

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZOLE SIÇAN KALP MODELİNDE YÜKSEK
DOZ AMİTRİPTİLİN İLE OLUŞTURULAN
KARDİYOTOKSİK ETKİNİN
MEKANİZMASINDA ADENOZİN
RESEPTÖRLERİNİN ROLÜ**

DR. M. AYLİN ARICI

FARMAKOLOJİ DOKTORA TEZİ

İZMİR-2007

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İZOLE SIÇAN KALP MODELİNDE YÜKSEK
DOZ AMİTRİPTİLİN İLE OLUŞTURULAN
KARDİYOTOKSİK ETKİNİN
MEKANİZMASINDA ADENOZİN
RESEPTÖRLERİNİN ROLÜ**

FARMAKOLOJİ DOKTORA

Dr. M. AYLİN ARICI

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Yeşim Tunçok

(Bu araştırma, DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Tarafından 03.KB.SAĞ.0.03
sayı ile desteklenmiştir)

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

I- Tablo ve şekil listesi.....	i-iii
II- Kısaltmalar.....	iv
III- Önsöz (Teşekkür).....	v
IV- Özet.....	1
V- Summary.....	2
VI- Giriş ve amaç.....	3-4
VII- Genel bilgiler	
Trisiklik antidepresan ilaçlar.....	5-11
Adenozin.....	11-17
Langendorff izole perfüze kalp sistemi.....	18-20
VIII- Gereç ve Yöntem...	
Deneyde kullanılan sıçanlar ve barınma koşulları.....	21
Deney düzeneğinin hazırlanması.....	21
Deneyde kullanılan ilaçlar.....	23-24
Deney protokolü.....	24
Amitriptilin doz-yanıt eğrisi çalışmaları.....	24-29
Deney protokolü.....	29
İstatistiksel analiz.....	30
IX- Bulgular.....	32-50
X- Tartışma.....	51-54
XI- Sonuç ve öneriler.....	55
XII- Kaynaklar.....	56-63

I. TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

I.A. Tablo Listesi

Tablo 1. TSA ilaç zehirlenmelerinde klinik bulgular.

Tablo 2. Adenozin reseptörlerinin dağılımı

Tablo 3. Adenozin reseptör agonistleri ve antagonistleri

Tablo 4. Amitriptilin doz-yanıt eğrisi protokol şeması

Tablo 5. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-3} - 10^{-5} M) infüzyonunun SVB üzerine etkisi

Tablo 6. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-3} - 10^{-5} M) infüzyonunun dp/dt_{max} üzerine etkisi

Tablo 7. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-3} - 10^{-5} M) infüzyonunun QRS süresi üzerine etkisi

Tablo 8. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-3} - 10^{-5} M) infüzyonunun KAH üzerine etkisi

Tablo 9. Deney protokolleri (1. ve 2. deney protokolü)

Tablo 10. CSC (10^{-4} M) infüzyonu başlangıcı ve sonrası SVB, dp/dt_{max} , QRS süresi ve KAH değerleri

Tablo 11. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) SVB üzerine etkisi

Tablo 12. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi

Tablo 13. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) QRS süresi üzerine etkisi

Tablo 14. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) KAH üzerine etkisi

Tablo 15. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) SVB üzerine etkisi

Tablo 16. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi

Tablo 17. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) QRS süresi üzerine etkisi

Tablo 18. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) KAH üzerine etkisi

Tablo 19. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) SVB üzerine etkisi

Tablo 20. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi

Tablo 21. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) QRS süresi üzerine etkisi

Tablo 22. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) KAH üzerine etkisi

I. B. Şekil Listesi

Şekil 1. Amitriptilin kimyasal yapısı

Şekil 2. Adenozinin kimyasal yapısı

Şekil 3. Adenozin sentezi

Şekil 4. Klonlanan adenozin reseptörlerinin gösterilmesi

Şekil 5. Adenozin ve G proteinleri ilişkisi

Şekil 6. Langendorff izole perfüze kalp sisteminin, sabit basınç ve sabit akımda çalışmaya uygun biçimi.

Şekil 7. Sıçanın servikal dislokasyondan sonra sabitlenerek kalbinin çıkarılıp buz ve heparin içeren Tyrode solüsyonuna konması

Şekil 8. Langendorff izole perfüze kalp sistemi ve Data Acquisition Sistem

Şekil 9. Kalp asıldıktan sonra ilaç infüzyonlarına başlanması

Şekil 10. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-4} - 10^{-5} M) infüzyonunun QRS süresi üzerine etkisi

Şekil 11. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) SVB üzerine etkisi

Şekil 12. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi

Şekil 13. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) QRS süresi üzerine etkisi

Şekil 14. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) KAH üzerine etkisi

Şekil 15. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) SVB üzerine etkisi

Şekil 16. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi

Şekil 17. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) QRS süresi üzerine etkisi

Şekil 18. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) KAH üzerine etkisi

Şekil 19. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) SVB üzerine etkisi

Şekil 20. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi

Şekil 21. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) QRS süresi üzerine etkisi

Şekil 22. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) KAH üzerine etkisi

II. KISALTMALAR

TSA: Trisiklik Antidepresan

DEÜTF: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

ZDM: Zehir Danışma Merkezi

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

DPCPX: 8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine

CSC: 8-(3-chlorostyryl)caffeine

EKG: Elektrokardiyogram

NO: Nitrik Oksid

GABA: Gama amino bütirik asid

ABC: Airway, Breath, Circulation

AMP: Adenozin mono fosfat

A-V: Atriyoventriküler

AS: Adenilat Siklaz

DMSO: Dimetil sülfoksit

SVB: Sol Ventrikül Basıncı

KAH: Kalp Atım Hızı

SH: Standart Hata

Amit: Amitriptilin

AD: Adenozin Deaminaz

III- ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım çalışmalarımın planlanması ve yürütülmesi ve değerlendirilmesinde büyük katkıları olan, her konuda örnek aldığım ve tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Yeşim Tunçok'a, Sayın Doç Dr. Şule Kalkan'a, Sayın Prof. Dr. Sedef Gidener ve Anabilim Dalı'ndaki tüm diğer öğretim üyelerine teşekkür ederim. Ayrıca tezimin deneysel aşamasında, Langendorff izole perfüze kalp sisteminin sıçan kalbinde oturtulmasında, yardımcı olan Uzm. Dr. Nil Hocaoğlu Aksay ve Langendorff izole perfüze kalp sistemi çalışmalarında yardımlarından dolayı Araş. Gör. Dr. Ömer Demir'e de çok teşekkür ederim.

IV. ÖZET

İzole sıçan kalp modelinde yüksek doz amitriptilin ile oluşturulan kardiyotoksik etkinin mekanizmasında adenozin reseptörlerinin rolü

M. Aylin Arıcı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir.

Amaç

Çalışmamızda, izole sıçan kalp modelinde, amitriptilin ile oluşturulan kardiyotoksik etkilerin geri döndürülmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkililiği araştırılmıştır.

Yöntem

Çalışmamızda QRS süresini % 150'den daha fazla (10^{-4} M) ve % 50-75 (5.5×10^{-5} M) oranında uzatan iki farklı amitriptilin konsantrasyonu kullanıldı. İlk protokolde, selektif adenozin A_1 reseptör antagonisti, DPCPX (8-cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine, 10^{-4} - 10^{-6} M) ya da adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC (8-3-chlorostyryl -caffeine, 10^{-4} ve 10^{-5} M)'nin 20 dakikalık infüzyonunu sonrasında 10^{-4} M amitriptilin 60 dakika boyunca infüzyonla verildi. İkinci protokolde, DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ile 20 dakikalık infüzyon sonrasında 5.5×10^{-5} M amitriptilin 60 dakika boyunca infüzyonla verildi. Sol Ventrikül Basıncı (SVB), sol ventrikül basıncının maksimuma ulaşma kriteri (dp/dt_{max}), QRS süresi ve Kalp Atım Hızı (KAH) değerlendirildi.

Bulgular

Birinci protokolde, 10^{-4} M DPCPX ile infüzyon uygulanan gruplarda, QRS süresi 50. dakikada, kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde kısaldı ($p < 0.05$). İkinci protokolde, 10^{-4} M DPCPX infüzyonu uygulanan kalplerde 40., 50. ve 60. dakikalarda QRS süresi kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde kısılırken ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.05$; sırasıyla), 10^{-5} M CSC infüzyonu uygulanan kalplerde, QRS süresi 20, 30 ve 60. dakikalarda ($p < 0.05$) anlamlı oranda uzadı. DPCPX veya CSC infüzyonu, her iki protokolde de; amitriptilin infüzyonuna bağlı olarak değişen SVB, dp/dt_{max} ve KAH değerlerinde kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik oluşturmadı ($p > 0.05$).

Sonuç

10^{-4} M DPCPX infüzyonu, 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu sonucu oluşan QRS süresindeki uzamayı kısaltırken, 10^{-5} M CSC infüzyonu, QRS süresini kontrole göre uzattı. DPCPX, beta adrenerjik reseptörleri aktive ederek amitriptilin ile oluşturulan QRS süresindeki uzamayı kısaltmış olabilir.

Anahtar Kelimeler: Amitriptilin, adenozin, adenozin reseptör antagonistleri, izole sıçan kalbi

V. SUMMARY

The role of the adenosine receptor antagonists on amitriptyline-induced cardiotoxicity in isolated rat hearts

M. Aylin Arıcı, Dokuz Eylül University School of Medicine Department of Pharmacology, Izmir.

Objective

We investigated the effects of adenosine receptor antagonists on amitriptyline-induced cardiotoxicity in isolated rat hearts.

Methods

The amitriptyline concentration that prolonged the QRS duration more than 150 % (10^{-4} M) and 50-75 % (5.5×10^{-5} M) were accepted as the control groups for two experimental protocols, respectively. In the first protocol, 10^{-4} M amitriptyline were infused following pretreatment with a selective adenosine A_1 receptor antagonist, DPCPX (8-cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine, 10^{-4} to 10^{-6} M) or a selective adenosine A_{2a} receptor antagonist, CSC (8-3-chlorostyryl -caffeine, 10^{-4} and 10^{-5} M). At the second protocol, 5.5×10^{-5} M amitriptyline were infused following pretreatment with DPCPX (10^{-4} M) or CSC (10^{-5} M). Left Ventricular Developed Pressure (LVDP), maximum rates of LVP development (dp/dt_{max}), QRS duration and Heart Rate (HR) were measured.

Results

At the first protocol, 10^{-4} M DPCPX pretreatment shortened QRS duration at 50 minute significantly when compared to control group ($p < 0.05$). At the second protocol, pretreatment with 10^{-4} M DPCPX shortened the QRS duration at 40., 50. and 60. minutes after amitriptyline infusion when compared to control group ($p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.05$ respectively). Pretreatment with 10^{-5} M CSC prolonged QRS duration at 20, 30 and 60 minutes ($p < 0.05$). Amitriptyline infusion following pretreatment with DPCPX or CSC did not change LVDP, dp/dt_{max} and HR when compared to control in both protocols ($p > 0.05$).

Conclusion

While 10^{-4} M DPCPX shortened QRS prolongation, 10^{-5} M CSC prolonged QRS duration in the isolated rat hearts with QRS prolongation induced by 5.5×10^{-5} M amitriptyline. An adenosine A_1 receptor antagonist, DPCPX, might shorten amitriptyline-induced QRS prolongation by activating beta adrenergic receptors.

Keywords: Amitriptyline, adenosine, adenosine receptor antagonists, isolated rat heart.

VI. GİRİŞ ve AMAC

Trisiklik antidepresan (TSA) ilaçlar, depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmakta ve yüksek dozda alınmaları ölümlü sonuçlanan ciddi zehirlenmelere neden olmaktadır. Aşırı dozda alındığında daha az toksik etkileri olan selektif serotonin re-uptake (geri alım) inhibitörlerinin (SSRI) depresyon tedavisinde TSA ilaçlar kadar etkin olmaması ve daha ucuz olması TSA ilaçların kullanımını artırmaktadır (1,2). Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliğinin 2005 yılı raporuna göre antidepresanlara maruz kalım oranı % 7.7'dir. Britanya'da her yıl ortalama 268 kişinin TSA ilaç zehirlenmesi nedeniyle öldüğü bildirilmektedir. Türkiye'de Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (ZDM)'ne on yıllık süre içinde ilaçlarla zehirlenme başvurularının % 9.9'unu antidepresanlarla zehirlenmeler oluşturmakta, bunların da büyük bir çoğunluğunu (% 62.4) TSA ilaçlar ve özellikle amitriptilin ile zehirlenmeler oluşturmaktadır (3-5).

TSA ilaçlar yüksek dozda alındığında merkezi sinir sistemi (MSS) baskılanması sonucu bilinç değişiklikleri ve koma, nöbet ve kardiyovasküler toksik etkiler görülür (4). Kardiyovasküler toksik etkiler; noradrenalin geri alım inhibisyonu ve merkezi antikolinergik etkiyle oluşan sinüs taşikardisi, kalp kası hücrelerine sodyum girişinin blokajı ve periferik direncin azalması sonucu hipotansiyon, kalpteki hızlı sodyum kanallarının blokajı sonucu elektrokardiyogramda (EKG) QRS aralığında uzamayı izleyen ritim bozukluklarıdır (6).

TSA ilaçlarla zehirlenmelerde, kardiyovasküler toksik etkiler, yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olur (7). TSA ilaçların yüksek dozda alınmasına bağlı hipotansiyon, QRS uzaması gibi kardiyovasküler toksik etkilerin geri döndürülmesinde sodyum bikarbonat infüzyonu, yanıt alınamayan durumlarda ise antiaritmik ilaçlar, hipertonic sodyum klorür ya da mekanik ventilasyon kullanılmaktadır (8). Supraventriküler aritmilerin tedavisinde magnezyum; hipotansiyon tedavisinde, glukagon, vazopresin ve bazı diğer vazopresör ilaçlar denenmiştir (9-13). Ancak ölümlü sonlanabilen ciddi zehirlenmelere neden olan kardiyovasküler toksik etkilerin geri döndürülmesinde tamamen etkili bir tedavi ya da antidot yoktur.

