

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İN VİVO SIÇAN ZEHİRLENME MODELİNDE
SİTALOPRAMİN OLUŞTURDUĞU
KARDİYOVASKÜLER TOKSİK ETKİLERİN
GERİ DÖNDÜRÜLMESİNDE ADENOZİN
RESEPTÖR
ANTAGONİSTLERİNİN ETKİSİ**

MÜJGAN (BÜYÜKDELİGÖZ) ÇUBUK

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

İZMİR-2011

TEZ KODU: DEÜ.HSI.MSc/2008970003

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İN VİVO SIÇAN ZEHİRLENME MODELİNDE
SİTALOPRAMİN OLUŞTURDUĞU
KARDİYOVASKÜLER TOKSİK ETKİLERİN
GERİ DÖNDÜRÜLMESİNDE ADENOZİN
RESEPTÖR
ANTAGONİSTLERİNİN ETKİSİ**

FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

MÜJGAN (BÜYÜKDELİGÖZ) ÇUBUK

Danışman Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Şule KALKAN

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı desteği ile yapılmıştır.

TEZ KODU: DEÜ.HSI.MSc/2008970003

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmakoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans programı öğrencisi Müjgan (BÜYÜKDELİGÖZ)
ÇUBUK “ İn vivo sıçan zehirlenme modelinde sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler
toksik etkilerin geri döndürülmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkisi” konulu
Yüksek Lisans tezini 04.05.2011 tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

Doç.Dr.Şule KALKAN
BAŞKAN

Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK
ÜYE

Prof. Dr. Özgür ASLAN
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Giray YALAZ
ÜYE (Yedek)

Prof. Dr. Sedef GİDENER
ÜYE (Yedek)

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i-ii
TABLO DİZİNİ.....	ii
ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ.....	ii
KISALTMALAR.....	iii-iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET.....	1-2
ABSTRACT.....	3-4
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5-8
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....	5-7
1.2. Araştırmanın Amacı.....	8
1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....	8
2. GENEL BİLGİLER.....	9-26
2.1. Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri.....	9
2.2. Sitalopram.....	9-15
2.3. Adenozin.....	16-26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26-33
3.1. Araştırmanın Tipi.....	26
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı.....	26
3.3. Çalışma Materyali.....	26
3.4. Araştırmanın Değişkenleri.....	27
3.5. Yöntem.....	27-31
3.6. Araştırma Plan ve Takvimi.....	32
3.7. Verilerin Değerlendirilmesi.....	33
3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	33
3.9. Etik Kurul Onayı.....	33
4. BULGULAR.....	33-40
5. TARTIŞMA.....	41-45
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR.....	47-56
8. EKLER.....	57-64

8.1. Etik Kurul Raporu.....	57
8.2. Özgeçmiş.....	58-64

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Adenozin reseptörlerinin dağılımı.....	19
Tablo 2. Adenozin reseptör agonist ve antagonistleri.....	20
Tablo 3. Sıçan ağırlıkları ve kardiyak parametrelerin başlangıç değerleri.....	37
Tablo 4. Sitalopramı takiben infüze edilen Dekstroz, DPCPX, CSC'nin ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QRS süresi ve QT intervali üzerine etkisi.....	38

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Sitalopramın kimyasal yapısı.....	10
Şekil 2. Adenozinin kimyasal yapısı.....	16
Şekil 3. Adenozinin sentezi ve metabolizması.....	17
Şekil 4. Klonlanan adenozin reseptörlerinin gösterilmesi.....	18
Şekil 5. Adenozinin G proteinleri ile ilişkisi.....	21
Şekil 6. Adenozinin kardiyovaküler sistem üzerine etkisi.....	23
Şekil 7. Deney Protokolü.....	31
Şekil 8. Kontrol, DPCPX, CSC gruplarının ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri.....	39
Şekil 9. Kontrol, DPCPX, CSC gruplarının kalp atım hızı üzerine etkileri.....	39
Şekil 10. Kontrol, DPCPX, CSC gruplarının QT intervali üzerine etkileri.....	40
Şekil 11. Kontrol, DPCPX, CSC gruplarının QRS süresi üzerine etkileri.....	40

RESİM DİZİNİ

Resim 1. Anestezi altındaki sıçanda arter ve ven kanülasyonu.....	28
Resim 2. Kayıt işlemlerinin yapıldığı veri kayıt sistemi (Powerlab/8SP Data Acquisition System).....	29

KISALTMALAR

AMP: Adenozin Monofosfat

ATP: Adenozin Trifosfat

AV: Atriyoventriküler

cAMP: Siklik Adenozin Monofosfat

CSC: 8-(3-chlorostyryl) caffeine

DCT: Desmetilsitalopram

DDCT: Didesmetilsitalopram

DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

DMPX: 3,7 dimethyl-1- dipropargylxanthine

DMSO: Dimetil Sülfoksit

DPCPX: 8-cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine

EKG: Elektrokardiyogram

FDA: Food and Drug Administration

GIRK kanalları: G proteinin aktive ettiği içe doğru düzeltici K⁺ kanalları

HERG: Human ether-a-go-go-related gene

I_(Kr): Gecikmiş doğrultucu K⁺ akımı

I_{Ca⁺²}: Kalsiyum akımı

I_{CaL}: L tipi Ca⁺² kanal akımı

I_{Cl⁻}: Klorür akımı

I_{KAdo}: Adenozin aracılı içe doğrultucu potasyum akımı

i.p.: intraperitoneal

i.v.: intravenöz

K_{Ado,Ach}: Adenozin, asetilkolin aracılı içe doğrultucu potasyum akımı

KAH: Kalp Atım Hızı

KC: Karaciğer

MAOI: Monoamin Oksidaz İnhibitörleri

NO: Nitrik Oksid

OAB: Ortalama Arteriyel Basınç

QTc: Düzeltilmiş QT

SAB: Sistolik Arteriyel Basınç

SAH: S-adenozil Homosistein
SSRI: Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörü
SSS: Santral Sinir Sistemi
TSA: Trisiklik Antidepresan
Vmax: Maksimum depolarizasyon hızı

TEŞEKKÜR

Tüm yaşamım boyunca bana her türlü desteği veren aileme; annem Emine Büyükdeliğöz'e, babam Kadir Büyükdeliğöz'e, kardeşlerim Müge ve Murat Büyükdeliğöz'e, liseden bu yana birlikte büyüdüğüm, beni hiçbir konuda yalnız bırakmayıp destekleyen sevgili eşim Recep Hakan Çubuk'a çok teşekkür ediyorum.

Yüksek lisans öğrenimim boyunca bana her konuda yardım eden, sabrı, anlayışı ve güleryüzüyle beni hiçbir zaman geri çevirmeyen bilgisi, düzeni ve karakterini örnek aldığım ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum danışmanım Doç. Dr. Şule Kalkan'a, başta tez çalışmalarım olmak üzere birçok konuda yardımlarını esirgemeyen, güleryüzü, samimiyeti ve neşesiyle vakit geçirmekten ve çalışmaktan zevk aldığım Yrd. Doç. Dr. Nil Hocaoğlu Aksay'a, yüksek lisans eğitimime katkıları olan Prof. Dr. Yeşim Tunçok, Prof. Dr. Sedef Gidener, Prof. Dr. Ayşe Gelal ve Doç. Dr. Mukaddes Gümüştekin Güneli'ye, tez çalışmalarımdaki hoşgörülü ve içten yardımları için sevgili Uzm. Dr. Kubilay Oransay'a, tanıştığım ilk günden bu yana bana her konuda destek olan ve dostluğunu her zaman hissettiğim sevgili araştırma görevlisi Dr. Sinem Evcim'e, yüksek lisans öğrenimimin ve İzmir'de geçirdiğim her günün anlamlı ve kıymetli olmasını sağladıkları için tüm bölüm çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

***İN-VİVO* SIÇAN ZEHİRLENME MODELİNDE SİTALOPRAMIN OLUŞTURDUĞU KARDİYOVASKÜLER TOKSİK ETKİLERİN (BAĞIMLI DEĞİŞKEN) GERİ DÖNDÜRÜLMESİNDE ADENOZİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN (BAĞIMSIZ DEĞİŞKEN) ETKİSİ**

Ecz. Müjgan (Büyükdeligöz) Çubuk

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Yüksek Lisans Programı

35340 İnciraltı/İzmir

mujganbdg@gmail.com

Amaç: Sitaloprama bağlı kardiyovasküler toksisitenin geri döndürülmesinde selektif adenosin reseptör antagonistlerinin etkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Sıçanlara 20 mg/kg intravenöz sodyum kromoglikatın (A_3 reseptör antagonisti) ardından 4 mg/kg/dk sitalopram infüze edildi. Sitalopram infüzyonundan sonra sıçanlara %5 dekstroz veya DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selektif A_1 reseptör antagonisti, 20 μ g/kg/dk) veya CSC [8-(3-chlorostyryl) caffeine; selective adenosine A_{2a} receptor antagonist, 24 μ g/kg/min] (n=7 her grup için) 60 dk. infüzyonla verildi. Ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QRS ve QT süreleri kaydedildi. İstatistiksel analizde ANOVA'yı takiben Tukey-Kramer testi kullanıldı.

Bulgular: Sitalopram tüm gruplarda OAB ve KAH'ında azalma ($p<0.001$), QT uzaması (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$ ve $p<0.001$) oluşturdu. %5 dekstroz OAB'da 10, 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda (sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.05$), KAH'da tüm dakikalarda artma ($p<0.001$) oluşturdu. DPCPX; OAB ve KAH'da 10. dakikadan itibaren artma (OAB için $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.01$ ve $p<0.01$ ve KAH için $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$ sırasıyla 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalar) oluşturdu, QT'yi 30, 40, 50 ve 60. dakikalarda kısalttı (sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$ ve $p<0.001$). CSC; QT'yi yalnızca 60. dakikada kısalttı ($p<0.05$). DPCPX %5

dekstroz'a göre, QT uzamasını 40. ($p<0.01$), 50. ($p<0.01$) ve 60. ($p<0.001$) dakikalarda kısalttı. CSC %5 dekstroz'a göre, QT uzamasını 60. dakikada ($p<0.05$) kısalttı.

Sonuç: Selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX, sıçanlarda sitaloprama bağlı ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızındaki azalmayı ve QT uzamasını geri çevirdi. Dekstroz grubu ile karşılaştırıldığında DPCPX, QT uzamasını geri çevirdi. DPCPX'in etkileri fizyolojik veya farmakolojik antagonizma ile açıklanabilir.

Anahtar Kelimeler: Adenozin reseptör antagonistleri, sitalopram zehirlenmesi, kardiyovasküler toksisite.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF THE ADENOSINE RECEPTOR ANTAGONISTS (INDEPENDENT VARIABLE) ON THE REVERSE OF CARDIOVASCULAR TOXIC EFFECTS (DEPENDENT VARIABLE) INDUCED BY CITALOPRAM *IN-VIVO* RAT MODEL OF POISONING

Müjgan (Büyükdeligöz) ÇUBUK, Pharm.

Dokuz Eylül University Institute of Health Science Graduate Programme of Pharmacology

35340 İnciraltı/İZMİR

mujganbdg@gmail.com

Objective: The aim is to investigate the effects of the selective adenosine receptor antagonists in reversing citalopram-induced cardiovascular toxicity.

Methods: Citalopram (4 mg/kg/min) was infused to rats after sodium cromoglycate (A_3 receptor antagonist, 20 mg/kg intravenously). After the citalopram infusion, 5% dekstrose, DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selective adenosine A_1 receptor antagonist, 20 μ g/kg/dk) or CSC [8-(3-chlorostyryl) caffeine; selective adenosine A_{2a} receptor antagonist, 24 μ g/kg/min] (n=7, for all groups) were infused for 60 minutes. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), QRS and QT durations were recorded. ANOVA followed by Tukey-Kramer test were used for statistical analysis.

Results: Citalopram decreased the MAP and HR ($p<0.001$) and prolonged the QT ($p<0.001$, $p<0.01$ and $p<0.001$ respectively) in all groups. 5% dextrose increased the MAP at 10th, 20th, 30th, 40th, 50th and 60th minutes ($p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$ and $p<0.05$; respectively) and HR for all minutes ($p<0.001$). DPCPX increased the MAP and the HR after the 10th minute (for MAP $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.01$ and $p<0.01$ and for HR $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ and $p<0.001$ respectively 10th, 20th, 30th, 40th, 50th and 60th minutes), shortened the QT at the 30th, 40th, 50th and 60th minutes ($p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$ and $p<0.001$ respectively). CSC shortened the QT only at 60th minute

($p < 0.05$). DPCPX shortened the QT at the 40th ($p < 0.01$), 50th ($p < 0.01$) and 60th ($p < 0.001$) minutes and CSC shortened the QT at the 60th minute ($p < 0.05$) compared to 5% dextrose.

Conclusion: A selective adenosine A₁ receptor antagonist, DPCPX, reversed the citalopram-induced decrease in mean arterial pressure and heart rate and QT prolongation in rats. DPCPX reversed the QT prolongation when compared to 5% dextrose. The effects of DPCPX may be explained with physiologic or pharmacologic antagonism.

Keywords: Adenosine receptor antagonists, citalopram poisoning, cardiovascular toxicity.

1. GİRİŞ VE AMAC

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

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, düzeltilmiş QT (QTc) intervali 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 antikolinerjik, antihistaminik ve kardiyotoksik yan etkilere sahiptirler ve oldukça güvenlidirler (7,8). Isbister ve arkadaşlarının yaptıkları, SSRİ grubu antidepresanların kardiyotoksik etkilerinin karşılaştırıldığı geriye yönelik 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 bulantı, kusma, baş ağrısı, sersemlik, baş dönmesi, yorgunluk, sedasyon, uykusuzluk, tremor, asteni, terleme, ağız kuruluğu, seksüel disfonksiyon, nadiren hepatik, renal veya hematolojik yan etkiler (10,11,12), hipotansiyon,

taşikardi, bradikardi, dal blokları ve EKG anormallikleri (özellikle QT intervalinde uzama) oluşturabildiği; yüksek dozda alındığında ise serotonin sendromu, nörotoksisite ve kardiyak toksisite (bradikardi, hipotansiyon, QT ve QTc intervali uzaması, QRS genişlemesi) geliştirebileceği bildirilmiştir (13,14). SSRI grubu ilaçlar yüksek doz alımlarda TSA'lar ile karşılaştırıldığında görece daha tehlikesiz olmasına karşın, sitalopramın yüksek dozlarının ciddi kardiyotoksik etkilere yol açabileceği bildirilmektedir (15-18). Ayrıca nöbet, titreme ve QT intervali uzaması gibi ciddi etkilerin sitalopram ile S-enantiomeri essitaloprama göre daha fazla görüldüğü ve sitalopramın daha toksik olduğu bildirilmektedir (19, 20). Yüksek dozda sitalopram alan hastalarda konvülsiyon, senkop, bradikardi, supraventriküler taşikardi, hipotansiyon, EKG'de QT intervali ve QRS sürelerinde uzamalar, dal blokları gibi klinik bulguların yanı sıra ölüme de rastlandığı bildirilmiştir (16,17,19-28).

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 A₁, A₂ (A_{2a}, A_{2b}) ve A₃ reseptörleri üzerinden, bilinen kardiyovasküler sistem etkilerini ise A₁, A_{2a} ve A_{2b} reseptörleri üzerinden gösterir. Adenozin A₁ reseptörleri üzerinden, negatif kronotrop, negatif dromotrop ve negatif inotrop etki ile kardiyak depresyon oluşturur (29). Adenozin A₂ reseptörlerinin aktivasyonu, vasküler düz kas hücrelerinde gevşeme yaparak kan basıncında azalmaya yol açar (30-34). Adenozin A₃ reseptörleri geniş dağılım göstermesine karşın fizyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir. Mast hücrelerindeki A₃ reseptörlerinin histamin gibi alerjik mediyatörlerin salınımını uyardığı ve inflamasyonda rol oynadığı belirtilmektedir (35). A₃ reseptörlerinin de periferik vazodilatasyona katkısı vardır. A₃ reseptörlerinin uyarılmasının sıçan ve farelerde mast hücre degranülasyonu sonucu salınan mediyatörlere bağlı hipotansif etki oluşturduğu gösterilmiş, ancak bu etki insanlarda henüz gösterilememiştir (36).

Sıçanlarda *in-vivo* amitriptilin toksisitesinde adenozin reseptörlerinin rolünün araştırıldığı bir çalışmamızda, bir TSA olan amitriptilin infüzyonundan sonra verilen selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti (DPCPX, 8-cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine) ve selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisinin [CSC, 8-(3-chlorostyryl) caffeine] amitriptilin zehirlenmesinde oluşan hipotansiyonu ve QRS süresindeki uzamayı düzelttiğini gösterdik. Ayrıca amitriptilin infüzyonundan önce verilen adenozin reseptör antagonistleri ile amitriptilin oluşturduğu hipotansiyon ve QRS süresindeki uzamanın önlendiği saptandı

(37). Her iki deney protokolünde de adenozin reseptör antagonistlerinin yaşam süresini uzattığı bulundu. İzole sıçan kalbinde yaptığımız başka bir araştırmamızda ise adenozin A₁ reseptör antagonistinin amitriptilin ile oluşturulan QRS süresindeki uzamayı düzelttiği gösterilmiştir (38). İzole sıçan aortunda yaptığımız bir diğer araştırmamızda da amitriptilinin oluşturduğu vazodilatör ve hipotansif etkinin bir kısmında adenozin A_{2a} reseptör stimülasyonunun rol oynayabileceği gösterilmiştir (39). Akgün ve arkadaşlarının izole sıçan kalbinde yaptıkları bir çalışmada, beta adrenerjik reseptör blokajına yol açan adenozin A₁ reseptör stimülasyonunun, amitriptiline bağlı oluşan QRS süresindeki uzamanın mekanizmasında rol oynayabileceği belirtilmiştir (40).

