

Enbiya AKSAKAL

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANA BİLİM DALI

DOKTORA

2024



**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**ADENOSİN TRİFOSFATIN SIÇANLARDA AMİODARON
İLE İNDÜKLENEN OKSİDATİF VE İNFLAMATUAR
AKCİĞER HASARINA ETKİSİ**

Enbiya AKSAKAL

Danışman: Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN

**TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANA BİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Aralık 2024
Her Hakkı Saklıdır.**

**T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**ADENOSİN TRİFOSFATIN SIÇANLARDA AMİODARON İLE
İNDÜKLENEN OKSİDATİF VE İNFLAMATUAR AKCİĞER
HASARINA ETKİSİ**

Enbiya AKSAKAL

Danışman: Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN

**TIBBİ FARMAKOLOJİ
ANA BİLİM DALI**

**ERZİNCAN
Aralık 2024
Her Hakkı Saklıdır.**

Kabul ve Onay

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Doktora programında öğrenci Enbiya AKSAKAL tarafından Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN danışmanlığında hazırlanan “Adenozin Trifosfatın Sıçanlarda Amiodaron ile İndüklenen Oksidatif ve İnflamatuvar Akciğer Hasarına Etkisi” başlıklı tez aşağıdaki jüri üyeleri tarafından 23/12/2024 tarihinde yapılan tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve Doktora tezi olarak oybirliği ile kabul edilmiştir.

Başkan:

İmza:

Üye :

İmza:

Üye :

İmza:

Üye :

İmza:

Üye :

İmza:

Yukarıdaki sonuç Enstitü Yönetim Kurulunun/...../..... tarih ve /..... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Filiz YANGILAR

Enstitü Müdürü

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaklardan yapılan bildirişlerin, şekil ve tabloların kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

Bilimsel Etiğe Uygunluk

“Adenozin Trifosfatın Sıçanlarda Amiodaron ile İndüklenen Oksidatif ve İnflamatuvar Akciğer Hasarına Etkisi” isimli “Doktora” tezimin tarafımda intihal tespit programı ile incelenmiştir. Buna göre tezimde bilimsel etik ihlali ve intihal olarak nitelendirilebilecek herhangi bir durum olmadığını taahhüt ederim.

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir biçimde elde edildiğini; aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiğı gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi beyan ederim. 23/12/2024

Enbiya AKSAKAL

ÖZET

Doktora Tezi

ADENOZİN TRİFOSFATIN SIÇANLARDA AMİODARON İLE İNDÜKLENEN OKSİDATİF VE İNFLAMATUAR AKCİĞER HASARINA ETKİSİ

Enbiya AKSAKAL

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN

Amaç: Adenozin trifosfatın (ATP) sıçanlarda amiodaron ile indüklenen oksidatif ve inflamatuvar akciğer hasarına etkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

Materyal ve Metot: Deney hayvanları dört gruba ayrılmıştır: sağlıklı (SG), tek başına Amiodaron (AMD), Amiodaron+2 mg/kg ATP (AATP-2) ve Amiodaron+4 mg/kg ATP (AATP-4) verilen gruplar. Amiodaron 50 mg/kg dozda oral yoldan, ATP 2 ve 4 mg/kg dozda intrapertoneal yoldan 14 gün boyunca verilmiştir. Bu sürenin sonunda tüm hayvanlar sakrifiye edilmiş ve akciğer dokuları biyokimyasal ve histopatolojik inceleme için toplanmıştır.

Bulgular: Biyokimyasal bulgularımız, amiodaronun akciğer dokusunda oksidan parametreler olan malondialdehit (MDA; $p<0.001$) ve interlökin-6 (IL-6; $p<0.001$) düzeylerinin artışına, total glutatyon (tGSH; $p<0.001$), süperoksit dismutaz (SOD; $p<0.001$) ve katalaz (CAT; $p<0.001$) gibi antioksidan düzeylerinin azalmasına yol açtığı, ATP 2 mg/kg ile bu değerlerin daha az etkilendiği ve ATP 4 mg/kg ile bu değerlerin normal grupla benzer olduğunu göstermiştir. Histopatolojik olarak akciğer dokularında; AMD grubunda peribronşiyal yoğun lenfosit infiltrasyonu, interalveolar septada bağ dokusu miktarında artış ve kan damarlarında konjesyon tespit edilmiştir, ATP'nin akciğer dokusunda bu bulguları azallığı gözlenmiştir. AATP-2 grubunda peribronşiyal alandaki lenfosit infiltrasyonu ve interalveolar septada bağ dokusu yoğunluğunda azalma ve kan damarlarında konjesyonun azaldığı görülmüştür. AATP-4 grubuna ait akciğer dokularının histolojik görünümü sağlıklı gruba yakın bulunmuştur.

Sonuç: Biyokimyasal ve histopatolojik verilerimiz, amiodaronun sıçanların akciğer dokusunda oksidan/antioksidan dengesini bozarak oksidanlar lehine değiştirdiğini ve hasara yol açtığını göstermektedir. Sonuçlarımız, ATP'nin amiodaron ile indüklenmiş oksidatif ve inflamatuvar akciğer hasarının önlenmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir.

2024, 60 sayfa

Anahtar Kelimeler: Akciğer hasarı, Amiodaron, ATP, Oksidatif stres, Sıçan.

ABSTRACT

PhD Thesis

THE EFFECT OF ADENOSINE TRIPHOSPHATE ON AMIODARONE-INDUCED OXIDATIVE AND INFLAMMATORY LUNG DAMAGE IN RATS

Enbiya AKSAKAL

Erzincan Binali Yıldırım University
Graduate School of Health Sciences
Department of Pharmacology

Supervisor: Professor Doctor Halis SULEYMAN

Aim: To investigate the biochemical and histopathological effects of adenosine triphosphate (ATP) on amiodarone-induced oxidative and inflammatory lung damage in rats.

Materials and Methods: Experimental animals were divided into four groups: healthy (HG), amiodarone alone (AMD), amiodarone+ 2 mg/kg ATP (AATP-2), and amiodarone+ 4 mg/kg ATP (AATP-4). Amiodarone was administered orally at a dose of 50 mg/kg, and ATP was administered intraperitoneally at doses of 2 and 4 mg/kg for 14 days. At the end of the experiment, all animals were sacrificed, and lung tissues were collected for biochemical and histopathological examination.

Results: Biochemical findings showed that amiodarone increased the levels of oxidative parameters such as malondialdehyde (MDA; $p<0.001$) and interleukin-6 (IL-6; $p<0.001$), while reducing antioxidant levels, including total glutathione (tGSH; $p<0.001$), superoxide dismutase (SOD; $p<0.001$), and catalase (CAT; $p<0.001$). ATP administration at 2 mg/kg resulted in less pronounced changes in these parameters, and ATP at 4 mg/kg restored these values to levels similar to the healthy group. Histopathological examination of lung tissues revealed peribronchial dense lymphocyte infiltration, increased connective tissue in the interalveolar septa, and vascular congestion in the AMD group. These findings were mitigated by ATP administration. In the AATP-2 group, lymphocyte infiltration in the peribronchial area, connective tissue density in the interalveolar septa, and vascular congestion were reduced. The histological appearance of lung tissues in the AATP-4 group was similar to that of the healthy group.

Conclusion: Biochemical and histopathological data demonstrated that amiodarone disrupts the oxidant/antioxidant balance in lung tissue, shifting it toward oxidants and causing damage. These results suggest that ATP may be beneficial in preventing amiodarone-induced oxidative and inflammatory lung damage

2024, 60 pages

Keywords: Amiodarone, ATP, Lung damage, Oxidative stress, Rats.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca benden hiçbir desteği esirgemeyen, bilgi ve tecrübesiyle her zaman yol gösteren kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN'a,

Eğitimim süresince verdikleri emek ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. Taha Abdulkadir ÇOBAN'a, Prof. Dr. Bahadır SÜLEYMAN'a, Doç. Dr. Aslı ÖZBEK BİLGİN'e, Dr. Öğr. Üyesi Bülent YAVUZER'e ve Dr. Öğr. Üyesi Seval BULUT'a

Hayvanların temini ve deney uygulamaları sürecinde yardımlarından dolayı Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'ne tüm kalbimle teşekkür ederim.

Enbiya AKSAKAL
Aralık, 2024

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Kabul ve Onay	ii
Bilimsel Etiğe Uygunluk	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Antiaritmik İlaçlar.....	4
2.1.1. Antiaritmik İlaçların Sınıflaması	5
2.2. Amiodaron	8
2.2.1. Etki Mekanizması	9
2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri	9
2.2.3. Kullanım Endikasyonları	10
2.2.4. Amiodaron Dozu.....	11
2.2.5. Amiodaron İlaç Etkileşimi.....	12
2.2.6. Amiodaron Yan etkileri ve Toksisite.....	13
2.3. Adenozin Trifosfat Sentezi	18
2.3.1. Glikoliz ile ATP Sentezi	18
2.3.2. Sitrik Asit Döngüsü ile ATP Üretimi	21
2.3.3. Solunum Zinciri ve Oksidatif Fosforilasyon ile ATP üretimi	24
3. MATERYAL VE METOT	26
3.1. Deney Hayvanları	26
3.2. Deney Tasarımı.....	26
3.3. Etik İlkeler ve Onay	26
3.4. Kullanılan İlaçlar	27
3.5. Deney Grupları	27
3.6. Deneysel Prosedür	27

3.7. Biyokimyasal Analizler	28
3.7.1. Doku Numunelerinin Hazırlanması	28
3.7.2. MDA Seviyelerinin Belirlenmesi	28
3.7.3. tGSH Seviyelerinin Belirlenmesi.....	28
3.7.4. SOD Aktivitesinin Belirlenmesi	29
3.7.5. CAT Aktivitesinin Belirlenmesi	29
3.7.6. IL-6 Seviyesinin Belirlenmesi	30
3.8. Histopatolojik Değerlendirme.....	30
3.9. İstatistiksel Analizler	30
4. BULGULAR.....	32
4.1. Biyokimyasal Bulgular	32
4.1.1. MDA Analiz Sonuçları	39
4.1.2. tGSH Analiz Sonuçları	41
4.1.3. SOD Analiz Sonuçları	43
4.1.4. CAT Analiz Sonuçları	45
4.1.5. IL-6 Analiz Sonuçları	47
4.2. Histopatolojik Bulgular.....	49
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	61
EKLER	70
Ek-1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onay Formu	71
ÖZ GEÇMİŞ	72

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2. 1. Glikoliz ile Adenozin Trifosfat Sentezi.....	20
Şekil 2. 2. Sitrik Asit Döngüsü.....	23
Şekil 4. 1. Hayvanların Akciğer Dokularındaki MDA Düzeyleri	40
Şekil 4. 2. Hayvanların Akciğer Dokularındaki tGSH Düzeyleri	42
Şekil 4. 3. Hayvanların Akciğer Dokularındaki SOD Aktiviteleri.....	44
Şekil 4. 4. Hayvanların Akciğer Dokularındaki CAT Aktiviteleri.....	46
Şekil 4. 5. Hayvanların Akciğer Dokularındaki Il-6 Düzeyleri.....	48
Şekil 4. 6. SG'ye Ait Akciğer Kesitinde Hematoksilen-Eozin Boyama;	50
Şekil 4. 7. Tek Başına Amiodaron Uygulanan AMD Grubuna Ait Akciğer Kesitinde Hematoksilen-Eozin Boyama;	51
Şekil 4. 8. ATP+Amiodaron Uygulanan AATP-2 Grubuna Ait Akciğer Kesitinde Hematoksilen-Eozin Boyama;	52
Şekil 4. 9. ATP+Amiodaron Uygulanan AATP-4 grubuna Ait Akciğer Kesitinde Hematoksilen-Eozin Boyama;	53

TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 4. 1. Çalışma gruplarında malondialdehit (MDA) seviyeleri.....	32
Tablo 4. 2. Çalışma gruplarında glutatyon (tGSH) seviyeleri.....	33
Tablo 4. 3. Çalışma gruplarında süperoksit dismutaz (SOD) seviyeleri.....	34
Tablo 4. 4. Çalışma gruplarında katalaz (CAT) seviyeleri.....	35
Tablo 4. 5. Çalışma gruplarında interlökin-6 (IL-6) seviyeleri.....	36
Tablo 4. 6. Adenozin trifosfat ve Amiodaronun Sıçan Akciğer Dokusundaki Oksidan, Antioksidan ve Proinflamatuvar Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi	37
Tablo 4. 7. Adenozin trifosfat ve Amiodaronun Sıçan Akciğer Dokusundaki Oksidan, Antioksidan ve Proinflamatuvar Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi; p Değerlerinin Karşılaştırılması	38

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simgeler

%	Yüzde
SEM	Ortalamanın Standart Hatası
°C	Santigrat Derece

Kısaltmalar

$^1\text{O}_2$	Singlet Oksijen
AATP-2	50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup
AATP-4	50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup
ADP	Adenozin difosfat
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
ATP	Adenozin Trifosfat
CAT	Katalaz
CYP	Sitokrom
DNA	Deoksiribonükleik Asit
ELISA	Enzime Bağlı İmmünosorbent Testi
FADH_2	İndirgenmiş Flavin Adenindinükleotid
GADPH	Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz
GSH	Glutatyon
H&E	Hematoksilen-Eozin
H_2O	Su
IL-6	İnterlökin-6
KY	Kalp Yetmezliği
LPO	Lipit Peroksidasyonu
MDA	Malondialdehit
mRNA	Mesajcı RNA

NADH	İndirgenmiş Nikotinamid Adenin Dinükleotit
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
O ₂	Moleküler Oksijen
O ₂ ^{-•}	Süperoksit Radikali
RNA	Ribonükleik Asit
SG	Sağlıklı Kontrol Grubu
SOD	Süperoksit Dismutaz
tGSH	Total Glutasyon



1. GİRİŞ

Amiodaron atriyal fibrilasyon gibi supraventriküler ve ventriküler taşiaritmilerin önlenmesi için yaygın olarak kullanılan sınıf III antiaritmik bir ilaçtır (Savchuk ve ark., 2022). Amiodaron atriyal fibrilasyon ataklarının önlenmesinde en etkili antiaritmik ilaçtır (Valembos ve ark., 2019). Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği (KY) olan hastalar için ilk ve tek antiaritmik ilaç seçeneği olarak amiodaronu önermektedir (Hindricks ve ark., 2021). Antiaritmik etkisi sodyum, potasyum ve kalsiyum kanalları yanı sıra beta blokajdan da kaynaklanır (Barra ve ark., 2022). Ancak, amiodaron tiroid, akciğerler, karaciğer, gözler, cilt ve merkezi ve periferik sinir sistemi gibi çoklu organ toksisitesine neden olabilmektedir (Turk ve ark., 2015). Yüksek toksisite profiline rağmen amiodaron halen atriyal fibrilasyonu olan hastalar için en çok reçete edilen antiaritmik ilaçtır (Hindricks ve ark., 2021). Amiodaron pnömonisinde mortalite hastaların %21 ile %33'ünde görüldüğü rapor edilmiştir (Wolkove ve Baltzan, 2009). Hipersensitivite pnömonisi, alveolar pnömoni veya fibrozis, pleuritis ve bronşiolit obliterans organize pnömoni dahil olmak üzere pulmoner toksisite, vakaların %10-15'ine varan oranlarda ortaya çıkmakta ve tanının gözden kaçması durumunda ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir (Barra ve ark., 2022). Literatürlerde amiodaron ilişkili akciğer hasarını oksidatif stresle ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (Zaki ve ark., 2022). Amiodaron uygulanmasına bağlı hasarlı akciğer dokusunda malondialdehit (MDA) düzeyinde artış, glutatyon (GSH) ve total antioksidan düzeyinde azalış gösterilmiştir (İbrahim Fouad 2021). Ayrıca amiodaron akciğer hasarının patogenezi oksidanlar dışında interlökin-6 (IL-6) gibi proinflammatuar sitokinlerinde rol aldığı anlaşılmaktadır (Valcheva-Kuzmanova ve ark., 2014).

Amiodaron ilişkili akciğer hasarının patogenezi yeterince açıklanamamıştır. Ancak, literatürlerde amiodaronun hücrelerde adenosin trifosfat (ATP) tükenmesine neden olduğu bilgilerine rastlanmaktadır (Betiu ve ark., 2021).

Amiodaronla hücrel ATP kaybı akciğer hasarına neden olduğu histopatolojik olarakta gösterilmiştir (Al-Shammari ve ark., 2016). ATP, adenin, riboz şekeri ve üç fosfat grubundan oluşan nükleosit trifosfattır (Dunn ve Grider, 2024). ATP' nin reaktif oksijen radikal (ROS) süpürücü ve temizleyici antioksidanların sentezinde iştirak ettiği bilinmektedir (Saquet, 2000). Ayrıca, ATP nin düşük moleküler ağırlıklı antioksidanların sentezi için bir enerji kaynağıdır (Yi, 2010). Edinilen bu bilgiler, amiodaron kaynaklı oksidatif ve inflammatuar akciğer hasarının ATP eksikliğine bağı ROS ve proinflammatuar mediyatör üretim artışı ile ilişkili olabileceğini işaret etmektedir. Literatürlerde ATP'nin amiodaron ile indüklenen akciğer hasarına etkisini araştıran çalışmalara rastlanmadı. Bu nedenle çalışmamızın amacı, ATP'nin sıçanlarda amiodaronun olası oksidatif ve inflammatuar akciğer hasarına karşı etkisini biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Kalp kasının ritmik ve düzenli kasılmasını sağlayan sistem iletim sistemidir. Kalpte iletim sistemi, sinoatriyal düğümünden düzenli olarak oluşan ritmik uyarıların atriyum miyokardı, atriyoventriküler düğüm, His demeti, sağ dal, sol dal ve Purkinje lifleri üzerinden ventrikül miyokardına yayılmasından oluşur. İletim sistemindeki bu ritmik uyarılar silsile halinde miyokardiyal kontraksiyonları oluşturur ve düzenlerler. Kalp kası hücreleri sinir hücresi benzeri otomatisite yeteneğindedir ve sahip olup sinoatriyal düğümünden başlayarak gelen bu uyarılar sinir dokusu aracılığıyla miyokart dokusuna geçer ve kontraksiyon meydana gelir. İletim sistemindeki bu uyarılar miyokart hücrelerinde istirahat membran potansiyeli değişikliklerine yol açarak kontraktıl fonksiyonları etkiler. Bu düzende hücre içi ve hücre dışı sodyum, kalsiyum, potasyum, klor gibi çeşitli elektrolitlerin dengesi, ileti sonrası kontraktıl durumun sürdürülebilmesi için önemli değişkenlerdir.

Kalp hücrelerinin istirahat membran potansiyeli -90 miliVolt civarındır. Çeşitli uyarılar (kimyasal veya elektriki nedenli) sonucu bu potansiyel -65 miliVolt'a yükseldiğinde aksiyon potansiyeli meydana gelir. İletim sisteminde ardışık devam eden düzenin çeşitli nedenlerle etkilenmesi, otomatisitenin bozulmasına, aksiyon potansiyeli ve refrakter peryot değişikliklerine yol açarak asenkroni ve aritmiye yol açar (Brugada ve ark., 2020).

İletim sistemin düzenli çalışması sadece bu ritim düzenleyici sistemin kontrolünde değildir. Koroner kalp damarlarında meydana obstrüksiyonlar miyokart dokusunda iskemiye neden olduğu gibi iletim sisteminde iskemik durumlara maruz kalmasına ve buna bağlı fonksiyon kaybı veya değişikliklerine yol açar. İskemi ve buna bağlı hipoksi, hem iletim sisteminde hemde miyokart dokusunda olumsuz etkilere yol açarak ritmik iletilerin bozulmasına ve aritmik durumlara yol açabilir. Bunların dışında çeşitli konjenital hastalıklar, miyokart dokusunda kanalopatiler, aksesuar iletim yolları gibi nedenlerle de aritmiler oluşabilir. (Kowey ve ark., 2000).

Aritmik durumlar basit ekstra-atriyal ve ekstra-ventriküler atımlar olabileceği gibi, atriyal aritmiler, ventriküler aritmiler, 1.-2. derece atriyoventriküler kalp blokları veya 3. derece (tam kalp bloğu) şeklinde olabilir. Hafif dereceli aritmiler genellikle klinik

olarak hayati tehlikeler oluşturmazlar ancak ciddi aritmiler hemodinamik olarak önemli olabilir ve mortaliteye neden olabilir. Bu nedenle aritmilerin tıbbi tedavisi önemli ve hayat kurtarıcıdır. Antiaritmik ilaçlar genellikle kalp hızının arttığı taşiaritmiler için kullanılmaktadır. Antiaritmik ilaçların sınıflaması ilaç moleküllerinin kalp ileti sistemindeki elektrofizyolojik etkilerine göre düzenlenmiştir. Bu elektrofizyolojik etkiler deney hayvanlarının normal miyokart dokusunda gözlenen değişikliklerdir. Kalp ritim bozukluklarında sinüs ritmini sağlamak veya kalp hızını kontrol altına almak için antiaritmik ilaçlar kullanılır.

2.1. Antiaritmik İlaçlar

Antiaritmik ilaçlar çeşitli kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılan ajanlardır. Geliştirilen elektrofizyolojik ve ritim kontrol cihazları ile tedavilere rağmen antiaritmik ilaçların kullanımı kardiyak aritmilerin tedavisinde halen önemli bir yer tutmaktadır. Başta atrial fibrilasyon olmak üzere supraventriküler ve ventriküler aritmilerde antiaritmik ilaç kullanımı güncelliğini korumaktadır. Son 25 yılda antiaritmik ajan sayısında artan sayı dikkat çekmektedir. Gelişen teknolojiyle antiaritmik ajanların non-kardiyak yan etkilerinin azaltılması amaçlanmaktadır.

