



**DULOKSETİNİN KALP ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Işıl BAYSAL

HİSTOLOJİ ve EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Nigar VARDI**

Yüksek Lisans Tezi - 2017

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DULOKSETİNİN KALP ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Işıl BAYSAL

Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Nigar VARDI

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2016/141 proje numarası ile desteklenmiştir.

MALATYA

2017

KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Işıl BAYSAL**'ın "**Duloksetinin Kalp Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması**" konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 07/07/2017



Prof. Dr. İbrahim Enver OZAN
Fırat Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Nigar VARDI
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Üye



Prof. Dr. Mehmet GÜL
İnönü Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2017 tarih ve 2017/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Antidepresanlar ilaçlar	4
2.1.1. Trisiklik Antidepresanlar (TSA'lar)	4
2.1.2. Mono amin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler).....	4
2.1.3. Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSGI)	5
2.1.4. Serotonin Norepinefrin Gerilim İnhibitörleri (SNGI).....	5
2.2. Kalp Anatomisi	6
2.3. Kalp Histolojisi	8
2.3.1. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi	9
2.3.2. Kalbin Duvarı	9
2.4. Kalp Embriyolojisi.....	13
2.4.1 Kalp Tüpünün Oluşumu.....	13
2.4.2. Kalp halkasının oluşması	14
2.4.3. Sinüs Venozusun Gelişimi.....	15
2.4.4. Primordiyal Kalbin Bölmelenmesi	16
2.4.5. Atrioventriküler Kanalin Bölünmesi	17
2.4.6. Primordiyal Atriyumun Bölünmesi	17
2.4.7. Primordiyal Pulmoner Ven ve Sol Atriyumun Oluşumu.....	17
2.4.8. Primordiyal Ventriükülün Bölmelenmesi	18

2.4.9. Bulbus Cordis ve Truncus Arteriosus'un Bölmelenmesi	18
3. MATERYAL VE METOT	19
3.1. Deney Grupları	19
3.2. Kan basıncı, Kalp hızı ve EKG:.....	19
3.3. Histokimyasal Analizler	20
3.4. İmmünohistokimyasal Analizler.....	20
3.5. Biyokimyasal Analizler	21
3.6. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
4.1. Histopatolojik Bulgular.....	24
4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	28
4.3. Vücut Ağırlıkları.....	34
4.4. Biyokimyasal Bulgular	35
4.5. Kan basıncı, Kalp hızı ve EKG:.....	36
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	43
KAYNAKLAR	44
EKLER.....	51
Ek 1. Özgeçmiş	51
Ek 2. Etik Kurul Belgesi	52

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimde ve yoğun tez dönemimin bütün aşamalarında, bana büyük bir sabır ve titizlikle yol gösteren, her zaman destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nigar VARDI'ya, her konuda fikirleri ile bana destek olan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Aslı TAŐLIDERE'ye mesleki bilgileri ile tezime katkısı bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Hakan PARLAKPINAR Prof. Dr. Burhan ATEŐ ve Doç. Dr. Necip ERMİŐ' e çok teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasında desteğini gördüğüm Arő. Grv. Azibe YILDIZ, Arő. Grv. Onural ÖZHAN, Merve Gökşin Karaaslan ve Leyla ŐAHİN'e, tüm çalışma arkadaşlarıma ve anlayış ve destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca projenin gerçekleştirilmesi için maddi destek sağlayan İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

Duloksetinin Kalp Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmada düşük ve yüksek doz duloksetinin, gap junction bileşenlerinden K43, kardiyak kontraktilete komponenti S100A ve kardiyak kasılma belirteci olarak kullanılan TnI ve TnT gibi erken kardiyak hasar parametreleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Materyal ve metot: Wistar Albino cinsi 24 adet erkek sıçanlar; kontrol (1ml çözücü), DDD (10 mg/kg) ve YDD (100 mg/kg) şeklinde üç gruba ayrıldı. Deney protokolü bitiminde anestezi altındaki sıçanların kan basıncı ile kalp hızı sonuçları kaydedildi ve elde edilen doku kesitlerine H&E boyama yöntemi, K43, S100A, TnI ve TnT immün boyama yöntemleri uygulandı.

Bulgular: Kontrol grubunda K43 kardiyomiyositlerin bağlantı bölgelerinde belirgin çizgilenmeler şeklinde, TnI, TnT ve S100A ise sitoplazma içerisinde homojen ve koyu kahverengi olarak boyandı. Diğer yandan, duloksetin uygulanan gruplarda K43 immünreaktivite şiddetinde artış gözlemlendi ($p<0.05$). TnT ve S100A immünreaktivitesi yüksek doz duloksetin grubunda, kontrol ve düşük doz duloksetin grubuna göre daha azalmış olarak tespit edildi ($P<0.05$). TnI immünreaktivitesinin yüksek doz duloksetin grubunda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$). Ortalama kan basıncının doza bağlı olarak azaldığı, kalp hızı, EKG parametreleri ve MDA, SOD, GSH ve CAT seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Sonuç: Çalışmamız duloksetinin erken kardiyak hasar parametreler olarak bilinen K43 immünoreaktivesinde artışa, TnI, TnT ve S100A'da ise azalmaya neden olduğunu ortaya koymaktadır. Duloksetinin oksidan ve antioksidan parametreler üzerine herhangi bir etkisi olmadığı ve ortalama kan basıncının yüksek doz duloksetin grubunda azaldığı, kalp hızının ise değişmediği izlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Sıçan, Kalp, Antidepresan, Duloksetin, İmmünohistokimya.

ABSTRACT

Investigation Of The Effects Of Duloxetine On The Heart

Aim: Aim of study is to evaluate the effects of low and high dose duloxetine on early cardiac damage parameters such as K43, S100A, TnI and TnT expressions.

Material and method: 24 male Wistar Albino rats were divided into three groups as control (1ml solvent), DDD (10 mg/kg) and YDD (100 mg/kg). After the experimental protocol, blood pressure and heart rate results of the anesthetized rats were recorded and HE staining, immunostaining of K43, S100A, TnI and TnT were applied to tissue sections.

Results: In control group, K43 was seen as marked streaks between cardiomyocytes. TnI, TnT and S100A were homogeneous and dark brown in the cytoplasm. Intensity of K43 immunoreactivity was increased in duloxetine treated groups ($p < 0.05$). TnT and S100A immunoreactivity were found to be lower in high dose group than in control and low dose group ($p < 0.05$). TnI immunoreactivity was also decreased in the high dose duloxetine group when compared to the control group ($p < 0.05$). Decreased mean blood pressure depending on the dosage was recorded. There was no statistically significant difference ($p > 0.05$) between groups in terms of heart rate, ECG parameters, MDA, SOD, GSH and CAT levels.

Conclusion: Our study shows that duloxetine causes increase in K43, and decrease in TnI, TnT and S100A expression. Duloxetine was observed to have no effect on oxidant and antioxidant parameters. While the heart rate remained unchanged, the mean blood pressure decreased in the high dose duloxetine group.

Keywords: Rat, Heart, Antidepressant, Duloxetine, Immunohistochemistry

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

5-HT	:Serotonin
ANF	:Atriyal Natriüretik Faktör
AV	:Atriyoventriküler
BNF	:Beyin Natriüretik Faktör
Ca	:Kalsiyum
CK	:Kreatin Kinaz
DDD	:Düşük Doz Duloksetin
dk	:Dakika
DS	:Distile Su
EKG	:Elektrokardiyografi
g	:Gram
GSH	:Glutasyon
H-E	:Hematoksilen-Eozin
K	:Kontrol
K43	:Konneksin43
KAT	:Katalaz
kg	:Kilogram
M	:Molar
MAOI	:Mono Amin Oksidaz İnhibitörleri
MB	:Miyogloblin
MDA	:Malondialdehit
mg	:Miligram
ml	:Mililitre
mmol	:Milimol
NE	:Norepinefrin
PAS	:Periyodik asit Schiff
PBS	:Phosphate Buffered Saline
SNGİ	:Soroitonin Norepinefrin Gerialım İnhibitörleri
SOD	:Superoksit Dismutaz
SSGİ	:Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri
TEM	:Transmission Electron Microscopy

TnI	:Troponin T
TnT	:Troponin I
TSA	:Trisiklik Antidepresanlar
X	:Objektif büyümesi
YDD	:Yüksek Doz Duloksetin



ŞEKİLLER DİZİNİ

Sekil No	Sayfa No
Resim 2.1. Troponin aracılığıyla kas kontraksiyonunun düzenlenmesi.....	2
Şekil 2.2. İnsan kalbinin tüm boşluklarını gösteren oblik kesit.....	7
Şekil 2.3. İnsan kalbinde purkinje liflerinin görüldüğü endokardiyum tabakası ve miyokardiyumun transvers kesiti	10
Şekil 2.4. Miyokardiyal tabakadaki interkalat diskler	11
Şekil 2.5. İnterkalat disklerin elektron mikroskopik görünümü.....	12
Şekil 2.6. Kardiyak halkanın oluşması	15
Şekil 2.7. Sinüs venozusun gelişimindeki iki evrenin yaklaşık (A) 24 ve (B) 35. günlerdeki dorsal görünümü.....	16
Resim 4.1. (Kontrol Grubu). H-E boyama metodu uygulaması ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin normal görünümü, H-E x20.....	24
Resim 4.2. (Kontrol grubu). H-E boyama metodu uygulaması ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin normal görünümü. İnterkalat diskler (ok başları) ve kardiyomiyosit nükleusları (oklar) belirgin olarak izleniyor, H-E x20.	25
Resim 4.3. (DDD grubu). H-E boyama metodu ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin görünümü, H-E x20.....	25
Resim 4.4. (DDD grubu). H-E boyama metodu ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin görünümünün kontrol grubuna benzer olduğu dikkati çekmekte. Ok başları interkalat disklerini, Oklar ise kardiyomiyosit nükleuslarını göstermekte, H-E x40.....	26
Resim 4.5. (YDD grubu). H-E boyama metodu ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin görünümü. Kontrol grubundan farklı olarak, bu grupta, kardiyomiyositler arasında hafif düzeyde ödem (oklar) izlenmekte, H-E x20.	26
Resim 4.6. (YDD grubu). H-E boyama metodu ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin görünümü, H-E x40.....	27
Resim 4.7. (Kontrol Grubu). K43 immünboyaması ile; kardiyomiyositlerin uzun eksenine paralel düzlemde, interkalat disklerdeki K43 reaktivitesi (ok başları) izleniyor. A x20, B x40.....	28

Resim 4.8. (DDD Grubu). K43 immün boyaması ile; interkalat disklerin konturlarının bozulduğu (oklar), kardiyomiyositlerin sitoplazmik alanlarında da (oklar) K43 immünreaktivitesinin varlığı dikkat çekmekte. A x20, B x40.	29
Resim 4.9. (YDD Grubu). K43 immünreaktivitesi DDD grubuna benzer şekilde izlenmekte. A x20, B x40.....	29
Resim 4.10. (Kontrol Grubu). TnT immünreaktivitesi kardiyomiyositlerin sitoplazmasında homojen bir dağılım göstermekte. A x20, B x40.	30
Resim 4.11. (DDD Grubu). TnT immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu izlenmekte. A x20, B x40.....	30
Resim 4.12. (YDD Grubu). TnT immünreaktivitesinin bu grupta kontrol ve DDD gruplarına göre belirgin şekilde azaldığı dikkat çekmekte. A x20, B x40.	30
Resim 4.13. (Kontrol Grubu). TnI immünreaktivitesinin kardiyomiyositlerin sitoplazmasında homojen bir dağılım göstermekte. A x20, B x40.	31
Resim 4.14. (DDD Grubu). TnI immünreaktivitesinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde azaldığı izlenmekte. A x20, B x40.....	31
Resim 4.15. (YDD Grubu). Bu grupta TnI immünreaktivitesinin kontrol grubuna göre DDD grubuna benzer şekilde belirgin olarak azaldığı dikkati çekmekte. A x20, B x40.	32
Resim 4.16. (Kontrol Grubu). S100A immünreaktivitesinin kardiyomiyositlerin sitoplazmasında özellikle A bandı hizasında belirgin olarak izlenmekte. A x20, B x40.	32
Resim 4.17. (DDD Grubu). S100A immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu gözlenmekte. A x20, B x40.....	33
Resim 4.18. (YDD Grubu). Bu grupta S100A immünreaktivitesinin kontrol ve DDD gruplarına göre belirgin şekilde azaldığı dikkati çekmekte. A x20, B x40.	33
Resim 4.19. ST depresyonu.....	37
Resim 4.20. Dal bloğu.....	37
Resim 4.21. T negatifliği.....	37

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 3.1. İmmünohistokimya için kullanılan primer antikorlar	21
Tablo 4.1. Miyokardiyal dokuda histopatolojik skor sonuçları	27
Tablo 4.2. P değerleri	28
Tablo 4.3. Miyokardiyal dokuda her bir antikor için immünreaktivite skor sonuçları.....	34
Tablo 4.4. P değerleri	34
Tablo 4.5. Grupların öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları için P değerleri	35
Tablo 4.6. Grupların MDA, SOD KAT ve GSH Sonuçları	36
Tablo 4.7. Duloksetinin hemodinamik parametrelere etkisi.	37
Tablo 4.8. Duloksetinin kardiyak ritim üzerindeki etkisi.	37

1. GİRİŞ

Depresyon üzüntü, istek kaybı, iştahsızlık, uykusuzluk, zayıf konsantrasyon, suçluluk ve özgüven kaybı gibi karmaşık semptomlarla karakterize yaygın psikolojik bir hastalıktır.

Dünya Sağlık Örgütü araştırmalarına göre, 2000 yılında depresyonun yaygınlığı %6.5 iken 2010 da %10.4 e yükselmiştir (1). Amerikan halk sağlığı araştırma merkezi verilerine göre 2001-2011 yılları arasında antidepresan reçete düzenlenmesi yaklaşık olarak %98 oranında artış göstermiştir. Ülkemizde son yıllarda antidepresan tüketiminin artışına dair endişeler yoğun bir şekilde dile getirilmektedir. Intercontinental Marketing Service (IMS) verilerine göre Türkiye’de antidepresan tüketimi 2003 yılında 14.238 milyon kutu iken, 2008 yılında 31.302 milyon kutu ile %120 oranında artmıştır. Son dokuz yıldaki artış oranı 2012 yılında tüketilen 36.881 milyon kutu ile %160 olmuştur (2).

Bazı antidepresanlar ve antipsikotik ilaçlar, kardiyovasküler komplikasyonlara, özellikle kardiyak aritmilere yol açabilecek çeşitli yan etkilere sahiptir (3). 2011 yılında, Birleşik Devletler’de 89.000 hastanın antidepresan kullanımı sonucu gelişen yan etkilerden dolayı acile başvurduğu rapor edilmiştir (1). Üstelik depresyon tedavisi gören ve daha önce kardiyak öyküsü olmayan kişilerde de antidepresan ilaçların ölüme neden olduğu bildirilmiştir (3).

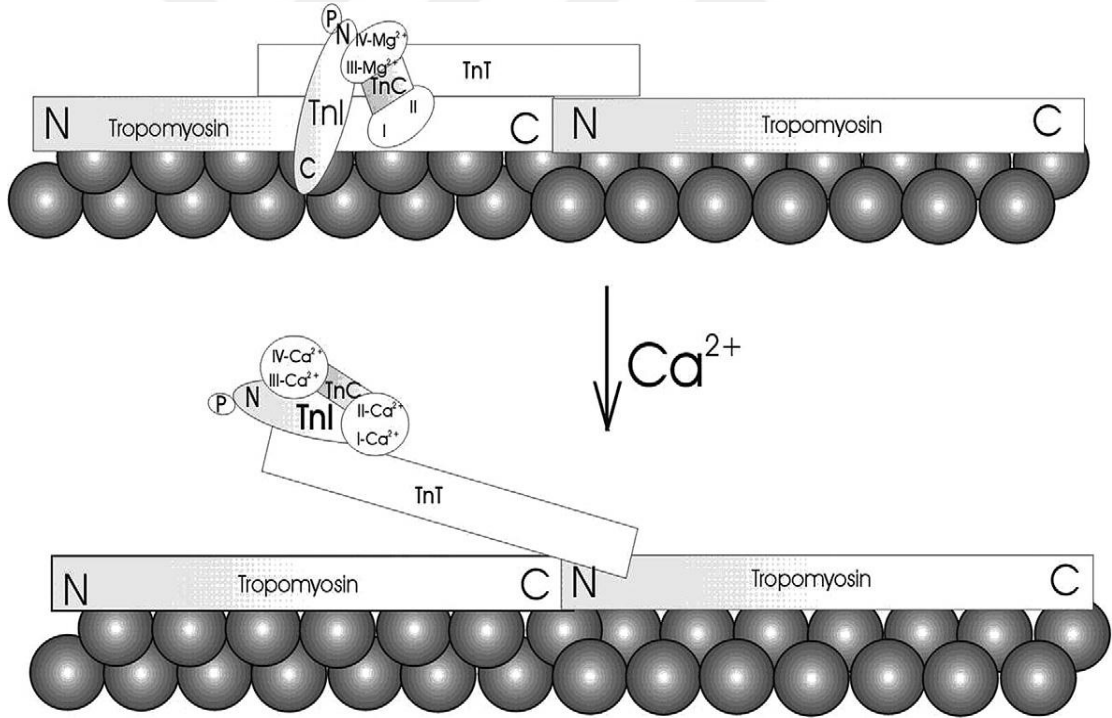
Antidepresan ilaçlar içerisinde daha gelişmiş güvenlik ve tolere edilebilir olma özellikleri nedeniyle, seçici serotonin gerilim inhibitörleri (SSGİ), serotonin noradrenalin gerilim inhibitörleri (SNGİ) ve dopamin ve diğer serotonin reseptörleri üzerinden etki eden ilaçlardır (4, 5). Ayrıca yaygın olmasa da noradrenerjik sistemi etkilediklerinden serotonin ve norepinefrin gerilim inhibitörlerinin kan basıncını yükseltmelerinden dolayı kardiyovasküler yan etkilere neden olabileceği bildirilmektedir (6).

Birçok araştırmacı çeşitli patolojik etkiler sonucu oluşan kardiyak hasar ile hücrelerarası iletimde önemli rolü olan gap junction yapılarındaki bozuklukları ilişkilendirmiştir.

Gap junction kanalları komşu hücreler arasında doğrudan elektriksel ve metabolik bağlantıyı sağlayan konnekson adı verilen iki yarım kanalın membran yüzeyinde karşılıklı bir araya gelmesi sonucu oluşmuş oluklu bağlantılardır (7, 8).

Her konneksion altı adet simetrik konneksin adı verilen integral proteinden meydana gelmektedir (9). Konneksinler oligomerize olan zar proteinleridir. İnsanda 20 konneksin izoformu sığanda ise 21 izoformu tanımlanmıştır. Kalp dokusunda ise K31.9, K37, K40, K43, K45, K46, K50 ve K57 olmak üzere 8 adet homolog konneksin izoformu tespit edilmiştir. Ventriküldeki kardiyomiyositlerin hücreler arası bağlantı komplekslerinde baskın olarak bulunan konneksin tipi K43 izoformudur (10-12).

Miyokard hasarında hassas ve spesifik belirteç olarak kullanılan diğer bir parametre kardiyak troponinlerdir (13). Dinlenme halindeki kasta tropomiyozin ve onun düzenleyici proteini olan troponin kompleksi, aktin molekülü üzerindeki miyozin bağlayan bölgeyi maskeler. Troponin üç globüler alt birim kompleksinden oluşur. Her tropomiyozin molekülü bir troponin kompleksi içerir. Troponin C (TnC), kasılmanın başlaması için gerekli olan Ca^{2+} molekülüne bağlanır. Troponin T (TnT), tropomiyozine bağlanır ve troponin kompleksini sabitler. Troponin I (TnI) ise aktin molekülüne bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder (Resim 2.1) (9).