Literatür bilgileri 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 SSRİ'dir. Akut zehirlenme durumunda rutin kalp monitörizasyonu gerektiren tek SSRİ grubu ilaç olarak belirtilen sitalopramın kardiyovasküler etkilerinin mekanizmasında adenozinin rolünü araştıran bir deneysel çalışmada; izole kobay atriyumunda sitalopramın oluşturduğu negatif inotrop ve kronotrop etkinin, adenozin A₂ reseptör antagonisti tarafından önlenemediği, spesifik adenozin A₁ reseptör antagonisti ve non-selektif adenozin A₁/A_{2a} antagonisti tarafından anlamlı bir şekilde engellendiği gösterilmiştir. Sitalopramın negatif inotrop ve kronotrop etkisinin, adenozin re-uptake'ini engellemesiyle veya A₁ reseptörlerini aktive etmesiyle açıklanabileceği belirtilmiş ancak kesin bir sonuca ulaşılamamıştır (41).

Daha önceki çalışmamızda sitalopramdan önce infüze edilen selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC, sitalopram zehirlenmesine bağlı oluşan ortalama arteriyel basınç (OAB) ve kalp atım hızı (KAH)'ndaki azalmayı, QT intervali ve QRS sürelerindeki uzamayı engellemedi. Sitalopramdan önce infüze edilen selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX ise sitalopram zehirlenmesine bağlı OAB ve KAH'ndaki azalmayı ve QRS süresindeki uzamayı engellemez iken, QT intervalindeki uzamayı istatistiksel olarak anlamlı derecede engelledi. Bu sonuçlar sitalopram zehirlenmesine bağlı oluşan QT intervali uzamasının mekanizmasında adenozin A₁ reseptör aktivasyonunun rol oynayabileceğini düşündürmektedir (42).

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışma anestezi altındaki sıçanlarda, bir selektif serotonin re-uptake inhibitörü ilaç olan sitalopramın yüksek dozuyla oluşan kardiyovasküler toksik etkilerin geri döndürülmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkililiğini araştırmak için planlanmıştır.

Araştırmamızda yanıtlanması düşünülen sorular aşağıda belirtilmiştir:

1. Selektif adenozin A₁ ve A_{2a} reseptör antagonistleri, sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler parametrelerdeki değişiklikleri geri döndürecek midir?
2. Bir önceki çalışmamızda sitalopram zehirlenmesine bağlı oluşan QT intervalindeki uzamanın mekanizmasında adenozin A₁ reseptörlerinin rol oynayabileceği gösterilmiştir (42). Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar önceki çalışma sonuçlarımızı destekleyecek midir?
3. Selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX, sitalopram zehirlenmesine bağlı oluşan QT intervalindeki uzamayı bir önceki çalışmamızla uyumlu olarak kısaltabilirse bu çalışmamız, sitalopram zehirlenmelerinde selektif adenozin A₁ reseptör antagonistlerinin antidot olarak geliştirilmesi için yeni çalışmalara öncü olabilecek midir?

1.3. Araştırmanın Hipotezleri

H1: Sitalopramın yüksek dozuyla oluşan kardiyovasküler toksik etkileri, selektif adenozin reseptör antagonistleri geri döndürür.

Çalışmamız nedensellik içerdiği için bağımlı ve bağımsız değişkenleri bulunmaktadır.

Bağımlı değişkenler: Sıçanlarda gelişen kardiyovasküler etkiler (Nedenlerden olumlu ya da olumsuz etkilendiği düşünülen ve sonuç(lar) olduğu varsayılan öge-43)

Bağımsız Değişkenler: Sitalopram, selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX, selektif A_{2a} reseptör antagonisti CSC (Nedensel birliktelikte, sonucu olumsuz ya da olumlu olarak etkileyen ve neden olduğu düşünülen öğeler-43)

Kontrol değişkeni: %5 dekstroza

Bu çalışmada sıçanlarda gelişen kardiyovasküler etkiler (bağımlı değişken), sitalopram, DPCPX, CSC (bağımsız değişkenler) ve %5 dekstroza (kontrol değişkeni) bağımlıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Selektif Serotonin Re-uptake İnhibitörleri

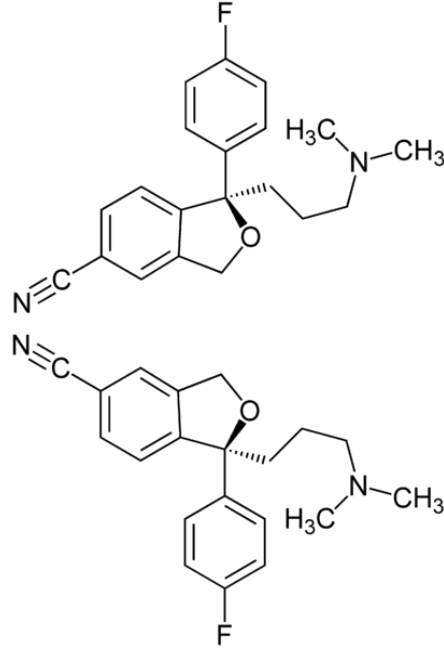
2. 1. A. Genel Özellikler:

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 ve obsesif kompulsif bozukluk gibi psikiyatrik durumların tedavisinde de tercih edilebilen ajanlardır. FDA (Food and Drug Administration) tarafından 1998’ de onaylanan (44) ve yetmişden fazla ülkede, otuz milyonun üzerinde hastaya reçete edilen (12) sitalopram, SSRİ grubu antidepresanlar arasında yer almaktadır ve bu grup içerisinde serotonin re-uptake’ine en selektif olmasıyla ayrılır (11,45).

2. 2. Sitalopram

2. 2. A. 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).



Şekil 1. Sitalopramın kimyasal yapısı

2. 2. B. Sitalopramın Farmakolojik Özellikleri

2. 2. B. a. Farmakodinamik Özellikler:

Sitalopram, santral sinir sisteminde (SSS) diğer nörotransmitter sistemlere pek dokunmadan serotonin re-uptake'ini engelleyerek serotoninergik aktivitenin potansiyelize edilmesine yol açar. Yapılan *in-vivo* ve *in-vitro* çalışmalar, sitalopramın serotonin (5-HT) re-uptake inhibisyonunun, noradrenalin ve dopamin re-uptake inhibisyon özelliklerine göre sırasıyla 3400 ve 22000 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (11,46). Bu nedenle sitalopram serotonin re-uptake'i açısından oldukça selektif bir ilaçtır (46). Sitalopramın S-(+) enantiomeri serotonin re-uptake'ini inhibe eden farmakolojik olarak aktif metabolitidir. Total plazma sitalopram düzeyinin %24-29'unu oluşturur. R-(-) enantiomeri ise farmakolojik olarak inaktiftir. *İn-vitro* çalışmalar sitalopramın post sinaptik 5-HT reseptörlerine (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}) ve ayrıca adrenerjik, histaminerjik, muskarinik ve dopaminerik reseptörlere düşük afinite ve selektivite gösterdiğini doğrulamıştır (11).

2. 2. B. b. Farmakokinetik Özellikler:

Emilim: Sitalopram hızlı bir şekilde emilir. Sistemik biyoyararlanımı %80'dir. Pik plazma düzeylerine alımdan 2-4 saat sonra erişir. Besinlerle etkileşimi yoktur (11,47,48). Tedavi dozunda lineer farmakokinetik gösterir. Cinsiyet ve yaştan bağımsız olarak, bireyler arası plazma düzeylerinde değişkenlik görülmektedir. Bireysel değişkenlik ise %15 olarak tahmin edilmektedir (11).

Dağılım: Dağılım fazı yaklaşık 10 saat sürer. Sitalopram %80 oranında proteinlere bağlanır. Oldukça lipofilik bir ilaç olup sanal dağılım hacmi 12-16 L/kg'dır (11,48).

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 (DCT) (başlıca metabolit, aktif), didesmetilsitalopram (DDCT) (aktif), sitalopram-N-oksid (aktif) ve bir propiyonik asid türevi (inaktif). Aktif olan her üç metabolit de birer serotonin re-uptake inhibitörü olarak görev yaparlar. Fakat sitaloprama göre daha az selektif ve daha az potentsirler (10,11,48-50). Ayrıca sitaloprama kıyasla plazmada daha düşük konsantrasyonda bulunurlar. Bazı hayvan deneyi çalışmalarında metabolitlerinin serebrospinal sıvıya geçişlerinin sitalopram kadar iyi olmadığı ve antidepresan etkinin metabolitlerinden çok sitaloprama bağlı olduğu bildirilmiştir (48-50). Ancak sitalopramın QTc uzatıcı etkisinden DDCT'nin sorumlu olabileceği, DDCT maksimum plazma düzeylerine 6.6-7.3 saat sonra ulaşırken, QTc intervali uzamasının da alımdan 7.8 saat sonra görülebileceği belirtilmiştir (51). Sitalopramın yarılanma ömrü yaklaşık 33-37 saattir. Yaşlı hastalarda yarılanma ömrü %30-50 artış gösterirken, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü ikiye katlanmaktadır (48-50). Ayrıca P450 izoenzimiyle etkileşen maddeler sitalopram düzeylerini değiştirebilir ve CYP2C19'u zayıf metabolize eden kişilerde daha yüksek sitalopram kararlı durum plazma konsantrasyonuna ulaşılır (51).

Atılım: Sitalopram bifazik eliminasyon gösterir. Eliminasyon yarılanma ömrü sitalopram için 30-35 saat, DCT için 50 saat, DDCT için 100 saat olarak belirlenmiştir. Sitalopramın yaklaşık %23'ü idrarla değişmeden atılır. Renal klerensi 2.8-3.3 L/saat olarak, sistemik klerensi ise 23-28 L/saat olarak tahmin edilmektedir (11).

2. 2. C. Sitalopramın Toksik Dozu

Genel olarak SSRİ grubu antidepresanların tedavi dozunda kullanımı güvenli olarak değerlendirilmektedir. Buna karşın sitalopramın yüksek dozlarının ciddi kardiyotoksik etkilere ve gecikmiş semptomlara yol açabileceği (9) ve sitalopramın diğer SSRİ'lara göre daha yüksek fatalite gösterdiği (52) bildirilmektedir. Isbister ve arkadaşlarının yaptıkları, SSRİ grubu antidepresanların kardiyotoksik etkilerinin karşılaştırıldığı geriye yönelik bir çalışmada, sitalopramın yüksek dozlarda fluoksetin, fluvoksamine, paroksetin ve sertraline göre QT ve QTc intervallerini anlamlı bir şekilde uzattığı saptanmıştır. Yine bu çalışmada araştırmacılar, yüksek doz sitalopram kullanımını takiben QTc intervalinin 440 msn.'den daha fazla uzadığını, oluşan bu uzamanın sertralin ile karşılaştırıldığında 5.1 kat fazla olduğunu saptamışlar ve 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 intervali uzaması ve inferolateral repolarizasyon bozuklukları ortaya çıktığı bildirilmiştir (18). Ancak 400 mg kadar az sitalopram alan ve QTc intervalinde uzama, repolarizasyon bozuklukları, sol dal paterni ve konvülsiyon gelişen olgular da rapor edilmiştir (16,17,21). Literatürde 840 mg sitalopram (beraberinde diazepam alım öyküsü var) alan 53 yaşında bir kadın hastanın ve 2880 mg alan (beraberinde ilaç alım öyküsü yok) bir kadın hastanın öldüğü bildirilmiştir (15,28). Sitalopramın güvenli dozunun 600 mg olduğunu iddia eden çalışmalar olsa da, sitalopram kararlı durum plazma konsantrasyonunda 7-24 kez değişebilen bireysel farklılıklar görülebildiği bildirilmektedir (51).

2. 2. D. 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 afinitesi vardır. Bunun yanı sıra alfa veya beta adrenerjik reseptörlerine, dopamin D₁ veya D₂ reseptörlerine, histamin reseptörlerine, 5HT_{1A} veya 5HT_{1B} reseptörlerine, gaba amino bütirik asit reseptörlerine, opioid veya benzodiazepin reseptörlerine ise afinitesi gösterilememiştir. Bu reseptörler üzerinde etkisinin olmaması/minimum olması, genellikle gözlenen ağız kuruluğu, mesane ve bağırsak bozuklukları, bulanık görme, sedasyon, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkilerin sitalopram uygulaması sırasında gözlenmemesini veya çok az gözlenmesini açıklayabilir. Preklinik çalışmalarda sitalopramın muskarinik reseptörler üzerine etkisinin az olduğu gösterilse de, klinik olarak etkili dozlarda verilen sitalopramın belirgin antikolinergik etkiler meydana getirebileceği, bazı çalışmalarda bu etkilerin TSA'lara göre daha az görüldüğü belirtilmiştir (52).

2. 2. D. a. Sitalopramın Kardiyak Toksik Etki Mekanizması

SSRI grubu antidepresanların kardiyak yan etkilerinin araştırıldığı hücresel elektrofizyolojik çalışmalarda sitalopramın kalpte aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazından sorumlu olan K⁺ akımını yüksek derecede inhibe etme potansiyeli olduğu gösterilmiştir. Sitalopram toksisitesine bağlı EKG'de görülen QTc intervali uzamasının bununla ilişkili olduğu bildirilmiştir (22,24). Yapılan deneysel çalışmalarda sitalopramın; miyositlerde L tipi kalsiyum kanallarından, sinoatriyel ve atrioventriküler hücrelerin spontan depolarizasyonu için en önemli akım (54) olan kalsiyum akımını (I_{Ca}) inhibe ettiği ve bu inhibisyonun kalp kontraktilitesinde, atım hızında ve atrioventriküler iletimde azalmaya (24,55), dolayısıyla EKG'de atrioventriküler (AV) ileti bozukluklarına, PR uzamasına (54) ve QT uzamasına (56) neden olabileceği bildirilmiştir. İzole kalp dokularında yapılan çalışmalarda da fluoksetin ve sitalopramın Ca⁺⁺ ve Na⁺ kanallarını inhibe ettiği (56), kardiyak içe doğru hızlı Na⁺ akımı inhibisyonunun aksiyon potansiyelinin maksimum depolarizasyon hızı (V_{max})'ında azalmaya neden olabileceği ve bu elektrofizyolojik etkilerin TSA'larla benzer olduğu gösterilmiştir (54). Fluoksetin ve sitalopramın proaritmik etkileri olduğu kadar sınıf I ve IV tipi antiaritmik etkileri de olabileceği vurgulanmıştır (56). İzole kobay atriumunda yapılan bir çalışmada ise sitalopramın negatif inotrop ve negatif kronotrop etkilerinin olduğu gösterilmiştir (54).

Ayrıca sitalopram birçok beyin bölgesinin ve kalp hızının nöronal düzenlenmesinde önemli bir role sahip GIRK kanalları (G proteininin aktive ettiği içe doğru düzeltici K^+ kanalları) üzerinde konsantrasyon bağımlı inhibitör etkiye sahiptir (57). Bunun yanı sıra kardiyak eksitabilitenin düzenlenmesi ve normal kardiyak ritmin devamında santral bir rolü olan (58) HERG (human ether-a-go-go-related gene) potasyum kanalında TSA'lara benzer şekilde (59) yüksek inhibitör potansiyelle sahiptir (56,60). HERG potasyum kanalları tarafından iletilen gecikmiş doğrultucu K^+ akımının (I_{Kr}) bloğu EKG'deki repolarizasyon fazında (faz 3) gecikme (61,62,63), aksiyon potansiyeli süresinde uzama, QTc intervalinde uzama (56), *torsades de pointes* aritmi riskinde artma ve ani ölümlerle ilişkilendirilmiştir (56,63,64).

2. 2. E. Sitalopram Zehirlenmesinde Klinik Belirti ve Bulgular

Kardiyovasküler Sistem Etkileri: Sitalopramın yüksek dozlarında, QT intervali ve QRS süresi uzamasını içeren EKG değişiklikleri, hipotansiyon, bradikardi, taşiaritmiler ve *torsades de pointes* gibi klinik bulgular görülebilir (18).

Santral Sinir Sistemi Etkileri: Sitalopram zehirlenmelerinde; baş ağrısı, uykusuzluk, tremor, baş dönmesi, yorgunluk, sedasyon, senkop, nöbet, serotonin sendromu ve nöroleptik malign sendrom gibi klinik bulgular görülebilir (49). 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 SSRI almasıyla ortaya çıkar. MAO inhibitörlerinin ve SSRI grubu ilaçların uzun etkili olmaları nedeniyle ilaçlardan biri kesilse bile bu reaksiyon günler ve haftalar boyu sürebilir. Bu sendrom ayrıca SSRI doz aşımalarında (beraberinde MAO inhibitörü olmaksızın) da görülebilir (65).

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 (66). Ayrıca sitalopram yüksek dozuyla şiddetli hipoglisemi gelişebileceği, bunun da nöbet riskini arttırabileceği belirtilmiştir (67).

