

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA YÜKSEK DOZDA SİTALOPRAM  
İLE OLUŞTURULAN  
KARDİYOVASKÜLER TOKSİK ETKİLERİN  
MEKANİZMASINDA ADENOZİN RESEPTÖRLERİNİN  
VE ENDOJEN ADENOZİNİN ROLÜ**

DR. KUBİLAY ORANSAY

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2009

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**SIÇANLARDA YÜKSEK DOZDA SİTALOPRAM  
İLE OLUŞTURULAN  
KARDİYOVASKÜLER TOKSİK ETKİLERİN  
MEKANİZMASINDA ADENOZİN RESEPTÖRLERİNİN  
VE ENDOJEN ADENOZİNİN ROLÜ**

DR. KUBİLAY ORANSAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. ŞULE KALKAN

(Bu araştırma, TÜBİTAK tarafından SBAG-107S251 nolu proje ile desteklenmiştir.)

Bilim, deneylerin düzenli bir  
şekilde sıralanmasıdır.

*George Henry Lewes*

## ÖNSÖZ

Tüm yaşamım boyunca maddi manevi her türlü destekle beni onurlandıran aileme; annem Emel Oransay'a, babam Ömür Oransay'a ve kardeşim Kamil Oransay'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. İki yıl önce hayatıma girip yaşama sevincim olan ve beni hiçbir konuda yalnız bırakmayıp destekleyen sevgili hayat arkadaşım Fulya Oransay'a çok teşekkür ediyorum.

Farmakoloji asistanlığım boyunca bilimsel düşünce ve uygulama adına öğrendiğim çoğu şeyi borçlu olduğum, samimi, hoşgörülü eğitim anlayışını ilke edinen ve danışman öğretim üyem olmasından her zaman güven, huzur ve mutluluk duyduğum Sayın Doç. Dr. Şule Kalkan'a; hoşgörülü ve disiplinli çalışmanın eğitim hayatıma kazandırdıkları konusunda farkındalığımı artıran Sayın Prof. Dr. Ayşe Gelal'e; başta toksikoloji olmak üzere eğitimime büyük katkıları olan Sayın Prof. Dr. Yeşim Tunçok'a; tez çalışmalarında ve beraber yer aldığımız birçok çalışmada yardımlarını esirgemeyip eğitimime katkı sağlayan, neşeli ve içten duruşuyla çalışma ortamımızı güzelleştiren sevgili Öğr. Gör. Uzm. Dr. Nil Aksay'a; tez çalışmalarındaki yardımları için sevgili Yük. Lis. Öğr. Ecz. Müjgan Büyükdeligöz'e ve abla-kardeş sıcaklığıyla huzur dolu bir asistanlık hayatını borçlu olduğum tüm öğretim üyeleri ve bölüm çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

<b>I.</b>	Tablo, Şekil ve Resim Dizini.....	6-7
<b>II.</b>	Kısaltmalar .....	8
<b>III.</b>	Türkçe Özet.....	9-11
<b>IV.</b>	İngilizce Özet (Summary) .....	12-14
<b>V.</b>	Giriş ve Amaç.....	15-17
<b>VI.</b>	Genel Bilgiler.....	18
	<b>VI.A.</b> Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri.....	18
	<b>VI.B.</b> Sitalopram.....	18-22
	<b>VI.C.</b> Adenozin .....	22-30
<b>VII.</b>	Gereç ve Yöntem.....	31
	<b>VII.A.</b> Deneyde Kullanılan Sıçanlar ve Barınma Koşulları.....	31
	<b>VII.B.</b> Cerrahi İşlemler.....	31
	<b>VII.C.</b> Kardiyak Parametrelerin Kaydedilmesi.....	32
	<b>VII.D.</b> Deneyde Kullanılan İlaçlar.....	33
	<b>VII.E.</b> İlaçların Hazırlanışı.....	33
	<b>VII.F.</b> Deney Protokolleri.....	33
	<b>VII.F.1.</b> Protokol 1 .....	34-40
	<b>VII.F.2.</b> Protokol 2.....	41-45
	<b>VII.G.</b> İstatistiksel Analiz.....	45
<b>VIII.</b>	Bulgular.....	46-63
<b>IX.</b>	Tartışma.....	64-68
<b>X.</b>	Bilgilendirme.....	69
<b>XI.</b>	Kaynaklar.....	70-76

## **I. TABLO, ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ**

### **I.A. TABLO DİZİNİ**

**Tablo 1.** Adenozin reseptörlerinin dağılımı

**Tablo 2.** Adenozin reseptör agonist ve antagonistleri

**Tablo 3.** Farklı dozlarda sitalopramın ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QRS ve QT süreleri üzerine etkisi

**Tablo 4.** Sodyum kromoglikatın kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi

**Tablo 5.** Dekstroz, DPCPX, CSC ve DMSO'yu takiben infüze edilen sitalopramın ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QRS ve QT süreleri üzerine etkisi

**Tablo 6.** Plazma adenozin konsantrasyonları

**Tablo 7.** Deney gruplarında kardiyovasküler parametreler

### **I.B. ŞEKİL DİZİNİ**

**Şekil 1.** Sitalopramın kimyasal yapısı

**Şekil 2.** Adenozinin kimyasal yapısı

**Şekil 3.** Adenozinin sentezi ve metabolizması

**Şekil 4.** Klonlanan adenozin reseptörlerinin gösterilmesi

**Şekil 5.** Adenozin ve G proteinleri ile ilişkisi

**Şekil 6:** Deney Protokolü 1

**Şekil 7:** Deney Protokolü 2

**Şekil 8:** Standart kromotogram

**Şekil 9:** Sıçan plazma örneklerinden elde edilen kromotogram

**Şekil 10.** Kontrol, DPCPX, CSC ve DMSO gruplarının ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri

**Şekil 11.** Kontrol, DPCPX, CSC ve DMSO gruplarının kalp atım hızı üzerine etkileri

**Şekil 12.** Kontrol, DPCPX, CSC ve DMSO gruplarının QT süresi üzerine etkileri

**Şekil 13.** Kontrol, DPCPX, CSC ve DMSO gruplarının QRS süresi üzerine etkileri

**Şekil 14.** Sitalopram, EHNA/NBTI ve EHNA/NBTI+Sitalopram gruplarının ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri

**Şekil 15.** Sitalopram, EHNA/NBTI ve EHNA/NBTI+Sitalopram gruplarının kalp atım hızı üzerine etkileri

**Şekil 16.** Sitalopram, EHNA/NBTI ve EHNA/NBTI+Sitalopram gruplarının QT süresi üzerine etkileri

**Şekil 17.** Sitalopram, EHNA/NBTI ve EHNA/NBTI+Sitalopram gruplarının QRS süresi üzerine etkileri

**Şekil 18.** Deney gruplarında sağkalım oranları

## **I.C. RESİM DİZİNİ**

**Resim 1.** Anestezi altındaki sıçanda arter ve ven kanülasyonu

**Resim 2.** Kayıt işlemlerinin yapıldığı Data Acquisition Sistemi (Powerlab/8SP)

## **II. KISALTMALAR**

- ADA:** Adenozin Deaminaz  
**AMP:** Adenozin Monofosfat  
**ATP:** Adenozin Trifosfat  
**AV:** Atriyoventriküler  
**cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat  
**CSC:** 8-(3-chlorostyryl) caffeine  
**DEÜTF:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**DMSO:** Dimetil Sülfoksit  
**DPCPX:** 8-cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine  
**EDTA:** Etilendiamin Tetraasetik Asit  
**EHNA:** Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine  
**EKG:** Elektrokardiyogram  
**HPLC:** High Pressure Liquid Chromotography  
**KAH:** Kalp Atım Hızı  
**KC:** Karaciğer  
**KOH:** Potasyum Hidroksit  
**MAOI:** Monoamin Oksidaz İnhibitörleri  
**NBTI:** S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine  
**NO:** Nitrik Oksit  
**OAB:** Ortalama Arteriyel Basınç  
**SAB:** Sistolik Arteriyel Basınç  
**SAH:** S-adenozil Homosistein  
**SSRI:** Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörü  
**SSS:** Santral Sinir Sistemi  
**TCA:** Triklorasetik asit  
**TSA:** Trisiklik Antidepresan



### **III. TÜRKÇE ÖZET**

#### **Sıçanlarda yüksek dozda sitalopram ile oluşturulan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında adenozin reseptörlerinin ve endojen adenozinin rolü**

Dr. Kubilay Oransay

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

35340 İnciraltı/İzmir

**Amaç:** Antidepresan ilaçlar tüm dünyada ve ülkemizde en sık rastlanan zehirlenme etkenlerinden biridir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda zehirlenmeye neden olan antidepresanlar içinde selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRI)'nin ikinci sıklıkta yer aldığı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek dozda alındığında rutin kardiyak monitörizasyon gerektiren tek SSRI grubu antidepresanın sitalopram olduğu vurgulanmıştır. Sitalopramın yüksek dozuna maruz kalımda serotonin sendromu, nörotoksisite ve kardiyak toksisite (bradikardi, hipotansiyon, QT ve QRS genişlemesi) görülebileceği bildirilmiştir. Adenozinin kardiyovasküler sistem etkilerini A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> ve A<sub>2b</sub> reseptörleri üzerinden gösterdiği bilinmektedir. Adenozin, A<sub>1</sub> reseptörleri üzerinden, negatif kronotrop, negatif dromotrop ve negatif inotrop etki ile kardiyak depresyon oluşturur. Bu çalışma sitalopram zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında selektif adenozin reseptör antagonistlerinin ve endojen adenozinin etkisinin araştırılması amacıyla planlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız iki protokolden oluşmaktadır. Protokol 1'de sitalopramın kardiyovasküler toksik etki oluşturan dozu 4 mg/kg/dk olarak bulundu (n=18). Sıçanlar 4 gruba randomize edildi. Stabilizasyon sonrasında tüm gruplara sodyum kromoglikat (A<sub>3</sub> reseptör antagonisti, 20 mg/kg, i.v) uygulandı. 1.gruba %5 dekstroz (n=7), 2.gruba DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selektif A<sub>1</sub> reseptör antagonisti, 20 µg/kg/dk, n=7), 3.gruba CSC (8-(3-chlorostyryl) caffeine; selektif A<sub>2a</sub> reseptör antagonisti, 24 µg/kg/dk, n=7), 4.gruba %10 DMSO (n=3) 20 dk. infüzyonla verildi. Takiben her gruba 4 mg/kg/dk sitalopram 60 dk. infüzyonla verildi. Protokol 2'de sıçanlar üç gruba randomize edildi. Grup 1 (kontrol)'e sitalopram verilmeden (4 mg/kg/dk-60 dk, n=8) 1 saat önce %5 dekstroz intraperitoneal (i.p) olarak verildi. Grup 2 (n=8) ve grup 3'e (n=8) ilaç infüzyonuna başlamadan 1 saat önce EHNA (Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine, adenozin deaminaz inhibitörü, 10 mg/kg i.p) ve NBTI (S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine, adenozin transport inhibitörü, 1mg/kg i.p) verildi. Stabilizasyon

periyodunu takiben grup 2'ye %5 dekstroz, grup 3'e sitalopram 60 dk. boyunca infüzyonla verildi. Deneye başlamadan önce ve deney sonunda sıçanlardan kan alınarak plazma adenozin düzeyleri HPLC (high pressure liquid chromatography) ile ölçüldü. Her iki protokolde de ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QRS, QT ve yaşam süreleri kaydedildi. İstatistiksel analizde grup içinde tekrarlayan ölçümlerde ANOVA'yı takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri, gruplararası ANOVA'yı takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri, yaşam analizinde Kaplan-Meier kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmanın birinci kısmında; %5 dekstroz grubunda sitalopram infüzyonu; OAB ve KAH'da 20. dakikadan itibaren anlamlı azalma (OAB için tüm dakikalarda  $p < 0.001$ ; KAH için  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ ; sırasıyla 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalar), QRS ve QT sürelerinde ise 30. dakikadan itibaren anlamlı bir uzama oluşturdu (QRS için  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ , sırasıyla 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda; QT için  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ , sırasıyla 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda). DPCPX grubunda sitalopram infüzyonu; OAB'nda 20. dakikadan itibaren (tüm dakikalarda  $p < 0.001$ ), KAH'da ise 30. dakikadan itibaren ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ , sırasıyla 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda) anlamlı azalma, QRS süresinde 60. dakikada anlamlı uzama ( $p < 0.05$ ) oluştururken, QT süresinde anlamlı değişiklik oluşturmadı ( $p > 0.05$ ). DPCPX grubu %5 dekstroz grubuna göre, QT süresinde sitalopramın oluşturduğu uzamayı 20. dakikadan itibaren anlamlı şekilde engelledi ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$  ve  $p < 0.01$ , sırasıyla 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda). % 5 dekstroz grubu ile karşılaştırıldığında; CSC ve DMSO gruplarında sitalopram infüzyonunun oluşturduğu OAB ve KAH'daki azalma, QRS ve QT süresindeki uzamada anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Gruplarda deney süresince ölüm kaydedilmedi. Çalışmanın ikinci kısmında; sitalopram infüzyonu plazma adenozin düzeyini değiştirmede ( $p > 0.05$ ). EHNA/NBTI verilen gruplarda plazma adenozin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış oluştu ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ; sırasıyla grup 2 ve grup 3). Sitalopram infüzyonu 10. dakikadan itibaren OAB ve KAH'da istatistiksel olarak anlamlı azalma, QRS ve QT süresinde anlamlı uzama oluşturdu ( $p < 0.001$ , tüm dakikalar için). Endojen adenozin etkinliğinin değerlendirildiği EHNA/NBTI verilen grupta; OAB ve KAH'da 30. dakikadan itibaren anlamlı azalma (OAB için  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ , sırasıyla 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda; KAH için  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ , sırasıyla 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda), QRS süresinde ise uzama görüldü (sadece 50. dakikada,  $p < 0.05$ ). EHNA/NBTI verilen gruplarda; sitalopram infüzyonunun oluşturduğu OAB ve KAH'daki azalma (OAB için  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , sırasıyla 10., 20. ve 30. dakikalarda; KAH için  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  ve  $p < 0.001$ , sırasıyla 20., 30., 40. ve 60. dakikalarda), QRS ve QT süresindeki uzama (QRS için 20. dakikadan itibaren  $p < 0.05$ ; QT için  $p < 0.01$  ve  $p < 0.05$ ,

sırasıyla 10. ve 20. dakikalarda) dekstroz infüzyonuna göre istatistiksel olarak daha anlamlı bulundu. Grupların sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmanın ilk kısmında yüksek doz sitalopramın oluşturduğu QT uzaması selektif adenosin A<sub>1</sub> reseptör antagonisti DPCPX tarafından engellendi. Bu sonuç, sitalopram zehirlenmesinde oluşan QT uzamasının mekanizmasında endojen adenosinin ve/veya adenosin A<sub>1</sub> reseptör stimülasyonunun rol oynadığını düşündürmektedir. Çalışmanın ikinci kısmında yüksek doz sitalopram plazma adenosin düzeylerini artırmadı. Yüksek doz sitalopram, EHNA/NBTI'a bağlı artan endojen adenosinin oluşturduğu kardiyovasküler etkileri artırdı. Bu sonuçlar sitalopramın ve adenosinin oluşturduğu kardiyovasküler etkilerde benzer mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Sonuç olarak yüksek doz sitalopram plazma adenosin düzeylerini artırmaksızın, endojen adenosine duyarlılığı artırarak ve/veya direkt adenosin A<sub>1</sub> reseptörlerini stimüle ederek kardiyovasküler toksik etki oluşturabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Adenosin, adenosin reseptör antagonistleri, sitalopram zehirlenmesi, QT uzaması, QRS uzaması ve hipotansiyon.

## **IV. İNGİLİZCE ÖZET (SUMMARY)**

### **The Role of the Adenosine Receptors and Endogenous Adenosine in the Cardiovascular Toxic Effects Induced by the Citalopram Overdose In Rats.**

Kubilay Oransay, MD

Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Pharmacology

35340 İnciraltı/İZMİR

**Objective:** The antidepressant drugs are one of the most common causes of poisonings all over the world. In our country, the selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRI) are the second most frequent reasons of the antidepressant toxicity. It was reported that citalopram is the only SSRI which requires routine cardiac monitoring in overdose. Serotonine syndrome, neurotoxicity and cardiac toxicities (bradycardia, hypotension, QT and QRS prolongations) can be seen with the citalopram overdose. Adenosine shows its well known cardiovascular effects by A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> and A<sub>2b</sub> receptors. Activation of A<sub>1</sub> receptors depresses the heart by negative inotropic, chronotropic and dromotropic effects. The aim of this study is to clarify the role of adenosine receptors and/or endogenous adenosine in the mechanism of the cardiovascular toxic effects induced by citalopram overdose.

**Materials & Methods:** This study consists of two protocols. In the first protocol, the cardiovascular toxic dose of the citalopram was found as 4 mg/kg/min (n=18). The rats were randomized into four groups. After the stabilization period, sodium cromoglycate (A<sub>3</sub> receptor antagonist, 20 mg/kg, i.v) was administered to all groups. 5% dextrose was administered to the first group (n=7), DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selective adenosine A<sub>1</sub> receptor antagonist, 20 µg/kg/dk, n=7) was administered to the second group, CSC (8-(3-chlorostyryl) caffeine; selective adenosine A<sub>2a</sub> receptor antagonist, 24 µg/kg/min, n=7) was administered to the third group and 10% DMSO (n=3) was administered to the fourth group for 20 minutes. Following the infusions, we administered 4 mg/kg/min citalopram for 60 minutes. In the second protocol, the rats were randomized into three groups. 5% dextrose was administered intraperitoneally (i.p) 1 hour before the beginning of the citalopram infusion (4 mg/kg/min, for 60 minutes, n=8). EHNA (Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine, 10 mg/kg, i.p) and NBTI (S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine, 1mg/kg, i.p) were administered 1 hour before the drug infusions. After the stabilization period, 5% dextrose and citalopram was administered for 60 minutes to the

second and the third group, respectively. We collected blood from the rats before and after the experiment to measure the basal plasma adenosine levels by HPLC. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), QT and QRS durations and survival times were recorded during the experiments for both protocols. Statistical analysis of data within groups was evaluated by repeated measures ANOVA followed by Tukey's multiple comparison tests. To analyze the differences among the groups, ANOVA and Tukey's multiple comparison tests were performed. Duration of survival was compared using survival analysis based on the Kaplan Meier procedure. For all studies, p values of  $< 0.05$  were considered to be statistically significant.

**Results:** In the first protocol, the citalopram infusion in the dextrose group, caused a significant decrease in the MAP and HR after the 20th minute (in MAP  $p < 0.001$  for all, in HR  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ; 20th, 30th, 40th, 50th and 60th minutes, respectively) and caused a significant prolongation in the QRS and QT durations after the 30th minute (for QRS duration  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  and  $p < 0.001$ , 30th, 40th, 50th and 60th minutes respectively; for QT duration  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , 30th, 40th, 50th and 60th minutes, respectively). The citalopram infusion in the DPCPX group, caused a significant decrease in the MAP after 20th minute ( $p < 0.001$  for all) and caused a significant decrease in the HR after the 30th minute ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , 30th, 40th, 50th and 60th minutes respectively). It caused also a significant prolongation in the QRS duration at the 60th minute ( $p < 0.05$ ). But it did not cause any significant difference in the QT duration ( $p > 0.05$ ). It was determined that DPCPX infusion significantly prevented the prolongation of the QT duration induced by citalopram after 20th minute when compared to the control group ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ; 20th, 30th, 40th, 50th and 60th minutes, respectively). In the CSC and DMSO groups, there was not any significant change in the decrease of MAP and HR and in the prolongation of the QT and QRS durations induced by citalopram infusion when compared to the dextrose group ( $p > 0.05$ ). All rats completed the experiment alive. In the second protocol, plasma adenosine concentrations did not change significantly after citalopram infusion ( $p > 0.05$ ). In the other two groups pretreated with EHNA/NBTI, plasma adenosine concentrations showed a significant increase at the end of the experiment. ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$  in group 2 and 3, respectively). Citalopram infusion caused a significant decrease in the MAP and HR and caused a significant prolongation in QT and QRS durations after 10th minute ( $p < 0.001$ , for all). In the second group there was a significant decrease in the MAP and HR after 30. minute (for MAP  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , 30th, 40th, 50th and 60th minutes respectively; for HR  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , 30th, 40th, 50th and 60th minutes respectively) and there was a significant

prolongation in the QRS duration only at 50th minute ( $p < 0.05$ ). In the EHNA/NBTI administered group followed by citalopram infusion, the decrease in MAP and HR (for MAP  $p < 0.05$ ,  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , 10th, 20th and 30th minutes respectively; for HR  $p < 0.001$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , 20th, 30th, 40th and 60th minutes respectively) and the prolongation in the QRS and QT durations (for QRS  $p < 0.05$  after 20th minute; for QT  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , 10th and 20th minutes, respectively) were more significant than the EHNA/NBTI administered group followed by dextrose infusion. There was no significant difference in survival rates among the groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** In the first protocol, the prolongation of the QT duration induced by citalopram was prevented by DPCPX (selective adenosine  $A_1$  receptor antagonist) infusion significantly. According to this result, it can be suggested that the endogenous adenosine and/or adenosine  $A_1$  receptor stimulation may be responsible for the QT prolongation induced by citalopram. In the second protocol, the citalopram in overdose did not increase the plasma adenosine concentrations. Citalopram in overdose potentialized the cardiovascular effects induced by the increased endogenous adenosine concentrations after EHNA/NBTI administration. It can be suggested according to these results, adenosine and citalopram use the similar mechanisms in the cardiovascular effects. As a result, citalopram in overdose without any increase in the adenosine plasma concentrations, may cause to cardiovascular toxic effects by increasing the sensitivity to endogenous adenosine and/or direct stimulation of the adenosine  $A_1$  receptors,

**Keywords:** Adenosine, adenosine receptor antagonists, citalopram toxicity, QT prolongation, QRS prolongation and hypotension.

## **V. GİRİŞ ve AMAC**

Antidepresan ilaçlar tüm dünyada ve ülkemizde en sık rastlanan zehirlenme etkenlerinden biridir. Antidepresan ilaçlar; trisiklik antidepresanlar (TSA), atipik antidepresanlar (heterosiklikler), selektif serotonin re-uptake inhibitörleri (SSRİ) ve monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) olmak üzere dört grupta toplanabilir (1). Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliğinin (American Association of Poison Control Centers; AAPCC) 2007 yılında yayımladığı rapora göre; erişkin hastalarda görülen zehirlenme nedenleri arasında antidepresan ilaçlar sekizinci (%4) sıradadır. Ayrıca antidepresan ilaç zehirlenmeleri öldürücü zehirlenmeler arasında üçüncü (% 0.25) sırada yer almaktadır (2). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise zehirlenmeye neden olan antidepresanlar içinde TSA'nın ilk sırada olduğu, SSRİ grubu antidepresanların ise ikinci sıklıkta yer aldığı bildirilmektedir (3).

TSA ilaçlarla zehirlenmelere bağlı morbidite ve mortaliteden kardiyovasküler toksik etkiler sorumlu tutulmaktadır. TSA zehirlenmesi nedeniyle oluşan kardiyak toksik etkiler; kardiyak iletide anormallikler (PR intervalinde uzama, QRS genişlemesi, QTc uzaması), disritmiler (sinüs taşikardisi, atriyoventriküler (AV) blok, torsades de pointes, ventriküler taşikardi, fibrilasyon) ve hipotansiyondur (4-6). Antidepresanlar içinde ikinci sıklıkta zehirlenmeye neden olan SSRİ grubu antidepresanlar ise TSA'lara kıyasla daha az antikolinergik, antihistaminik ve kardiyotoksik yan etkilere sahiptirler ve oldukça güvenlidirler (7,8). Isbister ve arkadaşlarının yaptıkları, SSRİ grubu antidepresanların kardiyotoksik etkilerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, sitalopramın yüksek dozlarda fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertraline göre QT ve QTc intervallerini anlamlı ölçüde uzattığı saptanmıştır. Sitalopram diğer dört SSRİ grubu ilaç ile karşılaştırıldığında yüksek dozda alındığında daha fazla kardiyotoksik etkilidir. Isbister ve arkadaşları yüksek dozda alındığında rutin kardiyak monitörizasyon gerektiren tek SSRİ grubu antidepresanın sitalopram olduğunu vurgulamışlardır (9).

