

Kobaylarda kloramfenikol ve florfenikol'ün elektrokardiyogram üzerine etkisi*

Burçan BEKTEMUROĞLU¹, Meltem ŞİRELİ¹

¹ Ankara Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fiziyojoloji Anabilim Dalı, Ankara.

Özet: Çalışmada kobaylarda amfenikol grubundan kloramfenikol ve florfenikolün elektrokardiyogram üzerine etkileri incelendi. Deney gruplarındaki hayvanlara bir hafta süre ile her gün aynı saatte tek doz 20 mg/kg kloramfenikol intramusküler ve 20 mg/kg florfenikol oral yol ile uygulandı. Elde edilen elektrokardiyogramların incelenmesi sonrasında, P dalgası amplitüdünde kloramfenikol uygulamasıyla büyüme ($p<0.01$), P dalgasının süresinde her iki deney grubunda da kontrole göre kısalma ($p<0.001$) belirlendi. P-R aralığı süresinde kontrole oranla kloramfenikol uygulanan grupta kısalma ($p<0.01$) tespit edildi. R dalgasının amplitüdü açısından gruplar arasında değerlendirme yapıldığında kısalma ($p<0.05$) şeklindeki fark florfenikol uygulanan grupta belirlendi. QRS kompleksi süresi ($p<0.001$), QT aralığının süresi ($p<0.001$), QTc değerinde kontrole oranla deney gruplarına ait değerlerde kısalma ($p<0.05$), T dalgası süresi ($p<0.05$) ve dakika kalp atım sayısında ise artış ($p<0.01$) kaydedildi. Sonuç olarak, kloramfenikol ve florfenikol uygulanmasından sonra elektrokardiyogramda gözlenen değişiklikler bu iki ilacın kardiyovasküler sistemde istenmeyen etkilere neden olabileceği kanısını uyandırdı.

Anahtar sözcükler: EKG, florfenikol, kloramfenikol, kobay, yan etki

The effect of chloramphenicol and florfenicol on electrocardiogram in guinea pigs

Summary: In this study, the effects of chloramphenicol and florfenicol on electrocardiogram of guinea pigs were investigated. Single dose of 20 mg/kg of chloramphenicol intramuscular and 20 mg/kg of florfenicol have been applied to the groups orally at the same time every day for one week duration. After the results of electrocardiograms obtained were examined, it was determined that there has been an increase ($p<0.01$) in P wave amplitude with chloramphenicol application and there has been a shortening ($p<0.001$) in the duration of P wave compared to the control group for both test groups. It was observed that there has been a shortening ($p<0.01$) in the duration of P-R interval in the chloramphenicol applied group compared to the control group. When we had an evaluation between groups in terms of R wave amplitude, shortening ($p<0.05$) was observed in the group of which florfenicol was applied. Shortening has been observed in the duration of QRS complex ($p<0.001$), the duration of QT interval ($p<0.001$), QTc value ($p<0.05$) in the test groups compared to the control group, on the other hand an increase has been observed in the duration of T wave ($p<0.05$) and the number of heartbeat as minute ($p<0.01$). As a result, because these changes have been observed after the application of chloramphenicol and florfenicol on electrocardiogram, it has been reached to an opinion that these medications may cause adverse effects on cardiovascular system.

Key words: ECG, florfenicol, chloramphenicol, guinea pig, adverse effect

Giriş

Florfenikol ve kloramfenikol geniş antibakteriyel spektruma sahip amfenikol grubuna bağlı antibiyotiklerdir (5). Yapısal olarak birbirlerine benzemelerine rağmen, florfenikolün antibakteriyel etkinliği kloramfenikolden daha üstündür. Florfenikol, yalnız kloramfenikole duyarlı patojenlere değil, ayrıca kloramfenikole dirençli bakterilere de etkili olması ve istenmeyen etkilerinin az olmasıyla da hayvan hastalıklarının tedavisinde geniş bir şekilde kullanılır (9). İki ilaç arasında kilit noktalarda fark bulunmaktadır. Bunlardan ilki, kloramfenikolde bulunan para-nitro yerine florfenikolde p-metil sülfonil grubunun olmasıdır, ikincisi hidroksil grubundaki 3.

karbon atomunda birincil alkol yerine flor atomu bulunmasıdır (26, 32). Molekül yapısında flor atomu olması nedeniyle ilaca karşı daha zor direnç şekillenmektedir. Bu farklılıklar sayesinde kloramfenikolün aksine kemik iliği baskı altına alınmamaktadır. Bu nedenle de besin değeri olan hayvanlarda da diğer hayvanlar gibi güvenle kullanılmaktadır (26).