Antiaritmik ilaçlar için birkaç sınıflama bulunsa da en yaygın olarak kullanılanı Vaughan Williams tarafından oluşturulmuş olan sınıflamadır (Kowey ve ark., 2000). Bu sınıflama dört gruptan oluşmaktadır. Sınıf 1 antiaritmikler hücre içine hızlı sodyum akışını sağlayan kanalı bloke eden ilaçlardan oluşmaktadır. Fakat daha sonra yapılan araştırmalar Sınıf 1 antiaritmik ilaçların hepsinin sodyum kanalı üzerinde eşit etkiye sebep olmadığı görülmüştür. Bu sebeple Sınıf 1 antiaritmik ilaçlar 1A, 1B ve 1C olacak şekilde sınıflandırılmıştır. Sınıf 1A antiaritmik ilaçlar aksiyon potansiyelini uzatma etkinliğine de sahiptir. Sınıf 1B grubu ilaçlar az da olsa repolarizasyon süresini kısaltabilir. Sınıf 1C antiaritmiklerin repolarizasyon süresi üzerine etkinliği yoktur. Ancak 1A, 1B ve 1C grupları göz önüne alındığında aksiyon potansiyeli faz 0 üzerinde en güçlü etkinliğe sahiptir. Sınıf 2 antiaritmikler beta adrenerejik blokaj ile etkinlik gösterirler. Sınıf 3 antiaritmik ilaçlar iki temel yolla etki gösterebilir. Ya hücre dışına potasyum akışını sağlayan kanallarını bloke ederek ya da hücre içine yavaş sodyum akışını arttırarak etkinlik gösterir.

Bu yol ile Sınıf 3 antiaritmik ilaçlar aksiyon potansiyelini süresini uzatarak repolarizasyon süresinde uzamaya sebep olur. Sınıf 4 antiaritmik ilaçlar hücre içine doğru akış sağlayan kalsiyum kanallarını bloke ederek sinoatrial nod ve atrioventriküler nod gibi temel kardiyak ileti yapıları üzerine baskılayıcı etkinliğe sahiptir (Hondegghem, 1987).

2.1.1. Antiaritmik İlaçların Sınıflaması

Sınıf 1 Antiaritmikler:

Sınıf 1 antiaritmiklerin etkisi miyokart hücrelerindeki sodyum kanalları aracılığıyla olmaktadır, hücreye sodyum girişini yavaşlatarak faz 0'ı uzatarak aksiyon potansiyelini azaltırlar. Sinoatriyal ve atriyoventriküler nod üzerine etkileri zayıftır. Sınıf 1 antiaritmiklerin öncülü kinidindir. Sınıf 1 antiaritmikler kendi içerisinde 1A,1B ve 1C olarak üç sınıfa ayrılmaktadır. Özetle sodyum kanal blokajı yaparak etkinlik gösterirler:

Sınıf 1A Antiaritmikler:

İlamlı düzeyde sodyum kanalları üzerine etkisi sayesinde aksiyon potansiyel süresini uzatır. Bu grupta kinidin, ajmalin, prakainamid ve disopramid yer almaktadır. Bu gruptaki ilaçlar özellikle ventriküler taşikardi ve paroksizmal atriyal fibrilasyon ataklarında kullanılmaktadır (Kowey ve ark., 2000).

Kinidin, kinin'in izomeridir, istirahat potansiyelini etkilemeden eşik potansiyeli yükselterek miyokart hücre uyarılabilirliğini azaltır. QT süresini uzatarak torsades de pointes tipi ventriküler aritmiye eğilimi arttırabilir. Kinidin diğer antiaritmiklere göre daha az tercih edilmektedir.

Prokainamid'in ileti sistemi üzerine etkileri kinidine benzerdir, pre-eksitasyon sendromunun eşlik ettiği atriyal fibrilasyon ataklarında kullanılabilir. Dizopiramid, aksiyon potansiyeli süresi ve refrakter peryot süresini uzatarak etki eder, klinik kullanım dozlarında QT süresini etkilemez, ancak debiyi düşürerek hipotansif etki yapabilir, Gruptaki tüm ilaçlar QT intervalini uzatabilir (Ortiz ve ark., 2017).

Sınıf 1 antiaritmiklerin klinikte kullanımı çok yoğun olmadığından yan etki insidansıda düşüktür.

Sınıf 1B Antiaritmikler:

Sodyum kanalları üzerine ciddi bir etkiye sahip değildir. Bu sebeple aksiyon potansiyelini ya çok az uzatır ya da hiç uzatmaz. Bu grupta lidokain, meksiletin ve tokainid yer almaktadır. Miyokard enfarktüsü sonrası görülen ventriküler aritmilerde etkinliği bulunmaktadır. Ancak ventriküler aritmiyi tedavi ederken asistoli geliştirme ihtimali dikkate alınmalıdır (Hondegheem, 1987).

Lidokain, lokal anestezi olmakla birlikte spontan diastolik depolarizasyon hızını yavaşlatarak antiaritmik etki gösterir, atriyal aritmiler üzerine etkisizdir, karaciğerden ilk geçiş etkisi nedeniyle büyük oranda inaktive olur bu yüzden intravenöz kullanılır, miyokard infarktüsü sonrası gelişen ventriküler aritmilerde sıklıkla kullanılmaktadır, ancak antiaritmik olarak profilatik kullanımı önerilmemektedir, karaciğer fonksiyon bozukluğu olanlarda dozu azaltılmalıdır, santral sinir sistemi yan etkileri de görülebilmektedir (Mitchell ve ark., 1989).

Meksiletin, etkileri lidokaine benzer olmakla birlikte oral kullanım avantajı vardır, sıklıkla akut miyokard infarktüsü sonrası aritmilerde kullanılır, lidokainin etkisiz olduğu durumlarda tercih edilen bir antiaritmiktir (Mitchell ve ark., 1989).

Sınıf 1C Antiaritmikler:

Sodyum kanalları üzerine potent etkiye sahiptir. Ancak aksiyon potansiyel süresi uzatma üzerine etkinliği ya çok azdır ya da hiç yoktur. Bu grupta enkainid, flekainid, propofenon ve morikizin yer almaktadır. Ventriküler ekstrasistol, nonsustained ventriküler taşikardi ve paroksizmal atriyal fibrilasyon görülen hastalarda uygulanabilir. Ancak miyokard enfarktüsü sonrası akut dönemde kullanılması tavsiye edilmez (Kowey ve ark., 2000).

Propafenon, bu grubun sıklıkla kullanılan molekülüdür, beta bloker, kalsiyum kanal blokeri ve amiodaron benzeri etkileri olan geniş spektrumlu bir antiaritmiktir, 5 hidroksi metaboliti aktif formudur, diğer kullanımlara ek olarak Wolf Parkinson White sendromundaki aritmilerde kullanım avantajı vardır.

Flekainid'in etki mekanizması ve klinik kullanımı lidokaine benzer ve aksesuar yol aracılı aritmiler ve ventriküler aritmilerde kullanılmaktadır. Bu grup antiaritmiklerden Enkainid'in klinik kullanımı yoktur (Hondeghe, 1987).

Sınıf 2 Antiaritmikler:

Beta adrenerjik blokörler bu grupta yer alırlar. Karvedilol, propranolol, esmolol, timolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol ve nebivolol bu grupta yer alan ilaçlardır. Bu grupta yer alan ilaçların bazıları hem miyokard enfarktüsü hemde kalp yetersizliğinde mortalite azaltması ile bilinmektedir. Çoğu ısrarcı taşikardi ataklarında oral olarak kullanılmaktadır. Bu grupta yer alan propranololün aynı zamanda sodyum kanal blokajı etkinliğide vardır (Hondeghe, 1987).

Propranolol, sınıf 2 antiaritmiklerin prototipi ve en yoğun kullanılanlarından biridir, betabloker olarak birlikte kinidin benzeri etkileri vardır, PR süresini uzatır ancak QT süresini kısaltır, bu yüzden uzun QT sendromu durumlarında kontrollü bir şekilde kullanılabilir, oral kullanımında karaciğerden ilk geçiş etkisi nedeniyle büyük oranda inaktive edilir, stres ve heyecan durumlarındaki ventriküler ekstrasitollerde kullanımı myaygındır, negatif inotropik etkisi nedeniyle akut miyokard infarktüsünde antiaritmik olarak tercih edilmez. Metoprolol, klinik kullanımda propranolole göre da sık tercih edilen bir betabloker halini almıştır, akut miyokard infarktüsü sonrası dönemde mortaliteyi azaltıcı etkisi nedeniyle kullanımı yoğunlaşmıştır, kalp yetmezliğinde de negatif kronotropik etkisi nedeniyle sık tercih edilen bir antiaritmiktir (Kowey ve ark., 2000).

Sınıf 3 Antiaritmikler:

Hücre dışına potasyum kanalını bloke ederek hücre dışına potasyum çıkışını azaltır böylece aksiyon potansiyelini uzatarak etki gösterir. Bu grupta amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid ve dronedaron yer almaktadır. Sotalol atriyal fibrilasyon ve ventriküler taşikardi ataklarında kullanılabilir. İbutilid özellikle paroksizmal atriyal fibrilasyon üzerine etki ederken, amiodaron atriyal fibrilasyon ve hemodinamik açıdan stabil ventriküler taşikardi ataklarında kullanılmaktadır.

Dronaderon, yapısal olarak amiodarona benzer, iyot içermez, yan etkileri amiodarona göre daha azdır, ancak klinik etkiside amiodarondan zayıftır, atriyal fibrilasyonu sinüs ritmine döndürme ve devam ettirme etkisi daha zayıftır. Sotalol, sınıf 3 antiaritmik olmakla birlikte betabloker etkiside ön plandadır, diğerlerine göre proaritmik etkisi daha azdır, kalp cerrahisi sonrası gelişen aritmilerde, re-entran taşikardilerde ve ventriküler aritmilerde kullanılmaktadır. Dofetilid ve İbutilid atriyal fibrilasyon ve atriyal flutter tedavisinde kullanılan antiaritmiklerdir (Kowey ve ark., 2000).

Sınıf 4 Antiaritmikler:

Bu grupta yer alan antiaritmik ajanlar kalsiyum kanal blokörleridir, sinoatriyal ve atriyoventriküler düğüm üzerine etkilidirler. Bu grupta verapamil ve diltiazem yer almaktadır. Supraventriküler taşikardi ataklarında etkinlik göstermesinin yanında atriyal fibrilasyon hastalarında ventriküler hız kontrolü için kullanılmaktadır.

Verapamil, bu grubun prototipidir, akut gelişen supraventriküler taşikardilerin intravenöz yolla tedavisinde sıklıkla kullanılmakta olup bu durumlarda oldukça etkili moleküldür, oral yoldan antianginal ve antihipertansif ilaç olarak kullanımı yaygındır, betablokerlerle kombinasyondan kaçınılmalıdır (De Vecchis ve ark., 2019).

2.2. Amiodaron

Atriyal ve ventriküler aritmilerin önlenmesi ve tedavisi için sıklıkla kullanılan bir sınıf 3 antiaritmiktir. Sınıf 3 antiaritmik olarak gruplandırılmakla beraber diğer sınıflarında etkisine sahip olduğundan geniş etkili bir antiaritmiktir. Özellikle yüksek riskli aritmilerde ve ölümcül aritmilerde intravenöz veya oral olarak kullanılabilen etkili bir moleküldür. Ventriküler taşikardilerde sıklıkla kullanılmaktadır. Atriyal fibrilasyonun sinüs ritmine dönderilmesinde ve sağlanan sinüs ritminin sürdürülmesinde intravenöz ve oral yolla kullanılmaktadır. Özellikle miyokardiyal iskemiye bağlı aritmilerin tedavisinde çok etkili bir antiaritmiktir. Kalp yetmezliğinde meydana gelen malign aritmiler (sustained ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon) için kullanılan tek antiaritmiktir (Gwag ve ark., 2018).

Amiodaron, kardiyak aritmilerin tedavisinde olumlu etkilerinin yanı sıra uzun süreli tedavi ile ekstrakardiyak organlarda çeşitli yan etkilere neden olabilmektedir. Bu

nedenle uzun süreli kullanımı sırasında meydana gelebilecek yan etkileri konusunda büyük bir dikkat gerekmektedir. Her ne kadar yakın izlem ve uygun doz ayarlaması yan etki ihtimali üzerine olumlu yansımalarla bulunsa da kalp dışı organlarda meydana gelen olumsuz etkilerin yönetimi tartışmalıdır (Haverkamp ve ark., 2017; Vaughan Williams, 1984).

2.2.1. Etki Mekanizması

Amiodaron, kardiyak aksiyon potansiyelini arttıran potasyum kanal blokajına sebep olmasıyla Vaughan Williams sınıflamasında sınıf 3 antiaritmik olarak yer almaktadır. Ancak amiodaronun etkileri potasyum kanal blokajının ötesinde yer almaktadır. Çünkü aynı zamanda aksiyon potansiyeli faz 0 sodyum kanalları üzerine etki ederek sınıf 1 antiaritmiklerin özelliklerini sergiler. Aynı zamanda rekabetçi olmayan beta adrenerjik reseptör blokajı ve L tipi kalsiyum kanal blokajı yapmaktadır (Sınıf 2 ve 4 etki). Aslında amiodaron kullanımı sonrası akut dönemde sodyum kanal blokajı, beta blokaj ve kalsiyum kanal blokajı ön plandadır. Sınıf 3 antiaritmik özelliklerini akut yükleme dozunun ardından ortaya çıkan desetilamiodaronun adlı aktif metaboliti sayesinde göstermektedir (Kodama ve ark., 1997; Mitchell ve ark., 1989). Tüm bu etki yolları ventriküler ve atriyal aritmilerde geniş bir kullanım alanı sağlamaktadır, ancak molekülün multiorgan olumsuz etkileri bu kullanımı daraltmakta ve dikkatli takip edilmesini gerektirmektedir.

İskemik durumlar miyokardiyal hücrelerde ATP düzeyini düşürür bu da ATP bağımlı potasyum kanallarının fonksiyonlarını bozar ve bu süreç ventrikül fibrilasyon gibi ölümcül aritmilere yol açabilir, amiodaron iskeminin indüklediği bu kanalları kapatarak ventriküler fibrilasyon oluşumunu engellemekte etkili bir ajandır. Amiodaron vasodilatör etkileri edeniyle intravenöz uygulamalarda hipotansiyona neden olabilir (Gwag ve ark., 2018).

2.2.2. Farmakokinetik Özellikleri

Amiodaronun oral emilimi yaklaşık %30-50 oranında gerçekleşmektedir. Yağ içeriği zengin bir diyetle emilim miktarı artmaktadır. Emilim sonrası karaciğerde desetilamiodarona metabolize edilir. Amiodaron vasküler dokuya 24 saatte, solid organa

7 günde ve yağ dokusuna emilimden sonraki 4 haftada dağılım gösterir. Vücutta yaklaşık 50-60 günlük bir yarı ömre sahiptir (Holt ve ark., 1983; Mitchell ve ark., 1989). Bu durum amiodaron replasman tedavisi kesilmesine rağmen ilacın vücuttaki etkisinin devam ettiğine işaret eder. Aşırı doz veya toksite durumlarında oral kolestiramin verilmesi enterohepatik sirkülasyona etkileri ile faydalı olur ve toksiteyi azaltır.

2.2.3. Kullanım Endikasyonları

Ventriküler aritmiler

ARREST ve ALIVE çalışmasında hastaneye başvuru öncesi ventriküler fibrilasyon görülen hastalarda amiodaron kullanımının daha yüksek bir sağ kalım ile ilişkili olduğu gösterilmişti (Dorian ve ark., 2002; Kudenchuk ve ark., 1999). Yine aynı zamanda hemodinamik açıdan stabil olan ventriküler taşikardide prokainamid amiodarona göre daha olumlu sonuçlara sahip olsa da doktorların genel uygulama alışkanlığı göz önüne alınınca hala daha sıklıkla kullanılmaktadır. Nonsustained ve sustained ventriküler taşikardide, tedavi sonrası nüks ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonda en etkili ilaçlardan biridir. Sık ve hemodinamik şikayetlere neden olan ventriküler ekstrasistol durumlarında da son derece etkili olup sıklıkla kullanılmaktadır. Ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyonun akut sonlandırma tedavisinde parenteral olarak en sık kullanılan ve en etkili ilaçlardan biridir. Akut miyokard infarktüsü sırasında ve sonrasında gelişen malign ventriküler aritmilerde en önemli antiaritmik olarak amiodaron kullanılmaktadır. Sınıf Ia aniaritmiklerin neden olduğu torsade de pointes durumlarında da amiodaron etkili bir tedavi olmaktadır (Ortiz ve ark., 2017). Ek olarak implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör implante edilen hastalarda tekrarlayan cihaz şoklamasını önlemek için yaygın olarak amiodaron kullanılmaktadır. Kardiyak arrest sonrası tedaviye cevap vermeyen ventriküler fibrilasyonda da amiodaron parenteral tedavide kullanılmaktadır (Connolly ve ark., 2006).

Atriyal fibrilasyon

Amiodaron atriyal fibrilasyonun akut ataklarında ritim kontrolü için elektriksel kardiyoversiyona bir alternatif olarak kullanılabilir. Atriyal fibrilasyonda akut ritim kontrolünde elektriksel kardiyoversiyonun tek başına başarı şansı yüksektir. Bazı

hastalar sedasyon kullanılması gibi sebeplerle elektriksel kardiyoversiyon yapılmasını kabul etmeyebilir. Bu sebeple amiodaron ön plana çıkmakla birlikte ek olarak elektrisel kardiyoversiyon sonrası ritim kontrolünün sürdürülmesi için amiodaron fayda sağlamaktadır (Chevalier ve ark., 2003; January ve ark., 2019). Propofenon ya da flekainid kullanım kolaylığı ve yüksek ritim kontrol oranı sebebiyle amiodarondan üstün görülebilir. Ancak yapısal kalp hastalığı olan hastalar göz önüne alındığında amiodaron özellikle iskemik kalp hastalığı olan hastalarda ön plana çıkmaktadır (Gwag ve ark., 2018).

Diğer supraventriküler aritmiler

Hız kontrolü sağlanmış atriyal flutter, atriyoventriküler ve atriyoventriküler nodal re-entry taşikardilerde ön planda katater ablasyon önerilmektedir (Brugada ve ark., 2020). Ancak ko-morbiditeleri yüksek katater ablasyona uygun olmayan hastalarda amiodaronun etkinliğinden faydalanılabilir. Aritmilerin sinüs ritmine çevrilmesinde ve sinüs ritminin devamlılığının sağlanmasında amiodaron etkili bir moleküldür (Clemo ve ark., 1998).

2.2.4. Amiodaron Dozu

Ventriküler aritmi dozu

Ventriküler fibrilasyon ve hemodinamik stabilitesi olmayan ventriküler taşikardi ataklarında oral kullanımdan ziyade hızlı etkinlik dolayısıyla intravenöz ya da intraosseöz tercih edilmelidir. Yükleme dozu 150-300 mg olarak verilmelidir. Ardından 1mg/kg olacak şekilde 6 saat infüzyon ve sonrasında en az 18 saat 0.5mg/kg olarak ayarlanmalıdır. Hemodinamik stabil hastalarda yükleme dozu 150 mg verilerek sonrasındaki infüzyon dozu ve süresi hemodinamik stabil olmayan ventriküler taşikardi ile aynı dozlarda verilmelidir (Al-Khatib ve ark., 2018). Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması için bir rehber yoktur. Ancak ilacın ilk geçiş organı olduğu göz önüne alındığında düşük doz uygulanması toksisiteye karşı bir önlem olabilir. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli olarak takip edilmesi gereklidir. Böbrek yetmezliği için doz ayarlanması gerekmemektedir (Lewis ve Stine, 2013). Oral alım dozu intravenöz dozun verilme süresine bağlı olarak değişmektedir. 1 haftanın altında intravenöz tedavi alan hastalarda 800-1600 mg, 1-3 hafta intavenöz alanlarda 600-800

mg, 3 haftadan fazla sürede intravenöz tedavi alanlarda doz 400 mg olarak belirlenmelidir (Arnouk ve ark., 2019).

Atriyal aritmi dozu

Atriyal aritmiler içinde ventriküler taşikardiler ile benzer amiodaron parenteral yükleme stratejisi benimsenebilmekle birlikte atriyal fibrilasyonda ritim kontrolü için 200 mg oral kullanım tercih edilir. Yaşlı hastalarda bu doz günlük 100 mg'a düşülebilir (Sandler, 1992). Atriyal fibrilasyonun sinüs ritmine çevrilmesi ve sinüs ritminin stabilitesinin sağlanması için amiodaron parenteral ve oral tedavilerde etkili antiaritmiktir. Oral tedavide optimal antiaritmik etkiye ulaşılması için 1 hafta 3x200 mg takibiinde 4-8 hafta 2x200 mg ve devamında 1x200 mg kullanımı sıklıkla yeterli olmaktadır. Antiaritmik etki tedavi amiodaron başlandıktan 1-2 hafta sonra belirgin hale gelmektedir (Arnouk ve ark., 2019).

2.2.5. Amiodaron İlaç Etkileşimi

Kardiyak ilaçlarla etkileşim

QT intervalini uzatma ihtimalinden dolayı kinidin, prokainamid gibi sınıf 1A antiaritmik ilaçlar ile amiodaronun beraber kullanımı tavsiye edilmemektedir. Yine QT intervalindeki uzamadan dolayı amiodaron ile diğer sınıf 3 antiaritmik ilaçların beraber kullanımı önerilmemektedir. Amiodaron ile birlikte beta blokör ve kalsiyum kanal blokörlerin kullanımı sinüs ve atriyoventriküler blok riskinden dolayı dikkatle kullanılmalıdır (Antonelli ve ark., 2005; Hauser ve ark., 2003). Amiodaronun digitallerle beraber kullanımı serum digital düzeyini yükseltir ve bu yolla digoksin toksisitesi riski artabilir (Nademanee ve ark., 1984). Flekainidin sitokrom P450 (CYP)-2D6 yoluyla karaciğerde metabolizmaya uğradığı göz önüne alınınca amiodaron ile birlikte kullanımında %50 doz azaltılması gerekebilir (Shea ve ark., 1986). Amiodaronun CYP3A4 üzerinde inhibisyon etkinliği bulunmaktadır. Bu yolak üzerinden metabolize olan atorvastatin ve simvastatinin amiodaron ile birlikte kullanımı bu statin grubu ilaçların serum konsantrasyonunu arttırabilir. Statin grubu ilaçların yüksek serum konsantrasyonlarının miyopati riskini doğurabilir. Bu sebeple amiodaron etkileşimi olmayan pitavastatin, amiodaron kullanan hastalarda lipit düşürücü ajan olarak kullanılabilir (Becquemont ve ark., 2007). Amiodaronun CYP2C9 ve CYP3A4

üzerindeki etkinliği sebebiyle birlikte kullanıldığında varfarinin kan konsatrasyonu yükselebilir. Varfarin ve amiodaron beraber kullanımında varfarin günlük kullanım dozunun %50 oranında azaltılması ve uluslararası normalleştirilmiş değerin yakından izlenmesi önerilir (Holm ve ark., 2017).