Tedavi dozlarında kullanılan sitalopramın hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, dal blokları ve EKG anormallikleri (özellikle QT uzaması) oluşturabildiği; yüksek dozda alındığında ise serotonin sendromu, nörotoksisite ve kardiyak toksisite (bradikardi, hipotansiyon, QT ve düzeltilmiş QT (QTc) uzaması, QRS genişlemesi) geliştirebileceği bildirilmiştir (10,11). SSRİ grubu ilaçlar yüksek doz alımlarda TSA'lar ile karşılaştırıldığında görece daha tehlikesiz olmasına karşın, sitalopramın yüksek dozlarının tehlikesiz olmadığı, ciddi kardiyotoksik etkilere ve gecikmiş semptomlara yol açabileceği bildirilmektedir (12-15). Yüksek dozda sitalopram

alımını sonrasında hastalarda konvülsiyon, senkop, bradikardi, supraventriküler taşikardi, hipotansiyon, EKG’de QT ve QRS sürelerinde uzamalar, dal blokları gibi klinik bulguların gözlemlendiği bunun yanı sıra ölüm olgularına da rastlandığı bildirilmiştir (13,14,16-26).

Adenozin birçok fizyolojik ve patofizyolojik olayda önemli rol oynayan bir pürin nükleozitidir. Tipik bir hormon ya da nörotransmitter olmayan adenozin, periferik ve santral sinir sisteminde rol oynayan önemli bir nöromodülatördür. Adenozin farmakolojik etkilerini membranda bağlı bulunan ve üç ana gruba ayrılan adenozin  $A_1$ ,  $A_2$  ( $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$ ) ve  $A_3$  reseptörleri üzerinden gösterir. Bilinen kardiyovasküler sistem etkilerini ise  $A_1$ ,  $A_{2a}$  ve  $A_{2b}$  reseptörleri üzerinden gösterir. Adenozin  $A_1$  reseptörleri üzerinden, negatif kronotrop, negatif dromotrop ve negatif inotrop etki ile kardiyak depresyon oluşturur (27). Adenozin  $A_2$  reseptörlerinin aktivasyonu, vasküler düz kas hücrelerinde gevşeme yaparak kan basıncında azalmaya yol açar (28-32). Adenozin  $A_3$  reseptörleri geniş dağılım göstermekte fakat fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Mast hücrelerindeki  $A_3$  reseptörlerinin histamin gibi alerjik mediyatörlerin salınımını uyardığı ve inflamasyonda rol oynadığı belirtilmektedir (33).  $A_3$  reseptörlerinin de periferik vazodilatasyona katkısı vardır.  $A_3$  reseptörlerinin uyarılmasının sıçan ve farelerde mast hücre degranülasyonu sonucu salınan mediyatörlere bağlı hipotansif etki oluşturduğu gösterilmiş, ancak bu etki insanlarda henüz gösterilememiştir (34).

Sıçanlarda in-vivo amitriptilin toksisitesinde adenozin reseptörlerinin rolünün araştırıldığı çalışmamızda, bir TSA olan amitriptilin infüzyonundan sonra verilen selektif adenozin  $A_1$  reseptör antagonisti (DPCPX) ve selektif adenozin  $A_{2a}$  antagonistinin (CSC) amitriptilin zehirlenmesinde oluşan hipotansiyonu ve QRS süresindeki uzamayı düzelttiğini bulduk. Ayrıca amitriptilin infüzyonundan önce verilen adenozin reseptör antagonistleri ile amitriptilin oluşturduğu hipotansiyon ve QRS süresindeki uzamanın önlendiğini gösterdik (35). Her iki deney protokolünde de adenozin antagonistlerinin yaşam süresini uzattığı bulundu. İzole sıçan kalbinde yaptığımız başka bir çalışmamızda ise adenozin  $A_1$  reseptör antagonistinin amitriptilin ile oluşturulan QRS uzamasını düzelttiği gösterilmiştir (36). İzole sıçan aortunda yaptığımız bir diğer çalışmamızda da amitriptilin oluşturduğu vazodilatör ve hipotansif etkinin bir kısmında adenozin  $A_{2a}$  reseptör stimülasyonunun rol oynayabileceği gösterilmiştir (37). Akgün ve arkadaşlarının izole sıçan kalbinde yaptıkları bir çalışmada, beta adrenerjik reseptör blokajına yol açan adenozin  $A_1$  reseptör stimülasyonunun, amitriptiline bağlı QRS uzamasının mekanizmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir (38).



Literatürden elde edilen bilgiler ışığında ve daha önce yaptığımız çalışmalar sonucunda amitriptilin zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksisitenin patofizyolojisinde adenozin reseptörlerinin rol oynayabileceği ve adenozin reseptör antagonistlerinin zehirlenme tedavisinde kullanılabileceği düşünülmektedir. Antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde ikinci sıklıkta rastlanan ilaç grubu SSRI'dır. Akut zehirlenme durumunda rutin kardiyak monitörizasyon gerektiren tek SSRI grubu ilaç olarak belirtilen sitalopramın kardiyovasküler etkilerinin mekanizmasında adenozinin rolünü araştıran bir deneysel çalışmaya rastlanmıştır. İzole kobay atriyumunda yapılan bu çalışmada sitalopramın oluşturduğu negatif inotrop ve kronotrop etki adenozin A<sub>2</sub> reseptör antagonisti tarafından önlenemezken, spesifik adenozin A<sub>1</sub> reseptör antagonisti ve non-selektif adenozin A<sub>1</sub>/A<sub>2a</sub> antagonisti tarafından anlamlı bir şekilde engellenmiştir (39). Sitalopramın negatif inotrop ve kronotrop etkisinin, adenozin re-uptake'ini engellemesiyle veya A<sub>1</sub> reseptörlerini aktive etmesiyle açıklanabileceği belirtilmiş ancak net bir sonuca ulaşamamıştır.

Bu çalışma, sıçanlarda yüksek dozda sitalopram ile oluşturulan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında adenozin reseptörlerinin ve endojen adenozinin rolünün daha net olarak aydınlatılması amacıyla planlanmıştır.

## VI. GENEL BİLGİLER

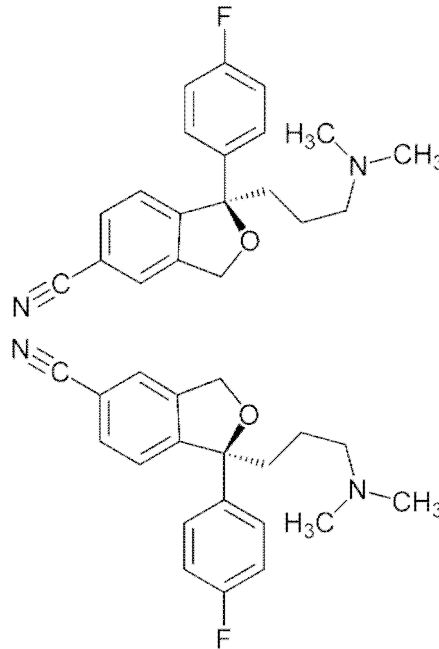
### VI. A. Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri

#### VI. A. 1. Genel Özellikler:

Trisiklik antidepresanların 1957’de kullanıma girmesinden sonra, hemen hemen benzer klinik sonuçlar veren ve daha az yan etki profiline sahip olan selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRİ) antidepresanlar 1980’lerde kullanıma girmiştir. Depresyon tedavisinin yanı sıra, anksiyete, panik bozuklukları, psikoz, obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik durumların tedavisinde de tercih edilebilen ajanlardır. Sitalopram, SSRİ grubu antidepresanlar arasında yer almaktadır ve bu grup içerisinde serotonin re-uptake’ine en selektif olmasıyla ayrılır (40).

#### VI. B. 1. Sitalopramın Kimyasal Yapısı

Sitalopram (1-[3-(dimetilaminopropil)-1-(4-florofenil)-1,3-dihidroizo-benzo-furan-5-karbonitril]) şiral molekül yapısında (ayna görüntüsü kendisi ile üst üste çakışmayan molekül) bir merkeze sahip olan, tersiyer aminoasid yan zinciri bulunan fitalen derivesi, oldukça lipofilik bir moleküldür.



Şekil 1. Sitalopramın kimyasal yapısı

## VI. B. 2. Sitalopramın Farmakolojik Özellikleri

### VI. B. 2. a. Farmakodinamik özellikler:

Sitalopram, santral sinir sisteminde (SSS) diğer nörotransmitter sistemlerine pek dokunmadan serotonin gerilimini engelleyerek serotoninergik aktivitenin artmasına yol açar. Yapılan in-vivo ve in-vitro çalışmalar, sitalopramın serotonin gerilim inhibisyonunun, noradrenalin ve dopamin geri alım inhibisyon özelliklerine göre sırasıyla 3400 ve 22000 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu durum sitalopramı, serotonin re-uptake'i açısından oldukça selektif bir ajan yapmaktadır (41).

### VI. B. 2. b. Farmakokinetik Özellikler:

**Emilim:** Sitalopram hızlı bir şekilde emilir. Pik plazma seviyesine yaklaşık 4. saatte ulaşır. Sistemik biyoyararlanımı %80'dir. Besinlerle etkileşimi yoktur (42,43).

**Dağılım:** Sitalopram %80 oranında proteinlere bağlanır. Oldukça lipofilik bir ajan olup sanal dağılım hacmi 12-15 L/kg'dır (43).

**Metabolizma:** Karaciğerde (KC) başlıca N-demetilasyon, deaminasyon ve N- oksidasyon ile metabolize edilir. Yıkımında görevli başlıca KC enzimleri CYP3A4 ve CYP2C19'dur. Yapılan in-vitro çalışmalar ile sitalopramın CYP2D6 enzim aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Sitalopram, KC'de üç aktif ve bir inaktif metabolite parçalanır; Desmetilsitalopram (başlıca metabolit, aktif), didesmetilsitalopram (aktif), sitalopram-N-oksit (aktif) ve bir propiyonik asit türevi (inaktif). Aktif olan her 3 metabolit de birer serotonin re-uptake inhibitörü olarak görev yaparlar. Fakat sitaloprama göre daha az selektif ve daha az potentsirler. Ayrıca sitaloprama kıyasla plazmada daha düşük konsantrasyonlarda bulunurlar. Yapılan bazı hayvan çalışmalarında metabolitlerin serebrospinal sıvıya geçişlerinin sitalopram kadar iyi olmadığı ve klinik antidepresan etkilerin metabolitlerinden ziyade başlıca sitaloprama bağlı olduğu bildirilmiştir. Sitalopramın yarılanma ömrü yaklaşık 33-37 saattir. Yaşlı hastalarda yarılanma ömrü %30-50 artış gösterirken, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü ikiye katlanmaktadır (43-45).

**Atılım:** Sitalopramın yaklaşık %12'si idrarla değişmeden atılmaktadır. %10'u feçesle uzaklaştırılır. Hepatik klerensi yaklaşık 0.35 L/dakika, renal klerensi yaklaşık 0.068 L/dakika'dır (44).

### **VI. B. 3. Sitalopramın toksik dozu**

Genel olarak SSRİ grubu antidepresanların kullanımı güvenli olarak değerlendirilmektedir. Buna karşın sitalopramın yüksek dozlarının tehlikesiz olmadığı, ciddi kardiyotoksik etkilere ve gecikmiş semptomlara yol açabileceği bildirilmektedir. İsbister ve arkadaşları yüksek doz alımlarında rutin kardiyak monitorizasyon gerektiren tek SSRİ grubu antidepresanın sitalopram olduğunu vurgulamışlardır (9). 600 mg ve altında alınan sitalopram dozlarında hafif klinik bulgular ortaya çıktığı bildirilirken, bu dozun üzerinde alımlarında kardiyak bulguların (taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, EKG anomalileri, vb) ve nörolojik bulguların (senkop, konvülsiyon, vb) ortaya çıkma riski artmaktadır. 1997 yılında bildirilen bir olgu serisinde, 600-5200 mg arasında alınan beş sitalopram olgusunun dördünde nöbet tablosu geliştiği, ayrıca olguların hepsinde sinüs taşikardisi, QT uzaması ve inferolateral repolarizasyon bozuklukları ortaya çıktığı bildirilmiştir (15). Literatürde 840 mg sitalopram (beraberinde diazepam alım öyküsü var) alan 53 yaşında bir bayan hastanın ve 2880 mg alan (beraberinde ilaç alım öyküsü yok) bir bayan hastanın öldüğü bildirilmiştir (12, 26).

### **VI. B. 4. Sitalopramın toksik etki mekanizması**

Yapılan birçok in-vivo ve in-vitro çalışmada, sitalopramın serotonin re-uptake inhibitörü olduğu doğrulanmıştır. Sitalopramın, serotonin re-uptake'ine seçiciliği, fluoksetin, paroksetin ve trisiklik gibi diğer antidepresanlardan fazladır. Sitalopram, monoamin oksidazı inhibe etmez. Muskarinik asetilkolin reseptörlerine ise düşük affinitesi vardır. Bunun yanı sıra alfa veya beta adrenerjik reseptörlerine, dopamin D<sub>1</sub> veya D<sub>2</sub> reseptörlerine, histamin reseptörlerine, 5HT<sub>1A</sub> veya 5HT<sub>1B</sub> reseptörlerine, gaba amino bütirik asit reseptörlerine, opioid veya benzodiazepin reseptörlerine ise affinitesi gösterilememiştir. Bu reseptörler üzerinde etkisinin olmaması/minimum olması, genellikle gözlenen ağız kuruluğu, mesane ve barsak bozuklukları, bulanık görme, sedasyon, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkilerin sitalopram uygulaması sırasında gözlenmemesini veya çok az gözlenmesini açıklayabilir (46).

### **VI. B. 5. Sitalopram zehirlenmesinde klinik belirti ve bulgular**

*Kardiyovasküler Sistem Etkileri:* Sitalopramın yüksek dozlarında, QT ve QRS uzamasını içeren EKG değişiklikleri, hipotansiyon, bradikardi, taşiaritmiler ve torsades de pointes gibi klinik bulgular görülebilir (15).

*Santral Sinir Sistemi Etkileri:* Sitalopram zehirlenmelerinde; başağrısı, uykusuzluk, tremor, baş dönmesi, yorgunluk, sedasyon, senkop, nöbet, serotonin sendromu, ve nöroleptik malign sendrom gibi klinik bulgular görülebilir (44). Serotonin sendromu, konfüzyon, hipomani, huzursuzluk, miyoklonus, hiperrefleksi, diaforez, üşüme, titreme, inkoordinasyon ve hipertermi ile karakterizedir. Bu reaksiyon genellikle monoamin oksidaz (MAO) inhibitörü kullanan bir hastanın SSRİ almasıyla ortaya çıkar. MAO inhibitörlerinin ve SSRİ grubu ilaçların uzun etkili olmaları nedeniyle ilaçlardan biri kesilse bile bu reaksiyon günler ve haftalar boyu sürebilir. Bu sendrom ayrıca SSRİ doz aşımalarında (beraberinde MAO inhibitörü olmaksızın) da görülebilir (47).

*Diğer Sistem Etkileri:* Sitalopram toksik etkilerini genellikle, kardiyovasküler ve/veya merkezi sinir sistemi üzerinden gösterir. Bununla birlikte, bulantı, kusma, karın ağrısı, iştah kaybı gibi gastrointestinal sistem etkileri; karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluklar; asid-baz dengesi bozuklukları; sıvı elektrolit dengesi bozuklukları gibi çeşitli klinik bulgularla da toksik etkilerini gösterebilmektedir (48).

#### **VI. B. 6. Sitalopram zehirlenmesinde tanı**

Tanı, öykü ve klinik bulgular göz önüne alınarak konulur. Depresyon öyküsü olup letarji, koma ve konvülsiyon gelişen hastalarda antidepresan ilaçlarla zehirlenme düşünülür. Serum ve idrarda ilaç düzeylerinin ölçülmesi zor olup tedavinin düzenlenmesine katkısı yoktur.

#### **VI. B. 7. Sitalopram zehirlenmesinde genel tedavi yaklaşımı**

##### **VI. B. 7. a. Acil ve destek tedavi**

Sitalopram yüksek doz alımlarına bağlı olarak acil servise başvuran hastalarda, öncelikle havayolu, solunum ve dolaşımın (A,B,C) değerlendirilmesi gerekmektedir.

##### **VI. B. 7. b. Dekontaminasyon**

*Mide yıkaması:* İlk 1 saat içerisinde orogastrik tüp ile, bilinci kapalı ve nöbet geçiren hastalarda solunum yolunu kontrol altına alarak midenin yıkanması önerilmektedir.

*Aktif kömür:* Sitalopram yüksek dozda alındığında, ilk 2 saat içerisinde ağız yoluyla 1 g/kg aktif kömür uygulaması önerilmektedir. Antikolinergik özellikleri olmadığı için tedavide tekrarlayan doz aktif kömürün yeri yoktur.

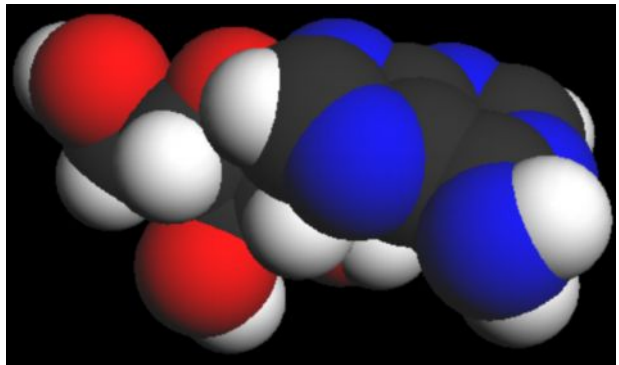
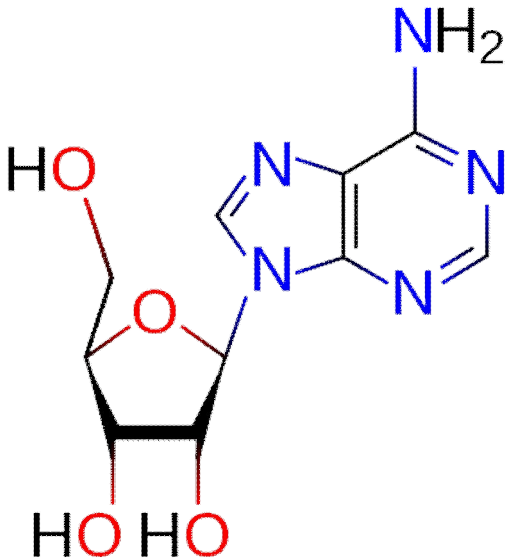
*Eliminasyonu artırıcı yöntemler:* Sitalopram, proteinlere yüksek oranda bağlandığı (%80) ve sanal dağılım hacmi de yüksek (12-15 L/kg) olduğu için, zehirlenme tedavisinde hemodiyaliz, hemoperfüzyon veya zorlu diürezin yeri yoktur (47,48).

#### VI. B. 7. c. Özgül Antidot ve İlaçlar

Sitalopram zehirlenmelerinde önerilen herhangi bir antidot tedavisi yoktur. Hastaya, gelişebilecek klinik bulgularına yönelik semptomatik, destek tedavisi şeklinde yaklaşılır. Serotonin sendromu gelişirse, serotonin antagonisti etkileri bulunan siproheptadin ya da metiserjid yararlı olabilir. Siproheptadin ağız yoluyla yetişkinde 4-8 mg 1-4 saatte bir, çocukta 0,25 mg/kg/gün bölünmüş dozlarda 6 saatte bir verilir (47,48).

#### VI. C. ADENOZİN

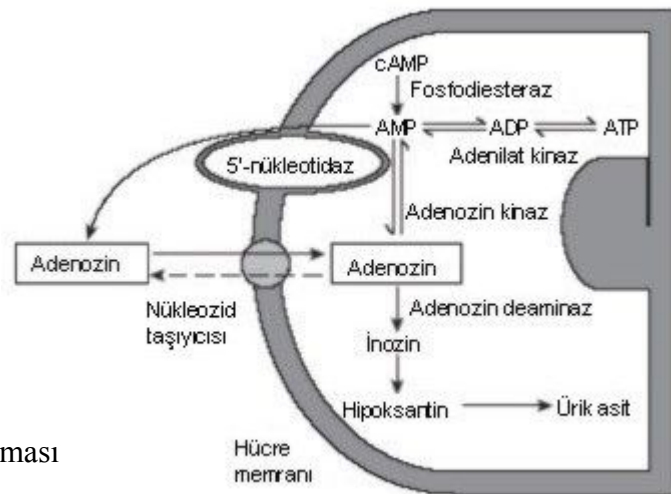
Adenozin, pürin bazlarından biri olan adenine, bir pentoz olan riboz halkasının eklenmesiyle oluşan bir nükleoziddir (Şekil 2; 49). Hücre içinde ve dışında devamlı sentezlenen ve kullanılan adenozinin çeşitli fizyolojik olaylarda rolü olduğu ilk defa 1929 yılında ortaya atılmış (50), fakat bu etkilerini kendine özgü reseptörler aracılığı ile oluşturduğu ise ancak 1974'de anlaşılabilmiştir (51). İskemi, hipoksi, travma, stres, nöbet, ağrı ve inflamasyon gibi durumlarda üretimi artan adenozinin, santral sinir sistemi (SSS), periferik doku ve organlarda çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik olayların gelişiminde rolü vardır (52).



Şekil 2. Adenozinin kimyasal yapısı

## VI. C. 1. Adenozinin sentezi, salınımları ve metabolizması

En önemli adenozin kaynağı hücre içinde devamlı kullanılan adenozin trifosfat (ATP) ve siklik adenozin monofosfat (cAMP)'dir (53). Bu iki nükleotid hücre içinde önce adenozin monofosfat (AMP)'a yıkılır ve oluşan AMP hücresel 5'-nükleotidaz enziminin katalizlediği biyokimyasal bir reaksiyon ile adenozine çevrilir. Organizmada diğer önemli bir adenozin kaynağı da katekolaminlerin ve histaminin katabolizması sırasında ortaya çıkan ve adenozine hidrolize edilebilen S-adenozil homosisteindir (SAH). Normoksik ortamlarda, adenozinin büyük bir kısmı SAH yolağından elde edilir. Hipoksik durumlarda ise asıl yolak ATP yolağıdır (Şekil 3; 54,55). Hücre dışında üretilen adenozinin de en önemli kaynağı ATP'dir. ATP presinaptik sinir uçlarındaki veziküllerde dopamin, asetilkolin, serotonin ve norepinefrin gibi nörotransmitterler ile birlikte bulunur ve bu nörotransmitterler salıverilirken hücre dışına çıkar. Hücre dışında önce AMP'ye sonra da ekto-5'-nükleotidaz enzimi aracılığı ile adenozine çevrilir (56). Üretilen ve salıverilen adenozin iki mekanizma ile dokulardan uzaklaştırılır. Birinci mekanizma pürinerjik sinir ucunda nükleozit taşıyıcı sistemleri tarafından geri alınarak tekrar ATP sentezinde kullanılmasıdır. Bu taşıyıcı sistemlerin, dipiridamol gibi blokörler tarafından inhibe edilmesi adenozinin etkilerinde artışa yol açar. Diğer mekanizma ise enzimatik yıkımdır. Burada iki enzim rol oynar. Bunlar sadece hücre içinde bulunan adenozin kinaz ile hücrenin hem içinde ve hem de dışında bulunan adenozin deaminaz'dır. Fizyolojik koşullar altında adenozin hücre içine geri alınır ve hücre içi adenozinle birlikte adenozin kinaz tarafından AMP'ye fosforillenir. Hipoksi ve iskemi gibi patolojik koşullarda ise, muhtemelen adenozin taşıyıcılarının işlev görememesi ve adenozin kinaz aktivitesinin baskılanması nedeniyle adenozin deaminaz aktivitesi önem kazanmaktadır (57-59).