Kloramfenikolün kalp damar sistemi üzerine etkisine ait az sayıda literatür bilgisine rastlanılmıştır. Özaras ve ark. (31) kloramfenikol uygulaması sonrasında anjiyoödeme neden olabileceğini bildirmiştir. Nemli, soğuk ve alacalı cilde sahip hayvanlarda kullanılan kloramfenikol sonrasında ekstremitelerde vasomotor değişimler olduğu

* Bu çalışma aynı isimli doktora tezinden özetlenmiştir.

bildirilmiştir (37). Etuk ve Onyeyili (11) sağlıklı ve *Salmonella typhimurium* ile enfekte keçilerde kloramfenikol uygulaması sonrasında ilacın kalp ve akciğerlerde yoğun olarak birikmesi bulgusuna yer vermişlerdir. Yine aynı araştırmacılar mevcut çalışmada ilacın uygulanması sonrasında bahsi geçen organlarla ilgili olacak şekilde kan dolaşımında da artışın olabileceği yorumunu yapmışlardır. Florfenikol uygulaması sonrasında kalp ve damar sistemindeki değişimlere ait literature rastlanılmamıştır. Her iki antibiyotik kalp damar sistemi üzerine bilinen yan etkilerine ait bilginin yok denecek kadar az olmasına karşın birçok antibiyotik bu sistem üzerine yan etkisi olduğu bilinmektedir. Örneğin makrolidler, ketolidler ve florokinolonlar gibi antibiyotikler diğer sınıf antimikrobiyal ajanlara göre QT aralığının uzamasına neden olmaktadır (24). Makrolid grubu antibiyotikler olan eritromisin, azitromisin ve roksitromisin antibiyotiklerinin uygulanması sonrasında QT aralığında uzamalar tespit edilmiştir. QT aralığı değişimleri, ilacın güvenilirliği açısından riski belirleyici bir faktördür (28). İlaçlarda risk faktörü olarak esas belirleyici olan ve sıklıkla karşılaşılan QT uzamasıdır (23). Ancak daha seyrek olarak karşılaşılan ilaca bağlı QT kısalması da ani ölüm riski açısından önemli olmaktadır (29).

Bu kapsamda çalışmada; florfenikol ve kloramfenikolün yapısal benzerliğinden yola çıkılarak kalp üzerine etkilerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Çalışmada 250-350 gram ağırlıklarında toplam 30 erkek Dunkin Hartley albino kobay kullanıldı. Kobaylar Sağlık Bakanlığı'ndan (Refik Saydam Hıfzıssıha Merkezi Serum Çiftliği) sağlandı. Araştırma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarında yürütüldü. Çalışma süresince hayvanlar,

kobaylara uygun 600 cm² taban alanına sahip, 18 cm yüksekliğinde bombeli, kapaklı, polikarbon plastik kafeslere (Tip III with raised lip) konularak bir hafta süresince ortama alışmaları için beklendi. Araştırma toplam 14 gün (7 gün adaptasyon ve 7 gün deneme süresi) sürdü. Hayvanlara çalışma süresince pelet ve yeşil yem *ad libitum* olarak verildi. Hayvanların 10'u kontrol grubu olarak değerlendirildi. Geri kalan 20 kobay 10'arlı gruplara ayrılarak deneme gruplarını (florfenikol ve kloramfenikol) oluşturdu. Araştırma etik kurallara uygun olarak (21 Kasım 2005 tarih ve 2005/32 sayılı Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurul Kararı) gerçekleştirildi. Araştırmada, Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı laboratuvarında bulunan elektrokardiyograf (Nihon-Kohden, Cardiofax ECG-6851 K) cihazı kullanıldı. İlaç olarak liyofilize edilmiş 1 g sentetik kloramfenikole eşdeğer kloramfenikol sodyum süksinat içeren flakon ve 6 ml'lik enjektabl su içeren ampul ile % 30 florfenikol içeren oral çözelti kullanıldı. Kloramfenikol için önce flakonda bulunan liyofilize haldeki kloramfenikol beraberinde bulunan 6 ml steril distile su ile çözdürüldü. Sonra hazırlanan stok çözülden 1,5 ml alındı ve üzeri son hacim 50 ml olacak şekilde yine steril distile su ile seyreltildi. Florfenikolün ise % 30'luk çözeltisinden 0,85 ml alındıktan sonra son hacim 100 ml olacak şekilde distile su ile seyreltilerek kullanıldı. Çalışmada kullanılan hayvanların hepsine birer haftalık adaptasyon dönemi uygulandı. Uygun miktarda florfenikol ve kloramfenikol verebilmek amacıyla hayvanların tartımları yapıldı. Florfenikol uygulanacak gruba, canlı ağırlığa 20 mg/kg florfenikol ağız yoluyla (34), kloramfenikol uygulanacak hayvanlara yine canlı ağırlığa 20 mg/kg kloramfenikol kas içi olarak (1) 7 gün süresince 24 saat arayla toplam 7 kez uygulandı. Elektrokardiyogram çekilecek ortama alıştırdıktan sonra kontrol grubunu oluşturacak hayvanların elektrokardiyogramları çekildi. Deney gruplarında ilaç uygulaması