Adenozin, vücutta çeşitli kimyasal olayların düzenlenmesinde rolü olan ve etkilerini adenozin A₁, A_{2a}, A_{2b} ve A₃ reseptörleri aracılığıyla gösteren endojen bir nükleoziddir. Adenozin A₁ reseptörlerinin uyarılması kalpte, negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkilidir, beta adrenerjik reseptör uyarılmasının kalp üzerindeki pozitif inotrop

etkilerini hafifletir. Adenozin A_{2a} reseptörlerinin kardiyak kontraktiliteyi artırdığı bildirilmiştir (14-16).

Anabilim Dalımızda yapılan bir araştırmada, adenozin A₁ reseptör antagonisti 8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine (DPCPX) ve adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC (8-3-chlorostyryl caffeine)'nin sıçanlarda in vivo amitriptilin kardiyovasküler toksisite modelinde amitriptiline bağlı hipotansiyonu ve QRS uzamasını engellediği gösterilmiştir. Yine aynı araştırmada önceden DPCPX ve CSC verilen amitriptilin zehirlenme modeli oluşturulmuş sıçanlarda da, yaşam süresinin kontrol grubuna göre uzadığı, hipotansiyonun ve EKG'de QRS süresinde uzamanın engellendiği görülmüştür (17). Başka bir araştırmamızda da izole sıçan aortasında, selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX varlığında, amitriptilin, adenozin A_{2a} reseptörler üzerinden vazodilatasyona neden olduğu, selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC varlığında da amitriptiline bağlı vazodilatasyonun azaldığı gözlenmiştir. Sonuç olarak, adenozin A_{2a} reseptörlerinin amitriptiline bağlı vazodilatasyondan kısmen sorumlu olduğu gösterilmiştir (18).

Çalışmamızın amacı, sıçan izole kalp modelinde,

- Amitriptilin yüksek dozu ile oluşturulan kardiyotoksik etkilerin geri döndürülmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkiliği,
- Amitriptilin yüksek dozu ile oluşturulan kardiyotoksik etkilerin mekanizmasında adenozin reseptörlerinin rolünün olup olmadığının araştırılmasıdır.

Çalışmamız kapsamında, amitriptilin yüksek dozda, sıçan izole kalbinde, kardiyak depresan etkisini Adenozin A₁ reseptörleri üzerinden gösteriyorsa,

- Selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX, oluşacak olan kardiyak depresan etkiyi engelleyecektir..
- Selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC, oluşacak olan kardiyak depresan etkinin şiddetini artıracaktır.

VII. GENEL BİLGİLER

VII. A. TRİSİKLIK ANTİDEPRESAN İLAÇLAR

VII. A. 1. Trisiklik antidepresan ilaçların genel özellikleri

Trisiklik antidepresan (TSA) ilaçlar, depresyon başta olmak üzere; migren, enürezis, dikkat eksikliği, hiperaktivite sendromu, nöraljik ağrı, panik bozukluğu, kronik uykusuzluk, anksiyete, tedavisinde kullanılır (6,19,20).

VII. A. 2. Trisiklik antidepresan ilaçların kimyasal yapıları

TSA ilaçlar, moleküllerinde üç halka içerir. İki uçtaki halka benzen halkası, ortada ise kükürt içermeyen, azotlu ve yedi üyeli bir heterosiklik halka bulunur. Trisiklik çekirdeğe alifatik bir amin zinciri bağlıdır. Benzen halkalarının oluşturdukları düzlemler arasında açının büyüklüğü ile orantılı olarak antidepresan etkinlik artar. Ortadaki halkanın yapısına göre TSA ilaçlar alt gruplara ayrılırlar (Şekil 1, 21-23):

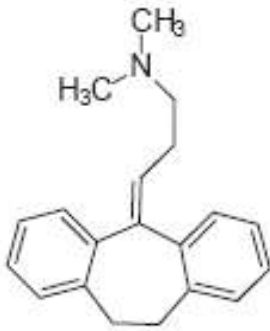
İminodibenzil türevleri: İmipramin, desipramin, klomipramin, trimepramin

Dehidrobenzosikloheptan türevleri: Amitriptilin, nortriptilin

Dibenzoksepin türevi: Doksepin, amoksapin

İminostilben türevi: Opipramol

Dibenzodiazepin türevi: Dibenzepin



Şekil 1. Amitriptilinin kimyasal yapısı

VII. A. 3. Trisiklik antidepresan ilaçların etki mekanizması

TSA ilaçlar, beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter geri alınımını inhibe ederek sinaptik aşırımı güçlendirir, nörotransmitter metabolizmasını yavaşlatırlar. Bu akut olarak ortaya çıkmasına karşın antidepresan etkinin en az iki hafta sonra ortaya çıkması antidepresan etki mekanizmasında, nörotransmitter salıverilmesinde,

reseptörlerin duyarlılığında ve reseptörden gelen sinyalin nöron içinde transdüklenmesinde adaptif değişiklikler gibi, başka mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir (21,24).

VII. A. 4. Trisiklik antidepresan ilaçların farmakolojik özellikleri

VII. A. 4. a. Farmakodinamik özellikler

TSA ilaçlar, beyinde noradrenerjik ve/veya serotonerjik sinapslarda nörotransmitter geri alımının inhibisyonu yanında histaminerjik (H_1), muskarinik ve dopaminerjik reseptörlerin inaktivasyonuna neden olurlar. Kalp kası zarında kinidin benzeri etki gösterirler. Antikolinerjik etkiler, amin pompası inhibisyonu ve özellikle de kinidin benzeri etkiler TSA zehirlenmelerinde gözlenen kardiyotoksik etkileri ortaya çıkarır.

VII. A. 4. b. Farmakokinetik özellikler

Emilim: TSA ilaçlar, tedavi dozunda gastrointestinal sistemden yavaş emilir. Karaciğerden geçerken yüksek oranda ilk geçiş eliminasyonuna (% 40-70) uğradıklarından, sistemik biyoyararlanımları % 26-69 oranındadır (21).

Dağılım: TSA ilaçlar, yağda eriyen, suda çözünen, plazma ve diğer dokularda α -1 glikoproteine % 90'ın üzerinde bağlanan ilaçlardır. Vücutta tüm sıvı kompartmanlarına girerler. Sanal dağılım hacimleri 10-50 L/kg'dır (21).

Metabolizma: TSA ilaçlar, önemli oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğrarlar. İmipramin ve amitriptilin gibi alifatik zincirinde iki metilli tersiyer amin grubu içeren TSA'lar ve onların türevleri, karaciğerde CYP2D6 tarafından 2-hidroksilli metabolitlerine dönüşerek inaktive edilirler (24,25).

Sitokrom P450 enzimleri ile etkileşme: Antidepresanların çoğunun metabolizması karaciğerde mikrozomal enzimler yoluyla olmaktadır. Nefazodon, diğer bazı TSA ve SSRI ilaçlar CYP3A3/4 ile metabolize olur. Bazı antidepresanlar yalnızca sitokrom enzimleri için substrat olmayıp diğer ilaçların metabolik klerenslerini de etkileyerek klinikte önemli olabilecek ilaç etkileşmelerine neden olurlar. CYP2D6 enzimini inhibe eden paroksetin, fluoksetin ve norfluoksetin bu enzim ile metabolize olan bir TSA ilacı kullanan kişide, TSA ilacın plazma düzeyini yükselterek; deliryum, nöbet, ritim bozukluğu ile seyreden TSA ilaç zehirlenmesine neden olabilir. Amitriptilinin plazma yarılanma ömrü 10-28 saat, aktif metaboliti nortriptilinin yarılanma ömrü ise 16-80 saattir (21,26).

Atılım: TSA ilaçlar vücutta tümüyle metabolize edilirler, idrarla değişmeden atılan miktarları çok azdır. TSA ilaçların % 3-10'u böbreklerle atılır.

VII. A. 5. Trisiklik antidepresan ilaçlarla zehirlenmeler

Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliğinin 2005 yılı raporuna göre antidepresanlara maruz kalım oranı % 7.7, antidepresanlara bağlı ölüm oranı ise % 0.3'tür (3). İngiltere'de öldürücü ilaç zehirlenmelerinin ikinci nedeninin antidepresan zehirlenmeleri olduğu bildirilmiştir (27). Türkiye'de Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (ZDM)'ne 1993-2004 yılları arasında zehirlenme başvuruları arasında antidepresanlarla zehirlenmelerin % 9.9 oranında olduğu ve tüm antidepresanlar içinde TSA ilaçların (% 62.4), bunlardan da amitriptilinin (% 45) en sık maruz kalınan ilaç olduğu bildirilmiştir (5). Ayrıca 1993-2004 yılları arasında DEÜTF Acil Servisi'ne antidepresan zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların % 53.4'ünün TSA ilaç olarak zehirlendiği gösterilmiştir. Hacettepe Üniversitesi'ne başvuran yetişkin zehirlenme olgularının % 32'sinin çocukluk yaş grubu zehirlenmelerinin ise % 9.6'sının antidepresan ilaçlara bağlı olduğu bildirilmiştir (28-30).

VII. A. 5. a. Trisiklik antidepresan ilaçların toksik dozu

TSA ilaçlar, güvenlik aralığı dar ve tedavi edici dozun üzerinde alındığında öldürücü zehirlenmelere neden olabilen ilaçlardır. Yüksek dozda (10-20 mg/kg) TSA ilaç alımına bağlı koma ve kardiyovasküler toksik etkiler; 6.67 mg/kg ve üzerindeki alımlarda orta derecede ve ciddi toksik etkiler gözlemlendiği bildirilmektedir. Güvenlik aralığı dar olan TSA ilaçlar, çocuklarda tek dozda ölüme neden olan ilaçlar arasındadır (31-33).

DEÜTF Acil Servisi'ne başvuran antidepresan zehirlenme olgularının geriye dönük olarak değerlendirildiği bir araştırmada, TSA ilaç maruziyetlerinde izlem gereksiniminin diğer antidepresanlarla zehirlenmelere oranla daha uzun olduğu bildirilmektedir (28).

TSA ilaçlarla zehirlenmelerde, kardiyovasküler toksik etkiler, yüksek oranda mortalite ve morbiditeye neden olur (7).

VII. A. 5. b. Trisiklik antidepresan ilaçların toksisite mekanizması

TSA ilaçlar, yüksek dozda alındığında toksik etkilerini, kardiyovasküler sistem, merkezi sinir sistemi (MSS) ve otonom sinir sistemi üzerinden gösterirler.

VII. A. 5. c. Trisiklik antidepresan ilaçların toksik etki mekanizmaları

Atropin benzeri antikolinergik (antimuskarinik) etki: TSA ilaçlar, muskarinik asetilkolin reseptörlerini ve histamin H₁ reseptörlerini asetilkolin ile yarışmalı olarak bloke ederler. Merkezi ve periferik antikolinergik etkileri klinikte gözlenen toksik etkilerine neden olur (33)

Noradrenalin geri-alımının inhibisyonu sonucu sempatikomimetik etki: Adrenerjik presinaptik uçtan noradrenalin geri alım inhibisyonu sinapta noradrenalin birikimine ve santral ve periferik adrenerjik nöronlarda uyarımın artmasına neden olur (7).

Alfa adrenerjik reseptör blokajı: TSA ilaçların alfa adrenerjik reseptörleri bloke edici etkileri sonucunda oluşturdukları periferik vazodilatasyon, klinikte sık gözlenen kardiyovasküler sistem bulgularından hipotansiyonun gelişimine neden olur (4). Ayrıca amitriptiline bağlı hipotansiyonun patofizyolojisinde nitrik oksidin de (NO) katkıda bulunduğu gösterilmiştir (34).

Kinidin benzeri membran deprese edici etki: Ventrikül kası hücrelerinde ve özellikle distal His-Purkinje sisteminde aksiyon potansiyelinin Faz 0'ını yavaşlatarak hızlı sodyum kanallarından sodyumun içeri girişini bloke ederler (35) . Ventriküler depolarizasyon yavaşlaması elektrokardiyogramda (EKG) QRS uzaması ile belirti verir. TSA ilaçlar, ventriküler repolarizasyonu ve faz 4 spontan repolarizasyonu yavaşlatarak EKG'de QT uzamasına neden olur (6,36).

VII. A. 5. d. Trisiklik antidepresan ilaçlarla zehirlenmelerde klinik belirti ve bulgular

Kardiyovasküler Etkiler: Kardiyovasküler toksik etkiler arasında, en sık rastlanılanı noradrenalin geri alım inhibisyonu ve santral antikolinergik etki nedeniyle gözlenen sinüs taşikardisidir. Ancak en önemli etki, klinikte QRS süresinde uzama ile kendini gösteren ve kalpte ritim bozukluklarına eğilimi artıran, kalpteki hızlı sodyum kanallarının blokajına bağlı olarak kalpte aksiyon potansiyeli ve depolarizasyonun yavaşlamasıdır. Hipotansiyon ise kalp kası hücrelerine sodyum girişinin blokajı ve periferik direçteki azalma sonucu oluşur. Hipotansiyon TSA zehirlenmelerinde, TSA kan düzeyinden ve QRS süresindeki uzamadan bağımsız olarak en sık gözlenen klinik bulgudur (37).

Genetik geçişli sodyum kanal disfonksiyonu olan Brugada sendromlu, TSA ilaçla zehirlenmiş hastalarda, EKG'de sağ dal bloğu ve alıılmamış ST segment yüksekliği de gözlenebilmektedir. TSA aşırı dozuna bağlı miyokard infarktüsü de görülmüştür (38,39).

Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Etkileri: TSA ilaçlar aşırı dozda alındığında, santral antikolinergik etkileri nedeniyle ajitasyon, deliryum, uykuya eğilim, koma; nöronal sodyum kanallarının inhibisyonu ve gama aminobütirik asid (GABA) reseptörlerinin inhibisyonu sonucu nöbet aktivitesi görülür (25).

Antikolinergic Etkiler: TSA ilaçların antikolinergic etkilerine bağlı olarak, ağız kuruluğu, görmede bulanıklık, midriyazis, idrar retansiyonu, barsak seslerinin alınamaması, ateş yüksekliği ve miyoklonik kasılmalar gözlenen bulgular arasındadır (Tablo 1).