Non-kardiyak ilaçlarla etkileşim

Amiodaronun QT intervalini uzatıcı diğer ilaçlarla kullanımı tavsiye edilmemektedir. Çünkü bu kombinasyonun kullanımı R on T fenomenine sebebiyet verebilir. Safra asidi seketrasyonları amiodaronun emilimini azaltabilir (Nitsch ve Luderitz, 1986). İndinavir ve ritonavir gibi antiviral ilaçlar amiodaronun etkinliği arttırması sebebiyle bu kombinasyon önerilmemektedir (Lohman ve ark., 1999). Amiodaron CYP2D6 ve CYP3A4 inhibisyonuna neden olarak doksarubisin kan düzeyini arttırabilir. Bu grup hastalarda yakın izlem tavsiye edilmektedir (Chauffert ve ark., 1986).

2.2.6. Amiodaron Yan etkileri ve Toksisite

Amiodaronun birçok aritmide etkili ve faydalı olması sık kullanımını cazip hale getirmekle birlikte yaygın yan etki profili ve bazen ciddi olumsuz sonuçlar ilacın rutin kullanımını kısıtlamaktadır. Amiodaron hafif semptomlardan ciddi organ toksisitesine kadar çeşitli etkilerlerde bulunabilir. Hafif toksisite halinde bulantı, kusma ve tat almada bozulmaya sebep olabilirken ciddi toksisite halinde hepatoksisite ve pulmoner toksisiteye sebep olabilir. Bu durumlarda ilacın kesilmesi ya da doz azaltılma yoluna gidilebilir (Hamilton ve ark., 2020).

Amiodaron sıklıkla kalp, akciğer, tiroid, karaciğer, göz ve deride önemli yan etkilere sebep olabilmektedir.

Tiroid

Amiodaron tiroid üzerine etkilerinin patofizyolojisi hala net değildir. Ancak en olası mekanizma tiroid hormonlarının yıkımına sebep olan iyodotironin deiyodinaz ile amiodaronun etkileşimidir. Bu etkileşim ile serum T2 azalır, serum T4 düşer, serum T3 seviyeleri tersine döner. Ek olarak tiroid uyarıcı hormonda hafif yükselmelere sebep olur. Amiodaronun tiroid üzerine etkisi hipotiroidi ya da tirotoksikoz olarak

gözlemlenebilir. Amiodaron kaynaklı hipotiroidi olguları erken ortaya çıkmakla birlikte bazen 39 ay gibi geç bir sürede de gözlenebilir ve bu durumun görüldüğü en ağır tablo miks ödem komasıdır. Amiodaron kaynaklı hipertiroidi iki şekilde yansıyabilir. İlki iyot varlığına sekonder meydana gelebilen aşırı hormon üretimi, ikinci sebep ise tiroid bezinde meydana gelen hasar ve yıkımdır (Basaria ve Cooper, 2005; Trohman ve ark., 2019).

Amiodaron kullanan hastalarda tiroit fonksiyonları altı aylık periotlarla kontrol edilmelidir. Tiroid uyarıcı hormon ve serbest T4 tetkiki bakılmalıdır. Takipleri sırasında hipotiroidizm gelişen hastalarda L-tiroksin tedavisi başlanabilir. Hipotiroidizm riski amiodaron bırakıldıktan sonra 8 ay boyunca sürebilir. Ventriküler taşikardi sebebiyle amiodaron başlanan ve hipotiroidi gelişen hastalarda amiodaron kesilmesinden kaçınılmalıdır. Bunun yerine hipotiroidizmin tedavi edilmesi ön planda tutulmalıdır. Atriyal fibrilasyon ya da diğer supraventriküler taşikardi sebebiyle amiodaron verilen hastalarda başka antiaritmik verilme şansı varsa verilip amiodaron kesilmelidir. Tirotoksikoz gelişmesi halinde durum hipotiroididen biraz farklılaşmaktadır. Tiroid hormonun aşırı üretimi sebebiyle gelişen tirotoksikozda amiodaron kesilip propiltiourasil veya metilprednizolon başlanmalıdır. Ancak tiroid bezinde yıkım nedeniyle tirotoksikoz geliştirse amiodaron devam edilip, prednizolon başlanmalıdır. Şayet 1-2 ay içerisinde tiroid fonksiyonları normalleşmiyorsa o zaman amiodaron kesilebilir. Amiodarona bağlı hipotiroidide diffüz hiperplazi olmaz sıklıkla foliküllerde parçalanmayla seyreder. Zaten hipotiroidi veya hipertiroidi olan hastalarda amiodaron tedavisi önerilmez (Basaria ve Cooper, 2005; Goldschlager ve ark., 2007; Trohman ve ark., 2019).

Karaciğer

Karaciğer etkilenimi çoğunlukla hafif düzeyde transaminaz (ALT, AST) yüksekliği ile kendini göstermektedir. Ancak çok az olguda karaciğer yetmezliğine sebep olmaktadır (Gayam ve ark., 2018). Yapılan bir meta-analizde normal popülasyona kıyasla amiodaron kullanan hastalarda hepatotoksisite yaklaşık 2.3 kat artmaktadır (Ruzieh ve ark., 2019).

Toksisiteden kaçınmak için 6 aylık peryotlarda kan transaminazlara bakılmalı, üst sınırın iki katı ya da daha üstü seviyelerde tespit edilmesi halinde amiodaron dozu azaltılmalı ya da farklı bir antiaritmik ajana geçilmelidir (Goldschlager ve ark., 2007).

Kalp

Amiodaron kullanan hastalarda %2-5 oranında QT interval uzaması, ciddi kalp bloğu ya da sinüs bradikardisi gelişebilir. QT intervali uzaması açısından hastalar yıllık elektrokardiyografik kontrollere tabi tutulmalıdır. Çok nadiren torsade de pointes gelişime neden olabilir. Asemptomatik bradikardi görülmesi halinde kalp hızı dakikada 40 ve üzerinde ise ilaçta doz azaltılmasına gidilmemelidir. Ancak hasta asemptomatik dakikada kalp hızı 40'ın altına iniyorsa ilaç yarı doza düşülebilir. Hastalarda semptomatik bradikardi izleniyorsa ilaç yarı dozuna düşülmelidir. Özellikle parenteral uygulamalarda hipotansif etki görülebilir, yavaş hızlarda infüzyon bu durumlarda tercih edilebilir. Amiodaron tedavisine bağlı atiroventriküler bloklar meydana gelebilir ve bu tip bloklar atropine dirençli olmaktadır. Betablokerler ve kalsiyum antagonistleri ile amiodaron kombinasyon tedavileri sinoatriyal ve atriyoventriküler blok riskini arttırmaktadır (Goldschlager ve ark., 2007).

Göz

Amiodaronun göz üzerine olumsuz etkileri çoğunlukla epitelyal keratopati veya korneal mikro birikimler olarak baş göstermektedir. Ancak çok nadir olarak optik nöropati ya da ışık hassasiyeti görülebilir. Amiodaron kullanan hastalarda optik sinir ve kornea değerlendirmesi için yıllık kontrol önerilir. Korneada meydana gelebilecek mikro birikimler genellikle görme fonksiyonunu etkilemez. Bu nedenle ilacın doz azaltılması veya kesilmesine gerek yoktur. Ancak bazen geri dönuşdüz tehlikeli yan etki olan optik nöropati gelişen hastalarda ilaç hemen kesilmelidir (Goldschlager ve ark., 2007; Passman ve ark., 2012).

Deri

Amiodaronun deri üzerine etkisi genel olarak fototoksik ya da fotoalerjik reaksiyonlar olarak ortaya çıkar. Nadir olarak deride hiperpigmentasyon, gri veya mavi renk değişikliği gözlenebilir. Amiodaron kullanan hastalarda yıllık rutin cilt muayenesi

önerilmektedir. Ciltte ışık hassasiyeti için ışığa maruziyetin azaltılması ve cilt koruyucu kremlerin kullanılması alınacak önlemler arasındadır. Ciltte meydana gelen ışık hassasiyeti ilacın devam edilmesine engel değildir (Jaworski ve ark., 2014).

Akciğer

Amiodarona bağlı akciğer toksisitesi genellikle intersitisyel akciğer hastalığı ya da hipersensitivite sendromları ile bulgular gösterse de nadiren akut solunum distress sendromu, akciğer nodülü veya plevral efüzyon gözlemlendiği de olmuştur (Kumar ve ark., 2012; Papiris ve ark., 2010; Rodriguez-Garcia ve ark., 2001).

Amiodarone tarafından indüklenen akciğer toksisitesi başlangıç zamanına göre akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılmaktadır. Akut amiodarone ilişkili akciğer toksisitesi amiodarone uygulanmasından sonraki saatler-günler içerisinde gelişebilmektedir (Feduska ve ark., 2021). Amiodarona bağlı toksisiteyi düşünebilmek için malignite, akciğer enfeksiyonu dışlanmalıdır. Bulgular genellikle öksürük, akciğerde infiltrasyon ve akciğer karbonmonooksit diffüzyon kapasitesinde azalmadır. Yaş, uygulanan amiodaron dozu toksisite riski üzerine etkili faktörlerdir (Dusman ve ark., 1990; Gleadhill ve ark., 1989).

Amiodaron kullanan %1-2'lik popülasyonda akciğer fibrozisi ve hipersensitivite sendromları gelişebilir. Fibrozis ve hipersensitivite sendromlarında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi tanı ve takip için uygun yöntemdir. Ancak amiodaron alan hastaların rutin tomografik takibi gerekmez.

Amiodarona bağlı görülen pulmoner toksisite akciğer hastalığı öyküsü olanlarda daha sık olabilir. Bu hasta grubunda kullanırken bu durum akılda tutulmalıdır. Pulmoner toksisite riskine karşı rutin izlem pek fayda sağlamamaktadır. Ancak yine de yıllık olarak bu hasta grubunda akciğer röntgeni çekilmesi önerilir. Ek olarak pulmoner toksisiteden şüphe duyulan hastalarda solunum fonksiyon testleri planlanması için göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilmek üzere yönlendirme yapılması faydalıdır. Tedavide genellikle steroid kullanılmaktadır (Goldschlager ve ark., 2007).

Amiodaron'un akciğer toksisite patofizyolojisi

Amiodaron lipofilik bölümleri yardımıyla akciğer, karaciğer, tiroit gibi lipit içeriği zengin dokulara geçiş sağlayabilir (Adams ve ark., 1985). Ek olarak amiodaron, karaciğerde CYP3A4 ve barsaklarda CYP2C8 yoluyla N-desetilamiodarona metabolize edilir. Bu aktif metabolit akciğer gibi organlarda amiodaronun ilk formundan beş kat daha fazla salınım gösterir. Hatta intravenöz amiodaron uygulamalarında ilacın akciğer konsantrasyonu kalptekinden çok daha fazla olabilmektedir (Lapinsky ve ark., 1993).

Amiodaron fosfolipitlerin hücre içi mobilitelerini etkiler ve lizozomal fosfolipitlerin üzerinde ciddi inhibitör etkinlik yoluyla fosfolipit yıkımını baskılar (Halliwell, 1997). Bu durum makrofaj lizozomları gibi fosfolipitten zengin yapılarda yüksek amiodaron metabolitlerinin birikmesine neden olur. İlaç birikmiş fosfolipitten zengin makrofaj köpük hücresi benzeri bir yapıya bürünür (Anderson ve Borlak, 2006). Bu durum akciğerler gibi fosfolipit zengin hücreleri içeren dokularda da görülebilir. Bu durum akciğer üzerinde iki etkiye sebep olabilir. İlki köpük hücreleri alveollerin iç yüzeyini ve interstisyel alanı kaplayarak gaz alışverişini kısıtlar. Bu durum lipoid pnömoni olarak adlandırılır ve semptomlara sebep olmadan akciğer karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde hafif ve orta azalmayla tespit edilir (Kennedy ve ark., 1987). İkinci olarak kronik eozinofilik pnömoni, kronik organize pnömoni, interstisyel pnömoni, akciğer fibrozisi ve plevral tutulumu kadar değişkenlik gösteren amiodaron toksisitesi olarak sunulan durumlardır (Myers ve ark., 1987).

Amiodaron akciğer üzerine olumsuz etkileri için birkaç mekanizma ileri sürülmüştür. Bunlardan ilki tip 2 pnömositlere ek olarak endotel, fibroblast ve inflamatuvar hücreler gibi parankim hücrelerine direkt sitotoksik etkidir. İkinci ileri sürülen mekanizma genetik yatkınlığı olan hastalarda meydana gelebilen bağıklık aracılı mekanizmalardır. Son olarak anjiotensin enzim mekanizmasının aktive olmasıdır (Myers ve ark., 1987; Uhal ve ark., 2003).

Amiodaron lizozomal membranların yırtılması, kaspaz yolaklarının aktivasyonu ve akciğer epitel hücrelerinde apoptozu indükleyebilen oksijen radikallerinin salınımını tetikleyebilir (Baritussio ve ark., 2001). Amiodaron, anjiotensin II antagonistleri tarafından hücre ölümü tetiklenen alveolar epitelyal hücrelerinin apoptozunu artırabilir.

Alveolar epitelyal hücrelerdeki apopitozis, fibrozis ile sonuçlanabilen bir dizi akut akciğer hastalık ya da hasarının temel sorumlularındandır (Lopez ve ark., 2009). Yapılan hücre kültürlerinde amiodaronun anjiotensinojen mesajcı RNA'sını up regüle ettiği tespit edilmiştir (Uhal ve ark., 2007). Bu yolak üzerinden meydana gelen fibrozis ve hasarın, amiodaronun akciğer toksisitesinin açıklayan nedenlerden biri olabileceği vurgulanmıştır. Bunlara ek olarak akut amiodarone ilişkili akciğer toksisitesine yönelik olarak ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada akut AIPT (amiodarone-induced pulmonary toxicity) gelişen ratların akciğer örneklerinde inflamasyona rastlanmamış ancak alveol duvarında ödem tespit edilmiştir (Al-Shammari ve ark., 2016).

2.3. Adenozin Trifosfat Sentezi

Hücrelerin enerji ihtiyacı karbonhidrat, lipit ve proteinler gibi yapıların oksidasyonu ile karşılanır. Hücreler elde edilen bu enerji ile sentez, taşıma ve hareket gibi hayati fonksiyonlarını sürdürürler. Oksidasyon sonucu elden edilen enerji adenozin difosfat (ADP) ve ATP gibi moleküllerde depo edilir. ATP vücutta glikoliz, sitrik asit döngüsü, solunum zinciri ve oksidatif fosforilasyon yoluyla üretilebilir.

2.3.1. Glikoliz ile ATP Sentezi

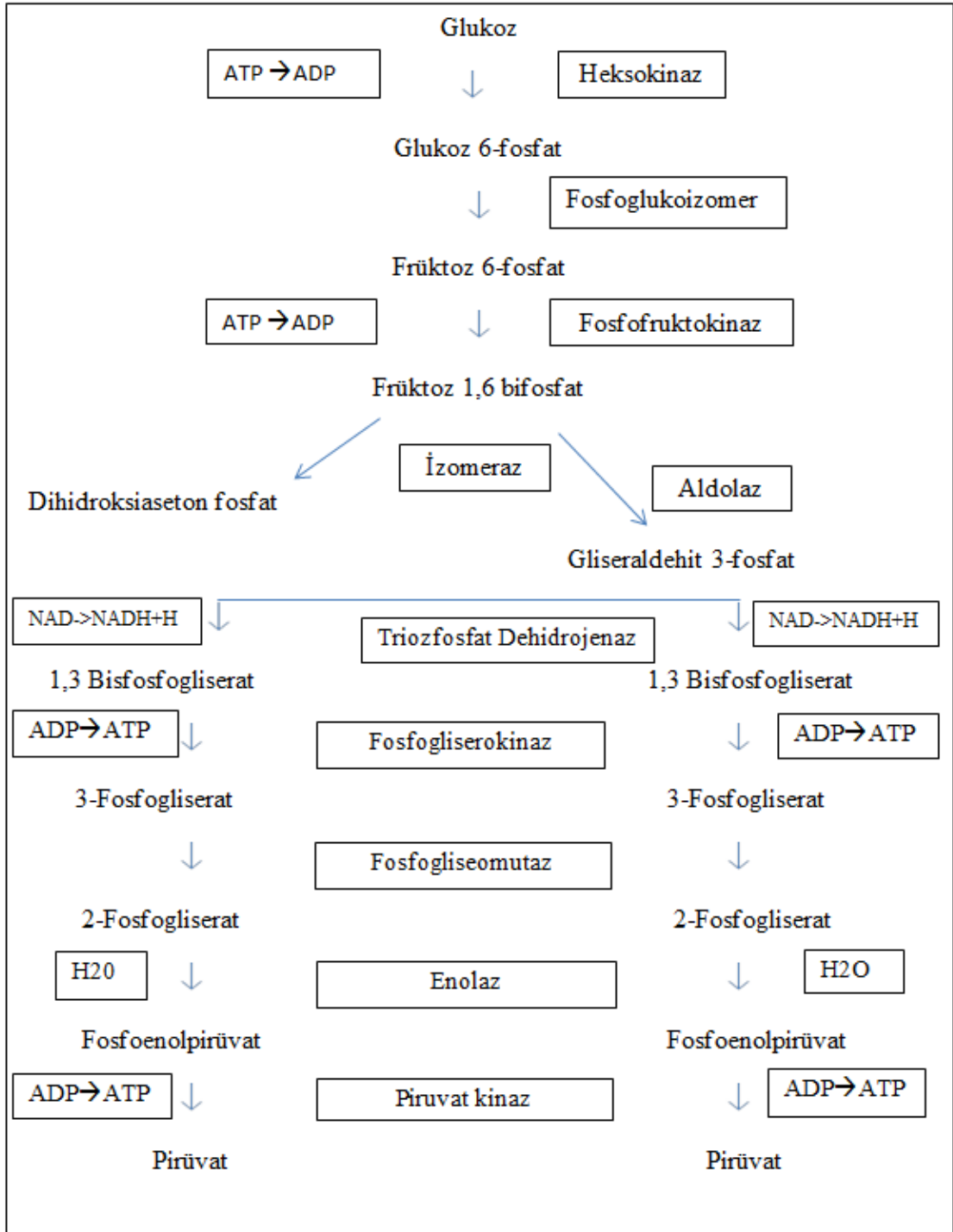
Glikoliz birkaç enzimatik reaksiyon ile glukozdan iki adet pirüvat ve ATP elde edilmesiyle sonuçlanan bir reaksiyondur. Vücutta belirli hücre ve dokuların çoğunluğu varlıklarını glikoliz yoluyla sürdürürler. Birçok organizmada glikoliz yolağı mevcuttur. Glikoliz için oksijen ihtiyacının olmaması önemli bir avantaj olmakla birlikte bu özellik anaerobik organizmalar için ayrıca hayati durumdadır.

Glikoliz iki aşamada değerlendirilebilir. İlk aşamada glukozun altıncı karbonunun hidroksil grubu heksokinaz tarafından fosforile edilerek glukoz-6-fosfat elde edilir (Pollard-Knight ve Cornish-Bowden, 1982). Bu aşamadan sonra glukoz-6-fosfat izomeraz enzimi aracılığıyla glukoz-6-fosfat, fruktoz-6 fosfata çevirilir. Fruktoz-6-fosfata bir fosfat bağlanması ile fruktoz-1,6-fosfat elde edilir. Bu aşamada fruktoz-1,6 fosfat aldolaz tarafından dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit 3-fosfata ayrıştırılır. Glikolizin bu ilk basamaklarında ATP üretilmek yerine tüketilir. ATP üretimi ise ilk

olarak ikinci aşamadan itibaren gerçekleşir. Esasen, hücreler ATP üretimi için öncelikli olarak ATP tüketimi gerçekleştirir.

İkinci aşamada ilk olarak daha önce üretilmiş olan dihidroksiasetonfosfatın triozfosfat izomeraz enzimi tarafından gliseraldehit 3-fosfatın bir formuna izomerize edilmesi gerçekleşir. Böylelikle başlangıçtaki glukoz molekülünün karbon zinciri 3 adet gliseraldehit 3-fosfat molekülüne dönüştürülmüş olur. Oluşan 2 GAP (gliseraldehit 3-fosfat) molekülü gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz (GADPH) tarafından 1,3 bifosfogliserata dönüştürülür. Bu süreçte GADPH enzimi kofaktör olarak NAD (nikotinamid dinükleotid) kullanır ve NADH açığa çıkar. Üretilen NADH molekülleri mitokondriyal ATP sentezinde kullanılır. GADPH enzimi ayrıca glikolitik yolağın bir parçası olmayan birçok hayati fonksiyonda rol oynamaktadır (apoptoz, RNA üretimi, DNA replikasyonu ve tamiri vs.) (Sirover, 1999). Takiben enerjinin bir kısmı 1,3 bifosfogliseratın bir dizi reaksiyon sonrası pirüvata indirgenmesi ile üretilir. Bu süreçte sırasıyla fosfogliserat kinaz, fosfogliserat mutaz, enolaz ve pirüvat kinaz enzimleri kullanılır. 1,3 fosfogliseratın 3-fosfogliserata, fosfoenolpiruvatın ise pirüvata dönüştürüldüğü reaksiyonlar glikolizde ATP üretiminin gerçekleştiği basamaklardır. Tüm glikoliz sürecinin esas düzenleyici basamağı pirüvat kinaz tarafından katalizlenen reaksiyon olup bu basamakta PK enzimi fruktoz 1,6 fosfat tarafından allosterik olarak regüle edilmektedir.

Böylelikle Glikoliz süreci boyunca, başlangıçta 2 ATP molekülü harcamak suretiyle, toplamda 2 molekül pirüvat, 4 NADH ve 4 ATP molekülü üretilmektedir. Glikoliz sürecinde net 2 ATP enerji kazancı gerçekleşmektedir. (Jurica ve ark., 1998). Anaerobik ortamlarda pirüvatın tam oksidasyonu sağlanamaz ve laktata indirgenir. Aynı zamanda NADH'ın okside edilemeyip NAD'ye dönüştürülememesinden dolayı GADPH etkinlik gösteremez ve glukoz tüketimi sınırlanır. Üretilen NADH'lar ise laktik fermantasyon sürecinde NAD'ye dönüştürülerek NAD rezervi korunmaya çalışılır. Glikoliz ile glukoz 3 karbonlu olan pirüvik asit yıkılmış olur, bir pirüvik asit karşın 2 ATP oluşturulur, 1 glukoz yıkılması ile 2 pirüvik asit oluşacağından, toplamda 4 ATP sentezlenmiş olur.