Tablo 1. Kontrol ve deney gruplarına ait EKG değerleri
Table 1. ECG values of control and experiment groups

	I.grup (n=10) Kontrol $\bar{X} \pm S \bar{X}$	II.grup (n=10) Florfenikol $\bar{X} \pm S \bar{X}$	III.grup (n=10) Kloramfenikol $\bar{X} \pm S \bar{X}$
P dalgası amplitüdü (mV)	0,185±0,011 ^a	0,215±0,017 ^a	0,265±0,015 ^{b**}
P dalgası süresi (s)	0,031±0,001 ^a	0,024±0,002 ^b	0,021±0,001 ^{b***}
P-R aralığı süresi (s)	0,076±0,004 ^a	0,067±0,004 ^{ab}	0,060±0,003 ^{b***}
R dalgası amplitüdü (mV)	0,840±0,048 ^a	0,635±0,056 ^b	0,715±0,042 ^{ab*}
QRS kompleksi süresi (s)	0,019±0,001 ^a	0,011±0,001 ^b	0,013±0,002 ^{b***}
Q-T aralığı süresi (s)	0,130±0,003 ^a	0,113±0,003 ^b	0,108±0,002 ^{b***}
QTc değeri (s)	0,228±0,020 ^a	0,181±0,003 ^b	0,183±0,003 ^{b*}
T dalgası amplitüdü (mV)	0,125±0,008	0,160±0,012	0,150±0,011
T dalgası süresi (s)	0,028±0,002 ^a	0,034±0,002 ^b	0,035±0,002 ^{b*}
Dakika kalp atım sayısı	241±5 ^a	265±9 ^b	275±7 ^{b**}

^{a,b} Aynı satırda farklı harfleri taşıyan ortalama değerler arası farklılıklar önemlidir (***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05).

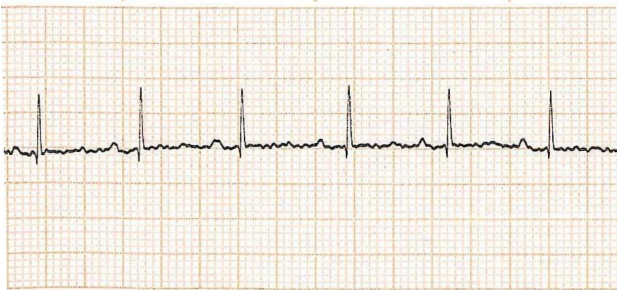
^{a,b} Mean values shown with different letters in the same row are different (***p<0,001; **p<0,01; *p<0,05).

tamamlandıktan 24 saat sonra elektrokardiyogramları çekildi (8). Bunun için kobaylar kendilerini güvende hissedebilecekleri, doğrudan gün ışığı almayan, sessiz bir ortama alındılar. Olası yan etkilerinden sakınmak amacıyla kobayların elektrokardiyogramları yazdırılırken hiçbir anestezi madde kullanılmadı (33). Elde edilen EKG sonuçlarına ait II. derivasyonlarındaki P dalgası amplitütleri ve süreleri, QRS kompleksinin süreleri, P-R aralığı ve Q-T aralığı süreleri, R dalgasının amplitütleri, T dalgasının amplitütleri ve süreleri ile dakika kalp atım sayıları tespit edildi.

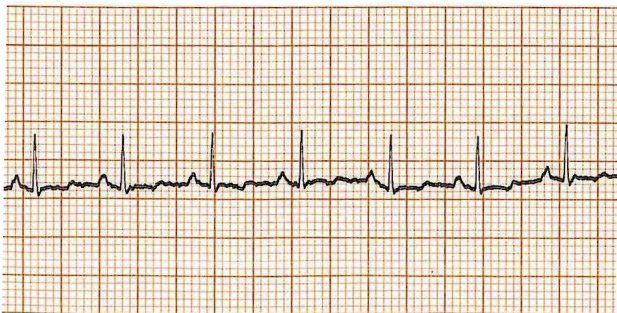
Gruplar arasında fark olup olmadığının belirlenmesi amacıyla varyans analiz, farkın hangi gruplar arasında olduğunu tespit etmek için ise Duncan testi uygulandı (MS Windows için SPSS 10.0 paket programı).