2. 2. F. 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.

2. 2. G. Sitalopram Zehirlenmesinde Genel Tedavi Yaklaşımı

2. 2. G. 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.

2. 2. G. b. Dekontaminasyon

Mide yıkaması: İlk 1 saat içerisinde bilinci kapalı ve nöbet geçiren hastalarda solunum yolunu kontrol altına alarak orogastrik tüp ile midenin yıkanması önerilmektedir (65,66).

Aktif kömür: Sitalopram yüksek dozda alındığında, ilk 1 saat içerisinde ağız yoluyla 1 g/kg aktif kömür uygulaması önerilmektedir (66). QT uzamasında da tek doz aktif kömürün faydalı olabileceği rapor edilmiştir (68).

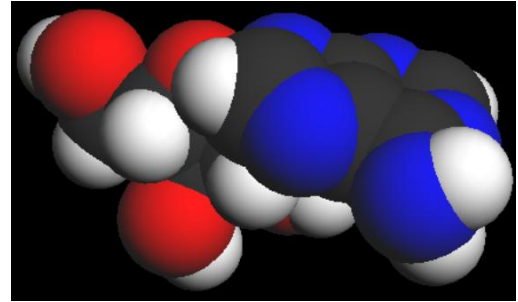
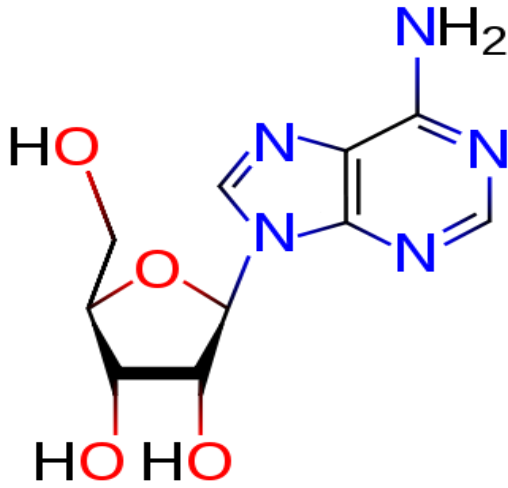
Eliminasyonu artırıcı yöntemler: Sitalopram, proteinlere yüksek oranda bağlandığı (%80) ve sanal dağılım hacmi de yüksek (12-16 L/kg) olduğu için, zehirlenme tedavisinde hemodiyaliz, hemoperfüzyon veya zorlu diürezin yeri yoktur (11,65,66).

2. 2. G. c. Özgül Antidot ve İlaçlar

Sitalopram zehirlenmelerinde önerilen herhangi bir antidot tedavisi yoktur. Hastaya, gelişebilecek klinik bulgularına yönelik semptomatik, destek tedavisi verilir. 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 (65,66).

2. 3. Adenozin

Adenozin, pürin bazlarından biri olan adenine, bir pentoz olan riboz halkasının eklenmesiyle oluşan bir nükleoziddir (Şekil 2; 69,81). Hücre içinde ve dışında devamlı sentezlenen ve kullanılan adenozinin çeşitli fizyolojik olaylarda rolü olduğu ilk defa 1929 yılında ortaya atılmış (70), fakat bu etkilerini kendine özgü reseptörler aracılığı ile oluşturduğu ise ancak 1974’de anlaşılabilmiştir (71). Endojen agonist adenozin vücut sıvılarında düşük konsantrasyonlarda (20-200 nM) bulunur. Bazal gangliyonlar, yağ hücreleri ve böbrekte yüksek oranda eksprese edilen reseptörleri aktive etmek için bu konsantrasyon yeterlidir (72). İskemi, hipoksi, travma, stres, nöbet, ağrı ve inflamasyon gibi durumlarda üretimi artan adenozinin, SSS, periferik doku ve organlarda çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik olayların gelişiminde rolü vardır (73).

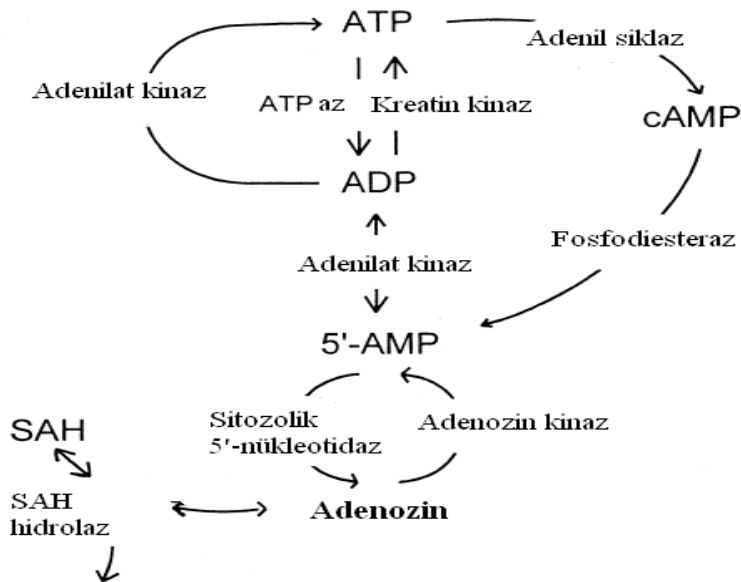


Şekil 2. Adenozinin kimyasal yapısı

2. 3. A. Adenozinin Sentezi, Salınımı ve Metabolizması

Adenozin trifosfat (ATP) ve siklik adenozin monofosfat (cAMP) 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; 74,75). 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 (76). 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 potansiyalizasyona yol açar. Diğer mekanizma ise enzimatik yıkılımdır. 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 (77-79).



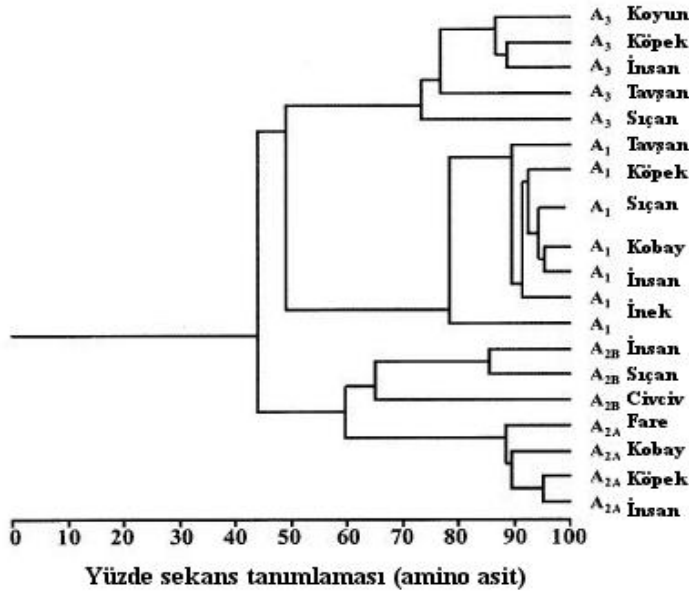
Şekil 3. Adenozinin sentezi ve metabolizması

2. 3. B. 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 (80).

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 (73).

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; 81).



Şekil 4. Klonlanan adenozin reseptörlerinin gösterilmesi

2. 3. C. Adenozin Reseptörlerinin Dağılımı

Adenozin reseptörleri, reseptörlerin ligandlara bağlanma güçleri, verdikleri yanıtlar ve metilksantinler ile antagonize olmalarına göre adenozin A₁ ve A₂ reseptörleri olarak sınıflandırılmışlardır. Adenozin A₁ ve A_{2a} reseptörleri, radyoligand bağlama yöntemi ile reseptörler saflaştırılarak tanımlanmıştır. Adenozin A_{2b} ve A₃ reseptörleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır (Tablo 1; 81-83).

Tablo 1. Adenozin reseptörlerinin dağılımı

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

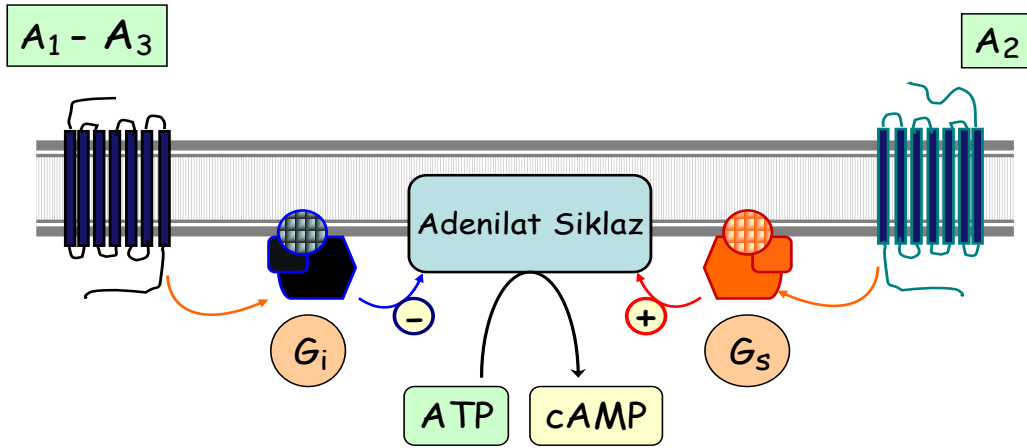
Adenozin reseptörleri, özgül agonistleri ile uyarılır ve antagonistleri ile inhibe edilir (Tablo 2; 84).

Tablo 2. Adenozin reseptör agonist ve antagonistleri

Adenozin reseptörleri	Reseptör Agonistleri		Reseptör Antagonistleri	
A₁	CPA S(-)-ENBA AMP579 NNC-21-0136 SDZWAG994 Seloadenoson	CCPA ADAC GR79236 CVT-510	DPCPX BG9719 FK453 KW3902	WRC-0571 BG9928 FR194921
A_{2a}	NECA DPMA Binodenason ATL-146e	CGS21680 CV-3146	KW6002 SCH58261 SCH442416 ZM2441,385 VER6947 VER7835	CSC
A_{2b}	LUF5835		MRS1754 MRE2029-F20 OSIP-339391	
A₃	IB-MECA MECA LJ568 MRS3558	CI-IB- CP-608039 MRS1898	OT-7999 PSB-11 MRS1334 MRE3008-F20 MRS1220	MRS1292 MRS3777 MRS1523

2. 3. D. Adenozinin Etki Mekanizması

Adenozin, etkilerini hücre yüzeyinde bulunan dört tip reseptörü üzerinden gösterir. Adenozin A_1 reseptörleri, $G_{i/o}$; adenozin A_{2a} ve A_{2b} reseptörleri, G_s ; adenozin A_3 reseptörleri ise $G_{i/q}$ proteinleri aracılığı ile efektör makromolekülleri etkilerler. Adenozin A_1 reseptörlerinin uyarılması ile adenilat siklaz inhibisyonu, K_{ATP} kanallarının aktivasyonu, N, P ve Q tipi kalsiyum kanallarının inaktivasyonu, fosfolipaz C aktivasyonu; adenozin A_{2a} ve A_{2b} reseptörlerinin uyarılması ile adenilat siklaz aktivasyonu, N tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonu; adenozin A_3 reseptörlerinin uyarılması ile adenilat siklaz inhibisyonu, fosfolipaz C/D aktivasyonu gerçekleşir (Şekil 5; 85-87).



Şekil 5. Adenozinin G proteinleri ile ilişkisi

2. 3. E. Adenozinin Kardiyovasküler Sistemdeki Rolü

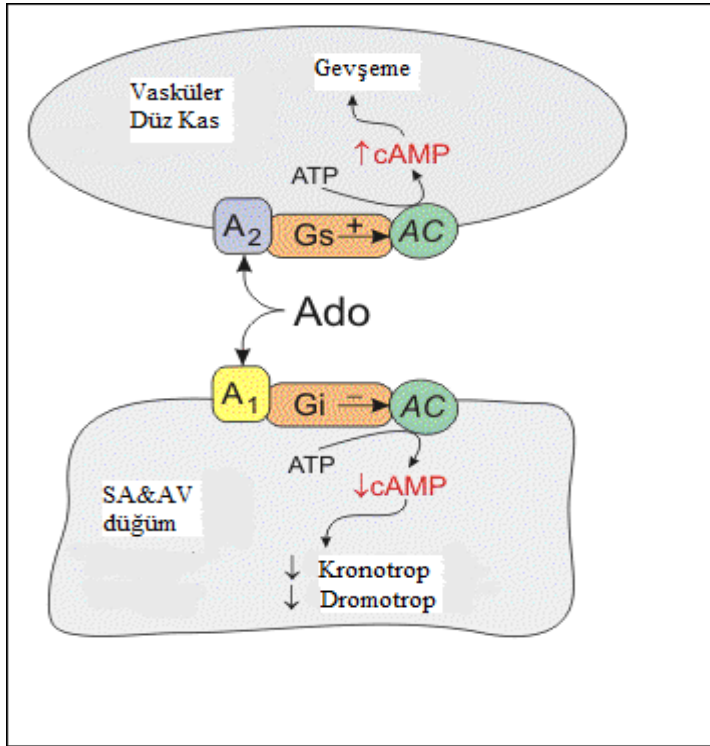
Adenozin aracılı elektrofizyolojik etkilere ilişkin bilgilerin çoğu, sıçan kalpleriyle yapılan in-vitro çalışmalar sonucunda elde edilmiştir. Adenozin, güçlü bir vazodilatör ve kalp fonksiyonlarında önemli rolü olan bir düzenleyicidir (Şekil 6). Kalpte adenozin A_1

reseptörleri, miyositlerde ve damar düz kaslarında, adenozin A₂ reseptörleri ise endotel ve damar düz kasında bulunur (88). Adenozin kardiyak elektrofizyolojik etkilerini esas olarak A₁ reseptörlerini aktive ederek gösterir. Adenozin A₁ reseptörleri, adenozinin hem direkt hem de indirekt etkilerine (anti beta adrenerjik etki) aracılık eder. Supraventriküler dokularda (atriyal miyosit, SA nod, AV nod) adenozin hem direkt hem de indirekt etkiler gösterirken, ventriküllerde sadece indirekt etkiler gösterir (89). Adenozin A₁ reseptörlerinin uyarılması kalpte, negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkiler yapar, beta adrenerjik reseptör uyarılmasının kalp üzerindeki pozitif inotrop etkilerini hafifletir (90,91). İzole perfüze sıçan kalplerinde yapılan bir çalışmada A₁ reseptör aktivasyonunun fosfolipaz C ve protein kinaz C'den bağımsız fakat adenil-siklaz bağımlı noradrenalin salınımının inhibiyonuna neden olduğu gösterilmiştir (92,93). Ayrıca adenozin A₁ reseptör alt tipinin uyarılması, kalpte iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı koruyucudur (90,91).

A₂ reseptörleri için selektif agonist ve antagonist kullanılarak yapılan çalışmalarda oluşan vazodilatasyonda A_{2a} reseptörleri yanında A_{2b} reseptörlerinin de rolü olabileceği söylenmektedir (31,32,94). Adenozin ve analoglarının sıçan aortasında sadece A_{2a} reseptörleri (endotel hücrelerinde lokalize) aktivasyonu üzerinden değil A_{2b} reseptörleri (endotel hücrelerinde yaygın lokalizasyon göstermez) üzerinden de gevşeme yapabileceği bildirilmektedir (95). Adenozin A_{2a} reseptörlerinin sıçan aortasında ve sığır koroner arterinde vazodilatasyona aracılık ettiği (97), adenozin A₂ özellikle de A_{2a} reseptörlerinin venöz direnci azaltarak koroner kan akımını artırdığı bildirilmektedir (86). Adenozin A_{2a} reseptörlerinin insan ve domuz arteriyel endotelial hücrelerinden NO salınımını artırdığı, adenozin A₁ reseptörlerinin ise NO salınımını azalttığı gösterilmiştir (98).

Adenozin A_{2b} reseptörlerinin, kobay aortasında (99) ve kobay pulmoner arterinde (100), sıçan mezenterik arterinde (101) ve insanda koroner arterde (102) vazodilatasyona aracılık ettiği bildirilmiştir. A_{2a} reseptörlerinin kardiyak kontraktileti direkt arttırmadığı ancak indirekt olarak A₁ reseptörlerinin antiadrenerjik etkilerini azalttığı (90,91,96,103-105); A_{2b} reseptörlerinin ise direkt kontraktileti etkiler gösterirken beta adrenerjik veya A₁ antiadrenerjik etkileri değiştirmedeği rapor edilmiştir (104). Ayrıca adenozin A_{2a} ve A_{2b} reseptörlerinin posterior hipotalamusta santral kardiyovasküler regulasyonda inhibitör rollerinin olduğu, guanilat siklazın ve ATP duyarlı K⁺ kanallarının adenozin A_{2a} reseptörlerinin, nitrik oksit (NO)'in ve ATP duyarlı K⁺ kanallarının ise adenozin A_{2b} reseptörlerinin depresör ve bradikardik etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir (106,107). Adenozin A₃ reseptörleri geniş

dağılım göstermekte (35) fakat kardiyak elektrofizyolojideki rolü tam olarak bilinmemektedir (89). Adenozin A₃ reseptör agonistlerinin tavşanlarda iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ancak sıçan kalbinde ventrikül kasında yer aldığına ilişkin veri bulunmamaktadır. Adenozin A₃ reseptör agonistlerinin sıçan ve farelerde mast hücre degranülasyonu ile hipotansiyona neden olduğu bildirilmektedir (96). Adenozin A₃ reseptör aktivasyonunun tavşan koroner atriyal düz kas hücrelerinde protein kinaz A aktivasyonu ile repolarize edici hızlı gecikmiş doğrultucu K⁺ akımı (I_{Kr})'nı arttırdığı belirtilmiştir (108).