Tablo 1. TSA ilaç zehirlenmelerinde klinik bulgular

Kardiyovasküler	Merkezi Sinir Sistemi	Antikolinergic
Sinus taşikardisi	Uykuya eğilim	Ağız kuruluğu
PR/QRS/QT uzaması	Koma	Görme bulanıklığı
ST/T değişiklikleri	Nöbet	Midriyazis
Kalp bloğu	Rijidite	İdrar retansiyonu
Hipotansiyon	Deliryum	Barsak seslerinin alınamaması
Kardiyojenik Çok	Solunum baskılanması	Ateş yüksekliği
Ventriküler fibrilasyon	Oftalmopleji	Miyoklonik kasılmalar
Ventriküler taşikardi		
Asistoli		

VII. A. 6. Trisiklik antidepressan ilaçların izole organlar üzerine etkileri

Trisiklik antidepressan ilaçların izole kalp preparatları üzerine etkileri: Kobay izole papiller kası ve tavşan sinoatriyal düğümü üzerinde bir TSA ilaç olan amoksapinin, doza bağımlı Şekilde aksiyon potansiyelinin maksimuma ulaşma hızı (V_{max}) ve aksiyon potansiyeli amplitüdünü azalttığı, repolarizasyonda aksiyon potansiyeli süresini % 90 oranında uzattığı gösterilmiştir (40)

Trisiklik antidepressan ilaçların izole kalp üzerine etkileri: İzole tavşan kalbinde amitriptilinin düşük konsantrasyonda, kalp atım hızında (% 20), amplitüdünde (% 62), kalbin kasılma gücünde (% 58) azalma yaptığı, PQ intervalinde (% 46), QRS kompleksinde ise (% 100) artış yaptığı gösterilmiştir. Amitriptilinin daha yüksek konsantrasyonlarda kalp üzerinde gözlenen bu etkileri daha da artırdığı bildirilmiştir. İzole sıçan kalbinde, TSA ilaçlardan imipramin kullanılarak yapılmış olan bir çalışmada da, imipramine bağlı olarak negatif inotropik etki gözlenmiştir. İzole perfüze kobay kalbinde de TSA ilaçların benzer Şekilde, kalbin kasılma gücünü azalttığı ve kardiyak ileti zamanını uzattığı gösterilmiştir (41-43).

VII. A. 7. Trisiklik antidepressan ilaçlarla zehirlenmelerde tanı

TSA ilaç zehirlenmelerinin tanısında öykü ve klinik bulgular özellikle önem taşımaktadır. Bilinci kapalı olan ve ilaç içerek zehirlendiğinden kuşkulanılan bir hastada TSA

ilaç yüksek doz alımı düşünülmelidir. EKG’de QRS süresindeki uzamanın (>100 msn) , bilinç kaybının (Glaskow koma skalası<8) ve ana ilaç ve metabolit plazma konsantrasyonlarının (>1000 µg/L) TSA zehirlenmelerinde prognozu belirleyen faktörler olduğu, ancak QRS süresindeki uzamanın TSA ilaç plazma konsantrasyonlarına göre klinik gidişin öngörülmesinde daha değerli olduğu bildirilmektedir (44, 45).

VII. A. 8. Trisiklik antidepressan ilaçlarla zehirlenmelerde genel tedavi yaklaşımı

VII. A. 8. a. Acil ve destek tedavi

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

VII. A. 8. b. Dekontaminasyon

Mide yıkaması: İlk 2 saat içerisinde orogastrik tüp ile, bilinci kapalı ve nöbet geçiren hastalarda solunum yolunu kontrol altına alarak midenin yıkanması gerektiği bildirilmekle beraber, TSA zehirlenmesinde mide yıkamanın yararının kanıtı olmadığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (46, 47).

Aktif kömür: TSA ilaçlar yüksek dozda alındığında ağız yoluyla 1 g/kg aktif kömür uygulaması önerilmektedir.

Tekrarlayan dozda aktif kömür: TSA ilaçlar, enterohepatik dolaşıma girer. Belirti ve bulguları olan hastalarda, 4-6 saat aralıklarla 0.5 g/kg tekrarlayan dozda aktif kömür uygulaması önerilmektedir (31).

Eliminasyonu artırıcı yöntemler: TSA ilaçlar, proteinlere yüksek oranda bağlandıkları ve sanal dağılım hacimleri de yüksek (10-50 L/kg) olduğundan, zehirlenme tedavisinde hemodiyaliz etkili değildir (31).

VII. A. 9. Özgül ilaçlar ve antidotlar

Sodyum bikarbonat tedavisi, ventriküler taşikardi, ileti bozuklukları ve hipotansiyonu geri döndürür. Hücre dışı sodyum konsantrasyonunun artması, sodyum bikarbonatın kardiyotoksisite üzerine olumlu etkilerini açığa çıkarmaktadır.

VII. A. 9. a. Trisiklik antidepressan ilaçlara bağlı ritim bozukluklarının tedavisi

TSA ilaçlara bağlı ritim bozukluklarının tedavisinde ilk seçenek ven içine sodyum bikarbonat verilmesidir. Yanıt vermeyen olgularda, lidokain gibi sınıf 1b antiaritmikler de kullanılabilir. Ayrıca deneysel çalışmalarda; amitriptilin toksisite modeli oluşturulmuş sıçanlarda, magnezyumun tek başına ve adrenalin ve noradrenalin ile birlikte uygulandığında ventriküler taşikardiyi geri döndürmede etkili olduğu bildirilmiştir (9,10).

Ayrıca deneysel hipertonic sodyum klorür tedavisinin, domuz toksisite modelinde sodyum bikarbonat tedavisine göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Klinik uygulamada hipertonic sodyum klorür sodyum ve su yüklenmesine ve hızlı sodyum artışı santral pontin miyelinozise yol açabileceğinden, diğer tedavilere yanıt vermeyen olgularda kullanılması gerektiği vurgulanmaktadır (48,49).

VII. A. 9. b. Trisiklik antidepressan ilaçlara bağlı hipotansiyonun tedavisi

TSA ilaçlara bağlı hipotansiyon tedavisinde, ven içine sodyum bikarbonat verilmesi etkilidir. Yanıtsız olgularda adrenalin, noradrenalin, dopamin ve dobutamin gibi inotropik ilaçların verilmesi gerekebilir. Ayrıca standart tedaviye dirençli olgularda, glukagon vazopressin gibi vazopresör ilaçlar da araştırma aşamasındadır (11-13).

VII. A. 9. c. Trisiklik antidepressan ilaçlara bağlı nöbetin tedavisi

TSA ilaç yüksek dozuna bağlı nöbetin tedavisinde, ilk seçenek benzodiazepinlerdir. Benzodiazepinlere yanıt alınmadığında fenobarbital denenebilir. TSA ilaçlara bağlı nöbet, asidozu artırır. Asidozun artışı, serbest amitriptilin miktarını artırarak, kardiyovasküler toksik etkilerin şiddetlenmesine neden olabilir (8).

VII. A. 9. d. Trisiklik antidepressan ilaçlara bağlı antikolinergik deliryumun tedavisi

TSA ilaç yüksek dozuna bağlı deliryumun tedavisinde ilk seçenek benzodiazepinlerdir. Fizostigmin, 1970'li yıllarda kullanılmıştır. Ancak, aritmi eğilimini artırdığı ve nöbet eşiğini düşürdüğü için TSA zehirlenmesinde kullanılmamalıdır (50).

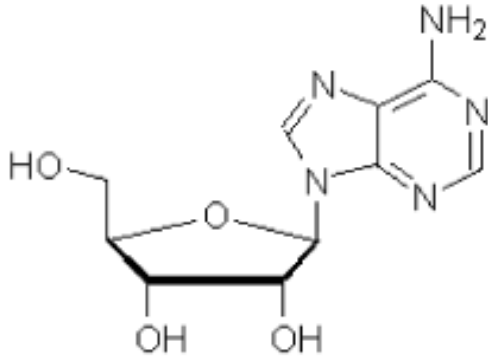
VII. A. 9. e. Diğer tedaviler

Amitriptilin zehirlenmesinde, kalp kası hücrelerinde $\alpha 1$ asid glikoproteininin sodyum blokajını doza bağlı geri döndürdüğü ve kardiyotoksik etkilerin antidotu olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (51). Ayrıca deneysel araştırmalarda, özgül trisiklik antikolarlarının, kardiyovasküler toksik etkileri önlediği gösterilmekle beraber, maliyetinin yüksek olmasının ve böbreklere toksik etkisinin kullanımını kısıtlayacağı ileri sürülmüştür (4,52,53).

VII. B. ADENOZİN

Adenozin, doğal olarak vücutta oluşan bir nükleoziddir. Pürin nükleotid ve nükleozidleri olan ATP ve adenozinin kalp ve kan damarları üzerindeki etkileri ilk kez 1929 yılında tanımlanmıştır. İskemi, hipoksi, travma, stres, nöbet, ağrı ve inflamasyon gibi durumlarda üretimi artan adenozinin , MSS, periferik doku ve organlarda çeşitli fizyolojik ve

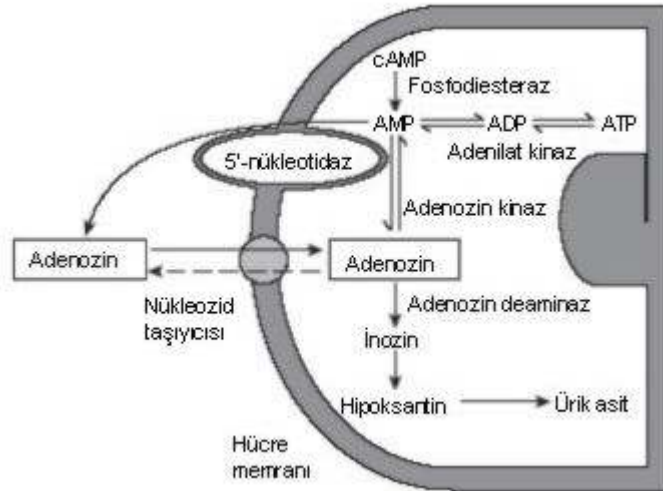
patofizyolojik olayların gelişiminde rolü vardır. Adenozin tüm hücrelerde bulunmakla beraber reseptör alt tipleri ve dağılımı farklılık gösterir (Şekil 2, 54,55).



Şekil 2. Adenozinin kimyasal yapısı

VII. B. 1. Adenozinin sentezi salınımı ve metabolizması

Adenozin, normal koşullar altında, hücre içi ve hücre dışında sürekli oluşur. Adenozinin, hücre içi oluşumunda, adenozin mono fosfatın (AMP) defosforilasyonu (5'nükleotidaz) ya da S-adenozil homosisteinin hidrolizi rol oynar. Hücre içinde oluşan adenozin, taşıyıcı ile hücre dışı boşluğa taşınır (Şekil 3, 56-58).



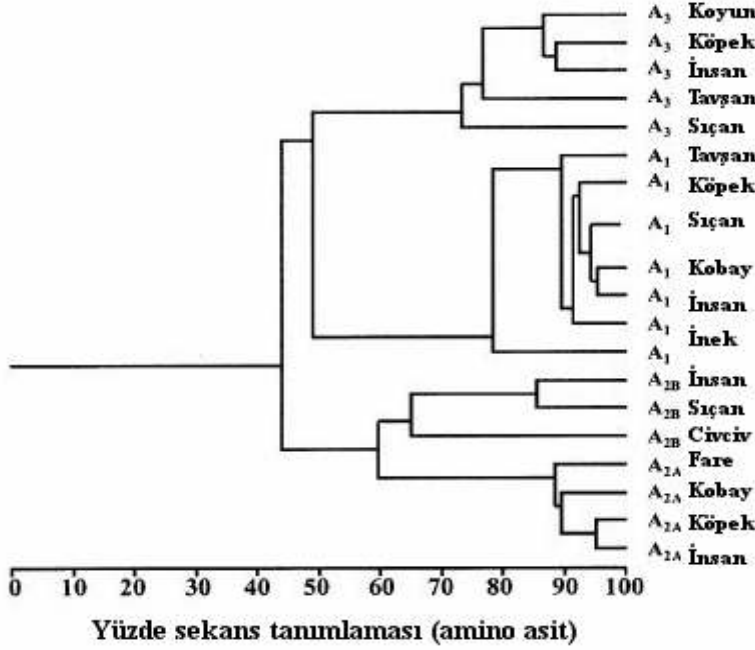
Şekil 3. Adenozin sentezi

VII. B. 2. Adenozin reseptörlerinin sınıflandırılması, yapısı ve tür dağılımı

Adenozin reseptörleri, A₁, A_{2a}, A_{2b} ve A₃ olmak üzere dört gruptur, pürinerjik reseptörlerin P₁ alt grubunda incelenirler. Adenozin reseptörlerinin tümü, plazma membranı yerleşimli, G proteini ile ilişkili yedi transmembranal segmentli reseptörlerdir (54).

Adenozin reseptörlerinin dördü de sıçan, fare ve insanda klonlanmış olup, adenozin A₁ reseptörleri, köpek, inek, tavşan, kobay, civcivde; adenozin A_{2a} reseptörleri, köpek ve

kobayda, adenozin A_{2b} reseptörleri, civcivde; adenozin A₃ reseptörleri köpek, koyun, tavşan ve civcivde klonlanmıştır (Şekil 4, 59).



Şekil 4. Klonlanan adenozin reseptörlerinin gösterilmesi

VII. B. 3. Adenozin reseptörlerinin dağılımı

Adenozin reseptörleri, reseptörlerin ligandlara bağlanma güçleri, verdikleri yanıtlar ve metilksantinler ile antagonize olmalarına göre adenozin A₁ ve A₂ reseptörleri olarak sınıflandırılmışlardır. Adenozin A₁ ve A_{2a} reseptörleri, radyoligand bağlama yöntemi ile reseptörler saflaştırılarak tanımlanmıştır. Adenozin A_{2b} ve A₃ reseptörleri ile ilgili bilgiler sınırlıdır (Tablo 2, 59,60, 61).