Bulgular

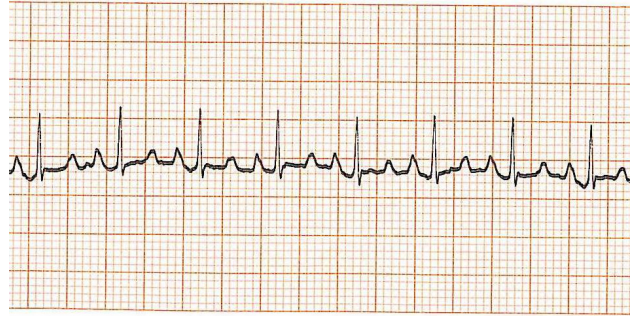
Kontrol grubu (I. grup), florfenikol verilerek oluşturulan II. grup ve kloramfenikol verilerek oluşturulan III. gruplara ait elektrokardiyogramlardan elde edilen P dalgası amplitüdü, P dalgası süresi, P-R aralığı süresi, R dalgası amplitüdü, QRS kompleksi süresi, Q-T aralığı süresi, QTc değeri, T dalgası amplitüdü, T dalgası süresi ve dakika kalp atım sayısına ait ortalama değerler Tablo 1'de verildi. Yine kontrol ve deney gruplarına (florfenikol ve kloramfenikol) ait elektrokardiyogram örnekleri Şekil 1, Şekil 2 ve Şekil 3'de verildi.



Şekil 1. Kontrol grubu elektrokardiyogram, II. derivasyon (50 mm/sn, 1 mV=10 mm)
Figure 1. Electrocardiogram of control group, derivation II (50 mm/sn, 1 mV=10 mm)



Şekil 2. Florfenikol uygulanan gruba ait elektrokardiyogram II. derivasyon (50 mm/sn, 1 mV=10 mm)
Figure 2. Electrocardiogram of florfenicol applied group, derivation II (50 mm/sn, 1 mV=10 mm)



Şekil 3. Kloramfenikol uygulanan gruba ait elektrokardiyogram, II. derivasyon (50 mm/sn, 1 mV=10 mm)
Figure 3. Electrocardiogram of chloramphenicol applied group, derivation II (50 mm/sn, 1 mV=10 mm)

Tartışma ve Sonuç

Kloramfenikol ve florfenikolün kalp üzerine etkilerinin incelendiği bu çalışma kobaylar üzerinde yürütülmüştür. Kalp-damar parametrelerinin incelenmesinde kobaylar çok uygun deney hayvanları olarak kabul edilmektedir (19, 21). Bu çalışmada kontrol grubundan elde edilen elektrokardiyografik bulgular Hauser ve ark.'nın (21) değerleri ile örtüşmektedir. Ayrıca araştırmalarda kobay kullanılmasının bir diğer önemi de, insandakine benzer spesifik iyon kanallarına sahip olmaları, deneysel ve patolojik kalbe ilişkin iyon değişimlerinde uygun bir model oluşturabilmeleridir (22).

Çalışmada hayvanlara kloramfenikol ve florfenikolün uygulama şeklinin seçiminde ilaçların farmakokinetik özellikleri göz önünde tutulmuştur. Ağızdan kloramfenikol uygulamasında özellikle köpek, kedi olmak üzere tüm türlerde bulantı, kusma, ishal, pseudomembranöz enterokolit, glossitis ve stomatitis ile karşılaşmaktadır (26, 31). Nitekim sindirim sisteminden emilimin daha zayıf olduğu bildirilmiş, ağızdan uygulama sonrasında hayvanlarda daha fazla yan etkiye neden olabileceği ifade edilmiştir (1). Akkan ve Karaca (2), kobay ve hamsterlerde kloramfenikolün ölüme yol açabilecek düzeyde bağırsaklarda yan etki oluşturabileceğini bildirmiştir. Kloramfenikole göre daha güvenilir olan florfenikolün uygulama yollarının karşılaştırıldığı çalışmada, bu antibiyotiğin kas içi ve ağızdan uygulanması sonrasında plazmada maksimal konsantrasyona her iki yoldan da aynı sürede ulaştığı bildirilmiştir (1). Araştırmada elektrokardiyogram çekimi öncesinde hayvanları sakinleştirmek amacıyla uygulanacak anestezi işleminde elektrokardiyografik parametrelerde olası etkilerinden kaçınmak için anestezi madde kullanılmamıştır (19, 33).