Şekil 2. 1. Glikoliz ile Adenozin Trifosfat Sentezi

Kısaltmalar: ADP: Adenozin difosfat; ATP: Adenozin trifosfat; H₂O: Su; NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid; NADH: İndirgenmiş Nikotinamid adenin dinükleotid.

2.3.2. Sitrik Asit Döngüsü ile ATP Üretimi

Glikoliz sürecinde üretilen trioz moleküllerinin tam oksidasyonu sonrası 3 molekül CO₂'in üretilmesi ve solunum zinciri için elektron kaynaklarının üretimi süreci olarak tanımlanan bu süreç ilk olarak Hans Krebs tarafından tesbit edilmiş olup kendi adıyla da anılmaktadır (Krebs Döngüsü) (Krebs, 1940). Bu sürecin mitokondri içinde gerçekleştiği ise Kennedy ve Lehninger tarafından keşfedilmiştir (Kennedy ve Lehninger, 1949). Krebs döngüsü mitokondride gerçekleşen enzimatik bir süreç olup glikoliz sonrası hücresel solunumun ikinci evresidir. Krebs döngüsüne trikarboksilik asit döngüsü (TCA Döngüsü) veya sitrik asit döngüsü de denilmektedir. Krebs döngüsü oksijen kullanılan aerobik bir yoldur ve bu sıklustaki bütün enzimler mitokondride bulunur. Aerobik hücrelerde enerji solunum reaksiyonları ile sağlanır.

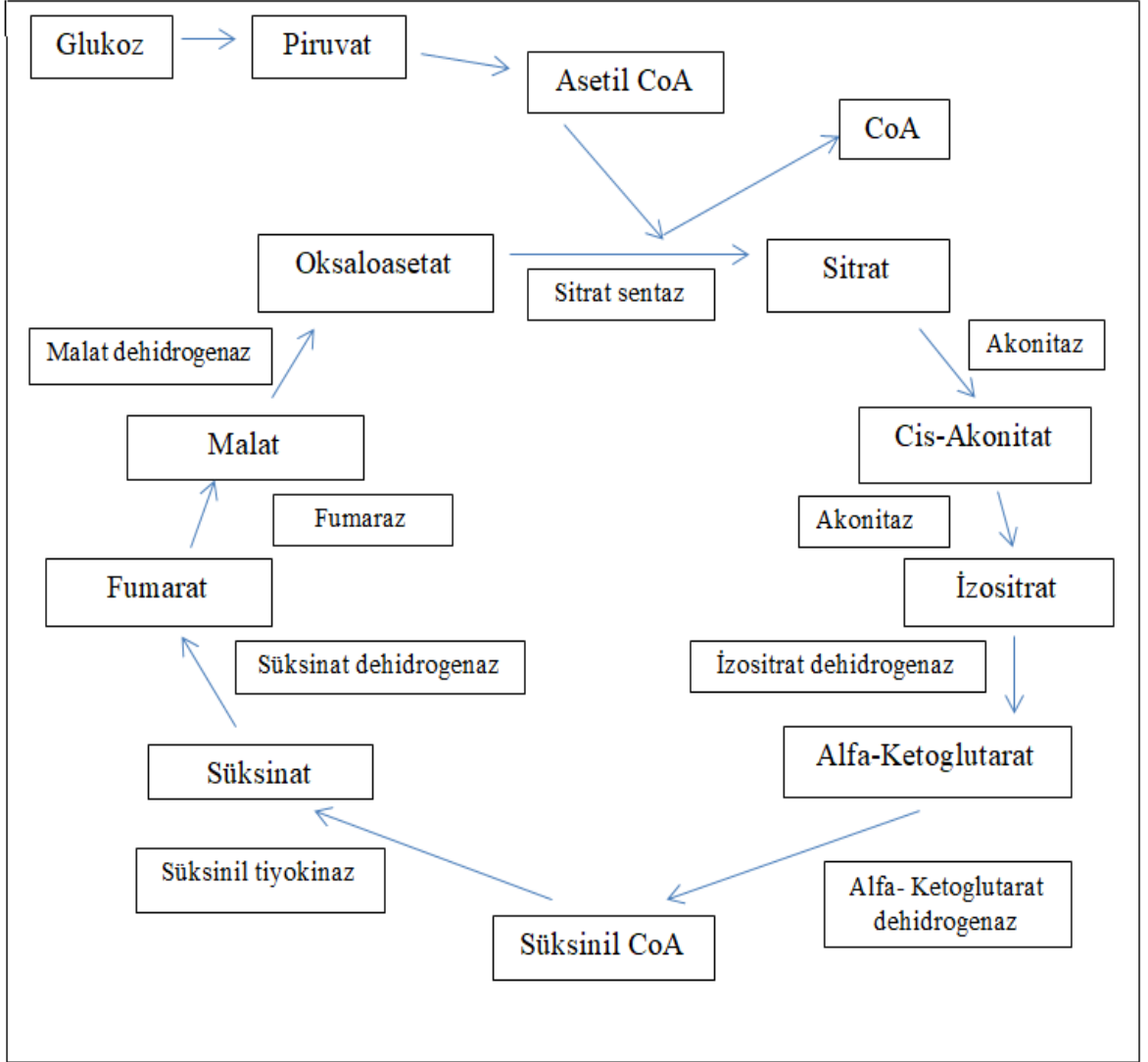
Sitrik asit döngüsü ile direkt ilişkisi olan ancak döngü içinde yer almayan bir reaksiyonda pirüvat, pirüvat dehidrogenaz tarafından asetil-coA'ya dönüştürülür. Bu reaksiyon geri dönüşümsüz bir reaksiyon olup kofaktör olarak NAD kullanır. Bu reaksiyon sonucunda bir molekül CO₂ ve bir molekül NADH açığa çıkar. Krebs döngüsünün ilk reaksiyonu ise üretilen bu asetil-coA ile oksaloasetatın birleştirilmesi ile sitrik asit oluşumudur ve sitrat sentaz tarafından katalizlenir. Krebs siklusu boyunca sırasıyla sitrat, izositrat, alfa-ketoglutarat, süksinil-coA, süksinat, fumarat, malat ve oksaloasetat üretimi gerçekleşir. Sitrik asit siklusunun ilk tepkimesi, asetil-KoA ve oksaloasetattan sitrat oluşumudur, bu tepkimeyi sitrat sentaz katalizler. Sonra Aconitaz enzimi sitratın, izositrata tersinir dönüşümünü katalizler. İzositrattan izositrat dehidrogenaz enzimi ile alfa ketoglutarat ve karbondioksit (CO₂) oluşturulur. Alfa-ketoglutarat, Alfa-ketoglutarat dehidrogenaz enzim kompleksinin etkisiyle süksinil-KoA ve karbondioksit (CO₂)'ye parçalanarak dönüştürülür. Süksinil KoA, süksinil-KoA sentetazın (veya süksinil tiyokinaz da denir) serbest hidroliz enerjili tiyoester bağını kırmasıyla Süksinata dönüştürülür. Süksinat, flavoprotein yapısı olan süksinat dehidrogenaz enzimi aracılığıyla fumarata oksitlenir. Süksinat dehidrogenaz sitrik asit döngüsünde plazma zarına bağlı tek enzimdir. Fumaraz enzimi fumaratın Malata hidrasyonunu katalizler. Sitrik asit döngüsünün son reaksiyonunda malat dehidrogenaz, malatın oksaloasetata oksidasyonunu katalizler.

Krebs döngüsünün ilk geri dönüşümsüz oksidasyonu isositrat dehidrogenazın alfa-ketoglutarata dönüştürüldüğü reaksiyondur. Bu reaksiyonda izositratın dekarboksilasyonu ile 1 adet CO₂ molekülü ve alfa-ketoglutarat açığa çıkar. Bir sonraki reaksiyonda ise alfa-ketoglutarat dekarboksilasyona uğrayarak (alfa-ketoglutarat dehidrogenaz) krebs döngüsünün ikinci CO₂ molekülünü açığa çıkarır ve reaksiyon sonucunda süksinil-coA oluşur. Bu iki reaksiyon sonucunda da solunum zincirinde kullanılacak olan 2 adet NADH üretimi gerçekleşmiş olur. Solunum zincirinde kullanılacak olan ve krebs döngüsünde üretilen son NADH ise malatın oksaloasetata çevrildiği reaksiyonda üretilir.

Tüm bu siklus boyunca 8 basamaklı reaksiyonlar sonucunda 1 molekül ATP, 2 adet CO₂, 3 adet NADH ve 1 adet FADH₂ üretilmiş olur. Glikoliz sürecinde üretilen ve krebs siklusuna sokulan iki pirüvat molekülünden krebs siklusu aracılığı ile toplamda 2 ATP, 6 NADH, 2 FADH ve 4 CO₂ elde edilir (King ve ark., 2006).

Krebs döngüsünün sekiz basamaklı tepkimeleri net olarak formülize edildiğinde; $3\text{NAD} + \text{FAD} + \text{GDP} + \text{Pi} + \text{AsetilKoA} + 2\text{H}_2\text{O} \rightarrow 3\text{NADH} + 3\text{H}^+ + \text{FADH}_2 + \text{GTP} + \text{KoA-SH} + 2\text{CO}_2$ şeklinde özetlenebilir.

Sitrik asit döngüsü reaksiyonlarında meydana gelen ara ürünler, aminoasitler vb. önemli bazı maddelerin yapımında öncül molekül olarak kullanılırlar. Süksinil CoA, hemoglobin ve diğer porfirinlerin sentezi için öncül madde olarak kullanılır. 2-Oksoglutarik asit, aminoasit olan Glutamik asit ve pürin nükleotitlerinin öncülü olarak kullanılır. Oksaloasetik asit ise aminoasit olan Aspartik asit ve pirimidin nükleotitlerinin öncülü olarak kullanılır. Krebs döngüsü, yakıt bileşiklerinin (amino asitler, yağ asitleri ve karbohidratlar) oksidasyonunun en son ortak yoludur.



Şekil 2. 2. Sitrık Asit Döngüsü

2.3.3. Solunum Zinciri ve Oksidatif Fosforilasyon ile ATP üretimi

Solunum zinciri, aerobik durumlarda çalışan ve birbirlerine elektron transferi yapmak sureti ile enerji üretimi sağlayan bir dizi membran proteininden oluşmaktadır. Elektronların transferi esnasında açığa çıkan enerji ADP'nin fosforilasyonunda kullanılarak ATP üretimi sağlanır. Elektron transferinde rol oynayan bu protein kompleksleri 4 tane olup transmembran proteinlerdir. ATP sentaz ile birlikte iç mitokondrial membrana bağlı olarak bulunmaktadırlar. Bu komplekslerden ilki NADH/ubikinon oksidoredüktaz kompleksidir. Bu protein kompleksi elektron transferinde kofaktör olarak iç mitokondrial membranın fosfolipid tabakasında yer alan ubikinonu kullanmaktadır. Kompleks 1 elektron kaynağı olarak NADH kullanmaktadır. Elektronların zincire transferinde rol oynayan bir diğer kompleks, süksinat dehidrojenaz kompleksi olup (kompleks 2), FADH₂ ile taşınan elektronların solunum zincirine transferini sağlamaktadır. Bu kompleks süksinatın oksidasyonunu sağlayarak FAD'den alınan elektronları ubikinona transfer etmektedir.

Ubikinon elektronları alarak ubikinola indirgendiğinden itibaren artık sitokrom c' ye oksidaz sistemine (kompleks 3) elektron transferi yapabilme yeteneği kazanmaktadır. Sitokrom c, mitokondrinin intermembran boşluğunda yer alan ve genelde iç mitokondrial membranın dış yüzeyinde kardioloipin aracılığı ile tutunmuş olarak bulunan, suda çözünebilen küçük bir proteindir (Quinn ve Dawson, 1969). Bu proteinin bu şekilde bulunması sitokrom oksidaz (kompleks 4)'ün bir akseptör olarak iş görmesine yardımcı olmaktadır. Elektron transport zincirinin son kompleksi olan sitokrom oksidaz kompleksi elektronların oksijene transferi ve suyun oluşumunda görev yapmaktadır. Elektronların bu şekilde kompleks 1, 3 ve 4 arasında transferi hidrojen iyonlarının mitokondrial matriksten mitokondri intermembran boşluğuna hidrojen iyonu transferini sağlamaktadır. Kompleks 2 hariç tüm kompleksler proton transferinde görev almaktadır. Kompleks 1 ve 3'ten elektron transferi intermembran boşluğa 4'er adet proton transferi sağlarken kompleks 4 üzerinden elektron transferi 2 adet proton transferini sağlayabilmektedir (Lenaz ve Genova, 2010). İntermembran aralığa proton transferi iç mitokondrial membran boyunca önemli bir elektriksel portansiyele sebep olmaktadır.

Elektron transport zincirinin son aşamasında ise ATP sentaz enzimi tarafından ATP sentezi gerçekleştirilmektedir. ATP sentaz enzimi protonların intermembran boşluktan mitokondri matriksine geçişini sağlayan F₀ ve ADP'nin fosforilasyonunu sağlayan F₁ alt ünitelerinden oluşmaktadır. F₀ dan proton geçişi esnasında F₀ da meydana gelen rotasyon konformasyonel değişikliklere sebep olmaktadır. F₁ mitokondri iç membranında transmembran olarak yerleşmiş gösterirken F₁ mitokondri matriksinde bulunmakta ve F₁ alt ünitesine tutunmaktadır. F₁ alt ünitesi alfa-beta dimerlerinden oluşan trimerik bir yapıya sahiptir ve bu yapı ADP ile P'un bağlanmasını sağlayan 3 farklı konformasyonel durum oluşturmaktadır. Böylelikle ADP'nin fosforilasyonu ve ATP üretimi gerçekleşmektedir (Boyer, 2000).



3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Hayvanları

Çalışmamızda ağırlıkları 285-295 gram arasında değişen toplam 24 adet albino Wistar türü erkek sıçanlar kullanılmıştır. Hayvanların tamamı, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıbbi Deneysel Uygulama ve Araştırma Merkezinden temin edilmiştir. Hayvanlar deneyden önce gruplar halinde normal oda sıcaklığında (22 ± 2 °C) 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortamda uygun şartlar altında hayvan yemi ile beslenmiştir. Deneyler, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi laboratuvarlarında yapılmıştır.

3.2. Deney Tasarımı

Örneklem büyüklüğü için 4R (reduction, replacement, refinement, responsibility) kılavuzuna göre en az sayıda hayvanın kullanılmasına karar verilmiştir. Hayvan refahının “4R” ilkesi, fonksiyonel deneylerin öğretim ve araştırma faaliyetlerinde etik sorunların çözümüne yönelik bir yol sağlayabilecek azaltma, değiştirme, iyileştirme ve sorumluluk ilkelerine dayanmaktadır (Kang ve ark., 2022).

Bu nedenle hayvanlar her grupta altı hayvan bulunacak ve ortalama vücut ağırlıkları birbirlerine benzer olacak şekilde dört gruba randomize edilmiştir. Rastgele sıralamayı oluşturmak amacıyla rastgele sayılar tablosu kullanılmış olup potansiyel karıştırıcıları en aza indirmek içinse kafesler ve hayvanlar numaralandırılmıştır.

3.3. Etik İlkeler ve Onay

Bu çalışmada, deneyler Avrupa Parlamentosu ve Konseyi'nin 2010/63/EU sayılı Direktifi (onay numarası: 2016-24-199) ve ARRIVE yönergelerine (Percie du Sert ve ark., 2020) uygun olarak Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Toplantı Tarihi: 29.09.2022; Oturum Saati: 15.00; Oturum Sayısı: 2022/09; Karar No: 47; Sayı: E-85748827-050.01.04-204263).

3.4. Kullanılan İlaçlar

Bu çalışmada kullanılan Tiyopental sodyum IE Ulagay (Türkiye), ATP Zdorove Narodu (Ukrayna) ve Amiodaron (200 mg tablet) Sanofi ilaç sanayinden (Türkiye) temin edilmiştir.

3.5. Deney Grupları

Deney grupları her grupta altı sıçandan oluşan dört gruba ayrılmıştır.

- 1- SG: Sağlıklı kontrol grubu
- 2- AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup
- 3- AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup
- 4- AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup

3.6. Deneysel Prosedür

Çalışma prosedürleri doğrultusunda deney gruplarından AATP-2 (n=6) ve AATP-4 grubu sıçanlarına sırası ile ATP 2 ve 4 mg/kg dozda intrapertoneal (ip) yoldan enjekte edilmiştir. SG (n=6) ve AMD (n=6) grubuna ise eşit hacimde distile su ip yoldan enjekte edilmiştir. ATP ve distile su enjekte edildikten bir saat sonra AMD ve AATP grubundaki hayvanlara amiodaron 50 mg/kg dozda gavajla oral yoldan mideye verilmiştir.

Bu prosedür günde bir defa 14 gün boyunca tekrar edilmiştir. Bu süre sonunda hayvanlar yüksek doz tiyopental (50 mg/kg) anestezisi ile sakrifiye edilmiş ve akciğer dokuları çıkarılmıştır. Çıkarılan akciğer dokularında malondialdehit (MDA), total glutatyon (tGSH), superoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri ölçülmüştür. Dokular ayrıca histopatolojik olarak incelenmiştir.

3.7. Biyokimyasal Analizler

3.7.1. Doku Numunelerinin Hazırlanması

Biyokimyasal analizler için örnekler akciğer dokusundan 2 gram olarak tartıldı. Daha sonra fizyolojik salinle yıkanarak akciğer dokularının üzerine sıvı azot eklenip havan ve tokmak kullanılarak hızlıca öğütüldü. Öğütülen dokular, hazırlanan potasyum fosfat tamponuna (50 mM [pH=7.2]) aktarıldı. Oluşan homojenatlar +4 °C'de 15000 rpm'de 15 dakika süresince santrifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen süpernatantlar dikkatlice toplandı. Süpernatantlar, analize kadar olan süre zarfında -80 °C'de muhafaza edildi.

3.7.2. MDA Seviyelerinin Belirlenmesi

Akciğer dokusu MDA düzeyleri, sıçanlar için üretilmiş olan MDA enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) kiti (Katalog no: ELK8612; ELK Biotechnology Co. Ltd., Denver, Kolorado, ABD) kullanılarak ölçüldü. Bu test kiti, yarışmalı inhibisyon enzim immünoassay tekniğini kullanmaktadır. Bu kitte sağlanan 96 kuyucuk içeren mikrotitre plakası sıçan MDA proteini ile önceden kaplanmıştır.

Standartlar veya numuneler uygun mikrotitre plakası kuyucuklarına eklenerek ardından sıçan MDA 'ya özgü biyotin konjuge antikör ile kaplanmaktadır. Daha sonra, Horseradish Peroksidazına (HRP) konjuge avidin her mikrolakaya kuyusuna eklenip inkübe edilmektedir. 3,3',5,5'-Tetra Metil Benzidin (TMB) substrat çözeltisi eklendikten sonra, enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit çözeltisi eklenerek sonlandırılmakta ve renk değişimi 450 nm±10 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Daha sonra numunelerdeki sıçan MDA konsantrasyonu, numunelerin Optik Dansitesi (OD)'sinin standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlenmektedir.

3.7.3. tGSH Seviyelerinin Belirlenmesi

Akciğer dokusu tGSH düzeyleri, sıçanlar için üretilmiş olan GSH ELISA kiti (Katalog no: ELK8577; ELK Biotechnology Co. Ltd., Denver, Kolorado, ABD) kullanılarak ölçüldü. Bu test kiti, yarışmalı inhibisyon enzim immünoassay tekniğini kullanmaktadır. Bu kitte sağlanan 96 kuyucuk içeren mikrotitre plakası sıçan GSH proteini ile önceden kaplanmıştır.

Standartlar veya numuneler uygun mikrotitre plakası kuyucuklarına eklenerek ardından sıçan GSH'ye özgü biyotin konjuge antikor ile kaplanmaktadır. Daha sonra, HRP konjuge avidin her mikrolaka kuyusuna eklenip inkübe edilmektedir. TMB substrat çözeltisi eklendikten sonra, enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit çözeltisi eklenerek sonlandırılmakta ve renk değişimi 450 nm $\pm$ 10 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Daha sonra numunelerdeki sıçan GSH konsantrasyonu, numunelerin OD'sinin standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlenmektedir.

3.7.4. SOD Aktivitesinin Belirlenmesi

Akciğer dokusu SOD aktivitesi, sıçanlar için üretilmiş olan SOD ELISA kiti (Katalog no: ELK8178; ELK Biotechnology Co. Ltd., Denver, Kolorado, ABD) kullanılarak ölçüldü. Bu kitte uygulanan test prensibi sandwich enzim immünoassay'dir. Bu kitte sağlanan 96 kuyucuk içeren mikrotitre plakası, sıçan SOD'a spesifik bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler uygun mikrotitre plakası kuyucuklarına eklenerek ardından sıçan SOD'a spesifik biyotin konjuge antikor ile kaplanmaktadır. Daha sonra, HRP konjuge avidin her mikrolaka kuyusuna eklenerek inkübe edilmektedir. TMB substrat çözeltisi eklendikten sonra, sadece sıçan SOD, biyotinle konjuge edilmiş antikor ve enzimle konjuge edilmiş avidin içeren kuyucuklarda renk değişikliği görülecektir. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit çözeltisi eklenerek sonlandırılmakta ve renk değişimi 450 nm $\pm$ 10 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Daha sonra numunelerdeki sıçan SOD konsantrasyonu, numunelerin OD'sinin standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlenmektedir.