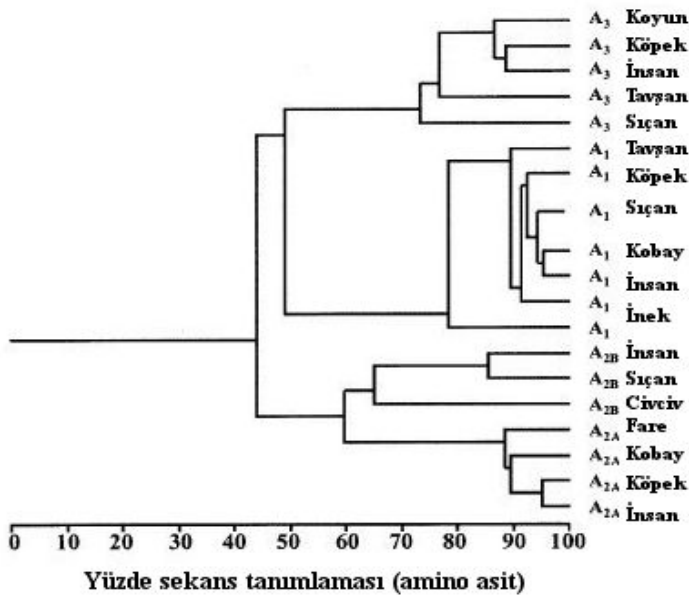
Şekil 3. Adenozinin sentezi ve metabolizması

## VI. C. 2. Adenozin reseptörlerinin sınıflandırılması, yapısı ve tür dağılımı

Pürinler ile onların nükleozit ve nükleotid formları, hücre içi ve hücreler arasındaki iletişime önemli katkı sağlarlar. Bu iletişim, hücre yüzeyinde yerleşmiş reseptörler aracılığı ile gerçekleşir. Pürinerjik reseptör (pürinoseptör) ailesi beş alt gruba ayrılmıştır: a) adenin reseptör grubu, b) yapısal (metabotropik) nükleotid (P2Y) reseptörler, c) iyonotropik nükleotid (P2X) reseptörler, d) dinükleotid reseptörler ve e) adenozin reseptörleri (60).

Adenozin, bilinen farmakolojik etkilerini  $A_1$ ,  $A_{2a}$ ,  $A_{2b}$  ve  $A_3$  olmak üzere dört grup reseptörü üzerinden gösterir. Adenozin reseptörlerinin tümü, plazma membranı yerleşimli, G proteini ile ilişkili yedi transmembranal segmentli reseptörlerdir (52).

Adenozin reseptörlerinin dördü de sıçan, fare ve insanda klonlanmış olup, adenozin  $A_1$  reseptörleri, köpek, inek, tavşan, kobay, civcivde; adenozin  $A_{2a}$  reseptörleri, köpek ve kobayda, adenozin  $A_{2b}$  reseptörleri, civcivde; adenozin  $A_3$  reseptörleri köpek, koyun, tavşan ve civcivde klonlanmıştır (Şekil 4; 61).



Şekil 4. Klonlanan adenozin reseptörlerinin gösterilmesi



### VI. C. 3. Adenozin reseptörlerinin dağılımı

Adenozin reseptörleri, reseptörlerin ligandlara bağlanma güçleri, verdikleri yanıtlar ve metilksantinler ile antagonize olmalarına göre adenozin A<sub>1</sub> ve A<sub>2</sub> reseptörleri olarak sınıflandırılmışlardır. Adenozin A<sub>1</sub> ve A<sub>2a</sub> reseptörleri, radyoligand bağlama yöntemi ile reseptörler saflaştırılarak tanımlanmıştır. Adenozin A<sub>2b</sub> ve A<sub>3</sub> reseptörleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır (Tablo 1; 61-63).

**Tablo 1.** Adenozin reseptörlerinin dağılımı

Reseptör Tipi	Dağılımı
A <sub>1</sub>	Beyin (korteks, serebellum, n. caudatus, putamen), omurilik, epididimis, vas deferens, testis, yağ dokusu, mide, dalak, hipofiz, böbrek üstü bezi, atriyum, kalp, aort, böbrek, karaciğer, göz, mesane
A <sub>2a</sub>	Striatum, n. accumbens, olfaktor tuberkül, globus pallidum, hipokampus, serebral korteks, kalp, aort, dalak, akciğer, karaciğer, retina, uterus, deri, mesane, iskelet kası, timus, vas deferens, özofagus, trakea
A <sub>2b</sub>	Beyin, omurilik, kalp, akciğer, dalak, karaciğer, böbrek, uterus, çekum, kalın barsak, mesane, hipofiz, göz, deri
A <sub>3</sub>	Striatum, n. accumbens, hipokampus, serebral korteks, serebellum, amigdala, hipotalamus, talamus, kalp, aort, dalak, akciğer, karaciğer, uterus, mesane, mide, jejunum, proksimal kolon, böbrek, göz, testis

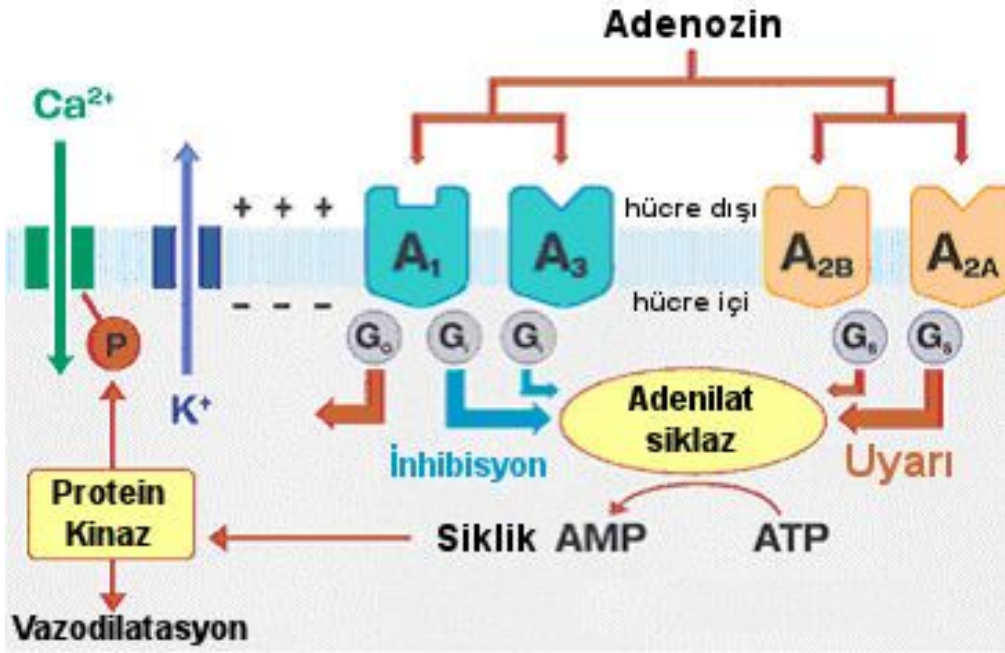
Adenozin reseptörleri, özgül agonistleri ile uyarılır ve antagonistleri ile inhibe edilir.  
(Tablo 2; 64).

**Tablo 2.** Adenozin reseptör agonist ve antagonistleri.

Adenozin reseptörleri	Reseptör Agonistleri		Reseptör Antagonistleri	
<b>A<sub>1</sub></b>	CPA	CCPA	DPCPX	WRC-0571
	S(-)-ENBA	ADAC	BG9719	BG9928
	AMP579	GR79236	FK453	FR194921
	NNC-21-0136	CVT-510	KW3902	
	SDZWAG994	Seloadenoson		
<b>A<sub>2a</sub></b>	NECA	CGS21680	KW6002	CSC
	DPMA	Binodenason	SCH58261	SCH442416
	ATL-146e	CV-3146	ZM2441,385	VER6947
			VER7835	
<b>A<sub>2b</sub></b>	LUF5835		MRS1754	MRE2029-F20
			OSIP-339391	
<b>A<sub>3</sub></b>	IB-MECA	CI-IB-MECA	OT-7999	MRS1292
	LJ568	CP-608039	PSB-11	MRS3777
	MRS3558	MRS1898	MRS1334	MRE3008-F20
			MRS1220	MRS1523

#### VI. C. 4. Adenozinin etki mekanizması

Adenozin, etkilerini hücre yüzeyinde bulunan dört tip reseptörü üzerinden gösterir. Adenozin A<sub>1</sub> reseptörleri, G<sub>i/o</sub>; adenozin A<sub>2a</sub> ve A<sub>2b</sub> reseptörleri, G<sub>s</sub>; adenozin A<sub>3</sub> reseptörleri ise G<sub>i/q</sub> proteinleri aracılığı ile efektör makromolekülleri etkilerler. Adenozin A<sub>1</sub> reseptörlerinin uyarılması ile adenilat siklaz inhibisyonu, K<sub>ATP</sub> kanallarının aktivasyonu, N, P ve Q tipi kalsiyum kanallarının inaktivasyonu, fosfolipaz C aktivasyonu; adenozin A<sub>2a</sub> ve A<sub>2b</sub> reseptörlerinin uyarılması ile adenilat siklaz aktivasyonu, N tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonu; adenozin A<sub>3</sub> reseptörlerinin uyarılması ile adenilat siklaz inhibisyonu, fosfolipaz C/D aktivasyonu gerçekleşir (Şekil 5; 65-67).



Şekil 5. Adenozin ve G proteinleri ile ilişkisi

#### VI. C. 5. Adenozinin kardiyovasküler sistemdeki rolü

Adenozin aracılı elektrofizyolojik etkilere ilişkin bilgilerin çoğu, sıçan kalpleriyle yapılan in-vitro çalışmalar sonucunda elde edilmiştir. Adenozin, güçlü bir vazodilatör ve kalp fonksiyonlarında önemli rolü olan bir düzenleyicidir. Kalpte adenozin A<sub>1</sub> reseptörleri, miyositlerde ve damar düz kaslarında, adenozin A<sub>2</sub> reseptörleri ise endotel ve damar düz kasında bulunur (68). Adenozin A<sub>1</sub> reseptörlerinin uyarılması kalpte, negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkiler

yapar, beta adrenerjik reseptör uyarılmasının kalp üzerindeki pozitif inotrop etkilerini hafifletir. Bu reseptör alt tipinin uyarılması, kalpte iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı koruyucudur (69,70). Adenozin  $A_{2a}$  reseptörleri, memelilerde, adenozin  $A_1$  reseptörleri üzerinden oluşan antiadrenerjik etkileri azaltmaktadır (69-71).

Adenozin  $A_{2a}$  reseptörlerinin sıçan aortasında ve sıgır koroner arterinde vazodilatasyona aracılık ettiği (72), adenozin  $A_2$  özellikle de  $A_{2a}$  reseptörlerinin uyarılmasının venöz direnci azaltarak koroner kan akımını artırdığı bildirilmektedir (66). Adenozin  $A_{2a}$  reseptörlerinin insan ve domuz arteriyel endotel hücrelerinden NO salınımını artırdığı, adenozin  $A_1$  reseptörlerinin ise salınımını azalttığı gösterilmiştir (73). Adenozin  $A_{2b}$  reseptörlerinin, kobay aortasında (74), insanda koroner arterde vazodilatasyona aracılık ettiği bildirilmiştir (75).

Adenozin  $A_3$  reseptör agonistlerinin tavşanlarda iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ancak sıçan kalbinde ventrikül kasında yer aldığına ilişkin veri bulunmamaktadır. Adenozin  $A_3$  reseptör agonistlerinin sıçan ve farelerde mast hücre degranülasyonu ile hipotansiyona neden olduğu bildirilmektedir (71).

#### **VI. C. 5. a. Sinüs Dügümü Üzerindeki Etkileri**

Adenozin, intakt ve izole preperatlarda sinüs nodu aktivitesini direkt inhibe eder. Bu etkileri adenozin- $K_{ACh}$  efektör sistemi ile ilgilidir. Dışa  $K_{ACh}$  akımının aktive edilmesi, aksiyon potansiyeli süresini kısaltır ve istirahat membran potansiyelini hiperpolarize duruma getirir. Bu durum ise sinüs atım hızının yavaşlamasına yol açar. Bazal koşullarda adenozinin  $I_{Ca}$  ve pacemaker akımı üzerinde bir etkisi yoktur. Fakat isoproterenol ile karşılaşıldığında, adenozin  $I_{Ca}$  ve pacemaker akımını azaltıcı etki gösterir (76).

#### **VI. C. 5. b. Atriyoventriküler Dügüm Üzerindeki Etkileri**

Adenozinin, atriyoventriküler iletideki rolü ilk defa 1929'da hayvan çalışmalarında, 1930'da ise insan çalışmalarında gösterilmiştir. Adenozinin, atriyoventriküler nodal hücrelerdeki depresan etkisi kendisini A-H intervalinde (atriyoventriküler nodu içeren, üst atriyoventriküler bileşke ileti zamanı) uzama şeklinde gösterir. Yapılan bir çalışmada, adenozin injeksiyonundan sonra A-H aralığında uzama, buna karşın H-V aralığında (His hüzmeleri-ventrikül miyokardiyumu ileti zamanı) değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Buradan yola çıkılarak, adenozinin etkilerini atriyoventriküler bileşkenin üst kısmında gösterdiği düşünülmüştür (77).

### **VI. C. 5. c. His-Purkinje Sistemi Üzerindeki Etkileri**

Bazal koşullarda adenzinin his purkinje sistemi üzerindeki etkileri minimaldir. Hem hayvan (77) hem de insan çalışmlarında, adenzinin yüksek dozlarında bile H-V aralığının uzamadığı gösterilmiştir (78).

### **VI. C. 5. d. Atriyum Üzerindeki Etkileri**

Adenzin, atriyal miyokardiyumda negatif inotrop bir etki oluşturur. Bu etki için 2 ayrı mekanizma söz konusudur. Bazal koşullarda adenzin, atriyumda aksiyon potansiyeli süresini ve atriyumun kasılabilirliğini azaltır. Bu durum  $K_{A_{ch}}$  kanalı efektör sistemi ile ilişkilidir ve direkt bir etkidir. Diğer yandan, adrenerjik uyarım sonrasında adenzin, katekolaminlerin kasıcı özelliğini azaltır ve cAMP birikimini önler. Bu etkisini de katekolamin aracılı dışarı  $I_K^+$  ve içeri  $I_{Ca^{++}}$  akımlarını inhibe ederek gösterir. Bu ise indirekt bir etkidir (79).

### **VI. C. 5. e. Ventrikül Üzerindeki Etkileri**

Ventriküler miyokardiyum, adenzinin etkilerine, sadece ortamda artmış adrenerjik uyarım varsa duyarlıdır. Adrenerjik uyarımın olduğu durumlarda adenzin, cAMP birikimini, aksiyon potansiyeli uzamasını ve kasılma gücü artışını engeller. Bazal koşullarda ise adenzinin ventrikül miyokardiyumuna etkisi minimaldir. Bu durum ventrikül miyokardiyumunda  $K_{A_{ch}}$  kanallarının yokluğuyla açıklanabilir (80).

### **VI. C. 6. Adenzin reseptörleri üzerinden gelişen diğer etkiler**

Adenzin  $A_1$  reseptörleri, MSS'de adenzinin sedatif, anksiyolitik, lokomotor depresan etkisine aracılık eder. Ayrıca, böbrek aferent arterinde kasılma ve renin salınımının inhibisyonu da adenzin  $A_1$  reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir (65,81). Adenzin  $A_{2a}$  reseptörlerinin, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (82). Adenzin  $A_{2b}$  reseptörlerinin, sıçan böbrek arterinde vazodilatasyona aracılık ettiği, alerjik ve inflamatuvar hastalıkların oluşumunda rol oynadığına ilişkin yayınlar bulunmaktadır (83). Adenzin  $A_3$  reseptörleri de, mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur (62).

### **VI. C. 7. Adenzinin klinikte kullanımı**

**VI. C. 7. a. Supraventriküler aritmi tedavisi:** Adenzin, supraventriküler taşikardilerin tedavisinde atriyoventriküler (A-V) iletiyi yavaşlatarak, kardiyak ritmi sinüs ritmine döndürmede; etkisinin erken başlaması, kısa sürmesi ve kan basıncı üzerine etkisinin belirgin olmaması nedeniyle güvenli bir antiaritmiktir (84).

**VI. C. 7. b. Talyum 201 sintigrafisi ile miyokardın görüntülenmesi:** Etkililiği, güvenilirliği ve doğruluğu yapılmış olan çalışmalarla kanıtlanmıştır (85).

**VI. C. 7. c.** Anestezi sırasında kontrollü hipotansiyon oluşturmak amacıyla (1).

**VI. C. 7. d. Araştırma aşamasındaki kullanımı:** Kardiyovasküler hastalıklar ( $A_1$  ve  $A_2$ ), ağrı ( $A_1$ ), yara iyileşmesi ( $A_{2a}$ ), diyabetik ayak ülserleri ( $A_{2a}$ ), kolorektal kanser ( $A_3$ ) ve romatoid artrit ( $A_3$ ) tedavisinde kullanımı araştırma aşamasındadır (86,87).

## **VII. GEREÇ ve YÖNTEM**

Randomize, kontrollü deneysel bir araştırma olan çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı (Protokol no: 55/2007) alındıktan sonra başlandı ve çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

### **VII. A. Deneyde Kullanılan Sıçanlar ve Barınma Koşulları**

Bu deneysel çalışmada, ağırlıkları 250-280 g arasında değişen, 77 adet Wistar albino erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde DEÜTF Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı sıçan barınma odasında standart yem ve su ile beslendi. Koşulları standart hale getirmek amacıyla, sıçanlar deney öncesinde 12 saat aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

### **VII. B. Cerrahi İşlemler**

Deney günü sıçanlara üretan /  $\alpha$ -kloraloz (500mg/kg / 50mg/kg) ile intraperitoneal (i.p.) olarak anestezi verildi. Kan basıncı ölçümü için sağ karotis arteri heparinize serum fizyolojik (100 ünite / ml) içeren polietilen kanül [PE 50 OD mm (in.) .97 (.038) ID mm (in.) .58 (.023)] aracılığı ile kanüle edildi. İlaç infüzyonu için sol eksternal juguler ven ve sol femoral ven kanüle edildi. Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra 15 dk sıçanların stabilizasyonu için beklendi. Deney boyunca bir masa lambası yardımı ile sıçanların vücut ısısı 37°C'de tutuldu. İnfüzyon şeklinde uygulanan tüm ilaçlar, 0.05 ml/kg/dk hızında olacak şekilde verildi. İlaç infüzyonları için infüzyon pompası kullanıldı (Braun, Perfusor Compact S, Germany). Stabilizasyon sonrası sistolik arteriyel kan basıncı (SAB) 100 mmHg'nın altında olan sıçanlar deneye alınmadı.



**Resim 1.** Anestezi altındaki sıçanda arter ve ven kanülasyonu

### VII. C. Kardiyak Parametrelerin Kaydedilmesi

Ortalama arteriyel kan basıncı (OAB) bir basınç transdüseri kullanılarak kaydedildi (MLT844 Physiological Pressure Transducer, Interlab LTD, Istanbul, Turkey). OAB, kalp atım hızı (KAH), elektrokardiyogram (EKG) ve yaşam süreleri Data Acquisition Sistem (Powerlab/8SP Data Acquisition System, AD Instruments, United Kingdom) ile kaydedildi. OAB, KAH ve EKG (QRS ve QT süreleri) her bir sıçan için 60 dakika boyunca kaydedildi.



**Resim 2.** Kayıt işlemlerinin yapıldığı Data Acquisition Sistemi (Powerlab/8SP)



## VII. D. Deneyde Kullanılan İlaçlar

- Sitalopram: Selektif serotonin re-uptake inhibitörü (Fako Aktavis İlaç firması, İstanbul, Türkiye)
- Üretan,  $\alpha$ -kloraloz: (Sigma Kimyasal, St. Louis, MO, USA).
- DPCPX: 8-cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selektif adenzin A<sub>1</sub> reseptör antagonisti (Sigma Kimyasal, St. Louis, MO, USA).
- CSC: 8-(3-chlorostyryl) caffeine; selektif adenzin A<sub>2a</sub> reseptör antagonisti (Sigma Kimyasal St. Louis, MO, USA).
- Sodyum kromoglikat: Mast hücre stabilizatörü (Sigma Kimyasal (St. Louis, MO, USA).
- Adenzin, dilazep dihidroklorid, indometazin, EDTA, G-EDTA, trikloroasetik asid, potasyum hidroksid, çinko sülfat ve baryum hidroksid (Sigma Kimyasal, St. Louis, MO, USA).
- EHNA: Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine; adenzin deaminaz (ADA) inhibitörü (Sigma Kimyasal, St. Louis, MO, USA).
- NBTI: S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine; adenzin transport inhibitörü (Sigma Kimyasal, St. Louis, MO, USA).
- DMSO (dimetil sülfoksid, çözücü) ve klorasetaldehit (Aldrich Kimyasal, St. Louis, MO, USA).

## VII. E. İlaçların Hazırlanışı

Deney protokolüne başlamadan önce, deneyde kullanılacak ilaçların stok solüsyonları aşağıda belirtildiği gibi hazırlandı.

- Sitalopram: 80 mg/ml olacak şekilde distile suda hazırlandı.
- Üretan: 300 mg/ml olacak şekilde serum fizyolojikte hazırlandı.
- Alfa-kloraloz: 40 mg/ml olacak şekilde serum fizyolojikte hazırlandı.
- Sodyum kromoglikat: 12 mg/ml olacak şekilde noniyonize suda hazırlandı.
- DPCPX: 4 mg/ml olacak şekilde %10 DMSO'da hazırlandı.
- CSC: 6 mg/ml olacak şekilde %10 DMSO'da hazırlandı.
- EHNA: 10 mg/ml olacak şekilde %10 DMSO'da hazırlandı.
- NBTI: 1 mg/ml olacak şekilde %10 DMSO'da hazırlandı.

## VII. F. Deney Protokolleri

Çalışmamızda iki ayrı deney protokolü uygulandı. İlk protokol sitalopram zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında adenzin reseptörlerinin rolünü ortaya koymak amacıyla planlandı. İkinci protokol; sitalopram zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksik

etkilerin mekanizmasında endojen adenozinin rolünün tam olarak aydınlatılabilmesi amacıyla planlandı.

## VII. F. 1.

### **Protokol 1. Sitalopram Zehirlenmesinde Oluşan Kardiyovasküler Toksik Etkilerin Mekanizmasında Adenozin Reseptörlerinin Rolü**

#### VII. F. 1. a.

##### **Ön Çalışma: Sitalopramın kardiyovasküler toksik etki yapan dozunun bulunması:**

Yapılan ön çalışmalarda sitalopram ile doz-cevap eğrisi elde etmek amacıyla sıçanlara 0.5 mg/kg/dk (n=3), 1mg/kg/dk (n=3), 2mg/kg/dk (n=5), 4mg/kg/dk (n=5) ve 8mg/kg/dk (n=2) dozunda sitalopram 60 dakika boyunca sol eksternal juguler venden infüze (infüzyon hızı:0.05 ml/kg/dk) edildi. 8 mg/kg/dk sitalopram infüzyonu uygulanan sıçanlar yaklaşık olarak 15. dakikada kaybedildi. Daha fazla sitalopram ve deney hayvanı sarfına yol açmamak için 8 mg/kg/dk infüzyon uygulamasına devam edilmedi.

##### ***0.5 mg/kg/dk Sitalopram İnfüzyonunun Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkisi (n=3):***

0.5 mg/kg/dk sitalopram infüzyonu başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, OAB'da 40., 50. ve 60.dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma (%100.0±0.0, %70.6±4.9, %67.0±7.0 ve %63.7±8.2, sırasıyla p<0.05, p<0.01, p<0.01 ) oluşturdu. Bu dozda infüze edilen sitalopram başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, KAH'da 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana getirdi (%89.7±3.0 ve %87.6 ±4.0; sırasıyla p<0.05 ve p<0.01). EKG'de QT ve QRS sürelerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadı (p>0.05).