Tablo 2. Adenozin reseptörlerinin dağılımı

Reseptör Tipi	Dağılımı
A₁	Beyin (korteks, serebellum, n. caudatus, putamen), omurilik, epididimis, vas deferens, testis, yağ dokusu, mide, dalak, hipofiz, böbrek üstü bezi, atriyum, kalp, aort, böbrek, karaciğer, göz, mesane
A_{2a}	Striatum, n. accumbens, olfaktör tuberkül, globus pallidum, hipokampus, serebral korteks, kalp, aort, dalak, akciğer, karaciğer, retina, uterus, deri, mesane, iskelet kası, timus, vas deferens, özofagus, trakea
A_{2b}	Beyin, omurilik, kalp, akciğer, dalak, karaciğer, böbrek, uterus, çekum, kalın barsak, mesane, hipofiz, göz, deri
A₃	Striatum, n. accumbens, hipokampus, serebral korteks, serebellum, amigdala, hipotalamus, talamus, kalp, aort, dalak, akciğer, karaciğer, uterus, mesane, mide, jejunum, proksimal kolon, böbrek, göz, testis

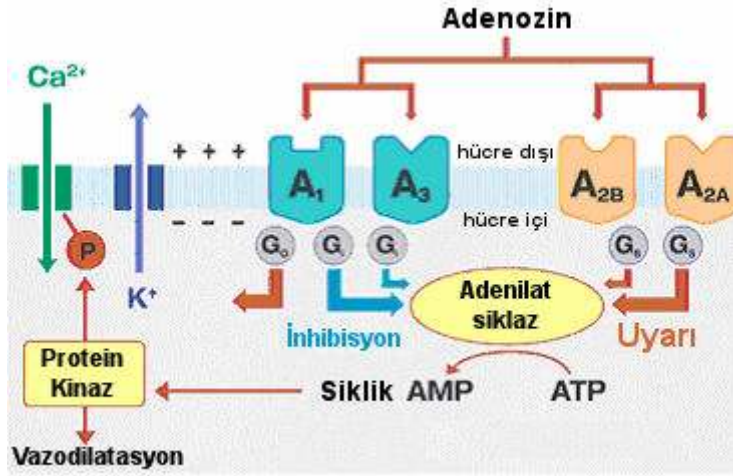
Adenozin reseptörleri, özgül agonistleri ile uyarılır ve antagonistleri ile inhibe edilir (Tablo 3, 62).

Tablo 3. Adenozin reseptör agonist ve antagonistleri.

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

VII. B. 4. Adenozinin etki mekanizması

Adenozin, etkilerini hücre yüzeyinde bulunan dört tip reseptörü üzerinden gösterir. Adenozin A₁ reseptörleri, G_{i/o}; adenozin A_{2a} ve A_{2b} reseptörleri, G_s; adenozin A₃ reseptörleri ise G_{i/q} proteinleri aracılığı ile efektör makromolekülleri etkilerler. Adenozin A₁ reseptörlerinin uyarılması ile adenilat siklaz (AS) inhibisyonu, K_{ATP} kanallarının aktivasyonu, N, P ve Q tipi kalsiyum kanallarının inaktivasyonu, fosfolipaz C aktivasyonu, adenozin A_{2a} ve A_{2b} reseptörlerinin uyarılması ile AS aktivasyonu, N tipi kalsiyum kanallarının aktivasyonu, adenozin A₃ reseptörlerinin uyarılması ile AS inhibisyonu, fosfolipaz C/D aktivasyonu olur (Şekil 5, 58,63,64).



Şekil 5. Adenozin ve G proteinleri ilişkisi

VII. B. 5. Adenozinin kardiyovasküler sistemdeki rolü

Adenozin, güçlü bir vazodilatör ve kalp fonksiyonlarında önemli rolü olan bir düzenleyicidir. Kalpte adenozin A₁ reseptörleri, kas ve damar düz kaslarında, adenozin A₂ reseptörleri ise endotel ve damar düz kasında bulunur (65).

Adenozin A₁ reseptörlerinin uyarılması kalpte, negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkiler yapar, beta adrenerjik reseptör uyarılmasının kalp üzerindeki pozitif inotrop etkilerini hafifletir. Bu reseptör alttipinin uyarılması, kalpte iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı koruyucudur (14,15).

Adenozin, sinoatriyal düğüm üzerinde adenozin A₁ reseptörleri üzerinden membran potansiyelinde hiperpolarizasyon ve diyastolik depolarizasyon hızında yavaşlama ve dolayısıyla da kalbin pacemaker aktivitesinde yavaşlamaya neden olur. Atriyumda da atriyal aksiyon potansiyeli süresini, atriyumun refrakter periyodunu kısaltır ve atriyum kontraktilesini azaltır. Ventrikül kas hücrelerinde ise adenozinin tek başına aksiyon potansiyeli süresi üzerine etkisi yoktur (66). Adenozinin aksiyon potansiyeli üzerindeki etkilerine adenozin A₁ reseptörleri aracılık eder (67).

Adenozin A_{2a} reseptörleri, memelilerde, adenozin A₁ reseptörleri üzerinden oluşan antiadrenerjik etkileri azaltmaktadır (14, 68). Adenozin A_{2a} reseptörlerinin sıçan aortasında ve sığır koroner arterinde vazodilatasyona aracılık ettiği (69), Adenozin A₂ özellikle de A_{2a} reseptörlerinin uyarılmasının venöz direnci azaltarak koroner kan akımını artırdığı bildirilmektedir (63,70). Adenozin A_{2a} reseptörlerinin insan ve domuz arteriyel endotelial

hücrelerinden NO salınımını artırdığı, adenosin A₁ reseptörlerinin ise nitrik oksid (NO) salınımını azalttığı gösterilmiştir (71).

Adenosin A_{2b} reseptörlerinin, kobay aortasında (72), insanda koroner arterde (73) vazodilatasyona aracılık ettiği bildirilmiştir.

Adenosin A₃ reseptör agonistlerinin tavşanlarda iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Ancak sıçan kalbinde ventrikül kasında yer aldığına ilişkin veri bulunmamaktadır. Adenosin A₃ reseptör agonistlerinin sıçan ve farelerde mast hücre degranülasyonu ile hipotansiyona neden olduğu bildirilmektedir (68).

VII. B. 6. Adenosin reseptörleri üzerinden gelişen diğer etkiler

Adenosin A₁ reseptörleri, MSS'de adenosinin sedatif, anksiyolitik, lokomotor depresan etkisine aracılık eder. Ayrıca, böbrek aferent arterinde kasılma ve renin salınımının inhibisyonu da adenosin A₁ reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir (58, 74).

Adenosin A_{2a} reseptörlerinin, trombosit agregasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (75).

Adenosin A_{2b} reseptörlerinin, sıçan böbrek arterinde vazodilatasyona aracılık ettiği, alerjik ve inflamatuvar hastalıkların oluşumunda rol oynadığına ilişkin yayınlar bulunmaktadır (76).

Adenosin A₃ reseptörleri de, mast hücrelerinden histamin salınımına neden olur (60).

VII. B. 7. Adenosinin klinikte kullanımı

1. *Supraventriküler aritmi tedavisi:* Adenosin, supraventriküler taşikardilerin tedavisinde atriyoventriküler (A-V) iletiyi yavaşlatarak, kardiyak ritmi sinüs ritmine döndürmede; etkisinin erken başlaması, kısa sürmesi ve kan basıncı üzerine etkisinin belirgin olmaması nedeniyle güvenli bir antiaritmiktir.
2. *Talyum 201 sintigrafisi ile miyokardın görüntülenmesi:* Etkililiği, güvenliliği ve doğruluğu yapılmış olan çalışmalarla kanıtlanmıştır (77).
3. *Anestezi sırasında kontrollü hipotansiyon oluşturmak ve görüntüleme* (24).
4. *Araştırma aşamasındaki kullanımı:* Kardiyovasküler hastalıklar (A₁ ve A₂), ağrı (A₁), yara iyileşmesi (A_{2a}), diyabetik ayak ülserleri (A_{2a}), kolorektal kanser (A₃) ve romatoid artrit (A₃) tedavisinde kullanımı araştırma aşamasındadır (78, 79).

VII. C. LANGENDORFF İZOLE PERFÜZE KALP SİSTEMİ

VII. C. 1. Langendorff izole perfüze kalp sistemi tanımı

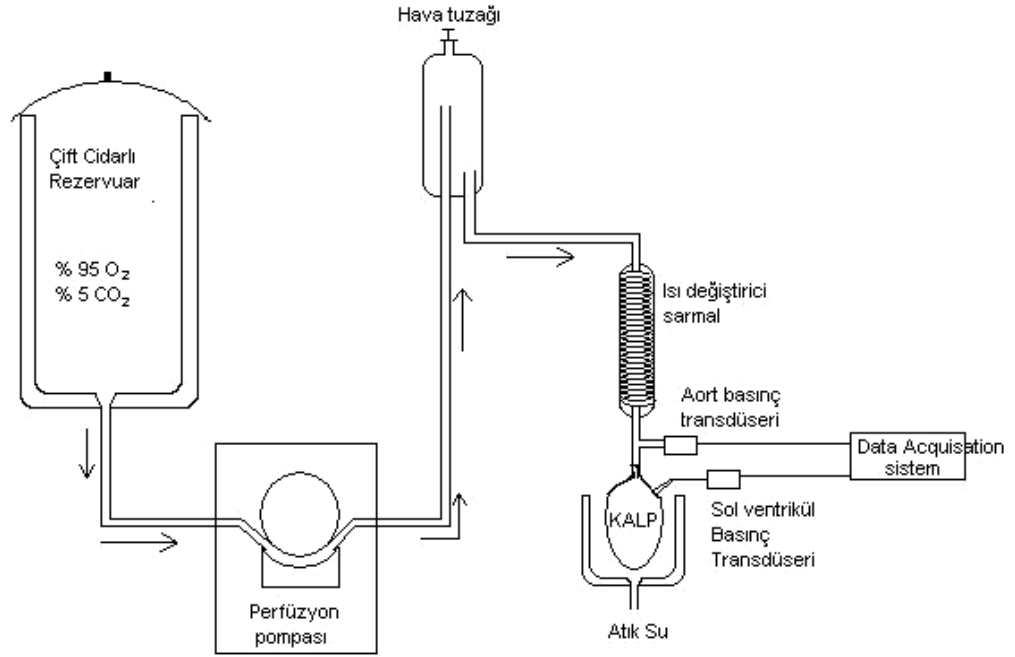
İzole perfüze kalp preparatı ilk kez 1866'da Carl Ludwig ve Elias Cyon tarafından kurbağa kalbinde hazırlanmıştır. İzole memeli kalbi için perfüzyon sistemleri ise 1883'de H Nevel Martin ve 1895'te Oscar Langendorff tarafından tanımlanmıştır. İzole memeli kalbinde mekanik aktivitenin araştırılmasına olanak veren yöntemin temel ilkesi kalbin aktivitesini sürdürebilecek miktarda kanı ya da oksijenlendirilmiş başka bir sıvıyı asendan aortaya konulmuş bir kanülden kalbe göndermektir. Günümüze dek pek çok modifikasyona uğramış olan sistem, pek çok fizyolojik, farmakolojik ve biyokimyasal araştırmada kullanılmaktadır (80).

VII. C. 2. Langendorff izole perfüze kalp preparatı hazırlanması

Deney hayvanı, heparinize edildikten sonra, kalp fonksiyonları üzerinde etkisi olmayan bir anestezi ile uyutulur ya da servikal dislokasyon ile öldürülür. En kısa sürede hayvanın cildi karın ortasından boyuna, karından diyaframa kadar açılır. Toraks boşluğunda, perikard sıyrılır. Asendan aort, çevre dokulardan temizlenerek buz dolu perfüzyon solüsyonu içine konulur ve vakit geçirmeden kanüle edilir. Kalp aortadan Langendorff İzole Perfüze Kalp sistemine asıldıktan sonra pulmoner artere kesi atılarak kalbin içindeki sıvının boşalması sağlanır. Perfüzyon sıvısı belirli bir basınçta ya da akımda verilmekte ve aort kapakları deney boyunca kapalı kalmaktadır. Koroner damardan geçen perfüzyon sıvısı koroner sinüsten sağ atriya boşalmakta buradan da pulmoner arter yoluyla boşalmakta, deney boyunca kalp odacıkları boş kalmaktadır.

Langendorff izole perfüze kalp sisteminde kullanılan perfüzyon solüsyonları; kullanılan memeli hayvan türüne göre Tyrode, Locke ya da Krebs-Henseleit solüsyonlarıdır. Perfüzyon solüsyonu, koronerleri tıkayabilecek mikropartiküllerden arındırılmak üzere filtreden geçirilir.

Perfüzyon solüsyonu karbojenle (% 95 O₂ + % 5 CO₂) gazlandırılmakta ve ve perfüzyon sıvısının sıcaklığı 37 °C'de sabit tutulmaktadır (81).



Şekil 6. Langendorff izole perfüze kalp sisteminin, sabit basınç ve sabit akımda çalışmaya uygun biçimi.

VII. C. 3. Langendorff izole perfüze kalp preparatında perfüzyon modelleri

Langendorff izole perfüze kalp sisteminde, sabit basınç ve sabit akım olmak üzere iki çeşit perfüzyon modeli bulunmaktadır (Şekil 6).

Sabit basınçla perfüzyon modeli: Basınç sabit tutulur ve perfüzyon akımı ölçülürse, akımdaki değişiklikler direk olarak damarın yarıçapı değişiklikleri hakkında bilgi verir. Sabit basınçla perfüzyon modelinde basınç 70 mmHg civarında tutulmalıdır. 70 mmHg üzerindeki basınçlarda aort kapaklarında fizyolojik olmayan ters dönüş gözleneceği için koyalarda 50-60 mmHg, sıçanlarda 60-70 mmHg civarında sabitlenir.

Sabit akımla perfüzyon modeli: : Akım sabit tutularak aort perfüzyon basıncı ölçülürse, ölçülen basınç değişiklikleri damar yarıçapı değişiklikleri hakkında bilgi verir. Akım miktarı ise kalbin ağırlığına, hayvan türüne ve vücut ağırlığına göre değişir.

Eğer yeterli miktarda akım ve basınç ile perfüzyon yapılırsa sabit basınçla perfüzyonun ya da sabit akımla perfüzyonun birbirine üstünlüğü bulunmamaktadır (82).