3.7.5. CAT Aktivitesinin Belirlenmesi

Akciğer dokusu CAT aktivitesi, sıçanlar için üretilmiş olan CAT ELISA kiti (Katalog no: ELK5986; ELK Biotechnology Co. Ltd., Denver, Kolorado, ABD) kullanılarak ölçüldü. Bu kitte uygulanan test prensibi sandwich enzim immünoassay'dir. Bu kitte sağlanan 96 kuyucuk içeren mikrotitre plakası, sıçan CAT 'a spesifik bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Standartlar veya numuneler uygun mikrotitre plakası kuyucuklarına eklenerek ardından sıçan CAT 'a özgü bir biyotin konjuge antikor ile kaplanmaktadır. Daha sonra, HRP konjuge avidin her mikrolaka kuyusuna eklenerek

inkübe edilmektedir. TMB substrat çözeltisi eklendikten sonra, sadece sıçan CAT, biyotin konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren kuyucuklarda renk değişikliği görülecektir. Enzim-substrat reaksiyonu sülfürik asit çözeltisi eklenerek sonlandırılmakta ve renk değişimi 450 nm±10 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Daha sonra numunelerdeki sıçan CAT konsantrasyonu, numunelerin OD'sinin standart eğriyle karşılaştırılmasıyla belirlenmektedir.

3.7.6. IL-6 Seviyesinin Belirlenmesi

Akciğer dokusu IL-6 (IL-6; ng/L) düzeyleri Eastbiopharm Co. Ltd. (Hangzhou, Çin) tarafından sağlanan ticari bir sıçan ELISA kiti kullanılarak ölçülmüştür (Goth, 1991).

3.8. Histopatolojik Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirme için hayvanlardan alınan akciğer dokuları %10'luk formalin solüsyonu içerisinde tespit edilmiştir. Rutin doku takip işleminden sonra histopatolojik değerlendirme için 5 µm'lik kesitler elde edilmiştir, bu kesitler Hematoksilen-Eozin (H&E) ile boyanmıştır ve uygulanan tedavi protokolüne kör bir patolog tarafından ışık mikroskobu ile (Olympus BX 51; Olympus Corp. Tokyo, Japonya) değerlendirilmiştir ve fotoğraflar dijital kamera ile (Olympus BX 51; Olympus Corp. Tokyo, Japonya) çekilmiştir. Her bir doku kesitindeki histopatolojik hasar şiddeti 0-3 arasında (0-normal, 1-hafif hasar, 2-orta derece hasar ve 3-şiddetli hasar) skorlanmıştır.

3.9. İstatistiksel Analizler

Bütün istatistiksel analizler “IBM SPSS Statistical Program for Windows (IBM Corp., V.27.0, 2020 sürümü, Armonk, NY, USA)” programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şekiller ise “GraphPad Prism (GraphPad Software, V.8.0.1, in 2018 sürümü, San Diego, CA, USA)” programı kullanılarak oluşturulmuştur. Tüm biyokimyasal veriler ortalama±ortalamanın standart hatası olarak verilmiştir. Sürekli değişkenler için dağılımın normalliği Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arasındaki farkların anlamlılığı normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal-Wallis, normal dağılım gösteren değişkenler için ise tek yönlü varyans analizi (ANOVA) testiyle değerlendirilmiştir. Varyansların homojenliği varsayımını test etmek için

Levene's testi kullanılmıştır. Hangi grubun farklılıktan sorumlu olduğunu belirlemek için varyansların homojenliği varsayımı sağlanmışsa ANOVA'dan sonra Tukey's HSD (Honestly Significant Difference) testi sağlanmamışsa Games-Howell testi post-hoc test olarak uygulanmıştır. Olasılık değeri $p < 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

4.1. Biyokimyasal Bulgular

Akciğer dokularından elde edilen biyokimyasal bulgular analiz edilmiş ve sonuçları Tablo 4.1 - 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4. 1. Çalışma gruplarında malondialdehit (MDA) seviyeleri

MDA (pg/mL)			
SG	AMD	AATP-2	AATP-4
3.14	7.49	5.00	3.55
3.28	7.77	4.70	3.78
3.71	7.58	6.67	3.87
3.24	7.81	5.42	3.66
3.13	7.29	5.85	3.47
3.41	7.49	4.89	3.54

Dipnot: Tüm gruplar için n=6.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; MDA: malondialdehit.

Tablo 4. 2. Çalışma gruplarında glutatyon (tGSH) seviyeleri

tGSH (pg/mL)			
SG	AMD	AATP-2	AATP-4
6.61	2.85	4.46	6.13
6.73	3.24	4.72	6.20
6.88	2.69	4.56	6.18
6.91	3.55	4.81	6.31
6.37	3.73	4.67	6.29
6.63	2.81	4.73	6.50

Dipnot: Tüm gruplar için n=6.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; tGSH: indirgenmiş glutatyon.

Tablo 4. 3. Çalışma gruplarında süperoksit dismutaz (SOD) seviyeleri

SOD (ng/mL)			
SG	AMD	AATP-2	AATP-4
5.89	2.32	3.16	5.71
5.91	2.41	4.19	5.69
5.78	2.17	5.10	5.75
6.80	2.12	4.11	5.84
5.99	2.44	4.26	5.89
5.62	2,58	4.13	5.57

Dipnot: Tüm gruplar için n=6.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; SOD: süperoksit dismutaz.

Tablo 4. 4. Çalışma gruplarında katalaz (CAT) seviyeleri

CAT (ng/mL)			
SG	AMD	AATP-2	AATP-4
6.67	2.19	4.27	6.40
6.10	2.22	4.38	6.20
6.49	2.34	4.00	6.10
6.17	2.25	4.15	6.12
6.78	2.37	4.31	6.37
6.23	2.40	4.24	6.39

Dipnot: Tüm gruplar için n=6.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; CAT: katalaz.

Tablo 4. 5. Çalışma gruplarında interlökin-6 (IL-6) seviyeleri

IL-6 (ng/L)			
SG	AMD	AATP-2	AATP-4
2.58	5.52	4.12	2.26
2.66	5.83	4.27	3.30
2.14	5.71	4.18	2.44
2.84	5.87	4.29	2.55
2.25	5.17	4.13	3.33
2.11	5.73	4.11	3.23

Dipnot: Tüm gruplar için n=6.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; IL-6: interlökin 6.

Tablo 4. 6. Adenozin trifosfat ve Amiodaronun Sıçan Akciğer Dokusundaki Oksidan, Antioksidan ve Proinflamatuvar Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi

			Biyokimyasal Değişkenler				
			MDA (pg/mL)	tGSH (ng/mL)	SOD (ng/mL)	CAT (ng/mL)	IL-6 (ng/L)
Gruplar	SG		3.32 ± 0.09	6.69 ± 0.08	6.00 ± 0.17	6.41 ± 0.12	2.43 ± 0.12
	AMD		7.57 ± 0.08	3.15 ± 0.18	2.34 ± 0.07	2.30 ± 0.04	5.64 ± 0.11
	AATP-2		5.42 ± 0.30	4.66 ± 0.05	4.16 ± 0.25	4.23 ± 0.05	4.18 ± 0.03
	AATP-4		3.65 ± 0.06	6.27 ± 0.05	5.74 ± 0.05	6.26 ± 0.06	2.85 ± 0.20
Ortalama için %95 güven aralığı (CI)	SG	lower	3.0900	6.4792	5.5649	6.1110	2.1109
		upper	3.5467	6.8974	6.4318	6.7024	2.7491
	AMD	lower	7.3677	2.6945	2.1581	2.2043	5.3658
		upper	7.7756	3.5955	2.5219	2.3857	5.9109
	AATP-2	lower	4.6472	4.5247	3.5118	4.0844	4.1005
		upper	6.1961	4.7920	4.8049	4.3656	4.2661
	AATP-4	lower	3.4826	6.1295	5.6221	6.1169	2.3411
		upper	3.8074	6.4071	5.8612	6.4098	3.3622

Dipnot: Sonuçlar ortalama ± ortalamanın standart hatası olarak sunulmuştur. Tüm gruplar için n=6.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; MDA: malondialdehit; tGSH: indirgenmiş glutatyon; SOD: süperoksit dismutaz; CAT: katalaz; IL-6: interlekin 6.

Tablo 4. 7. Adenozin trifosfat ve Amiodaronun Sıçan Akciğer Dokusundaki Oksidan, Antioksidan ve Proinflamatuvar Düzeyleri Üzerine Olan Etkisi p Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup karşılaştırmaları	p değerleri				
	MDA*	tGSH*	SOD**	CAT*	IL-6*
SG vs. AMD	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SG vs. AATP-2	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
SG vs. AATP-4	0.060	0.009	0.661	0.691	0.337
AMD vs. AATP-2	0.002	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
AMD vs. AATP-4	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
AATP-2 vs. AATP-4	0.006	<0.001	<0.001	<0.001	0.004
F value	140.189	244.374	115.371	729.254	125.112
df (df1 / df2)	3 / 20	3 / 20	3 / 20	3 / 20	3 / 20
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

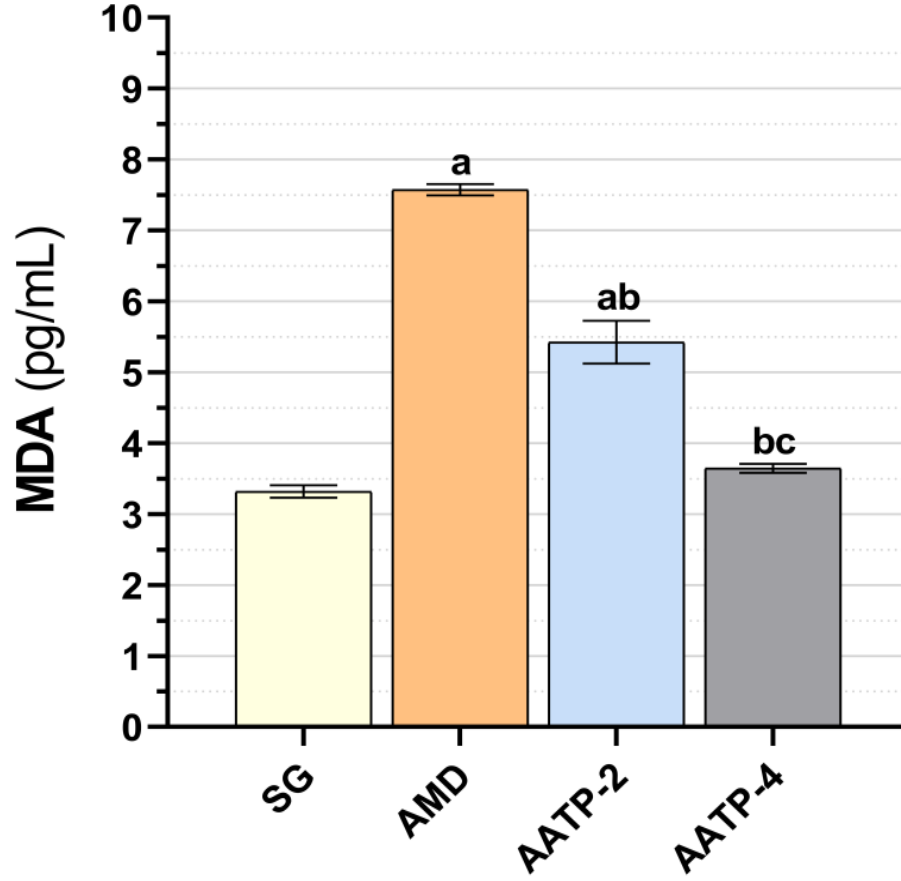
Dipnot: * İstatistiksel analizler tek yönlü ANOVA testi ve ardından posthoc olarak Games-Howell testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. ** İstatistiksel analizler tek yönlü ANOVA testi ve ardından posthoc olarak Tukey's HSD testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; MDA: malondialdehit; tGSH: indirgenmiş glutatyon; SOD: süperoksit dismutaz; CAT: katalaz; IL-6: interlökin 6; df: serbestlik derecesi.

4.1.1. MDA Analiz Sonuçları

Şekil 4.1 ve Tablo 4.1, 4.2’de görüldüğü üzere, AMD grubunun akciğer dokusu SG grubunun akciğer dokusundan daha yüksek MDA seviyeleri sergilemiştir ($p<0.001$). MDA düzeyleri SG grubunda 3.32 ± 0.09 iken AMD grubunda 7.57 ± 0.08 olarak ölçülmüştür.

Hem 2 mg/kg ATP hemde 4 mg/kg ATP ile tedavi, AMD grubunun MDA seviyelerinde görülen bu artışı önemli ölçüde baskılamıştır (sırasıyla, $p=0.002$; $p<0.001$). AATP-2 grubunda MDA düzeyleri 5.42 ± 0.30 , AATP-4 grubundaysa 3.65 ± 0.06 olarak bulunmuştur. AATP-2 ve AATP-4 gruplarının akciğer dokusundaki MDA seviyeleri, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında AATP-2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut iken ($p=0.002$), AATP-4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.060$).



Şekil 4. 1. Hayvanların Akciğer Dokularındaki MDA Düzeyleri

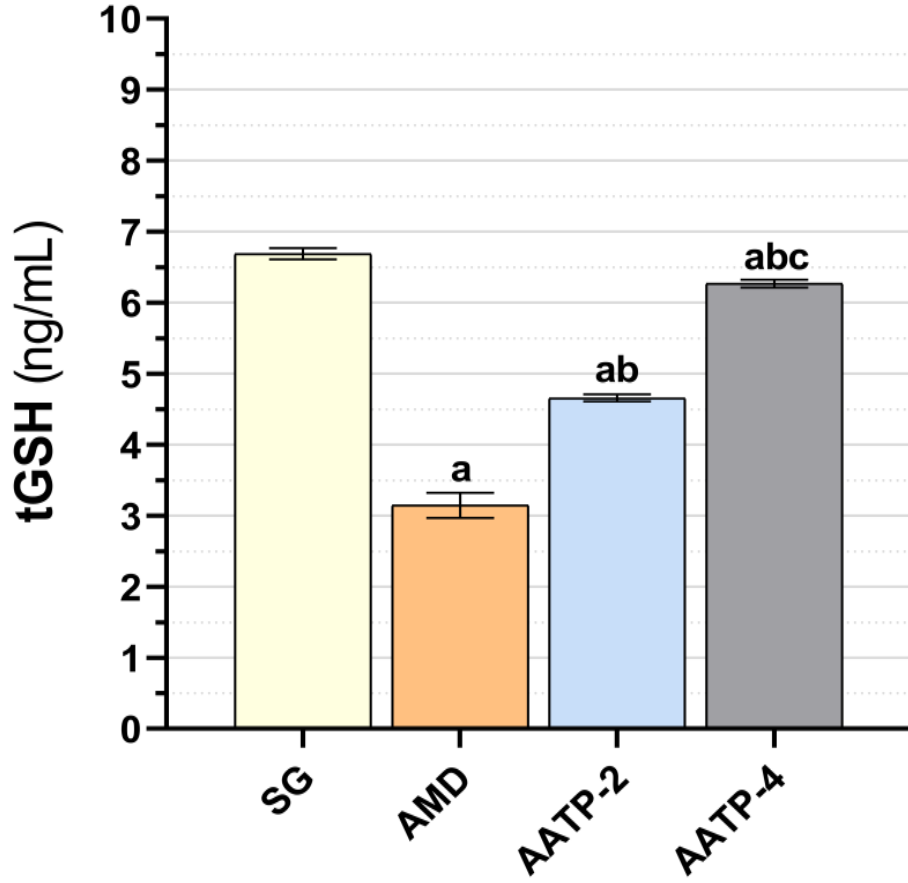
Dipnot: Veriler ortalama±ortalamanın standart hatası olarak sunulmuştur. ^a, diğer gruplar SG ile karşılaştırıldığında $p<0.05$; ^b, AATP-2 ve AATP-4 grupları AMD ile karşılaştırıldığında $p<0.05$; ^c, AATP-4 grubu AATP-2 grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.05$ anlamına gelmektedir. İstatistiksel analizler tek yönlü ANOVA testi ve ardından post-hoc test olarak Games-Howell testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm gruplar için $n=6$ 'dır.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; MDA: Malondialdehit.

4.1.2. tGSH Analiz Sonuçları

Şekil 4.2 ve Tablo 4.1, 4.2 'de verildiği gibi, AMD grubunun akciğer dokusu, SG grubunun akciğer dokusu ile kıyaslandığında daha düşük tGSH seviyeleri kaydedilmiştir ($p<0.001$). tGSH düzeyleri SG grubunda 6.69 ± 0.08 iken AMD grubunda 3.15 ± 0.18 olarak ölçülmüştür.

Hem 2 mg/kg ATP hemde 4 mg/kg ATP ile tedavi, AMD grubunun tGSH seviyelerinde görülen bu düşüşü önemli ölçüde baskılamıştır (sırasıyla, $p<0.001$; $p<0.001$). AATP-2 grubunda tGSH düzeyleri 4.66 ± 0.05 , AATP-4 grubunda ise 6.27 ± 0.05 olarak bulunmuştur. AATP-2 ve AATP-4 gruplarının akciğer dokusundaki tGSH düzeyleri, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (sırasıyla, $p<0.001$; $p=0.009$).



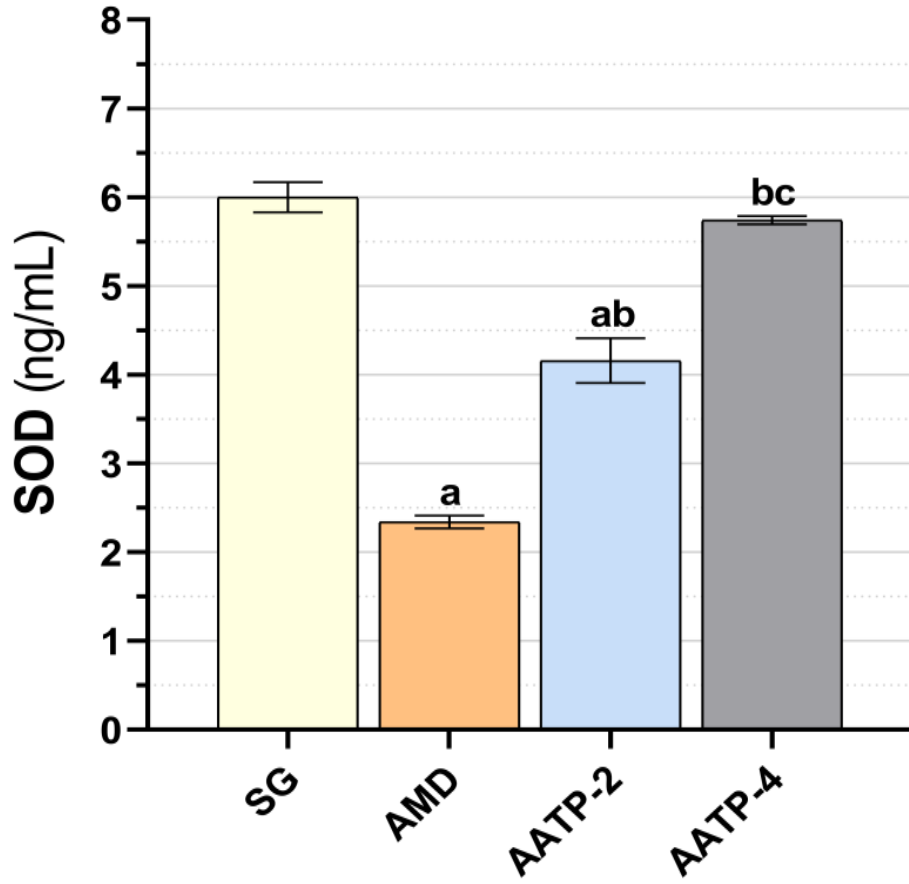
Şekil 4. 2. Hayvanların Akciğer Dokularındaki tGSH Düzeyleri

Dipnot: Veriler ortalama±ortalamanın standart hatası olarak sunulmuştur. ^a, diğer gruplar SG ile karşılaştırıldığında $p<0.05$; ^b, AATP-2 ve AATP-4 grupları AMD ile karşılaştırıldığında $p<0.001$; ^c, AATP-4 grubu AATP-2 grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.001$ anlamına gelmektedir. İstatistiksel analizler tek yönlü ANOVA testi ve ardından post-hoc test olarak Games-Howell testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm gruplar için $n=6$ 'dır.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; tGSH: İndirgenmiş glutatyon.

4.1.3. SOD Analiz Sonuçları

Şekil 4.3 ve Tablo 4.1, 4.2 'de görüldüğü gibi, AMD grubunun akciğer dokusu SG grubunun akciğer dokusundan daha düşük SOD aktivitesi sergilemiştir ($p<0.001$). SOD aktiviteleri SG grubunda 6.00 ± 0.17 iken AMD grubunda 2.34 ± 0.07 olarak ölçülmüştür. Hem 2 mg/kg ATP hemde 4 mg/kg ATP ile tedavi, AMD grubunun SOD aktivitelerinde kaydedilen bu azalışı önemli ölçüde baskılamıştır (sırasıyla, $p<0.001$; $p<0.001$). AATP-2 grubunda SOD aktivitesi 4.16 ± 0.25 , AATP-4 grubunda ise 5.74 ± 0.05 olarak ölçülmüştür. AATP-2 ve AATP-4 gruplarının akciğer dokusundaki SOD aktivitesi, sağlıklı grup ile kıyaslandığındaysa AATP-2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut iken ($p<0.001$), AATP-4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.661$).