Şekil 6: Adenozinin kardiyovasküler sistem üzerine etkisi

2. 3. E. a. Sinüs Düğümü Üzerindeki Etkileri

Adenozin, intakt ve izole preparatlarda sinüs nodu aktivitesini direkt inhibe eder (Şekil 6). Bu etkileri adenozin-K_{Ach} kanalı 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 kalsiyum akımı (I_{Ca²⁺}) ve pacemaker akımı üzerinde bir etkisi yoktur. Fakat

isoproterenol ile karşılaştığında, adenozin (I_{Ca}^{+2}) ve pacemaker akımını azaltıcı etki gösterir (109).

2. 3. E. b. Atrioventriküler Düğüm Üzerindeki Etkileri

Adenozinin, atrioventriküler iletideki rolü ilk defa 1929'da hayvan çalışmalarında, 1930'da ise insan çalışmalarında gösterilmiştir. Adenozinin, atrioventriküler nodal hücrelerdeki depresan etkisi kendisini A-H intervalinde (atrioventriküler nodu içeren, üst atrioventriküler bileşke ileti zamanı) uzama şeklinde gösterir. Yapılan bir çalışmada, adenozin injeksiyonundan sonra A-H intervalinde uzama, buna karşın H-V intervalinde (His hüzmesi-ventrikül miyokardiyumu ileti zamanı) değişiklik olmadığı bildirilmiştir. Buradan yola çıkılarak, adenozinin etkilerini atrioventriküler bileşkenin üst kısmında gösterdiği düşünülmüştür (110). Ayrıca adenozinin negatif kronotrop etkilerinin olduğu ve K^+ kanallarının aktivasyonu veya yavaş Ca^{+2} içe akımının inhibisyonu ile atrioventriküler iletimi uzattığı rapor edilmiştir (111).

2. 3. E. c. His-Purkinje Sistemi Üzerindeki Etkileri

Bazal koşullarda adenozinin his purkinje sistemi üzerindeki etkileri minimaldir. Hem hayvan (110) hem de insan çalışmalarında, adenozinin yüksek dozlarında bile H-V intervalinin uzamadığı gösterilmiştir (112).

2. 3. E. d. Atriyum Üzerindeki Etkileri

Adenozin, atriyal miyokardiyumda negatif inotrop bir etki oluşturur. Bu etki için 2 ayrı mekanizma söz konusudur. Bazal koşullarda adenozin, atriyumda aksiyon potansiyeli süresini ve atriyumun kasılabilirliğini azaltır. Bu durum K_{Ach} kanalı efektör sistemi ile ilişkilidir ve direkt bir etkidir. Diğer yandan, adrenerjik uyarım sonrasında adenozin, katekolaminlerin kasıcı özelliğini azaltır ve cAMP birikimini önler. Bu etkisini de katekolamin aracılı dışarı I_K^+ ve içeri I_{Ca}^{+2} akımlarını inhibe ederek gösterir. Bu ise indirekt bir etkidir (113,111).

2. 3. E. e. Ventrikül Üzerindeki Etkileri

Ventriküler miyokardiyum, adenozinin etkilerine, sadece ortamda artmış adrenerjik uyarım varsa duyarlıdır. Adrenerjik uyarımın olduğu durumlarda adenzin, siklik AMP birikimini, aksiyon potansiyeli uzamasını ve kasılma gücü artışını engeller (114). Ventriküler kardiyak preparatlarla yapılan çalışmalarda adenozinin izoprenalın gibi cAMP arttırıcı ajanlar varlığında indirekt negatif inotropik etki gösterdiği ve bu etkinin insan kalbinde de görüldüğü rapor edilmiştir. Beta adrenerjik reseptörler aracılığıyla kardiyak stimülasyon sırasında adenozinin artmış miktarları salındığı için, adenozinin indirekt etkisi kalbi katekolaminlerin aşırı stimülasyonuna karşı koruyabilir (111). Bazal koşullarda ise adenozinin ventrikül miyokardiyumuna etkisi minimaldir. Bu durum ventrikül miyokardiyumunda K_{Ach} kanallarının yokluğuyla açıklanabilir (111,114).

2. 3. F. Adenzin Reseptörleri Üzerinden Gelişen Diğer Etkiler

Adenzin A_1 reseptörleri, SSS'de adenozinin sedatif, anksiyolitik, lokomotor depresan etkisine aracılık eder. Ayrıca, böbrek aferent arterinde kasılma ve renin salınımının inhibisyonu da adenzin A_1 reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir (85,115). Adenzin A_{2a} reseptörlerinin, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (116). Adenzin A_{2b} reseptörlerinin, sıçan böbrek arterinde vazodilatasyona aracılık ettiği, alerjik ve inflamatuvar hastalıkların oluşumunda rol oynadığına ilişkin yayınlar bulunmaktadır (117). Adenzin A_3 reseptörleri de, mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur (82).

2. 3. G. Adenozinin Klinikte Kullanımı

2. 3. G. 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 (118).

2. 3. G. b. *Talyum 201 sintigrafisi ile miyokardın görüntülenmesi:* Etkililiği, güvenliliği ve doğruluğu yapılmış olan çalışmalarda kanıtlanmıştır (119).

2. 3. G. c. Anestezi sırasında kontrollü hipotansiyon oluşturmak amacıyla (1).

2. 3. G. d. *Araştırma aşamasındaki kullanımı:* Kardiyovasküler hastalıklar (A₁ ve A₂), ağrı (A₁), yara iyileşmesi (A_{2a}), diyabetik ayak ülserleri (A_{2a}), kolorektal kanser (A₃) ve romatoid artrit (A₃) (120,121), bronşiyal astım (A₁, A₂, A₃), inflamatuvar bağırsak hastalıkları (A_{2a}, A₃), epilepsi (A₁), iskemi-reperfüzyon hasarı, sepsis, parkinson (A_{2a}), hiperlipidemi (A₁) tedavisinde (122) kullanımı araştırma aşamasındadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız randomize kontrollü deneysel bir çalışmadır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Hayvan Deneyle Yere Etik Kurulu onayı (Protokol no 65/2009, 06.11.2009 tarihli karar) ve Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu onayı (07.01.2010 tarihli karar) alındıktan sonra başlandı. Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.3. Çalışma Materyali

Sıçanlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Multidisipliner Laboratuvarlarında üretilen ve bakılan sıçanlardan temin edildi. Çalışmamızda randomize olarak seçilen, ağırlıkları 250-280 g arasında değişen, toplam 21 adet erkek Wistar cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar çalışma süresince oda ısısında 12'şer saatlik gün ışığı/karanlık ortamında tutulup, standart pelet sıçan yemi ile beslendi ve suya serbestçe ulaşabilmeleri sağlandı. Koşulları standart hale getirmek amacıyla, sıçanlar deney öncesinde 12 saat aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

3.4. Araştırmanın Değişkenleri

Çalışmamız nedensellik içerdiği için bağımlı ve bağımsız değişkenleri bulunmaktadır.

Bağımlı değişken: Sıçanlarda gelişen kardiyovasküler etkiler (Nedenlerden olumlu ya da olumsuz etkilendiği düşünülen ve sonuç(lar) olduğu varsayılan öğeler- 43)

Bağımsız değişkenler: Sitalopram, selektif adenosin A₁ reseptör antagonisti DPCPX, selektif A_{2a} reseptör antagonisti CSC (Nedensel birliktelikte, sonucu olumsuz ya da olumlu olarak etkileyen ve neden olduğu düşünülen öğeler- 43)

Kontrol değişkeni: %5 dekstroz

Bu çalışmada sıçanlarda gelişen kardiyovasküler etkiler (bağımlı değişken), sitalopram, DPCPX, CSC (bağımsız değişkenler) ve %5 dekstroza (kontrol değişkeni) bağımlıdır.

3.5. Yöntem

Çalışmamızda *in-vivo* sıçan zehirlenme modeli, yüksek doz sitalopramın intravenöz (i.v.) yolla verilmesiyle oluşturuldu ve oluşan kardiyovasküler toksik etkiler üzerine adenosin reseptör antagonistlerinin etkileri araştırıldı.

3.5.A. Cerrahi İşlemler

Deney günü sıçanlara üretan / α -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 (Resim 1). 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 (Braun, Perfusor Compact S, Germany) kullanıldı. Stabilizasyon sonrası sistolik arteriyel kan basıncı (SAB) 100 mmHg'nın altında olan sıçanlar deneye alınmadı (37).



Resim 1. Anestezi altındaki sıçanda arter ve ven kanülasyonu

3.5.B. 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) veri kayıt sistemi (Powerlab/8SP Data Acquisition System, AD Instruments, United Kingdom, Resim 2) ile kaydedildi. OAB, KAH ve EKG (QRS süresi ve QT intervali) her bir sıçan için 60 dakika boyunca kaydedildi (37).

3.5.C. Deneyde Kullanılan İlaçlar

- ❖ Sitalopram: Selektif serotonin re-uptake inhibitörü (Fako Aktavis İlaç firması, İstanbul, Türkiye)
- ❖ Üretan, α -kloraloz: (Sigma Chemical Kimyasal, St. Louis, MO, USA).
- ❖ DPCPX: 8-cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selektif adenozin A_1 reseptör antagonisti (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA).
- ❖ CSC: 8-(3-chlorostyryl) caffeine; selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA).

- ❖ Sodyum kromoglikat: Mast hücre stabilizatörü (Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA).
- ❖ DMSO: Dimetilsülfoksid, çözücü (Aldrich Chemical, St. Louis, MO, USA)



Resim 2. Kayıt işlemlerinin yapıldığı veri kayıt sistemi (Powerlab/8SP Data Acquisition System)

3.5.D. 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.
- ❖ α -kloraloz: 40 mg/ml olacak şekilde serum fizyolojikte hazırlandı.
- ❖ Sodyum kromoglikat: 12 mg/ml olacak şekilde non-iyonize suda hazırlandı.
- ❖ DPCPX: 4 mg/ml olacak şekilde %10 DMSO (dimetilsülfoksid)'da hazırlandı.
- ❖ CSC: 6 mg/ml olacak şekilde %10 DMSO'da hazırlandı.

3.5.E. Deney Protokolü

Cerrahi işlemler tamamlandıktan sonra 15 dk. sıçanların stabilizasyonu için beklendi. Stabilizasyon sonrası sistolik arteriyel kan basıncı (SAB) 100 mmHg'nın altında olanlar deneye alınmadı. Sıçanlar randomize olarak üç gruba ayrıldı:

Tüm hayvanlara adenozin A₃ reseptörlerinin yaptığı mast hücre degranülasyonu sonucu salınan mediyatörlere bağlı gelişebilecek kardiyovasküler etkileri önlemek amacıyla deneye başlamadan önce mast hücre stabilizatörü sodyum kromoglikat 20 mg/kg i.v. bolus olarak verildi (42).

Grup 1 (Kontrol grubu, n=7): Sodyum kromoglikat 20 mg/kg i.v. bolus olarak verildikten 3 dakika sonra, 4 mg/kg/dk dozunda ve 0.05 ml/kg/dk hızında sitalopram 20 dakika infüze edildi (42). Daha sonra 0.05 ml/kg/dk hızında %5 dekstroz infüzyonuna başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS süresi ve QT intervalı kaydedildi.

Grup 2 (DPCPX grubu, n=7): Sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkide selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX'in (8- Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine) etkisini göstermek için; sodyum kromoglikat 20 mg/kg i.v. bolus olarak verildikten 3 dakika sonra 4 mg/kg/dk dozunda ve 0.05 ml/kg/dk hızında sitalopram 20 dakika infüze edildi. Daha sonra 20 µg/kg/dk dozunda ve 0.05 ml/kg/dk hızında DPCPX infüzyonuna başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS süresi ve QT intervalı kaydedildi (37).

Grup 3 (CSC grubu, n=7): Sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkide selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC'nin [8-(3-chlorostyryl) caffeine] göstermek için; sodyum kromoglikat 20 mg/kg i.v. bolus olarak verildikten 3 dakika sonra 4 mg/kg/dk dozunda ve 0.05 ml/kg/dk hızında sitalopram 20 dakika infüze edildi. Daha sonra 24 µg/kg/dk dozunda ve 0.05 ml/kg/dk hızında CSC infüzyonuna başlanarak 60 dakika boyunca OAB, KAH, QRS süresi ve QT intervalı kaydedildi (37).

Grup 1 (kontrol grubu, n=7)

15 dakika	3 dakika	20 dakika	60 dakika
Stabilizasyon	Sodyum kromoglikat (20 mg/kg iv bolus)	Sitalopram infüzyonu (4 mg/kg/dk)	% 5 dekstroz infüzyonu

Grup 2 (DPCPX grubu, n=7)

15 dakika	3 dakika	20 dakika	60 dakika
Stabilizasyon	Sodyum kromoglikat (20 mg/kg iv bolus)	Sitalopram infüzyonu (4 mg/kg/dk)	DPCPX infüzyonu (20 µg/kg/dk)

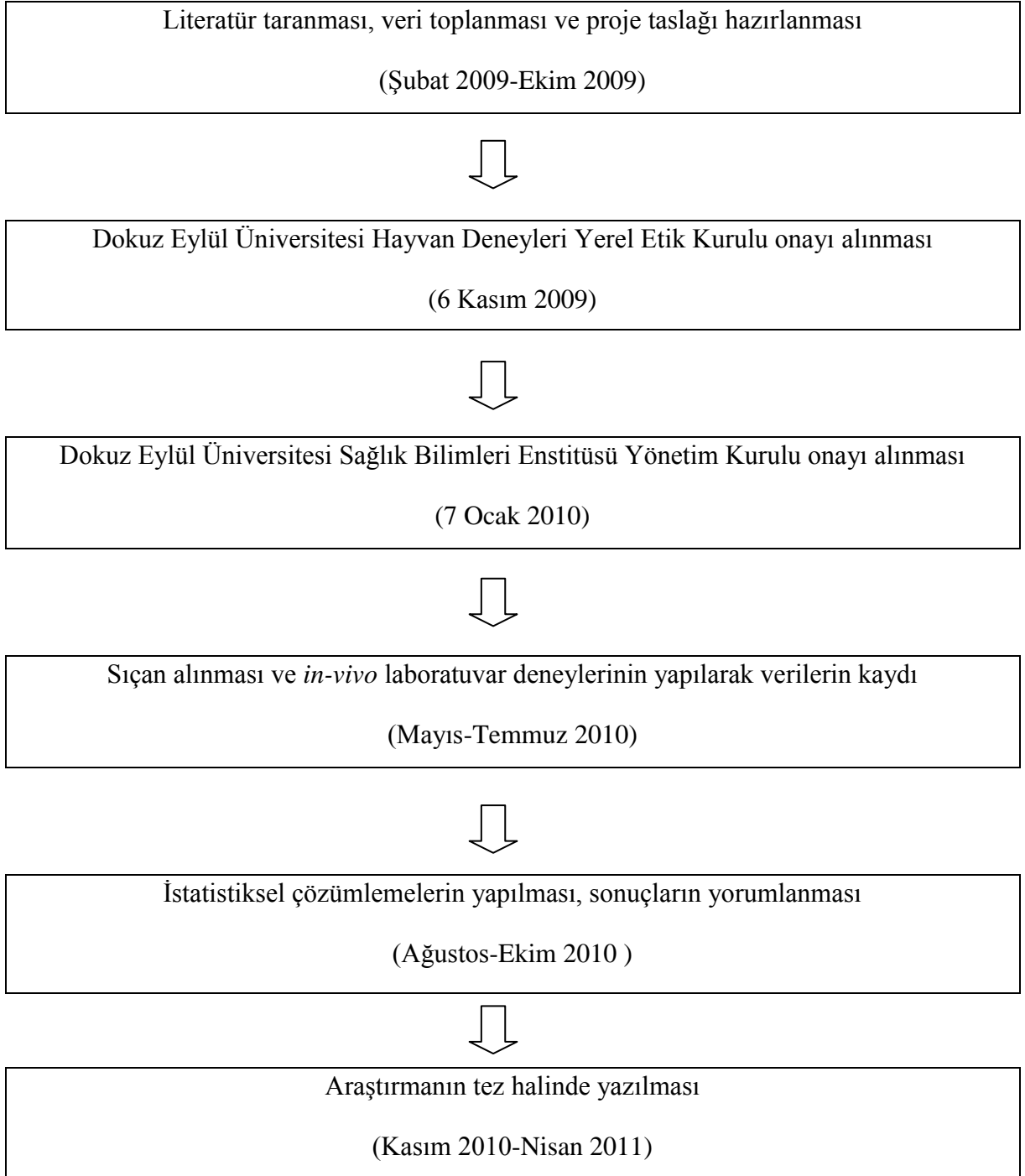
Grup 3 (CSC grubu, n=7)

15 dakika	3 dakika	20 dakika	60 dakika
Stabilizasyon	Sodyum kromoglikat (20 mg/kg iv bolus)	Sitalopram infüzyonu (4 mg/kg/dk)	CSC infüzyonu (24 µg/kg/dk)

Şekil 7: Deney protokolü 1

DPCPX: (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selektif adenosin A₁ reseptör antagonisti),
CSC: [8-(3-chlorostyryl) caffeine; selektif adenosin A_{2a} reseptör antagonisti]

3.6. Araştırma Plan ve Takvimi



3.7. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda, istatistiksel analiz verilerin % cevap değerleri hesaplanarak yapıldı. Grup içi karşılaştırmada tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri yapıldı. Gruplararası farkın değerlendirilmesinde ANOVA ve Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri uygulandı. Tüm veriler Ortalama \pm Standart hata olarak gösterildi. %95 güven aralığı (%95 GA) metin içinde gösterildi. Çalışmada $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Araştırmamız TÜBİTAK tarafından destek almış bir seri çalışmamızın sonuçlarını takiben planlanmış bir araştırma olduğu için sınırlılığı bulunmaktadır. Daha önceki araştırmalarımızda mekanizmayı araştırmaya yönelik deneysel çalışmalar yapılmış olup, yayınlanmak üzere değerlendirilmesi için dergiye gönderilmiştir.