VII. C. 4. Langendorff izole perfüze kalp sisteminde ölçülebilecek parametreler

Koroner akım: Sabit basınçla perfüzyon yöntemi ile ölçümlerde kalbin altından akan sıvı; damla sayma, biriktirme, hidrostatik basınç ölçümü, fazik akım ölçümü yöntemleri ile belirlenir.

Perfüzyon basıncı: Sabit akımla perfüzyon yöntemi ile ölçümlerde; aort perfüzyon basıncı, aortun beslendiği kanülün üst kısmına yerleştirilmiş bir transdüser aracılığı ile ölçülür.

Kalbin mekanik gücü: Sol atriyum yoluyla sol ventrikül içine yerleştirilen bir balon aracılığıyla ölçülebilir.

Elektrokardiyogram (EKG): Apeks ve kalbin altına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla EKG kaydı alınabilir (81,83).

VIII. GEREÇ ve YÖNTEM

Randomize, kontrollü deneysel bir araştırma olan çalışmamıza DEÜTF Deneysel Hayvanları Etik Kurulundan izin alındıktan sonra başlanmış ve çalışmamız, Farmakoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

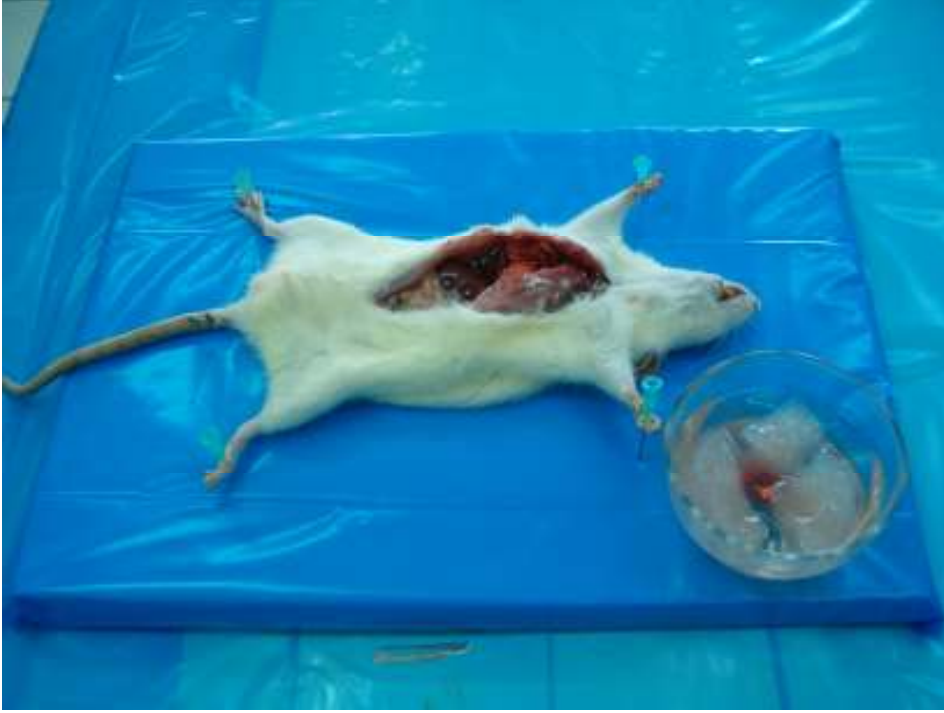
VIII. A. Deneyde kullanılan sıçanlar ve barınma koşulları

Çalışmamızda ağırlıkları 250-300 g (256.1 ± 3.3) arasında değişen 72 tane Wistar cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık olacak şekilde DEÜTF Farmakoloji Anabilim Dalı Sıçan Barınma odasında standart yem ve su ile beslendi. Koşulları standart hale getirmek amacıyla, sıçanlar deney öncesinde 12 saat aç bırakıldı ve sadece su içmelerine izin verildi.

VIII. B. Deney düzeniğinin hazırlanması

Deney gruplarına randomize edilen sıçanlar servikal dislokasyonla öldürüldü. Sıçanlar ekstremitelelerinden sıçan yataklarına sabitlendikten sonra deri ve deri altı dokusu karnın ortasından boyuna dek uzunlamasına kesilerek açıldı. Torakotomiyle kalp aortadan eksize edilip, heparin (10 000 IU/L) içeren buzlu Tyrode solüsyonuna konuldu (Şekil 7, 84). Aort çevre dokulardan temizlendikten sonra sıçan kalbi bir dakika içinde Langendorff izole perfüze kalp sistemine asıldı ve retrograd olarak 10 mL/dk sabit akımda (85), % 95 O₂ + % 5 CO₂ ile havalandırılan, sıcaklığı 37 °C'de tutulan Tyrode solüsyonu ile perfüze edilmeye başlandı. Perfüzyon, peristaltik pompa aracılığıyla (Ismatec® SA Labortechnik Analytic CH-8152 Glattbrugg-Zürich) gerçekleştirildi.

Sıçan kalbi asıldıktan sonra, pulmoner arter kesilerek kalbin içindeki sıvının boşalması sağlandı. Sol atriuma 1 cm'lik bir insizyon açıldıktan sonra bir katater ucuna yerleştirilmiş olan lateks bir balon sol atrium ve mitral kapaklardan geçirilerek sol ventriküle yerleştirildi. Sol Ventrikül Basıncı (SVB), sol ventriküle yerleştirilen ve ucunda lateks balonun olduğu basınç transdüseri (BPT 300, Commat Ltd, Ankara, Türkiye) aracılığı ile ölçüldü. EKG ise kalp üzerine apeks ve sol atriuma bağlanan elektrotlar aracılığıyla DATA Acquisition sisteme (BIOPAC, MP30B-CE, 206B1564; USA) yazdırıldı (Şekil 8). İlaçlar, aortadan infüzyon pompası (Braun Perfusor® compact S, Melsungen, Germany) aracılığı ile 0.5 mL/dk hızda uygulandı (Şekil 9, 86). İlaç infüzyonlarına başlandığı anda, bir dakikada kalbe giden akım hızını sabit tutmak amacıyla, akım hızı 9.5 mL/dk'ya düşürüldü.



Şekil 7. Sıçanın servikal dislokasyondan sonra sabitlenerek kalbinin çıkarılıp buz ve heparin içeren Tyrode solüsyonuna konması



Şekil 8. Langendorff izole perfüze kalp sistemi ve Data Acquisition Sistem



Şekil 9: Kalp asıldıktan sonra ilaç infüzyonlarına başlanması.

VIII. C. Deneyde kullanılan ilaçlar

Amitriptilin: Trisiklik antidepresan ilaç (Merck Chemical Company, Darmstadt, Germany).

8- Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine (DPCPX): Selektif adenosin A_1 reseptör antagonisti (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA).

8-3-chlorostyryl-caffeine (CSC): Selektif adenosin A_{2a} reseptör antagonisti (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA).

Dimetil sülfoksit (DMSO): DPCPX ve CSC'nin çözücüsü (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA).

VIII. C. 1. Deneyde kullanılan Tyrode solüsyonunun ve ilaçların hazırlanışı

Tyrode Solüsyonu: Tyrode solüsyonu, günlük olarak içeriğinde; NaCl 128, KCl 4.7, $CaCl_2$ 1.36, $NaHCO_3$ 20, NaH_2PO_4 0.36, $MgCl_2$ 1, Glukoz 10 mM/1L olacak şekilde, kaynatılmış soğutulmuş distile su (Millipore Elix 5, distile su cihazı) kullanılarak hazırlandı. Tyrode solüsyonu hazırlandıktan sonra, solüsyon içeriğindeki mikropartiküllerin koroner dolaşıma ulaşıp, koronerleri tıkamasını önlemek amacıyla, hazırlanan solüsyon filtreden geçirildi (40 μ Microaggregate filter, Bıçakçılar, Türkiye). Tyrode solüsyonunun pH'sı ölçüldü. 7.35-7.45 arasında olmayan Tyrode solüsyonları ile perfüzyona başlanmadı.

Amitriptilin: Amitriptilin stoğu (10^{-3} M) 500 mL distile su içerisinde çözülerek hazırlandı. Stok amitriptilin solüsyonu 50 mL'lik amber şişelere bölünerek $+4$ °C'de saklandı. Deneyde kullanılacak amitriptilin konsantrasyonları (10^{-4} , 5.5×10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-5} M), deney sabahı stok solüsyon Tyrode solüsyonu içerisinde seyreltilerek hazırlandı.

8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine (DPCPX): DMSO içinde çözülerek hazırlanan 10^{-3} M DPCPX içeren 20 mL stok solüsyon, 1'er mL'lik ependorf tüpler içinde, -20 °C'de dondurularak saklandı. Deneyde kullanılacak DPCPX konsantrasyonları (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} M) stok solüsyon, Tyrode solüsyonu içerisinde seyreltilerek günlük olarak hazırlandı.

8-3-chlorostyryl-caffeine (CSC): DMSO içinde çözülerek hazırlanan 10^{-3} M CSC içeren 20 mL stok solüsyon, 1'er mL'lik ependorf tüpler içinde, -20 °C'de dondurularak saklandı. Deneyde kullanılacak CSC konsantrasyonları (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} M) stok solüsyon, Tyrode solüsyonu içerisinde seyreltilerek günlük olarak hazırlandı.

VIII. D. Deney protokolü

Sıçan kalpleri Langendorff izole perfüze kalp sistemine asıldıktan sonra 15 dakika dinlendirildi. Deney boyunca, aşağıdaki parametreler 10 dakikalık aralıklarla kaydedildi.

- **Sol Ventrikül Basıncı (SVB)**
- **dp/dt_{max}** : Sol ventrikül basıncının maksimuma ulaşma kriteri olan dp/dt_{max} ölçümü, SVB kanalından, DATA Acquisition sistem tarafından hesaplandı..
- **EKG'de QRS süresi:** İzole sıçan kalbi üzerinde, apeks ve sol atriya yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla değerlendirildi.
- **Kalp Atım Hızı(KAH):** Kayıt edilen EKG trasesi üzerinden hesaplandı.

VIII. D. 1. Deneye alma ve çıkarma ölçütleri

Aşağıdaki koşulları karşılayan sıçan kalpleri çalışmaya alındı:

- Ritmik çalışan izole sıçan kalpleri
- Kalp Atım Hızı (KAH) >210 atım/dk,
- Sol ventrikül basıncı (SVB) >70 mmHg

VIII.E. Amitriptilin doz-yanıt eğrisi çalışmaları

Deneyde kullanılacak amitriptilinin kardiyotoksik konsantrasyonunun bulunması amacıyla doz-yanıt eğrisi çıkarıldı. Doz-yanıt eğrisi çalışmalarında, 20 dakikalık % 5'lik dekstroz infüzyonu ve ardından farklı konsantrasyonlarda amitriptilin (10^{-3} , 10^{-4} , 5.5×10^{-5} , 3×10^{-5} , 10^{-5} M) infüzyonu uygulandı (Tablo 4).

Tablo 4. Amitriptilin doz-yanıt eğrisi protokol şeması

Amitriptilin	15 dk	20 dk	60 dk
Amitriptilin (10^{-3} M) (n=3)	Stabilizasyon	% 5 Dekstroz infüzyonu (0.5 mL/dk)	Amitriptilin infüzyonu (10^{-3} - 10^{-5}) (0.5 mL/dk)
Amitriptilin (10^{-4} M) (n=6)			
Amitriptilin (5.5×10^{-5} M) (n=6)			
Amitriptilin (3×10^{-5} M) (n=4)			
Amitriptilin (10^{-5} M) (n=3)			

VIII. E. 1. Amitriptilin doz-yanıt eğrisi sonuçları

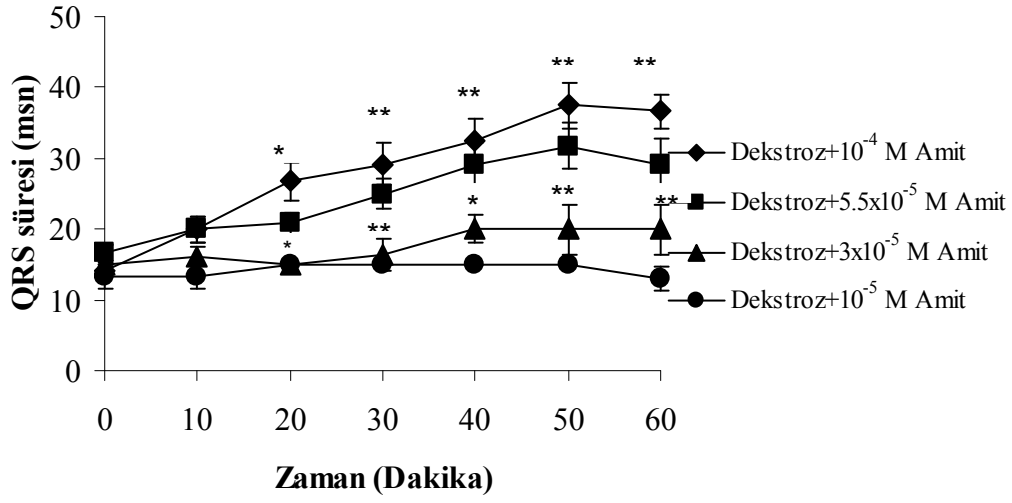
VIII. E. 1. a. % 5 Dekstrozun etkileri:

Yirmi dakika boyunca % 5 dekstroz infüzyonu, ölçülen parametrelerde (SVB, dp/dt_{max} QRS süresi ve KAH) başlangıç değerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değişiklik oluşturmadı ($p > 0.05$, Tablo 5,6,7,8).

VIII. E. 1. b. Amitriptilinin etkileri

Yüksek konsantrasyonda (10^{-3} M) amitriptilin infüzyonu izole sıçan kalplerini 3 dakika içinde öldürdü (n=3). Amitriptilinin 10^{-4} - 10^{-5} M arasındaki konsantrasyonlarda infüzyonu SVB'da konsantrasyondan bağımsız, dp/dt_{max} ve KAH değerlerinde konsantrasyonla ters orantılı düşüş, QRS süresinde ise konsantrasyonla doğru orantılı uzama oluşturdu (Şekil 10, Tablo 5,6,7,8).