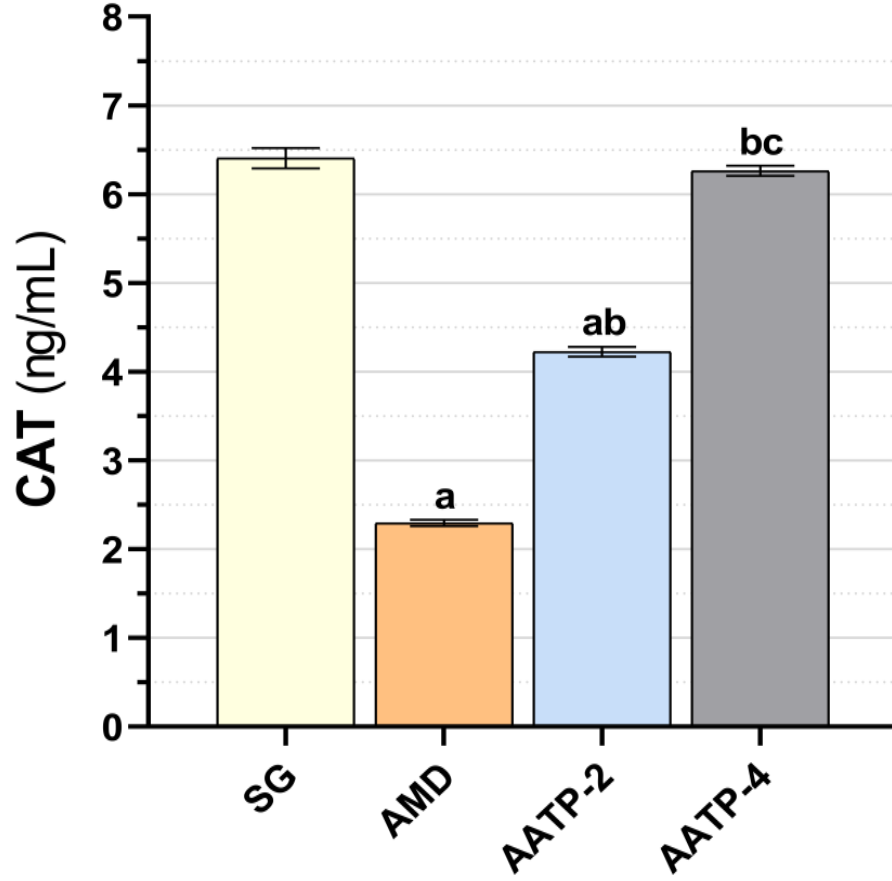
Şekil 4. 3. Hayvanların Akciğer Dokularındaki SOD Aktiviteleri

Dipnot: Veriler ortalama±ortalamanın standart hatası olarak sunulmuştur. ^a, diğer gruplar SG ile karşılaştırıldığında $p<0.001$; ^b, AATP-2 ve AATP-4 grupları AMD ile karşılaştırıldığında $p<0.001$; ^c, AATP-4 grubu AATP-2 grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.001$ anlamına gelmektedir. İstatistiksel analizler tek yönlü ANOVA testi ve ardından post-hoc test olarak Tukey's HSD testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm gruplar için $n=6$ 'dır.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; SOD: Süperoksit dismutaz.

4.1.4. CAT Analiz Sonuçları

Şekil 4.4 ve Tablo 4.1 ile 4.2 'de gösterildiği üzere, AMD grubunun akciğer dokusu, SG grubunun akciğer dokusu ile karşılaştırıldığında daha düşük CAT aktivitesi saptanmıştır ($p<0.001$). CAT aktivitesi SG grubunda 6.41 ± 0.12 iken AMD grubunda 2.30 ± 0.04 olarak ölçülmüştür. Hem 2 mg/kg ATP hemde 4 mg/kg ATP ile tedavi, AMD grubunun CAT aktivitesinde görülen bu düşüşü önemli ölçüde engellemiştir (sırasıyla, $p<0.001$; $p<0.001$). AATP-2 grubunda CAT aktivitesi 4.23 ± 0.05 , AATP-4 grubunda ise 6.26 ± 0.06 olarak ölçülmüştür. AATP-2 ve AATP-4 gruplarının akciğer dokusundaki SOD aktivitesi, sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında AATP-2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut iken ($p<0.001$), AATP-4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.691$).



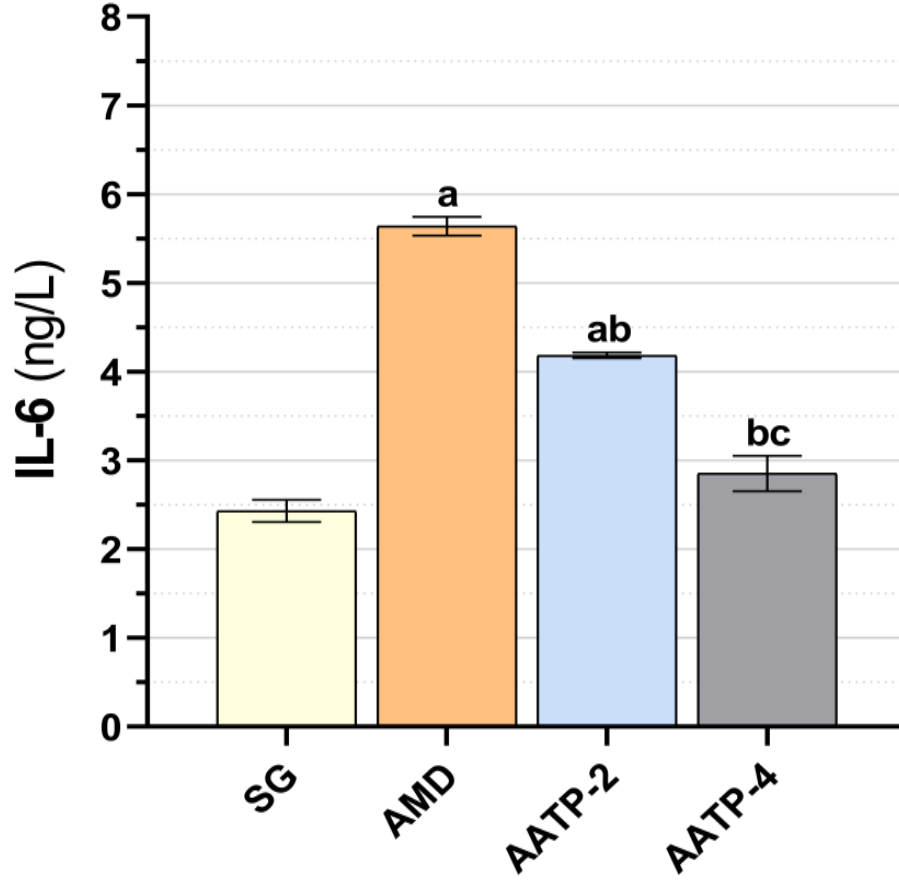
Şekil 4. 4. Hayvanların Akciğer Dokularındaki CAT Aktiviteleri

Dipnot: Veriler ortalama±ortalamanın standart hatası olarak sunulmuştur. ^a, diğer gruplar SG ile karşılaştırıldığında $p<0.001$; ^b, AATP-2 ve AATP-4 grupları AMD ile karşılaştırıldığında $p<0.001$; ^c, AATP-4 grubu AATP-2 grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.001$ anlamına gelmektedir. İstatistiksel analizler tek yönlü ANOVA testi ve ardından post-hoc test olarak Games-Howell testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm gruplar için $n=6$ 'dır.

Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; CAT: Katalaz.

4.1.5. IL-6 Analiz Sonuçları

Şekil 4.5 ve Tablo 4.1, 4.2’de görülebileceği gibi, AMD grubunun akciğer dokusu SG grubunun akciğer dokusundan daha yüksek IL-6 seviyeleri sergilemiştir ($p<0.001$). IL-6 düzeyleri SG grubunda 2.43 ± 0.12 iken AMD grubunda 5.64 ± 0.11 olarak ölçülmüştür. Hem 2 mg/kg ATP hemde 4 mg/kg ATP ile tedavi, AMD grubunun IL-6 seviyelerinde görülen bu artışı önemli ölçüde baskılamıştır (sırasıyla, $p<0.001$; $p<0.001$). AATP-2 grubunda IL-6 düzeyleri 4.18 ± 0.03 , AATP-4 grubunda ise 2.85 ± 0.20 olarak ölçülmüştür. AATP-2 ve AATP-4 gruplarının akciğer dokusundaki IL-6 düzeyleri, sağlıklı grup ile kıyaslandığında ise AATP-2 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcut iken ($p<0.001$), AATP-4 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.337$).



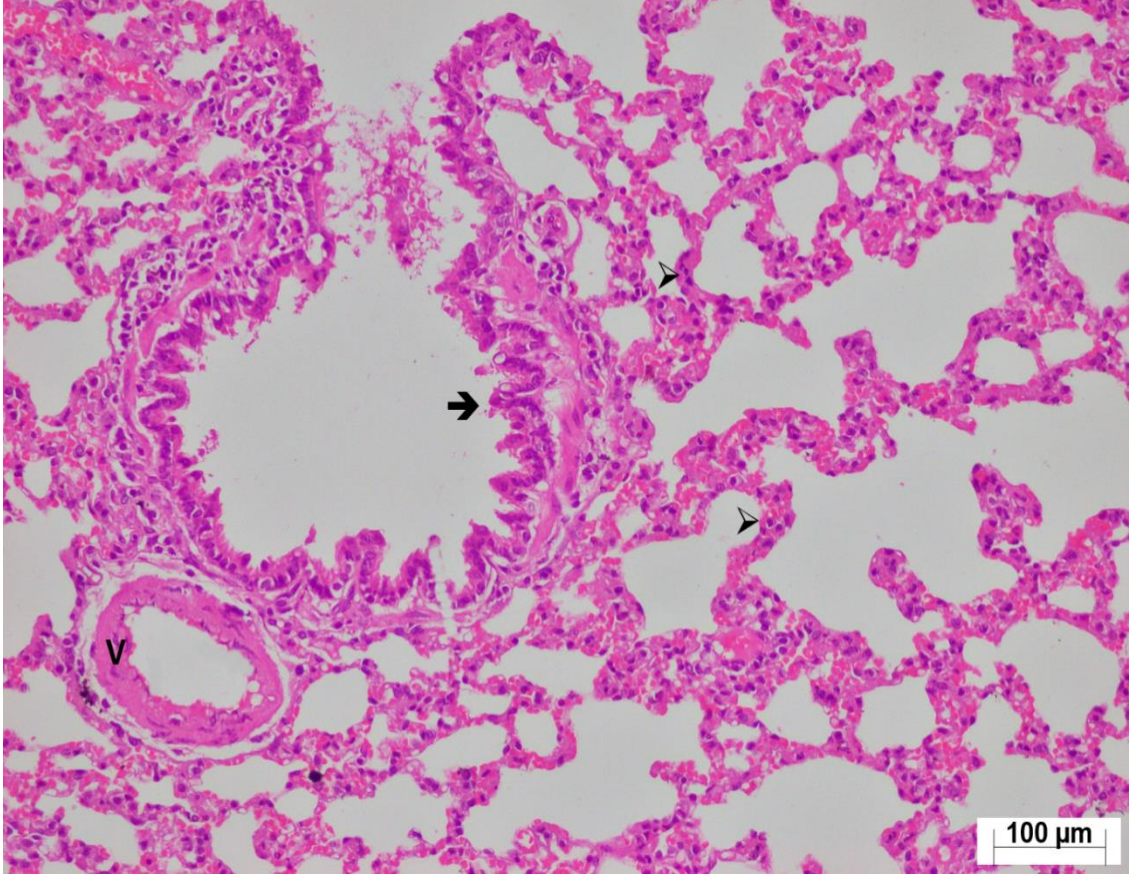
Şekil 4. 5. Hayvanların Akciğer Dokularındaki IL-6 Düzeyleri

Dipnot: Veriler ortalama±ortalamanın standart hatası olarak sunulmuştur. ^a, diğer gruplar SG ile karşılaştırıldığında $p<0.001$; ^b, AATP-2 ve AATP-4 grupları AMD ile karşılaştırıldığında $p<0.001$; ^c, AATP-4 grubu AATP-2 grubu ile karşılaştırıldığında $p<0.05$ anlamına gelmektedir. İstatistiksel analizler tek yönlü ANOVA testi ve ardından post-hoc test olarak Games-Howell testi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm gruplar için $n=6$ 'dır.

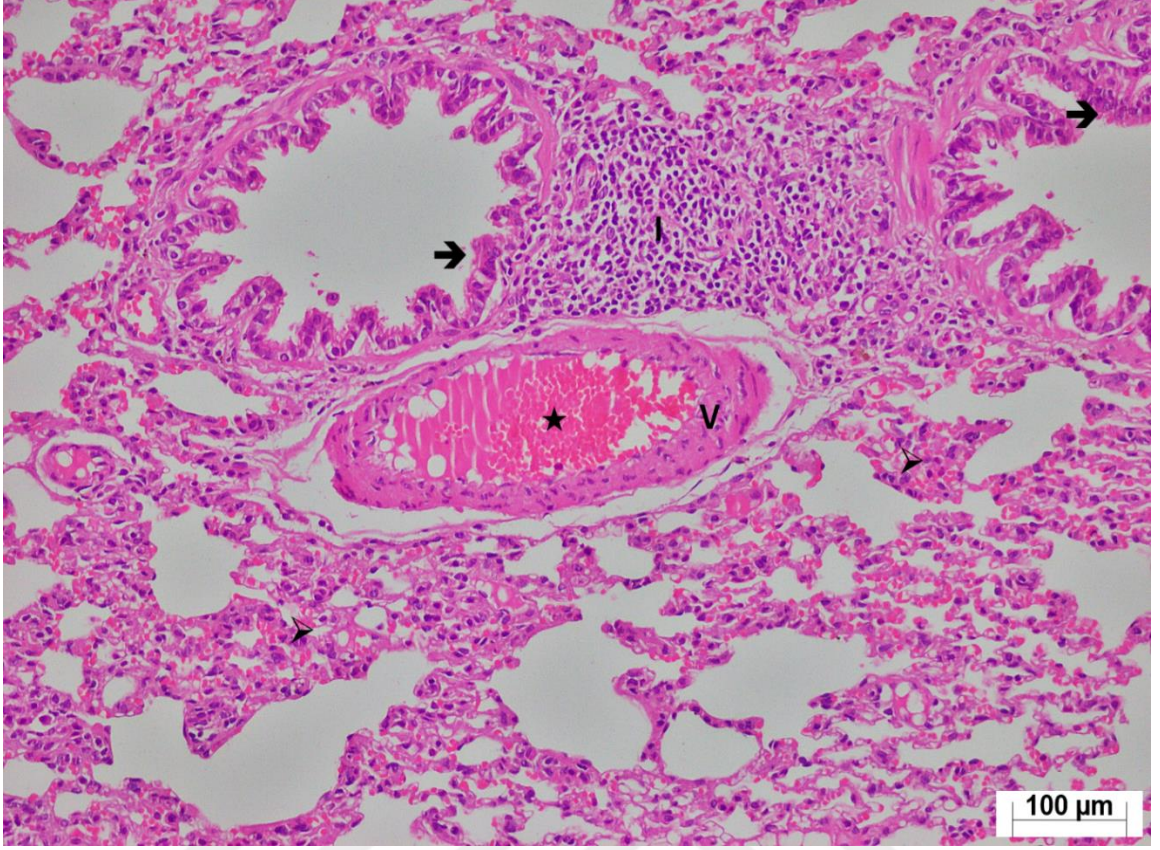
Kısaltmalar: SG: Sağlıklı grup; AMD: Tek başına 50 mg/kg Amiodaron uygulanan grup; AATP-2: 50 mg/kg Amiodaron + 2 mg/kg ATP uygulanan grup; AATP-4: 50 mg/kg Amiodaron + 4 mg/kg ATP uygulanan grup; IL-6: İnterlökin 6.

4.2. Histopatolojik Bulgular

Şekil-1'den görüldüğü gibi, sağlıklı kontrol grubuna ait akciğer dokusu kesitleri incelendiğinde bronşiyol yapıları, alveoller, interalveolar septa ve damar yapılarının normal histolojik düzeyde olduğu gözlemlenmiştir. Tek başına amiodaron uygulanan AMD grubuna ait akciğer dokusu incelendiğinde ise, peribronşiyal alanda yoğun lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir. Alveoller arası interalveolar septada bağ doku miktarında artış ve kan damarlarında konjesyon tespit edilmiştir (Şekil-2). Ancak, 2 mg/kg dozda ATP+amiodaron uygulanan AATP-2 grubu değerlendirildiğinde, peribronşiyal alandaki lenfosit infiltrasyonu ve interalveolar septada bağ doku yoğunluğunda azalma izlenmiştir. Ayrıca bu gruptaki kan damarlarında konjesyonun azaldığı görülmüştür (Şekil-3). 4 mg/kg ATP ile tedavi edilen AATP-4 grubuna ait akciğer dokuları histolojik görünümü kontrol grubuna yakın bulunmuştur. Bu gruba ait akciğer dokularında bronşiol, alveoller, interalveolar septa ve damar yapılarının normal histolojik yapıda olduğu gözlemlenmiştir (Şekil-4). Sonuç olarak; sağlıklı grubun akciğer dokusunun histopatolojisi grade-0 olarak değerlendirilmiştir. Tek başına amiodaron uygulanan AMD grubunda akciğer dokusundaki histopatolojik hasar ise grade-3 olarak saptanmıştır. 2 mg/kg ATP ile tedavi edilen AATP-2 grubunda akciğer hasar şiddeti grade-2 olurken, 4 mg/kg ATP ile tedavi edilen AATP-4 grubundaki hasar grade-1 olarak izlenmiştir.

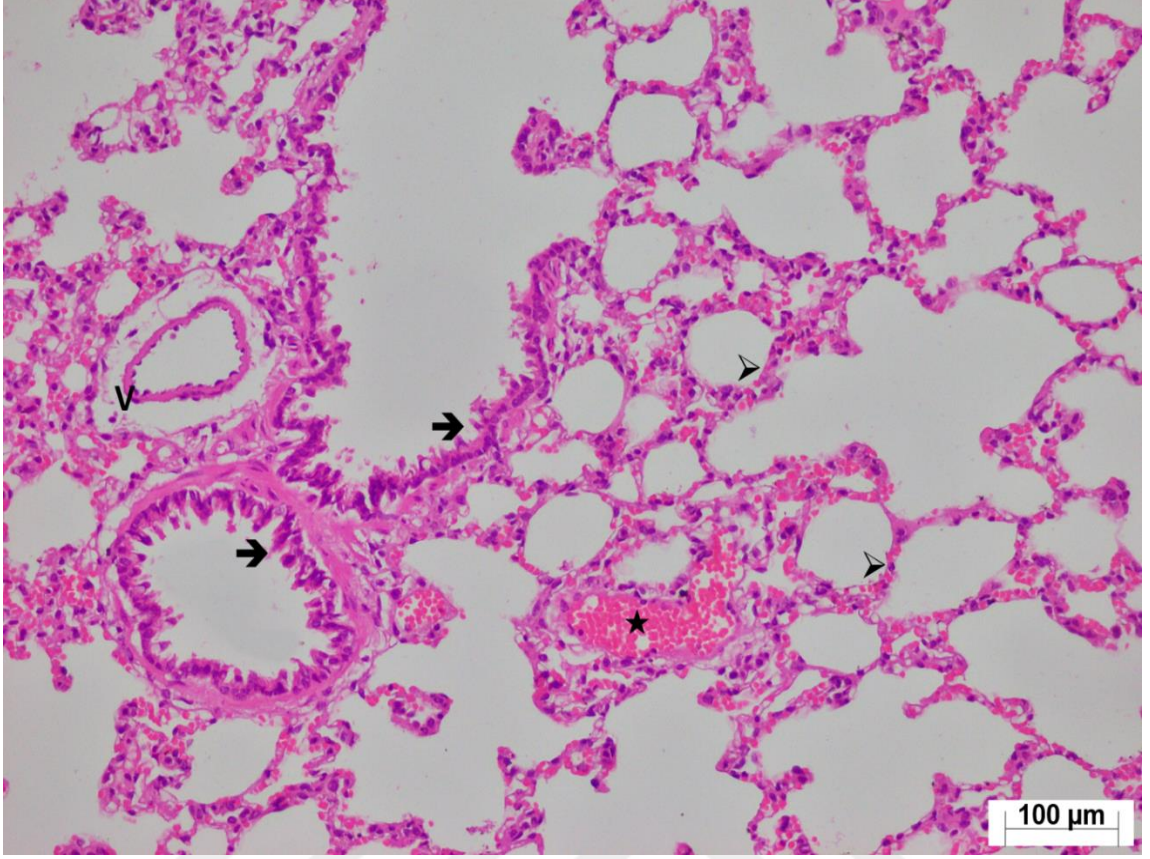


Şekil 4. 6. SG'ye Ait Akciğer Kesitinde Hematoksilen-Eozin Boyama
➔: bronşiyol, ➤ interalveolar septa, V: kan damarı, (HxE 200). Scale bar 100μm.



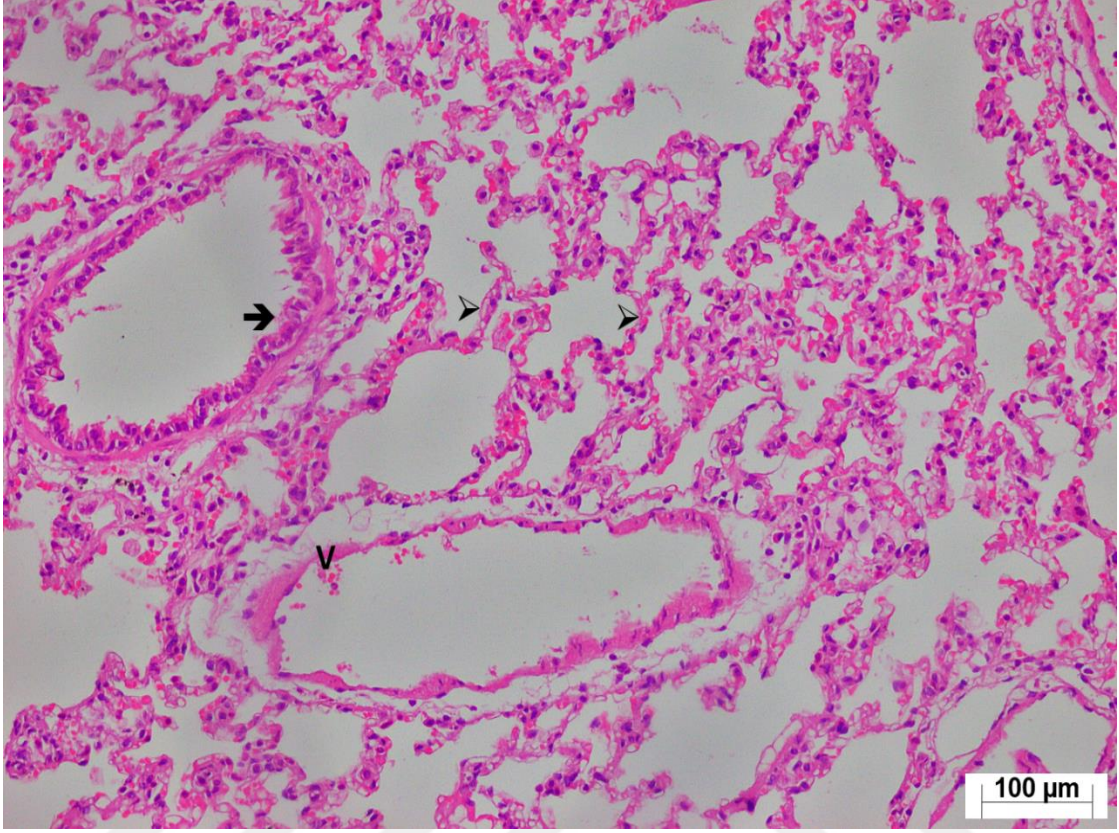
Şekil 4. 7. Tek Başına Amiodaron Uygulanan AMD Grubuna Ait Akciğer Kesitinde Hematoksilen-Eozin Boyama

➔: bronşiyol, ➤: interalveolar septa, ★: konjesyon, V: kan damarı, I: lenfosit infiltrasyonu (HxE200). Scale bar 100μm.