3.9. Etik Kurul Onayı

65/2009 Protokol No'lu çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 03/20/2009 no'lu ve 06.11.2009 tarihli onayı alındıktan sonra başlanmıştır (Bkz. Ek 1).

4. BULGULAR

Grupların başlangıç ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QRS süresi, QT intervali ve sıçan ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$, tablo 3).

4. A. Sodyum Kromoglikatın Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkileri

%5 dekstroz, DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selektif adenozin A_1 reseptör antagonisti), ve CSC [8-(3-chlorostyryl) caffeine; selektif adenozin A_{2a} reseptör

antagonisti] gruplarında stabilizasyon sonrası i.v. bolus olarak uygulanan sodyum kromoglikat; OAB, KAH, QRS süresi ve QT intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p>0.05$, Tablo 4). Gruplararası sodyum kromoglikat uygulaması sonrası OAB, KAH, QRS süresi ve QT intervali karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4).

4. B. Sitalopramın Kardiyovasküler Parametreler Üzerine Etkileri

%5 dekstroz, DPCPX ve CSC gruplarında 20 dakikalık sitalopram infüzyonu OAB'da istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturdu (%62.0±2.0, %59.6±4.8 ve %65.8 ±5.1; sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$, Tablo 4). Gruplararası sitalopram infüzyonu sonrası OAB'da oluşan azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4).

%5 dekstroz, DPCPX ve CSC gruplarında 20 dakikalık sitalopram infüzyonu KAH'nda istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturdu (%58.3±5.9, %50.3±6.7 ve %66.2±7.7; sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$, Tablo 4). Gruplararası sitalopram infüzyonu sonrası KAH'nda oluşan azalma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4).

%5 dekstroz, DPCPX ve CSC gruplarında 20 dakikalık sitalopram infüzyonu QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı (%107.1±5.2, %105.3±4.4 ve %109.2±3.9; sırasıyla $p>0.05$, $p>0.05$ ve $p>0.05$, Tablo 4). Gruplararası sitalopram infüzyonu sonrası QRS süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4).

%5 dekstroz, DPCPX ve CSC gruplarında 20 dakikalık sitalopram infüzyonu QT intervalinde istatistiksel olarak anlamlı uzama oluşturdu (%145.6±5.5, %135.4±6.8 ve %147.0±4.2; sırasıyla $p<0.001$, $p<0.01$ $p<0.001$, Tablo 4). Gruplararası sitalopram infüzyonu sonrası QT intervalinde oluşan uzamada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$, Tablo 4).

4. C. Sitalopramı takiben infüze edilen %5 dekstrozun kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi

Sitalopram infüzyonundan sonra başlanan %5 dekstroz infüzyonu; OAB'da 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı artma oluşturdu (%79.7±3.5, %80.3±2.9, %79.7±3.0, %80.3±2.6, %79.8±1.9 ve %79.7±1.4; sırasıyla $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.05$ ve $p<0.05$). KAH'nda 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı artma meydana getirdi (%78.2±2.6, %81.4±2.2, %81.7±2.4, %83.1±2.1, %83.2±2.2 ve %83.1±2.4; $p<0.001$, tüm dakikalarda). QRS süresi ve QT intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p>0.05$, Tablo 4). Tüm sıçanlar deney süresi boyunca yaşadı.

4. D. Sitalopramı takiben infüze edilen selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX'in kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi

Sitalopram infüzyonundan sonra başlanan DPCPX infüzyonu; OAB'da 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı artma oluşturdu (%83.5±3.7, %88.2±4.0, %87.9±5.1, %83.0±7.5, %86.0±4.7 ve %83.4±6.9; sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.01$, $p<0.01$ ve $p<0.01$). KAH'nda 10., 20., 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı artma meydana getirdi (%72.4±4.1, %77.9±3.9, %77.5±4.8, %77.7±4.6, %78.0±3.9 ve %76.7±4.2; sırasıyla $p<0.01$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$). QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ($p>0.05$). Sitalopram infüzyonundan sonra başlanan DPCPX infüzyonu; QT intervalini 30., 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı kısalma oluşturdu (%106.4±10.3, %105.5±8.6, %102.5±7.8 ve %94.2±5.4; sırasıyla $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.05$ ve $p<0.001$, Tablo 4). Tüm sıçanlar deney süresi boyunca yaşadı.

4. E. Sitalopramı takiben infüze edilen selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC'in kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi

Sitalopram infüzyonundan sonra başlanan CSC infüzyonu; OAB, KAH ve QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana getirmede ($p>0.05$). QT

intervalini ise sadece 60. dakikada anlamlı olarak kısalttı (%117.1±7.2, p<0.05) (Tablo 4). Tüm sıçanlar deney süresi boyunca yaşadı.

4. F. Gruplararası Karşılaştırma

Sitalopramı takiben başlanan %5 dekstroz, DPCPX ve CSC infüzyonlarının OAB, KAH ve QRS süresi üzerine etkileri karşılaştırıldığında gruplararası istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05, Şekil 7, 8, 9).

Sitalopramın oluşturduğu QT intervalindeki uzama üzerine %5 dekstroz, DPCPX ve CSC infüzyonlarının etkileri karşılaştırıldığında gruplararası istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.0001). DPCPX'in %5 dekstroz'a göre, QT intervalinde sitalopramın oluşturduğu uzamayı 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalttığı saptandı (%105.5±8.6, %140.9±4.0, %95 GA 10.13-60.70, p<0.01, 40. dakikada; %102.5±7.8, %143.8±3.3, %95 GA 16.35-66.10, p<0.01, 50. dakikada; %94.2±5.4, %141.0±4.8, %95 GA 25.62-68.07, p<0.001, 60. dakikada, şekil 10). DPCPX'in CSC'ye göre, QT intervalinde sitalopramın oluşturduğu uzamayı 60. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalttığı saptandı (%94.2±5.4, %117.1±7.2, %95 GA -44.18 —1.734, p<0.05, 60. dakikada, şekil 10). CSC'nin ise %5 dekstroz'a göre, QT intervalinde sitalopramın oluşturduğu uzamayı 60. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalttığı saptandı (%117.1±7.2, %141.0±4.8, %95 GA 2.662-45.11, p<0.05, 60. dakikada, şekil 10)

Tablo 3. Sıçan ağırlıkları ve kardiyak parametrelerin başlangıç değerleri

	Grup 1 (Kontrol) (n=7)	Grup 2 (DPCPX) (n=7)	Grup 3 (CSC) (n=7)	p değeri
Vücut ağırlığı (g)	239.8 ± 6.2	266.8 ± 13.8	270.3 ± 9.4	p>0.05
OAB (mmHg)	115.6 ± 3.3	112.5 ± 3.3	108.9 ± 3.8	p>0.05
KAH (atım/dk)	390.1 ± 12.1	377.7 ± 12.4	383.6 ± 5.5	p>0.05
QRS (msn)	22.9 ± 2.2	25.3 ± 0.8	25.5 ± 0.6	p>0.05
QT (msn)	44.6 ± 1.3	47.9 ± 2.6	44.5 ± 0.9	p>0.05

OAB: Ortalama arteriyel basınç, KAH: Kalp atım hızı

DPCPX: (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti)

CSC: [8-(3-chlorostyryl) caffeine; selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti]

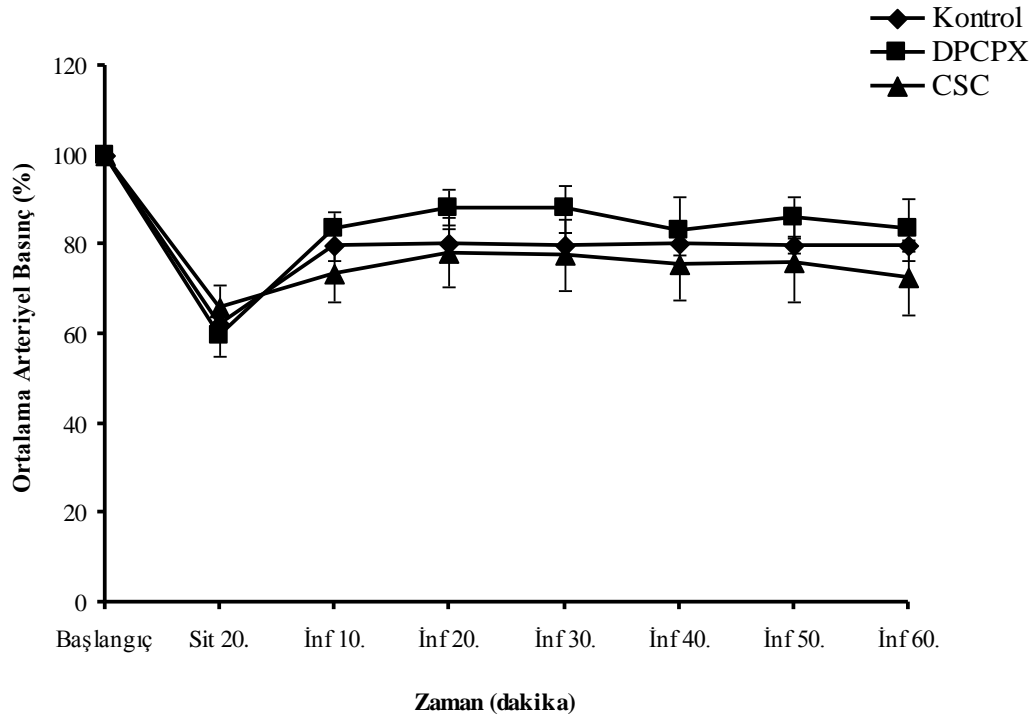
Tablo 4. Sitalopramı takiben infüze edilen %5 Dekstroz, DPCPX, CSC'nin ortalama arteriyel basınç (OAB), kalp atım hızı (KAH), QRS süresi ve QT intervalı üzerine etkisi

	Başlangıç	Sodyum Kromoglikat	Sitalopram (20.dk)	10.dakika	20.dakika	30.dakika	40.dakika	50.dakika	60.dakika
OAB (mmHg)									
Grup 1 (Kontrol)	115.6±3.3	115.0±4.9	72.0±4.1 ^{aa}	92.1±4.6 ^b	92.9±4.4 ^{bb}	92.3±4.8 ^b	93.0±4.4 ^{bb}	92.3±3.8 ^b	92.2±3.1 ^b
Grup 2 (DPCPX)	112.5± 3.3	113.0± 6.1	66.3± 4.3 ^{aa}	93.8± 4.6 ^{bb}	99.1±5.0 ^{bbb}	98.9±6.2 ^{bbb}	93.3±8.9 ^{bb}	97.2±6.7 ^{bb}	94.2±9.1 ^{bb}
Grup 3 (CSC)	108.9± 3.8	116.0± 4.4	71.5±5.6 ^{aa}	80.2± 7.8	85.5±9.7	85.1±10.1	83.3±10.4	83.7±11.3	80.1±10.5
KAH (atım/dakika)									
Grup 1 (Kontrol)	390.1±12.1	366.3±13.9	228.9±25.9 ^{aa}	305.0±13.6 ^{bbb}	317.7±12.9 ^{bbb}	319.0±13.9 ^{bbb}	324.4±12.9 ^{bbb}	324.4±13.1 ^{bbb}	324.4±13.8 ^{bbb}
Grup 2 (DPCPX)	377.7± 12.4	351.7± 12.3	189.9±25.0 ^{aa}	271.9±13.0 ^{bb}	293.3±15.2 ^{bbb}	292.0±19.2 ^{bbb}	293.1±19.4 ^{bbb}	294.6±17.8 ^{bbb}	289.9±19.2 ^{bbb}
Grup 3 (CSC)	383.6± 5.5	368.4± 7.9	254.1±29.8 ^{aa}	279.7± 13.9	277.4± 20.6	284.1± 19.2	284.6± 20.2	308.3±6.1	311.1±11.6
QRS (msn)									
Grup 1 (Kontrol)	22.9±2.2	22.9±2.3	23.8±1.7	24.3±1.9	23.1±1.9	23.1±2.2	22.9±2.2	23.7±2.4	24.9±2.8
Grup 2 (DPCPX)	25.3± 0.8	25.1± 0.5	26.6± 1.4	26.7± 0.9	26.5± 1.0	25.8± 0.8	25.8± 0.7	25.6±0.8	25.6± 0.6
Grup 3 (CSC)	25.5± 0.6	26.3± 0.6	27.7± 0.8	26.8± 0.9	26.6± 0.4	26.2± 0.6	26.6± 0.7	25.8± 0.6	25.4±0.8
QT (msn)									
Grup 1 (Kontrol)	44.6±1.3	44.4±1.2	64.5±1.6 ^{aa}	62.6±2.9	59.7±3.3	58.3±3.8	62.8±2.4	64.3±3.2	63.2±3.8
Grup 2 (DPCPX)	47.9± 2.6	46.7± 2.9	63.8± 1.1 ^a	62.3± 3.4	61.4± 2.6	49.9± 3.7 ^b	50.1±3.8 ^b	48.2±2.7 ^b	44.3±1.0 ^{bbb}
Grup 3 (CSC)	44.5± 0.9	46.6± 0.9	65.2± 1.0 ^{aa}	64.9± 1.0	59.3± 3.9	55.9± 4.4	55.7± 4.2	53.1± 3.8	52.0± 3.0 ^b

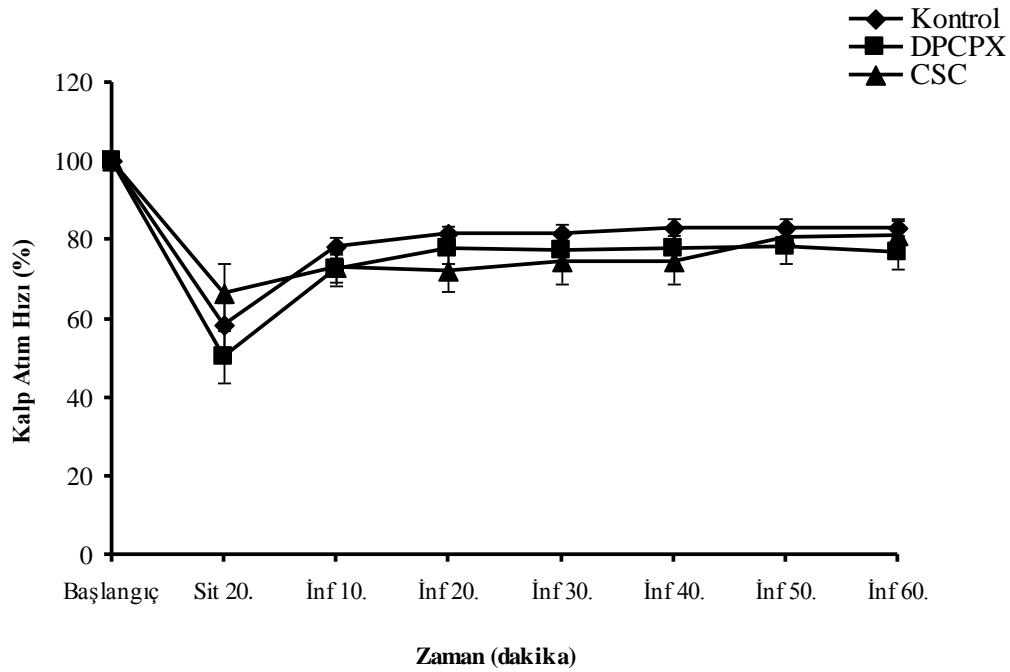
Grup 1: Kontrol grubu (Sitalopram+Dekstroz infüzyonu), Grup 2: DPCPX grubu (Sitalopram+DPCPX infüzyonu), Grup 3: CSC grubu (Sitalopram+CSC infüzyonu), DPCPX: (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine; selektif adenozin A₁ reseptor antagonisti), CSC: [8-(3-chlorostyryl) caffeine; selektif adenozin A_{2a} reseptor antagonisti]

a, p<0.01; aa, p<0.001; Başlangıç değerlerine göre anlamlılığı gösteriyor.