QRS süresinde gözlenen uzama, amitriptilin kardiyotoksitesinin göstergesi olarak kabul edildi. Amitriptilin doz-yanıt eğrisi bulgularına göre çalışmamızın ilk bölümünde (birinci protokol), QRS süresini % 150'nin üzerinde uzatan amitriptilin konsantrasyonu olan 10^{-4} M amitriptilin konsantrasyonu, ikinci bölümünde (ikinci protokol) ise QRS süresini % 50-75 oranında uzatan amitriptilin konsantrasyonu olan 5.5×10^{-5} M amitriptilin deney gruplarında infüzyonla verildi.



Şekil 10. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-4} - 10^{-5} M) infüzyonunun QRS süresi üzerine etkisi.

(*), (**), sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.

Tablo 5. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-3} - 10^{-5} M) infüzyonunun SVB üzerine etkisi

	0. dk (başlangıç)	20. dk dekstroz infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
SVB (mmHg)								
Dekstroz+ 10^{-3} M Amit	78.6±3.2	79.5±3.2						
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	76.1±3.8	79.9±5.1	69.8±6.6*	63.4±3.1*	67.1±4.8	66.9±5.6	67.5±7.0	72.2±8.9
Dekstroz+ 5.5×10^{-5} M Amit	87.6±8.1	83.7±8.7	78.9±9.4	76.7±8.8	77.6±7.7	74.9±8.3	74.4±8.1	80.8±6.6
Dekstroz+ 3×10^{-5} M Amit	71.5±2.5	72.1±7.7	69.8±6.9	70.1±5.3	67.4±7.5	73.4±6.4	65.3±9.2	63.9±9.9
Dekstroz+ 10^{-5} M Amit	74.8±4.0	76.7±6.3	73.7±5.3	64.9±7.9	63.1±7.8	60.4±7.1	58.4±7.0	57.5±6.6*

(*), $p < 0.05$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.

Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

Tablo 6. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-3} - 10^{-5} M) infüzyonunun dp/dt_{max} üzerine etkisi

	0. dk (başlangıç)	20. dk dekstroz infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
dp/dt_{max} (mmHg)								
Dekstroz+ 10^{-3} M Amit	1670.0±110.4	1664.0±76.8						
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	1544.0±80.9	1624.0±123.7	1256.0±109.6*	929.9±90.2**	901.4±95.8**	868.3±107.6**	823.6±123.7**	843.3±119.1**
Dekstroz+ 5.5×10^{-5} M Amit	1569.0±223.4	1554.0±229.2	1354.0±187.2	1249.0±147.9*	1203.0±117.2*	1127.0±133.7*	1064.0±138.6**	1136.0±129.8
Dekstroz+ 3×10^{-5} M Amit	1290.0±89.6	1270.0±174.8	1144.0±191.4	1105.0±185.2	1057.0±234.2	1096.0±230.0	964.3±236.7	934.8±258.7
Dekstroz+ 10^{-5} M Amit	1305.0±143.2	1401.0±173.7	1390.0±169.7	1229.0±218.8	1208.0±218.8	1171.0±194.0	1130.0±187.7	1130.0±187.3

(*), (**), sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.

Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

Tablo 7. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-3} - 10^{-5} M) infüzyonunun QRS süresi üzerine etkisi

	0. dk (başlangıç)	20. dk dekstroz infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
QRS süresi (msn)								
Dekstroz+ 10^{-3} M Amit	15.0±0.0	15±0						
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	14.1±0.8	16±0.2	20.0±1.8	26.7±2.8*	29.2±3.0**	32.5±3.0**	37.5±3.3**	36.7±2.4**
Dekstroz+ 5.5×10^{-5} M Amit	16.7±1.1	18±0.1	20.0±1.8	20.8±1.5*	25.0±2.2**	29.1±3.2*	31.7±3.3**	29.2±3.9**
Dekstroz+ 3×10^{-5} M Amit	15.0±0.2	14±0.1	16.3±1.2	15.0±2.0	16.3±2.3	20.0±3.5	20.0±3.5	20.0±3.5
Dekstroz+ 10^{-5} M Amit	13.3±1.7	13±0.2	13.3±1.7	15.0±0.0	15.0±0.0	15.0±0.0	15.0±0.0	13.0±1.7

(*), (**), sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$ başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

Tablo 8. % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin (10^{-3} - 10^{-5} M) infüzyonunun KAH üzerine etkisi

	0. dk (başlangıç)	20. dk dekstroz infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
Kalp Atım Hızı (atım/dk)								
Dekstroz+ 10^{-3} M Amit	240.0±0.0	240.0±0						
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	255.0±10.3	235.0±9.2	230.0±12.7	215.0±27.3	130.0±12.7***	130.0±16.7***	125.0±22.5**	125.0±22.5**
Dekstroz+ 5.5×10^{-5} M Amit	245.0±12.0	235.0±9.2	215.0±25.0	200.0±24.1*	180.0±26.8	170.0±24.1*	165.0±25.4*	152.5±29.6*
Dekstroz+ 3×10^{-5} M Amit	240.0±12.3	217.5±7.5	195.0±15.0	187.5±22.5	187.5±22.5	172.5±28.4	172.5±28.4	187.5±25.6
Dekstroz+ 10^{-5} M Amit	240.0±0.0	230.0±10.0	240.0±0.0	240.0±0.0	250.0±10.0	260.0±10.0	270.0±17.3	280.0±26.5

(*), (**), (***) , sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

VII. F. 1. 1. Deney protokolü

DPCPX (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} M; n=5, 6 ve 6; sırasıyla) ya da CSC (10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} M; n=7, 6 ve 6; sırasıyla) infüzyonlarından sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin 0.5 mL/dk hızında infüzyonla verildi. Deney boyunca SVB, dp/dt_{max} , QRS süresi ve KAH kaydedildi (Tablo 9).

VII. F. 2. 2. Deney protokolü

DPCPX (10^{-4} M, n=6) ya da CSC (10^{-5} M; n=8) infüzyonlarından sonra 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin 0.5 mL/dk hızında infüzyonla verildi. Deney boyunca SVB, dp/dt_{max} , QRS süresi ve KAH kaydedildi (Tablo 9).

Tablo 9. Deney protokolleri (1. ve 2. deney protokolü)

1. Deney Protokolü			
DPCPX	15 dk	20 dk	60 dk
DPCPX (10^{-4} M) (n=5)	Stabilizasyon	DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) infüzyonu (0.5 mL/dk)	Amitriptilin infüzyonu (10^{-4} M) (0.5 mL/dk)
DPCPX (10^{-5} M) (n=6)			
DPCPX (10^{-6} M) (n=6)			
CSC			
CSC (10^{-4} M) (n=7)	Stabilizasyon	CSC (10^{-4} - 10^{-6} M) infüzyonu (0.5 mL/dk)	
CSC (10^{-5} M) (n=6)			
CSC (10^{-6} M) (n=6)			
2. Deney Protokolü			
DPCPX ve CSC	15 dk	20 dk	60 dk
DPCPX (10^{-4} M) (n=6)	Stabilizasyon	DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) infüzyonu (0.5 mL/dk)	Amitriptilin infüzyonu (5.5×10^{-5} M) (0.5 mL/min)
CSC (10^{-5} M) (n=8)			

VIII. G. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, verilerin % yanıt değerleri karşılaştırılarak yapıldı. Grup içi karşılaştırmada Student'ın t testinin eşler arası farkın anlamlılık testi (paired t-test), gruplar arasındaki farkın değerlendirilmesinde varyans analizi (ANOVA) ve onu izleyen Tukey-Kramer oklu karşılaştırma testleri kullanıldı. Tüm veriler ortalama \pm standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi. Çalışmamızda $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IX. BULGULAR

IX. A. 1. Denev Protokolü

Yirmi dakikalık 10^{-4} M CSC infüzyonu SVB’da başlangıç değerine göre anlamlı oranda artma (105.1 ± 5.2 mmHg, $p < 0.05$), dp/dt_{max} değerinde anlamlı oranda baskılanma (696.3 ± 131.1 , $p < 0.001$), QRS süresinde anlamlı oranda uzama (17 ± 0.2 msn, $p < 0.05$) ve KAH’nda anlamlı oranda baskılanma (244.3 ± 10.2 atım/dk, $p < 0.05$) oluşturdu. Bu konsantrasyonda (10^{-4} M CSC) infüzyonun kalp üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu saptandığı için verileri değerlendirilmedi (Tablo 10).

DPCPX (10^{-4} , 10^{-5} ve 10^{-6} M) ya da CSC (10^{-5} , 10^{-6} M)’nin 20 dakikalık infüzyonu SVB, dp/dt_{max} , QRS süresi ve KAH’nı başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değiştirmedir (Tablo 11-18).

Tablo 10. CSC (10^{-4} M) infüzyonu başlangıç ve sonrası SVB, dp/dt_{max} , QRS süresi ve KAH değerleri

	0. dakika (başlangıç)	20. dakika (infüzyon)
SVB (mmHg)		
CSC 10^{-4} M + 10^{-4} M Amitriptilin	83.8 \pm 3.2	105.1 \pm 5.2*
dp/dt_{max} (mmHg)		
CSC 10^{-4} M + 10^{-4} M Amitriptilin	1694 \pm 83	696.3 \pm 131.1***
QRS süresi (msn)		
CSC 10^{-4} M + 10^{-4} M Amitriptilin	14 \pm 0.09	17 \pm 0.2*
Kalp atım hızı (atım/dk)		
CSC 10^{-4} M + 10^{-4} M Amitriptilin	278.6 \pm 8.6	244.3 \pm 10.2*

(*), (***) , sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor. Değerler ortalama \pm standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

IX. A. 1. DPCPX infüzyonu (10^{-4} - 10^{-6} M) sonrası amitriptilin (10^{-4} M) infüzyonunun SVB üzerine etkisi

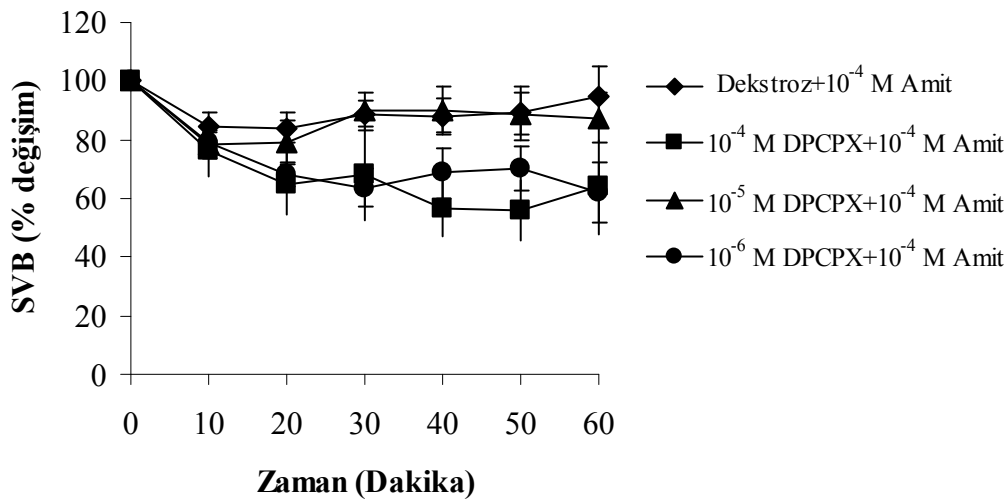
DPCPX (10^{-4} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, SVB başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 65.1 ± 10.4 , 20. dk; % 68.4 ± 15.8 , 30. dk; % 56.3 ± 9.5 , 40. dk; % 55.9 ± 10.1 , 50. dk , $p < 0.05$, Tablo 11).

DPCPX (10^{-5} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta SVB başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 78.3 ± 4.6 , 10. dk, $p < 0.01$; % 79.1 ± 7.3 , 20. dk, $p < 0.05$, Tablo 11).

DPCPX (10^{-6} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta SVB başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, %

79.3±3.1, 10. dk, p<0.01; % 68.0±4.1, 20. dk, p<0.001; % 63.5±6.4, 30. dk, p<0.01; % 68.6±8.5, 40. dk, p<0.05; % 70.3±7.3; 50.dk, p<0.01; % 62.2±10.4, 60. dk, p<0.05 (Tablo 11).

Yirmi dakikalık DPCPX infüzyonu ve % 5 dekstrozu infüzyonundan sonra 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan tüm gruplar arasında SVB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p>0.05$, Şekil 11).



Şekil 11. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstrozu infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) SVB üzerine etkisi.

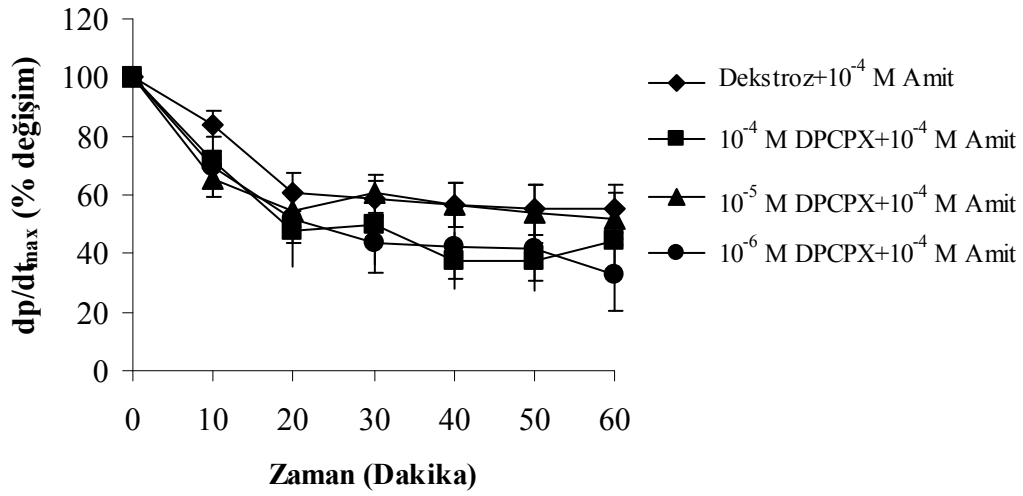
IX. A. 2. DPCPX infüzyonu (10^{-4} - 10^{-6} M) sonrası amitriptilin (10^{-4} M) infüzyonunun dp/dt_{max} üzerine etkisi

DPCPX (10^{-4} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin uygulanan grupta, dp/dt_{max} başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 48.0±12.7, 20. dk, p<0.05; % 49.8±13.5, 30. dk, p<0.05; % 37.4±9.5, 40. dk, p<0.01; % 37.4±9.8, 50. dk, p<0.01; % 44.6±11.1, 60. dk, p<0.01, Tablo 12).