Çalışmada kloramfenikol uygulanan hayvanların EKG'lerinde P dalgası amplitütünde büyüme ($p<0.01$) belirlenmiştir. Kloramfenikol uygulaması sonrasında vücuttaki organlar içinde en yüksek ilaç konsantrasyonuna kalp ve akciğerlerde ulaştığı bildirilmektedir (11). Akut ya da kronik pulmoner hastalıklarda şekillenen sağ atrium genişlemesi bulgusunu vurgulayacak şekilde klinikte P dalgasında büyüme bilinmektedir (13). Bu

çalışmada da P dalgası amplitütünde belirlenen büyümenin ($p<0.01$), ilaca bağımlı kalp ve/veya akciğer üzerine yan etki olarak şekillenebileceği konusunu düşündürmektedir. Çalışmada bir başka sonuç olan ve kloramfenikol uygulaması sonrasında gözlenen dakika kalp atım sayısındaki artışın ($p<0.01$) Etuk ve Onyeyili'nin (11), kloramfenikol uygulaması sonrasında, daha çok kan sirkülasyonu olan doku ve organlarda ilacın birikimine bağlı olarak dakika kalp atım sayısında hızlanma olabileceği bildirimini doğrular niteliktedir. Araştırmada P-R aralığında belirlenen kısalma ($p<0.01$), dakika kalp atım hızındaki artma ($p<0.01$) ile ilişkilendirilebilir. Bu konuda Atterhög ve Loogna (3) P-R aralığı ile dakika kalp atım hızını egzersiz sırasında karşılaştırmışlar ve sonuç olarak kalp atımının hızlanması ile P-R aralığının da kısaldığını göstermişlerdir. Yine P-R aralığında kısalma benzer olacak şekilde egzersiz sonrası kalp atım hızının artması ile R amplitütünde küçülme ($p<0.05$) Kawasaki ve ark. (25) tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada da kalp atım hızındaki artış ($p<0.01$) ve QT/QTc aralığındaki kısalma ile ilişkili olacak şekilde deney gruplarında belirlenen R amplitütünde küçülme ($p<0.05$) değerlendirilmeye alınabilir. Araştırmada T dalgası amplitütünde istatistiksel yönden bir fark bulunamamış olmasına karşın sağlıklı kobaylar ile kloramfenikol ve florfenikol verilmiş kobaylar karşılaştırıldığında amplitüd değerlerindeki büyüme dikkat çekicidir. Nitekim Garberoglio ve ark. (12) QT aralığı süresinde ve dakika kalp atım sayısındaki artışa yönelik ilişkiyi vurgulayacak önemde sayılabilen T amplitütünde sıklıkla büyümenin şekillenebileceğini bildirmişlerdir. Yine bu bulgularla paralel olacak şekilde çalışmada ventriküler aktivitenin bir değerlendirilmesi olarak elektrokardiyogramlarda tespit edilen QRS kompleksi süresinde (6) kloramfenikol ve florfenikol uygulanan hayvanlarda kısalma ($p<0.001$) belirlenmiştir. Araştırmada QT aralığı süresinde kısalma tespit edilmiştir. Bu bulgularla birlikte kloramfenikol ve florfenikol uygulanan kobaylara ait QT aralığı sürelerinin dakika kalp atım sayıları ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla Fredrica düzeltme formülünden yararlanılmıştır. Bu değerlendirmede, Hamlin ve ark. (19) Fredrica'nın QT ve RR aralıklarının belirlenmesi ile elde edilen düzeltme formülünün anestezi uygulanmamış kobaylar için en uygun yöntem olarak belirlediği, Bazet'in formülünün ise araştırmada kobaylar üzerine anestezinin zorunlu olarak uygulanması sonrasında kullanılabilmesine ait bildirimini dikkate alınmıştır. Kloramfenikol ve florfenikol uygulaması sonrasında kloramfenikol ve florfenikol verilen kobaylar, antibiyotik uygulanmayan hayvanlar ile karşılaştırıldığında farklı oranlarda istatistiksel önemler belirlenmiş olmasına karşın, tabloda genel olarak gözlenen ortak nokta, dalga sürelerindeki kısalma ile amplitüd değerlerindeki artıştır. Yine dalga sürelerindeki kısalmaya paralel olacak şekilde dakika