Resim 2.1. Troponin aracılığıyla kas kontraksiyonunun düzenlenmesi (14).

Birçok çalışmada, kardiyak TnT ve TnI'nın hafif miyokardiyosit hasarından, sarkomlemmal bütünlüğün kaybıyla gerçekleşen miyokardiyosit ölümüne kadar değişik seviyelerdeki kardiyotoksositeyi gösteren bir parametre olduğu rapor edilmiştir (13).

Kalp kasında eksprese olan diğer bir protein S100A'dır (15). S100A yaklaşık 20kDa moleküler kütleyle sahip asidik özellikte Ca^{2+} bağlayıcı bir proteindir. S100A en

yüksek düzeyde kardiyak dokuda eksprese olur (16). Bu nedenle, kalp kasında değişen S100A seviyelerinin çalışılması, bu proteinin hala bilinmeyen fonksiyonunu netleştirmek için çok önemli bir ipucu sağlayabilir (17).

Çalışmamızda antidepresanların SNGİ grubunda bulunan duloksetininkalp üzerine etkileri immünohistokimyasal ve biyokimyasal parametrelerle değerlendirilmesi planlandı. Klinik uygulamada miyokardiyal hasarın teşhisinde serumda tespit edilebilen biyolojik belirteçler önerilmektedir (14). Bazı klinikiler, belirteç olarak miyokardiyal doku özgüllüğünü göz önüne alarak kardiyak troponinleri tercih ederken, birçok araştırmacı da kardiyak uyarılma ve kasılmada önemli rolü olan S100A'yı kullanmıştır (14, 18). Ancak duloksetinin K43, S100A, TnI ve TnT gibi immünohistokimyasal belirteçlerinin tamamına etkisi ile ilgili literatürde herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca dūřük ve yüksek dozda uygulanan duloksetinin kan basıncı (sistolik, diyastolik ve ortalama) ve kalp hızı değerlendirmesinin bütün bu parametrelerle birlikte araştırılması da çalışmanın diğer önemli bir zgün değerini oluşturmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Antidepresanlar ilaçlar

Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar enzim ya da reseptör inhibitörleri ve geri alım engelleyicileri olarak etkilerini gösterirler. Antidepresan ilaçlar Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI), Trisiklik Antidepresanlar (TSA), Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSGI) ve Serotonin ve Noradrenalin Gerilim İnhibitörleri (SNGI) olarak sınıflandırılmışlardır (19).

2.1.1. Trisiklik Antidepresanlar (TSA'lar)

Trisiklik antidepresanlar serotonin (5-HT) ve norepinefrin (NE) gerilim pompalarını, çok az olarak da dopamin gerilim pompalarını inhibe ederek etki gösterirler (20).

Daha az yan etki oluşturan SSGI'lerin kullanımından önce depresyon için standart tedavi olarak öngörülmüştür (19). Yan etki profili, ölüm riskini artırması ve ilaçların yüksek dozlarının güvenli olmaması gerekçeleri kullanımını önemli ölçüde sınırlamıştır (20). Ancak TSA'lar SSGI'lerin etkisiz olduğu veya uygun olmadığı kişilerde halen reçetelenebilmektedir (19).

Trisiklik antidepresanlar alfa-adrenerjik reseptörleri bloke eder. Bu durum sistemik vasküler direncin düşmesine ve hipotansiyona neden olmaktadır. Ayrıca yüksek trisiklik dozlar kalp hızı değişkenliği üzerine parasempatik etkiyi azaltır, sempatik aktiviteyi ise artırarak kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır (21).

2.1.2. Mono amin oksidaz inhibitörleri (MAOI'ler)

Mono amin oksidaz inhibitörleri geliştirilen ilk antidepresan türüdür. MAOI'ler yan etkileri ve ilaç etkileşimleri nedeniyle, SSGI ve TSA gibi diğer antidepresan sınıfının yararlı olmadığı durumlarda başvurulan son bir tedavi hattı olarak kullanılmaktadır (19).

MAOI, mono amin oksidaz A ve B enzimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Diyetle alınan aminler kan basıncında yükselmelere neden olduğu için geri

dönüşümlü MAOI'ler geliştirilmiştir (20). Buna rağmen MAOI özellikle bir TSA veya seçici SSGİ ile kombinasyon halinde kullanıldıklarında, taşikardi ve hipotansiyon da dahil olmak üzere 5-HT birikiminin aracılık ettiği kardiyovasküler etkilere yol açtığı bildirilmektedir (21).

Bu grupta ülkemizde moklobemid kullanılmaktadır (20). Moklobemid doz aşımından sonra hastaneye başvuran hastalarda QTcB uzaması tanımlanmıştır, ancak bu gibi veriler terapötik doz alan hastalarda sistematik olarak incelenmemiştir (21).

2.1.3. Seçici Serotonin Gerialım İnhibitörleri (SSGİ)

SSGİ grubu antidepresanlar başta majör depresyon olmak üzere anksiyete bozukluğu gibi pek çok farklı psikiyatrik bozukluğun tedavisinde kullanılmaktadır. SSGİ grubu antidepresanlar serotonin gerialım inhibisyonuna neden olarak, sinaptik aralıkta 5-HT artışını sağlamaktadır (5). Antidepresanların bu grubunda sertralin, fluoksetin, paroksetin, fluvoksamin ve sitalopram yer almaktadır (20).

SSGİ'ler, TSA'lar kadar muskarinik, histaminik ve adrenerjik blokaj yapmadıkları için başka tıbbi hastalığı bulunan yaşlı hastalarda daha güvenle kullanılmakta ve daha iyi tolere edilmektedir (5).

SSGİ'lerin merkezi sinir sisteminde aşırı 5-HT salınımı ile hafif sistemik hipotansiyon gibi kardiyovasküler yan etkilere neden olduğu bildirilmektedir.

Sitalopram ve esitalopramın, doz bağımlı olarak QT uzamasına neden olduğu bilinmekle birlikte mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Vakaların çoğunda, toksik dozların QTcB uzaması ya da aritmiye neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca SSGİ'lerin diğer ilaçlarla kombinasyon halinde uygulanması durumunda kardiyak yan etkilerin ortaya çıktığı rapor edilmiştir (21).

2.1.4. Serotonin Norepinefrin Gerialım İnhibitörleri (SNGİ)

SNGİ'ler, yetişkinlerde majör depresif bozukluk, genel anksiyete bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu, diyabetik periferik nöropatik ağrı, fibromiyalji ve panik bozuklukların tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır.

SNGİ'ler sinaptik aralıkta her iki nörotransmitterin geri alımını seçici olarak inhibe etmek için 5-HT ve NE taşıyıcılarına bağlanmakta ve böylece merkezi sinir sistemi içinde 5-HT ve NE'nin mevcudiyetini artırmaktadır. Bu ilaçların klinik uygulamada tedavi dozu artırıldıkça daha fazla noradrenalin inhibisyonunu

gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Bu özelliğinden dolayı prefrontal kortekste dopaminin artışı da sağlamaktadır (5).

SNGİ grubu antidepresanlar venlafaksin, metaboliti desvenlafaksin, milnasipran, duloksetin ve mirtazapin olarak sıralanırlar (22). Bunların içerisinde venlafaksin, reboksetin ve duloksetin kalp atış hızı ve sistemik kan basıncında hafif bir artışla ortaya çıkan kardiyak uyarım yeteneğine sahip olduğundan daha fazla tercih edilen antidepresanlardır (21).

SNGİ grubu ilaçların ortak etki mekanizmasının yanı sıra bazı ortak yan etkileri de vardır. Söz konusu yan etkiler noradrenerjik reseptörler olan alfa 1, alfa 2 ve beta 1 adrenerjik reseptörlerin beynin farklı bölgelerinde akut stimülasyonları nedeniyle oluşmaktadır. Beta reseptörlerinin periferik sempatik sinir sistemindeki stimülasyonu motor hiperaktivasyona, alfa reseptörlerin aktivasyonu ise antikolinergik yan etkilere yol açmaktadır (5).

2.2. Kalp Anatomisi

Kalp, kalp kası liflerinden oluşan ve pompa görevi yaparak kan dolaşımını sağlayan, koni şeklinde bir organdır (23). Kalp, göğüs kafesi, vertebral kolon, diyafram ve akciğerler arasında bulunan orta mediastende yer alır (23, 24). Kalbin ön (facies sternocostalis), alt (facies diaphragmatica) ve arka (basis cordis) olarak üzere üç yüzü vardır (25). Apex cordis koninin tepesinde, basis cordis ise koninin tabanında yer almaktadır. Kalbin apex cordis' i öne ve sola doğru, basis cordis' i ise arkaya, sağa ve biraz da yukarı doğru yerleşmiştir (26).

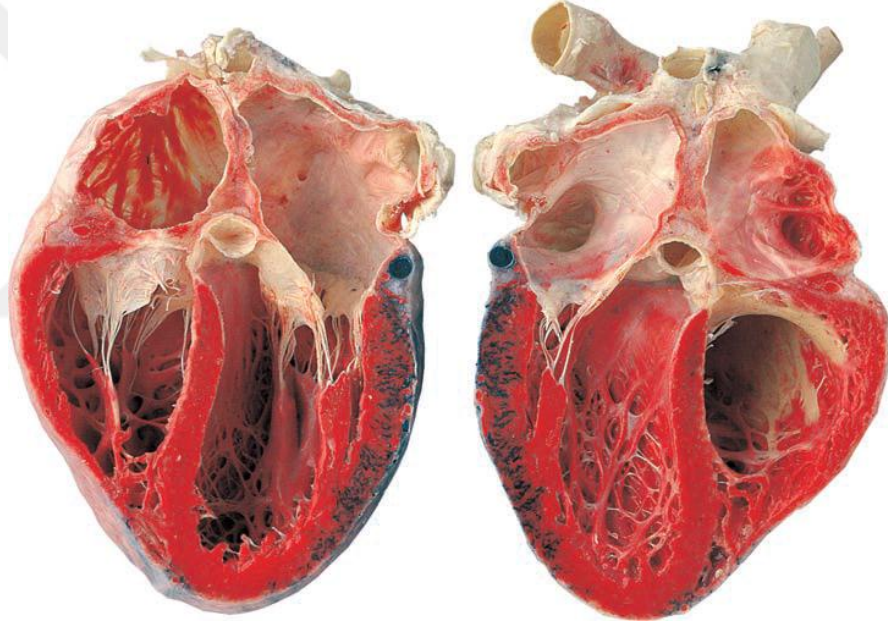
Asıl gövdesinin 2/3'ü vücudun orta hattının sol tarafında olacak şekilde yan yatmış pozisyonda bulunur. Kalbin ortalama ağırlığı erkeklerde 300 g, kadınlarda 250 g kadardır (27).

Kalp en dışta perikardiyum, orta kısımda miyokardiyum ve en iç kısımda ise endokardiyum olmak üzere üç tabakadan oluşur.

Myocardium, sempatik sinirler tarafından innerve edilen kalp kası liflerinden oluşur. Myocardiumu oluşturan liflerin gidiş yönleri spiral ve sirküler şekildedir. Endocardium, kalbin boşluklarını örten epitel dokusudur. Endocardium damarların endoteliumu ile devam eder. Pericardium, kalbin dış yüzünü örten bir zarıdır. Pericardium fibröz ve söröz olmak üzere iki tabakadan oluşur. Pericardium fibrosum

yüzeyde, pericardium serosum ise derinde yer alır. Pericardium serosum lamina parietalis ve lamina visceralis olmak üzere iki tabakadan oluşur (27, 28).

Kalp sağ ve sol atriyumlar ve sağ sol ventriküller olmak üzere dört odacıktan oluşmuştur. Sağ ve sol atriyumlara venöz sistemden kan gelir. Sağ ve sol ventriküller ise kanı arteriyel sisteme pompalamaktadır. Sağ atriyum ve ventrikül sol atriyum ve ventrikülden “septum” olarak adlandırılan bir duvar ile ayrılır. Sağ ve sol ventrikül arasında interventriküler septum, sağ ve sol atriyumlar arasında interatriyal septum bulunur (Şekil 2.2). Doğum öncesi sağ atriyum ile sol atriyum arasında kan geçişini sağlayan foramen ovale adında bir delik bulunur. Burası doğumdan sonra kapanarak kalbin sağ tarafı ile sol tarafı arasında kan geçişi engellenir. Septum normalde sağ ve sol taraftaki kanın karışmasına engel olur. Sağ ventrikül kanı akciğerlere pompalarken, sol ventrikül oksijenlenmiş kanı tüm vücuda pompalar (29).



Şekil 2.2. İnsan kalbinin tüm boşluklarını gösteren oblik kesit (9).

Atriyumlar ve ventriküller arasında yoğun fibröz dokudan oluşan kalbin “fibröz iskeleti” bulunur. Atriyumlarda bulunan kalp kası hücreleri tek bir fonksiyonel ünite, miyokardiyum, oluşturarak fibröz iskeletin üzerine bağlanırlar. Ventriküllerde bulunan kalp kası hücreleri ise farklı bir miyokardiyum oluşturarak fibröz iskeletin altına tutunurlar. Sonuç olarak atriyumlar ve ventriküller fonksiyonel ve yapısal olarak birbirinden ayrılmıştır. Ayrıca kalbin bu fibröz iskeleti “annuli fibrosi” adı verilen halkalar oluşturur. Bu düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşan fibröz halkalar içerisinde

kalp kapakçıkları bulunur. Her bir kapak üç tabakadan oluşmaktadır: fibroza, spongiyoza ve ventrikülaris (28).

Kalp kapaklarının merkezini fibroza tabakası oluşturur. Düzensiz sıkı bağ dokusundan oluşan fibröz uzantıları içerir. Her kapağın atriyal ya da kan damarları tarafında yer alan gevşek bağ dokusundan oluşan tabaka spongiyozadır. Gevşek düzenlenmiş kollajen ve elastik fiberlerden oluşmaktadır. Endotel ile örtülü olan ventrikülaris, her kapağın ventriküler ya da atriyal yüzeyine komşudur. Elastik fiber tabakası içeren sıkı bağ dokusundan oluşmaktadır.

Kalpte triküsbit kapak, mitral kapak, pulmoner kapak ve aort kapağı olmak üzere dört kapakçık bulunur. Triküsbit ve mitral kapak atriyoventriküler kapakları oluştururken; pulmoner ve aort kapakları ise semilunar kapakları oluşturur. Triküsbit kapak sağ atriyum ve sağ ventrikül arasında bulunurken, mitral kapak sol atriyum ile sol ventrikül arasında bulunur. Atriyoventriküler kapaklar kanın atriyumlardan ventriküllere geçmesine izin verir ve normal şartlarda ters yönde akıma engel olurlar. Kapakların açılıp kapanması atriyum ve ventrikül arasındaki basınç farklarına bağlı olarak gerçekleşir.

Semilunar kapaklar pulmoner arter ve aortun kalbi terk ettiği çıkışlarda bulunur ve sırasıyla pulmoner kapak ve aort kapağı olarak adlandırılırlar. Bu kapaklar ventriküllerin kasılması sırasında açılarak kanın pulmoner ve sistemik dolaşıma geçmesine izin verir (28, 29).

2.3. Kalp Histolojisi

Kardiyovasküler sistem içinde kanın vücuda dağıldığı kapalı bir ağ sistemidir. Bu sistem kanı vücuda pompalayan kalp ve kanın vücuda dağıldığı damarlardan oluşmaktadır.

Kalp ve damarların oluşturduğu bu dolaşım sisteminin temel fonksiyonu, kanın, damar sistemi içinde belirli bir basınç altında dolaşmasını sağlamaktır. Bunun sonucunda hücrelerin iç ortamdan madde alım verimi, beslenmesi, onarımı, sıcaklığın vücudun her tarafına eşit şekilde dağılması, organizmanın fonksiyonel bütünlüğünün önemli araçları olan hormonların dağılımı gibi olaylar gerçekleşmektedir.

Kan diğer sıvıların prensiplerine benzer bir şekilde basıncın yüksek olduğu bölgelerden düşük olduğu bölgeye doğru akmaktadır. Kalbin pompa gücü ile damar

sistemi içine fırlattığı kan, önce arterlere sonra kılcal damarlara oradan da venlere geçerek tekrar kalbe geri döner (30).

2.3.1. Kalbin Uyarı ve İleti Sistemi

Kalbin sürekli çalışmasını sağlayan özel bir yapısı vardır. Bu özel yapı özelleşmiş kalp kası hücrelerinden oluşmaktadır.

Kalbin düzenli bir şekilde sistol ve diyastolünü sağlayan ve bu işlevi idare eden özel yapıdaki kas demetine “kalbin uyarı ve ileti sistemi” denir. Kalbin uyarı ve ileti sistemi özel hücre kümeleri, hücre demetleri ve liflerden oluşur. Bunlar;

- Sinoatriyal düğüm
- Atriyoventriküler düğüm
- His demeti
- Purkinje lifleri

olmak üzere dört bölümden oluşur (31).

Sinoatriyal düğüm, kalp atımlarını başlatan ve iletimini kontrol eden elektriksel uyarıların başladığı bölgedir. Sağ atriyumun alt duvarında özelleşmiş hücre kümesidir. Sinoatriyal düğüm “pace maker (uyarı odağı)” olarak tanımlanır. Sinoatriyal düğümde oluşan uyarılar atriyal kasılmayı sağlar ve düğümler arası yollarla “atriyoventriküler düğüme” gelir.

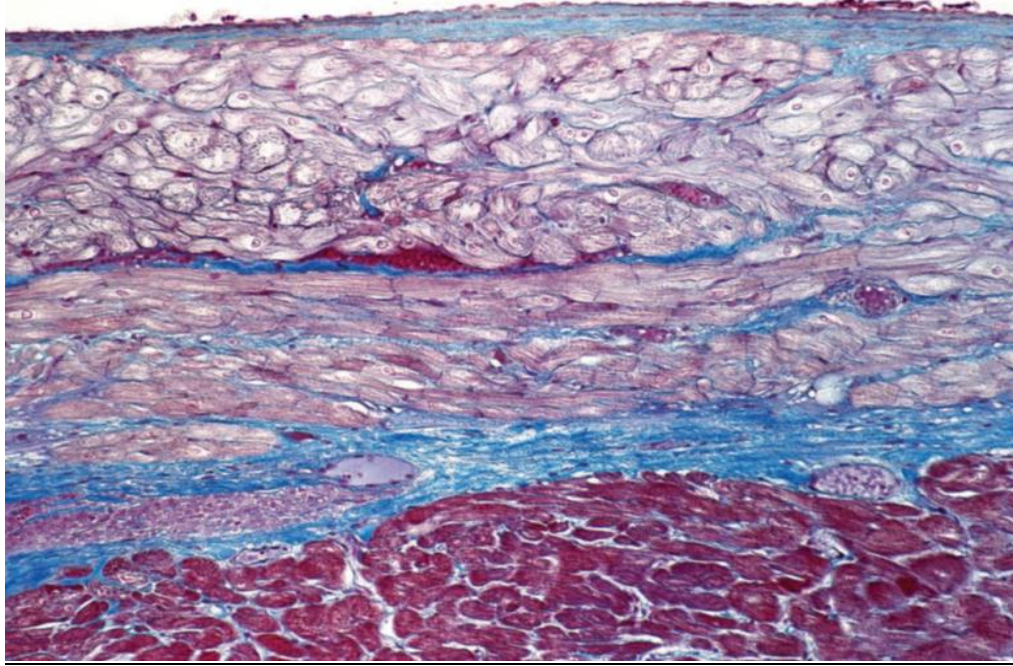
Atriyoventriküler düğüme gelen uyarılar 0,1 saniyelik gecikmeyle “his demetine“ geçer. Bu gecikme ventriküller kasılmaya başlamadan atriyumların kasılmalarını tamamlamalarına ve ventriküllerin kanla dolmasına olanak sağlar. His demetine gelen uyarı his demetinin sağ ve sol dallarına ilerleyerek sağ ve sol ventrikül arasındaki “purkinje sistemine” ulaşır. Purkinje lifleri gelen uyarıyı ventrikül kaslarına ileterek ventriküllerin kasılmasını sağlar. Purkinje lifleri özelleşmiş kalp kası hücreleridir. İmpuls, purkinje lifleri ve kalp kası hücreleri arasında bulunan gap junctionlar aracılığıyla iletilir. Hücrenin merkezi kısmı glikojenden zengindir ve dolayısıyla PAS+ boyanır (9, 30).