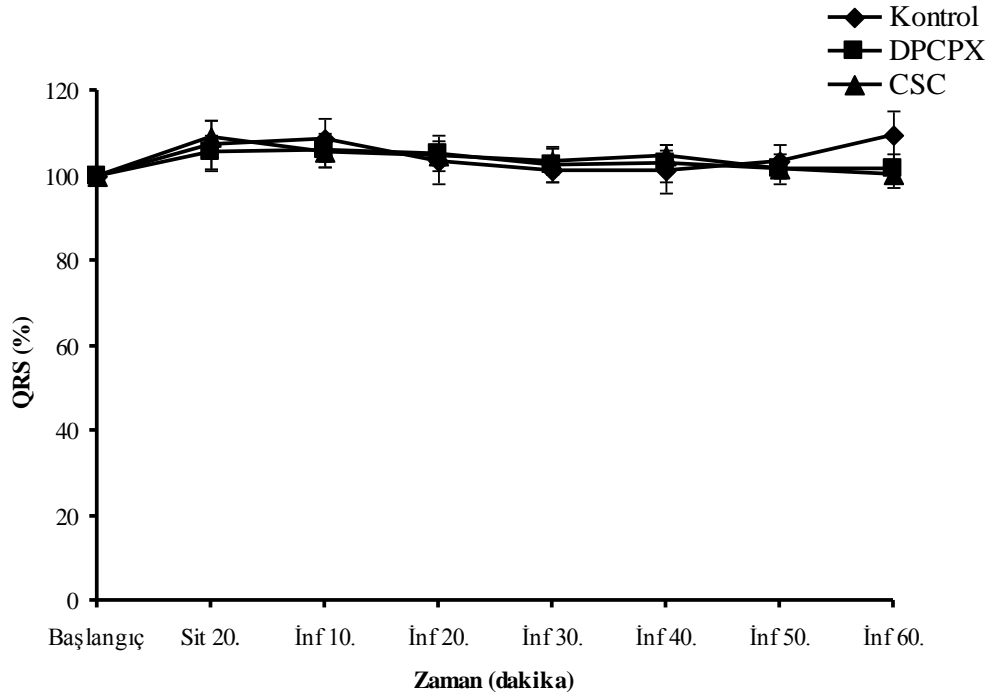
b, p<0.05; bb, p<0.01; bbb, p<0.001; Sitalopram sonu değerlere göre anlamlılığı gösteriyor.



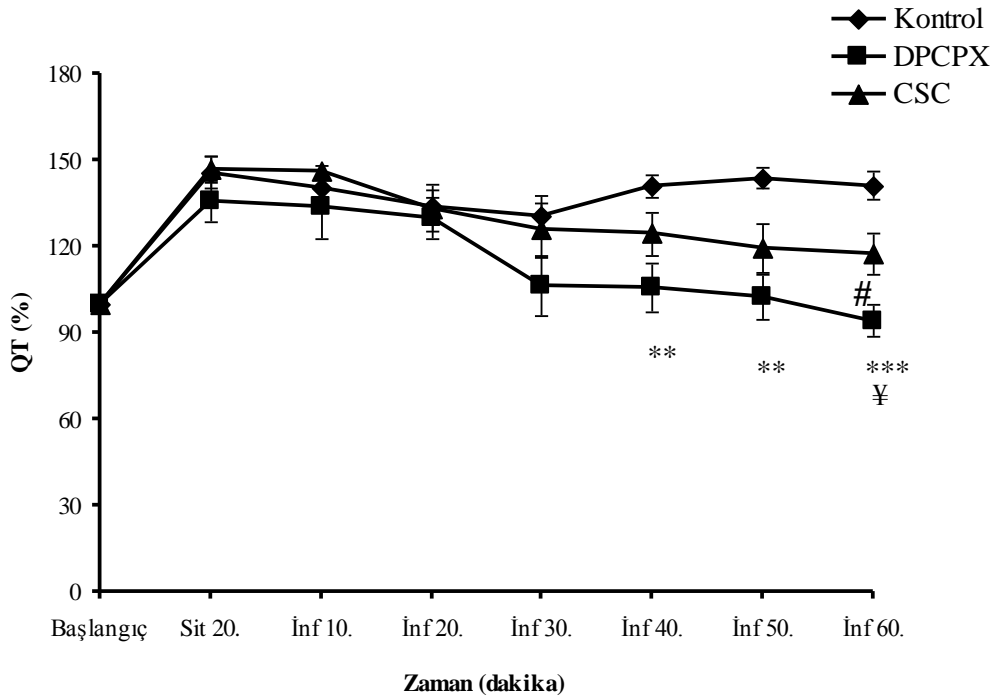
Şekil 8. %5 Dekstroz, DPCPX, CSC gruplarının ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri



Şekil 9. %5 Dekstroz, DPCPX, CSC gruplarının kalp atım hızı üzerine etkileri



Şekil 10. %5 Dekstroz, DPCPX, CSC gruplarının QRS süresi üzerine etkileri



* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; DPCPX grubunun Kontrol grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.
$p < 0.05$; CSC grubunun kontrol grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.
¥ $p < 0.05$; DPCPX grubunun CSC grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

Şekil 11. %5 Dekstroz, DPCPX, CSC gruplarının QT intervali üzerine etkileri

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın amacı, selektif serotonin re-uptake inhibitörü (SSRİ) bir ilaç olan sitalopram zehirlenmesinde meydana gelen kardiyovasküler toksik etkilerin geri döndürülmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkisinin araştırılmasıdır.

Sıçanlara yüksek doz sitalopram uygulayarak oluşturduğumuz zehirlenme modelinde, tüm deney gruplarında 20 dakikalık sitalopram infüzyonu ortalama arteriyel basınçta (OAB) ve kalp atım hızında (KAH) istatistiksel olarak anlamlı azalma, QT intervalinde istatistiksel olarak anlamlı uzama oluştururken, QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. Bulgularımıza göre %5 dekstrozu infüzyonu, sitalopramın OAB ve KAH'nda oluşturduğu azalmayı anlamlı olarak artırırken, QRS süresi ve QT intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. Spesifik adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX (8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine) infüzyonu, sitalopramın OAB ve KAH'nda oluşturduğu azalmayı anlamlı olarak artırırken, QT intervalinde oluşturduğu uzamayı anlamlı olarak kısalttı, QRS süresinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. Spesifik adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC [8-(3-chlorostyryl) caffeine] infüzyonu ise; sadece sitalopramın oluşturduğu QT intervalindeki uzamayı 60. dakikada anlamlı olarak kısalttı. OAB, KAH ve QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; DPCPX'in, sitalopramın oluşturduğu QT intervalindeki uzamayı 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalttığı, CSC'nin ise kontrol grubuna göre, sitalopramın oluşturduğu QT intervalindeki uzamayı 60. dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalttığı bulundu.

Çalışmamızda sitalopramın oluşturduğu OAB, KAH'ndaki azalma ve QT intervalindeki uzama, bu grup ilaçların yüksek doz alımlarına bağlı oluşan kardiyovasküler bulgular ile uyumludur. SSRİ grubu ilaçlar yüksek dozda alındığında trisiklik antidepresan (TSA)'lar ile karşılaştırıldığında görece daha tehlikesiz olmalarına karşın, sitalopramın yüksek dozlarının ciddi kardiyovasküler toksik etkilere ve gecikmiş semptomlara yol açabileceği bildirilmektedir (15-18). Toksik dozda sitalopram kullanımını takiben serotonin sendromu başta olmak üzere nörotoksisite (konvülsiyon, koma) ve kardiyak toksisite [bradikardi, hipotansiyon, QT ve düzeltilmiş QT (QTc) intervalleri uzaması, QRS genişlemesi] görülebilmektedir. Isbister ve arkadaşlarının yaptıkları, SSRİ grubu antidepresanların kardiyotoksik etkilerinin karşılaştırıldığı geriye yönelik bir çalışmada, sitalopramın yüksek

dozlarda fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin ve sertraline göre QT ve QTc intervallerini anlamlı ölçüde uzattığı saptanmıştır (9).

Hücrel elektrofizyolojik çalışmalarda sitalopramın kalpte aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazından sorumlu olan K^+ akımını yüksek derecede inhibe etme potansiyeli olduğu ve sitalopram toksisitesine bağlı elektrokardiyogram (EKG)'da görülen QTc intervali uzamasının bununla ilişkili olduğu bildirilmiştir (22,24). Yapılan deneysel çalışmalarda sitalopramın; miyositlerde L tipi Ca^{+2} kanallarından kalsiyum akımını (I_{Ca}) inhibe ettiği ve bu inhibisyonun kalp kontraktilesinde, atım hızında ve atrioventriküler iletimde azalmaya (24,55), dolayısıyla EKG'de AV iletim bozukluklarına, PR uzamasına (54) ve QT uzamasına (56) neden olabileceği bildirilmiştir. İzole kalp dokularında yapılan çalışmalarda da fluoksetin ve sitalopramın Ca^{+2} ve Na^+ kanallarını inhibe ettiği (56), kardiyak içe doğru hızlı Na^+ akımı inhibisyonunun aksiyon potansiyelinin maksimum depolarizasyon hızı (V_{max})'nda azalmaya neden olabileceği ve bu elektrofizyolojik etkilerin TSA'larla benzer olduğu gösterilmiştir (54). Ayrıca sitalopramın kalpte G proteininin aktive ettiği içe doğru düzeltici (GIRK) ve human ether-a-go-go-related gene (HERG) potasyum kanallarında inhibisyon yaparak aksiyon potansiyeli süresinde uzama, QTc intervalinde uzama, *torsade de pointes* aritmi riskinde artma ve ani ölümlere yol açtığı bildirilmiştir (57-60).

Adenozin, bilinen kardiyovasküler sistem etkilerini A_1 , A_{2a} ve A_{2b} reseptörleri üzerinden gösterir (29). Adenozin A_1 reseptörleri üzerinden, negatif kronotrop, negatif dromotrop ve negatif inotrop etki ile kardiyak depresyon oluşturur. Adenozin kalpte A_1 reseptörü aracılığıyla siklik AMP (cAMP) bağımlı (indirekt veya antiadrenerjik etki) ve cAMP bağımsız (direkt) olmak üzere iki farklı yolak üzerinden etkisini göstermektedir. cAMP bağımlı (indirekt) yolda adenozin, kalp eğer β -agonist ile karşılaşmışsa, β -adrenerjik agonistlerin elektrofizyolojik ve biyokimyasal etkilerini antagonize eder (123,126), cAMP birikimini, aksiyon potansiyeli uzamasını ve kasılma gücü artışını engeller (114). β -adrenerjik agonistin olmadığı durumlarda, adenozin ventriküler aksiyon potansiyelini veya kalsiyum akımını etkilemez, direkt negatif inotropik etkileri de yoktur (123,126). Bu durum ventrikül miyokardiyumunda asetilkolin bağımlı potasyum kanalı (K_{ACh} kanalı) yokluğuyla açıklanabilir (111,114). cAMP bağımsız (direkt) yolda ise, A_1 reseptörlerinin uyarılması supraventriküler dokularda G_i proteini aracılığıyla adenozin aracılı içe doğrultucu potasyum akımı (I_{KAdo})'yu aktive ederek hücre içinden dışına K^+ kaybına yol açar. Bu durum sonucunda, atrial hücrelerde aksiyon potansiyelinde kısalma, sinoatrial (SA) düğümde hiperpolarizasyon ve

atrioventriküler (AV) düğüm hücrelerinde aksiyon potansiyelinde baskılanma görülür (123,126).

Çalışmamızda yüksek doz sitalopram infüzyonu sonrası uygulanan %5 dekstroz ve selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX, sitalopramın OAB ve KAH'nda oluşturduğu azalmayı anlamlı bir şekilde düzeltti. Sitalopram infüzyonundan sonra başlanan selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC infüzyonu ise; OAB ve KAH'n da istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik meydana getirmedi. Pousti ve arkadaşları tarafından izole kobay atriyumunda yapılan bir çalışmada ise, sitalopramın oluşturduğu negatif inotrop ve kronotrop etkiler, adenozin A_{2a} reseptör antagonisti (DMPX; 3,7 dimethyl-1- dipropargylxanthine) tarafından önlenemezken, spesifik adenozin A₁ reseptör antagonisti (DPCPX) ve non-selektif adenozin A₁/A_{2a} reseptör antagonisti (teofilin) tarafından anlamlı bir şekilde engellenmiştir. Sitalopramın negatif inotrop ve kronotrop etkisinin, adenozin re-uptake'ini engellemesiyle veya A₁ reseptörlerini aktive etmesiyle açıklanabileceği belirtilmiş ancak net olarak bir sonuca ulaşılamamıştır (41). Daha önceki çalışmamızda ise sitalopramdan önce infüze edilen selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX ve selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC'nin sitalopram zehirlenmesine bağlı oluşan OAB ve KAH'ndaki azalmayı engellemediği gösterilmiştir (42). Bulgularımız, selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX'in; endojen adenozinin, adenozin A₁ reseptörleri üzerinden oluşturduğu negatif inotrop ve kronotrop etkileri ortadan kaldırarak, sitalopramın oluşturduğu hipotansiyonu ve kalp atım hızındaki azalmayı düzelttiğini düşündürmektedir. %5 dekstrozun da sitalopramın OAB ve KAH'nda oluşturduğu azalmayı anlamlı bir şekilde düzeltmesi, selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin TSA'lar kadar tedaviye dirençli hipotansiyona neden olmaması (37,60) ve %5 dekstroz infüzyonunun sıvı hacmini artırmak suretiyle hemodinamiği düzeltmesi ile açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda SSRİ'ların TSA'lara göre kardiyotoksik, antikolinergik ve antihistaminergik yan etkileri ile hipotansiyon riskinin azlığı nedeniyle daha güvenli oldukları gösterilmiştir (60).

Çalışmamızda sitalopram yüksek dozuna bağlı ortaya çıkan QT intervalindeki uzama, selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX (30. dakikadan itibaren) ve selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC (60. dakikada) tarafından anlamlı olarak kısaltıldı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DPCPX'in, QT intervalinde sitalopramın oluşturduğu uzamayı 40., 50. ve 60. dakikalarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalttığı, CSC'nin ise kontrol grubuna göre, sitalopramın QT intervalinde oluşturduğu uzamayı yalnızca 60.

dakikada istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kısalttığı saptandı. Oransay ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sitalopramdan önce infüze edilen selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC'nin, sitalopram zehirlenmesine bağlı oluşan QT intervalindeki uzamayı engellemediği; selektif adenozin A_1 reseptör antagonisti DPCPX'in ise QT intervalindeki uzamayı istatistiksel olarak anlamlı derecede engellediği gösterilmiştir (42). Bu çalışmanın sonucunda, sitalopram zehirlenmesinde oluşan QT intervali uzamasının mekanizmasında endojen adenozinin ve/veya adenozin A_1 reseptör stimülasyonunun ve adenozin aracılı hızlı gecikmiş doğrultucu K^+ akım (I_{Kr}) inhibisyonunun rol oynayabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada araştırmacılar, yüksek dozda sitalopramın plazma adenozin düzeylerini artırmadığını, ancak tek başına endojen adenozin artışının oluşturduğu kardiyovasküler etkileri potensiyalize ettiğini göstermişler ve bu sonucun sitalopram ve adenozinin benzer mekanizmalar üzerinden kardiyovasküler etkiler oluşturması ile açıklanabileceğini belirtmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda hem sitalopramın hem de adenozinin, gecikmiş doğrultucu K^+ akımlarını kullanarak etkilerini oluşturdukları belirtilmiştir. Adenozin, bazal koşullarda (katekolamin yokluğunda) ventrikül miyositlerinde adenozin, asetilkolin aracılı içe doğrultucu potasyum akımı ($K_{Ado,Ach}$) olmadığı için ventrikül miyokard hücrelerini minimal etkiler ve/veya etkilemez (124). QT intervali uzaması, ventriküler aksiyon potansiyelini ilgilendirdiği ve ventriküler aksiyon potansiyelinin uzaması QT intervalinin uzaması anlamına geldiği için sitalopramın kardiyovasküler toksik etkilerinde adenozin aracılı bir mekanizma rol oynuyor ise, ortaya çıkan QT intervali uzamasının mekanizmasında cAMP'ye bağımlı (indirekt) yolağın etkili olduğu düşünülebilir. Aksiyon potansiyelinin uzaması ya içeri depolarizan akımların artışıyla ya da K^+ iyonlarıyla taşınan dışarı repolarizan akımlarının azalmasıyla mümkündür (125). Adenozin hem supraventriküler hem de ventriküler dokularda cAMP bağımlı mekanizma ile L tipi Ca^{+2} kanal akımı (I_{CaL}), gecikmiş doğrultucu K^+ akımı (I_{Kr}) ve klorür akımı (I_{Cl}) üzerinden anti-adrenerjik etkinlik gösterir. Katekolamine bağlı I_{CaL} akımının inhibe edilmesiyle ventriküler aksiyon potansiyelinde kısalma görülürken, katekolamine bağlı I_{Kr} ve I_{Cl} akımlarının inhibe olmasıyla aksiyon potansiyelinde uzama görülür (126). Sitalopram kardiyak eksitabilitenin düzenlenmesi ve normal kardiyak ritmin devamında santral bir rolü olan (58) HERG (human ether-a-go-go-related gene) potasyum kanalında TSA'lara benzer şekilde (59) yüksek inhibitör potansiyele sahiptir (56,60). HERG potasyum kanalları tarafından iletilen gecikmiş doğrultucu K^+ akımının (I_{Kr}) bloğu EKG'deki

repolarizasyon fazında (faz 3) gecikme (61,62,63), aksiyon potansiyeli süresinde uzama, QTc intervalinde uzama (56), *torsades de pointes* aritmi riskinde artma ve ani ölümlerle ilişkilendirilmiştir (56,63,64). Çalışmamızda selektif adenosin A₁ reseptör antagonisti DPCPX'in, yüksek doz sitaloprama bağlı oluşan QT intervalindeki uzamayı geri çevirmesi, sitalopram zehirlenmesinde oluşan QT intervali uzamasının mekanizmasında adenosin A₁ reseptör stimülasyonunun ve adenosin aracılı hızlı gecikmiş doğrultucu K⁺ akım (I_{Kr}) inhibisyonunun rolü olduğunu göstermektedir. K⁺ kanalları üzerindeki etkinin net olarak gösterilmesi için K⁺ kanal açıcıları ve adenosin varlığında DPCPX'in etkisinin nasıl değişeceğinin araştırılacağı ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda, selektif adenosin A₁ reseptör antagonisti DPCPX'in, yüksek doz sitaloprama bağlı oluşan OAB ve KAH'ndaki azalmayı ve QT intervalindeki uzamayı geri çevirmesi, sitalopram zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında endojen adenosinerjik sistemin ve adenosin A₁ reseptör stimülasyonunun rolü olabileceğini göstermektedir. Selektif adenosin A₁ reseptör antagonisti DPCPX, fizyolojik veya farmakolojik antagonistizma ile sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkileri geri çevirmiş olabilir. Sonuçlarımız, selektif adenosin A₁ reseptör antagonistlerinin, sitalopram yüksek dozuyla gelişen kardiyovasküler toksik etkilerin geri döndürülmesinde birer antidot olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak yüksek doz sitaloprama bağlı gelişen kardiyotoksik etkilere aracılık edebilecek mekanizmaların aydınlatılabilmesi ve K⁺ kanallarının rolünün net olarak gösterilebilmesi için izole kalp sisteminde yapılacak daha ileri araştırmalara gereksinim vardır. Ayrıca sitalopramın adenosin A₁ reseptörlerine afinitesinin araştırılacağı radyoligand bağlanma çalışmalarının da planlanması gerekmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX, yüksek dozda sitalopramın oluşturduğu ortalama arteriyel basınç ve kalp atım hızındaki azalmayı ve QT intervalindeki uzamayı geri çevirdi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DPCPX'in, QT intervalinde sitalopramın oluşturduğu uzamayı anlamlı olarak geri çevirdiği bulundu.