kalp atım sayısında da artış gözlenmiştir. Dakika kalp atım sayısı ile QTc değeri arasındaki ilişki bu değerlerdeki değişimleri destekler şekildedir. Elde edilen değerler ilaç uygulanmamış hayvanlar ile karşılaştırıldığında, QTc değerleri açısından her iki antibiyotik uygulandığı hayvanlarda kısalma önemli bulunmuştur. Literatürlerde kısa QT aralığının dakika kalp atım sayısında artışın bir göstergesi olarak şekillenebileceğine ait yoruma değinilmiştir (18). Bu kapsamda Hanton ve ark. (20) ilaçların ya da patolojik durumların QT aralığı üzerindeki etkilerini incelediğinde, dakika kalp atımı değişimi ile ilişkili QT üzerindeki direkt veya indirekt etkiyi anlamak için kritik bir değer olduğu bildirilmişlerdir. Cheng ve ark. (7) ise ilaçların kalp üzerine yan etkilerinin belirlenmesinde QT aralığının önemli biyolojik ölçüt olabileceğini vurgulamışlardır. QT üzerindeki direkt etkiyi değerlendirmek için ise temelde QT değeri, RR aralığı veya dakika kalp atım sayısı için bir standart oluşturduğunu belirtmiştir (20). Kısa QT aralığı bulgusunun, sıçan ve farede hızlı ventriküler repolarizasyon durumuna sahip olmalarından dolayı bir EKG özelliği olarak değerlendirildiği, ancak bu olgunun kobaylar için tipik olmadığı vurgulanmaktadır (17). Bu çalışmada, florfenikol ve kloramfenikol uygulaması sonrası QT aralığı süresinin kısalması ($p<0.001$) ile QTc değerinde, bu bulguya paralel olacak şekilde belirlenen küçülmenin ($p<0.05$) ilaca bağlı şekillenen durum olabileceğini akla getirmektedir. Kısalmış QT klinikte sıklıkla karşılaşılan bir durum değildir. Ancak, hiperkalemi ve hiperkalsemi gibi durumlarda elektrokardiyogramlarda kısalmış QT aralığına rastlanılmaktadır (12, 29). Yine Lu ve ark. (29) ilaç uygulamasını takiben QT kısalması tespit edildiğinde, ATP duyarlı potasyum kanallarının aktive edildiğini ve kanalların açılmasına sebep olduğunu, bunun sonucunda da hiperkalemi şekillendiğini bildirmişlerdir. Bununla ilişkili olarak Garberoglio ve ark. (12) QT aralığı kısalmasında potasyum artışının ikincil olabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca kanallardaki açılma sonrasında ventriküler repolarizasyonun hızlanabileceği vurgulanmıştır (29). Özetle QT aralığı ile dakika kalp atım hızı arasında bağlantının karakteristik olduğu kesin olarak bilinmektedir. Diğer yandan, QT aralığında kısalmanın en çok hiperkalsemi ile ilişkili olduğu da belirtilmektedir (4,12). Kalpte Ca^{+2} sinyallerinin önemli olduğu, sistol boyunca Ca^{+2} seviyesinin artışı ile kalp kasının kontraktilesinin doğrudan belirlendiği, ayrıca sistolde bırakılan Ca^{+2} 'un diyastol boyunca geri alınması ile gevşeme olduğu ve bir kalp periyodunun böylece tamamlandığı bilinmektedir (30). Ca^{+2} 'un kalp kasının kasılıp gevşemesi için kritik öneme sahip olduğu bir gerçektir. Kloramfenikol ve florfenikol uygulaması sonrasında kısalmış QT/QTc'nin vurguladığı hızlanmış ventriküler repolarizasyon bulgusu, kalpte fenikol grubu antibiyotik uygulaması sonrası kalsiyum döngüsünde bozulmaya işaret etmekte, bununla birlikte kloramfenikol

ile yapısal benzerliği olan florfenikol uygulaması sonucunda da hiperkalsemi şekillenebileceği düşüncesini doğurmaktadır. Kloramfenikol ve florfenikolün, 50S ribozomal alt üniteyi inhibe ederek bakteriyel büyümeyi durdurduğu çok sayıda literatürde (26) ifade edilmektedir. Ne yazık ki bakteri ve mitokondriya arasındaki benzerlik bu inhibisyondan kolaylıkla etkilenebilmektedir. Her iki antibiyotik de ökaryotik organelleri parçalamakta, sonuç olarak bütün hücrelerde geçirgenlik artmakta hatta kan-beyin bariyerini de bu şekilde geçmekte, yan etkilerinin ortaya çıkış nedenini oluşturmaktadır (27). Bu konuya ilişkin literatür taramalarında kloramfenikolün kalpte de mitokondrial protein sentezi (14) ile ayrıca sitokrom p450 enzimini inhibe ettiği bildirilmiştir (10), bir başka çalışmada da yine kloramfenikolün sitokrom p450 potensiyel inhibitör etkisinden bahsedilmiştir (14). Granville ve Gottlieb (15), sitokrom p450 enziminin vasküler tonusun düzenlenmesinde etkin rolünün olduğunu bildirmiştir. Sitokrom p450 grubu enzimlerin ilaç inaktivasyonunda ve ilaç toksitesinde önemli rol üstlendiği Guengerich (16) tarafından vurgulanmıştır. Oksijene oldukça duyarlı sitokrom p450'nin kalpte normal ya da işemik durumlarda kalsiyum düzenlenmesinde etkin rol oynadığı bildirilmiştir (38). Kloramfenikolün sitokrom p450 inhibisyonu (14) sonrasında kalsiyum düzeyinde artışın şekillenebileceği (35) ve bu yükselme ile ilişkili olacak şekilde kalp atımındaki artışın belirlenebileceği (36) yorumuna gidilebilir. Araştırmada da dakika kalp atım sayısında artış tespit edilmiştir.