2.3.2. Kalbin Duvarı

Kalbin duvarı içten dışa doğru endokardiyum, miyokardiyum ve epikardiyum olmak üzere üç tabakadan oluşmaktadır.

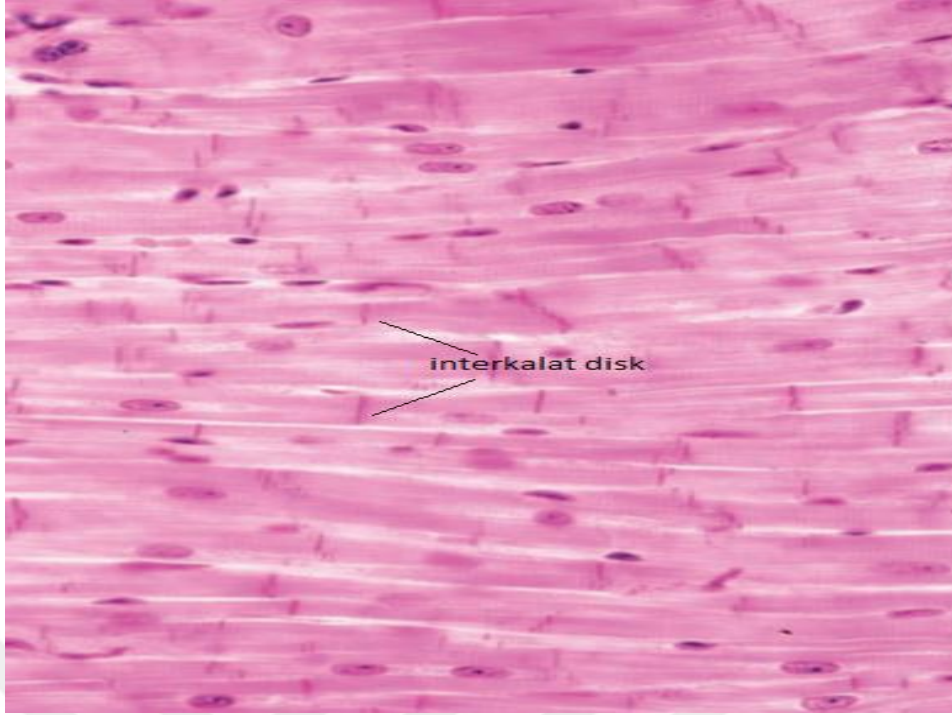
Endokardiyum üç tabakaya ayrılır: Endotelyum, subendotelyal tabaka ve subendokardiyal tabaka (Şekil 2.3).

Tek katlı yassı hücrelerin oluşturduğu içteki endotel tabakasını, elastik kollajen liflerden oluşan ve az sayıda düz kas hücreleri içeren bağ dokusundan oluşmuş subendotelyal tabaka takip eder. Endoteli ve subendotelyal tabakayı da küçük kan damarları, sinirler ve ventriküllerde impuls ileten sistemin dallarını (purkinje lifleri) içeren gevşek bağ dokusundan oluşan daha derin subendokardiyal tabaka takip eder.



Şekil 2.3. İnsan kalbinde purkinje liflerinin görüldüğü endokardiyum tabakası ve miyokardiyumun transvers kesiti (9).

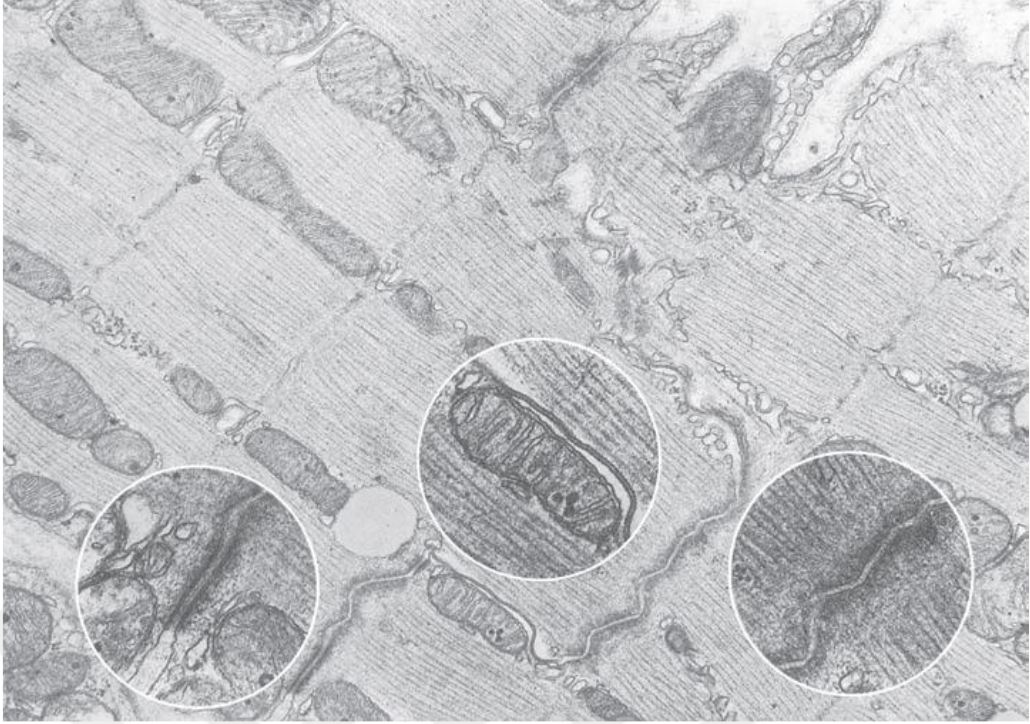
Miyokardiyum kalp kası hücrelerinin oluşturduğu en kalın tabakadır. Kalp kasının içerdiği kontraktıl filamentlerden dolayı kalp kası hücreleri ve oluşturdukları lifler rutin histolojik kesitlerde belirgin olan enine çizgilenme sergilerler. Ayrıca kalp kası lifleri “interkalat disk” olarak adlandırılan ve yoğun boyanan enine bantlar sergilerler. Disk, ışık mikroskobunda yoğun boyanan, kas lifine transvers yönelimli doğrusal yapılar olarak görünmektedir (Şekil 2.4) (9, 31).



Şekil 2.4. Miyokardiyal tabakadaki interkalat diskler (9).

İnterkalat disk elektron mikroskopik olarak iki komponentten oluşmaktadır. Bunlardan biri lifleri miyofibrillere dik açıyla çaprazlayan transvers komponent, diğeri de transvers komponenti dik, miyofibrillere paralel olan lateral komponenttir. Bitişik hücreler arasındaki yüksek düzeyde özelleşmiş bağlantı bölgeleri olan interkalat disklerde elektron mikroskopik olarak üç önemli bağlantı kompleksi yer alır. Bunlar fasiya adherens, makula adherens ve gap junctionlardır. Fasiya adherens transvers komponentin ana bileşenidir. Fasiya adherens kalp kası hücrelerini uçlarından tutarak ince filamentler için tutunma alanı olarak görev yapar. Lateral ve transvers komponentlerde bulunan makula adherens fasiya adherensi kuvvetlendirir. Gap junctionlar ise sadece lateral komponentin bileşenidir (Şekil 2.5) (9, 30).

Kalp kası hücrelerindeki bu doğrusal hücre-hücre bağlantısı değişken uzunluklardaki liflerle sonuçlanmaktadır. Böylece, kalp kası lifleri, çok nükleuslu tek hücreyi temsil eden iskelet kası ve visseral çizgili kas liflerini aksine uç uca düzenlenmiş çok sayıdaki silindirik hücreden oluşmaktadır. Kalp kasının nükleusu hücrenin merkezinde yer almaktadır. Transmisyon elektron mikroskobu, kalp kası miyofibrillerinin nükleusun çevresinden geçebilmek için ayrıldıklarını, böylece hücre organellerinin yoğunlaştığı bikonik jukstanükleer bir bölgenin şekillendiğini ortaya koymaktadır. Bu bölge mitokondriyon bakımından zengindir ve Golgi aygıtı lipofuksin pigmenti granülleri ve glikojen içermektedir (9).



Şekil 2.5. İnterkalat disklerin elektron mikroskobik görünümü (9).

Kalbin atriyumlarında jukstanükleer stoplazmada “atriyal granüller” bulunmaktadır. Bu granüller atriyal natriüretik faktör ve beyin natriüretik faktör olmak üzere iki polipeptid hormon içermektedir. Her iki hormonda diüretiktir ve sodyumun idrarla atılımını etkiler. Bu hormonlar böbrek tarafından renin salgılanmasını ve adrenal bez tarafından aldosteron salgılanmasını inhibe ederler. Vasküler düz kasın kasılmasını da inhibe ederler. Konjesif kalp yetmezliğinde dolaşımdaki beyin natriüretik faktör düzeyi artar (31).

Atriyumların miyokardiyumu ventrikül miyokardiyumundan belirgin olarak daha incedir. Atriyumlar büyük venlerden kanı alıp, komşu ventriküllere boşaltırlar. Bu süre nispeten daha düşük basınç gerektirmektedir. Kanı pulmoner ve sistemik dolaşıma pompalamak daha yüksek basınç gerektirdiği için ventriküllerin miyokardiyumu belirgin olarak daha kalındır.

Atriyal kardiyak kas hücreleri ventriküler kas hücreleri ile karşılaştırıldığında; daha küçüktürler, atriyal natriüretik faktör içeren çok sayıda salgı granülü içerirler, daha az sayıda T tübül sistemine sahiptir, daha çok sayıda gap junctionları vardır, impulsu daha hızlı iletirler, daha ritmik kasılırlar.

Epikardiyum kalp duvarının en dış tabaksını oluşturur. Seröz perikardiyumun visseral tabakası olarak da bilinir. Epikardiyumun en dış tabakası tek katlı mezotel hücrelerinden oluşur. Mezotel altında ince bir bazal lamina ve epikardiyumun miyokarda

bağlayan subepikardiyal bağ dokusu bulunmaktadır. Kalbi destekleyen kan damarları ve sinirler epikardiyumda uzanırlar ve perikardiyal kavitede kalbe yastıklık yapan adipöz doku tarafından çevrelenmişlerdir (30).

2.4. Kalp Embriyolojisi

Embriyo gelişiminin ilk safhalarında besin ihtiyacını diffüzyonla karşılayabilirken, kısa sürede hızla büyüdüğü için hem oksijen ve besin ihtiyacını karşılamak hem de artık ürünleri yapısından uzaklaştırmak için yeni bir yol geliştirmek zorunda kalır. Bu nedenle embriyoda gelişimini tamamlayan ilk sistem kardiyovasküler sistemdir.

Kalp hücrelerinin ataları primitif çizginin lateralindeki epiblastta bulunurlar. Bu bölgeden çizgi boyunca göç eden ilk hücreler kalbin kranial segmentlerini oluşturacak olan hücrelerdir. Daha sonra sırasıyla sağ ventrikül sol ventrikül ve sinüs venozus gibi kalbin daha kaudal parçalarını oluşturacak olan hücreler göç eder. Hücreler kraniuma doğru ilerleyerek orofaringeal membran ve nöral katlantıların rostralinde lateral plak mezoderminin splanknik tabakasına yerleşirler. Bu hücreler gelişimin presomit evrenin son dönemlerinde kardiyak myoblastlara dönüşürler. Bu esnada mezodermin içinde belirmeye başlayan kan adacıklarından vaskülogenez süreciyle kan hücreleri ve kan damarları da gelişir. Bu hücre toplulukları birleşerek bir tüp oluştururlar. Ortaya çıkan bu kardiyojenik alan adını alır. Kardiyojenik alanın üzerindeki intraembriyonik boşluk daha sonra perikardiyal boşluk halini alacaktır (32).

2.4.1 Kalp Tüpünün Oluşumu

Başlangıçta kardiyojenik bölgenin merkezi orofaringeal membran ve nöral plakların önündedir. Nöral tüpün kapanması ve beyin veziküllerinin oluşmasıyla santral sinir sistemi sefalik yönde büyür ve kardiyojenik bölgenin merkezinin üzerine kadar uzanır. Beynin büyümesi ve embriyonun sefalik yönde katlanmasının bir sonucu olarak orofaringeal membran öne doğru çekilir.

Başlangıçta yassı bir yapıya sahip olan embriyo, bir yandan sefalokaudal yönde katlanırken, diğer yandan ise lateral yönde katlanır. İki yanda bir şekilde bulunan kardiyak taslaklar kaudal uçları dışında birbirine yaklaşarak kaynaşırlar. Sonuçta kalp, kaudal kutuptan giren ve venöz kanı birinci aortik arkustan dorsal aortaya pompalayan,

dış kısmı miyokardiyal tabakadan iç tarafı da endotelle döşeli olan kesintisiz bir tüp halini alır.

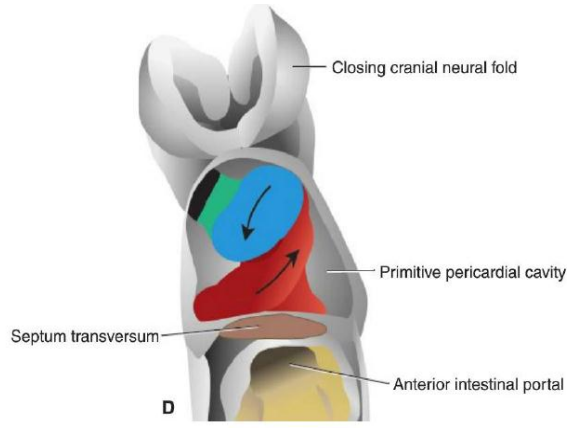
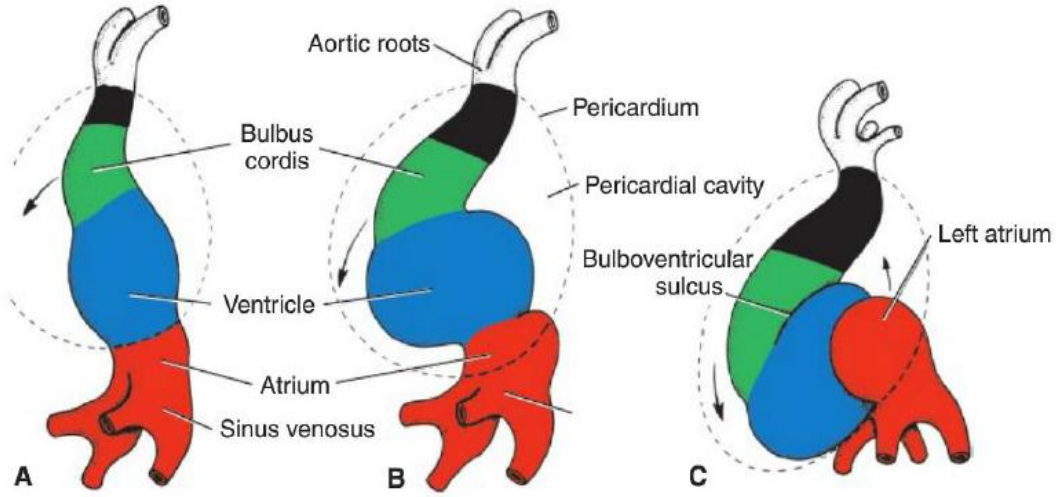
Gelişmekte olan kalp tüpü, zamanla perikardiyal boşluk içine doğru bombeleşir. İlk başta perikardiyal kalp tüpü perikardiyal boşluğun dorsal kenarına dorsal mezokardiyum olarak adlandırılan bir doku kıvrımıyla bağlıdır. Gelişimin ileri evrelerinde dorsal mezokardiyum da perikardiyal boşluğun iki tarafını birbirine bağlayan transvers perikardiyal sinüsü oluşturarak ortadan kalkar.

Septum transversumun yüzeyindeki mezotelyal hücreler sinüz venozusun yakınında proepikardiyumu oluştururarak epikardiyumun büyük kısmını oluşturmak üzere kalbin üzerine göç ederler. Epikardiyumun geri kalan kısmı akım çıkış kanalından köken alan mezotelyal hücreler tarafından yapılır. Sonuçta kalp tüpü endokard, myokard ve epikard olmak üzere üç tabakadan oluşur (32, 33).

2.4.2. Kalp halkasının oluşması

Uzamasını sürdüren kalp 23. günde bükülmeye başlar. Tüpün sefalik parçası ventrale, kaudale ve sağa doğru bükülürken kaudal parçası dorsokraniale ve sola doğru yer değiştirir. 28. günde bükülmenin tamamlanmasıyla kardiyak halka adı verilen bir yapı ortaya çıkar (Şekil 2.6).

Başlangıçta perikard boşluğunun dışında yer alan ve iki eş parçadan meydana gelen atriyal parça ortak bir atriya dönüşerek perikard boşluğunun içine girer. Atrioventriküler bileşke dar yapısını koruyarak ortak atriyumla erken embriyonik ventrikülü birbirine bağlayan atrioventriküler kanalı oluşturur. Proksimal 1/3 'ü dışında bulbus cordis de dardır. Bu bölgeden sağ ventrikülün trabeküler parçası oluşacaktır. Orta parça olan konuş cordis her iki ventrikülün akım çıkış kanallarını meydana getirecektir. Bulbusun distal parçası olarak bilinen trunkus arteriozus, aorta ve pulmoner arterin kökü ve proksimal kısımlarını oluşturacaktır (32).



Şekil 2.6. Kardiyak halkanın oluşması (32).

Dıştan bakıldığında yeri bulboventriküler sulkusla belli olan ventrikül ve bulbus cordis arasındaki birleşim yeri de dar yapısını koruyacaktır. Bu bölgeye primer interventriküler foramen denir.

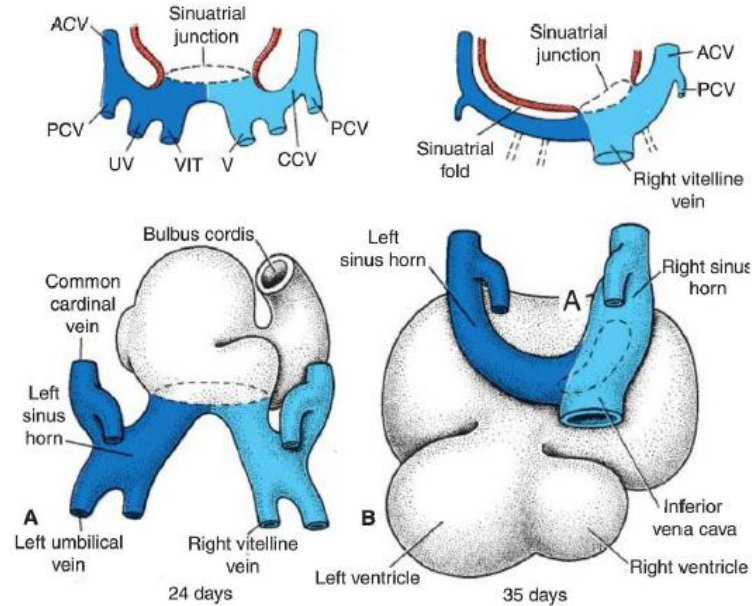
Kardiyak halka oluşuktan sonra kalp tüpü primer interventriküler foramenin hemen proksimal ve distalinde yer alan iki bölgede primitif trabekülleri oluşturur. Trabeküler yapı halini almış olan primitif ventriküle primitif sol ventrikül denir. Bulbus cordisin trabeküle olmuş 1/3 proksimal kısmına ise primitif sağ ventrikül denir (32, 33).