##### ***1 mg/kg/dk Sitalopram İnfüzyonunun Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkisi (n=3):***

1 mg/kg/dk sitalopram infüzyonu başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, OAB'da, 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma (%100.0±0.0, %64.6±5.2, %64.5±5.3, %61.5±8.1 ve %57.6±5.2; sırasıyla p<0.01, p<0.01, p<0.01, p<0.001) oluşturdu. Bu dozda infüze edilen sitalopram başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında KAH'da 60. dakikada anlamlı bir azalma oluşturdu (%100.0±0.0, %71.4±11.2, p<0.05). Bu dozda uygulanan sitalopram, QT süresinde 20. ve 30. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı uzamaya yol açarken (%100.0±0.0, %152.8±10.0 ve %158.3±14.4, p<0.05, tüm dakikalarda), QRS süresinde ise anlamlı bir değişiklik oluşturmadı (p>0.05).

**2 mg/kg/dk Sitalopram İnfüzyonunun Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkisi (n=5):**

2 mg/kg/dk sitalopram infüzyonu başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, OAB'da 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturdu (%100.0±0.0, %76.4±4.2, %66.1±4.1, %55.2±11.3 ve %47.8±11.3; sırasıyla p<0.05, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). Bu dozda uygulanan sitalopram infüzyonu başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, KAH'da 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma yaparken (%100.0±0.0, %72.2±10.4, %65.1±9.2 ve %64.5±10.4; sırasıyla p<0.05, p<0.01 ve p<0.01), EKG'de QT ve QRS sürelerinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadı (p>0.05).

**4 mg/kg/dk Sitalopram İnfüzyonunun Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkisi (n=5):**

4 mg/kg/dk sitalopram infüzyonu başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, OAB'da 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturdu (%100.0±0.0, %83.6±7.0, %69.6±5.3, %69.0±5.1, %57.4±4.2, %49.7±6.9 ve %35.6±11.3; p<0.001, tüm dakikalarda). Bu dozda infüze edilen sitalopram başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında KAH'da 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma yaptı (%100.0±0.0, %87.0±7.0, %77.3±9.3, %68.6±10.4, %58.8±7.4, %59.8±10.1 ve %67.8±4.4; p<0.001, tüm dakikalarda). EKG'de QT süresinde 10., 20., 30, 40, 50 ve 60. dakikalarda (%100.0±0.0, %118.2±12.7, %133.0±14.8, %151.0±14.4, %161.1±19.4, %171.0±15.6 ve %171.4±15.7, p<0.001, tüm dakikalarda), QRS süresinde ise 10., 20, 30, 40, 50 ve 60. dakikalarda (%100.0±0.0, %136.0±20.2, %170.3±23.8, %169.7±23.0, %191.7±22.7, %186.7±21.8 ve %218.3±16.7; p<0.001, tüm dakikalarda) anlamlı uzamaya yol açtı.

Sitalopram doz-cevap eğrisi sonuçları değerlendirildiğinde; OAB'ta 10. dakikadan itibaren anlamlı azalma oluşturan 4 mg/kg/dk sitalopram infüzyon dozunun deney gruplarında kullanılmasına karar verildi. Aynı zamanda, 4 mg/kg/dk sitalopram infüzyonunun KAH'da 10. dakikadan itibaren anlamlı azalma yaptığı, EKG'de QT ve QRS sürelerinde 10. dakikadan itibaren anlamlı uzamaya yol açtığı bulundu. Bu sonuçlar göz önüne alındığında, sıçanlarda sitalopram ile kardiyovasküler toksisite modeli oluşturulmasında 4 mg/kg/dk sitalopram infüzyonu uygulanmasına karar verildi (Tablo 3).

**Tablo 3.** Farklı dozlarda sitalopramın ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QRS ve QT süreleri üzerine etkisi

	Başlangıç	10.dakika	20.dakika	30.dakika	40.dakika	50.dakika	60.dakika
<b>OAB (mmHg)</b>							
0.5mg/kg/dk	111.8 ± 7.4	100.4 ± 13.3	99.4 ± 13.6	86.5 ± 17.9	79.0 ± 7.9 <sup>a</sup>	74.9 ± 8.7 <sup>aa</sup>	70.9 ± 8.9 <sup>aa, b, c</sup>
1 mg/kg/dk	102.2 ± 2.3	90.7 ± 1.2	87.7 ± 6.2	65.8 ± 4.5 <sup>aa, b</sup>	65.7 ± 4.1 <sup>aa, b</sup>	62.7 ± 7.4 <sup>aa, b, c</sup>	58.8 ± 5.0 <sup>aaa, bb, c</sup>
2 mg/kg/dk	110.4 ± 5.1	95.5 ± 8.3	95.2 ± 10.5	84.6 ± 6.4 <sup>a</sup>	73.1 ± 5.7 <sup>aaa</sup>	61.9 ± 12.7 <sup>aaa, bb, cc</sup>	54.2 ± 13.1 <sup>aaa, bbb, ccc, d</sup>
4 mg/kg/dk	114.3 ± 4.6	92.0 ± 11.9 <sup>aaa</sup>	77.4 ± 12.2 <sup>aaa, bbb</sup>	78.2 ± 7.5 <sup>aaa, bbb, ccc</sup>	65.2 ± 6.4 <sup>aaa, bbb, ccc, dd</sup>	55.9 ± 6.9 <sup>aaa, bbb, ccc, dd, e</sup>	37.6 ± 10.7 <sup>aaa, bbb, ccc, dd, e, f</sup>
<b>KAH (atım/dakika)</b>							
0.5mg/kg/dk	420.0 ± 25.3	413.3 ± 25.8	407.0 ± 31.4	394.0 ± 40.8	389.7 ± 31.3	378.0 ± 33.3 <sup>a</sup>	369.3 ± 34.2 <sup>aa, b, c</sup>
1 mg/kg/dk	433.7 ± 7.3	418.0 ± 11.6	409.0 ± 17.8	391.7 ± 9.8	329.0 ± 50.1	313.3 ± 50.9	309.3 ± 46.9 <sup>a</sup>
2 mg/kg/dk	426.4 ± 11.9	404.4 ± 14.9	396.0 ± 18.9	374.8 ± 15.7	305.8 ± 39.8 <sup>a</sup>	275.8 ± 35.9 <sup>aa, b, c</sup>	274.0 ± 42.4 <sup>aa, b, c</sup>
4 mg/kg/dk	458.2 ± 16.4	386.4 ± 32.8 <sup>aaa</sup>	346.0 ± 39.5 <sup>aaa, bbb</sup>	329.8 ± 40.5 <sup>aaa, bbb, ccc</sup>	281.8 ± 22.5 <sup>aaa, bbb, ccc, dd</sup>	294.0 ± 33.2 <sup>aaa, bbb, ccc, dd, e</sup>	303.3 ± 17.1 <sup>aaa, bbb, ccc, dd, e, f</sup>
<b>QT (msn)</b>							
0.5mg/kg/dk	29.0 ± 9.5	29.7 ± 11.7	24.0 ± 9.8	28.3 ± 8.8	29.0 ± 10.0	30.3 ± 11.3	27.7 ± 9.7
1 mg/kg/dk	17.0 ± 3.6	18.7 ± 5.8	26.3 ± 6.8 <sup>a</sup>	26.7 ± 5.7 <sup>a, b</sup>	21.0 ± 7.0	23.3 ± 5.9	24.3 ± 4.8
2 mg/kg/dk	27.2 ± 4.9	32.8 ± 8.5	34.2 ± 8.9	35.8 ± 10.0	42.8 ± 16.9	64.0 ± 25.7	41.8 ± 17.8
4 mg/kg/dk	22.8 ± 5.1	26.4 ± 4.9 <sup>aaa</sup>	28.4 ± 5.4 <sup>aaa, bbb</sup>	30.5 ± 7.4 <sup>aaa, bbb, ccc</sup>	31.0 ± 8.2 <sup>aaa, bbb, ccc, dd</sup>	35.8 ± 11.8 <sup>aaa, bbb, ccc, dd, e</sup>	39.0 ± 14.0 <sup>aaa, bbb, ccc, dd, e, f</sup>
<b>QRS (msn)</b>							
0.5mg/kg/dk	17.0 ± 5.5	18.7 ± 4.6	19.0 ± 5.6	16.7 ± 5.5	15.7 ± 5.4	14.7 ± 6.2	19.7 ± 4.9
1 mg/kg/dk	11.0 ± 1.0	16.0 ± 6.1	14.3 ± 4.9	16.3 ± 5.4	13.7 ± 3.3	9.3 ± 2.0	16.0 ± 4.6
2 mg/kg/dk	12.4 ± 1.1	14.2 ± 3.3	13.6 ± 3.4	13.8 ± 3.4	14.6 ± 3.3	15.6 ± 2.9	15.8 ± 3.2
4 mg/kg/dk	11.2 ± 0.5	16.0 ± 2.6 <sup>aaa</sup>	19.6 ± 2.2 <sup>aaa, bbb</sup>	20.3 ± 2.6 <sup>aaa, bbb, ccc</sup>	22.5 ± 2.7 <sup>aaa, bbb, ccc, dd</sup>	22.0 ± 2.2 <sup>aaa, bbb, ccc, dd, e</sup>	24.0 ± 2.0 <sup>aaa, bbb, ccc, dd, e, f</sup>

a, p<0.05; aa, p<0.01; aaa, p<0.001; Başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.  
b, p<0.05; bb, p<0.01; bbb, p<0.001; 10. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor.  
c, p<0.05; cc, p<0.01; ccc, p<0.001; 20. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor.  
d, p<0.01; dd, p<0.001; 30. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor.  
e, p<0.001; 40. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor.  
f, p<0.001; 50. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor.

## VII. F. 1. b.

**VII. F. 1. b. 1. Ön Çalışma: Sodyum kromoglikatın mast hücrelerini stabilize eden ancak kardiyovasküler parametreleri etkilemeyen dozunun bulunması:** Tüm deney gruplarına cerrahi işlemler ve stabilizasyon periyodunun tamamlanmasını takiben adenozinin A<sub>3</sub> reseptörlerinin yaptığı mast hücre degranülasyonu sonucu salınan mediyatörlere bağlı gelişebilecek kardiyovasküler etkileri önlemek amacıyla sodyum kromoglikatın (mast hücre stabilizatörü) intravenöz (iv) bolus olarak verilmesi planlandı.

Bu amaçla sodyum kromoglikatın mast hücrelerini stabilize eden ancak kardiyovasküler parametreleri etkilemeyen dozunun bulunması amacıyla doz-cevap eğrisi çalışmaları yapıldı. Cerrahi işlemleri takiben stabilizasyon periyodunu tamamlayan sıçanlara 5 mg/kg (n=2), 10 mg/kg (n=3) ve 20 mg/kg (n=3) iv bolus sodyum kromoglikat femoral venden verilerek kardiyak parametreler (OAB, KAH, EKG'de QRS ve QT süresi) üzerine etkisi 10 dakika boyunca değerlendirildi. Sodyum kromoglikat doz-cevap eğrisi sonuçları tablo 4'de gösterilmiştir.

### VII. F. 1. b. 2. Sodyum Kromoglikatın Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkisi:

5 mg/kg sodyum kromoglikat iv bolus uygulaması başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, OAB'da 5.dakikada istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturdu (%100.0±0.0, %77.1±9.1 p<0.05, Tablo 4). 10 mg/kg sodyum kromoglikat iv bolus uygulaması başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, OAB'da 3, 5 ve 10. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturdu (%100.0±0.0, %68.7±4.9, %54.8±3.0 ve %63.1±3.7, p<0.05, p<0.01, p<0.01, sırasıyla, Tablo 4). 20 mg/kg sodyum kromoglikat iv bolus uygulaması başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, OAB'da istatistiksel olarak anlamlı değişiklik oluşturmadı (%100.0±0.0, %105.3 ± 2.2, %101.5±1.0 ve %104.4 ± 4.9, p>0.05, sırasıyla, Tablo 4).

5, 10 ve 20 mg/kg sodyum kromoglikat iv bolus uygulaması başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, KAH, QRS ve QT sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı (p>0.05, Tablo 4)

Sodyum kromoglikat doz-cevap eğrisi sonuçları değerlendirildiğinde; 10 dakikalık süre boyunca OAB, KAH, QRS ve QT sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik oluşturmadığı saptanan dozun (20 mg/kg iv bolus) deney protokollerinde kullanılması uygun görüldü.

**Tablo 4.** Sodyum kromoglikatın kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi

	<b>Başlangıç</b>	<b>3.dakika</b>	<b>5.dakika</b>	<b>10.dakika</b>
<b>OAB (%)</b>				
5 mg/kg	100.0 ± 0.0	81.0 ± 7.5	77.1 ± 9.1 *	77.7 ± 7.0
10 mg/kg	100.0 ± 0.0	68.7 ± 4.9 *	54.8 ± 3.0 **	63.1 ± 3.7 **
20 mg/kg	100.0 ± 0.0	105.3 ± 2.2	101.5 ± 1.0	104.4 ± 4.9
<b>KAH (%)</b>				
5 mg/kg	100.0 ± 0.0	88.2 ± 7.4	87.7 ± 6.9	88.4 ± 4.3
10 mg/kg	100.0 ± 0.0	95.2 ± 4.0	89.3 ± 3.5	90.7 ± 5.4
20 mg/kg	100.0 ± 0.0	96.7 ± 4.5	96.8 ± 4.7	98.2 ± 3.2
<b>QT (%)</b>				
5 mg/kg	100.0 ± 0.0	116.7 ± 16.7	106.3 ± 6.3	108.4 ± 8.4
10 mg/kg	100.0 ± 0.0	93.8 ± 9.6	98.9 ± 5.5	91.2 ± 3.1
20 mg/kg	100.0 ± 0.0	110.6 ± 7.5	107.6 ± 10.8	122.5 ± 6.8
<b>QRS (%)</b>				
5 mg/kg	100.0 ± 0.0	124.1 ± 15.9	104.2 ± 4.2	112.1 ± 7.9
10 mg/kg	100.0 ± 0.0	86.0 ± 7.7	88.5 ± 7.9	89.1 ± 12.1
20 mg/kg	100.0 ± 0.0	101.0 ± 5.0	109.1 ± 11.0	110.5 ± 10.8

Veriler % cevap olarak gösterilmiştir.

\* p<0.05, \*\* p<0.01, başlangıç değerlerine göre anlamlılığı göstermektedir.

### **VII. F. 1. c. Deney protokolü -1:**

Stabilizasyon periyodunu takiben tüm sıçanlara 20mg/kg iv sodyum kromoglikat uygulandı. Sodyum kromoglikat uygulanmasını takiben 10 dakika beklendi. Sıçanlar randomize olarak 4 gruba ayrıldı.

**Grup 1 (Kontrol grubu, n=7):** %5 dekstroz (0.05 ml/kg/dk hızda) 20 dakika süreyle infüzyonla verildi. %5 dekstroz infüzyonundan sonra, ön çalışmada bulunan 4 mg/kg/dk sitalopram dozu 0.05 ml/kg/dk hızında infüzyona başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS, QT süreleri ve yaşam süreleri kaydedildi.

**Grup 2 (DPCPX grubu, n=7):** 20 dakika süreyle DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine, selektif adenozin A<sub>1</sub> reseptör antagonisti, 20 µg/kg/dk dozda ve 0.05 ml/kg/dk hızda) infüzyonla verildi (35). DPCPX infüzyonundan sonra ön çalışmada bulunan 4 mg/kg/dk sitalopram dozu 0.05 ml/kg/dk hızında infüzyona başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS, QT süreleri ve yaşam süreleri kaydedildi.

**Grup 3 (CSC grubu, n=7):** 20 dakika süreyle CSC (8-(3-chlorostyryl)caffeine, selektif adenozin A<sub>2a</sub> reseptör antagonisti, 24 µg/kg/dk dozda ve 0.05 ml/kg/dk hızda) infüzyonla verildi (35). CSC infüzyonundan sonra ön çalışmada bulunan 4 mg/kg/dk sitalopram dozu 0.05 ml/kg/dk hızında infüzyona başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS, QT süreleri ve yaşam süreleri kaydedildi.

**Grup 4 (DMSO grubu, n=3):** 20 dakika süreyle %10 DMSO (dimetil sülfoksit, DPCPX ve CSC'nin çözücüsü) 0.05 ml/kg/dk hızında infüzyonla verildi. %10 DMSO infüzyonundan sonra ön çalışmada bulunan 4 mg/kg/dk sitalopram dozu 0.05 ml/kg/dk hızında infüzyona başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS, QT süreleri ve yaşam süreleri kaydedildi.

**Şekil 6: Deney Protokolü 1**

**Grup 1(kontrol grubu, n=7)**

15 dakika	10 dakika	20 dakika	60 dakika
Stabilizasyon	Sodyum kromoglikat (20 mg/kg iv bolus)	% 5 dekstroz infüzyonu	Sitalopram infüzyonu (4 mg/kg/dk)

**Grup 2 (DPCPX grubu, n=7)**

15 dakika	10 dakika	20 dakika	60 dakika
Stabilizasyon	Sodyum kromoglikat (20 mg/kg iv bolus)	DPCPX infüzyonu (20 µg/kg/dk)	Sitalopram infüzyonu (4 mg/kg/dk)

**Grup 3 (CSC grubu, n=7)**

15 dakika	10 dakika	20 dakika	60 dakika
Stabilizasyon	Sodyum kromoglikat (20 mg/kg iv bolus)	CSC infüzyonu (24 µg/kg/dk)	Sitalopram infüzyonu (4 mg/kg/dk)

**Grup 4 (DMSO grubu, n=3)**

15 dakika	10 dakika	20 dakika	60 dakika
Stabilizasyon	Sodyum kromoglikat (20 mg/kg iv bolus)	%10 DMSO infüzyonu	Sitalopram infüzyonu 4 mg/kg/dk



## VII. F. 2.

### **Protokol 2: Sitalopram Zehirlenmesinde Oluşan Kardiyovasküler Toksik Etkilerin Mekanizmasında Endojen Adenozinin Rolü**

#### **VII. F. 2. a. Ön Çalışma**

Deneyde kullanılan EHNA (erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine; *adenozin deaminaz inhibitörü*) ve NBTI'nın (S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine; *adenozin transport inhibitörü*) çözücüsü olan % 10 DMSO'nun (dimetil sülfoksit) etkilerini göstermek amacıyla bir ön çalışma planlandı (n=3). Bu çalışmaya göre; %10 DMSO endojen adenozin konsantrasyonlarını artırmadı ( $0.7293 \pm 0.06742$ ,  $0.6823 \pm 0.1916$ ;  $p > 0.05$ , sırasıyla deney başlangıcı plazma adenozin düzeyi ve deney sonu plazma adenozin düzeyi). Ayrıca %10 DMSO uygulanması kardiyovasküler parametrelerde herhangi bir değişikliğe yol açmadı.

#### **VII. F. 2. b. Deney Protokolü -2**

Deneye başlamadan 15 gün önce, bazal plazma adenozin düzeylerinin saptanması amacıyla her bir sıçandan, 2 ml/hafta olacak şekilde toplam 4 ml kan alındı. Bu işlem sıçanın kuyruk veninden ve eter anestezisi altında uygulandı. Sıçanların hemodinamisinin düzelmesi için 1 hafta süreyle beklendi.

Sıçanlar randomize olarak 3 gruba ayrıldı (n=8, her bir grup için)

**Grup 1 (Kontrol grubu, n=8):** Kanülasyondan 1 saat önce sıçanlara deney gruplarına eşit volümde %5 dekstroz i.p (0.5 ml) verildi. Stabilizasyon periyodunu takiben çalışmada bulunan 4 mg/kg/dk sitalopram dozu 0.05 ml/kg/dk hızında infüzyona başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS ve QT süreleri ve yaşam süreleri kaydedildi (Şekil 7).

**Grup 2 (n=8):** Kanülasyondan 1 saat önce sıçanlara adenozin deaminaz (ADA) inhibitörü erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine (EHNA, 10 mg/kg, i.p) ardından adenozin transport inhibitörü S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine (NBTI, 1mg/kg, i.p) (toplam volüm 0.5 mL) verildi (88). Stabilizasyon periyodunu takiben 0.05 ml/kg/dk hızında % 5 dekstroz infüzyonuna başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS ve QT süreleri ve yaşam süreleri kaydedildi (Şekil 7). Bu grup ADA inhibitörü ve adenozin transport inhibitörünün adenozin düzeyi üzerine etkisinin gösterilmesi için planlanmıştır.

**Grup 3 (n=8):** Kanülasyondan 1 saat önce sıçanlara ADA inhibitörü erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine (EHNA, 10 mg/kg, i.p), adenozin transport inhibitörü ardından S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine (NBTI, 1mg/kg, i.p) (toplam volüm 0.5 mL) verildi (88). Stabilizasyon periyodunu takiben ön çalışmada bulunan 4 mg/kg/dk sitalopram dozu 0.05 ml/kg/dk hızında infüzyona başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS ve QT süreleri ve yaşam süreleri kaydedildi (Şekil 7).

60. dakikanın sonunda anestezi altındaki tüm sıçanlardan kanüle edilmiş olan karotis arterinden 4 ml kan alındı. Tüm kan örnekleri (3.6ml), içerisinde 0.4 ml stopping solüsyonu bulunan tüplere alındı. Örnekler hızlı bir şekilde 14,000 x g'de 2 dakika santrifüj edildi. Plazma 1ml'lik eşit kısımlar şeklinde ayrı tüplere alınarak plazma adenozin konsantrasyonları ölçülmek üzere -80 °C' de saklandı.

Hazırlanan stopping solüsyonunun içeriği:

- 1- Adenozin geri-alımını engellemek ve kırmızı kan hücrelerinden salınımını sağlamak amacıyla 1 mM dilazep.
- 2- Adenozin deaminaz inhibisyonu amacıyla 10 µM erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine (EHNA)
- 3- Trombositlerden nükleotid salınımını inhibe etmek amacıyla 2µg/ml indometazin
- 4- Trombosit agregasyonunu önlemek ve trombositlerden adenozin salınımını inhibe etmek amacıyla 40 µM etilendiamin tetraasetik asid (EDTA) ve 40 µM O,O'-bis (2 aminoetil) etilenglikol-N,N,N'-N'-tetraasetikasid (G-EDTA).