Sonuç olarak; bir ilacın güvenirliliğini belirlemek için QT/QTc aralığındaki uzama öncelikli olarak göz önünde tutulmakta olsa da, güvenilir diyebilmek için QT/QTc kısalması da kayda alınmalıdır. Nitekim QT/QTc kısalmasının, fizyolojik risk ve düzenleyicilik ile ilişkili olduğu bilinmektedir (23). Florfenikol uygulaması sonrasında kloramfenikol kadar etkin olmasa da amplitütlerde büyüme ve sürelerde kısalma bulgusu, kalp üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir. İlaçların uygulaması sonrası tespit edilen ventriküler repolarizasyon bulgusunu açıklayabilmek için, hücre ve doku temelli farmakodinamik çalışmalara ihtiyaç duyulduğu kanısına varılmıştır.

Kaynaklar

1. **Abd Et-Aty AM, Goudah A, Abo El-Sooud K, El-Zorba HY, Shimoda M, Zhou HH** (2004). *Pharmacokinetics and bioavailability of florfenicol following intravenous, intramuscular and oral administrations in rabbits*. Vet Res Communication, **28**: 515-524.
2. **Akkan HA, Karaca M** (2003). *Veteriner iç hastalıklarında antibiyotiklerin kullanımı*. YYÜ Vet Fak Derg, **14**(2)72-77.
3. **Atterhög JH, Loogna E** (1977). *PR interval in relation to heart rate during exercise and the influence of posture and autonomic tone*. J Electrocardiol, **10**, 331-336.
4. **Bjerregaard P, Gussak I** (2005). *Short QT syndrome: mechanisms, diagnosis and treatment*. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, **2**, 84-87.
5. **Braibant M, Chevalier J, Chalus-Dancla E, Pages JM, Cloeckaert A** (2005). *Structural and functional study of the phenicol-specific efflux pump flor belonging to the major facilitator superfamily*. AAC, **49**, 2965-2971.
6. **Carlson J, Johansson R, Olsson SB** (2001). *Classification of electrocardiographic P-wave morphology*. IEEE Trans Biomed Eng, **48**, 401-405.
7. **Cheng HC, Incardona J, McCullough B** (2006). *Isolated perfused and paced guinea pig heart to test for drug-induced changes of*. J Pharmacol Toxicol Methods, **54**, 278-287.
8. **Cieslar G, Sieron A, Rzepka E, Zmudzinski J, Franek A** (1986). *Normal Electrocardiogram in guinea pig*. Acta Physiol Pol, **37**, 139-149.
9. **Craene BA, Deprez P, D'Haese E, Nelis HJ, Van den Bossche W, De Leenheer P** (1997). *Pharmacokinetics of florfenicol in cerebrospinal fluid and plasma of calves*. AAC, **41**, 1991-1995.
10. **Doggrell SA** (2004). *Inhibition of cardiac cytochrome P450: a new approach to cardiac ischaemia and reperfusion damage*. Expert Opin Ther Targets, **8**, 491-493.
11. **Etuk EU, Onyeyili PA** (2005). *The comparative study of the tissue kinetics of chloramphenicol in healthy and Salmonella infected goats*. Pakistan J Biol Sci, **8**, 369-373.
12. **Garberoglio L, Giustetto C, Wolpert C, Gaita F** (2007). *Is acquired short QT due to digitalis intoxication responsible for malignant ventricular arrhythmias*. J Electrocardiol, **40**, 43-46.
13. **Goldberger AL** (2006). *Clinical electrocardiography: A simplified approach*. Erişim: <http://www.mdconsult.com/das/book/body/114879272-2/0/1394/33.html> (18.01.2010).
14. **Granville DJ, Tashakkor B, Takeuchi C, Gustafsson AB, Huang C, Sayen MR, Wentworth P, Yeager M, Gottlieb RA** (2004). *Reduction of ischemia and reperfusion-induced myocardial damage by cytochrome P450 inhibitors*. PNAS, **101**, 1321-1326.
15. **Granville DJ, Gottlieb RA** (2005). *Cytochromes P450 and ischemic heart injury: potential role for inhibitors in the treatment of myocardial infarction*. Drug Discov Today Dis Mech, **2**, 123-127.
16. **Guengerich FP** (2000). *Cytochrome P450 enzymes in the heart*. Lancet, **355**, 945-946.
17. **Gussak I, Chaitman BR, Kopecky SL, Nerbonne JM** (2000). *Rapid ventricular repolarization in rodents: Electrocardiographic manifestations, molecular mechanisms, and clinical insights*. J Electrocardiol, **33**, 1-12.
18. **Guth BD** (2007). *Preclinical cardiovascular risk assessment in modern drug development*. Toxicol Sci, **97**, 4-20.
19. **Hamlin RL, Kijawornrat A, Keene BW, Hamlin DM** (2003). *QT and RR intervals in conscious and anesthetized guinea pigs with highly varying RR intervals and given QTc-lengthening test articles*. Toxicol Sci, **76**, 437-442.
20. **Hanton G, Nahas K, Priou C, Rabemampianina Y, Baneux P** (2001). *The QT interval in the dog ECG: Importance in preclinical toxicology and relationship to heart rate*. Toxicol Methods, **11**, 21-40.