2.4.3. Sinüs Venozusun Gelişimi

Dördüncü haftanın ortasından itibaren sağ ve sol sinüs boynuzlarından venöz kanı alan sinüs venozusa kan vitellin ven, umbilikal ven ve ortak kardinal ven olmak üzere üç önemli ven aracılığıyla gelir (Şekil 2.7).

Sağ umbilikal ven ve sol vitellin venin 5. haftada tıkanmasıyla, sol sinüs boynuzu önemini yitirir. Onuncu haftada sol ortak kardinal venin kapanmasıyla da sol

sinüs boynuzundan geriye yalnızca sol atriyumun oblik veni ve koroner sinüs kalır. Orijinal sinüs venozusla atriyum arasındaki yegane bağlantıyı oluşturan sağ boynuz, sağ atriyumun düz duvarını oluşturmak üzere sağ atriyuma katılır. Bunun sinuatral orifis denilen girişinin ve her iki tarafında sağ ve sol venöz kapak adı verilen valvüler katlantılar yer almaktadır. Bu kapaklar birbirleriyle dorsokranial yönde kaynaşarak septum spurium adıyla bir tümsek meydana getirirler. Başlangıçta geniş olan bu kapaklar sağ sinüs boynuzunun atriyum duvarına katılmasıyla, sol venöz kapak ve septum spurium gelişmekte olan atrial septumla birleşir. Sağ venöz kapağın üst parçası tamamen kaybolur. Alt parçasından ise inferior vena kava kapağı ve koroner sinüs kapağı gelişir. Krista terminalis, sağ atriyumun orijinal trabeküler bölümü ile sağ sinüs boynuzundan köken alan, sinüs venarumu birbirinden ayıran çizgiyi oluşturur (32).



Şekil 2.7. Sinüs venozusun gelişimindeki iki evrenin yaklaşık (A) 24 ve (B) 35. günlerdeki dorsal görünümü (32).

2.4.4. Primordiyal Kalbin Bölmelenmesi

Atrioventriküler kanalın bölmelenmesi ve dolayısıyla primordiyal atriyum ve primordiyal ventrikül oluşumu dördüncü haftanın ortalarında başlamaktadır. Bu süreç sekizinci haftanın bitiminde sonlanır.

2.4.5. Atriyoventriküler Kanalın Bölünmesi

Endokardiyal yastıklar, dördüncü haftanın tamamlanmasına doğru atriyoventriküler (AV) kanalın dorsal ve ventral duvarında oluşmaktadır. Beşinci haftada mezenşimal hücrelerin göç etmesiyle, AV endokardiyal yastıklar birbirine yaklaşarak birleşir. AV kanal ise sağ ve sol AV kanallara ayrılır. Bu kanalların ayrılması primordiyal atriyum ve primordiyal ventrikülü nispeten birbirinden ayırır. AV kapaklar gibi görev gören endokardiyal yastıklar özelleşmiş ekstraselüler matriksten gelişir. AV kanalın miyokardiyumundan gelen uyarıcı sinyallerin ardından, iç endokardiyal hücrelerin bir kısmı epitelyal-mezenşimal dönüşümüne giderler. Dönüşüme uğrayan endokardiyal yastıklar, kalbin membranöz septumunun ve kapaklarının oluşumuna katılır (32, 34).

2.4.6. Primordiyal Atriyumun Bölünmesi

Dördüncü haftanın sonundan itibaren primordiyal atriyum iki septanın oluşumu ve arkasından modifikasyonu ve birleşmesiyle sağ ve sol atriyumlar olarak bölünür. Septum primum ince yarım ay şeklinde bir membrandır. Primordiyal atriyumun tavanından gelen endokardiyal yastıklara doğru büyür ve ortak atriyumu sağ ve sol yarım olarak ikiye böler. Bu membran büyürken yarımın serbest kenarı ile endokardiyal yastıklar arasında büyük açıklık şeklinde foramen primum oluşur. Foramen primum oksijenli kanın sağdan sol atriyuma geçişini sağlar.

Foramen primum kaybolmadan önce septum primumun orta kısmında delikler oluşur bu delikler birleşerek septum primumun içinde foramen secundum'u oluşturur. Daha sonra septum primumun serbest kenarı endokardiyal yastıkların sol kenarı ile birleşerek foramen primumu kapatır. Sağ atriyumun ventrokranial duvarından septum primumun hemen yanında septum secundum gelişir.

2.4.7. Primordiyal Pulmoner Ven ve Sol Atriyumun Oluşumu

Sol atriyum duvarı primordiyal venin birleşmesiyle oluştuğu için büyük bir kısmı düzdür. Atriyum genişledikçe, primordiyal pulmoner ven ve ana dalları sol atriyum duvarıyla birleşir ve sonuçta dört pulmoner ven oluşur (34).

2.4.8. Primordiyal Ventrikülün Bölmelenmesi

Primordiyal ventrikülün bölünmesi ilk olarak median müküler bir çıkıntı ile başlar. Bu çıkıntı ventrikülün apeksine yakın kısımda ventrikül tabanında yer alır. Bu yarım ay şekle sahip interventriküler (İV) konkav serbest bir kenara sahiptir. İV yüksekliğindeki artış, İV septumun her iki tarafındaki ventriküllerin genişlemeleriyle oluşur. Yedinci haftaya kadar İV septumun serbest kenarı ile birleşmiş endokardiyal yastıklar arasında interventriküler foramen vardır. Yedinci haftanın sonunda İV foramen kapanır (33, 34).

2.4.9. Bulbus Cordis ve Truncus Arteriosus'un Bölmelenmesi

Gelişimin beşinci haftasında, bulbus cordisin duvarındaki mezenşim hücrelerinin aktif proliferasyonu bulbar çıkıntıların oluşumuyla sonuçlanır. Benzer çıkıntılar truncus arteriosusda da oluşur. Bulbar ve trunkal çıkıntılar nöral krest mezenşiminden farklıdır. Bulbar ve trunkal çıkıntılar 180 derece helezonlaşır. Bulbar ve trunkal çıkıntıların spiral düzenlenimi ventriküllerden kan akımı sebebiyle oluşur. Bu çıkıntıların birleşmesiyle de aortikarpulmoner septum oluşur. Bu septum bulbus cordis ve truncus arteriosusu aorta asedens ve truncus pulmonalis olmak üzere iki arteriyel kanala böler. Bulbus cordis, ilerideki gerçek ventriküllerin duvarlarıyla birleşir (32).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Deney Grupları

Bu çalışmada İnönü Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma laboratuvarından temin edilen ağırlıkları 250-300 g arasında değişen 24 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçan kullanıldı. Rastgele örnekleme yöntemi ile seçilecek sıçanlar her grupta 8'er adet olacak şekilde kontrol grubu, düşük doz duloksetin grubu (DDD) ve yüksek doz duloksetin (YDD) gruplara ayrıldı.

Kontrol grubuna deney süresi boyunca oral gavaj yoluyla sadece çözücü olarak 1 ml distile su uygulandı. DDD grubuna distile suda çözülen 10 mg/kg duloksetin (35, 36) YDD grubuna distile suda çözülen 100 mg/kg duloksetin (37) uygulandı.

Deney protokolü bitiminde anestezi altındaki ratların sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı ve kalp hızı tayini için karotis arterlerinden birisi kanüle edildi. Kan basıncı ve kalp hızı değerleri Biopac MP-100 Data Acquisition sistem bilgisayar kayıt programı kullanılarak kaydedildi. 21 günlük uygulama sonrası sakrifiye edilen sıçanların kalpleri alındı. Parafin bloklardan elde edilen seri kesitlere H&E boyama metodu, K43, S100A, TnI ve TnT için immün boyama yöntemleri uygulandı.

3.2. Kan basıncı, Kalp hızı ve EKG:

Anestezi için i.p. yolla etil karbamat (Üretan®) (1.2 g/kg) verilen ratların sistolik, diyastolik ve ortalama kan basıncı (KB) ve kalp hızı (KH) tayini için karotis arterlerden biri kanüle edildi. Karotis arterde kanama veya kopma dahil herhangi bir sorun olduğunda diğer damar yedek olarak kullanıldı. EKG değişikliklerini izlemek için 3 derivasyonlu EKG elektrotları kullanıldı. KB, KH ve EKG değerleri Biopac MP-100 Data Acquisition sistem bilgisayar kayıt programı kullanılarak 3 dakika boyunca kaydedildi. Deney protokolü tamamlandıktan sonra vena kava inferiordan kan örneği ve otopsi yapılarak kalp dokusu alınarak hassas terazi ile tartıldı. Alınan bilgisayar kayıtlarından daha sonra Lambeth Convention (38) kriterlerine göre PR, QRS ve QT süreleri hesaplandı.

3.3. Histokimyasal Analizler

Deney sonunda alınan kalp dokusu, %10'luk formaldehit içerisinde tespit edildi. Doku takibi işlemlerinden sonra hazırlanan parafin bloklardan, 4-5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitlere, genel morfolojik yapının belirlenmesi için Hematoksilen-Eozin (H-E) boyama metodu uygulandı.

Kalp kesitleri; miyokardiyumda, konjesyon-hemoraji, interstisyel ödem ve dejenere kardiyomiyosit (yoğun eozinofilik sitoplazma, piknotik nükleus) varlığı yönünden incelendi. Her alan, histolojik değişikliklerin şiddetine göre, 0; değişiklik yok, 1; hafif değişiklik, 2; orta değişiklik, 3; şiddetli değişiklik olacak şekilde skorlandı.

Analizler, Leica DFC-280 araştırma mikroskobu ile Leica Q Win Image Analiz Sistemi (Leica Micros Imaging Solutions Ltd., Cambridge, UK) kullanılarak yapıldı.

3.4. İmmünohistokimyasal Analizler

İmmünohistokimyasal analizler için deparafinizasyon ve rehidrasyon işlemlerinden geçirilen kesitler 2100 Antijen Retriever inkübatöre alınarak 0.01 M sitrat (pH 6.0) içinde 15-20 dk kaynatıldı. Endojen peroksidaz enzim aktivitesini bloke etmek için kesitlere 12 dk boyunca %3'lük hidrojen peroksit uygulandı. PBS ile yıkanan kesitlere 5 dk süresince protein blok (ultra V blok) uygulaması yapıldı. Daha sonra kesitler 37 °C'de 60 dk primer antikor (Tablo 3.1) ile inkübe edildi. PBS ile yıkanan dokulara 37 °C'de 10 dk boyunca biotinli sekonder antikor uygulandı. Bu işlem sonrasında kesitler 37 °C'de 10 dk streptavidin peroksidaz ile inkübe edildi. Ardından kromojen uygulaması yapılan kesitler hematoksilen ile boyanarak su bazlı kapatıcı ile kapatıldı.

Boyanma immünreaktivitenin yaygınlığı (0: 0-%25, 1:%26-50, 2:%51-75, 3:%76-100) ve şiddeti (0:yok, +1:hafif, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak semikantitatif olarak skorlandı. Toplam boyanma skoru; yaygınlık x şiddet hesaplanarak elde edildi (39).

Tablo 3.1. İmmünohistokimya için kullanılan primer antikorlar

Primer antikor	Üreticisi
Konneksin 43	Abcam, Abcam plc 330 Cambridge Science Park Cambridge CB4 0FL UK
Troponin I	Abcam, Abcam plc 330 Cambridge Science Park Cambridge CB4 0FL UK
Troponin T	Thermo, Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology Tudor Road, Manor Park Runcorn, Cheshire WA7 1TA, UK
S100A	Thermo, Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology 93-96 Chadwick Road, Astmoor Runcorn, Cheshire WA7 1PR, UK

3.5. Biyokimyasal Analizler

Enzim aktivite ölçümünde kullanılmak üzere buz izolasyonu altında 0,1 g doku/ 1 mL PBS tamponu (pH 7,4) içerisinde IKA-Werke T25 homojenizatörü kullanılarak homojenize edilmiştir. Daha sonra hazırlanan homojenatlar, Sonics VCX130 sonifikatörde 2 defa 10 saniye sonifiye edilmesinin ardından 10.000 g' de +4 °C' de 10 dakika Nüve NF 800R mikrosantrifüj aletiyle santrifürüj edilerek süpernantanlar ayrılmıştır. Elde edilen süpernatant ile enzim aktivite tayinleri gerçekleştirilmiştir.

Lipit peroksidasyonunun belirlenmesi

Serbest radikal saldırıları sonucu hücre membranında bulunan lipitlerin peroksidasyonu, son ürün olan malondialdehit (MDA) miktarının Beuge (40) yöntemine göre belirlenmesiyle bulundu.

Gerekli çözeltiler:

% 15'lik TCA çözeltisi : 1 hacim

% 0.375'lik TBA çözeltisi : 1 hacim

0.25 N'lik HCl çözeltisi : 1 hacim

Yukarıdaki üç çözeltinin hassas bir şekilde hazırlanıp belirtilen hacim oranlarında karıştırılmasıyla bir solüsyon hazırlandı.

Yöntem:

1- 10 mL' lik santifüj tüpleri alındı ve bütün tüplere hazırlanan solüsyondan 4 mL kondu.

2- Kör tüpleri hariç tutularak örnek tüplerine 1 mL homojenat kondu.

3- Bir kez şiddetli bir şekilde karıştırıldı.

4- Kaynar suda (95- 100 °C 'de) 15 dakika bekletildi.

5- Daha sonra tüpler soğutuldu ve 3500 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

6- Elde edilen süpernatanın 535 nm'deki absorbansı Shimadzu UV- 1601-UV visible spektrofotometresinde okundu.

Malondialdehit miktarı aşağıdaki fomülle hesaplandı.

MDA-TBA kompleksi için molar absorbans katsayısı: $\epsilon : 1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$

Total Glutasyon (GSH) Ölçümü

Doku örneklerindeki total glutasyon miktarı 5-tio-2-nitrobenzoat (TNB) oluşumunun 412 nm' de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenmiştir. Ekstrakt içindeki GSH miktarı, ticari bir GSH standart olarak kullanılarak, nmol/mg protein cinsinden hesaplanmıştır (41).

Süperoksit Dismutaz (SOD) Aktivite Tayini

Süperoksit dismutaz (SOD) enzim aktivite tayini ksantin/ksantin oksidaz sisteminde üretilen süperoksit radikallerinin *sitokrom-c*'yi indirgemesinin SOD tarafından inhibisyonu esasına dayanmaktadır. SOD enzim aktivitesi ölçümünde kullanılmak üzere 5 μmol ksantin 0.001 N NaOH' daki çözeltisine 2 μmol *sitokrom-c* ve 0,1 mM EDTA içeren fosfat tampon çözeltisi (50 mM pH 7,8) eklenerek analiz

çözeltisi hazırlanmıştır. Hazırlanan çözeltilerden 1 mL alınarak içerisinde belirlenen hacimde süpernatant ve 40 µL ksantin oksidaz enzim çözeltisi katılarak tepkime başlatılmıştır. Daha sonra Shimadzu 1601-UV visible spektrofotometre cihazında renk değişimine bağlı olarak 550 nm’deki soğurum değeri belirlenmiştir. Okunan zamana karşı optik dansitedeki azalmadan yararlanılarak SOD tarafından reaksiyonun % inhibisyon değeri belirlenmiş ve doku örneklerindeki SOD miktarı U/mg protein değeri olarak hesaplanmıştır (42).

Katalaz (KAT) Aktivite Tayini

Serbest katalaz aktivitesinin saptanmasında kullanılan yöntem hidrojen peroksitin parçalanma reaksiyonunun spektrofotometrede 240 nm dalga boyundaki absorban ölçümüne dayanmaktadır. Bu bağlamda fosfat tamponunda (1/15M Na₂HPO₄/KH₂PO₄, pH:7) hazırlanan H₂O₂ çözeltisinin 1 mL’sine hazırlanan süpernatant ilavesiyle tepkime başlatılmıştır. Shimadzu 1601-UV visible spektrofotometrede 240 nm’deki soğurum değeri 60 saniye süreyle H₂O₂’nin ($\epsilon = 0,0396 \text{ cm}^2 \mu\text{mol}^{-1}$) okunmuştur. Okunan zamana karşı optik dansite (soğurum) farkından mL’deki enzim ünite sayısı hesaplanmıştır (43).

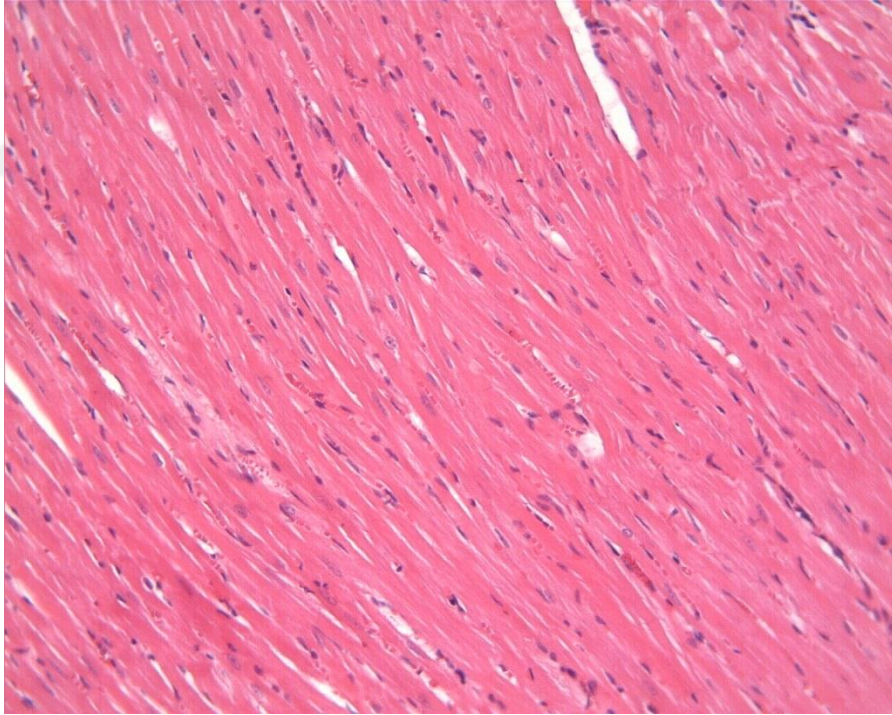
3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler, SPSS istatistiksel yazılım programı (SPSS for Windows version 17) ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Bütün veriler med (min-max) olarak ifade edildi. P<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

