arttığı görüldü ($p<0,05$). Fakat 0. dakika ile karşılaştırıldığında özellik toksik doz sonrası daimi bir artış belirlenmedi.

Bu çalışmada enrofloksasinin kalp üzerine etkileri değerlendirildiğinde enrofloksasinin nabız sayısını artırmadığı, elektrokardiyografide P, PR, QRS, QT, QTc sürelerinin önemli ve anlamlı derecede uzatmadığı ve görülmüştür. Köpeklerde 10 katı oranında doz arttırılmasının da güvenli olduğu kanaatine varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. **Adamantidis MM, Bordet R, Caron JF, Dumotier BM.** Sparfloxacin but not levofloxacin or ofloxacin prolongs cardiac repolarization in rabbit Purkinje fibres. *Fundam Clin Pharmacol*, **1998**, 12:70–6.
2. **Anderson ME, Mazur A, Roden DM, Yang T.** Potassium current antagonist properties and proarrhythmic consequences of quinolone antibiotics. *J Pharmacol Exp Ther*, **2001**, 296:806–10.
3. **Antzelevitch C, Shimizu M, Yan GX.** The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol*, **1999**, 10:1124.
4. **Antzelevitch C, Sicouri S.** Clinical relevance of cardiac arrhythmias generated by afterdepolarisation: role of M cells in the generation of U wave, triggered activity, and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol*, **1994**, 23:259–277.
5. **Başıoğlu A.** *Veteriner kardiyoloji*. Çağrı Basın Yayın Organizasyon, Ankara, **1992**, s. 1-100.
6. **Bazett HC.** *An analysis of the timer elations of elektrokardiograms heart*, **1920**, 7:353-370.
7. **Bertino J, Fish D.** The safety profile of the fluoroquinolones. *Clin. Ther*, **2000**, 22:798-817.
8. **Bertino JS, Carnes TD, Iannini PB, Owens RC.** Gatifloxacin-associated corrected QT interval prolongation, torsades de pointes, and ventricular fibrillation in patients with known risk factors. *Clin. Infect. Dis*, **2002**, 34:861–863.
9. **Beyazit Y, Güven GS, İskit AB.** Uzun QT sendromu, *Hacettepe Tıp Dergisi*, **2005**, 36:43-48.
10. **Boothe DM.** Enrofloxacin revisited. *Vet Med*, **1994**, 89:744-753.
11. **Brown SA.** Fluoroquinolones in animal health. *J Vet Pharmacol Ther*, **1996**, 19:1-14.
12. **Clancy CE, Kass RS.** Inherited and acquired vulnerability to ventricular arrhythmias: cardiac Na⁺ and K channels. *Physiol Rev*, **2005**, 85:33-47.
13. **Cook NS.** The Pharmacology of potassium channels and their therapeutic potential. *TIPS*, **1988**, 9:21-28.
14. **Cowan JC, Moore M, Yusoff K.** Importance of lead selection in QT interval measurement. *Am J Cardiol*, **1988**, 61:83-87.
15. **Bernardini N, Danesi R, Del TM, Cardini G, Bellini O.** Evaluation of the JT and corrected JT intervals as a new ECG method for monitoring doxorubicin cardiotoxicity in the dog. *J. Pharmacol. Methods*, **1989**, 21:317-327.
16. **De'molis JL, Charransol A, Funck-Brentano C, Jaillon P.** Effects of a single oral dose of sparfloxacin on ventricular repolarization in healthy volunteers. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1996**, 41:499-503.
17. **De'molis JL, Kubitza D, Tenneze L, Funck-Brentano C.** Effect of a single oral dose of moxifloxacin (400 mg and 800 mg) on ventricular repolarization in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther*, **2000**, 68:58–666.
18. **Detwiler DK, Patterson DF.** The prevalence and types of heart disease in dogs. *Ann.NY. Acad. Sci*, **1965**, 127:481.