Sonuçlarımız sitalopram zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında endojen adenozerjik sistemin ve adenozin A₁ reseptör stimülasyonunun rolü olabileceğini göstermektedir. Selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX, fizyolojik veya farmakolojik antagonistizma ile sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkileri geri çevirmiş olabilir. Çalışmamızda selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX; endojen adenozinin, adenozin A₁ reseptörleri üzerinden oluşturduğu negatif inotrop ve kronotrop etkileri ortadan kaldırarak, sitalopramın oluşturduğu hipotansiyonu ve kalp atım hızındaki azalmayı düzeltti. DPCPX'in, yüksek dozda sitaloprama bağlı QT intervalindeki uzamayı geri çevirmesi, sitalopram zehirlenmesinde oluşan QT intervali uzamasının mekanizmasında adenozin A₁ reseptör stimülasyonunun ve adenozin aracılı hızlı gecikmiş doğrultucu K⁺ akım (I_{Kr}) inhibisyonunun rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek dozda sitaloprama bağlı kardiyotoksik etkilere aracılık edebilecek mekanizmaların aydınlatılabilmesi ve K⁺ kanallarının rolünün kesin olarak gösterilebilmesi için izole kalp sisteminde yapılacak daha ileri araştırmalara gereksinim vardır. Ayrıca sitalopramın adenozin A₁ reseptörlerine afinitesinin araştırılacağı radyoligand bağlanma çalışmalarının da planlanması gerekmektedir.

7. 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. 11th ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2005.p.429-59.
2. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL et al. 2007 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 2^{5th} Annual Report. Clin Toxicol 2008;46:927-1057.
3. Unverir P, Atilla R, Karcioğlu O, Topacoglu H et al. 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. 4th ed. USA: Connecticut; 2004.p.90-3.
5. Kalkan Ş. Antidepressanlarla zehirlenmeler. Türkiye Klinikleri, Cerrahi Tıp Bilimleri Acil Tıp Dergisi, Toksikoloji Özel Sayısı 2006;2:101-6.
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. 7th 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. Waring WS, Gray JA, Graham A. Predictive factors for generalized seizures after deliberate citalopram overdose. Br J Clin Pharmacol 2008;66:861-5.
11. Bezchlibnyk-Butler K, Aleksic I, Kennedy SH. Citalopram--a review of pharmacological and clinical effects. J Psychiatry Neurosci 2000;25:241-54.
12. Nemeroff CB. Overview of the safety of citalopram. Psychopharmacol Bull 2003;37:96-121.

13. Isbister GK, Prior FH, Foy A. Citalopram-induced bradycardia and presyncope. *Ann Pharmacother* 2001;35:1552-5.
14. Favre MP, Sztajzel J, Bertschy G. Bradycardia during citalopram treatment: a case report. *Pharmacol Res* 1999;39:149-50.
15. Ostrom M, Eriksson A, Thorson J, Spigset O. Fatal overdose with citalopram. *Lancet* 1996;348:339-40.
16. Personne M, Persson H, Sjoberg E. Citalopram toxicity. *Lancet* 1997;350:518-9.
17. 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.
18. Grundemar L, Wohlfart B, Lagerstedt C, Bengtsson F et al. Symptoms and signs of severe citalopram overdose. *Lancet* 1997;349:1602.
19. Personne M, Sjoberg G, Persson H. Citalopram overdose; review of cases treated in Swedish hospitals. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:237-40.
20. Rothenhausler HB, Hoberl C, Ehrentroust S, Kapfhammer HP et al. Suicide attempt by pure citalopram overdose causing long-lasting severe sinus bradycardia, hypotension and syncope: successful therapy with a temporary pacemaker. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:150-2.
21. Engebretsen KM, Harris CR, Wodd JE. Cardiotoxicity and late onset seizures with citalopram overdose. *J Emerg Med* 2003;25:163-6.
22. Bouchard N, Halcomb SE, Hoffman RS, Nelson LS. Lamotrigine and Citalopram Overdose: Unmasking a Brugada ECG pattern. *Clin Toxicol* 2006;44:656.
23. Cuenca PJ, Holt KR, Hoefle JD. Seizure secondary to citalopram overdose. *J Emerg Med* 2004;26:177-81.
24. 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.
25. 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.
26. Dufour H, Bouchacourt M, Thermoz P, Viala A et al. Citalopram -a highly selective 5-HT uptake inhibitor- in the treatment of depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1987;2:225-37.

27. Jonasson B, Saldeen T. Citalopram in fatal poisoning cases. *Forensic Sci Int* 2002; 28:126:1-6.
28. Luchini D, Morabito G, Centini F. Case report of a fatal intoxication by citalopram. *Am J Forensic Med Pathol* 2005;26:352-4.
29. Olsson RA, Pearson JD. Cardiovascular purinoceptors. *Physiol Rev* 1990;70:761-845.
30. Bryan PT, Marshall JM. Adenosine receptor subtypes and vasodilatation in rat skeletal muscle during systemic hypoxia: a role for A₁ receptors. *J Physiol* 1999;514:151-62.
31. Rongen GA, Brooks SC, Pollard MJ, Ando S et al. Effect of adenosine on heart rate variability in humans. *Clin Sci* 1999;96:597-604.
32. Belardinelli L, Shryock JC, Snowdy S, Zhang Y et al. The A_{2a} adenosine receptor mediates coronary vasodilation. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284:1066-73.
33. Ngai AC, Coyne EF, Meno JR, West GA et al. Receptor subtypes mediating adenosine-induced dilation of cerebral arterioles. *Am J Physiol* 2001;280:2329-35.
34. Hinschen AK, Rose'Meyer RB, Headrick JP. Adenosine receptor subtypes mediating coronary vasodilation in rat hearts. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41:73-80.
35. Ramkumar V, Stiles GL, Beaven MA, Ali H. The A₃ adenosine receptor is the unique adenosine receptor which facilitates release of allergic mediators in mast cells. *J Biol Chem* 1993;268:1687-90.
36. Hannon JP, Pfannkuche HJ, Fozard J. A role for mast cell in adenosine A₃ receptor-mediated hypotension in the rat. *Br J Pharmacol* 1995;15:945-52.
37. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S et al. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:945-54.
38. Akgun A, Kalkan S, Hocaoglu N, Gidener S et al. Effects of adenosine receptor antagonists on amitriptyline-induced QRS prolongation in isolated rat hearts. *Clin Toxicol* 2008;46:677-85.
39. Kalkan S, Hocaoglu N, Akgun A, Gidener S et al. Effects of the adenosine receptor antagonists on amitriptyline-induced vasodilation in rat isolated aorta. *Clin Toxicol* 2007;45:600-4.
40. Akgun Arici MA, Kalkan S, Demir O, Hocaoglu Aksay N et al. Does adenosine A₁ receptor stimulation causes QRS prolongation by blocking beta adrenergic receptors in amitriptyline poisoning? *Toxicol Lett* 2009;186:130-8.

41. 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.
42. Oransay K. Sıçanlarda yüksek dozda sitalopram ile oluşturulan kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında adenozin reseptörlerinin ve endojen adenozinin rolü. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi. İzmir, 2009;1-76.
43. Aksakoğlu G. Sağlıkta araştırma ve çözümlenme. 2. baskı, İzmir, D.E.Ü.Rektörlük Basımevi, 2006;47-8.
44. Jenkins AJ, Gubanich K. Disposition of citalopram in biological specimens from postmortem cases. *J Forensic Sci* 2002;47:159-64.
45. Willetts J, Lippa A, Beer B. Clinical development of citalopram. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:36-46.
46. Kayaalp SO. Duygu durum bozukluklarında kullanılan ilaçlar. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. baskı. Ankara Hacettepe- Taş Kitapçılık, 2005;770-95.
47. Overo KF. Preliminary studies of the kinetics of citalopram in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:69-73.
48. Kragh-Sorensen P, Overo KF, Petersen OL, Jensen K et al. The kinetics of citalopram: single and multiple dose studies in man. *Acta Pharmacol Toxicol* 1981;48:53-60.
49. Milne RJ, Goa KL. Citalopram: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in depressive illness. *Drugs* 1991;41:450-77.
50. 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.
51. Manini A, Smith S, Moskovitz J, Nelson L. In response to Isbister et al.: Application of pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling in management of QT abnormalities after citalopram overdose. *Intensive Care Med* 2007;33:738.
52. Klasco RK (Ed): DRUGDEX® System. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol 146, expires 12/2010).
53. Hyttel J. Citalopram-pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1982;6:277-95.
54. Hamplova- Peichlova J, Krusek J, Paclt I, Slavicek J et al. Citalopram inhibits L-type calcium channel current in rat cardiomyocytes in culture. *Physiol Res* 2002; 51:317-21.

55. Thomas D, Gut B, Wendt-Nordahl G, Kiehn J. The antidepressant drug fluoxetine is an inhibitor of human ether-a-go-go related gene (HERG) potassium channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300:543-8.
56. Witchel HJ, Pabbathi VK, Hofmann G, Paul AA et al. Inhibitor actions of the selective serotonin re-uptake inhibitor citalopram on HERG and ventricular L-type calcium currents. *FEBS Lett* 2002; 512:59-66.
57. Kobayashi T, Washiyama K, Ikeda K. Inhibition of G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channels by various antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(10):1841-51.
58. Perrin MJ, Subbiah RN, Vandenberg JI, Hill AP. Human ether-a-go-go related gene (hERG) K⁺ channels: function and dysfunction. *Prog Biophys Mol Biol* 2008;98:137-48.
59. Jo SH, Youm JB, Lee CO, Earm YE et al. Blockade of the HERG human cardiac K(+) channel by the antidepressant drug amitriptyline. *Br J Pharmacol* 2000;129:1474-80.
60. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular Side Effects of New Antidepressants and Antipsychotics: New Drugs, old Concerns? *Curr Pharm Des* 2004;10(20):2463-75.
61. Picard S, Lacroix P. QT interval prolongation and cardiac risk assessment for novel drugs. *Curr Opin Investig Drugs* 2003;4:303-8.
62. Janse MJ, Wilde AA. Molecular mechanisms of arrhythmias. *Rev Port Cardiol* 1998;17(2):41-6.
63. Thomas D, Karle CA, Kiehn J. The cardiac hERG/IKr potassium channel as pharmacological target: structure, function, regulation, and clinical applications. *Curr Pharm Des* 2006;12:2271-83.
64. Ponte ML, Keller GA, Di Girolamo G. Mechanisms of drug induced QT interval prolongation. *Curr Drug Saf* 2010;5:44-53.
65. Benowitz NL. Antidepressants, general (noncyclic). In: Olson, KR, editors. *Poisoning and Drug Overdose*. 5th ed. USA:McGraw-Hill, Inc; 2007.p.88-90.
66. Klasco RK (Ed): *POISINDEX® System*. Thomson Reuters, Greenwood Village, Colorado (Vol 146, expires 12/2010).
67. Duncan RA, Armstrong PA, Paterson B. Severe hypoglycaemia in citalopram overdose. *Eur J Emerg Med* 2008;15:234-5.
68. Isbister GK, Friberg LE, Stokes B, Buckley NA et al. Activated charcoal decreases the risk of QT prolongation after citalopram overdose. *Ann Emerg Med* 2007;50:593-600.

69. Kayır H, Uzbay T. Santral adenzinerjik sistem ve klinik önemi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2004;14:159-67.
70. 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.
71. Cobbin LB, Einstein R, McGuire MH. Studies on the coronary dilator actions of some adenosine analogues. Br J Pharmacol 1974;50:25-33.
72. Fredholm BB. Adenosine receptors as drug targets. Exp Cell Res 2010;316:1284-8.
73. Burnstock G. Purinergic signalling. Br J Pharmacol 2006;147:172-81.
74. Broch OJ, Ueland PM. Regional and subcellular distribution of S-adenosylhomocysteine hydrolase in the adult rat brain. J Neurochem 1980;35:484-8.
75. Lloyd HGE, Deussen A, Wupperman H, Schrader J. The transmethylatıon pathway as a source for adenosine in the isolated guinea-pig hearts. Biochem J 1988;252:489-94.
76. Fredholm BB, Fried G, Hedqvist P. Origin of adenosine released from rat vas deferens by nerve stimulation. Eur J Pharmacol 1982;79:233-43.
77. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. Annu Rev Neurosci 2001;24:31-55.
78. 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.
79. Klabunde RE, Althouse DG. Adenosine metabolism in dogwhale blood: Effects of dipyridamole. Life Sci 1981;28:2631-41.
80. King BF, Townsend-Nicholson A. Nucleotide and nucleoside receptors. In: Tocris Reviews 2003; 23: 1-12.
81. Fredholm BB, Arslan G, Halldner L et al. Structure and function of adenosine receptors and their genes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2000;362:364-74.
82. Yaar R, Jones MR, Chen JF et al. Animal models for the study of adenosine receptor function. J Cell Physiol 2005;202:9-20.
83. Dixon AK, Gubitzi AK, Sirinathsinghji DJ. Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat. Br J Pharmacol 1996;118:1461-8.
84. Jacobson KA, Gao Z-G. Adenosine receptors as therapeutic targets. Nature 2006;5:247-63.

85. Fredholm BB, Uzerman AP, Jacobson KA et al. International union of pharmacology XXV. nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001;53:527-52.
86. Tabrizchi R, Bedi S. Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature. *Pharmacol Ther* 2001;91:133-47.
87. Klinger M, Freissmuth M, Nanoff C. Adenosine receptors: G protein-mediated signalling and the role of accessory proteins. *Cellular Signalling* 2000;14:99-108.
88. Donato M, Gelpi RJ. Adenosine and cardioprotection during reperfusion-an overview. *Mol Cell Biochem* 2003;251:153-9.
89. Mustafa SJ, Morrison RR, Teng B, Pelleg A. Adenosine receptors and the heart: role in regulation of coronary blood flow and cardiac electrophysiology. *Handb Exp Pharmacol* 2009;(193):161-88.
90. Norton GR, Woodiwiss AJ, McGinn RJ et al. Adenosine A₁ receptor-mediated antiadrenergic effects are modulated by A_{2a} receptor activation in rat heart. *Am J Physiol* 1999;276:341-9.
91. 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;287:1721-9.
92. Schütte F, Burgdorf C, Richardt G, Kurz T. Adenosine A₁ receptor-mediated inhibition of myocardial norepinephrine release involves neither phospholipase C nor protein kinase C but does involve adenylyl cyclase. *Can J Physiol Pharmacol* 2006;84:573-7.
93. Burgdorf C, Schütte F, Kurz T, Dendorfer A et al. Adenylyl cyclase-dependent inhibition of myocardial norepinephrine release by presynaptic adenosine A₁ receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:1-3.
94. Shryock JC, Belardinelli L. Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Am J Cardiol* 1997;79:2-10.
95. Prentice DJ, Hourani SMO. Activation of multiple sites by adenosine analogues in the rat isolated aorta. *Br J Pharmacol* 1996;118:1509-17.
96. Auchampach JA, Balli R. Adenosine receptor subtypes in the heart: therapeutic opportunities and challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;276:1113-6.
97. Conti A, Monopoli A, Gamba M et al. Effects of selective A₁ and A₂ adenosine receptor agonists on cardiovascular tissues. *Naunyn Schiemdeberg Arch Pharmacol* 1993;348:108-12.