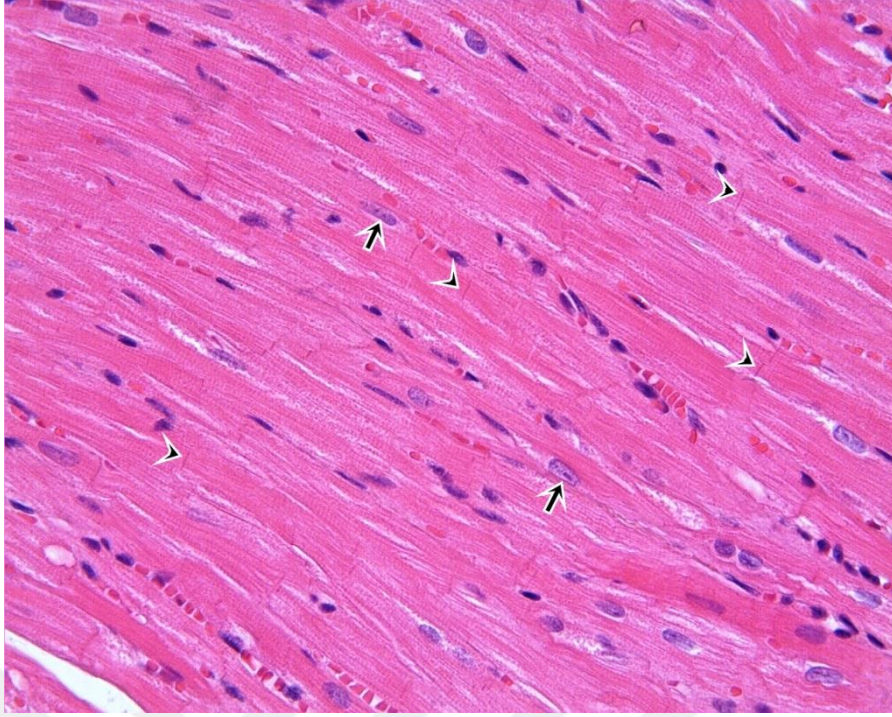
4. BULGULAR

4.1. Histopatolojik Bulgular

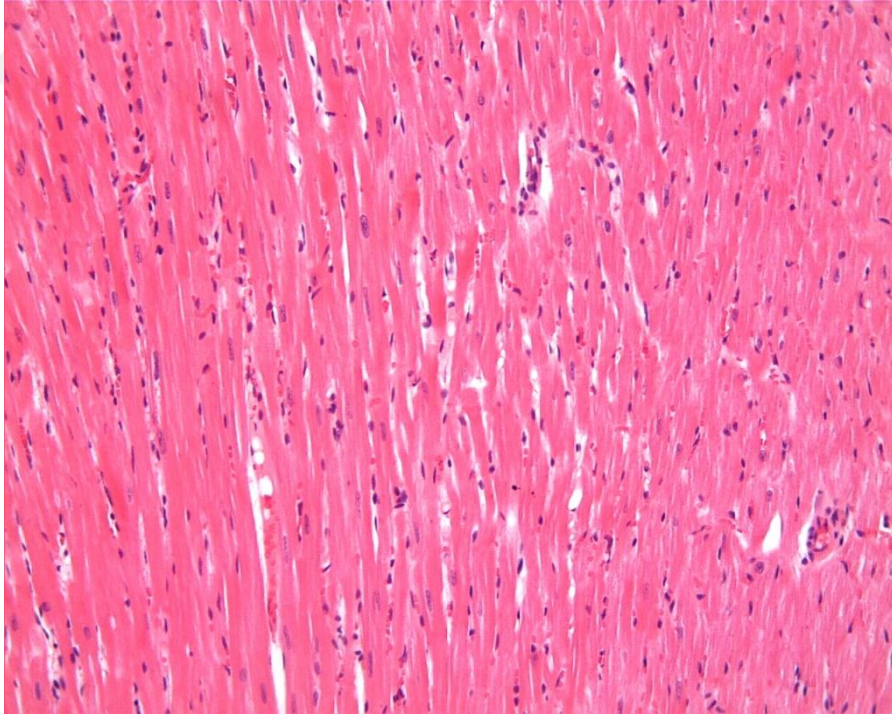
Kontrol grubunda H-E boyama ile longitudinal kesitlerde kalp kası lifleri horizontal ve düzenli olarak uzanmaktaydı. Kardiyomiyositlerin enine bantlaşmaları ve interkalat diskler belirgin olarak gözlemlendi (Resim 4.1 ve 4.2). Düşük doz duloksetin uygulanan gruba ait doku kesitleri kontrol grubuna benzer olarak izlendi ($p>0.05$) (Resim 4.3 ve 4.4). Diğer yandan, yüksek doz duloksetine maruz kalan sıçanların miyokardiyumunda hafif düzeyde dejeneratif değişiklikler izlendi (Resim 4.5 ve 4.6). Bu değişiklikler arasında en dikkat çekici olanı interstisyel ödemdi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, bu grupta interstisyel ödemin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$).



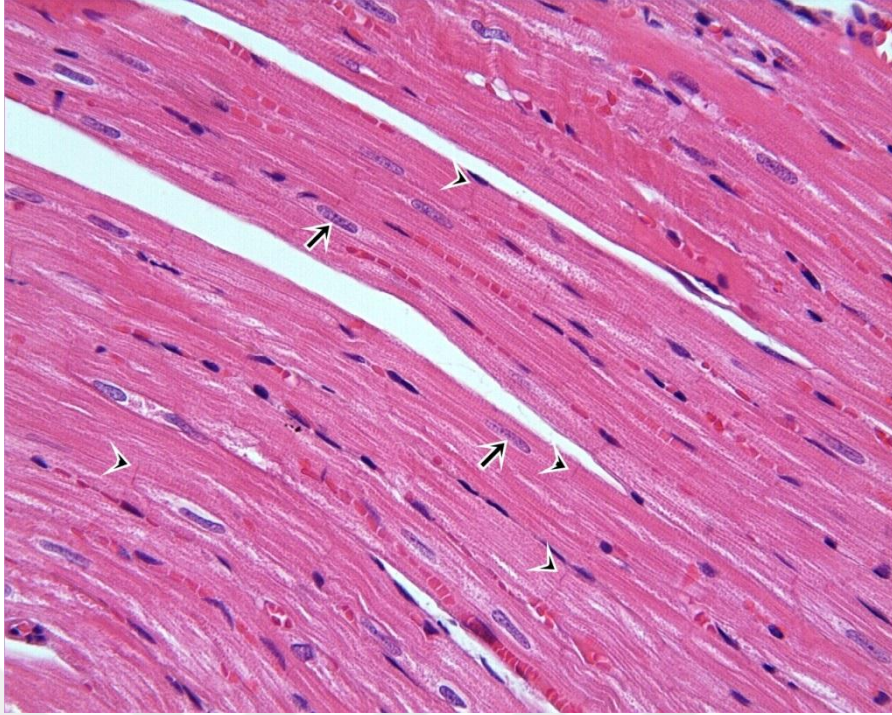
Resim 4.1. (Kontrol Grubu). H-E boyama metodu uygulaması ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin normal görünümü, H-E x20.



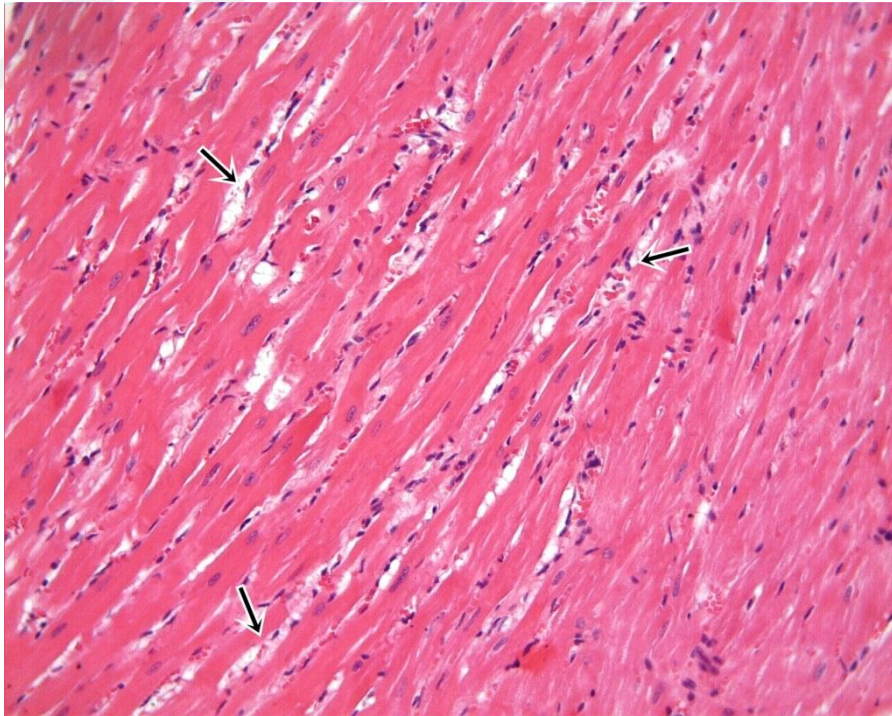
Resim 4.2. (Kontrol grubu). H-E boyama metodu uygulaması ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin normal görünümü. İnterkalat diskler (ok başları) ve kardiyomiyosit nükleusları (oklar) belirgin olarak izleniyor, H-E x20.



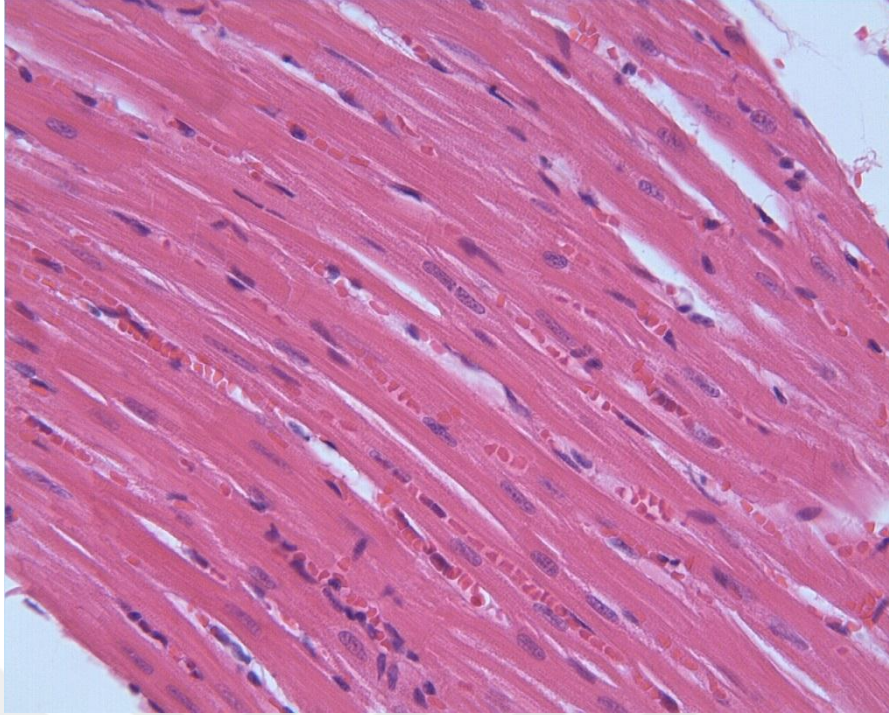
Resim 4.3. (DDD grubu). H-E boyama metodu ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin görünümü, H-E x20.



Resim 4.4. (DDD grubu). H-E boyama metodu ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin görünümünün kontrol grubuna benzer olduğu dikkati çekmekte. Ok başları interkalat disklerini, Oklar ise kardiomiyosit nükluslarını göstermekte, H-E x40.



Resim 4.5. (YDD grubu). H-E boyama metodu ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin görünümü. Kontrol grubundan farklı olarak, bu grupta, kardiomiyositler arasında hafif düzeyde ödem (oklar) izlenmekte, H-E x20.



Resim 4.6. (YDD grubu). H-E boyama metodu ile longitudinal düzlemde kalp kası liflerinin görünümü, H-E x40.

Miyokardiyal dokuda izlenen histopatolojik değişiklikleri gösteren skorlama ve P değerleri tablo 4.1 ve 4.2’de verildi.

Tablo 4.1. Miyokardiyal dokuda histopatolojik skor sonuçları (AO±SD ve Med (Min-Max)).

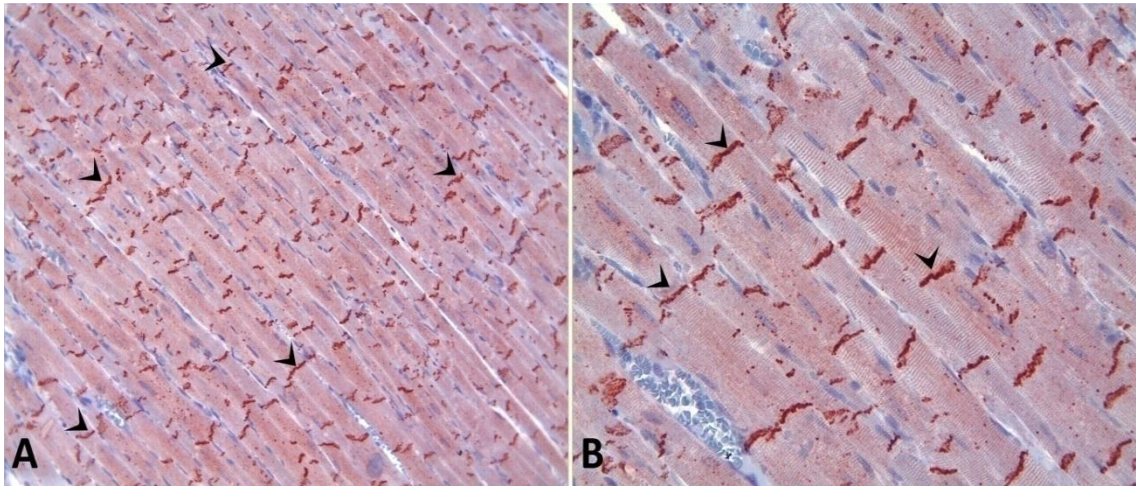
	Konjesyon-hemoraji	İnterstisyel ödem	Dejenere hücre
K-DS	0.69±0.91 0.0 (0.0-3.0)	0.45±0.64 0.0 (0.0-2.0)	0.68±1.02 0.0 (0.0-3.0)
DDD-DS	0.67±0.86 0.0 (0.0-3.0)	0.67±0.79 0.5 (0.0-3.0)	0.51±0.91 0.0 (0.0-3.0)
YDD-DS	0.84±0.75 1.0 (0.0-3.0)	0.84±0.75 1.0 (0.0-3.0)	0.59±0.74 0.0 (0.0-3.0)

Tablo 4.2. P değerleri

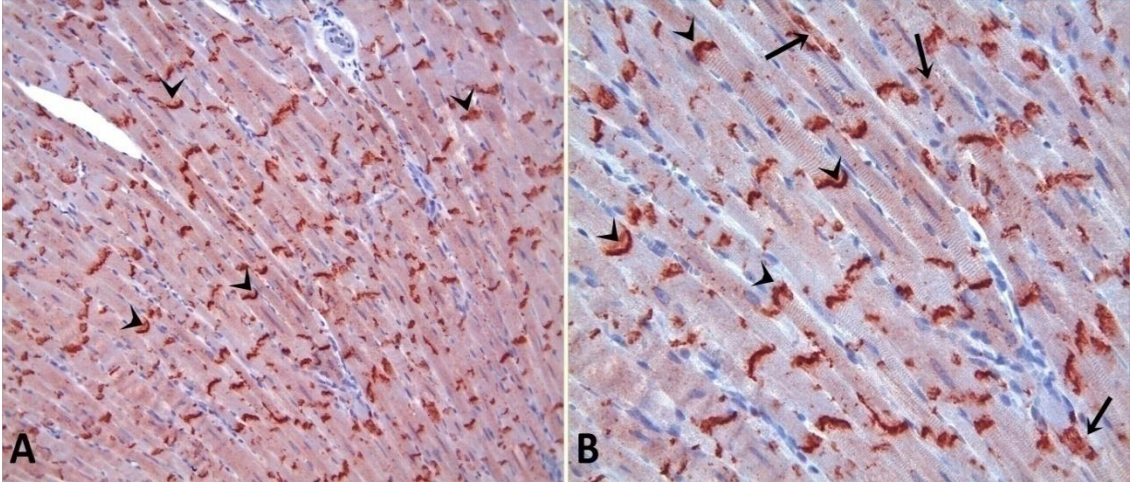
	Konjesyon-hemoraji	İnterstisyel ödem	Dejenere hücre
K-DDD	0.910	0.088	0.307
K-YDD	0.081	0.001	0.787
DDD-YDD	0.070	0.118	0.156

4.2. İmmünohistokimyasal Bulgular

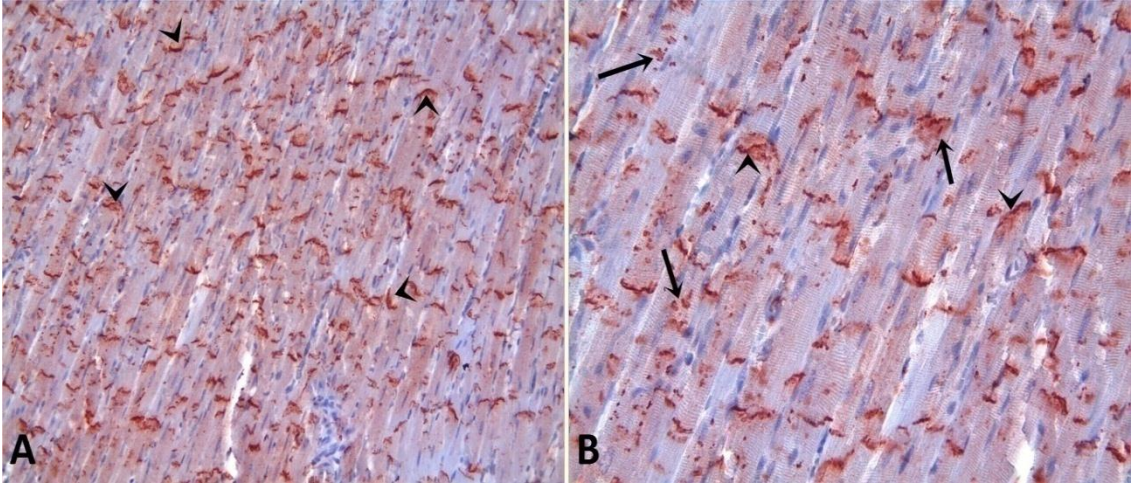
K43; analizi için kardiyomiyositlerin uzun eksenine paralel düzlemdeki alanlar seçildi. K43 immünreaktivitesi interkalat disklerde koyu kahve renkte ve belirgin olarak izlendi (Resim 4.7A, B). Kontrol grubunda interkalat diskler düzgün çizgilenmeler şeklinde bir boyanma gösterirken, duloksetin uygulanan gruplarda interkalat disklerin konturlarının bozulduğu gözlemlendi. Ayrıca, bu gruplarda diskler dışında, kardiyomiyositlerin sitoplazmasında noktasal boyanmalar dikkat çekti. Bununla birlikte, duloksetin gruplarında K43 immünreaktivite şiddetinde de belirgin bir artış tespit edildi (Resim 4.8A, B ve 4.9A, B). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, duloksetin gruplarında K43 boyanmasındaki değişikliklerin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0.05$). Diğer yandan, düşük doz ve yüksek doz duloksetin uygulanan grupların K43 boyanma immünreaktivitesinin istatistiksel olarak birbirine benzer olduğu tespit edildi. ($p > 0.05$).



Resim 4.7. (Kontrol Grubu). K43 immünboyanması ile; kardiyomiyositlerin uzun eksenine paralel düzlemde, interkalat disklerdeki K43 reaktivitesi (ok başları) izleniyor. A x20, B x40.