## Şekil 7: Deney Protokolü 2

### Grup 1 (kontrol grubu, n=8)

Deneyden 15 gün önce	Deney günü				
Kan alınması (bazal plazma adenozin düzeyi ölçümü için)	1 saat önce	10 dakika	15 dakika	60 dakika	Kan alınması (plazma adenozin düzeyi ölçümü için)
	%5 dekstroz i.p	Cerrahi işlem	Stabilizasyon	Sitalopram infüzyonu (4 mg/kg/dk)	

### Grup 2(n=8)

Deneyden 15 gün önce	Deney günü				
Kan alınması (bazal plazma adenozin düzeyi ölçümü için)	1 saat önce	10 dakika	15 dakika	60 dakika	Kan alınması (plazma adenozin düzeyi ölçümü için)
	EHNA (10 mg/kg i.p) + NBTI (1mg/kg i.p )	Cerrahi işlem	Stabilizasyon	% 5 dekstroz infüzyonu	

### Grup 3(n=8)

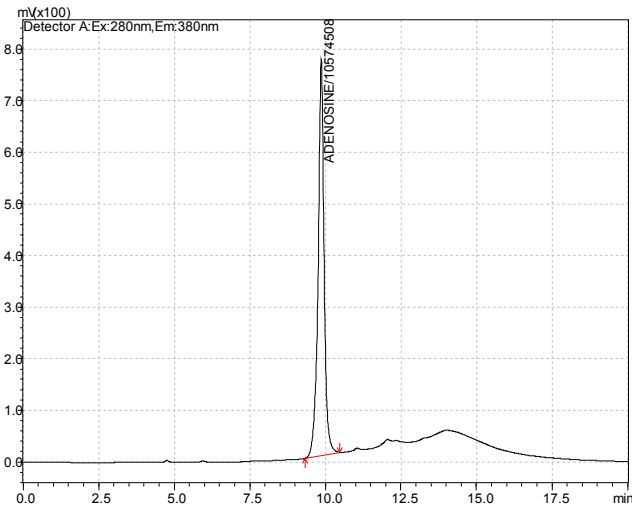
Deneyden 15 gün önce	Deney günü				
Kan alınması (bazal plazma adenozin düzeyi ölçümü için)	1 saat önce	10 dakika	15 dakika	60 dakika	Kan alınması (plazma adenozin düzeyi ölçümü için)
	EHNA (10 mg/kg i.p) + NBTI (1mg/kg i.p )	Cerrahi işlem	Stabilizasyon	Sitalopram infüzyonu (4 mg/kg/dk)	

## VII. F. 2. c. Plazma Adenozin Düzeylerinin Ölçümü

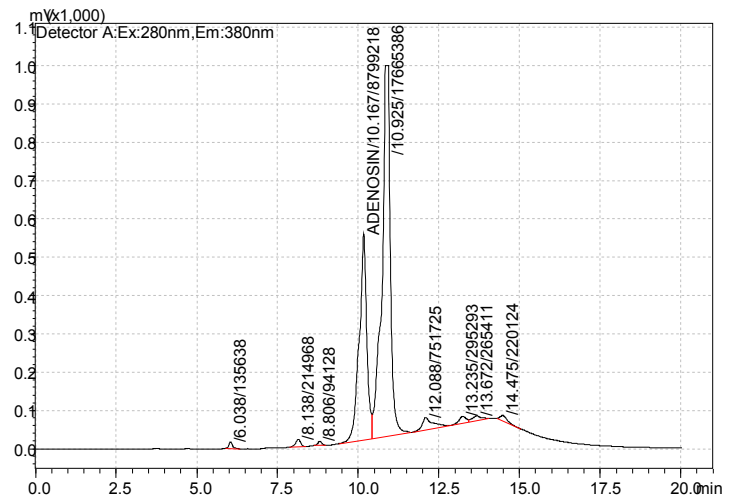
– 80°C’de saklanan bazal ve deney sonu kan örneklerinden, plazma adenozin düzeyi ölçümleri HPLC (high pressure liquid chromatography) ile yapıldı. Ölçüm için aşağıdaki protokol izlendi (89,90);

300 mikrolitre ( $\mu$ l) serum örneği üzerine, 30  $\mu$ l %50’lik triklorasetik asid (TCA) eklendi ve vortekslendi. 15300 rpm’de 10 dakika santrifüje edildi. Elde edilen süpernatanttan 150  $\mu$ l alınarak, üzerine 20  $\mu$ l 3,3 N potasyum hidroksid (KOH) eklendi ve vortekslendi. Elde edilen karışımın üzerine 100  $\mu$ l 1 M çinko sülfat ( $ZnSO_4$ ) eklendi ve vortekslendi. Bu karışımın üzerine de 200  $\mu$ l satüre baryum hidroksid [ $Ba(OH)_2$ ] eklendi ve tekrar vortekslendi. 15300 rpm’de 10 dakika santrifüje edildi. Elde edilen süpernatanttan 200  $\mu$ l alındı ve üzerine 20  $\mu$ l 440 mM klorasetaldehid eklenerek vortekslendi.+80°C’de 1 saat inkübe edildi. Reaksiyonu durdurmak için 10 dakika buz üzerinde soğutma uygulandı. 5000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. HPLC cihazına 20  $\mu$ l enjeksiyon yapılarak analiz gerçekleştirildi. Her örnekten iki ölçüm yapıldı. İki ölçüm arasındaki farkın %15’ den daha fazla saptandığı durumda ölçüm tekrar edildi. İstatistiksel değerlendirme için iki ölçümün ortalaması alındı.

**Recovery çalışmaları:** 0.1, 0.3, 0.5, 1, 3, 5, 10  $\mu$ M adenozin içeren plazma örneklerinden kalibrasyon eğrisi elde edilerek yapıldı. Standart kromotogram ve sıçan plazma örneklerinden elde edilen kromotogram aşağıda verilmiştir (Şekil 8,9).



Şekil 8: Standart kromotogram



Şekil 9: Sıçan plazma örneklerinden elde edilen kromotogram

**HPLC-fluorometrik analiz:** HPLC fluorometrik sistemi (Shimadzu, Osaka, Japan), SIL 20 AC auotsampler, LC-20AD pompa ve RF-10AXL floresan detektör içermektedir. Mobil faz A; %88'lik 0,01 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH:3.5), %12 metanol (vol/vol), mobil faz B; %50'lik 0,01 M KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH:3.5), %50'lik metanol(vol/vol) içermektedir. 0,7 ml/dakika hızında ve Macherey-Nagel C<sub>18</sub> 5 µM kolonu kullanılarak analizler gerçekleştirildi. Floresan aktivite 280 nm eksitasyon dalga boyu ve 380 nm emisyon dalga boyunda saptandı. Adenozin retansiyonu zamanı 10.1 dakika olarak tespit edildi.

### **VII. F. 3. İstatistiksel Analiz:**

İstatistiksel analiz verilerin % cevap değerleri hesaplanarak yapıldı. Grup içi karşılaştırmada tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri yapıldı. Gruplar arası farkın değerlendirilmesinde ANOVA ve Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri uygulandı. Yaşam sürelerinin karşılaştırılması için ise Kaplan-Meier prosedürü ve log-rank testleri kullanıldı (Graphpad Instat V2.05a-1994). Tüm veriler Ortalama ± Standart hata olarak gösterildi. %95 güven aralığı (%95 GA) metin içinde gösterildi. Çalışmada p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## **VIII. BULGULAR**

### **VIII. A.**

#### **Protokol -1- Sitalopram Zehirlenmesinde Oluşan Kardiyovasküler Toksik Etkilerin Mekanizmasında Adenozin Reseptörlerinin Rolü**

Grupların başlangıç, sodyum kromoglikat, DPCPX, CSC ve DMSO uygulamalarından sonraki ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QT ve QRS süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0.05$ , Tablo 5).

#### **VIII. A. 1. %5 dekstrozu takiben infüze edilen sitalopramın kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:**

%5 dekstroz grubunda sitalopram infüzyonu; OAB'da 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma (%82.1±4.4, %75.7±3.1, %69.9±1.8, %62.4±2.3 ve %55.6±3.6;  $p<0.001$ , tüm dakikalarda) oluşturdu. KAH'da 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma (%85.7±2.9, %77.0±3.7, %69.8±5.4, %60.2±4.4 ve %52.6±4.7; sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ) meydana getirdi. QT süresini 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı olarak uzattı (%160.7±13.5, %174.5±17.6, %175.8±16.1 ve %192.4±20.9; sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ). QRS süresinde de 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı bir uzama meydana getirdi (%137.7±8.3, %150.3±14.7, %160.9±15.6 ve %157.5±15.7; sırasıyla  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ , Tablo 5).

#### **VIII. A. 2. Selektif adenozin A<sub>1</sub> reseptör antagonisti DPCPX'i takiben infüze edilen sitalopramın kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:**

DPCPX infüzyonundan sonra başlanan sitalopram infüzyonu; OAB'da 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma (%72.5±3.6, %69.5±4.8, %64.9±5.5, %57.2±7.3 ve %49.6±6.7;  $p<0.001$ , tüm dakikalarda) oluşturdu. KAH'da 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma (%70.5±7.9, %63.3±8.7, %56.6±10.3 ve %58.0±9.9; sırasıyla  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  ve  $p<0.001$ ) meydana getirdi. QRS süresinde sadece 60. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir uzama saptandı (%139.9±21.9%,  $p<0.05$ ). QT süresinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 5).

### **VIII. A. 3. Selektif adenozin A<sub>2a</sub> reseptör antagonisti CSC'yi takiben infüze edilen sitalopramın kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:**

CSC infüzyonundan sonra başlanan sitalopram infüzyonu; OAB'da 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma oluşturdu (%70.7±6.1, %64.2±6.0, %57.9±6.4, %54.5±6.7 ve %46.6±7.5; p<0.001, tüm dakikalarda). KAH'da 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma meydana getirdi (%69.8±7.1, %59.4±10.1, %57.8±10.3 ve %51.4±11.6; sırasıyla p<0.01, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). QT süresini 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı olarak uzattı (%131.7±10.4, %140.0±11.5, %140.9±12.4, %136.1±9.5 ve %142.1±13.0; sırasıyla p<0.05, p<0.01, p<0.01, p<0.05 ve p<0.01). QRS süresinde ise 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı bir uzama meydana geldi (%159.5±14.3, %165.7±17.1, %160.9±14.5 ve %169.2±18.1; sırasıyla p<0.01, p<0.001, p<0.01 ve p<0.001, Tablo 5).

### **VIII. A. 4. DMSO'yu takiben infüze edilen sitalopramın kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:**

DMSO infüzyonundan sonra başlanan sitalopram infüzyonu; OAB'da 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma oluşturdu (%70.3±4.2, %59.9±6.6 ve %47.2± 5.3; sırasıyla p<0.05, p<0.01 ve p<0.001). KAH'da 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma meydana getirdi (%61.8±4.8, %54.6±2.8, %51.9±6.6 ve %43.9±4.9; p<0.001, tüm dakikalarda). QRS süresinde 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı bir uzama meydana getirdi (%156.5±24.8, %174.8±24.3, %173.6±22.6, %198.0±10.7, %203.7±3.7 ve %208.8±4.6; sırasıyla p<0.05, p<0.01, p<0.01, p<0.001, p<0.001, p<0.001). Sitalopram infüzyonu sonrasında QT süresinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 5).

Gruplararası karşılaştırma yapıldığında; OAB ve KAH'da sitalopramın oluşturduğu azalma oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) ( Şekil 10 ve Şekil 11).

Gruplararası karşılaştırma yapıldığında; DPCPX grubunun %5 dekstroz grubuna göre, QT süresinde sitalopramın oluşturduğu uzamayı 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde engellediği saptandı (%110.0±6.6, %146.7±10.8, %95 GA 0.77-72.6, p<0.05 20.dakikada; %111.9±5.6, %160.7±13.5, %95 GA 7.78-89.93, p<0.05 30. dakikada; %110.6±7.1, %174.5±17.6, %95 GA 14.45-113.3, p<0.01 40. dakikada; %110.4±4.3, %175.8±16.1, %95 GA 23.36-107.5, p<0.01 50. dakikada; %117.7±7.4, %192.4±20.9, %95 GA 18.67-130.7, p<0.01 60. dakikada, Şekil 12).

Gruplararası karşılaştırma yapıldığında; DPCPX ve CSC infüzyonu, sitalopramın oluşturduğu QRS süresindeki uzamada istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ( $p>0.05$ ). DPCPX grubunun DMSO grubuna göre, QRS süresinde sitalopramın oluşturduğu uzamayı 10., 20., 40. ve 50. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde engellediği saptandı ( $p<0.05$ , Şekil 13).

#### **Yaşam Analizi:**

Tüm gruplarda 60 dakikalık gözlem süresince ölen sıçan olmadı. Kaplan-Meier ile yapılan 60 dakikalık yaşam analizinde sağkalım tüm gruplar için %100.0 (7/7) olarak bulundu. Kontrol ve tedavi grupları arasında sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ).



**Tablo 5.** Dekstroz, DPCPX, CSC ve DMSO'yu takiben infüze edilen sitalopramın ortalama arteriyel basınç(OAB), kalp atım hızı (KAH), QRS ve QT süreleri üzerine etkisi

	Başlangıç	Sodyum Kromoglikat	İnfüzyonlar (20 dakika)	Sitalopram 10. dakika	Sitalopram 20. dakika	Sitalopram 30. dakika	Sitalopram 40. dakika	Sitalopram 50. dakika	Sitalopram 60. dakika
<b>OAB (mmHg)</b>									
Grup 1(n=7)	113.4 ± 3.8	117.4 ± 3.6	112.1 ± 4.7	110.4 ± 6.5	92.5 ± 6.9 <sup>aaa,bb</sup>	85.1 ± 5.7 <sup>aaa,bbb</sup>	78.2 ± 3.2 <sup>aaa,bbb,c</sup>	69.7 ± 3.2 <sup>aaa,bbb,ccc,d</sup>	61.9 ± 4.1 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e</sup>
Grup 2 (n=7)	115.0 ± 4.7	105.8 ± 6.8	108.7 ± 5.1	93.8 ± 5.5	78.3 ± 4.3 <sup>aaa</sup>	74.5 ± 3.7 <sup>aaa</sup>	69.5 ± 4.4 <sup>aaa,b</sup>	60.7 ± 6.4 <sup>aaa,bbb</sup>	53.2 ± 7.1 <sup>aaa,bbb,cc,d</sup>
Grup 3 (n=7)	119.1 ± 3.6	110.7 ± 2.5	110.8 ± 5.9	94.5 ± 8.6	78.5 ± 8.7 <sup>aaa</sup>	71.0 ± 8.1 <sup>aaa,b</sup>	64.0 ± 8.2 <sup>aaa,bbb</sup>	60.3 ± 8.7 <sup>aaa,bbb</sup>	51.5 ± 9.4 <sup>aaa,bbb,cc</sup>
Grup 4 (n=3)	117.1 ± 11.0	117.4 ± 6.8	112.7 ± 8.5	114.3 ± 11.8	102.3 ± 8.1	87.8 ± 3.1	78.6 ± 1.7 <sup>a,b</sup>	66.6 ± 4.3 <sup>aa,bb,c</sup>	52.6 ± 4.6 <sup>aaa,bbb,cc,d</sup>
<b>KAH (atım/dakika)</b>									
Grup 1(n=7)	467.4 ± 10.9	457.4 ± 13.9	446.0 ± 10.5	442.0 ± 10.2	382.1 ± 13.9 <sup>aa,b</sup>	343.6 ± 18.9 <sup>aaa,bbb</sup>	311.9 ± 26.9 <sup>aaa,bbb,cc</sup>	269.1 ± 22.1 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>	235.1 ± 22.9 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,ee</sup>
Grup 2 (n=7)	445.6 ± 14.2	428.1 ± 18.6	410.0 ± 20.4	385.3 ± 18.4	325.6 ± 23.3	281.3 ± 18.2 <sup>aa,b</sup>	251.1 ± 22.3 <sup>aaa,bb</sup>	222.0 ± 27.4 <sup>aaa,bbb,c</sup>	230.9 ± 29.7 <sup>aaa,bbb</sup>
Grup 3 (n=7)	426.0 ± 11.5	406.0 ± 9.9	402.0 ± 13.4	367.9 ± 13.9	307.4 ± 17.2	277.6 ± 23.1 <sup>aa</sup>	234.0 ± 33.6 <sup>aaa,bb</sup>	235.4 ± 40.1 <sup>aaa,bbb</sup>	200.3 ± 42.2 <sup>aaa,bbb,c</sup>
Grup 4 (n=3)	471.3 ± 17.3	431.3 ± 21.1	412.7 ± 32.4	390.0 ± 36.6	323.7 ± 39.4	257.7 ± 35.6 <sup>aaa,bb</sup>	227.3 ± 28.5 <sup>aaa,bbb,c</sup>	211.7 ± 21.1 <sup>aaa,bbb,c</sup>	178.3 ± 4.9 <sup>aaa,bbb,cc</sup>
<b>QT (msn)</b>									
Grup 1(n=7)	26.7 ± 1.3	26.3 ± 1.5	27.3 ± 1.7	32.9 ± 2.9	39.1 ± 1.6	42.9 ± 2.4 <sup>aa</sup>	46.9 ± 4.5 <sup>aaa,b</sup>	47.6 ± 4.5 <sup>aaa,b</sup>	52.0 ± 5.9 <sup>aaa,bbb</sup>
Grup 2 (n=7)	30.3 ± 3.1	32.1 ± 2.4	35.7 ± 1.9	35.3 ± 2.4	39.1 ± 2.7	39.4 ± 1.4	38.9 ± 1.7	39.0 ± 1.3	41.7 ± 2.7
Grup 3 (n=7)	27.6 ± 2.8	28.7 ± 2.8	29.7 ± 2.6	34.6 ± 2.8	37.9 ± 1.8 <sup>a</sup>	39.9 ± 0.5 <sup>aa</sup>	40.0 ± 0.4 <sup>aa</sup>	39.0 ± 1.0 <sup>a</sup>	40.3 ± 0.3 <sup>aa</sup>
Grup 4 (n=3)	21.7 ± 1.9	28.7 ± 2.6	30.3 ± 2.7	32.0 ± 4.4	39.3 ± 2.6	43.0 ± 5.5	44.0 ± 4.0	44.7 ± 4.7	45.0 ± 5.0
<b>QRS (msn)</b>									
Grup 1(n=7)	10.0 ± 0.9	11.3 ± 0.8	12.6 ± 1.2	15.9 ± 2.3	16.7 ± 2.3	17.4 ± 2.3 <sup>a</sup>	18.0 ± 2.4 <sup>aa</sup>	19.0 ± 2.2 <sup>aaa</sup>	18.6 ± 2.2 <sup>aaa</sup>
Grup 2 (n=7)	16.0 ± 2.5	16.1 ± 2.3	18.7 ± 2.7	19.6 ± 2.5	20.6 ± 2.9	21.6 ± 2.5	21.1 ± 2.5	21.7 ± 2.3	23.7 ± 1.9 <sup>a</sup>
Grup 3 (n=7)	15.0 ± 2.1	15.7 ± 1.9	16.6 ± 2.1	20.1 ± 2.7	21.4 ± 2.2	24.7 ± 0.8 <sup>aa</sup>	25.4 ± 0.7 <sup>aaa,b</sup>	25.0 ± 1.2 <sup>aa</sup>	25.9 ± 0.6 <sup>aaa,b</sup>
Grup 4 (n=3)	11.0 ± 1.2	14.0 ± 1.0	12.0 ± 1.5	18.3 ± 2.8 <sup>a</sup>	20.3 ± 1.9 <sup>aa</sup>	20.3 ± 2.3 <sup>aa</sup>	23.7 ± 2.9 <sup>aaa</sup>	24.3 ± 2.7 <sup>aaa</sup>	25.0 ± 3.0 <sup>aaa</sup>

Grup1: Kontrol grubu (Dekstroz + sitalopram infüzyonu), Grup 2: (DPCPX + sitalopram infüzyonu)

Grup3: (CSC + sitalopram infüzyonu), Grup 4 (DMSO + sitalopram infüzyonu)

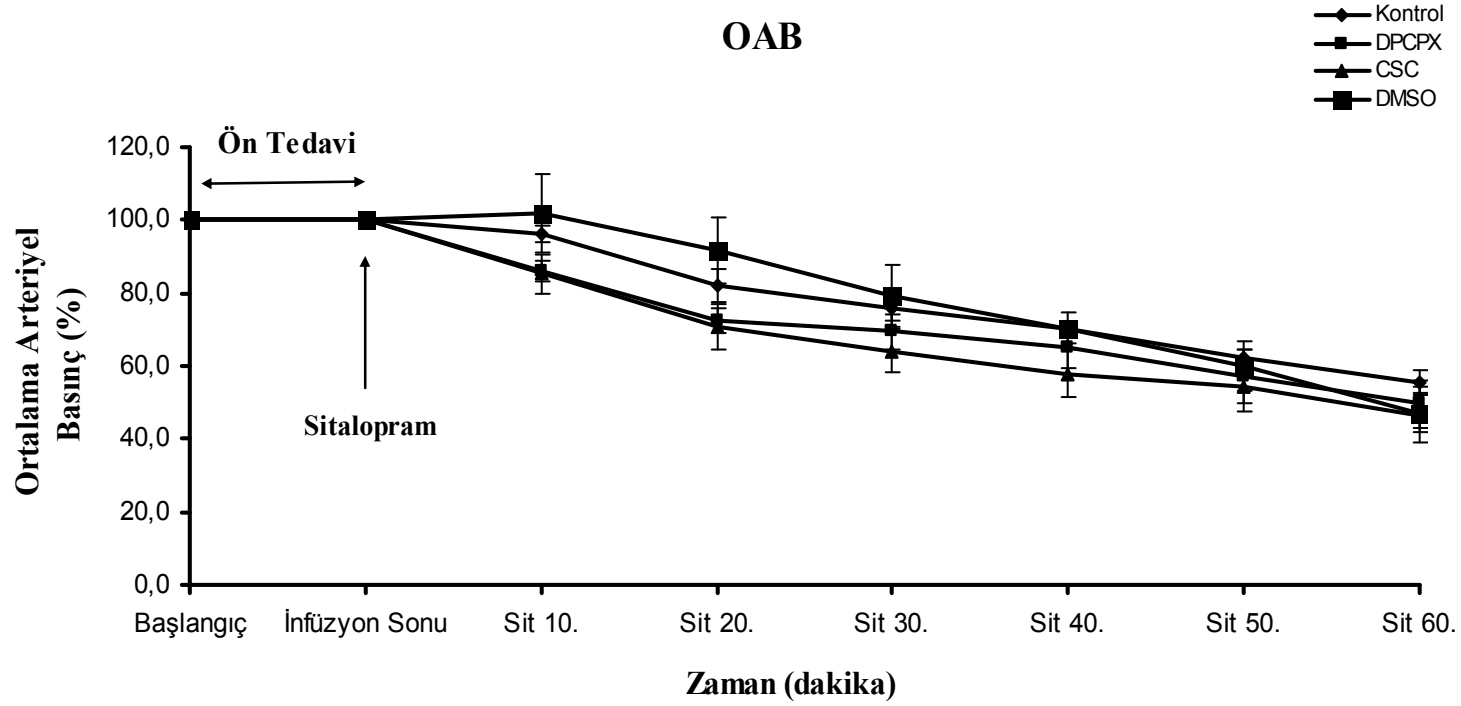
a, p<0.05; aa, p<0.01; aaa, p<0.001; İnfüzyon sonu değerlere göre anlamlılığı gösteriyor.

b, p<0.05; bb, p<0.01, bbb, p< 0.001; 10. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor

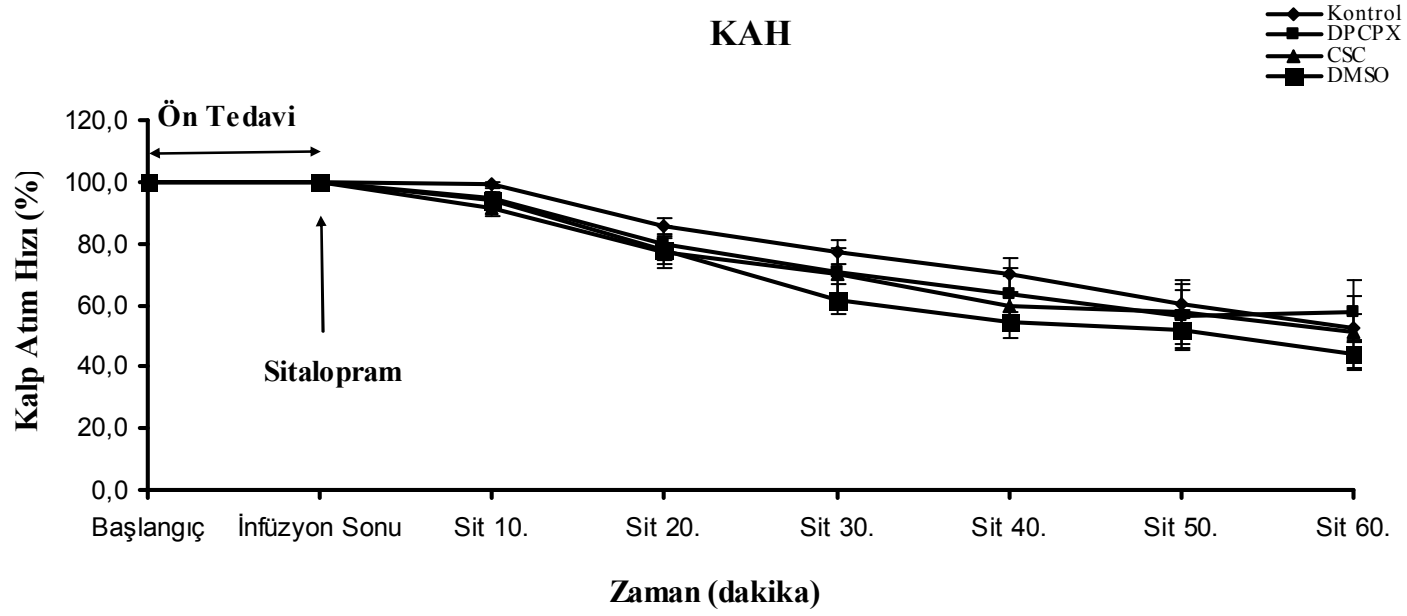
c, p<0.05; cc, p<0.01; ccc, p< 0.001; 20. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor.

d, p<0.05; dd, p< 0.001; 30. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor.