19. **Dupont H, Timsit JF, Souweine B, Gachot B, Wolff M ve ark.** Torsades de pointe probably related to sparfloxacin. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*, **1996**, 15:350-351.
20. **Elming H, Sonne J, Lublin HK.** The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*, **2003**, 107:96-101.
21. **Ettinger SJ, Feldman EC.** *Text Book of Veterinary Internal Medicine*. 4th Edition. W.B. Saunders Company. Philadelphia, **1995**, 865-902.
22. **Fox PR, Sisson D, Moise NS.** *Text Book of Canine and Feline Cardiology; Principles and Clinical Practice. 2nd Edition. Electrocardiography*. W.B.Saunders Company. Philadelphia, **1998**, 67-69.
23. **Frothingham R.** Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. *Pharmacotherapy*, **2001**, 21:72-1468.
24. **Gitler B, Berger LS, Buffa SD.** Torsades de pointes induced by erythromycin. *Chest*, **1994**, 105:368-372.
25. **Goodman JS, Peter CT.** Proarrhythmia: primum non nocere. In *Cardiac arrhythmias, their mechanisms, diagnosis and management ed*, **1995**, 173-191.
26. **Hagiwara T, Satoh S, Kasai Y.** A comparative study of the various fluoroquinolone antibacterial agents on the cardiac action potential in guinea pig right ventricular myocardium. *Jpn J Pharmacol*, **2001**, 87:231-234.
27. **Hohnloser SH, Klingenhoben T, Singh BN.** Amiodarone-associated proarrhythmic effects. A review with special reference to torsades de pointes tachycardia. *Ann Intern Med*, **1994**, 121:529-535.
28. **Hooper DC.** Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs*, **1999**, 58(suppl 2):6-10.
29. **Hussy P, Maass G, Tummler B.** Effect of 4-quinolones and novobiocin on calf thymus DNA polymerase primase complex, topoisomerases I and II, and growth of mamalian lymphoblasts. *Antimicrob Agents Chemother*, **1986**, 29:1073-1078.
30. **Hyun C, Flippich LC.** Molecular genetics of sudden cardiac death in small animals. *The Veterinary Journal*, **2006**, 171:39-50.
31. **Iannini PB, Circiumaru I.** Gatifloxacin-induced QTc prolongation and ventricular tachycardia. *Pharmacotherapy*, **2001**, 21(3): 361- 362.
32. **Jaillon P, Morganroth J, Brumpt I, Talbot G.** The cardiovascular safety data for sparfloxacin. *J Antimicrob Chemother*, **1996**, 37(suppl): A161-7.
33. **King DE, Malone R, Lilley SH.** New classification and update on the quinolone antibiotics. *Am Fam Physician*, **2000**, 61 (9): 2741-8.
34. **Koyama H, Yoshi H, Yabu H, Kumada H, Fukuda K ve ark.** Evaluation of QT interval prolongation in dogs with heart failure. *J. Vet. Med. Sci.*, **2004**, 66(9): 1107-1111
35. **Kroker R, Löscher W, Simunek J.** Chemotherapie bakterieller infektionen, in Frey HH, Löscher W (eds). *Lehrbuch der Phamarkologie und Toxikologie für die Veterinarmedizin*. Stuttgart, Enke Verlag, **1996**, 454-508.
36. **Kurtel H.** Uyarılabilir doku: kas. In: Dogan A, Ed. *Ganong Tıbbi Fizyoloji*, İstanbul, Baris Kitabevi. **1995** s. 66-87.
37. **Lindquist M, Edwards IR.** Risks of non-sedating antihistamines. *Lancet*, **1997**, 349-1322.