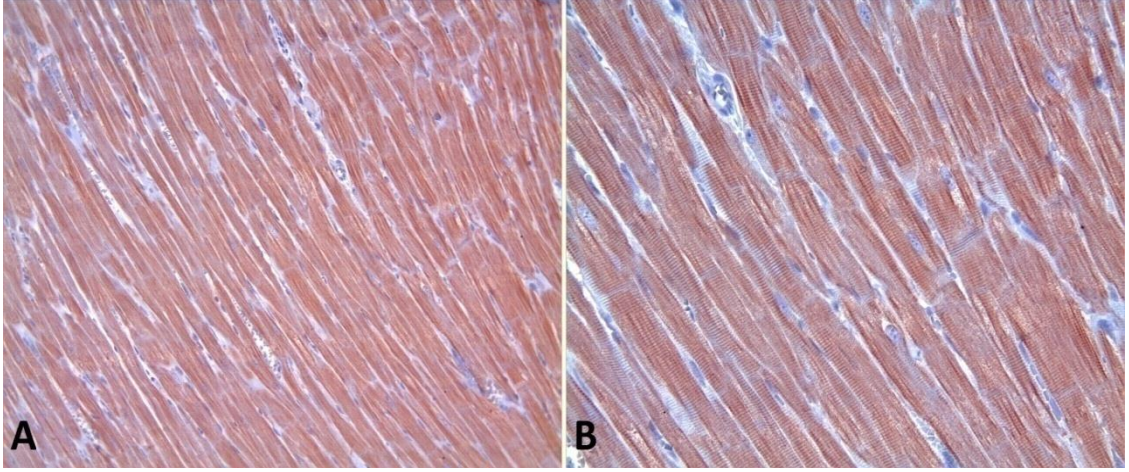


Resim 4.8. (DDD Grubu). K43 immün boyaması ile; interkalat disklerin konturlarının bozulduğu (oklar), kardiyomiyositlerin sitoplazmik alanlarında da (oklar) K43 immünreaktivitesinin varlığı dikkat çekmekte. A x20, B x40.

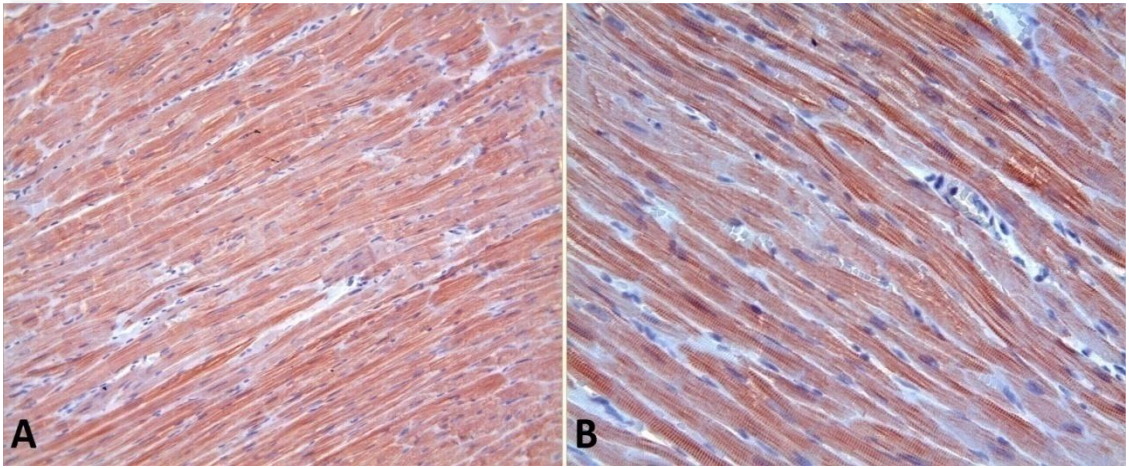


Resim 4.9. (YDD Grubu). K43 immünreaktivitesi DDD grubuna benzer şekilde izlenmekte. A x20, B x40.

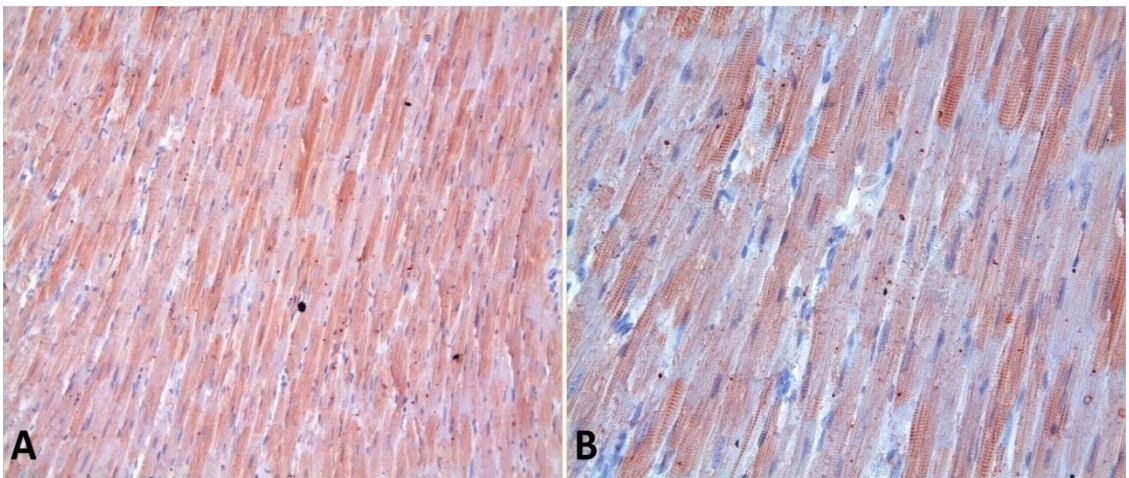
TroponinT; kontrol grubunda kardiyomiyositlerin sitoplazmasında kahverenginde boyanmış olarak tespit edildi (Resim 4.10A, B). TnT ile boyanma kontrol ve düşük doz duloksetin gruplarında benzer olarak izlendi ($p>0.05$). Buna karşılık, yüksek doz duloksetin uygulanan grupta kontrol ve düşük doz duloksetin grubuna göre TnT immünreaktivite yoğunluğunun istatistiksel olarak azaldığı tespit edildi (Resim 4.11A, B ve Resim 4.12A, B) ($p<0.05$).



Resim 4.10. (Kontrol Grubu). TnT immünreaktivitesi kardiyomiyositlerin sitoplazmasında homojen bir dağılım göstermekte. A x20, B x40.

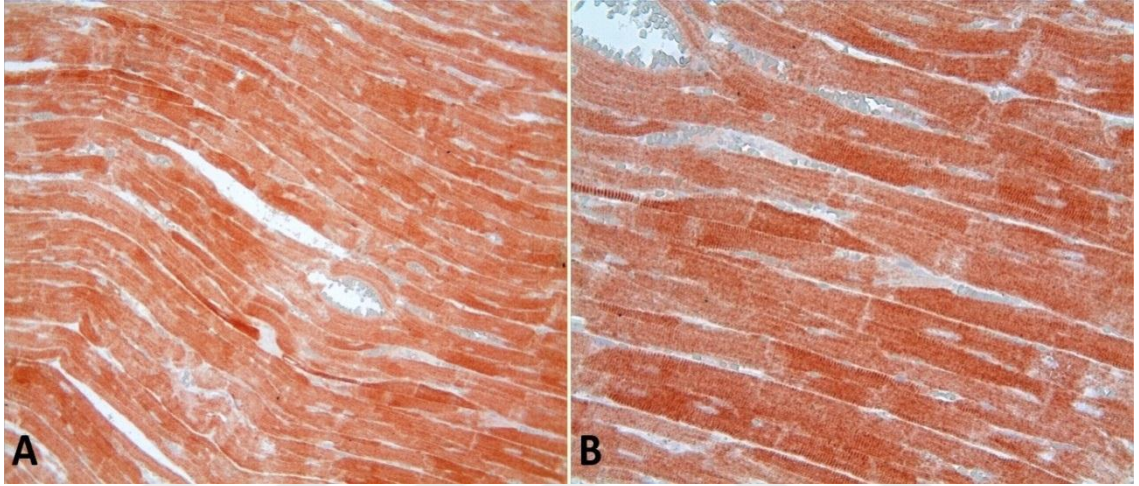


Resim 4.11. (DDD Grubu). TnT immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu izlenmekte. A x20, B x40.

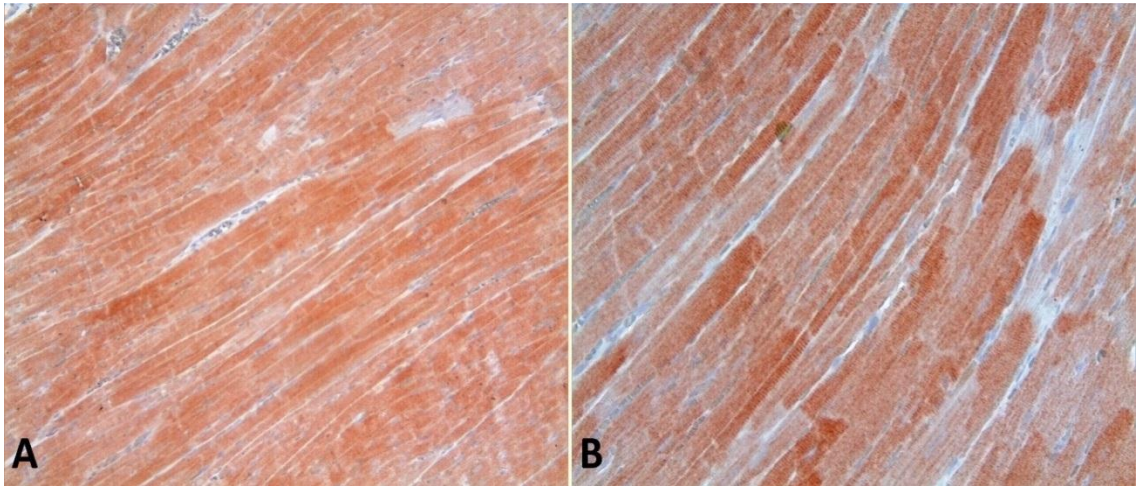


Resim 4.12. (YDD Grubu). TnT immünreaktivitesinin bu grupta kontrol ve DDD gruplarına göre belirgin şekilde azaldığı dikkat çekmekte. A x20, B x40.

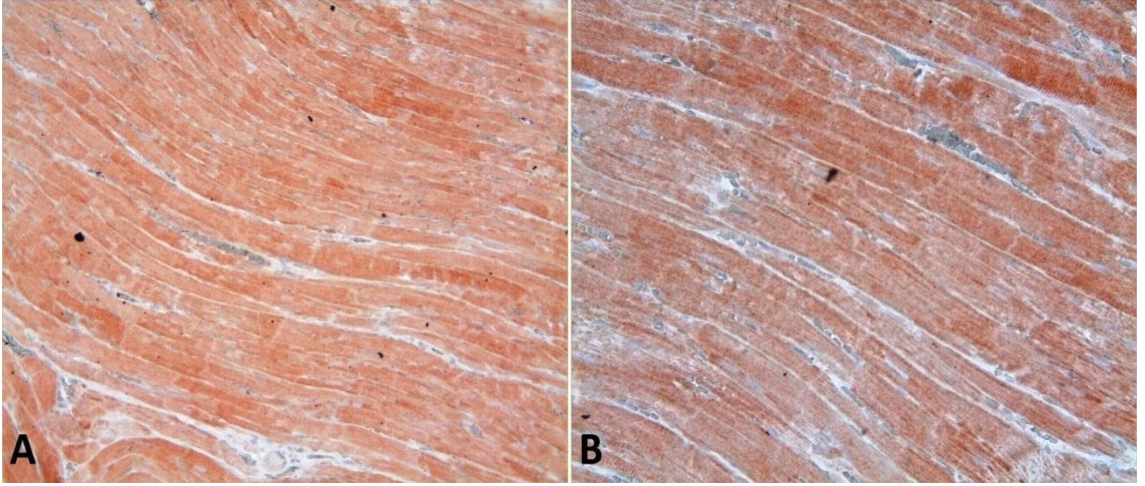
TnI immünreaktivitesi kardiyomiyosit sitoplazmasında kahverenginde boyanmış olarak tespit edildi (Resim 4.13A, B). TnI reaktivitesinin duloksetin uygulamasına bağlı olarak azaldığı ve bu azalmanın, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Diğer yandan, YDD grubunda immünreaktivitenin, DDD grubu ile karşılaştırıldığında daha zayıf olduğu gözlemlendi, ancak duloksetin grupları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Resim 4.14A, B ve Resim 4.15A, B) ($p>0.05$).



Resim 4.13. (Kontrol Grubu). TnI immünreaktivitesinin kardiyomiyositlerin sitoplazmasında homojen bir dağılım göstermekte. A x20, B x40.

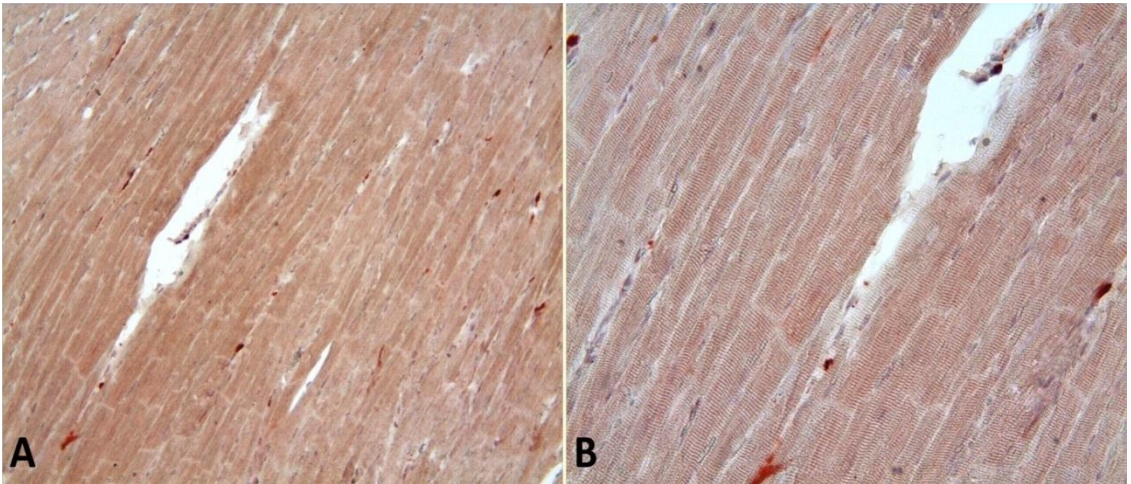


Resim 4.14. (DDD Grubu). TnI immünreaktivitesinin kontrol grubuna göre belirgin şekilde azaldığı izlenmektedir. A x20, B x40.

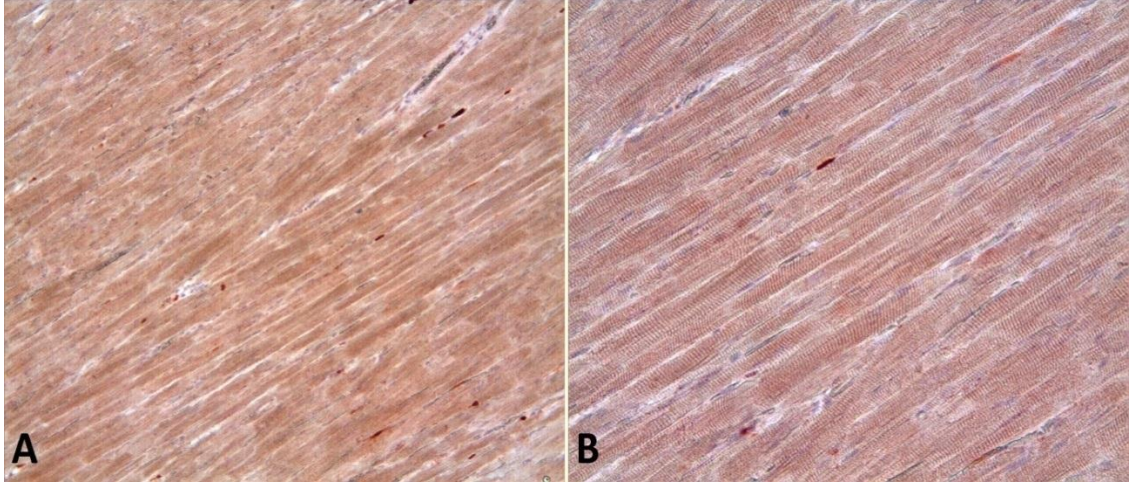


Resim 4.15. (YDD Grubu). Bu grupta TnI immünreaktivitesinin kontrol grubuna göre DDD grubuna benzer şekilde belirgin olarak azaldığı dikkati çekmekte. A x20, B x40.

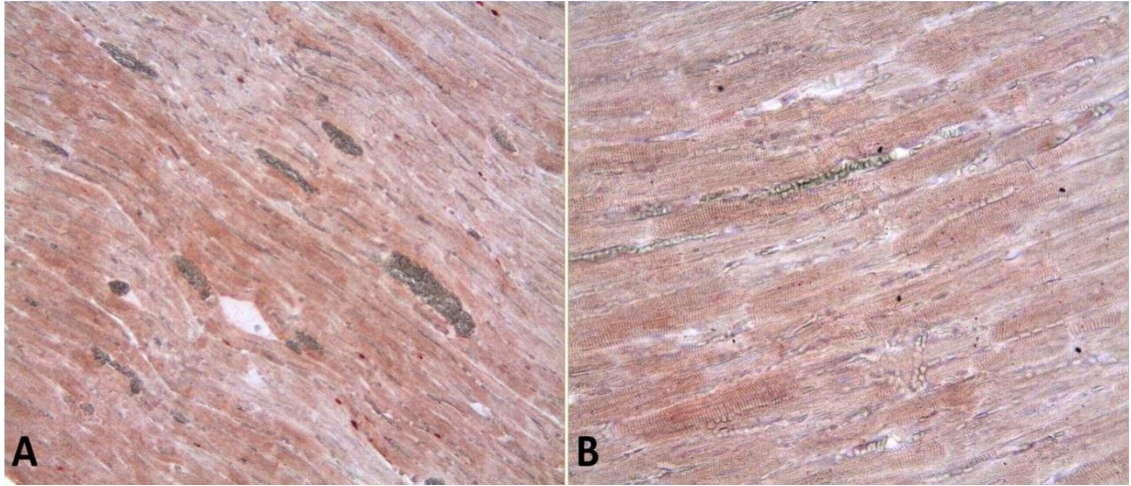
S 100A; immünreaktivitesi A bantları hizasında belirgin olarak izlenirken, sarkolemma ve interkalat disk seviyelerinde zayıf olarak gözlemlendi. S100A boyanma skoru kontrol ve DDD gruplarında istatistiksel olarak birbirine benzerdi ($p>0.05$) (Resim 4.16A, B ve Resim 4.17A, B). Diğer yandan, yüksek doz duloksetin uygulamasına bağlı olarak, immünreaktivitede belirgin olarak azalma gözlemlendi. YDD grubunda gözlenen bu azalmanın, hem kontrol grubu hem de DDD grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (Resim 4.16A, B Resim 4.17A, B Resim 4.18A, B) ($p<0.05$).



Resim 4.16. (Kontrol Grubu). S100A immünreaktivitesinin kardiyomiyositlerin sitoplazmasında özellikle A bandı hizasında belirgin olarak izlenmekte. A x20, B x40.



Resim 4.17. (DDD Grubu). S100A immünreaktivitesinin kontrol grubuna benzer olduğu gözlenmekte. A x20, B x40.



Resim 4.18. (YDD Grubu). Bu grupta S100A immünreaktivitesinin kontrol ve DDD gruplarına göre belirgin şekilde azaldığı dikkati çekmekte. A x20, B x40.

Grupların K43, TnI TnT VE S100A boyanma skorları (tablo 4.3) ve p değerleri (tablo 4.4) verilmiştir.