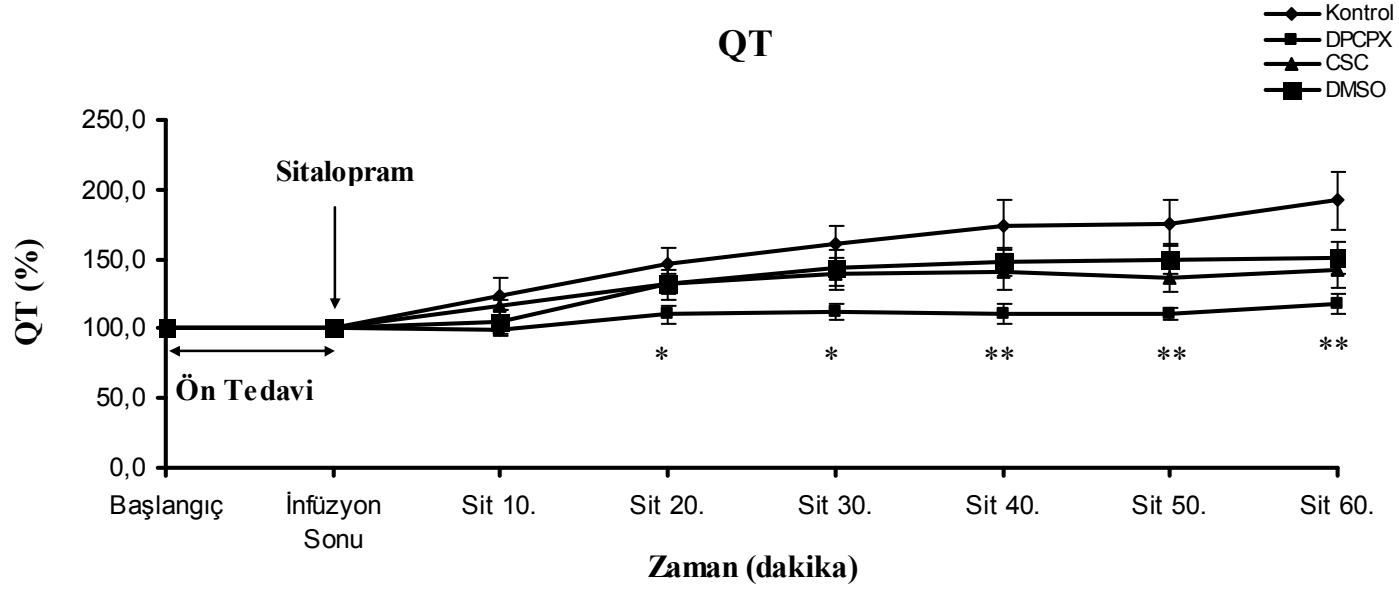
e, p< 0.01; ee, p< 0.001; 40. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor.



**Şekil 10.** Kontrol, DPCPX, CSC ve DMSO gruplarının ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri

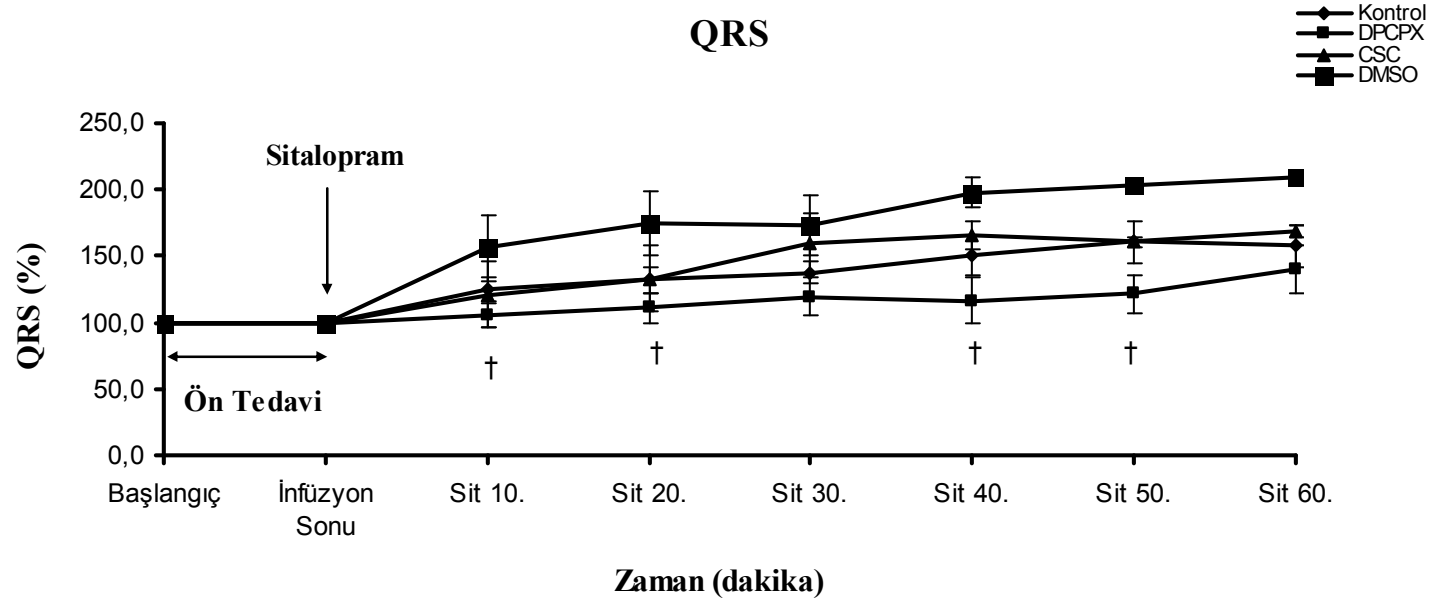


**Şekil 11.** Kontrol, DPCPX, CSC ve DMSO gruplarının kalp atım hızı üzerine etkileri



\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ; DPCPX grubunun %5 dekstroz grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

**Şekil 12.** Kontrol, DPCPX, CSC ve DMSO gruplarının QT süresi üzerine etkileri



†  $p < 0.05$ ; DPCPX grubunun DMSO grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

**Şekil 13.** Kontrol, DPCPX, CSC ve DMSO gruplarının QRS süresi üzerine etkileri

## **VIII. B. Protokol -2-**

### **VIII. B. 1. Plazma Adenozin Konsantrasyonları**

Sıçanların başlangıç plazma adenozin konsantrasyonları arasında gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ), bu nedenle tüm sıçanların bazal plazma konsantrasyonlarının ortalaması kontrol değeri olarak kabul edildi. Kontrol grubunda, sitalopram infüzyonundan sonra plazma adenozin konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik saptanmadı ( $p>0.05$ , Tablo 6). EHNA/NBTI uygulanan diğer iki grupta ise deney sonunda plazma adenozin konsantrasyonlarında anlamlı bir artış saptandı ( $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ; sırasıyla grup 2 ve grup 3, Tablo 6). Gruplararası deney sonu plazma adenozin düzeylerindeki değişiklikler karşılaştırıldığında, EHNA/NBTI uygulanan gruplarda plazma adenozin konsantrasyonlarında anlamlı bir artış saptandı ( $p<0.05$  ve  $p<0.05$ ; sırasıyla grup 2 ve grup 3, Tablo 6).

### **VIII. B. 2. Kardiyovasküler Parametreler**

Gruplararası başlangıç ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QT ve QRS süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ , Tablo 7).

#### **VIII. B. 2. a.**

##### **Sitalopram infüzyonunun kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:**

%5 dekstroz grubunda sitalopram infüzyonu; OAB'da 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma oluşturdu (%95.7±2.3, %76.5±6.8, %64.6±8.2, %53.1±7.1, %42.7±9.3 ve %58.4;  $p<0.001$ , tüm dakikalarda). KAH'da 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma meydana getirdi (%97.8±0.6, %78.4±4.4, %64.6±6.4, %56.7±2.7, %57.6±6.8 ve %49.9±4.2;  $p<0.001$ , tüm dakikalarda). QT süresini 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı olarak uzattı (%114.7±4.7, %121.2±5.2, %138.9±4.7, %175.4±18.7, %163.8±15.5 ve %157.8±16.6;  $p<0.001$ , tüm dakikalarda). QRS süresinde de 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı bir uzama meydana getirdi(%123.6±6.7, %132.1±7.3, %147.2±11.7, %166.8±13.8, %205.2±13.3 ve %197.9±11.9;  $p<0.001$ , tüm dakikalarda, Tablo 7).

### VIII. B. 2. b.

#### **EHNA/NBTI uygulamasının kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:**

EHNA ve NBTI uygulamasını takiben verilen %5 dekstrozu infüzyonu; OAB'da 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma oluşturdu (%86.8±4.4, %77.3±4.7, %75.1±4.8 ve %69.8±5.1; sırasıyla p<0.01, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). KAH'da 30., 40., 50. ve 60.dakikalarda anlamlı azalma meydana getirdi (%94.4±1.6, %91.5±1.3, %89.9±1.6 ve %86.4±3.2; sırasıyla p<0.05, p<0.001, p<0.001 ve p<0.001). QRS süresinde 50.. dakikada (%118.2±7.7; p<0.05) anlamlı uzama oluştururken, QT süresinde anlamlı bir değişikliğe yol açmadı (Tablo 7).

### VIII. B. 2. c.

#### **EHNA/NBTI uygulamasını takiben infüze edilen sitalopramın kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:**

EHNA ve NBTI uygulamasını takiben verilen sitalopram infüzyonu; OAB'da 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı azalma oluşturdu (%80.5±4.7, %70.9±6.7, %55.5±6.9, %60.5±2.5, %57.6±2.1 ve %52.6±1.8; p<0.001, tüm dakikalarda). KAH'da 10.,20., 30.,40.,50.ve 60. dakikalarda anlamlı azalma meydana getirdi (%95.9±1.1, %82.8±2.7, %72.0±4.5, %69.6±4.1, %71.6±8.1 ve %59.9±4.2; p<0.001, tüm dakikalarda). QT süresini 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda anlamlı olarak uzattı (%134.6±11.6, %138.7±9.7, %147.6±12.7, %136.9±9.5, %147.1±10.9 ve %149.6±13.9; p<0.001, tüm dakikalarda). QRS süresinde de 10., 20., 30., 40., 50.ve 60. dakikalarda anlamlı bir uzama meydana getirdi (%108.3±2.9, %134.2±9.7, %157.6±18.9, %152.1±15.2, %171.6 ±14.9 ve %160.2±17.5; p<0.001, tüm dakikalarda, Tablo 7).

### VIII. B. 2. d.

**Grup 1 (kontrol) ve Grup 3 arası karşılaştırma yapıldığında;** EHNA ve NBTI uygulamasını takiben verilen sitalopram infüzyonunun OAB'da oluşturduğu azalma kontrol grubundaki azalma ile karşılaştırıldığında 10. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bulundu (%95.7±2.3, %80.5±4.7; %95 GA 0.044-30.21, p<0.05, Şekil 14).

İki grubun KAH'da yaptığı azalma karşılaştırıldığında EHNA ve NBTI uygulamasını takiben verilen sitalopram infüzyonunun 40.dakikada daha anlamlı azalma oluşturduğu saptandı (%56.7±2.7, %69.6±4.1 % 95 GA 22.79-3.03, p<0.01, Şekil 15).

İki grubun QT ve QRS sürelerinde meydana getirdikleri uzamalar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı (p>0.05, Şekil 16 ve Şekil 17).

### VIII. B. 2. e.

**Grup 2 ve Grup 3 arası karşılaştırma yapıldığında;** EHNA ve NBTI uygulamasını takiben verilen sitalopram infüzyonunun, OAB'da oluşturduğu azalma tek başına EHNA ve NBTI uygulanan gruptaki azalma ile karşılaştırıldığında 10., 20. ve 30. dakikalarda istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu bulundu (%80.5±4.7, %96.7±5.1, %95 GA 1.04-31.21, p<0.05, 10.dk; %70.9±6.7, %95.6±3.4, %95 GA 3.74-45.43, p<0.05, 20.dk; %55.5±6.9, %86.8±4.4, %95 GA 7.43-55.17, p<0.01, 30.dk, Şekil 14).

İki grubun KAH'da yaptığı azalma karşılaştırıldığında EHNA ve NBTI uygulamasını takiben sitalopram infüze edilen gruptaki azalmanın 20., 30., 40. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu bulundu (%82.8±2.7, %97.4±0.9, %95 GA 12.24-38.54, p<0.001, 20.dk; %72.0±4.5, %94.4±1.6, %95 GA 5.86-38.87, p<0.01, 30.dk; %69.6±4.1, %91.5±1.3, %95 GA 12.06-31.82, p<0.001, 40.dk; ve %59.9±4.2, %86.4±3.2, %95 GA 13.10-39.86, p<0.001, 60.dk, Şekil 15).

İki grubun QT sürelerinde meydana getirdikleri değişiklikler karşılaştırıldığında EHNA ve NBTI uygulamasını takiben sitalopram infüze edilen gruptaki uzamanın 10. ve 20. dakikalarda istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu bulundu (%134.6±11.6, %94.6±5.1, %95 GA 69.13-10.95, p<0.01, 10.dk; %138.7±9.7, %100.2±9.3, %95 GA 68.35-8.71, p<0.05, 20.dk, Şekil 16).

İki grubun QRS sürelerinde meydana getirdikleri değişiklikler karşılaştırıldığında EHNA ve NBTI uygulamasını takiben sitalopram infüze edilen gruptaki uzamanın 20. dakikadan sonra istatistiksel olarak daha anlamlı olduğu bulundu (%134.2±9.7, %107.6±3.5, %95 GA 52.82-0.53, p<0.05, 20.dk; %157.6±18.9, %110.3±3.9, %95 GA 93.95-0.65, p<0.05, 30.dk; %152.1±15.2, %108.4±3.5, %95 GA 87.10-0.39, p<0.05, 40.dk; %171.6±14.9, %118.2±7.7, %95 GA 97.17-9.66, p<0.05, 50.dk; %160.2±17.5, %163.9±13.9, %95 GA 87.98-2.49, p<0.05, 60.dk, Şekil 17).

### VIII. B. 3.

#### **Yaşam Analizi Sonuçları**

Kaplan-Meier ile yapılan 60 dakikalık yaşam analizinde sağkalım Grup 1 için %50.0 (4/8), Grup 2 için %100.0 (8/8), Grup 3 için %62.5 (5/8). Kontrol grubunda 25., 49., 50., ve 52.dakikalarda 4 sıçan ölüyor, grup 3'te 31., 31. ve 34.dakikalarda 3 sıçan öldü. Grupların sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05, Şekil 18).



**Tablo 6.** Plazma adenozin konsantrasyonları

<b>Bazal plazma adenozin konsantrasyonu (µM)</b>	<b>Deney sonu plazma adenozin konsantrasyonları (µM)</b>		
	<b>Grup 1 (kontrol)</b>	<b>Grup 2</b>	<b>Grup 3</b>
<b>Tüm sıçanların (n=24)</b>	<b>(n=8)</b>	<b>(n=8)</b>	<b>(n=8)</b>
0.7657 ± 0.02013	0.7628 ± 0.05826	0.9608 ± 0.06842 ** #	0.9578 ± 0.06477 * #

Grup1: Kontrol grubu (sitalopram), grup 2: (EHNA/NBTI), grup 3: (EHNA/NBTI + sitalopram).

\*p<0.05, \*\*p<0.01; bazal değerlere göre anlamlılığı gösteriyor.

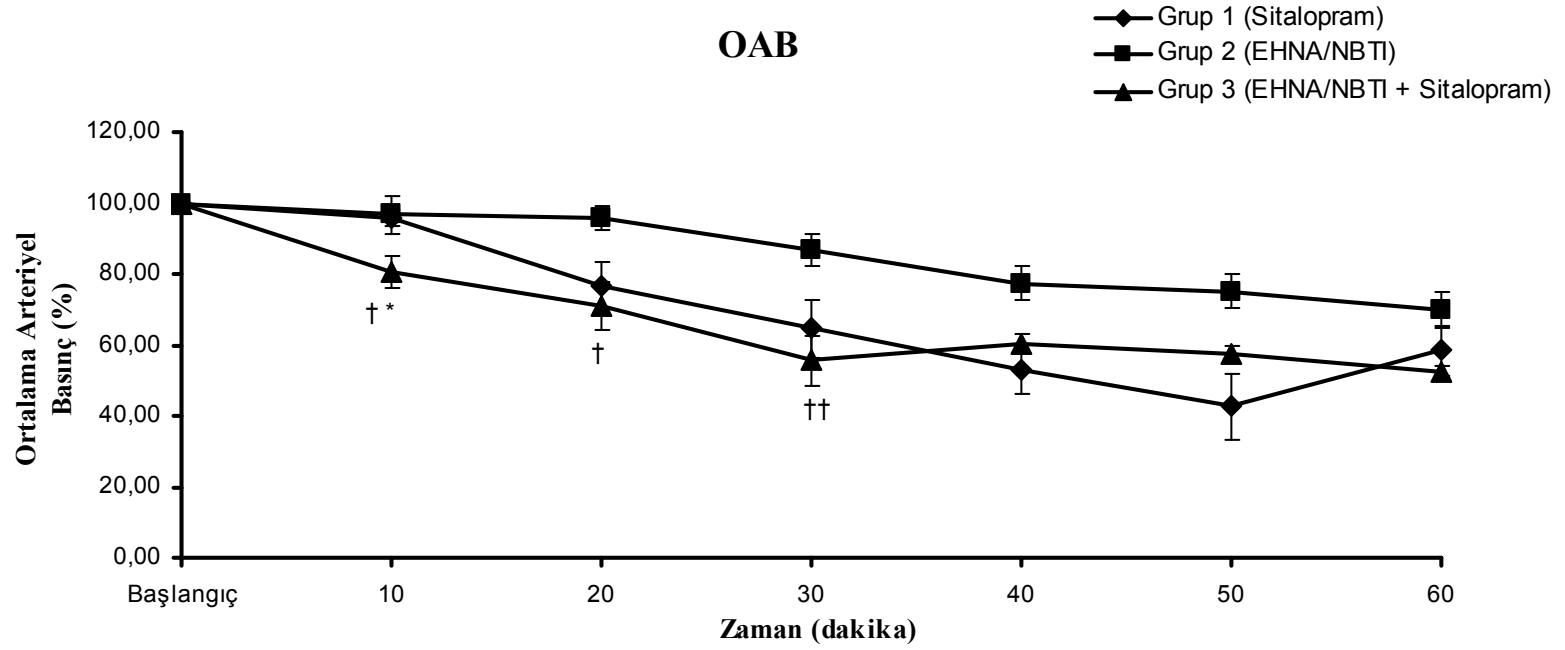
# p<0.05; kontrol grubuna göre anlamlılığı gösteriyor

**Tablo 7.** Deney gruplarında kardiyovasküler parametreler

	Başlangıç	10. dakika	20. dakika	30. dakika	40. dakika	50. dakika	60. dakika
<b>OAB (mmHg)</b>							
Grup 1(n=8)	121.6 ± 1.7	116.4 ± 3.9 <sup>aaa</sup>	93.2 ± 8.5 <sup>aaa,bbb</sup>	78.9 ± 9.9 <sup>aaa,bbb,ccc</sup>	64.9 ± 8.7 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>	52.2 ± 11.3 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e</sup>	71.5 ± 7.9 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e,f</sup>
Grup 2 (n=8)	113.0 ± 2.7	109.4 ± 6.6	108.3 ± 5.3	98.7 ± 6.7 <sup>aa, b</sup>	87.8 ± 6.4 <sup>aaa,bbb,ccc</sup>	85.3 ± 6.5 <sup>aaa,bbb,ccc,d</sup>	79.3 ± 6.7 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>
Grup 3 (n=8)	113.2 ± 3.2	91.8 ± 7.1 <sup>aaa</sup>	80.8 ± 8.3 <sup>aaa,bbb</sup>	63.2 ± 8.4 <sup>aaa,bbb,ccc</sup>	69.3 ± 2.1 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>	65.8 ± 1.3 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e</sup>	60.2 ± 1.6 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e,f</sup>
<b>KAH (atım/dakika)</b>							
Grup 1(n=8)	439.3 ± 2.4	429.6 ± 2.3 <sup>aaa</sup>	343.5 ± 18.1 <sup>aaa,bbb</sup>	283.4 ± 27.6 <sup>aaa,bbb,ccc</sup>	248.9 ± 11.4 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>	246.9 ± 24.4 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e</sup>	222.8 ± 17.7 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e,f</sup>
Grup 2 (n=8)	429.9 ± 8.4	420.9 ± 9.4	418.5 ± 7.5	405.1 ± 6.1 <sup>a</sup>	393.1 ± 7.1 <sup>aaa,b,c</sup>	386.1 ± 6.3 <sup>aaa,bb,cc</sup>	370.3 ± 11.4 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>
Grup 3 (n=8)	423.5 ± 22.5	406.0 ± 21.4 <sup>aaa</sup>	349.8 ± 20.2 <sup>aaa,bbb</sup>	303.5 ± 23.4 <sup>aaa,bbb,ccc</sup>	292.2 ± 21.8 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>	302.2 ± 42.4 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e</sup>	249.4 ± 11.7 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e,f</sup>
<b>QT (msn)</b>							
Grup 1(n=8)	28.4 ± 2.2	32.3 ± 2.4 <sup>aaa</sup>	33.9 ± 2.2 <sup>aaa,bbb</sup>	39.0 ± 2.6 <sup>aaa,bbb,ccc</sup>	48.1 ± 4.4 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>	46.6 ± 4.8 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e</sup>	43.5 ± 3.9 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e,f</sup>
Grup 2 (n=8)	35.3 ± 2.9	32.7 ± 1.8	34.9 ± 4.1	43.4 ± 6.1	40.6 ± 2.6	47.1 ± 3.4 <sup>b</sup>	41.0 ± 3.2
Grup 3 (n=8)	28.4 ± 3.6	36.8 ± 3.7 <sup>aaa</sup>	37.9 ± 3.5 <sup>aaa,bbb</sup>	39.6 ± 3.1 <sup>aaa,bbb,ccc</sup>	37.6 ± 1.9 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>	40.4 ± 2.3 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e</sup>	40.8 ± 2.2 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e,f</sup>
<b>QRS (msn)</b>							
Grup 1 (n=8)	13.1 ± 0.9	16.4 ± 1.8 <sup>aaa</sup>	17.5 ± 1.9 <sup>aaa,bbb</sup>	19.4 ± 2.2 <sup>aaa,bbb,ccc</sup>	21.6 ± 1.9 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>	27.1 ± 0.8 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e</sup>	26.3 ± 1.4 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e,f</sup>
Grup 2 (n=8)	13.8 ± 2.1	14.0 ± 2.0	14.8 ± 2.2	15.0 ± 2.1	14.8 ± 2.1	15.9 ± 2.1 <sup>a</sup>	15.5 ± 2.1
Grup 3 (n=8)	11.0 ± 1.0	11.9 ± 1.1 <sup>aaa</sup>	14.6 ± 1.6 <sup>aaa,bbb</sup>	17.1 ± 2.1 <sup>aaa,bbb,ccc</sup>	17.8 ± 2.8 <sup>aaa,bbb,ccc,dd</sup>	20.2 ± 3.2 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e</sup>	18.8 ± 3.2 <sup>aaa,bbb,ccc,dd,e,f</sup>

Grup 1: Kontrol grubu (sitalopram), Grup 2: (EHNA/NBTI), Grup 3: (EHNA/NBTI + sitalopram)