98. Li J, Fenton RA, Wheeler HB et al. Adenosine A_{2a} receptors increase arterial endothelial cell nitric oxide. *J Surg Res* 1998;80:357-64.
99. Martin PL. Relative agonist potencies of C2-substituted analogues of adenosine: evidence for adenosine A_{2b} receptors in the guinea pig aorta. *Eur J Pharmacol* 1992;216:235-42.
100. Szentmiklo'si AJ, Ujfalusi A, Cseppento A, Nosztray K et al. Adenosine receptors mediate both contractile and relaxant effects of adenosine in main pulmonary artery of guinea pigs. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1995;351:417-25.
101. Rubino A, Ralevic V, Burnstock G. Contribution of P1- (A_{2b} subtype) and P2-purinoceptors to the control of vascular tone in the rat isolated mesenteric arterial bed. *Br J Pharmacol* 1995;115:648-52.
102. Kemp BM, Cocks TM. Adenosine mediates relaxation of human small resistance-like coronary arteries via A_{2b} receptors. *Br J Pharmacol* 1999;126:1796-800.
103. Dobson JG Jr, Shea LG, Fenton RA. Adenosine A_{2a} and beta-adrenergic calcium transient and contractile responses in rat ventricular myocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:2364-72.
104. Chandrasekera PC, McIntosh VJ, Cao FX, Lasley RD. Differential Effects of Adenosine A_{2a} and A_{2b} Receptors on Cardiac Contractility. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010 Oct 8. [Epub ahead of print]
105. Fenton RA, Dobson JG Jr. Adenosine A₁ and A_{2a} receptor effects on G-protein cycling in beta-adrenergic stimulated ventricular membranes. *J Cell Physiol* 2007;213(3):785-92.
106. Lee TK, Koh HC. Involvement of NO and KATP channel in adenosine A_{2b} receptors induced cardiovascular regulation in the posterior hypothalamus of rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:167-72.
107. Lee CB, Koh HC. Modification of the cardiovascular response of posterior hypothalamic adenosine A_{2a} receptor stimulation by adenylyl cyclase and KATP channel blockade in anesthetized rats. *Auton Neurosci*. 2009;146:70-5.
108. Son YK, Park WS, Ko JH, Han J et al. Protein kinase A-dependent activation of inward rectifier potassium channels by adenosine in rabbit coronary smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;337:1145-52.
109. Belardinelli L, Giles WR, West A. Ionic mechanisms of adenosine actions in pacemaker cells from rabbit heart. *J Physiol* 1988;405:615-33.

110. 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.
111. Böhm M. Cardiac effects of adenosine. Mechanism of action, pathophysiologic and clinical significance. *Klin Wochenschr* 1987;65:487-99.
112. Favale S, Di Biase M, Rizzo U, Belardinelli L et al. Effect of adenosine and adenosine-5'-triphosphate on atrioventricular conduction in patients. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1212-19.
113. Dobson JG Jr. Adenosine reduces catecholamine contractile responses in oxygenated and hypoxic atria. *Am J Physiol* 1983;245:468-74.
114. Raberger G, Kraupp O, Stühlinger W, Nell G et al. 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.
115. Kuan JC, Herzer WA, Jackson EA. Cardiovascular and renal effects of blocking A₁ adenosine receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;21:822-8.
116. Varani K, Portaluppi P, Gessi S, Merighi S et al. Dose and time effects of caffeine intake on human platelet adenosine A_{2a} receptors: functional and biochemical aspects. *Circulation* 2000;102:285-9.
117. Tang L, Parker M, Fei Q et al. Afferent arteriolar adenosine A_{2a} receptors are coupled to KATP in in vitro perfused hydronephrotic rat kidney. *Am J Physiol* 1999;277:926-33.
118. American Heart Association: 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2005;112:1-203.
119. Stark U, Stark G. Effects of adenosine on the heart-therapeutic and diagnostic possibilities. *Wien Klin Wochenschr* 1996;108:343-51.
120. 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.
121. 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;6:1375-9.
122. Manjunath S, Sakhare PM. Adenosine and adenosine receptors: Newer therapeutic perspective. *Indian J Pharmacol* 2009;41:97-105.

123. Lerman BB, Belardinelli L. Cardiac electrophysiology of adenosine. Basic and clinical concepts. *Circulation* 1991;83:1499-509.
124. Shen WK, Kurachi Y. Mechanisms of adenosine-mediated actions on cellular and clinical cardiac electrophysiology. *Mayo Clin Proc* 1995;70:274-91.
125. 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.
126. Belardinelli L, Shryock JC, Song Y, Wang D et al. Ionic basis of electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J* 1995;9:359-65.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Raporu

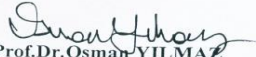

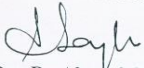

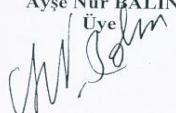

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU
35340, Inciraltı, İzmir-232 4122254
<http://deu.edu.tr/idenyetik/>

Toplantı No : 03/20/2009
Toplantı Tarihi : 06 Kasım 2009

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

65/2009 Protokol No'lu; Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü Yüksek Lisans Programı öğrencisi Müjgan BÜYÜKDELİGÖZ'ün yürütücüsü olduğu "Sıçanlarda yüksek doz sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkiler üzerine adenozin reseptör antagonistlerinin etkisi" isimli projenin isminin "invi-vo sıçan zehirlenme modelinde sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkilerin geri döndürülmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkisi" olarak değiştirilmesi uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.

 Prof. Dr. Osman YILMAZ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Başkanı	 Doç. Dr. Ali Necati GÖKMEN Başkan Yardımcısı
 Doç. Dr. Alper SOYLU Üye	Prof. Dr. Ayşe GELAL Üye (top. katılmadı)
Doç. Dr. Hüseyin ASTARCIOĞLU Üye (top. katılmadı)	Doç. Dr. Turna İLKNUR Üye (top. katılmadı)
 Doç. Dr. Abdullah KUMRAL Üye	Doç. Dr. A. Hüseyin BASKIN Üye (top. katılmadı)
Doç. Dr. Tonay İNCEBOZ Üye (top. katılmadı)	Doç. Dr. H. Alper BAĞRIYANIK Üye
Doç. Dr. O. Nejat SARIOĞMANOĞLU Üye	Vtr. Hekim Adnan SERDEN Üye
 Ayşe Nur BALIN Üye	

8.2. Özgeçmiş

TC Kimlik No / Pasaport No:	24061252956
Doğum Yılı:	1985
Yazışma Adresi :	Milas 75. Yıl Devlet Hastanesi Eczanesi Milas/MUĞLA
Telefon :	0532 410 62 15
e-posta :	mujganbdg@gmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
Türkiye	Dokuz Eylül Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı	-	-
Türkiye	Ege Üniversitesi	Eczacılık Fakültesi	Lisans Programı	2.50	2008

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Türkiye	İzmir	Farmakoloji Anabilim Dalı	Araştırma Görevlisi	24.02.2010-12.04.2010
Erzurum Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi	Türkiye	Erzurum	Eczane	Eczacı	07.06.2010-16.06.2010
Palandöken Devlet Hastanesi (geçici görev)	Türkiye	Erzurum	Eczane	Eczacı	16.06.2010-23.07.2010
Muğla Devlet Hastanesi	Türkiye	Muğla	Eczane	Eczacı	05.08.2010-01.09.2010
Milas 75. Yıl Devlet Hastanesi (geçici görev)	Türkiye	Muğla	Eczane	Eczacı	01.09.2010-

UZMANLIK ALANLARI

Uzmanlık Alanları
X

DİĞER AKADEMİK FAALİYETLER

Son Bir Yılda Uluslararası İndekslere Kayıtlı Makale/Derleme İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	X		
Son Bir Yılda Projeler İçin Yapılan Danışmanlık Sayısı	X		
Yayınlara Alınan Toplam Atıf Sayısı	X		
Danışmanlık Yapılan Öğrenci Sayısı		Tamamlanan	Devam Eden
	Yüksek Lisans	X	X
	Doktora	X	X
	Uzmanlık	X	X

Diğer Faaliyetler (Eser/görev/faaliyet/sorumluluk/olay/üyelik vb.)

Yüksek Lisans Tez Başlığı ve Tez Danışman(lar): “İn vivo sıçan zehirlenme modelinde sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkilerin geri döndürülmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkisi.” Tez Danışmanı: Doç.Dr.Şule Kalkan

Projelerde Yaptığı Görevler :

- 1) İn vivo sıçan zehirlenme modelinde sitalopramın oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkilerin geri döndürülmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkisi (Tez Projesi), **Araştırmacı.**
- 2) Sıçan Amitriptilin Zehirlenme Modelinde S100B Proteini Düzeyindeki Değişiklikler ve Kardiyovasküler Toksik Etkilerle İlişkisi, **Araştırmacı.**
- 3) Antidepresan İlaçlarla Zehirlenmelere Bağlı Kardiyovasküler Toksik Etkilerin Oluşum Mekanizmasında Adenozinin Rolü, **TÜBİTAK projesi, 107S251 (SBAG-3745), Araştırmacı.**
- 4) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne Başvuran Kostik Madde Maruziyetlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi, **Araştırmacı.**
- 5) Sıçan Amitriptilin Zehirlenme Modelinde Endotelin B Reseptör Antagonistlerinin Etkisi, **Araştırmacı.**

Bilimsel Kuruluşlara Üyelikler :

1. Klinik Eczacılık Derneği
2. Onkoloji Eczacıları Derneği

Sertifikalar :

1. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası
2. Bilgisayar Kullanım Sertifikası

Burslar:

1. Antidepresan İlaçlarla Zehirlenmelere Bağlı Kardiyovasküler Toksik Etkilerin Mekanizmasında Adenozinin Rolü isimli TÜBİTAK projesinde çalışarak 01.09.2008-01.11.2009 tarihleri arasında burs almıştır.

Katılan Kurslar:

1. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı Klinik Toksikoloji Bilim Dalı tarafından düzenlenmiş olan “Klinik Toksikoloji” Kursu, 27-30 Nisan 2010, İzmir.
2. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’nce düzenlenmiş olan “Araştırma Planlama ve Analiz Yöntemleri” Kursu, 24-25 Mart 2009, İzmir.
3. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi’nce düzenlenmiş olan “Bilgi Kaynaklarına Ulaşma” Kursu, 2 Mart 2009, İzmir.
4. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı tarafından düzenlenmiş olan “Akılcı İlaç Kullanımı” Kursu, 2008, İzmir.

5. Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından düzenlenmiş olan “Serbest Radikaller, DNA Hasarı, DNA Onarımı ve Hastalıklarla İlişkisi” kursu, 13-17 Ocak 2008, İzmir.
6. Bilgisayar İşletmenliği Kursu, 20.08.2009-21.11.2009, Serik, Antalya.

Dinleyici Olarak Katılan Bilimsel Toplantılar

1. WorldPharma 2010, 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology. 17-23 July 2010 Copenhagen, Denmark.
2. Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı Doktora Programı Öğrencisi Dr. Leyla Över Tarafından 22 Ocak 2010’da Sunulan ‘Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi’ne Kene Isırması İle Başvuran Hastaların Ve Pilot Bölgelerdeki Kenelerin Araştırılması’ Doktora Tezi Savunması, Dokuz Eylül Üniversitesi Parazitoloji Anabilim Dalı Seminer Salonu, İzmir, Türkiye.
3. Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Erdener Özer Tarafından 14 Ocak 2010’da Düzenlenen ‘Molekülden Dokuya, Dokudan Kliniğe’ Semineri, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Seminer Salonu, İzmir, Türkiye.
4. Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Uzm.Dr.Aylin Arıcı Tarafından 7 Ocak 2010’da Düzenlenen ‘Toksikolojide Genel Kavramlar’ Semineri, Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Seminer Salonu, İzmir, Türkiye.
5. 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 3. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 4. Klinik Farmakoloji Sempozyumu, 4-7 Kasım 2009, Antalya, Türkiye.

6. Dokuz Eylül Üniversitesi (DEÜ) Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Arzu Sayiner Tarafından 3 Kasım 2009'da Düzenlenen Domuz Gribi Bilgilendirme Toplantısı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derslikler Grubu Seminer Salonu, İzmir, Türkiye.
7. ISOPS 9th International Symposium Pharmaceutical Sciences, 23-26 June 2009, Ankara, Türkiye.
8. Kinik İlaç Araştırmalarının Etik Kurullarca Değerlendirilmesi Sempozyumu, 26 Aralık 2008, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Derslikler Grubu Seminer Salonu, İzmir, Türkiye.
9. Ege farmakoloji Günleri, 2008, Ege Üniversitesi Kampüs Kültür Merkezi (MÖTBE), İzmir, Türkiye.
10. Ege Eczacılık Günleri, 23-24 Şubat 2008, İzmir, Türkiye.
11. Farmavizyon Eczacılık Fuarı, 13-15 Nisan 2008, İstanbul, Türkiye.

ÖDÜLLER

Ödülün Adı	Alındığı Kuruluş	Yılı
X	X	X

YAYINLARI

SCI, SSCI, AHCI indekslerine giren dergilerde yayınlanan makaleler

1. Arici MA, D. Ozdemir, N. Colak Oray, M. Buyukdeligoz, Y. Tuncok, S. Kalkan. Caustic and Household Detergent Exposures in the Emergency Medicine. Human and Experimental Toxicology dergisi tarafından yayına kabul edildi.

Diğer dergilerde yayınlanan makaleler

X

Hakemli konferans/sempozyumların bildiri kitaplarında yer alan yayınlar

A. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. Kalkan, Ş., N. Hocaoğlu Aksay, K. Oransay, **M. Büyükdeliğöz** ve Y. Tunçok. “Sıçanlarda Amitriptilin Zehirlenmesinde Adenozin Aracılı Kardiyovasküler Toksikite”. *Türk Farmakoloji Derneği 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 3. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 4. Klinik Farmakoloji Sempozyumu*. Antalya, 2009. Sayfa:161. (sözlü bildiri).
2. Oransay, K., N. Hocaoğlu Aksay, **M. Büyükdeliğöz**, Y. Tunçok ve Ş. Kalkan. “Sıçanlarda Sitalopram Zehirlenmesinde Oluşan Kardiyovasküler Toksik Etkilerin Mekanizmasında Adenozin Reseptörlerinin Rolü”. *Türk Farmakoloji Derneği 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 3. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 4. Klinik Farmakoloji Sempozyumu*. Antalya, 2009. Sayfa:221. (poster sunumu)
3. Oransay, K., N. Hocaoğlu Aksay, **M. Büyükdeliğöz**, Y. Tunçok ve Ş. Kalkan. “Sıçanlarda Sitalopram Zehirlenmesinde Oluşan Kardiyovasküler Toksik Etkilerin Mekanizmasında Endojen Adenozinin Rolü”. *Türk Farmakoloji Derneği 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 3. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 4. Klinik Farmakoloji Sempozyumu*. Antalya, 2009. Sayfa:222. (poster sunumu)
4. Arıcı MA, Özdemir D, Oray N, **Büyükdeliğöz M**, Tunçok Y, Kalkan Ş. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi’ne Başvuran Kostik Madde Maruziyetlerinin Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türk Farmakoloji Derneği 20. Ulusal Farmakoloji Kongresi. 3. Klinik Toksikoloji Sempozyumu, 4. Klinik Farmakoloji Sempozyumu*. Antalya, 2009. Sayfa:230. (poster sunumu)

B. Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:

1. Kalkan, S., N. Hocaoglu, K. Oransay, **M. Buyukdeligoz** ve Y Tuncok. Adenosine Mediated-Cardiovascular Toxicity in Amitriptyline Poisoning Rats. *WorldPharma2010, 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology*. 2010 Copenhagen, Denmark. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, sayfa: 1404. (poster sunumu)

2. Kalkan, S., H. Gurdal, N. Hocaoglu ve **M. Buyukdeligoz**. Does Amitriptyline, A Tricyclic Antidepressant, Bind to Adenosine A1 or A2a Receptors? *WorldPharma2010, 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology*. 2010 Copenhagen, Denmark. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, sayfa: 1405. (poster sunumu)
3. Oransay, K., N. Hocaoglu, **M. Buyukdeligoz**, Y. Tuncok ve S Kalkan. The Role of Adenosine Receptors on Mechanism of Citalopram-Induced Cardiovascular Toxic Effects in Rats. *WorldPharma2010, 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology*. 2010 Copenhagen, Denmark. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology. (poster sunumu)
4. Oransay, K., N. Hocaoglu, **M. Buyukdeligoz**, Y. Tuncok ve S Kalkan. The Role of Endogenous Adenosine on Mechanism of Citalopram-Induced Cardiovascular Toxic Effects in Rats. *WorldPharma2010, 16th World Congress on Basic and Clinical Pharmacology*. 2010 Copenhagen, Denmark. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, sayfa: 1904. (poster sunumu)

Diğer yayımlar

X

Düzenleme Tarihi: 07.04.2011