Tablo 4.3. Miyokardiyal dokuda her bir antikor için immünreaktivite skor sonuçları

	K43	TnT	TnI	S100A
K-DS	1.88±1.59 1.0 (1.0-9.0)	6.58±3.04 6.0 (1.0-12.0)	5.65±3.56 6.0(0.0-12.0)	4.10±2.88 4.0(0.0-12.0)
DDD-DS	3.37±2.04 3.0 (1.0-9.0)	6.38±3.59 6.0 (0.0-12.0)	3.70±2.78 4.0(0.0-12.0)	4.65±2.79 4.0(0.0-12.0)
YDD-DS	3.90±3.02 3.0 (1.0-16.0)	5.00±2.69 4.0 (1.0-12.0)	3.13±2.45 2.0(0.0-9.0)	2.40±1.68 2.0(0.0-6.0)

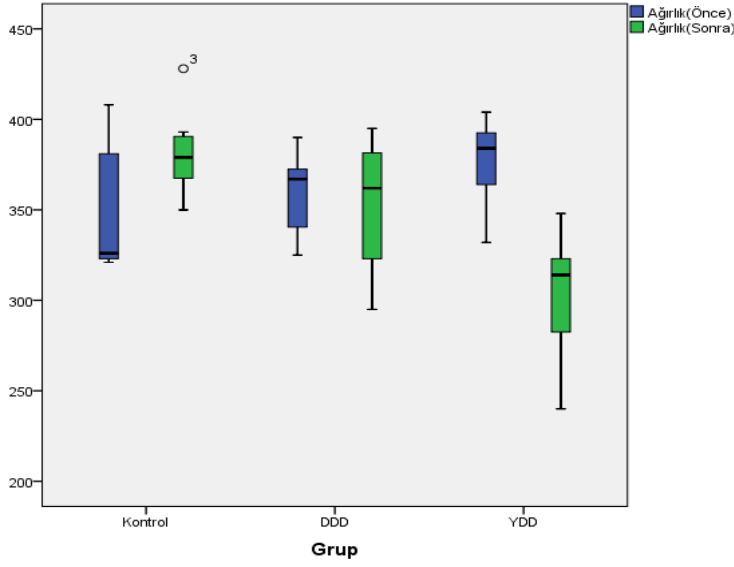
Tablo 4.4. P değerleri

	K43	TnT	TnI	S100
K-DDD	0.000	0.742	0.004	0.016
K-YDD	0.000	0.004	0.000	0.000
DDD-YDD	0.625	0.024	0.269	0.000

4.3. Vücut Ağırlıkları

Deney başlangıcı ve deney sonu vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında Kontrol ve DDD grubunda anlamlı bir fark görülmedi. Ancak YDD grubunda, deney öncesine göre deney sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir azalma tespit edildi.

Grafik 4.1. Grupların öncesi ve sonrası vücut ağırlıklarının karşılaştırılması (g).



Tablo 4.5. Grupların öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları için P değerleri

Gruplar	P değeri
K Grubu	0.063
DDD Grubu	0.499
YDD Grubu	0.018

4.4. Biyokimyasal Bulgular

MDA seviyesi; kontrol grubunda 13.83 ± 2.77 nmol/mg DDD grubunda 13.58 ± 3.54 nmol/mg ve YDD grubunda ise 13.83 ± 2.77 nmol/mg olarak ölçüldü. MDA seviyesinin tüm gruplarda istatistiksel olarak benzer olduğu bulundu ($P > 0.05$) GSH, SOD ve KAT seviyeleri de sırasıyla, kontrol grubunda 51.21 ± 4.62 nmol/mg, 165.57 ± 53.49 U/mg, 29.84 ± 2.42 U/mg; DDD grubunda 51.27 ± 3.37 nmol/mg, $164.82 \pm 22.56.49$ U/mg, 29.36 ± 3.69 U/mg; YDD grubunda 51.38 ± 3.24 nmol/mg, 146.75 ± 32.28 U/mg, 29.50 ± 5.26 U/mg olarak hesaplandı. Bu parametreler yönünden de gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmadı ($P > 0.05$). Biyokimyasal analiz sonuçları tablo 4.6 da verildi.

Tablo 4.6. Grupların MDA, SOD KAT ve GSH Sonuçları

	MDA nmol/mg	GSH nmol/mg	SOD U/mg	KAT U/mg
K-DS	13.8±2.7	51.2±4.6	165.5±53.4	29.8±2.4
	14.4 (10.5-16.8)	50.2(47.4-58.6)	179.7(127.8-183.8)	30.1(27.3-33.0)
DDD-DS	13.5±3.5	51.2±3.3	164.8±56.4	29.3±3.6
	13.9(7.8-16.6)	50.9(47.6-57.1)	166.0(134.1-194.3)	30.9(24.9-33.3)
YDD-DS	13.8±2.7	51.2±3.3	146.7±32.2	29.5±5.2
	13.6(13.0-14.7)	50.0(48.1-55.8)	152.1(113.2-178.5)	29.9(23.8-34.9)

4.5. Kan basıncı, Kalp hızı ve EKG:

Kalp hızı kontrol grubunda 352,6±54, DDD grubunda 323,3±63 ve YDD grubunda ise 361,3±85 olarak ölçüldü. Kalp hızı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ortalama kan basıncı kontrol grubunda 72,3±8,8 mmHg, DDD grubunda 65,1±3,1 mmHg ve YDD grubunda ise 52,7±6,4 mmHg olarak tespit edildi. Ortalama kan basıncının doza bağlı olarak YDD grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı tespit edildi ($p<0.05$). EKG parametrelerinde (PR, QRS VE QT) kontrol, DDD ve YDD grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlemlenmedi ($p>0.05$). Duloksetinin hemodinamik parametreler üzerine etkisi tablo 4.7 de verilmiştir.

Tablo 4.7. Duloksetinin hemodinamik parametrelere etkisi.

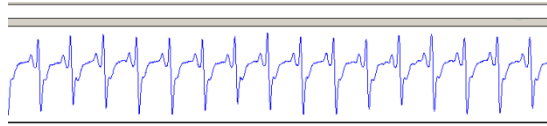
Gruplar	Kalp Hızı (atım/dk)	Sistolik Kan Basıncı (mm Hg)	Diastolik Kan Basıncı (mm Hg)	Ortalama Kan Basıncı (mm Hg)	PR Milisaniye	QRS Milisaniye	QT Milisaniye
Kontrol	352,6±54	114±17,8	44,9±13,3	72,3±8,8	43,7±7,3	77,4±15	110,6±14
DDD	323,3±63	104±14,2	43,1±12,4	65,1±3,1	46,3±7,3	66,6±11,6	110,6±12
YDD	361,3±85	93,3±14,0 ^a	45,7±11,8	52,7±6,4 ^a	43,1±8,1	75,6±11,4	111,1±14,3

a: Kontrole göre anlamlı (p<0,05).

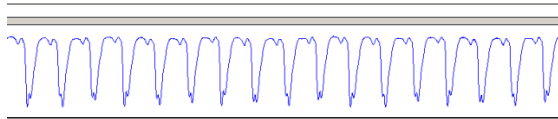
Tablo 4.8. Duloksetinin kardiyak ritim üzerindeki etkisi.

Gruplar	ST Depresyonu	Dal Bloğu	T Negatifliği
Kontrol	-	-	-
DDD	-	-	1
YDD	1	1	2

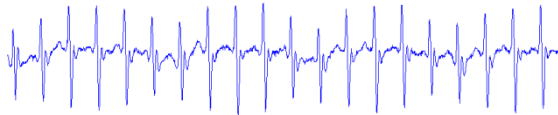
Bütün gruplar için n=7



Resim 4.19. ST depresyonu



Resim 4.20. Dal bloğu



Resim 4.21. T negatifliği

5. TARTIŞMA

Depresyon, her yaşta görülebilen, kişinin sosyal yaşamını olumsuz yönde etkileyen ruhsal bir hastalıktır (44). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre depresyon en çok görülen hastalıklar listesinde dördüncü sırada yer almaktadır (1).

Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçlar MAOI, TSA, SSGİ ve SNGİ olarak sıralanırlar.

İlk geliştirilen antidepresan ilaç olan MAOI'ler efektif olmalarına rağmen yan etki ve ilaç etkileşimlerinden dolayı tedavide son tercih edilen grubu oluşturmaktadır (20).

Diğer bir antidepresan grubu olan TSA'lar, SSGİ'ler geliştirilmeden önce standart depresyon tedavisinde kullanılan ilaç sınıfını oluşturmaktadır. Bu grup ilaçların kardiyak iletim ve kan basıncı anomalilerinden ani kardiyak ölümlere kadar ciddi kardiyovasküler yan etkilere neden olduğu bildirilmiştir (19, 45).

SSGİ'ler TSA lara göre yaşlı ve kardiyovasküler hastalığı bulunan kişilerde daha az yan etkiye sahiptir. Ancak yapılan çalışmalarda, SSGİ'lerin kullanımını takiben bradikardi gibi anomaliler rapor edilmiştir (46, 47).

SNGİ'ler sinaps aralığında hem 5-HT hem de NE geri alımını inhibe ederek, bu nörotransmitterlerin artışını sağlamaktadır. SNGİ grubu antidepresanların SSGİ'lere göre daha güvenli olduğuna dair çok sayıda araştırma yapılmıştır (46, 48, 49). Çalışmamızda kullandığımız duloksetin, kronik kas iskelet ağrıları, fibromiyalji, diyabetik periferik nöropatik ağrı, anksiyete bozuklukları ve majör depresyon tedavisi için kullanılan potent serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür (23).

Yeni kuşak antidepresanlar içerisinde yer alan duloksetinin günlük terapötik dozlarının (60-120 mg) iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ancak klinik çalışmalar dozla birlikte artan mide bulantısı, iştah azalması, kabızlık, ağız kuruluğu, uyuşukluk gibi yan etkilere yol açtığını göstermiştir (49). Antidepresan ilaç kullanımında bildirilen yaygın diğer bir yan etki vücut ağırlığındaki değişikliklerdir (50).

Çalışmamızda düşük doz duloksetinin vücut ağırlığına herhangi bir etkisi olmazken, yüksek doz duloksetinin kilo kaybına neden olduğu tespit ettik.

Antidepresanların, gastrik asit sentezinin inhibisyonu, mide boşalmasının gecikmesi ve bağırsak düz kaslarının kasılması gibi birçok fizyolojik mekanizma üzerinden gastrointestinal sistemi etkileyerek kilo kaybına neden olduğu

düşünülmektedir (51). Khaksara M ve arkadaşları sıçanlarda 4 haftalık fluoksetin tedavisi sonrası vücut ağırlığında azalma olduğunu göstermişlerdir (52). Diğer yandan, James M ve arkadaşları tedavinin erken dönemlerinde potansiyel kilo kaybı bildirirken, uzun süreli tedavilerde sıklıkla kilo alımı rapor etmişlerdir (50).

Seçici serotonin nöroepinefrin geri alım inhibitörleri gibi yeni ilaçlar etkinliği, kardiyovasküler güvenlik profilleri ve yüksek toleransları nedeniyle klinikte en çok tercih edilen tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (19). Ancak bazı araştırmacılar kan basıncını ve kalp hızını değiştirdiği ve aritmiye neden olduğu bildirmişlerdir (35, 53). Çalışmamızda duloksetinin doza bağlı olarak ortalama kan basıncını düşürdüğünü, kalp hızında istatistiksel olarak önemli bir değişiklik yapmadığını tespit ettik.

Wernicke J ve arkadaşları da duloksetin kullanan 8504 hasta üzerinde yaptıkları klinik araştırmada, plasebo grubuna göre, duloksetin grubunda kalp hızında önemli bir değişiklik bulunmadığını rapor etmiştir (48). Yamazaki-Hashimoto ve arkadaşları SSGİ grubunda yer alan fluvoksaminin terapötik dozlarının Na ve Ca kanallarını inhibe ederek atriyoventriküler ve intraventriküler iletimi baskılayıp hipotansif etkiye neden olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada düşük doz fluvoksaminin kan basıncı ve kalp hızını etkilemediği, orta dozun kalp hızını azalttığı ancak kan basıncını değiştirmediği ve yüksek dozda ise kan basıncı ve kalp hızının düştüğü bildirilmiştir. Kalpte Na kanalları aksiyon potansiyellerinin yayılmasında önemli rol oynamaktadır (54). Stoetzer C ve arkadaşları duloksetinin kardiyak Na kanalını potansiyel olarak inhibe ettiğini, sıçan kardiyomiyositlerinde göstermiştir. Sonuç olarak duloksetinin neden olduğu hipotansif etkinin, kardiyak voltaj kapılı Na kanallarının inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (55).

Diğer yandan Domenic A ve arkadaşları ve Sharma A ve arkadaşları da duloksetinin sistolik ve diyastolik kan basıncında ve kalp hızında artışa sebep olduğu bildirmişlerdir (56).

Kardiyomiyositler arasında hücrelerin birbirine bağlanmasını sağlayan interkalat diskler yer alır. İnterkalat diskin hem transvers hem de lateral komponenti gap junctionlardır (9). Gap junctionun ana bileşeni olan K43 kardiyomiyositler de baskın olarak eksprese edilen bir proteindir (57). Normal ventriküler fonksiyon için zorunlu olan K43, diğer intermembran proteinlerden daha kısa bir yarılanma ömrüne sahiptir (8). Yapılan çalışmalar, K43 miktarında ve dağılımındaki değişikliklerin, iletimi etkilediğini, aritmileri ve koordine edilmemiş kontraksiyonu indüklediğini ve hatta miyokard fonksiyonu bozukluklarına neden olduğunu göstermiştir (8, 10)

Çalışmamızda düşük ve yüksek doz duloksetin uygulanan gruplarda K43 ekspresyonunun hem şiddetinin hem de yoğunluğunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak önemli derecede arttığını gözlemledik.

Fatemi ve arkadaşları SSGİ olan fluoksetin kronik tedavisini takiben K43 ekspresyonunu prefrontal korteks ve hipokampüste önemli derecede arttığını Western Blot tekniğiyle göstermiştir (58). Diğer bir deneysel çalışmada, trisiklik bir antidepresan olan amitriptilin sığan kortikal astrosit hücre kültürlerinde K43 mRNA düzeylerinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir (59). Kardiyak hasarda K43 dağılımını inceleyen Viczenczova C ve arkadaşları miyokardiyal iskemiye neden olan izoproterenolün tek doz enjeksiyonu sonrasında kardiyomiyositlerin lateral yüzeylerinde K43 dağılımının arttığını bildirmişlerdir (60).

Antidepresanların K43 ekspresyonunu artırmasında C-Fos/AP-1 sinyal yolağının önemli olduğu bilinmektedir. Ligandın bağlanması MAPK sinyali üzerinden periferel membran proteinlerinden Braf 'ın aktifleşmesine neden olur. Braf, MEK-1 ve MEK-2'yi fosforlayarak transkripsiyon aktivatör protein-1 (AP-1)'i ERK-1 ve ERK-2 üzerinden aktifleştirir. Böylece AP bileşenleri olan Jun ve c-Fos hücre nükleusuna girerek K43 proteinin transkripsiyonunu artmasına yol açar (59, 61).

Klinik uygulamalarda ilaçların ve diğer kardiyotoksik ajanların neden olduğu miyokardiyal hasarın teşhisinde çok sayıda doku ve serum biyo-belirteçleri kullanılmaktadır (13, 62). Troponin miyokard doku spesifikliğı ve yüksek hassasiyet özellikleri nedeniyle tercih edilen biyolojik bir belirteç olarak bilinmektedir (63). Son yıllarda yapılan çalışmalar kardiyak troponin T ve I ölçümlerinin miyokardiyal infarktüsün ve miyokardiyal iskemi riskinin belirlenmesinde çok etkin olduğunu göstermektedir (64). Amerikan ve Avrupa kardiyoloji derneğı miyokardiyal enfarktüs hastalarının değerlendirilmesinde CK-MB parametrelerinin yerine kardiyak troponini önermektedir (63).

Ricchiuti ve ark deneysel miyokard enfarktüsü oluşturdukları deneklerde, iskemik miyokardiyal dokuda troponin kaybına karşılık serumda yükseldiğini kaydetmişlerdir (63, 65). Sorodoc V ve arkadaşları da trisiklik bir antidepresan olan amitriptilin (100mg/kg) enjeksiyonunun sığanlarda TnT serum seviyesinin kontrol grubuna göre 6 kat arttığını bildirmişlerdir (13). Miyokardiyal hasarda kardiyak troponinlerin kardiyomiyositlerden lokal olarak serbestlenerek, serum konsantrasyonunda bir artışa neden olduğu bilinmektedir (65). William J ve arkadaşları ve Bertinchant ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmalarda kardiyotoksik ajanların neden olduğu miyokardiyal

hasarın şiddetiyle dokudaki TnI ve TnT kaybının korele olduğunu göstermişlerdir (62, 65). Yapılan bir pilot çalışmada kronik diyaliz hastalarında kardiyak riskin değerlendirilmesinde, kardiyak troponin I ve T değerlerinin çok etkin bir yöntem olduğunu rapor etmiştir (66).

Erken kardiyak hasarın teşhisinde kullanılan diğer bir parametre S100A proteinidir (65). 19 farklı S100A türü izole edilmiştir (16). Tüm organlar arasında en yüksek S100A düzeyinin 1.8 pg/mg protein ile kalp kasında olduğu bildirilmektedir (17). Bu proteinin kardiyak dokuda sarkoplazmik retikulumda ve aktin-miyozin filamentleri etrafında yerleşik olduğu gözlenmiştir (67).

Güncel çalışmalar miyokardiyumda S100A1 protein seviyelerinin kardiyak hasara yanıtta ve kalbin korunmasında anahtar rol oynadığını göstermiştir

Ancak halen S100A proteinlerini fonksiyonel görevi tam olarak anlayamamıştır (15, 68).

Çalışmamızda düşük doz duloksetin uygulaması miyokardiyal dokuda S100A protein boyanma yoğunluğunu değiştirmezken yüksek doz duloksetin boyanma yoğunluğunda istatistiksel olarak önemli derecede azalmaya neden oldu.

Temel etkilerini Ca üzerinden gösteren S100 proteinleri Ca'a afinite gösteren iki adet bağlanma bölgesine sahiptir. Bu nedenle Ca bağlayan en geniş protein ailesi olarak bilinmektedir. Ca iyonları kas kontraksiyonu, hücre bölünmesi, enerji üretimi, proliferasyon, gen transkripsiyonu ve farklılaşma gibi çok sayıda hücresel süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bozulan Ca homeostazisi ve Ca bağlayan proteinlerin ekspresyonundaki değişim kardiyomiyopati, miyokardiyal hipertrofi enfarktüs veya iskemi ile ilişkilendirilmiştir (17).

Anormal Ca metabolizması miyokardiyal hasarın temel sebeplerinden birisidir. Hücre iskelet organizasyonunun bozulması hasarlanmış miyokardiyumda görülmektedir. Çok sayıda Ca bağlayan proteinler de bu olaya eşlik etmektedir.

Shinya inamoto S100 ekspresyon seviyesindeki farklılıklar ile kardiyomiyosit hasarını ilişkilendirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada kardiyak hipertrofiye neden olan isoproterenol verilen sıçanlarda S100A4 ve S100A1'in ekspresyon şiddetinin arttığı rapor etmişlerdir (15).

Rohde D iskemide, S100A'nın kardiyomiyositlerden intersitisyel alana salındığını ve kardiyak fibroblastları etkileyerek antifibrotik etki gösterdiğini bildirmiştir (69).

Miyokardiyal dokuda S100 proteinlerini azalmasının, miyofilament Ca^{+2} hassasiyetini etkileyerek, kardiyak kontraktilitenin ve kalbin kasılma performansının bozulmasına neden olduğu açıklanmıştır.

Bütün bu veriler miyokardiyal dokudaki hasara karşı S100A ekspresyonundaki değişikliklerin kardiyak kasılmayı etkileyen nedenlerden biri olabileceğini düşündürmektedir (67).



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma serotonin ve norepinefrinin sinaptik aralıktan geri alımını inhibe ederek, antidepresan etki gösteren duloksetinin, miyokardiyal dokuda neden olduğu değişiklikleri erken kardiyak hasar belirteçleri üzerinden ortaya koymaktadır.