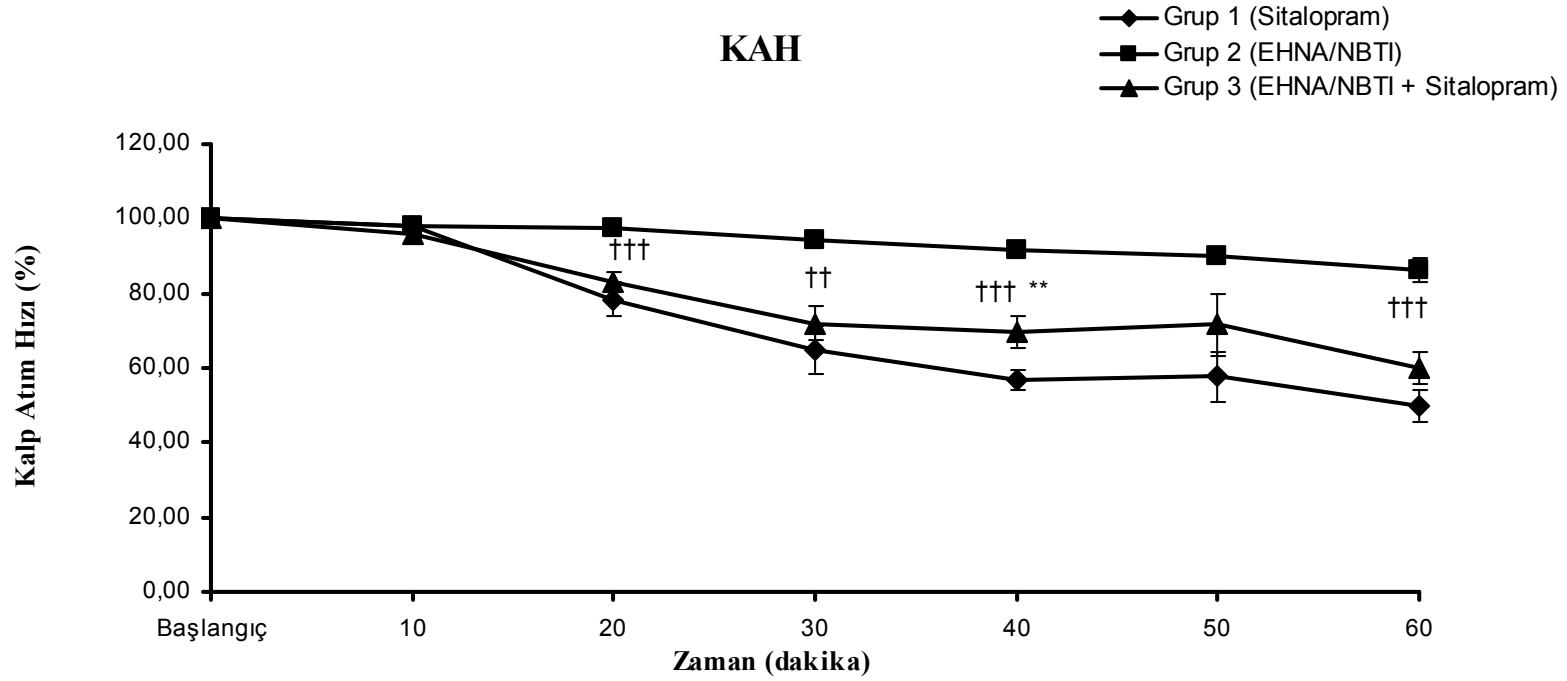
a, p<0.05; aa, p<0.01; aaa, p<0.001; Başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor  
b, p<0.05; bb, p<0.01; bbb, p< 0.001; 10. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor  
c, p<0.05; cc, p<0.01; ccc, p< 0.001; 20. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor  
d, p<0.01; dd, p< 0.001; 30. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor  
e, p< 0.001; 40. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor  
f, p< 0.001; 50. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor



\*  $p < 0.05$ ; grup 3'ün grup 1'e göre anlamlılığını gösteriyor.

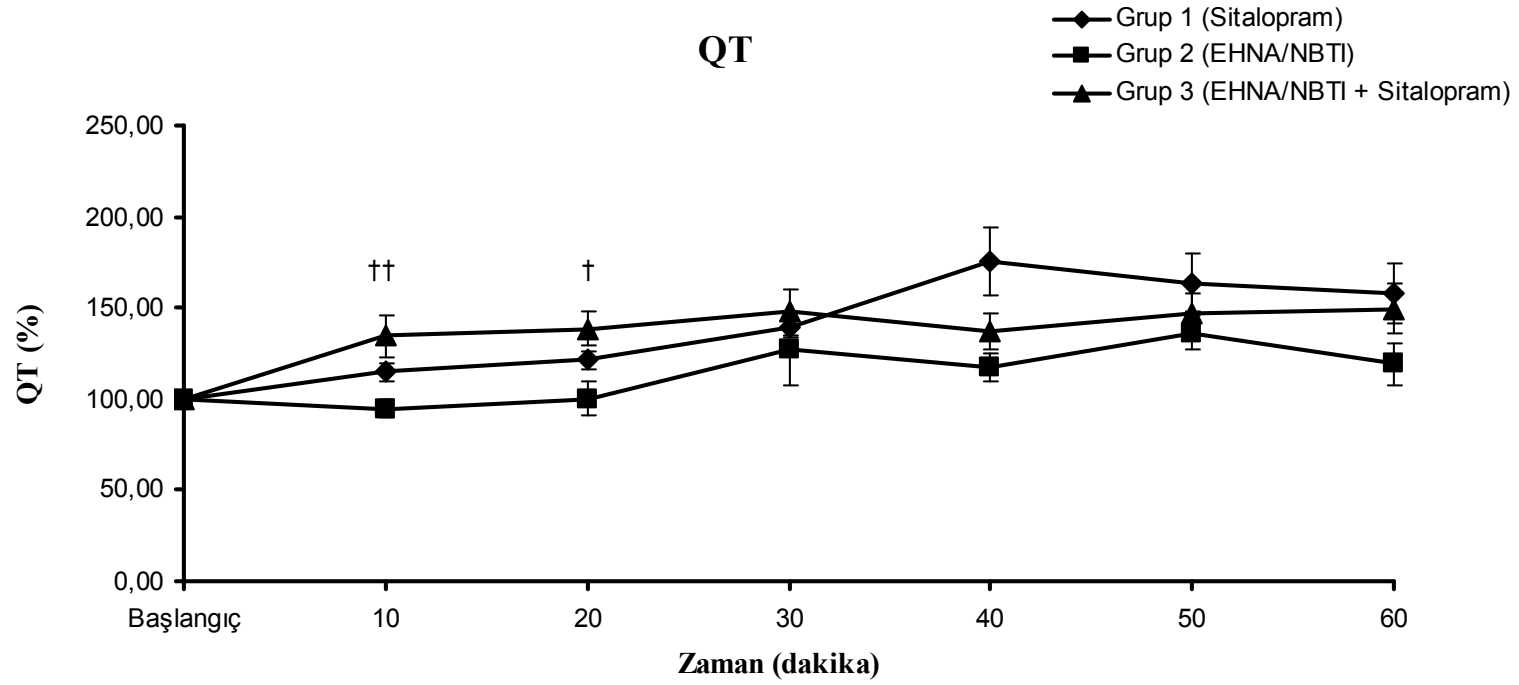
†  $p < 0.05$ , ††  $p < 0.01$ ; grup 3'ün grup 2'e göre anlamlılığını gösteriyor.

**Şekil 14.** Sitalopram, EHNA/NBTI ve EHNA/NBTI+Sitalopram gruplarının ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri



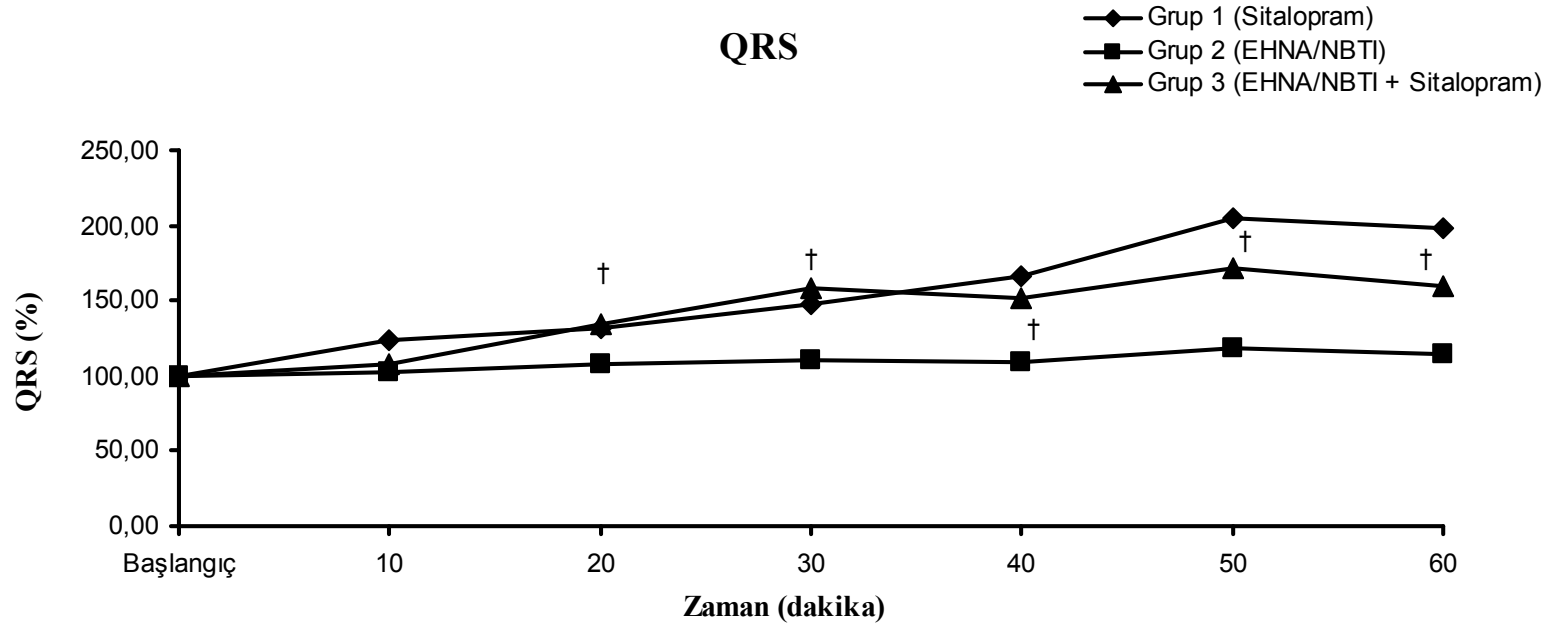
\*\* p<0.01; grup 3'ün grup 1'e göre anlamlılığını gösteriyor.  
 †† p<0.01, ††† p<0.001; grup 3'ün grup 2'e göre anlamlılığını gösteriyor.

**Şekil 15.** Sitalopram, EHNA/NBTI ve EHNA/NBTI+Sitalopram gruplarının kalp atım hızı üzerine etkileri



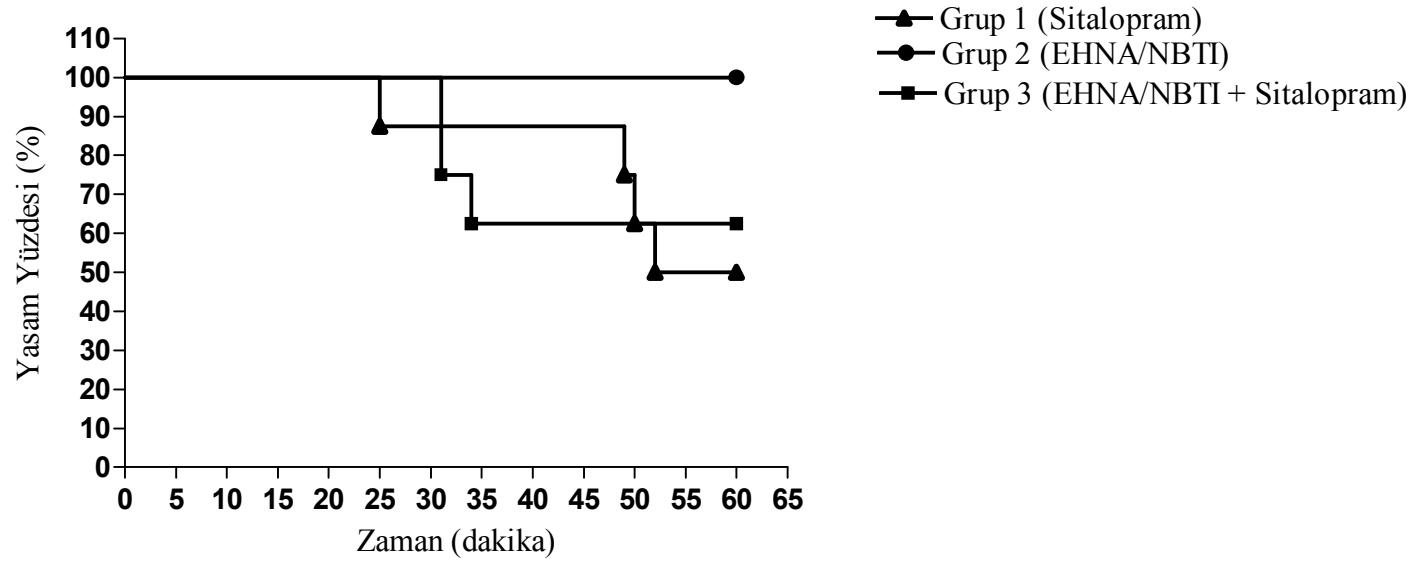
†  $p < 0.05$ , ††  $p < 0.01$ ; grup 3'ün grup 2'e göre anlamlılığını gösteriyor.

**Şekil 16.** Sitalopram, EHNA/NBTI ve EHNA/NBTI+Sitalopram gruplarının QT süresi üzerine etkileri



†  $p < 0.05$ ; grup 3'ün grup 2'e göre anlamlılığını gösteriyor.

**Şekil 17.** Sitalopram, EHNA/NBTI ve EHNA/NBTI+Sitalopram gruplarının QRS süresi üzerine etkileri



Şekil 18. Deney gruplarında sağkalım oranları

## **IX. TARTIŞMA**

Çalışmamız, selektif serotonin re-uptake inhibitör (SSRİ) olan sitalopram zehirlenmesinde meydana gelen kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında adenozin reseptörlerinin ve endojen adenozinin rolünün araştırıldığı iki bölümden oluşmaktadır.

Çalışmamızın ilk bölümünde, sıçanlara yüksek doz sitalopram uygulayarak oluşturduğumuz zehirlenme modelinde, sitalopram infüzyonu ortalama arteriyel basınçta (OAB) ve kalp atım hızında (KAH) istatistiksel olarak anlamlı azalma oluştururken, QRS ve QT sürelerinde ise anlamlı uzama oluşturdu. DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine, spesifik adenozin A<sub>1</sub> reseptör antagonisti) infüzyonundan sonra uygulanan sitalopram infüzyonu, tek başına sitalopram infüzyonunun oluşturduğu kardiyovasküler değişikliklerden sadece QT uzamasını istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde engelledi. CSC (8-(3-chlorostyryl) caffeine, spesifik adenozin A<sub>2a</sub> reseptör antagonisti) infüzyonundan sonra uygulanan sitalopram infüzyonu ise tek başına sitalopram infüzyonunun kardiyovasküler parametrelerde oluşturduğu değişiklikleri engellemedi. Tüm deney gruplarında sıçanların sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Sıçan sitalopram zehirlenme modelinde gözlediğimiz kardiyovasküler toksik etkiler literatürde bu grup ilaçların yüksek doz alımlarına bağlı oluşan klinik bulgular ile uyumludur. SSRİ grubu ilaçlar yüksek dozda alındığında trisiklik antidepresan (TSA)'lar ile karşılaştırıldığında görece daha tehlikesiz olmalarına karşın, sitalopramın yüksek dozlarının tehlikesiz olmadığı, ciddi kardiyovasküler toksik etkilere ve gecikmiş semptomlara yol açabileceği bildirilmektedir (12-15). Tedavi dozlarında kullanılan sitalopramın kardiyovasküler sistem üzerinde; hipotansiyon, taşikardi, bradikardi, dal blokları ve EKG anormallikleri (özellikle QT uzaması) gibi toksik etkiler oluşturduğu bildirilmektedir (10,11). Toksik dozda sitalopram kullanımını takiben ise serotonin sendromu başta olmak üzere nörotoksisite (konvülsiyon, koma) ve kardiyak toksisite (bradikardi, hipotansiyon, QT ve düzeltilmiş QT (QTc) uzaması, QRS genişlemesi) görülebilmektedir. Isbister ve arkadaşlarının yaptıkları, SSRİ grubu antidepresanların kardiyotoksik etkilerinin karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada, sitalopramın yüksek dozlarda fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertraline göre QT ve QTc intervallerini anlamlı ölçüde uzattığı saptanmıştır (9).

Adenozin, bilinen kardiyovasküler sistem etkilerini A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> ve A<sub>2b</sub> reseptörleri üzerinden gösterir (27). Adenozin A<sub>1</sub> reseptörleri üzerinden, negatif kronotrop, negatif dromotrop ve negatif inotrop etki ile kardiyak depresyon oluşturur. Adenozin kalpte A<sub>1</sub> reseptörü aracılığıyla cAMP bağımlı



(indirekt veya antiadrenerjik etki) ve cAMP bağımsız (direkt) olmak üzere iki farklı yolak üzerinden etkisini göstermektedir. cAMP bağımlı yolda adenosin,  $\beta$ -adrenerjik agonistlerin elektrofizyolojik ve biyokimyasal etkilerini antagonize eder. Bu antagonizasyon, sadece kalp eğer  $\beta$ -agonist ile karşılaşmışsa söz konusudur.  $\beta$ -adrenerjik agonistin olmadığı durumlarda, adenosin ventriküler aksiyon potansiyelini veya kalsiyum akımını etkilemez. cAMP bağımsız (direkt) yolda ise,  $A_1$  reseptörlerinin uyarılması  $G_i$  proteini aracılığıyla içeri doğrultucu  $K^+$  kanalını açarak hücre içinden dışına  $K^+$  kaybına yol açar. Bu durum sonucunda, atrial hücrelerde aksiyon potansiyelinde kısalma, sinoatrial (SA) nodda hiperpolarizasyon ve atrioventriküler (AV) nodal hücrelerinde aksiyon potansiyelinde baskılanma görülür (91).

Çalışmamızda selektif adenosin  $A_1$  ve  $A_{2a}$  reseptör antagonistleri (DPCPX ve CSC) tarafından adenosin reseptörlerinin bloke edilmesi yüksek doz sitalopramın OAB ve KAH'da oluşturduğu azalmayı engellemedi. Pousti ve arkadaşları tarafından izole kobay atriyumunda yapılan bir çalışmada ise, sitalopramın oluşturduğu negatif inotrop ve kronotrop etki, adenosin  $A_2$  reseptör antagonisti (DMPX; 3,7 dimethyl-1- dipropargylxanthine) tarafından önlenemezken, spesifik adenosin  $A_1$  reseptör antagonisti (DPCPX) ve non-selektif adenosin  $A_1/A_{2a}$  reseptör antagonisti (teofilin) tarafından anlamlı bir şekilde engellendiği bildirilmiştir (39). Sitalopramın negatif inotrop ve kronotrop etkisinin, adenosin geri-alımını engellemesiyle veya  $A_1$  reseptörlerini aktive etmesiyle açıklanabileceği belirtilmiş ancak net olarak bir sonuca ulaşılamamıştır. Net etkinin gösterilebilmesi için sitalopramın oluşturduğu OAB ve KAH'daki azalmanın adenosin reseptör antagonistleri tarafından geri döndürülüp-döndürülemeyeceğini araştıran ileri araştırmaların planlanmasına gereksinim vardır.

Çalışmamızda sitalopram yüksek dozuna bağlı ortaya çıkan QT süresindeki uzamanın, bir  $A_1$  reseptör antagonisti olan DPCPX ile engellenmesi, sitalopram zehirlenmesinde oluşan QT uzamasının mekanizmasında endojen adenosinin ve/veya adenosin  $A_1$  reseptör stimülasyonunun rolü olduğunu düşündürmektedir. Adenosin, katekolaminlerin yokluğunda ventrikül miyokard hücrelerini minimal etkiler ve/veya etkilemez. Bu etki, bazal koşullarda ventrikül miyositlerinde  $K_{Ado,Ach}$  (adenosin, asetilkolin aracılı içe doğrultucu potasyum akımı) olmayışına bağlıdır (92). Bu bilgi, çalışmamızda sitalopram toksisitesinde eğer adenosin aracılı bir mekanizma rol oynuyor ise, ortaya çıkan QT uzamasının mekanizmasında cAMP'den bağımsız (direkt) yolağın etkisini gözardı etmemizi kolaylaştıracaktır. Çünkü QT uzaması, ventriküler aksiyon potansiyelini ilgilendiren bir durumdur. Ventrikülün depolarizasyonu QRS kompleksini ilgilendirirken, T dalgası da repolarizasyonu

ilgilidir. Sonuçta ventriküler aksiyon potansiyelinin uzaması QT süresinin uzaması anlamına gelir ki, teorik olarak aksiyon potansiyelinin uzaması ya içeri depolarizan akımların artışıyla ya da  $K^+$  iyonlarıyla taşınan dışarı repolarizan akımlarının azalmasıyla mümkündür (93). Adenozin hem supraventriküler hem de ventriküler dokularda cAMP bağımlı mekanizma ile  $I_{CaL}$  (L tipi  $Ca^{+2}$  kanal akımı), gecikmiş doğrultucu  $K^+$  akımı ( $I_K$ ) ve  $I_{Cl}$  (klorid akımı) üzerinden anti-adrenerjik etkinlik gösterir. Katekolamine bağlı  $I_{CaL}$  akımının inhibe edilmesiyle ventriküler aksiyon potansiyelinde kısalma görülürken, katekolamine bağlı  $I_K$  ve  $I_{Cl}$  akımlarının inhibe olmasıyla aksiyon potansiyelinde uzama görülür (94).

Witchel ve arkadaşlarının izole kobay kardiyomiyositlerinde yaptıkları bir çalışmada, sitalopramın L tipi kalsiyum kanal akımında ve HERG (human ether-a-go-go related gene) aracılı  $K^+$  kanal akımlarında inhibisyon yaptığı gösterilmiştir (95). HERG,  $K_v$  11.1 adlı potasyum iyon kanal proteinini kodlayan bir gendir. Bu iyon kanalının bilinen en önemli özelliği kalbin elektriksel aktivitesinde, repolarize edici hızlı gecikmiş doğrultucu ( $I_{Kr}$ ) akımları düzenliyor olmasıdır. Bu kanalın inhibe olması ventriküler aksiyon potansiyelinin dolayısı ile QT'nin uzaması ile sonuçlanır (96). Witchel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sitalopram L tipi kalsiyum kanallarını da inhibe etmiştir. Bu durumun, kendisini aksiyon potansiyelinde kısalma ile göstermesi beklenirken araştırmacılar, sitalopramın yaptığı  $I_{HERG}$  'deki inhibisyonun  $I_{CaL}$  'deki inhibisyona göre daha baskın olduğunu ve net etkinin aksiyon potansiyelinin dolayısı ile de QT'nin uzaması şeklinde olduğunu belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda hem sitalopramın hem de adenozinin, etkilerini oluştururken gecikmiş doğrultucu  $K^+$  akımlarını kullandıkları bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında sitalopramın oluşturduğu QT uzamasının mekanizmasında adenozin aracılı hızlı gecikmiş doğrultucu  $K^+$  akım ( $I_{Kr}$ ) inhibisyonunun rol oynayabileceği söylenebilir.

Çalışmamızın bu kısmının sonuçlarına dayanarak, sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkilerde, endojen adenozin düzeylerindeki artışın mı yoksa direkt adenozin reseptör stimülasyonunun mu rol oynadığını söylemek güçtür.