Şekil 4. 8. ATP+Amiodaron Uygulanan AATP-2 Grubuna Ait Akciğer Kesitinde Hematoksilen-Eozin Boyama

➔: bronşiyol, ➤: interalveolar septa, ★: konjesyon, V: kan damarı, (HxE200).
Scale bar 100µm.



Şekil 4. 9. ATP+Amiodaron Uygulanan AATP-4grubuna Ait Akciğer Kesitinde Hematoksilen-Eozin Boyama

➔: bronşiyol, ➤: interalveolar septa, V: kan damarı, (Hx E 200). Scale bar 100µm.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada ATP'nin sıçanlarda amiodaronun oksidatif ve inflamatuvar akciğer hasarına karşı etkileri biyokimyasal ve histopatolojik olarak araştırılmıştır. Amiodaron en sık kullanılan antiaritmik ilaçlardan biri olup sınıfındaki birçok antiaritmik ajana göre yüksek etki ve hayati öneme sahip olmasına rağmen olumsuz sistemik etkileri tespit edilmiştir, bu yan etkileri de klinikte rutin kullanımını kısıtlamaktadır (You ve ark., 2022). Klinikte kullanımı özellikle interstisyel pnömoni, ilerleyici pulmoner fibrozis ve bazen ölümcül akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) gibi akciğer toksisitesi nedeniyle sınırlandırılmaktadır (Feduska ve ark., 2021). Literatürlerden, amiodaron'un akciğer dokusunda ROS üretimindeki artışı ve ROS'ları detoksifiye eden antioksidanların yetersizliğine yol açarak nihayetinde oksidatif akciğer hasarına neden olduğu anlaşılmaktadır (İbrahim Fouad., 2021; Silva Santos ve ark., 2017). Bilindiği gibi, ROS'lar aşırı üretildiği zaman hücre zarındaki lipidleri oksitleyerek (LPO) hücreleri hasara uğramaktadır. Bu reaksiyonunun son toksik ürünü olan MDA membran komponentlerinin çapraz bağlanması, antioksidan enzim aktivitesinin azalması gibi olumsuz sonuçlara yol açarak, LPO'nun oluşturduğu oksidatif hasarı daha da şiddetlendirir (Ayala ve ark., 2014).

Çalışmamızda sıçanların akciğer dokusundaki ROS ilişkili oksidatif hasarı değerlendirmek için MDA, tGSH, SOD ve CAT düzeyleri ölçüldü. Biyokimyasal deney sonuçlarımız, amiodaronun hayvanların akciğer dokusunda MDA düzeyini yükselttiğini, ancak tGSH, SOD ve CAT gibi endojen enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan düzeylerini düşürdüğünü göstermiştir. Deney sonuçlarımızı destekleyen Fouad I ve arkadaşlarının çalışmasında, amiodaron uygulanmasına bağlı hasarlı akciğer dokusunda MDA düzeyinde artış ve total antioksidan düzeyinde azalış rapor edilmiştir (İbrahim Fouad, 2021). Sharaf El Din ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise amiodaron uygulamasının sıçanların akciğer dokusunda anlamlı düzeyde MDA artışına ve nihayetinde oksidatif hasara neden olduğu ifade edilmiştir (Sharaf El-Din ve Abd Allah, 2016).

Amiodaron uyguladığımız hayvanların akciğer dokusunda MDA düzeyinin yüksek bulunmuş olması literatür bilgileri ile örtüştüğünü işaret etmektedir (Ibrahim Fouad, 2021; Sharaf El-Din ve Abd Allah, 2016).

Endojen ve eksojen antioksidanların ROS'ları süpürerek hücreyi oksidatif hasardan koruduğu kabul edilmektedir (Jena ve ark., 2023). Bu endojen antioksidanlardan biride GSH dır. Bilindiği gibi GSH L-glutamat, L-sistein ve glisinden oluşan tripeptid yapısında bir moleküldür. GSH, antioksidan ve detoksifikasyon savunma mekanizmalarının önemli süreçlerinde rol oynayan tek sistein residüsüne sahip enzimatik olmayan bir antioksidandır (Circu ve Aw, 2008). Literatür verileri GSH düzeyindeki azalmanın hem doğrudan hem de dolaylı olarak etki göstermek suretiyle LPO'yu arttırdığını göstermektedir (Ayala ve ark., 2014; Rahman ve MacNee, 2000). Amiodaronun neden olduğu akciğer oksidatif hasarında GSH miktarının azaldığını gösteren çalışmalar bulunsada (Ciencewicki ve ark., 2008; Unver ve ark., 2019), amiodaronun neden olduğu akciğer hasarında GSH düzeyini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (Al-Shammari ve ark., 2016; Ibrahim Fouad, 2021). Bununla birlikte Fouad I ve arkadaşları amiodaron uygulaması sonucu MDA artışına paralel bir şekilde sıçanların akciğer dokusunda önemli bir endojen antioksidan olan tGSH düzeyinde azalış tespit etmişlerdir (Ibrahim Fouad, 2021). Al-Shammari ve arkadaşları tarafından ise amiodaron tedavisini takiben hayvanların akciğer dokusunda tGSH düzeyinde azalma ile bağlantılı olarak oksidatif hücre hasarında artış olduğu rapor edilmiştir (Al-Shammari ve ark., 2016). Bulgularımız ve literetürlerden edinilen bilgiler amiodaronun GSH seviyesini düşürerek akciğer dokusunu oksidatif hasara karşı daha da savunmasız hale getirdiğini düşündürmektedir.

Literatürde dokulardaki enzimatik antioksidan aktivitelerindeki değişimin çeşitli hastalık koşulları ve anormallikler ile ilişkilendirilmektedir (Ciencewicki ve ark., 2008; Mates ve ark., 1999). Bu sebepten dolayı çalışmamızda akciğer dokusunun ROS'un zararlı etkilerinden ne oranda etkilendiğini belirlemek için SOD ve CAT enzim aktivitesi ölçümü de yapılmıştır. Bu çalışma verileri amiodaron verilen hayvanların akciğer dokusunda serbest radikallerin eliminasyonunda rol oynayan SOD ve CAT enzimlerin aktivitelerinde azalış olduğunu gösterdi. SOD oksijeni

metabolize eden tüm hücrelerde bulunan ve süperoksitin hidrojen perokside (H_2O_2) dismutasyonunu katalizleyen bir enzimdir. CAT enzimi ise H_2O_2 'i suya dönüştürerek detoksifiye eder (Wang ve ark., 2018). Mevcut literatürlerde amiodaronun SOD ve CAT enzim aktivitesini azaltarak akciğer doku hasarına neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (Ahmed ve ark., 2020; El-Nahrawy, 2017) Literatürle uyumlu olarak bulgularımızdan amiodaron grubunda SOD ve CAT aktivitelerindeki azalışın, artan H_2O_2 miktarına bağlı olarak hidroksil radikali oluşumunu ve nihayetinde akciğer dokusunu oksidatif strese karşı savunmasız hale getirdiğini düşündürmektedir.

Bundan önce yapılan çalışmalardan oksidatif hasarın çoklu inflamatuvar mekanizmalara aracılık ederek akciğer doku hasarına yol açtığı bilinmektedir (Atwa ve ark., 2022). Aşırı üretilen ROS'lar, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırarak doku hasarına yol açabilmektedir (Atwa ve ark., 2022; Kellner ve ark., 2017). Aynı zamanda IL-6'nın süperoksit radikal seviyelerini etkileyerek oksidatif strese katkıda bulunduğu ve nihayetinde akciğer doku hasarını daha da şiddetlendirdiği vurgulanmıştır (Bezerra ve ark., 2023). Alazragi ve arkadaşları, amiodaron uygulanan sıçanların akciğer dokusunda oksidan artışı ve antioksidan azalışı ile birlikte IL-6 sitokin düzeyinde anlamlı artış olduğunu ve pulmoner toksisiteye neden olduğunu rapor etmişlerdir (Alazragi, 2020). Valcheva-Kuzmanova ve arkadaşları da amiodaronun zamana bağlı olarak sıçanların serum örneklerinde IL-6 düzeyini arttırdığını ve böylece pnömotoksisiteye yol açtığını bildirmişlerdir (Valcheva-Kuzmanova ve ark., 2014). Literatür bilgileri ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da akciğer dokusunda amiodaron ile artış gösteren oksidatif hasar ile birlikte IL-6 proinflamatuvar sitokin seviyesinde yükseliş olduğu tespit edilmiştir.

Yukarıda belirtildiği gibi, amiodaron ilişkili akciğer hasarının patogenezinde oksidanlar dışında IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerinde rol aldığı bilinmektedir (Valcheva-Kuzmanova ve ark., 2014).Yine, literatürlerde amiodaronun hücrelerde ATP tükenmesine neden olduğu bilgilerine rastlanmaktadır (Betiu ve ark., 2021). Amiodaronla hücrel ATP kaybı akciğer hasarına neden olduğu histopatolojik olarakta gösterilmiştir (Al-Shammari ve ark., 2016). Ancak, ATP'nin ROS süpürücü

ve temizleyici antioksidanların sentezinde iştirak ettiği bilinsede (Saquet, 2000), literetürlerde ATP nin amiodaron ile indüklenen akciğer hasarına etkisini araştıran çalışmalara rastlanmamıştır.

Çalışmamızda amiodaronun neden olduğu oksidatif akciğer hasarına karşı etkisini denediğimiz ATP, MDA'nın amiodaron ile artışını anlamlı olarak önlendiği saptandı. Ayrıca ATP, 4 mg/kg dozda MDA düzeyinin amiodaronla artışını, 2 mg/kg ATP dozuna göre daha anlamlı baskılamıştır. Mevcut literatürlerde ATP'nin amiodaron ilişkili akciğer oksidatif hasarında etkisini gösteren çalışmalara rastlamadı. Ancak, ATP'nin organ ve dokuları ilaçların toksik etkilerinden koruduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur; ATP'nin organ ve dokular üzerindeki bu protektif etkisinin antioksidan özelliğinden kaynaklandığı ileri sürölmüştür (Akbas ve ark., 2023; Ozer ve ark., 2023). Ayrıca Bayrakçeken ve ark. amiodaron ilişkili optik hasarda ATP'nin LPO ürününün oluşmasını inhibe ederek optik nöropatiyi önlediğini bildirmişlerdir (Bayrakçeken ve ark., 2023). Deney sonuçlarımız ve literetürlerden edinilen bilgiler, ATP'nin ROS ilişkili LPO inhibisyonuna katkıda bulunabileceğini düşöndörmektedir.

Ayrıca sunulan alışmamızda ATP uygulaması sonucu sıçanların akciğer dokusunda amiodaron ilişkili tGSH, SOD ve CAT düzeylerindeki azalış anlamlı olarak baskılandığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte ATP'nin 4 mg/kg dozda amiodaronun neden olduğu tGSH, SOD ve CAT düzeylerindeki azalmayı 2 mg/kg dozuna göre daha iyi engellediği görölmüştür. ATP'nin akciğer dokusu üzerindeki bu koruyucu etkisi, onun ROS'u süpören antioksidanların sentezinde rol oynadığını göstermektedir (Saquet, 2000). Ayrıca antioksidanların sentezi için ATP'nin bir enerji kaynağı olması, onun antioksidan aktivitedeki rolünü açıklayabilir (Yi , 2010).

Literatürde amiodaronun akciğer dokusunda neden olduğu enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların düzeyindeki değişikliklere karşı ATP'nin etkisini araştıran çalışma verileri bulunmamaktadır. Ancak araştırmalar ATP'nin over, böbrek ve karaciğer gibi organlarda çeşitli oksidatif stres faktörlerinin neden olduğu hasara karşı koruyucu etki gösterdiğini öne sürmektedir (Koc ve ark., 2023; Kocaturk ve ark., 2021; Ozer ve ark., 2023). Ayrıca ATP'nin MDA artışı ile birlikte tGSH, SOD ve CAT azalışını anlamlı olarak inhibe ederek böbrek dokusunu amiodaronun

oksidatif hasarından koruduğu tespit açıklanmıştır (Bayrakceken ve ark., 2023). Mevcut çalışmanın sonuçları önceki yapılan çalışmaları destekleyerek, ATP'nin oksidan antioksidan dengenin antioksidanların üstünlüğüyle sürdürülmesini sağlayarak protektif etki oluşturduğunu ortaya koumuştur.

Ayrıca bu çalışmada ATP nin 4 mg/kg dozu amiodaronun akciğer dokusunda neden olduğu IL-6 düzeyindeki artışı baskılamada 2 mg/kg ATP dozuna göre daha etkili bulunmuştur. Literatürde ATP'nin amiodaron ilişkili inflamatuvar akciğer hasarında etkisini gösteren bilgilere rastlanmadı. Ancak, Gonzales ve arkadaşları tarafından adenozin tedavisinin farelerin akciğer dokusunda lipopolisakkarit kaynaklı IL-6 mRNA seviyesindeki artışı anlamlı şekilde inhibe ettiği rapor edilmiştir (Gonzales ve ark., 2014). Ayrıca Ozer ve arkadaşlarının çalışmasında ATP uygulaması ile birlikte 5-FU ilişkili over hasarında oksidatif stres parametreleri ile birlikte IL-6 düzeyinde anlamlı azalış olduğu vurgulanmıştır (Ozer ve ark., 2023).

Çalışmamızda biyokimyasal deney sonuçlarımız, histolojik bulgularla desteklenmektedir. Histolojik bulgularımız, amiodaron uygulanan hayvanların akciğer dokusunda peribronşiyal alanda yoğun lenfosit infiltrasyonu, interalveolar septada bağ dokusunda artış, kan damarlarında konjesyon geliştiğini göstermiştir. Bu histopatolojik bulgularımız, amiodaron uygulanan deney hayvanların akciğer dokusunda ödem, interstisyel vasküler konjesyon, perivasküler ve peribronşial lenfositik infiltrasyon, diffüz interstisyel pnömoni ve interalveolar septumlarda kalınlaşma gibi bulguları gösteren çalışma sonuçları ile örtüşmektedir (Al-Shammari ve ark., 2016; Ibrahim Fouad , 2021). Bununla birlikte çalışmamızda ATP (4 mg/kg) ile yapılan tedavi, amiodaronun neden olduğu lenfosit infiltrasyonu, interalveolar septada bağ dokusunda artış, kan damarlarında konjesyon gelişimini anlamlı baskılamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada biyokimyasal ve histopatolojik veriler amiodaron uygulanan grupta akciğer dokusunda oksidan antioksidan durum arasındaki dengenin oksidanların lehine değiştiğini göstermiştir. Amiodaronun akciğer dokusuna toksik yan etkileri biyokimyasal parametreler ve histolojik verilerle gösterilmiştir. Bu çalışmada da amiodaron uygulaması ile malondialdehit seviyelerinin arttığı, glutatyon, süperoksit dismutaz ve katalaz seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışmada amiodaron uygulaması ile akciğer dokusunda oksidan artışı ve antioksidan azalışına paralel bir şekilde proinflamatuvar interlekin-6 düzeylerinde arttığı gösterilmiştir. Ayrıca akciğer dokusunda oluşan oksidatif strese inflamasyonda eşlik ettiği histopatolojik olarak kanıtlanmıştır. Çalışmamızda 2 mg/kg dozda ATP uygulaması hayvanların akciğer dokusunda amiodaron ilişkili şiddetli oksidan artışını ve antioksidan azalışını orta düzeyde baskılamıştır. Ayrıca bu grubun akciğer dokusunda histopatolojik hasar şiddeti orta düzeyde saptanmıştır. 4 mg/kg dozda kullanılan ATP ise amiodaron ilişkili akciğer hasarını 2 mg/kg ATP dozuna göre daha anlamlı şekilde önlemiştir. Hatta 2 mg/kg ATP uygulanan hayvan grubunda görülen lenfosit infiltrasyonu, 4 mg/kg ATP dozu uygulanan grupta histolojik olarak saptanmamıştır. Ayrıca 4 mg/kg dozda uygulanan ATP grubunda oksidan antioksidan düzeyleri ve akciğer dokusunun histopatolojik görünümü sağlıklı hayvan grubuna yakın bulunmuştur. Özetle, bu çalışmadan elde edilen veriler, ATP'nin antioksidan ve antiinflamatuvar aktivite sergilediği, amiodaronun neden olduğu akciğer toksisitesini inhibe ettiğini ve geri dönderebildiğini göstermiştir. Amiodaronun neden olduğu akciğer hasarının tedavisinde ATP, 4 mg/kg dozda 2 mg/kg dozuna göre daha yararlı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçları ATP'nin, klinikte amiodaron kullanımı esnasında oluşabilecek akciğer hasarının tedavisinde yararlı olabileceğini işaret etmektedir.

ATP'nin, amiodaron akciğer toksisitesine karşı koruyucu etki mekanizmasına daha detaylı açıklık getirilebilmesi için ileride daha detaylı çalışmaların yapılması

gerekmektedir. Bu bağlamda ATP'nin pulmonoprotektif etki mekanizmasında proinflammatuar sitokin yanısıra ve antiinflammatuar sitokin düzeylerinin ölçülmesinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca akciğer doku örneklerinin histopatolojisinin moleküler düzeyde incelenmesini amiodaron pulmonotoksitesinin mekanizmasının aydınlatmasında kolaylık sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

- Adams, P. C., Holt, D. W., Storey, G. C., Morley, A. R., Callaghan, J., and Campbell, R. W. (1985). Amiodarone and its desethyl metabolite: Tissue distribution and morphologic changes during long-term therapy. *Circulation*, 72(5), 1064–1075.
- Ahmed, D., Youssef, M. Y., and Emam, N. M. (2020). Oxidative stress in amiodarone-induced pulmonary toxicity in rats and the protective effect of L-carnitine and vitamin C. *Mansoura Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 28(1), 43–53.
- Akbas, N., Akbas, E. M., Suleyman, Z., Cicek, B., Aggul, A. G., Mokhtare, B., and Suleyman, H. (2023). Effect of adenosine triphosphate on ribociclib-induced skin toxicity in rats. *Cutaneous and Ocular Toxicology*, 42(1), 32–37.
- Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., Deal, B. J., Dickfeld, T., Field, M. E., Fonarow, G. C., Gillis, A. M., Granger, C. B., Hammill, S. C., Hlatky, M. A., Joglar, J. A., Kay, G. N., Matlock, D. D., Myerburg, R. J., and Page, R. L. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 138(13), e272–e391.
- Al-Shammari, B., Khalifa, M., Bakheet, S. A., and Yasser, M. (2016). A mechanistic study on the amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 6265853. <https://doi.org/10.1155/2016/6265853>
- Alazragi, R. (2020). Protective role of ferulic acid and/or gallic acid against pulmonary toxicity induced by amiodarone in rats. *Archives of Pharmacy Practice*, 15.
- Anderson, N., & Borlak, J. (2006). Drug-induced phospholipidosis. *FEBS Letters*, 580(23), 5533–5540.
- Antonelli, D., Atar, S., Freedberg, N. A., and Rosenfeld, T. (2005). Torsade de pointes in patients on chronic amiodarone treatment: Contributing factors and drug interactions. *Israel Medical Association Journal*, 7(3), 163–165.
- Arnouk, S., Aberle, C., Altshuler, D., Merchan, C., Piper, G. L., and Papadopoulos, J. (2019). Clinical effects of intravenous to oral amiodarone transition strategies in critically ill adult patients. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 44(5), 693–700.
- Atwa, A. M., Abd El-Ghafar, O. A. M., Hassanein, E. H. M., Mahdi, S. E., Sayed, G. A., Alruhaimi, R. S., Alqhtani, H. A., Alotaibi, M. F., and Mahmoud, A. M. (2022). Candesartan attenuates cisplatin-induced lung injury by modulating oxidative stress, inflammation, and TLR-4/NF-kappaB, JAK1/STAT3, and Nrf2/HO-1 signaling. *Pharmaceuticals (Basel)*, 15(10).