38. **Martin M.** *Small Animal ECGs*. 1st Edition. Blackwell Science. United Kingdom, **2000**, 5-15.
39. **McLaughlin NB, Campbell RWF, Murray A.** Influence of T wave amplitude on automatic QT measurement. *Computers in Cardiology*, **1995**, 777-780.
40. **Mortensen E, Yang T, Refsum H.** Potassium channel blockade as an antiarrhythmic principle. *Cardiovasc. Drugs. Reviews*, **1993**, 11:370-384.
41. **Moss AJ, Zareba W, Hall WJ.** Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation*, **2000**, 101:616-623.
42. **Motsumoto S, Takahashi M, Yoshida M.** Absorption, distribution and excretion of orbifloxacin in dogs and cats. *J Jpn vet Med Assoc*, **1997**, 50:470-474.
43. **Noel GJ, Natarajan J, Chien S, Hunt TL, Goodman DB ve ark.** Effects of three fluoroquinolones on QT interval in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacol Ther*, **2003**, 73:292–303.
44. **Oesterheld J.** TCA cardiotoxicity: the latest. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, **1996**, 34:1460–1468.
45. **Owens RC.** Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsades de pointes. *Pharmacotherapy*, **2001**, 21(3): 301–319.
46. **Pratt CM, Ruberg S, Morganroth J.** Dose response relation between terfenadine (Seldane) and the QTc interval in the scalar electrocardiogram: distinguishing a drug effect from spontaneous variability. *Am Heart J*, **1996**, 131:472-480.
47. **Prince J, Kannankeril, Roden DM.** Drug-induced long QT and torsade de pointes. recent advances Lippincott Williams & Wilkins, **2007**, 268-4705.
48. **Roden DM.** Drug-induced prolongation of the QT interval, **2004**, 350-1013.
49. **Satoh T, Zipes DP.** Rapid rates during bradycardia prolong ventricular refractoriness and facilitate ventricular tachycardia induction with cesium in dogs. *Circulation*, **1996**, 94:217–227.
50. **Schwartz PJ, Locati EH, Moss AJ.** Left cardiac sympathetic denervation in the therapy of congenital long QT syndrome. A worldwide report. *Circulation*, **1991**, 84:503-511.
51. **Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM, Crampton RS.** Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update. *Circulation*, **1993**, 88:782-784.
52. **Siepmann M, Kirch W.** Tachycardia associated with moxifloxacin. *Br. Med. J*, **2001**, 3:22- 23.
53. **Splawski I, Shen J, Timothy KW, Lehmann MH, Priori S ve ark.** Spectrum of Mutations in Long-QT Syndrome Genes KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *Circulation*, **2000**, 102:1178-1185
54. **Stratmann HG, Kennedy HL.** Torsade de pointes associated with drugs and toxins: recognition and management. *Am Heart J*, **1987**, 113:1470-1482.
55. **Tilley LP.** *Essentials of canine and feline electrocardiography-Interpretation and treatment*, **1992**
56. **Tsikouris JP, Peeters MJ, Cox CD, Meyerrose GE, Seifert CF.** Effects of three fluoroquinolones on QT analysis after standard treatment courses. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, **2006**, 11:52-6.
57. **Von KE, Schlüter G.** Preclinical safety evaluation of moxifloxacin, a novel fluoroquinolone. *J. Antimicrob. Chemother*, **1999**, 43:91– 100.

58. **Water DV, Verheyen J, Xhonneux R, Reneman RS.** An Improved Method to Correct the QT Interval of the Electrocardiogram for Changes in Heart Rate. *Journal of Pharmacological Methods*, **1989**, 22:207-217.
59. **Witchel HJ, Hancox JC.** Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol P*, **2000**, 27:753-766.
60. **Woosley RL, Chen Y, Freiman JP.** Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA*, **1993**, 269:1532–1536.
61. **Wysowski DK, Corken A, Gallo-Torres H.** Postmarketing reports of QT prolongation and ventricular arrhythmia in association with cisapride and Food and Drug Administration regulatory actions. *Am J Gastroenterol*, **2001**, 96:1698–703.
62. **Zhang MQ.** Chemistry underlying the cardiotoxicity of antihistamines. *Curr Med Chem*, **1997**, 4:171-184.
63. **Zhang QY.** Dunbar D, Ostrowska A, Zeisloft S, Yang J, Kaminsky LS. Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. *Drug Metab Dispos*, **1999**, 27:804-809.

ÖZGEÇMİŞ

Sevcan AKBABA 1983 yılında Adana Seyhan ilçesinde doğdu. İlköğrenimini Kayseri, orta ve lise öğrenimini ise Adana’da tamamladı. 2000 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi Veteriner Fakültesini kazandı ve 2006 yılında mezun oldu. Aynı yıl eylül ayında Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalında Yüksek Lisansa başladı.