Sitalopram zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında endojen adenozinin rolünü araştırdığımız, çalışmanın ikinci kısmında; yüksek doz sitalopram infüzyonu ile sıçan plazma adenozin konsantrasyonlarında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. EHNA/NBTI (erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl) adenine; adenozin deaminaz inhibitörü / S-(4-nitrobenzyl)-6-

thioinosine; adenosin transport inhibitörü) uygulanan gruplarda plazma adenosin konsantrasyonlarında anlamlı bir artış saptandı. Kardiyovasküler parametreler açısından değerlendirildiğinde, kontrol grubunda yüksek doz sitalopram infüzyonu OAB ve KAH'da anlamlı bir azalmaya yol açarken, QRS ve QT sürelerinde ise anlamlı bir uzamaya yol açtı. Endojen plazma adenosin artışını göstermek amacıyla planladığımız ve EHNA/NBTI uygulanan ikinci grupta; plazma adenosin konsantrasyon artışının yanı sıra, OAB ve KAH'da anlamlı azalma, QRS süresinde 50.dakikada anlamlı uzama görüldü. Adenosin artışına bağlı görülen bu değişiklikler, adenosinin A<sub>1</sub>, A<sub>2a</sub> ve A<sub>2b</sub> reseptörleri aracılığıyla ortaya çıkardığı bilinen kardiyovasküler etkileri ile açıklanabilir (27,91). EHNA/NBTI infüzyonunu takiben uygulanan sitalopram, tek başına EHNA/NBTI uygulanan grubun OAB, KAH, QRS ve QT süresinde oluşturduğu etkileri potensiyalize etti. Grupların sağkalım oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Çalışmamızda sıçanlara uygulanan yüksek dozda sitalopram, plazma adenosin konsantrasyonunu artırmaksızın OAB ve KAH'nı azalttı, QRS ve QT süresini uzattı. Çalışmamızın aksine depresif hastalara akut ve kronik olarak uygulanan sitalopramın, plazma sitalopram, serotonin ve adenosin düzeylerini artırdığı bildirilmiştir (97). Plazma adenosin düzeylerine bakılarak kardiyak dokudaki adenosin konsantrasyonlarının artıp artmadığını söyleyebilmek güçtür. Bu nedenle sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında adenosinin rolünün net olarak gösterilebilmesi için kardiyak dokudaki adenosin konsantrasyonlarının ölçülmesi gereklidir.

Ayrıca sıçan beyin korteksinde yapılan bir çalışmada, sitalopram uygulanmasının glutamat ve aspartat salınımını inhibe ettiği bildirilmiş ve bu etkinin non-selektif adenosin reseptör antagonisti olan kafein ve A<sub>1</sub> reseptör antagonisti olan CPT (8-cyclopentyltheophylline) ile geri döndürüldüğü bildirilmiştir. Yine bu çalışmada selektif bir adenosin A<sub>1</sub> reseptör agonisti olan CPA (N<sup>6</sup>-cyclopentyladenosine) uygulanmasının glutamat ve aspartat salınımını deprese ettiği belirtilmiştir. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar, sitalopramın eksitatör aminoasitlerin salınımındaki inhibitör etkilerinin mekanizmasında adenosin aracılı bir mekanizmanın rol oynayabileceğini belirtmişler ve serotonin re-uptake'i ile artan serotonin konsantrasyonlarının adenosin salınımını artırmış olabileceğini belirtmişlerdir (98). Yapılan *invivo* bir çalışmada, sıçan spinal korduna uygulanan serotoninin (5-HT), endojen adenosin salınımını %35-50 artırdığı ve bu salınımdaki artışın deneyden önce metizerjid (5-HT<sub>1</sub> reseptör blokörü ve 5-HT<sub>2</sub> reseptörü parsiyel agonisti) ve kapsaisin (P maddesi inhibitörü bir alkaloid) uygulanması ile engellendiği belirtilmiştir (99).

EHNA/NBTI sonrasında uygulanan sitalopram, sadece EHNA/NBTI uygulanmasına bağlı artan endojen adenzinin OAB, KAH, QRS ve QT süresi üzerine olan etkilerini artırdı. Bu sonuçlar sitalopramın ve adenzinin oluşturduğu kardiyovasküler etkilerde benzer moleküler mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir. Sitalopramın direkt kendisi veya sitaloprama bağlı artan serotonin konsantrasyonları, adenzinin plazma düzeylerini değiştirmeden, endojen adenzine duyarlılığı artırabilir. Sitalopram adenzin transport proteinlerinde ve/veya adenzin reseptörlerinde upregölasyona yol aarak endojen adenzine duyarlılığı artırabilir.

### **Sonuç olarak;**

1. Çalışmanın ilk kısmında yüksek dozda sitalopramın oluşturduğu QT uzaması selektif adenzin A<sub>1</sub> reseptör antagonisti DPCPX tarafından engellendi. Bu sonuç, sitalopram zehirlenmesinde oluşan QT uzamasının mekanizmasında endojen adenzinin ve/veya adenzin A<sub>1</sub> reseptör stimölasyonunun rol oynadığını düşündürmektedir. Özellikle sitalopramın oluşturduğu QT uzamasının mekanizmasında adenzin aracılı hızlı gecikmiş doğrultucu K<sup>+</sup> akım (IKr) inhibisyonunun rol oynayabileceği söylenebilir.
2. Çalışmanın ikinci kısmında yüksek dozda sitalopram plazma adenzin düzeylerini artırmadı. Yüksek dozda sitalopram tek başına, endojen adenzin artışının oluşturduğu kardiyovasküler etkileri potensiyalize etti. Bu sonuçlar sitalopramın ve adenzinin oluşturduğu kardiyovasküler etkilerde benzer mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir.
3. Yüksek dozda sitalopram plazma adenzin düzeylerini artırmaksızın, endojen adenzine duyarlılığı artırarak ve/veya direkt adenzin A<sub>1</sub> reseptörlerini stimüle ederek kardiyovasküler toksik etkiler oluşturabilir. Net etkinin gösterilmesi için endojen adenzine duyarlılık artışının mekanizmasını ve sitalopramın adenzin A<sub>1</sub> reseptörlerine afinitesini araştıran ileri araştırmaların planlanmasına gereksinim vardır.

## **X. BİLGİLENDİRME**

- Bu çalışma, TÜBİTAK tarafından desteklenen SBAG-107S251 nolu ve ‘**Antidepresan İlaçlarla Zehirlenmelere Bağlı Kardiyovasküler Toksik Etkilerin Oluşum Mekanizmasında Adenozinin Rolü**’ isimli projenin bir kısmını oluşturmaktadır.
- Bu çalışma, 4-7 Kasım 2009 tarihinde Antalya Manavgat’ta düzenlenen 20.Ulusal Farmakoloji kongresinde iki poster olarak sunulmuştur;
  1. Sıçanlarda sitalopram zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında adenozin reseptörlerinin rolü. Kubilay Oransay, Nil Hoccoğlu Aksay, Müjgan Büyükdelligöz, Yeşim Tunçok, Şule Kalkan. Türk Farmakoloji Derneği 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 3. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 4. Klinik Farmakoloji Sempozyumu, P-045, s221, Antalya, 2009.
  2. Sıçanlarda sitalopram zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında endojen adenozinin rolü. Kubilay Oransay, Nil Hoccoğlu Aksay, Müjgan Büyükdelligöz, Yeşim Tunçok, Şule Kalkan. Türk Farmakoloji Derneği 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 3. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 4. Klinik Farmakoloji Sempozyumu, P-046, s222, Antalya, 2009.

## **XI. KAYNAKLAR**

1. Baldessarini RJ. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker K, editors. Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2005.p. 429-59.
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, Rumack BH, Heard SE. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25<sup>th</sup> Annual Report. Clin Toxicol. 2008;46:927-1057.
3. Unverir P, Atilla R, Karcioğlu O, Topacoglu H, Demiral Y, Tuncok Y. A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience. Hum Exp Toxicol. 2006;25:605-12.
4. Benowitz NL. Antidepressants, Tricyclic. In: Olson KR, editors. Poisoning and Drug Overdose. 4<sup>th</sup> ed. USA: Connecticut; USA 2004.p.90-3.
5. Kalkan Ş. Antidepressanlarla zehirlenmeler. Türkiye Klinikleri, Cerrahi Tıp Bilimleri Acil Tıp Dergisi, Toksikoloji Özel Sayısı. 2006; 2 (46):101-6.
6. Liebelt EL, Francis PD. Cyclic Antidepressants. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NM, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's Toxicology Emergencies. 7<sup>th</sup> ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2002.p.847-64.
7. Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G. A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. Int Clin Psychopharmacol. 1997;12:323-31.
8. Bech P, Cialdella P. Citalopram in depression-meta-analysis of intended and unintended effects. Int Clin Psychopharmacol. 1992;6:45-54.
9. Isbister GK, Bowe SJ, Dawson A, Whyte IM. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose. J Toxicol Clin Toxicol. 2004;42:277-85.
10. Isbister GK, Prior FH, Foy A. Citalopram-induced Bradycardia and Presyncope. Ann Pharmacother. 2001;35:1552-5.
11. Favre MP, Sztajzel J, Bertschy G. Bradycardia during citalopram treatment: a case report. Pharmacol Res. 1999;39:149-50.
12. Ostrom M, Eriksson A, Thorson J, Spigset O. Fatal overdose with citalopram. Lancet. 1996;348:339-40.
13. Personne M, Persson H, Sjöberg E. Citalopram toxicity. Lancet. 1997;350:518-9.

14. Catalano G, Catalano MC, Ebstein MA, Tsambiras PE. QTc interval prolongation associated with citalopram overdose: a case report and literature review. *Clin Neuropharmacol.* 2001;24:158-62.
15. Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C, Bengtsson F, Eklundh G. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet.* 1997;349:1602.
16. Personne M, Sjoberg G, Persson H. Citalopram overdose; review of cases treated in Swedish hospitals. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:237-40.
17. Rothenhausler HB, Hoberl C, Ehrentroust S, Kapfhammer HP, Weber MM. Suicide attempt by pure citalopram overdose causing long-lasting severe sinus bradycardia, hypotension and syncopes: successful therapy with a temporary pacemaker. *Pharmacopsychiatry.* 2000;33:150-2.
18. Engebretsen KM, Harris CR, Wodd JE. Cardiotoxicity and late onset seizures with citalopram overdose. *J Emerg Med.* 2003;25:163-6.
19. Bouchard N, Halcomb SE, Hoffman RS, Nelson LS. Lamotrigine and Citalopram Overdose: Unmasking a Brugada ECG pattern. *Clin Toxicol.* 2006;44:656.
20. Cuenca PJ, Holt KR, & Hoefle JD. Seizure secondary to citalopram overdose. *J Emerg Med.* 2004;26:177-81.
21. Ahmadi M, Schaeffer TH, Heard K. Evolution of a T40MS R Wave in a Citalopram Overdose (OD) with Serotonin Syndrome (SS). *Clin Toxicol.* 2006;44:658-9.
22. Hosak L, Tuma I, Hanus H. A comparative study of three antidepressants with different mechanisms of action in hospitalized patients. *Ceska Slovenska Psychiatrie.* 1999;95:146-56.
23. Dufour H, Bouchacourt M, Thermo P, Viala A, Phak RP, Gouezo F, Durand A, Hopfner Petersen HE. Citalopram -a highly selective 5-HT uptake inhibitor- in the treatment of depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol.* 1987;2:225-37.
24. Favre MP, Sztajzel J, Bertschy G. Bradycardia during citalopram treatment: a case report. *Pharmacol Res.* 1999;39:149-50.
25. Jonasson B, Saldeen T. Citalopram in fatal poisoning cases. *Forensic Sci Int.* 2002; 28:126:1-6.
26. Luchini D, Morabito G, Centini F. Case report of a fatal intoxication by citalopram. *Am J Forensic Med Pathol.* 2005;26:352-4.
27. Olsson RA, Pearson JD. Cardiovascular purinoceptors. *Physiol Rev.* 1990;70:761-845.
28. Bryan PT, Marshall JM. Adenosine receptor subtypes and vasodilatation in rat skeletal muscle during systemic hypoxia: a role for A<sub>1</sub> receptors. *J Physiol.* 1999;514:151-62.
29. Rongen GA, Brooks SC, Pollard MJ, Ando S, Dajani HR, Notarius CF, Floras JS. Effect of adenosine on heart rate variability in humans. *Clin Sci.* 1999;96:597-604.

30. Belardinelli L, Shryock JC, Snowdy S, Zhang Y, Monopoli A, Lozza G, Ongini E, Olsson RA, Dennis DM. The A<sub>2a</sub> adenosine receptor mediates coronary vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;284:1066-73.
31. Ngai AC, Coyne EF, Meno JR, West GA, Winn HR. Receptor subtypes mediating adenosine-induced dilation of cerebral arterioles. *Am J Physiol.* 2001;280:2329-35.
32. Hinschen AK, Rose'Meyer RB, Headrick JP. Adenosine receptor subtypes mediating coronary vasodilation in rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2003;41:73-80.
33. Ramkumar V, Stiles GL, Beaven MA, Ali H. The A<sub>3</sub> adenosine receptor is the unique adenosine receptor which facilitates release of allergic mediators in mast cells. *J Biol Chem.* 1993;268:16887-90.
34. Hannon JP, Pfannkuche HJ, Fozard J. A role for mast cell in adenosine A<sub>3</sub> receptor-mediated hypotension in the rat. *Br J Pharmacol.* 1995;15:945-52.
35. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S, Guven H, Tuncok Y. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:945-54.
36. Akgun A, Kalkan S, Hocaoglu N, Gidener S, Tuncok Y. Effects of adenosine receptor antagonists on amitriptyline-induced QRS prolongation in isolated rat hearts. *Clin Toxicol.* 2008;46:677-85.
37. Kalkan S, Hocaoglu N, Akgun A, Gidener S, Tuncok Y. Effects of the adenosine receptor antagonists on amitriptyline-induced vasodilation in rat isolated aorta. *Clin Toxicol.* 2007;45:600-4.
38. Akgun Arici MA, Kalkan S, Demir O, Hocaoglu Aksay N, Gidener S, Tuncok Y. Does adenosine A<sub>1</sub> receptor stimulation causes QRS prolongation by blocking beta adrenergic receptors in amitriptyline poisoning? *Toxicol Lett.* 2009;186:130-8.
39. Pousti A, Deemyad T, Malihi G. Mechanism of inhibitory effect of citalopram on isolated guinea-pig atria in relation to adenosine receptor. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19:347-50.
40. Willetts J, Lippa A, Beer B. Clinical development of citalopram. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(5 suppl 1):36S-46S.
41. Kayaalp SO. Duygu durum bozukluklarında kullanılan ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. baskı. Ankara Hacettepe- Taş Kitapçılık, 2005;770-95.
42. Overo KF. Preliminary studies of the kinetics of citalopram in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1978;14:69-73.



43. Kragh-Sorensen P, Overo KF, Petersen OL, Jensen K, Parnas W. The kinetics of citalopram: single and multiple dose studies in man. *Acta Pharmacol Toxicol*. 1981;48:53-60.
44. Milne RJ & Goa KL: Citalopram: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs*. 1991;41:450-77.
45. Baettig D, Bondolfi G, Montaldi S, et al: Tricyclic antidepressant plasma levels after augmentation with citalopram: a case study. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44:403-5.
46. Hyttel J: Citalopram-pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1982;6:277-95.
47. Benowitz NL. Antidepressants, general (noncyclic). In: Olson, KR, editors. *Poisoning and Drug Overdose*. 5<sup>th</sup> ed. USA, McGraw-Hill, Inc; 2007;p.88-90.
48. Klasco RK (Ed): *POISINDEX® System*. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol 142, expires 12/2009).
49. Hakan Kayır, Tayfun Uzbay. Santral adenozerjik sistem ve klinik önemi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*. 2004;14:159-67.
50. Drury AN, Szent-György A. The physiological activity of adenine compounds with especial reference to their action upon the mammalian heart. *J Physiol*. 1929;68:213-37.
51. Cobbin LB, Einstein R, McGuire MH. Studies on the coronary dilator actions of some adenosine analogues. *Br J Pharmacol*. 1974;50:25-33.
52. Burnstock G. Purinergic signalling. *Br J Pharmacol*. 2006;147:172-81.
53. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Stimulants: nicotine and caffeine. *Principles of Neuropsychopharmacology*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates Inc. 1997:616-24.
54. Broch OJ, Ueland PM. Regional and subcellular distribution of S-adenosylhomocysteine hydrolase in the adult rat brain. *J Neurochem*. 1980;35:484-8.
55. Lloyd HGE, Deussen A, Wupperman H, Schrader J. The transmethylation pathway as a source for adenosine in the isolated guinea-pig hearts. *Biochem J*. 1988;252:489-94.
56. Fredholm BB, Fried G, Hedqvist P. Origin of adenosine released from rat vas deferens by nerve stimulation. *Eur J Pharmacol*. 1982;79:233-43.
57. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:31-55.
58. Lloyd HGE, Fredholm BB. Involvement of adenosine deaminase and adenosine kinase in regulating extracellular adenosine concentration in rat hippocampal slices. *Neurochem Int*. 1995;26:387-95.

59. Klabunde RE, Althouse DG: Adenosine metabolism in dogwhale blood: Effects of dipyridamole. *Life Sci.* 1981;28:2631-41.
60. King BF, Townsend-Nicholson A. Nucleotide and nucleoside receptors. *Tocris Reviews.* 2003; No. 23.
61. Fredholm BB, Arslan G, Halldner L et al. Structure and function of adenosine receptors and their genes. *Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2000;362:364-74.
62. Yaar R, Jones MR, Chen JF et al. Animal models for the study of adenosine receptor function. *J Cell Physiol.* 2005;202:9-20.
63. Dixon AK, Gubitzi AK, Sirinathsinghji DJ. Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat. *Br J Pharmacol.* 1996;118:1461-8.
64. Jacobson KA, Gao Z-G. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nature.* 2006;5:247-63.
65. Fredholm BB, Uzman AP, Jacobson KA et al. International union of pharmacology XXV. nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev.* 2001;53:527-52.
66. Tabrizchi R, Bedi S. Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature. *Pharmacol Ther.* 2001;91:133-47.
67. Aderis pharmaceuticals: Mechanism of coupling. URL:[www.aderiscom/science/programs.htm](http://www.aderiscom/science/programs.htm).
68. Donato M, Gelpi RJ. Adenosine and cardioprotection during reperfusion-an overview. *Mol Cell Biochem.* 2003;251:153-59.
69. Norton GR, Woodiwiss AJ, McGinn RJ et al. Adenosine A<sub>1</sub> receptor-mediated antiadrenergic effects are modulated by A<sub>2a</sub> receptor activation in rat heart. *Am J Physiol.* 1999;276: H341-49.
70. Miyazaki K, Komatsu S, Ikebe M et al. Protein kinase C and the antiadrenergic action of adenosine in rat ventricular myocytes. *Am J Heart Circ Physiol.* 2004;287:H1721-29.
71. Auchampach JA, Balli R. Adenosine receptor subtypes in the heart: therapeutic opportunities and challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1999;276:1113-16.
72. Conti A, Monopoli A, Gamba M et al. Effects of selective A<sub>1</sub> and A<sub>2</sub> adenosine receptor agonists on cardiovascular tissues. *Naunyn Schiemdeberg Arch Pharmacol.* 1993;348:108-12.
73. Li J, Fenton RA, Wheeler HB et al. Adenosine A<sub>2a</sub> receptors increase arterial endothelial cell nitric oxide. *J Surg Res.* 1998;80:357-64 .
74. Martin PL. Relative agonist potencies of C<sub>2</sub>-substituted analogues of adenosine: evidence for adenosine A<sub>2b</sub> receptors in the guinea pig aorta. *Eur J Pharmacol.* 1992;216:235-42.
75. Kemp BM, Cocks TM. Adenosine mediates relaxation of human small resistance-like coronary arteries via A<sub>2b</sub> receptors. *Br J Pharmacol.* 1999;126:1796-800.

76. Belardinelli L, Giles WR, West A. Ionic mechanisms of adenosine actions in pacemaker cells from rabbit heart. *J Physiol.* 1988;405:615-33.
77. Clemo HF, Belardinelli L. Effect of adenosine on atrioventricular conduction. I. Site and characterization of adenosine action in the guinea pig atrioventricular node. *Circ Res.* 1986; 59:427-36.
78. Favalc S, Di Biasc M, Rizzo U, Belardinelli L, Rizzon P. Effect of adenosine and adenosine-5'-triphosphate on atrioventricular conduction in patients. *J Am Coll Cardiol.*1985;5:1212-19.
79. Dobson JG Jr. Adenosine reduces catecholamine contractile responses in oxygenated and hypoxic atria. *Am J Physiol.*1983;245:H468-H74.
80. Raberger G, Kraupp O, Stühlinger W, Nell G, Chirikdjian JJ. The effects of an intracoronary infusion of adenosine on cardiac performance, blood supply and on myocardial metabolism in dogs. *Pflugers Arch.* 1970;317:20-34.
81. Kuan JC, Herzer WA, Jackson EA. Cardiovascular and renal effects of blocking A<sub>1</sub> adenosine receptors. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;21:822-8.
82. Varani K, Portaluppi P, Gessi S, Merighi S, Ongini E, Belardinelli L, Borea PA. Dose and time effects of caffeine intake on human platelet adenosine A<sub>2A</sub> receptors: functional and biochemical aspects. *Circulation.* 2000;102:285-9.
83. Tang L, Parker M, Fei Q et al. Afferent arteriolar adenosine A<sub>2a</sub> receptors are coupled to KATP in in vitro perfused hydronephrotic rat kidney. *Am J Physiol.* 1999;277:926-33.
84. American Heart Association: 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2005; 112:IV 1-203.
85. Stark U, Stark G. Effects of adenosine on the heart-therapeutic and diagnostic possibilities. *Wien Klin Wochenschr.* 1996;108:343-51.
86. Yan L, Burbiel JC, Maas A, Muller CE. Adenosine receptor agonists: from basic medicinal chemistry to clinical development. *Expert Opin Emerg Drug.* 2003;8:537-76.
87. Akkari R, Burbiel JC, Hockemeyer C et al. Recent progress in the development of adenosine receptor ligands as antiinflammatory ligands. *Curr Top Med Chem.* 2006;6:1375-79.
88. Ellis KM, Mazzoni L, Fozard JR. Role of endogenous adenosine in the acute and late response to allergen challenge in actively sensitized Brown Norway rats. *Br J Pharmacol.* 2003;139:1212-8.
89. Zhang Y, Geiger JD, Lautt WW. Improved high-pressure liquid chromatographic-fluorometric assay for measurement of adenosine in plasma. *Am J Physiol.* 1991;260:658-64.

90. Saito H, Nishimura M, Shinano H, Makita H, Tsujino I, Shibuya E, Sato F, Miyamoto K, Kawakami Y. Plasma concentration of adenosine during normoxia and moderate hypoxia in humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159:1014-8.
91. Lerman BB, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. *Circulation.* 1991;83:1499-509.
92. Shen WK, Kurachi Y. Mechanisms of adenosine-mediated actions on cellular and clinical cardiac electrophysiology. *Mayo Clin Proc.* 1995;70:274-91.
93. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long QT syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;27:753-66.
94. Belardinelli L, Shryock JC, Song Y, Wang D, Srinivas M. Ionic basis of electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J.* 1995;9:359-65.
95. Witchel HJ, Pabbathi VK, Hofmann G, Paul AA, Hancox JC. Inhibitory actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Lett.* 2002;512:59-66.
96. Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature.* 2006;440:463-9.
97. Bardi P, de Lalla A, Urso R, Auteri A, Dell'Erba A, Bossini L, Castrogiovanni P. Activity of citalopram on adenosine and serotonin circulating levels in depressed patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:262-6.
98. Gołembiowska K, Dziubina A. Involvement of adenosine in the effect of antidepressants on glutamate and aspartate release in the rat prefrontal cortex. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2001;363:663-70.
99. Sweeney MI, White TD, Sawynok J. 5-Hydroxytryptamine releases adenosine and cyclic AMP from primary nerve terminals in the spinal cord in vivo. *Brain Res.* 1990;528:55-61.