- Ayala, A., Munoz, M. F., & Arguelles, S. (2014). Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 360438.
- Baritussio, A., Marzini, S., Agostini, M., Alberti, A., Cimenti, C., Bruttomesso, D., Manzato, E., Quaglino, D., and Pettenazzo, A. (2001). Amiodarone inhibits lung degradation of SP-A and perturbs the distribution of lysosomal enzymes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 281(5), L1189-1199.
- Barra, S., Primo, J., Goncalves, H., Boveda, S., Providencia, R., and Grace, A. (2022). Is amiodarone still a reasonable therapeutic option for rhythm control in atrial fibrillation? *Rev Port Cardiol*, 41(9), 783-789.
- Basaria, S., and Cooper, D. S. (2005). Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*, 118(7), 706-714.
- Bayrakceken, K., Ucgul, R. K., Coban, T., Yazici, G., and Suleyman, H. (2023). Effect of adenosine triphosphate on amiodarone-induced optic neuropathy in rats: biochemical and histopathological evaluation. *Cutan Ocul Toxicol*, 42(3), 162-167.
- Becquemont, L., Neuvonen, M., Verstuyft, C., Jaillon, P., Letierce, A., Neuvonen, P. J., and Funck-Brentano, C. (2007). Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 81(5), 679-684.
- Betiu, A. M., Chamkha, I., Gustafsson, E., Meijer, E., Avram, V. F., Asander Frostner, E., Ehinger, J. K., Petrescu, L., Muntean, D. M., and Elmer, E. (2021). Cell-Permeable Succinate Rescues Mitochondrial Respiration in Cellular Models of Amiodarone Toxicity. *Int J Mol Sci*, 22(21).
- Bezerra, F. S., Lanzetti, M., Nesi, R. T., Nagato, A. C., Silva, C. P. E., Kennedy-Feitosa, E., Melo, A. C., Cattani-Cavaliere, I., Porto, L. C., and Valenca, S. S. (2023). Oxidative Stress and Inflammation in Acute and Chronic Lung Injuries. *Antioxidants (Basel)*, 12(3).
- Boyer, P. D. (2000). Catalytic site forms and controls in ATP synthase catalysis. *Biochim Biophys Acta*, 1458(2-3), 252-262.
- Bradford, M. M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*, 72, 248-254.
- Brugada, J., Katritsis, D. G., Arbelo, E., Arribas, F., Bax, J. J., Blomstrom-Lundqvist, C., Calkins, H., Corrado, D., Deftereos, S. G., Diller, G. P., Gomez-Doblas, J. J., Gorenek, B., Grace, A., Ho, S. Y., Kaski, J. C., Kuck, K. H., Lambiase, P. D., Sacher, F., Sarquella-Brugada, G., Suwalski, P., Zaza, A., and Group, E. S. C. S. D. (2020). 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 41(5), 655-720.
- Chauffert, B., Martin, M., Hammann, A., Michel, M. F., and Martin, F. (1986). Amiodarone-induced enhancement of doxorubicin and 4'-deoxydoxorubicin

- cytotoxicity to rat colon cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res*, 46(2), 825-830.
- Chevalier, P., Durand-Dubief, A., Burri, H., Cucherat, M., Kirkorian, G., and Touboul, P. (2003). Amiodarone versus placebo and class Ic drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 41(2), 255-262.
- Ciencewicks, J., Trivedi, S., and Kleeberger, S. R. (2008). Oxidants and the pathogenesis of lung diseases. *J Allergy Clin Immunol*, 122(3), 456-468; quiz 469-470.
- Circu, M. L., and Aw, T. Y. (2008). Glutathione and apoptosis. *Free Radic Res*, 42(8), 689-706.
- Clemo, H. F., Wood, M. A., Gilligan, D. M., and Ellenbogen, K. A. (1998). Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. *Am J Cardiol*, 81(5), 594-598.
- Connolly, S. J., Dorian, P., Roberts, R. S., Gent, M., Bailin, S., Fain, E. S., Thorpe, K., Champagne, J., Talajic, M., Coutu, B., Gronefeld, G. C., Hohnloser, S. H., and Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients, I. (2006). Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *Jama*, 295(2), 165-171.
- De Vecchis, R., Di Maio, M., Noutsias, M., Rigopoulos, A. G., Ariano, C., and Di Biase, G. (2019). High Prevalence of Proarrhythmic Events in Patients With History of Atrial Fibrillation Undergoing a Rhythm Control Strategy: A Retrospective Study. *J Clin Med Res*, 11(5), 345-352.
- Dorian, P., Cass, D., Schwartz, B., Cooper, R., Gelaznikas, R., and Barr, A. (2002). Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med*, 346(12), 884-890.
- Dunn, J., and Grider, M. H. (2024). Physiology, Adenosine Triphosphate. In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.
- Dusman, R. E., Stanton, M. S., Miles, W. M., Klein, L. S., Zipes, D. P., Fineberg, N. S., and Heger, J. J. (1990). Clinical features of amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Circulation*, 82(1), 51-59.
- El-Nahrawy, W. A., Zaher, A. M., & Ali, S. M. . (2017). Therapeutic effects of Laser and L-carnitine against amiodarone-induced pulmonary toxicity in adult male rats. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 16, 1565-1571.
- Feduska, E. T., Thoma, B. N., Torjman, M. C., and Goldhammer, J. E. (2021). Acute Amiodarone Pulmonary Toxicity. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 35(5), 1485-1494.
- Gayam, V., Khalid, M., Dahal, S., Garlapati, P., Gill, A., Alex, R., and Mansour, M. (2018). Fatal Acute Liver Failure With Intravenous Amiodarone: A Case Report and Literature Review. *Gastroenterology Res*, 11(1), 62-63.

- Gleadhill, I. C., Wise, R. A., Schonfeld, S. A., Scott, P. P., Guarnieri, T., Levine, J. H., Griffith, L. S., and Veltri, E. P. (1989). Serial lung function testing in patients treated with amiodarone: a prospective study. *Am J Med*, 86(1), 4-10.
- Goldschlager, N., Epstein, A. E., Naccarelli, G. V., Olshansky, B., Singh, B., Collard, H. R., Murphy, E., Practice Guidelines Sub-committee, N. A. S. o. P., and Electrophysiology. (2007). A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm*, 4(9), 1250-1259.
- Gonzales, J. N., Gorshkov, B., Varn, M. N., Zemskova, M. A., Zemskov, E. A., Sridhar, S., Lucas, R., and Verin, A. D. (2014). Protective effect of adenosine receptors against lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 306(6), L497-507.
- Goth, L. (1991). A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clinica Chimica Acta*, 196(2-3), 143-151.
- Gwag, H. B., Chun, K. J., Hwang, J. K., Park, S. J., Kim, J. S., Park, K. M., and On, Y. K. (2018). Which antiarrhythmic drug to choose after electrical cardioversion: A study on non-valvular atrial fibrillation patients. *PLoS One*, 13(5), e0197352.
- Halliwell, W. H. (1997). Cationic amphiphilic drug-induced phospholipidosis. *Toxicol Pathol*, 25(1), 53-60.
- Hamilton, D., Sr., Nandkeolyar, S., Lan, H., Desai, P., Evans, J., Hauschild, C., Choksi, D., Abudayyeh, I., Contractor, T., and Hilliard, A. (2020). Amiodarone: A Comprehensive Guide for Clinicians. *Am J Cardiovasc Drugs*, 20(6), 549-558.
- Hauser, T. H., Pinto, D. S., Josephson, M. E., and Zimetbaum, P. (2003). Safety and feasibility of a clinical pathway for the outpatient initiation of antiarrhythmic medications in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol*, 91(12), 1437-1441.
- Haverkamp, W., Israel, C., and Parwani, A. (2017). [Clinical aspects of treatment with amiodarone]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*, 28(3), 307-316.
- Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomstrom-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., Valgimigli, M., Van Gelder, I. C., Van Putte, B. P., Watkins, C. L., and Group, E. S. C. S. D. (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*, 42(5), 373-498.
- Holm, J., Lindh, J. D., Andersson, M. L., and Mannheimer, B. (2017). The effect of amiodarone on warfarin anticoagulation: a register-based nationwide cohort study involving the Swedish population. *J Thromb Haemost*, 15(3), 446-453.

- Holt, D. W., Tucker, G. T., Jackson, P. R., and Storey, G. C. (1983). Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J*, 106(4 Pt 2), 840-847.
- Hondeghem, L. M. (1987). Antiarrhythmic agents: modulated receptor applications. *Circulation*, 75(3), 514-520.
- Ibrahim Fouad, G., and M, R. M. (2021). The protective potential of alpha lipoic acid on amiodarone-induced pulmonary fibrosis and hepatic injury in rats. *Mol Cell Biochem*, 476(9), 3433-3448.
- January, C. T., Wann, L. S., Calkins, H., Chen, L. Y., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., Jr., Ellinor, P. T., Ezekowitz, M. D., Field, M. E., Furie, K. L., Heidenreich, P. A., Murray, K. T., Shea, J. B., Tracy, C. M., and Yancy, C. W. (2019). 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 74(1), 104-132.
- Jaworski, K., Walecka, I., Rudnicka, L., Gnatowski, M., and Kosior, D. A. (2014). Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit*, 20, 2369-2372.
- Jena, A. B., Samal, R. R., Bhol, N. K., and Duttaroy, A. K. (2023). Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update. *Biomed Pharmacother*, 162, 114606.
- Jurica, M. S., Mesecar, A., Heath, P. J., Shi, W., Nowak, T., and Stoddard, B. L. (1998). The allosteric regulation of pyruvate kinase by fructose-1,6-bisphosphate. *Structure*, 6(2), 195-210.
- Kang, M., Long, T., Chang, C., Meng, T., Ma, H., Li, Z., Li, P., and Chen, Y. (2022). A Review of the Ethical Use of Animals in Functional Experimental Research in China Based on the "Four R" Principles of Reduction, Replacement, Refinement, and Responsibility. *Medical Science Monitor*, 28, e938807.
- Kellner, M., Noonepalle, S., Lu, Q., Srivastava, A., Zemskov, E., and Black, S. M. (2017). ROS Signaling in the Pathogenesis of Acute Lung Injury (ALI) and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). *Adv Exp Med Biol*, 967, 105-137.
- Kennedy, E. P., and Lehninger, A. L. (1949). Oxidation of fatty acids and tricarboxylic acid cycle intermediates by isolated rat liver mitochondria. *J Biol Chem*, 179(2), 957-972.
- Kennedy, J. I., Myers, J. L., Plumb, V. J., and Fulmer, J. D. (1987). Amiodarone pulmonary toxicity. Clinical, radiologic, and pathologic correlations. *Arch Intern Med*, 147(1), 50-55.
- King, A., Selak, M. A., and Gottlieb, E. (2006). Succinate dehydrogenase and fumarate hydratase: linking mitochondrial dysfunction and cancer. *Oncogene*, 25(34), 4675-4682.
- Koc, A., Gazi, M., Caner Sayar, A., Onk, D., Ali Ari, M., Suleyman, B., Gokhan Aggul, A., Altindag, F., Altuner, D., and Suleyman, H. (2023). Molecular

- mechanism of the protective effect of adenosine triphosphate against paracetamol-induced liver toxicity in rats. *Gen Physiol Biophys*, 42(2), 201-208.
- Kocaturk, H., Bedir, F., Turangezli, O., Arslan, R., Coban, T. A., Altuner, D., and Suleyman, H. (2021). Effect of adenosine triphosphate, benidipine and their combinations on bevacizumab-induced kidney damage in rats. *Adv Clin Exp Med*, 30(11), 1175-1183.
- Kodama, I., Kamiya, K., and Toyama, J. (1997). Cellular electropharmacology of amiodarone. *Cardiovasc Res*, 35(1), 13-29.
- Kowey, P. R., Marinchak, R. A., Rials, S. J., and Bharucha, D. B. (2000). Classification and pharmacology of antiarrhythmic drugs. *Am Heart J*, 140(1), 12-20.
- Krebs, H. A. (1940). The citric acid cycle and the Szent-Gyorgyi cycle in pigeon breast muscle. *Biochem J*, 34(5), 775-779.
- Kudenchuk, P. J., Cobb, L. A., Copass, M. K., Cummins, R. O., Doherty, A. M., Fahrenbruch, C. E., Hallstrom, A. P., Murray, W. A., Olsufka, M., and Walsh, T. (1999). Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to ventricular fibrillation. *N Engl J Med*, 341(12), 871-878.
- Kumar, S., Bangalore, S., Kumari, R., Grosu, H., and Jean, R. (2012). Amiodarone-induced acute respiratory distress syndrome masquerading as acute heart failure. *J Emerg Med*, 43(5), e311-314.
- Lapinsky, S. E., Mullen, J. B., and Balter, M. S. (1993). Rapid pulmonary phospholipid accumulation induced by intravenous amiodarone. *Can J Cardiol*, 9(4), 322-324.
- Lenaz, G., and Genova, M. L. (2010). Structure and organization of mitochondrial respiratory complexes: a new understanding of an old subject. *Antioxid Redox Signal*, 12(8), 961-1008.
- Lewis, J. H., and Stine, J. G. (2013). Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther*, 37(12), 1132-1156.
- Lohman, J. J., Reichert, L. J., and Degen, L. P. (1999). Antiretroviral therapy increases serum concentrations of amiodarone. *Ann Pharmacother*, 33(5), 645-646.
- Lopez, A. D., Avasarala, S., Grewal, S., Murali, A. K., and London, L. (2009). Differential role of the Fas/Fas ligand apoptotic pathway in inflammation and lung fibrosis associated with reovirus 1/L-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *J Immunol*, 183(12), 8244-8257.
- Mates, J. M., Perez-Gomez, C., and Nunez de Castro, I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*, 32(8), 595-603.
- Mitchell, L. B., Wyse, D. G., Gillis, A. M., and Duff, H. J. (1989). Electropharmacology of amiodarone therapy initiation. Time courses of onset of electrophysiologic and antiarrhythmic effects. *Circulation*, 80(1), 34-42.

- Myers, J. L., Kennedy, J. I., and Plumb, V. J. (1987). Amiodarone lung: pathologic findings in clinically toxic patients. *Hum Pathol*, 18(4), 349-354.
- Nademanee, K., Kannan, R., Hendrickson, J., Ookhtens, M., Kay, I., and Singh, B. N. (1984). Amiodarone-digoxin interaction: clinical significance, time course of development, potential pharmacokinetic mechanisms and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*, 4(1), 111-116.
- Nitsch, J., and Luderitz, B. (1986). [Acceleration of amiodarone elimination by cholestyramine]. *Dtsch Med Wochenschr*, 111(33), 1241-1244.
- Ortiz, M., Martin, A., Arribas, F., Coll-Vinent, B., Del Arco, C., Peinado, R., Almendral, J., and Investigators, P. S. (2017). Randomized comparison of intravenous procainamide vs. intravenous amiodarone for the acute treatment of tolerated wide QRS tachycardia: the PROCAMIO study. *Eur Heart J*, 38(17), 1329-1335.
- Ozer, M., Ince, S., Altuner, D., Suleyman, Z., Cicek, B., Gulaboglu, M., Mokhtare, B., Gursul, C., and Suleyman, H. (2023). Protective Effect of Adenosine Triphosphate against 5-Fluorouracil-Induced Oxidative Ovarian Damage in vivo. *Asian Pac J Cancer Prev*, 24(3), 1007-1013.
- Papiris, S. A., Triantafillidou, C., Kolilekas, L., Markoulaki, D., and Manali, E. D. (2010). Amiodarone: review of pulmonary effects and toxicity. *Drug Saf*, 33(7), 539-558.
- Passman, R. S., Bennett, C. L., Purpura, J. M., Kapur, R., Johnson, L. N., Raisch, D. W., West, D. P., Edwards, B. J., Belknap, S. M., Liebling, D. B., Fisher, M. J., Samaras, A. T., Jones, L. G., Tulas, K. M., and McKoy, J. M. (2012). Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. *Am J Med*, 125(5), 447-453.
- Percie du Sert, N., Hurst, V., Ahluwalia, A., Alam, S., Avey, M. T., Baker, M., Browne, W. J., Clark, A., Cuthill, I. C., Dirnagl, U., Emerson, M., Garner, P., Holgate, S. T., Howells, D. W., Karp, N. A., Lazic, S. E., Lidster, K., MacCallum, C. J., Macleod, M., Pearl, E. J., Petersen, O. H., Rawle, F., Reynolds, P., Rooney, K., Sena, E. S., Silberberg, S. D., Steckler, T., and Wurbel, H. (2020). The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLOS Biology*, 18(7), e3000410.
- Pollard-Knight, D., and Cornish-Bowden, A. (1982). Mechanism of liver glucokinase. *Mol Cell Biochem*, 44(2), 71-80.
- Quinn, P. J., and Dawson, R. M. (1969). The interaction of cytochrome c with monolayers of phosphatidylethanolamine. *Biochem J*, 113(5), 791-803.
- Rahman, I., and MacNee, W. (2000). Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J*, 16(3), 534-554.
- Rodriguez-Garcia, J. L., Garcia-Nieto, J. C., Ballesta, F., Prieto, E., Villanueva, M. A., and Gallardo, J. (2001). Pulmonary mass and multiple lung nodules mimicking a lung neoplasm as amiodarone-induced pulmonary toxicity. *Eur J Intern Med*, 12(4), 372-376.

- Ruzieh, M., Moroi, M. K., Aboujamous, N. M., Ghahramani, M., Naccarelli, G. V., Mandrola, J., and Foy, A. J. (2019). Meta-Analysis Comparing the Relative Risk of Adverse Events for Amiodarone Versus Placebo. *Am J Cardiol*, 124(12), 1889-1893.
- Sandler, M. (1992). Amiodarone dosage in older patients with atrial fibrillation: an open, multi-centre study. *Curr Med Res Opin*, 13(1), 31-36.
- Saquet, A. A., Streif, J., & Bangerth, F. (2000). Changes in ATP, ADP and pyridine nucleotide levels related to the incidence of physiological disorders in 'Conference' pears and 'Jonagold' apples during controlled atmosphere storage. *The Journal of Horticultural Science and Biotechnology*, 75(2), 243-249.
- Savchuk, H., Bridevaux, P.-O., Fournier, J., and Gobin, N. (2022). Amiodarone: some toxicity considerations. *Revue Medicale Suisse*, 18(768), 247-251.
- Sharaf El-Din, A. A., and Abd Allah, O. M. (2016). Impact of Olmesartan Medoxomil on Amiodarone-Induced Pulmonary Toxicity in Rats: Focus on Transforming Growth Factor-ss1. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 119(1), 58-67.
- Shea, P., Lal, R., Kim, S. S., Schechtman, K., and Ruffy, R. (1986). Flecainide and amiodarone interaction. *J Am Coll Cardiol*, 7(5), 1127-1130.
- Silva Santos, L. F., Stolfo, A., Calloni, C., and Salvador, M. (2017). Catechin and epicatechin reduce mitochondrial dysfunction and oxidative stress induced by amiodarone in human lung fibroblasts. *J Arrhythm*, 33(3), 220-225.
- Sirover, M. A. (1999). New insights into an old protein: the functional diversity of mammalian glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Biochim Biophys Acta*, 1432(2), 159-184.
- Trohman, R. G., Sharma, P. S., McAninch, E. A., and Bianco, A. C. (2019). Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*, 29(5), 285-295.
- Turk, U., Turk, B. G., Yilmaz, S. G., Tuncer, E., Alioglu, E., and Dereli, T. (2015). Amiodarone-induced multiorgan toxicity with ocular findings on confocal microscopy. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 22(2), 258-260.
- Uhal, B. D., Wang, R., Laukka, J., Zhuang, J., Soledad-Conrad, V., and Filippatos, G. (2003). Inhibition of amiodarone-induced lung fibrosis but not alveolitis by angiotensin system antagonists. *Pharmacol Toxicol*, 92(2), 81-87.
- Uhal, B. D., Zhang, H., Abdul-Hafez, A., Shu, R., and Li, X. (2007). Amiodarone induces angiotensinogen gene expression in lung alveolar epithelial cells through activation protein-1. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 100(1), 59-66.
- Unver, E., Tosun, M., Olmez, H., Kuzucu, M., Cimen, F. K., and Suleyman, Z. (2019). The Effect of Taxifolin on Cisplatin-Induced Pulmonary Damage in Rats: A Biochemical and Histopathological Evaluation. *Mediators Inflamm*, 2019, 3740867.
- Valcheva-Kuzmanova, S., Stavreva, G., Dancheva, V., Terziev, L., Atanasova, M., Stoyanova, A., Dimitrova, A., and Shopova, V. (2014). Effect of Aronia

- melanocarpa fruit juice on amiodarone-induced pneumotoxicity in rats. *Pharmacogn Mag*, 10(38), 132-140.
- Valembois, L., Audureau, E., Takeda, A., Jarzebowski, W., Belmin, J., and Lafuente-Lafuente, C. (2019). Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*, 9(9), CD005049.
- Vaughan Williams, E. M. (1984). A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol*, 24(4), 129-147.
- Wang, Y., Branicky, R., Noe, A., and Hekimi, S. (2018). Superoxide dismutases: Dual roles in controlling ROS damage and regulating ROS signaling. *Journal of Cell Biology*, 217(6), 1915-1928.
- Wolkove, N., and Baltzan, M. (2009). Amiodarone pulmonary toxicity. *Can Respir J*, 16(2), 43-48.
- Yi C, J. Y., Shi J, Qu H, Xue S, Duan X, Shi J, Prasad NK. (2010). ATP-regulation of antioxidant properties and phenolics in litchi fruit during browning and pathogen infection process. *Food chemistry*, 118, 42-47.
- You, H. S., Yoon, J. H., Cho, S. B., Choi, Y. D., Kim, Y. H., Choi, W., Kang, H. C., and Choi, S. K. (2022). Amiodarone-Induced Multi-Systemic Toxicity Involving the Liver, Lungs, Thyroid, and Eyes: A Case Report. *Front Cardiovasc Med*, 9, 839441.
- Zaki, M. S. A., El-Kott, A. F., AlGwaiz, H. I. M., Shehata, S. F., Eldeen, M. A., Andarawi, M., Eid, R. A., and Abd-Ella, E. M. (2022). The possible effects of alpha-tocopherol against amiodarone-treated lungs in rats: vimentin detection, lipid peroxidation assay, and histological and ultrastructural evaluations. *Environ Sci Pollut Res Int*, 29(38), 58231-58239.



Ek-1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Onay Formu

Evrak Tarih ve Sayısı: 04.10.2022-204263



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

Sayı : E-85748827-050.01.04-204263
Konu : Etik Kurul Kararı (Prof. Dr. Halis
SÜLEYMAN)

04.10.2022

Sayın Prof.Dr. Halis SÜLEYMAN

Oturum Tarihi
29.09.2022

Oturum Saati
15:00

Oturum Sayısı
2022/09

Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu yukarıda belirtilen tarih ve saatte Kurul Başkanı Prof. Dr. Durdu ALTUNER başkanlığında, kurul üyelerinin katılımıyla toplanarak gündem konuları görüşülmüş ve aşağıdaki karar alınmıştır.

Bilgilerini ve gereğini rica ederim.

Karar 47 Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anadilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Halis SÜLEYMAN'ın "*Adenozin trifosfatın sıçanlarda amiodaron ile indüklenen oksidatif ve inflamatuvar akciğer hasarına etkisi*" başlıklı çalışması ile ilgili 19.09.2022 tarihli başvurusu ve ekleri görüşüldü.

Yapılan görüşmelerden sonra; adı geçen araştırma çalışmasının yürütülmesinin Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi gereği etik kurallarına uygun olduğuna, taahhütname hükümleri gereğince çalışma sonucunun Başkanlığımıza bildirilmesine oy birliğiyle karar verildi.

Prof.Dr. Durdu ALTUNER
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
Başkanı

ÖZ GEÇMİŞ

Enbiya AKSAKAL, **.**.**** tarihinde *****’da doğmuştur. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2000 yılında mezun olarak Tıp Doktoru olmuştur. 2007-2008 yıllarında askerlik görevini İstanbul Haydarpaşa GATA’da Asteğmen/Teğmen olarak yapmıştır. Kamuda çeşitli idari görevler yapmıştır. Birçok bilimsel projede araştırmacı ve yürütücülük görevi yapmıştır. Çeşitli bilimsel ve sosyal derneklerde üye ve yöneticilik yapmıştır. Uluslararası SCI/SCI-E indeksli dergilerde yayınlanmış 200 üzerinde makale ve çok sayıda poster/bildiride katkısı vardır.