Duloksetin EKG sonuçlarında (PR, QRS ve QT), antioksidan ve oksidan parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişikliğe neden olmadı. Aynı zamanda, miyokardiyal dokuda interstisyel ödem dışında histopatolojik bir değişikliğe de yol açmadı. Diğer yandan kardiyomiyositler arasındaki iletim ve koordinasyon için gerekli olan K43'ün ekspresyonu duloksetin dozuna bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı şekilde artarken, kardiyak kasılma belirteçleri olarak kullanılan TnT ve TnI yoğunluğu azaldı. S100A ekspresyonunun ise sadece yüksek doz duloksetin uygulanan grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi. Ayrıca duloksetin ortalama kan basıncının düşmesine ve kalp hızında hafif bir artışa neden oldu.

Depresyon, çoğu hastalıkların ya bir bileşeni ya komplikasyonu ya da sonucu olarak geliştiği için genellikle başka bir hastalıkla birlikte görülmektedir. Depresyonun zaten kendisi kalp krizi, koroner kalp hastalıkları ve erken ölüm gibi kardiyovasküler kaynaklı olaylarda bir risk faktörü olduğundan, antidepresan reçete düzenlenecek hastanın kardiyovasküler profilinin göz önüne alınması büyük önem taşımaktadır.

Bizim sonuçlarımız, yeni antidepresan ilaçların (SNGİ) genellikle iyi tolere edilmesine rağmen, antidepresan kullanımının kardiyovasküler risk nedeniyle gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Aynı zamanda, antidepresan ilaçların kardiyak profil üzerindeki moleküler ve hücresel temelini keşfedecek ileri araştırmaların tedavinin yan etkilerini önlemeye katkıda bulunabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Parihar HS, Yin H, Gooch JL, Allen S, John S, Xuan J. Trends in hospital admissions due to antidepressant-related adverse drug events from 2001 to 2011 in the U.S. *BMC Health Services Research* 2017; 17: 51.
2. Aydın N, Çetin M, Kurt E, Savaş H, Açikel C, Kılıç S, Başoğlu C, Türkçapar H. Psikofarmakoloji Derneği Türkiye’de Psikotrop İlaç Tüketimi Ve Mevcut Uygulamaların Tıbbi, Etik Ve Ekonomik Sonuçları Raporu. *Bulletin Of Clinical Psychopharmacology* 2013; 23(4): 390-402.
3. Marano G, Traversi G, Romagnoli E, Catalano V, Lotrionte M, Abbate A, Biondi-Zoccai G, Mazza M. Cardiologic side effects of psychotropic drugs. *J Geriatr Cardiol.* 2011, 8: 243–53.
4. Karamustafalıoğlu O, Yumrukçal H. Depresyon ve Anksiyete Bozuklukları. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni 2011, Cilt: 45, Sayı 2.
5. Stahl SM. Çeviren Sağlam E, Özdamar EN, Mutlu O, Ed. Uzbay Ti. Duygudurum Bozuklukları/Antidepresanlar. *Temel Psikofarmakoloji 3. Baskı*, İstanbul Medikal Yayıncılık 2012, s: 453-665.
6. Mermi O, Atmaca M. Duloxetine-Induced Hypertension: A Case Report. *Turk Psikiyatri Derg.* 2016. Spring; 27(1): 67-9.
7. Salameh A, Karl S, Djilali H, Dhein S, Janousek J, Daehnert I. Opposing and synergistic effects of cyclic mechanical stretch and α or β adrenergic stimulation on the cardiac gap junction protein Cx43. *Pharmacological Research* 62: 2010: 506–13.
8. Salameh A, Krautblatter S, Baeßler S, Karl S, Gomez DR, Dhein S, Pfeiffer D. Signal Transduction and Transcriptional Control of Cardiac Connexin43 Up-Regulation after α_1 -Adrenoceptor Stimulation. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2008. 326: 315–22.
9. Ross MH, Pawlina W. Çeviri Editörü Baykal B. *Histoloji konu anlatımı ve atlas*, Palme Yayıncılık 2014, s: 400-7.
10. Xia Y, Gong K, Xu M, Zhang Y, Guo J, Song Y, Zhang P. Regulation of gap-junction protein connexin 43 by β -adrenergic receptor stimulation in rat cardiomyocytes *Acta Pharmacologica Sinica* 2009. 30: 928–34.

11. Verheule S, Kaese S. Connexin diversity in the heart: insights from transgenic mouse models. *Frontiers in Pharmacology*. June 2013; 4: 81.
12. Danik SB, Liu F, Zhang J, Suk HJ, Morley GE, Fishman GI, Gutstein DE. Modulation of Cardiac Gap Junction Expression and Arrhythmic Susceptibility. *2004 Nov 12; 95(10): 1035-41.*
13. Sorodoc V, Sorodoc L, Ungureanu D, Sava A, Jaba IM. Cardiac Troponin T and NT-pro BNP as Biomarkers of Early Myocardial Damage in Amitriptyline-Induced Cardiovascular Toxicity in Rats. *International Journal of Toxicology* 2013, 32(5) 351-7.
14. Mohammed A. Al-Otaiby, Hussein S. Al-Amri, Abdulrahman M. Al-Moghairi. The clinical significance of cardiac troponins in medical practice. *Journal of the Saudi Heart Association* 2011; 23(1): 3–11.
15. Inamoto S, Murao S, Yokoyama M, Kitazawa S, Maeda S. Isoproterenol-induced myocardial injury resulting in altered S100A4 and S100A11 protein expression in the rat. *Pathology International* 2000, 50: 480–85.
16. Remppis A, Most P, Löffler E, Ehlermann P, Bernotat J, Pleger S, Börries M, Reppel M, Fischer J, Koch WJ, Smith G, Katus HA. The small EF-hand Ca^{+2} binding protein S100A1 increases contractility and Ca^{+2} cycling in rat cardiac myocytes. *Basic Res Cardiol* 97; Suppl. 2002. 1, I/56 – I/62.
17. Haimoto H, Kato K. S100A, (aa) protein in cardiac muscle Isolation from human cardiac muscle and ultrastructural localization. *Eur. J. Biochem.* 1988. 171,409-15.
18. Eryilmaz U, Demirci B, Aksun S, Boyacioglu M, Akgullu C, Ilgenli TF, Yalinkilinc HS, Bilgen M. S100A1 as a Potential Diagnostic Biomarker for Assessing Cardiotoxicity and Implications for the Chemotherapy of Certain Cancers. *PLOS ONE* 2015, 18; 10(12): e0145418.
19. Fernandez A, Bang SE, Srivathsan K, Victor W, Vieweg R. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007; 7: 305-9.
20. ÖRSEL S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar. *Klinik Psikiyatri* 2004; 4: 17-24.
21. Waring WS. Clinical use of antidepressant therapy and associated cardiovascular risk. *Drug, Healthcare and Patient Safety* 2012: 4 93–101.
22. Komsuoglu Celikyurt I, Oguz Mutlu O, Ulak G. Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRIs). 2012 InTech: 978-953-51-0663-0.

23. Cumhuri M. Temel Anatomi, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık ve İletişim, 2001, Ankara.
24. Ulutaş İ. Dolaşım Sistemi ve İç Salgı Bezlerinin Anatomisi, 3. Baskı, Ege Üniversitesi Yayınevi, 1977, İzmir.
25. Snell RS, Yıldırım M. (çev.ed.): Klinik Anatomi, 6. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004, İstanbul, s. 77-136.
26. Aliev RR, Panfilov AV. A simple two-variable model of cardiac excitation, Chaos, Solutions and Fractals, 1996, Vol. 7, 293–301.
27. Unur E, Ülger H, Ekin N. Anatomi 4. Baskı Kıvılcım Kitabevi Eylül 2012, s: 110-3.
28. Sancak B, Cumhuri M, Fonksiyonel anatomi baş ve boyun iç organlar 9. Baskı, ODTÜ Yayıncılık. Ekim 2015, s: 141-53.
29. Arıncı K, Elhan A. Anatomi 2. Cilt. Dolaşım Sistemi, Periferik Sinir Sistemi, Merkezi Sinir Sistemi, Duyu Organları. Güneş Kitabevi 2006, s: 1-12.
30. Eşrefoğlu M. Özel Histoloji 2. Baskı. İstanbul Kitabevi, 2016. S: 3-13.
31. Kierszenbaum AL. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ramazan Demir. Histoloji ve Hücre Biyolojisi Patolojiye Giriş palme yayıncılık 2006, s: 321-3.
32. Sadler TW. Çeviri: Başaklar C. Langman Medikal Embriyoloji 11. Baskı. Palme Yayıncılık 2011.
33. Moore KL, Persaud TVN. Çev. Edt. Dalçık H, Yıldırım M. Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. Türkçe 2. Baskı 2009, s: 292-305.
34. Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology 4. Baskı. 2009.
35. Nosch Labs Private Limited, Duloxetine HCl.
36. Wang CF, Russell G, Strichartz GR, Wang GK. The Local and Systemic Actions of Duloxetine in Allodynia and Hyperalgesia Using a Rat Skin Incision Pain Model. International Anesthesia Research Society, 2015; 121(2): 532-44.
37. Wright A, Vandenberg C. Duloxetine in the treatment of generalized anxiety disorder. International Journal of General Medicine. 2009; 2 153–62.
38. Walker MJ, Curtis MJ, Hearse DJ, Campbell RW, Janse MJ, Yellon DM, Cobbe SM, Coker SJ, Har`ness JB, Harron, DW. The Lambeth Conventions: guidelines for the study of arrhythmias in ischaemia infarction and reperfusion. 1988, Cardiovasc. Res. 47, 455.

39. Ozer EA, Kumral A, Özer E, Duman N, Yılmaz O, Ozkal S, Ozkan H. Effect of Retinoic Acid on Oxygen-Induced Lung Injury in the Newborn Rat. 2005, *Pediatric Pulmonology* 39:35-40.
40. Buege AJ, Aust SD, Microsomal lipid peroxidation. *Meth Enzymol* 1978; 52: 302-10.
41. Theodorus P, Akerboom M, Sies H . Assay of glutathione, glutathione disulfide and glutathione mixed disulfides in biological samples. *Methods Enzymol* 1981; 77: 373- 83.
42. McCord JM, Fridovich I, Superoxide dismutase: An enzymic function for Erythrocyte (Hemocytin), *The J of Biological Chemistry*, Vol,244, No. 22: (1969); 6049-55.
43. Luck H., *Methods of enzymatic analysis*. Verlag Chemie, Academic Press., New York, USA. 1963, pp: 885-8.
44. Parihar HS, Yin H, Gooch JL, Allen S, John S, Xuan J. Trends in hospital admissions due to antidepressant-related adverse drug events from 2001 to 2011 in the U.S. *Parihar et al. BMC Health Services Research*, 2017. 17:51.
45. Kalkan S, Hocaoglu N, Oransay K, Buyukdeligoz M, Tuncok Y. Adenosine-mediated cardiovascular toxicity in amitriptyline-poisoned rats. *Drug and Chemical Toxicology*, 2012; 35(4): 423–43.
46. Thase ME, MD, Tran PV, Wiltse C, Pangallo BA, Mallinckrodt C, Detke MJ. Cardiovascular Profile of Duloxetine, a Dual Reuptake Inhibitor of Serotonin and Norepinephrine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2005; 25(2): 132-40.
47. Almeida J, Duarte JO, Oliveira LA, Crestani CC. Effects of nitric oxide synthesis inhibitor or fluoxetine treatment on depressionlike state and cardiovascular changes induced by chronic variable stress in rats. *The International Journal on the Biology of Stress*, 2015; 18(4): 462–74.
48. Wernicke J, Lledó A, Raskin J, Kajdasz DK, Wang F. An Evaluation of the Cardiovascular Safety Profile of Duloxetine Findings from 42 Placebo-Controlled Studies. *Drug Safety* 2007; 30 (5): 437-55.
49. Dell' Osso B, Camuri G, DOBREA C, Buoli M, serati M Altamura AC. Duloxetine in affective disorders: a Naturalistic Study on Pschiatric and medical comorbidity use in association and tolerability Across different age groups. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2012; 8: 120–25.

50. James M, Ferguson MD. SSRI Antidepressant Medications : Advers Effects and Tolerability. Primary care Companion J Clin Psychiatry. 2001; 3: 22-27.
51. Ormsbee HS 3rd, Fondacaro JD. Action of serotonin on the gastrointestinal tract. Proc Soc Exp Biol Med. 1985; 178(3): 333-8.
52. Khaksara M, Oryana A, Sayyaria M, Rezabakhsh A, Rahbarghazic R. Protective effects of melatonin on long-term administration of fluoxetine in Rats. Experimental and Toxicologic Pathology 2017.
53. Menchetti M, Gozzi BF, Saracino MA, Mercolini L, Raggi CP, Raggi MA. Non-fatal overdose of duloxetine in combination with other antidepressants and benzodiazepines. The World Journal of Biological Psychiatry 2009, 10: 4-2, 385-89.
54. Yamazaki-Hashimoto Y, Nakamura Y, Ohara H, Cao X, Kitahara K, Izumi-Nakaseko H, Ando K, Yamazaki H, Ikeda T, Yamazaki J, Sugiyama A. Fluvoxamine by itself has potential to directly induce long qt syndrome at supra-therapeutic concentrations. J Toxicol Sci. 2015; 40(1): 33-42.
55. Stoetzer C, Papenberg B, Doll T, Völker M, Heineke J, Stoetzer M, Florian Wegner F, Leffler A. Differential inhibition of cardiac and neuronal Na⁺ channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. Eur J Pharmacol. 2016, 15; 783: 1-10.
56. Domenic A. Ciraulo, Richard I. Shader, and David J. Greenblatt. Clinical Pharmacology and Therapeutics of Antidepressants. Pharmacotherapy of Depression 2011. XI. 423 p.
57. Popolo A, Morello S, Sorrentino R, Pinto A. Antiadrenergic effect of adenosine involves connexin 43 turn-over in H9c2 cells. Eur J Pharmacol. 2013, 5; 715(1-3): 56-61.
58. Fatemi SH, T. D. Folsom, Chronic psychotropic drug treatment causes differential expression of connexin 43 and GFAP in frontal cortex of rats. Schizophrenia Research 2008 104: 127-34.
59. Morioka N, Suekama K, Zhang FF, Kajitani N, Hisaoka-Nakashima K, Takebayashi M, Nakata Y. Amitriptyline up-regulates connexin43-gap junction in rat cultured cortical astrocytes via activation of the p38 and c-Fos/AP-1 signalling pathway. Br J Pharmacol. 2014; 171(11): 2854-67.

60. Viczenczova C, Kura B, Chaudagar KK, Bacova BS, Benova TE, Barancik M, Knezl V, Ravingerova T, Tribulova N, Slezak J. Myocardial connexin-43 is upregulated in response to acute cardiac injury in rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 2017 Apr 29; 1-9.
61. Ye N, Ding Y, Wild C, Shen Q, Zhou J. Small Molecule Inhibitors Targeting Activator Protein 1 (AP-1). *J. Med. Chem.* 2014, 57, 6930–48.
62. Reagan WJ, York M, Berridge B, Schultze E, Walker D, Pettit S. Comparison of cardiac troponin I and T, including the evaluation of an ultrasensitive assay, as indicators of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Toxicol Pathol*. 2013; 41(8): 1146-58.
63. Fishbein MC, Wang T, Matijasevic M, Hong L, Apple FS. Myocardial tissue troponins T and I: An immunohistochemical study in experimental models of myocardial ischemia. *Cardiovasc Pathol*. 2003 Mar-Apr; 12(2): 65-71.
64. Roppolo LP, Fitzgerald R, Dillow J, Ziegler T, Rice M, Maisel A. A Comparison of Troponin T and Troponin I as Predictors of Cardiac Events in Patients Undergoing Chronic Dialysis at a Veteran's Hospital: A Pilot Study. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Aug; 34(2): 448-54.
65. Bertinchant JP, Robert E, Polge A, Marty-Double C, Fabbro-Peray P, Poirey S, Aya G, Juan JM, Ledermann B, de la Coussaye JE, Dauzat M. Comparison of the diagnostic value of cardiac troponin I and T determinations for detecting early myocardial damage and the relationship with histological findings after isoprenaline-induced cardiac injury in rats. *Clin Chim Acta*. 2000; 298(1-2): 13-28.
66. Reppel M, Sasse P, Piekorz R, Tang M, Wilhelm Roell W, Duan Y, Kletke A, Hescheler J, Nurnberg B, Fleischmann BK. S100A1 Enhances the L-type Ca^{+2} Current in Embryonic Mouse and Neonatal Rat Ventricular Cardiomyocytes. *J. Biol. Chem.* 2005, 280: 36019-28.
67. Most P, Juliane Bernotat J, Ehlermann P, Pleger ST, Reppel M, Börries M, Niroomand F, Pieske B, Janssen PML, Eschenhagen T, Karczewski P, Smith GL, Koch WJ, Katus HA, Remppis A. S100A1: A regulator of myocardial contractility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001, 20; 98(24): 13889-94.

- 68.** Most P, Remppis A, Pleger ST, Katus HA, Koch WJ. S100A1: a novel inotropic regulator of cardiac performance. Transition from molecular physiology to pathophysiological relevance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 293: R568–77, 2007.
- 69.** Rohde D, Schön C, Boerries M, DidrihsoneL, Ritterhoff J, Kubatzky KF, Völkers M, Herzog N, Mähler M, Tsoporis JN, Parker TG, Linke B, GiannitsisÍ E, Gao E, Karsten Peppel, Katus HA, Most P. S100A1 is released from ischemic cardiomyocytes and signals myocardial damage via Toll-like receptor 4. *EMBO Mol Med* 2014 6: 778–94.



EKLER

Ek 1. Özgeçmiş

1992 yılında Malatya’da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Malatya’da tamamlayarak 2010 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümün’de lisans eğitimime başladım ve 2014 yılında mezun oldum. 2015 yılında İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji Anabilimdalı’nda başlamış olduğum lisansüstü eğitimime devam etmekteyim.



Ek 2. Etik Kurul Belgesi



İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DENEY HAYVANLARI ETİK KURULU KARARI

Toplantı Tarihi : 22-06-2016
Toplantı Yeri : Tıp.Fak.Toplantı Salonu-Malatya
Araştırma Protokol no.su : 2016/A-88
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Türü : Rat
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Soyü : Wistar Albino
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Cinsiyeti : E D Parketmez
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Sayısı : 24 Adet
Deneyde Kullanılacak Hayvanın Yaşı ve Ağırlığı : 3-4 aylık/250-300 gr

Tıp Fakültesi Öğretim Üyelerinden Prof. Dr. Nigar Vardı'nın yürüttüğü olduğu "Duloksetinin Kalp Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması" isimli 2016/A-88 Protokol no.lu çalışmanın dosyası incelendi.

Adı geçen araştırmanın; araştırma protokolüne tamamen uyulmak, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurul Yönergesi'nde belirtilen hususlar yerine getirilmek ve sorumluluk araştırmacılara ait olmak üzere çalışmanın yapılmasında herhangi bir etik sakınca bulunmadığına oy birliği ile karar verildi.

 Doç.Dr.M. Arif ALADAĞ Başkan	<i>Araştırmacı</i> Prof. Dr. Nigar VARDI Üye	 Prof. Dr. Yılmaz ÇİGREMİŞ Üye
 Vet.Hek.M.Zafer BOZDAĞ Üye	 Yrd.Doç.Dr.Mehmet KARATAŞ Üye	 Yrd.Doç.Dr. Mustafa KARAKAPLAN Üye
<i>Katılmadı</i> Salih AVCI Sivil Üye	<i>Katılmadı</i> Ahmet GÖNÜLLÜOĞLU Sivil Üye	