DPCPX (10^{-5} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, dp/dt_{max} başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 65.6±6.4, 10. dk, p<0.01; % 54.8±6.0, 20. dk, p<0.001; % 60.4±6.5, 30. dk, p<0.01; % 56.8±7.6, 40. dk, p<0.01; % 53.6±10.1, 50. dk, p<0.01; % 51.8±8.9, 60. dk, p<0.01, Tablo 12).

DPCPX (10^{-6} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta dp/dt_{max} başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 69.4 ± 5.6 , 10. dk ; % 51.7 ± 8.1 , 20. dk; % 43.3 ± 10.1 , 30. dk; % 42.4 ± 10.7 , 40. dk; % 41.5 ± 10.6 , 50. dk; % 32.6 ± 12.3 , 60. dk; $p < 0.01$, Tablo 12).

Yirmi dakikalık DPCPX infüzyonu ve % 5 dekstroz infüzyonundan sonra 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan tüm gruplar arasında dp/dt_{max} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Şekil 12).



Şekil 12. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi.

Tablo 11. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) SVB üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk DPCPX infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
SVB (mmHg)								
10^{-4} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	84.3±3.3	75.3±11.8	63.7±6.2	53.7±7.1*	56.4±12.1*	46.8±7.5*	46.7±8.2*	52.9±12.5
10^{-5} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	74.9±2.9	76.4±4.3	58.6±3.6**	58.9±5.2*	68.0±6.1	67.7±6.6	66.8±6.0	65.7±7.0
10^{-6} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	80.6±7.2	82.5±7.6	64.2±6.7**	54.8±3.8***	50.3±4.9**	54.3±6.1*	56.5±6.1**	49.9±8.5*
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	76.1±3.8	79.9±5.1	69.8±6.6	63.4±3.1*	67.1±4.8	66.9±5.6	67.5±7.0	72.2±8.9

(*), (**), (***), sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

Tablo 12. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk DPCPX infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
dp/dt_{max} (mmHg)								
10^{-4} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	1639.0±160.4	1445±281.8	1101.0±73.8	710.0±134.6*	747.0±170.6*	558.4±95.3**	565.8±99.6**	678.8±139.8**
10^{-5} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	1431.0±93.4	1414±143.2	921.6±80.1**	760.3±49.6***	853.9±100.4**	795.9±96.8**	748.2±137.2**	721.5±115.8**
10^{-6} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	1478.0±156.8	1587±188.1	1014.0±110.1**	746.6±117.1**	626.8±143.4**	629.7±154.0**	603.7±154.4**	473.2±184.1**
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	1544.0±80.9	1624.0±123.7	1256.0±109.6*	929.9±90.2**	901.4±95.8**	868.3±107.6**	823.6±123.7**	843.3±119.1**

(*), (**), (***), sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

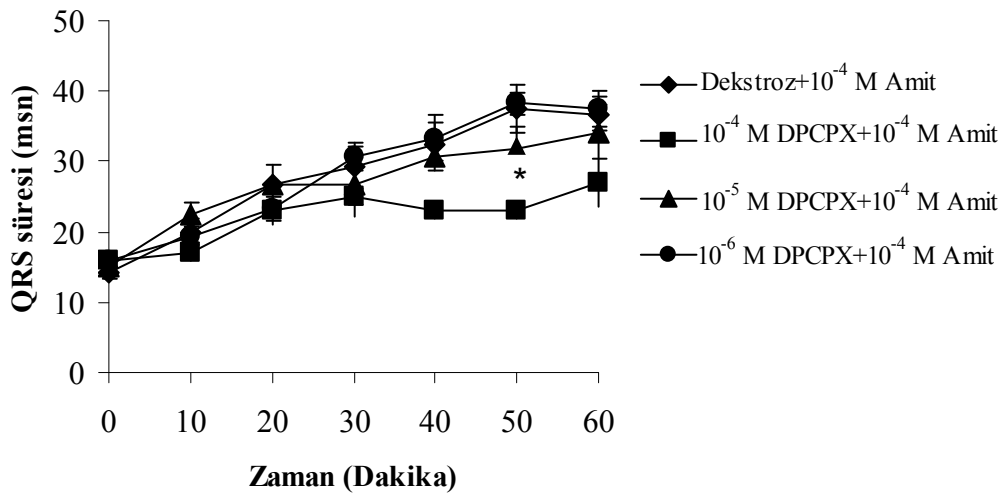
IX. A. 3. DPCPX infüzyonu (10^{-4} - 10^{-6} M) sonrası amitriptilin (10^{-4} M) infüzyonunun QRS süresi üzerine etkisi.

DPCPX (10^{-4} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta , QRS süresi başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde uzadı (sırasıyla, % 146.7 ± 13.3 , 40. dk, $p<0.05$; % 146.7 ± 13.3 , 50. dk, $p<0.05$, Tablo 13).

DPCPX (10^{-5} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta QRS süresi başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde uzadı (sırasıyla, % 150.0 ± 11.4 , 10. dk, $p<0.01$; % 177.8 ± 28.1 , 20. dk, $p<0.05$; % 177.8 ± 18.6 , 30. dk, $p<0.01$; % 205.6 ± 20.0 , 40. dk, $p<0.01$; % 211.1 ± 22.2 , 50. dk, $p<0.01$; % 227.8 ± 26.4 , 60. dk, $p<0.01$, Tablo 13).

DPCPX (10^{-6} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, QRS süresi başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde uzadı (sırasıyla, % 122.2 ± 7.0 , 10. dk $p<0.05$; % 147.2 ± 6.7 , 20. dk, $p<0.001$; % 197.2 ± 16.3 , 30. dk, $p<0.01$; % 212.5 ± 23.4 , 40. dk, $p<0.01$; % 244.5 ± 14.1 , 50. dk, $p<0.001$; % 237.5 ± 13.6 , 60. dk, $p<0.001$, Tablo 13).

Yirmi dakikalık 10^{-4} M DPCPX infüzyonu sonrası 60 dakika boyunca amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, kontrol (10^{-4} M Amitriptilin) grubuna göre 50. dakikada QRS süresi anlamlı ölçüde kısaldı (% 146.7 ± 13.3 10^{-4} M DPCPX infüzyonu, % 275.0 ± 40.3 kontrol , 95 % CI 22.7-233.9, $p<0.05$, Şekil 13).



Şekil 13. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) QRS süresi üzerine etkisi.

(*), $p<0.05$, % 5 dekstroz sonrası amitriptilin infüzyonuna (10^{-4} M) göre anlamlılığı gösteriyor.

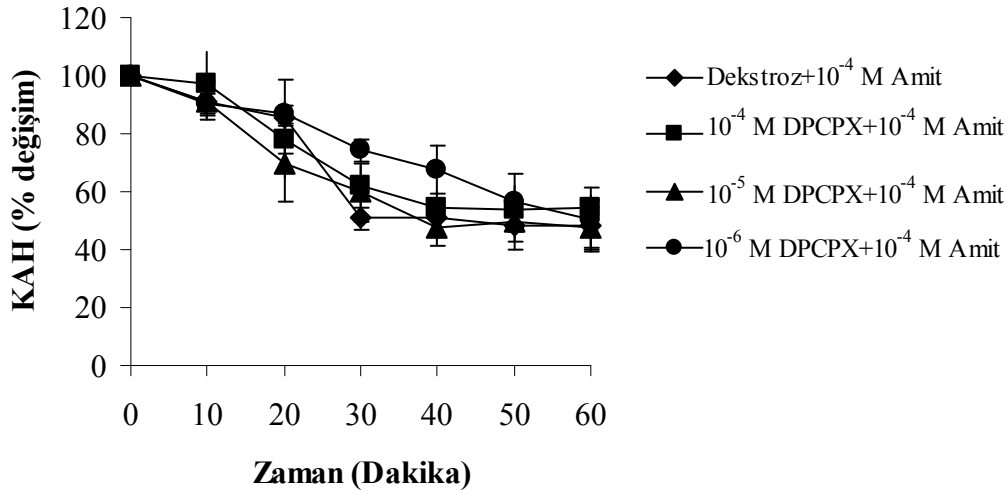
IX. A. 4. DPCPX infüzyonu (10^{-4} - 10^{-6} M) sonrası amitriptilin (10^{-4} M) infüzyonunun KAH üzerine etkisi

DPCPX (10^{-4} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, KAH başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 61.9 ± 7.2 , 30. dk, $p < 0.01$; % 54.2 ± 5.7 , 40. dk, $p < 0.01$; % 53.8 ± 8.5 , 50. dk, $p < 0.01$; % 54.2 ± 4.1 , 60. dk, $p < 0.001$, Tablo 14).

DPCPX (10^{-5} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, KAH başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 59.9 ± 9.9 , 30. dk, $p < 0.01$; % 47.8 ± 6.1 , 40. dk, $p < 0.001$; % 49.4 ± 6.4 , 50. dk, $p < 0.001$; % 47.4 ± 6.8 , 60. dk, $p < 0.001$, Tablo 14).

DPCPX (10^{-6} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, KAH başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 90.5 ± 3.4 , 10. dk, $p < 0.05$; % 86.6 ± 3.4 , 20. dk, $p < 0.05$; % 74.3 ± 3.8 , 30. dk, $p < 0.01$; % 67.6 ± 8.4 , 40. dk, $p < 0.05$; % 56.3 ± 9.9 , 50. dk, $p < 0.01$; % 50.5 ± 10.9 , 60. dk, $p < 0.01$, Tablo 14).

Yirmi dakikalık DPCPX infüzyonu ve % 5 dekstroz infüzyonundan sonra 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan tüm gruplar arasında KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Şekil 14).



Şekil 14. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) KAH üzerine etkisi

Tablo 13. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) QRS süresi üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk DPCPX infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
QRS süresi (msn)								
10^{-4} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	16.0±1.0	18±0.1	17.0±1.2	23.0±2.0	25.0±2.7	23.0±1.2*	23.0±1.2*	27.0±3.4
10^{-5} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	15.0±0.0	16±0.08	22.5±1.7**	26.7±4.0*	26.7±2.8**	30.8±3.0**	31.7±3.3**	34.2±3.9**
10^{-6} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	15.8±0.8	17±0.1	19.2±0.8*	23.3±1.6***	30.8±2.0**	33.3±3.3**	38.3±1.7***	37.5±2.5***
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	14.1±0.8	16±0.2	20.0±1.8	26.7±2.8*	29.2±3.0**	32.5±3.0**	37.5±3.3**	36.7±2.4**

(*), (**), (***) , sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

Tablo 14. DPCPX (10^{-4} - 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) KAH üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk DPCPX infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
Kalp Atım Hızı (atım/dk)								
10^{-4} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	246.0±11.2	270±13.4	234.0±17.5	186.0±24.0	150.0±13.4**	132.0±12.0**	131.0±19.4**	132.0±7.3***
10^{-5} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	265.0±9.2	260±6.3	240.0±10.9	180.0±28.9	155.0±22.5**	125.0±14.3***	130.0±16.7***	125.0±18.0***
10^{-6} M DPCPX+ 10^{-4} M Amit	255.0±6.7	245±5.0	230.0±6.3*	220.0±6.3*	190.0±12.7**	172.5±22.5*	145.0±28.4**	130.0±30.7**
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	255.0±10.3	235.0±9.2	230.0±12.7	215.0±27.3	130.0±12.7***	130.0±16.7***	125.0±22.5**	125.0±22.5**

(*), (**), (***) , sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

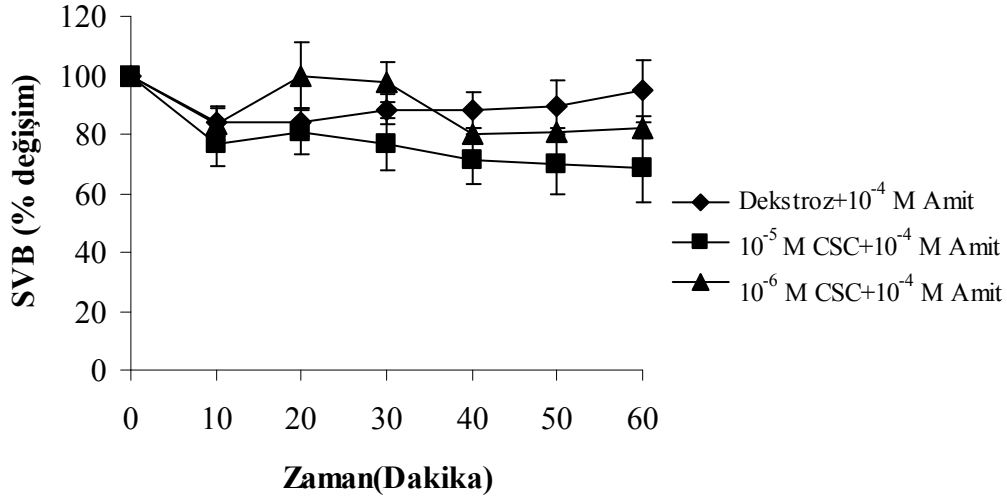
Yirmi dakika boyunca (10^{-4} M) CSC infüzyonu uygulanan izole sıçan kalplerinde, ölçülen tüm değerlerde, başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlendiğinden bu gruptaki sıçan kalplerine amitriptilin infüzyonu uygulanarak deney gruplarına dahil edilmedi (Tablo 10).

CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) infüzyonu ardından 10^{-4} M amitriptilin infüze edilen deney gruplarında üç sıçan kalbi asistoliye uğradı.

IX. B. 1. CSC infüzyonu (10^{-5} ve 10^{-6} M) sonrası amitriptilin (10^{-4} M) infüzyonunun SVB üzerine etkisi

CSC (10^{-6} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, SVB başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 80.1 ± 2.1 , 40. dk, $p < 0.05$; % 80.8 ± 1.5 , 50. dk, $p < 0.01$; % 82.3 ± 3.9 , 60. dk, $p < 0.05$, Tablo 15).