21. **Hauser DS, Stade M, Schmidt A, Hanauer G** (2005): *Cardiovascular parameters in anaesthetized guinea pig: A safety pharmacology screening model.* J Pharmacol Toxicol Methods, **52**:106-114.
22. **Hess P, Rey M, Wanner D, Steiner B, Clozel M** (2007): *Measurements of blood pressure and electrocardiogram in conscious freely moving guinea pig: a model for screening QT interval prolongation effects.* Laboratory Anim, **41**: 470-480.
23. **Holbrook M, Malik M, Shah RR, Valentin JP** (2008): *Drug induced shortening of the QT/QTc interval.* J Pharmacol and Toxicol Methods, **59**: 21-28.
24. **Iannini, PB** (2002): *Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval.* Expert Opinion on Drug Safety, **1**: 121-128.
25. **Kawasaki T, Akakabe Y, Yamano M, Miki S, Kamitani T, Kuribayashi T, Sugihara H** (2008): *R-wave amplitude response to myocardial ischemia in hypertrophic cardiomyopathy.* J Electrocardiol, **41**, 68-71.
26. **Kaya S** (2007): Fenikoller. Alımmıştır (Ed) Kaya S, *Veteriner Farmakoloji*, Cilt 2, 4. Basım, Medisan Yayın Serisi: 65, Ankara.
27. **Leiter LM, Thatte HS, Okafor C, Marks PW, Golan DE, Bridges KR** (1999): *Chloramphenicol-induced mitochondrial dysfunction is associated with decreased transferrin receptor expression and ferritin synthesis in K562 cells and is unrelated to IRE-IRP interactions.* J Cell Physiol, **180**, 334-344.
28. **Lipicky, RJ** (1993): *A viewpoint on drugs that prolong the QTc interval.* Am. J. Cardiol, **72**: 53-54.
29. **Lu HR, Vlamincx E, Hermans AN, Rohrbacher J, Van Ammel K, Towart R, Pugsley M, Gallacher DJ** (2008): *Predicting drug-induced changes in QT interval and arrhythmias: QT-shortening drugs point to gaps in the ICHS7B guidelines.* Br J Pharmacol, **154**, 1427-1438.
30. **Marks AR** (2003): *Calcium and the heart: a question of life and death.* J Clinical Invest, **111**, 597-600.
31. **Özaras R, Tabak F, Öztürk R** (2002): *Antibiyotikler III. Akılcı Antibiyotik Kullanım ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No:31*, 55-82.
32. **Picco EJ, Diaz DC, Valtorta SE, Boggio JC** (2001): *Chronotoxicology of florfenicol.* Chronobiol Int, **18**, 567-572.
33. **Pişkin İ, Şireli M, Sağmanlıgil V, Emre B** (1999): *Kobaylarda bazı anesteziik maddelerin elektrokardiyogram üzerine etkileri.* Turk J Vet Anim Sci, **23**, 161-166.
34. **Sams RA** (1995): *Florfenicol: Chemistry and metabolism of novel broad-spectrum antibiotic.* Tieraerztl Umsch, **50**: 703-707.
35. **Tang SW, Helmeste DM, Vu R** (1996): *Cytochrome P450 inhibition: interactions with calcium and serotonin transporter.* Europe Neuropsychopharmacol, **6**, 195-195.
36. **Thandroyen FT, Morris AC, Hagler HK, Ziman B, Pai L, Willerson JT, Buja LM** (1991): *Intracellular calcium transients and arrhythmia in isolated heart cells.* Circ Res, **69**, 810-819.
37. **Tomaszewski T, Poznan MD** (1951): *Side-effects of chloramphenicol and aureomycin, with special reference to oral lesions.* Br Med J, **1**, 388-392.
38. **Xiao YF, Huang L, Morgan JP** (1998): *Cytochrome P450: a novel system modulating Ca²⁺ channels and contraction in mammalian heart cells.* J Physiol, **508**, 777-792.

Geliş tarihi: 15.02.2010 / Kabul tarihi: 25.10.2010

Yazışma adresi

Dr. Burçan Bektemuroğlu
Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Fizyoloji Anabilim Dalı, 06110, Dışkapı
Ankara.