Yirmi dakikalık CSC infüzyonu ve % 5 dekstrozu infüzyonundan sonra 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan tüm gruplar arasında SVB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Şekil 15).

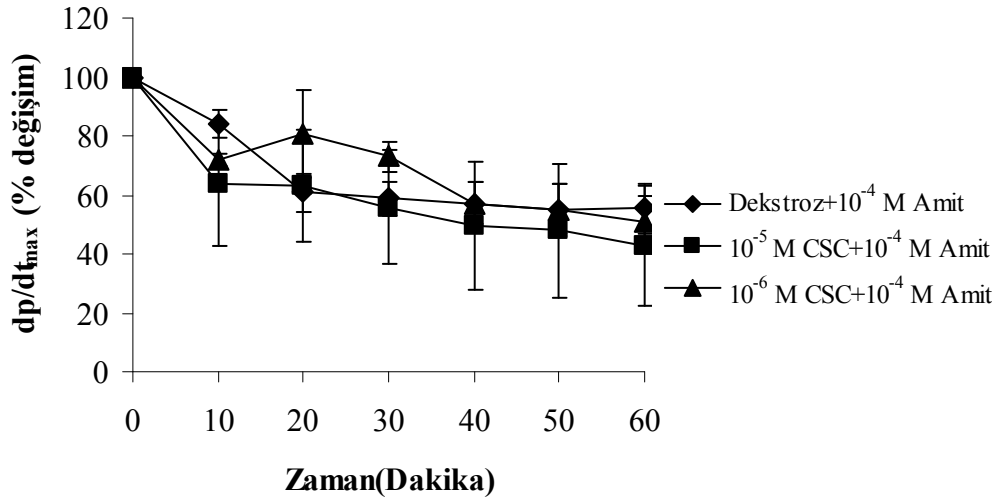


Şekil 15. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) SVB üzerine etkisi

IX. B. 2. CSC infüzyonu (10^{-5} ve 10^{-6} M) sonrası amitriptilin (10^{-4} M) infüzyonunun dp/dt_{max} üzerine etkisi

CSC (10^{-6} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, dp/dt_{max} başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 71.9 ± 1.9 , 10. dk, $p < 0.01$; % 73.0 ± 5.2 , 30. dk, $p < 0.05$; % 57.2 ± 7.2 , 40. dk, $p < 0.05$; % 54.9 ± 8.6 , 50. dk, $p < 0.05$; % 50.9 ± 8.7 , 60. dk, $p < 0.05$, Tablo 16).

Yirmi dakikalık CSC infüzyonu ve % 5 dekstrozu infüzyonundan sonra 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu yapılan tüm gruplar arasında dp/dt_{max} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Şekil 16).



Şekil 16. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstrozu infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi.

Tablo 15. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstrozu infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) SVB üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk CSC infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
SVB (mmHg)								
10^{-5} M CSC+ 10^{-4} M Amit	90.6±6.4	95.9±8.4	70.2±10.9	74.0±11.9	70.3±12.6	65.9±12.1	64.7±13.6	63.4±13.9
10^{-6} M CSC+ 10^{-4} M Amit	91.0±1.7	102.8±4.8	75.6±3.2	91.1±11.3	88.5±5.6	72.8±1.5*	73.6±2.7**	75.0±4.6*
Dekstrozu+ 10^{-4} M Amit	76.1±3.8	79.9±5.1	69.8±6.6	63.4±3.1*	67.1±4.8	66.9±5.6	67.5±7.0	72.2±8.9

(*), (**), sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

Tablo 16. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstrozu infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M Amitriptilin) dp/dt_{max} üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk CSC infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
dp/dt_{max} (mmHg)								
10^{-5} M CSC+ 10^{-4} M Amit	1508.0±298.1	1772±252.1	895.9±338.4	904.8±328.1	802.9±340.7	698.9±369.9	676.5±394.8	610.7±359.0
10^{-6} M CSC+ 10^{-4} M Amit	1778.0±153.8	2022±54.2	1274.0±79.2**	1440.0±278.7	1314.0±209.6*	1027.0±179.8*	991.5±209.6*	927.4±229.3*
Dekstrozu+ 10^{-4} M Amit	1544.0±80.9	1624.0±123.7	1256.0±109.6*	929.9±90.2**	901.4±95.8**	868.3±107.6**	823.6±123.7**	843.3±119.1**

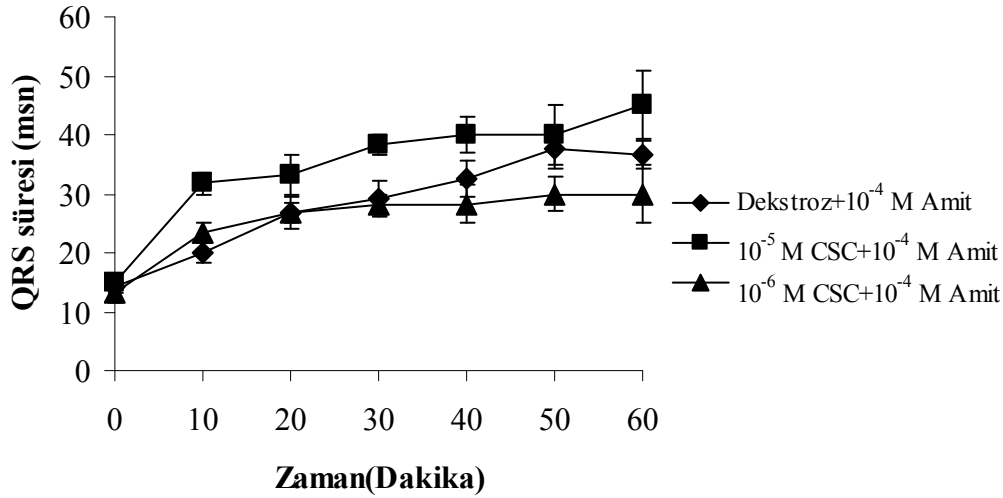
(*), (**), sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$ başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

IX. B. 3. CSC infüzyonu (10^{-5} ve 10^{-6} M) sonrası amitriptilin (10^{-4} M) infüzyonunun QRS süresi üzerine etkisi

CSC (10^{-5} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, QRS süresi başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde uzadı (sırasıyla, % 211.1 ± 11.1 , 10. dk, $p < 0.01$; % 222.2 ± 22.2 , 20. dk, $p < 0.05$; % 255.6 ± 11.1 , 30. dk, $p < 0.01$; % 266.7 ± 19.3 , 40. dk, $p < 0.05$, Tablo 17).

CSC (10^{-6} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, QRS süresi başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde uzadı (sırasıyla, % 177.8 ± 11.1 , 20. dk, $p < 0.05$; % 177.8 ± 11.1 , 30. dk, $p < 0.05$; % 211.1 ± 22.2 , 40. dk, $p < 0.05$; % 200.0 ± 19.2 , 50. dk, $p < 0.05$, Tablo 17).

Yirmi dakikalık CSC infüzyonu ve % 5 dekstrozu infüzyonundan sonra 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan tüm gruplar arasında QRS süresi değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Şekil 17).

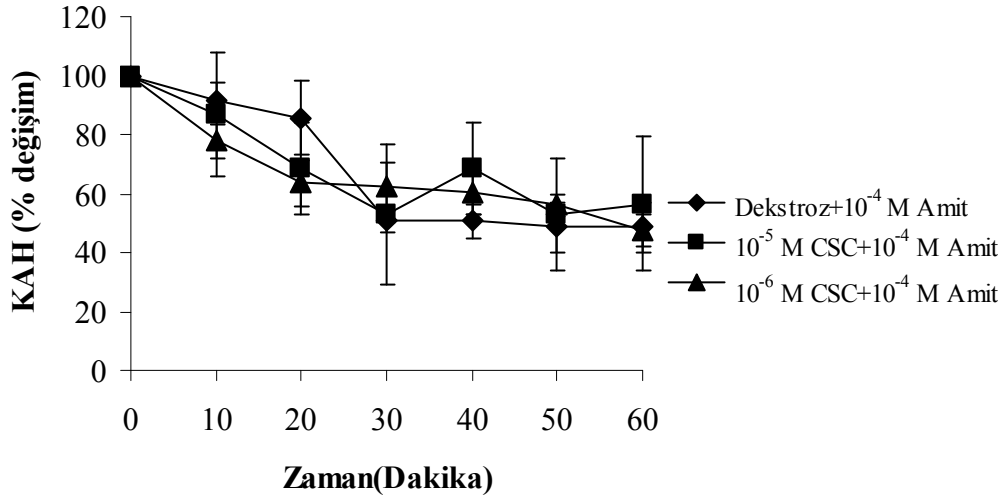


Şekil 17. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) QRS süresi üzerine etkisi

IX. B. 4. CSC infüzyonu (10^{-5} ve 10^{-6} M) sonrası amitriptilin (10^{-4} M) infüzyonunun KAH üzerine etkisi

CSC (10^{-6} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, KAH başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla 63.4 ± 8.0 , 20. dk, $p < 0.05$; % 62.6 ± 8.1 , 30. dk, $p < 0.05$; % 60.2 ± 7.6 , 40. dk, $p < 0.05$; % 56.0 ± 3.6 , 50. dk, $p < 0.01$; % 47.7 ± 5.4 , 60. dk, $p < 0.05$, Tablo 18).

Yirmi dakikalık CSC infüzyonu ve % 5 dekstroz infüzyonundan sonra 10^{-4} M amitriptilin infüzyonu uygulanan tüm gruplar arasında KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Şekil 18).



Şekil 18. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) KAH üzerine etkisi

Tablo 17. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) QRS süresi üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk CSC infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
QRS süresi (msn)								
10^{-5} M CSC+ 10^{-4} M Amit	15.0±0.0	17±0.1	31.7±1.7**	33.3±3.3*	38.3±1.7**	40.0±2.9*	40.0±5.0*	45.0±5.7*
10^{-6} M CSC+ 10^{-4} M Amit	13.3±1.7	15±0.1	23.3±1.7	26.7±1.7*	28.3±1.7*	28.3±3.3*	30.0±2.9*	30.0±5.0
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	14.1±0.8	16±0.2	20.0±1.8	26.7±2.8*	29.2±3.0**	32.5±3.0**	37.5±3.3**	36.7±2.4**

(*), (**), sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

Tablo 18. CSC (10^{-5} ve 10^{-6} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (10^{-4} M) KAH üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk CSC infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
Kalp Atım Hızı (atım/dk)								
10^{-5} M CSC+ 10^{-4} M Amit	220.0±50.0	245±28.4	210.0±79.4	160.0±60.8	130.0±72.1	160.0±60.8	130.0±60.8	140.0±70.0
10^{-6} M CSC+ 10^{-4} M Amit	270.0±17.3	245±9.2	210.0±17.3	170.0±20.0*	170.0±26.5*	160.0±10.0*	150.0±0.0**	120±17.3*
Dekstroz+ 10^{-4} M Amit	255.0±10.3	235.0±9.2	230.0±12.7	215.0±27.3	130.0±12.7***	130.0±16.7***	125.0±22.5**	125.0±22.5**

(*), (**), (***), sırasıyla, $p<0.05$, $p<0.01$, $p<0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

IX. C. 2. Deney Protokolü

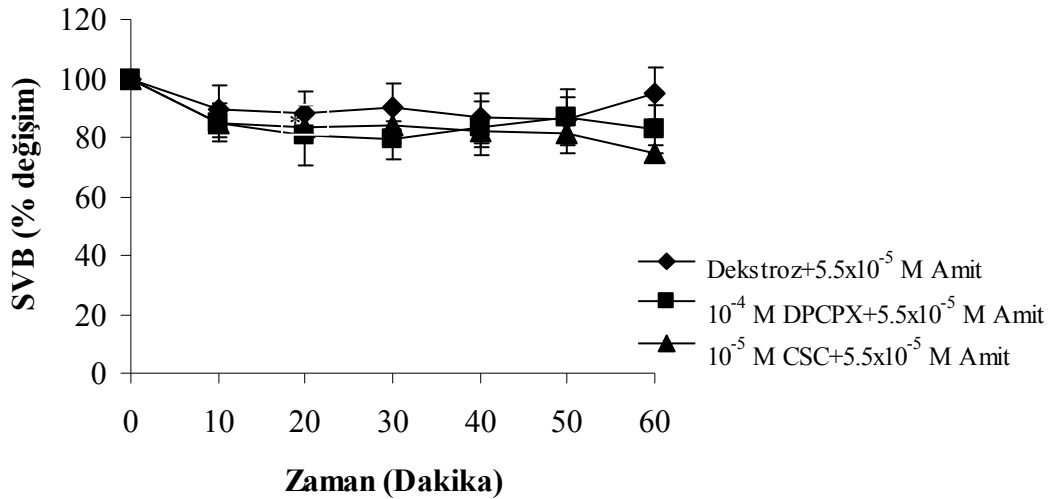
DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M)'nin 20 dakikalık infüzyonu SVB, dp/dt_{max} , QRS süresi ve KAH'nı başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde değıştirmede ($p>0.05$, Tablo 19,20,21,22).

IX. C. 1. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC infüzyonu (10^{-5} M) sonrası amitriptilin (5.5×10^{-5} M) infüzyonunun SVB üzerine etkisi

DPCPX (10^{-4} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, SVB başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (% 79.1 ± 6.6 , 30. dk, $p<0.05$, Tablo 19).

CSC (10^{-5} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, SVB başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 84.7 ± 4.9 , 10. dk, $p<0.05$; % 83.4 ± 4.3 , 20. dk, $p<0.01$; % 84.1 ± 5.8 , 30. dk, $p<0.05$; % 82.1 ± 5.2 , 40. dk, $p<0.05$; % 81.4 ± 6.9 , 50. dk, $p<0.05$; % 74.6 ± 2.9 , 60. dk, $p<0.001$, Tablo 19).

Yirmi dakikalık DPCPX ya da CSC infüzyonu ve % 5 dekstrozu infüzyonundan sonra 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu yapılan tüm gruplar arasında SVB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p>0.05$, Şekil 19).



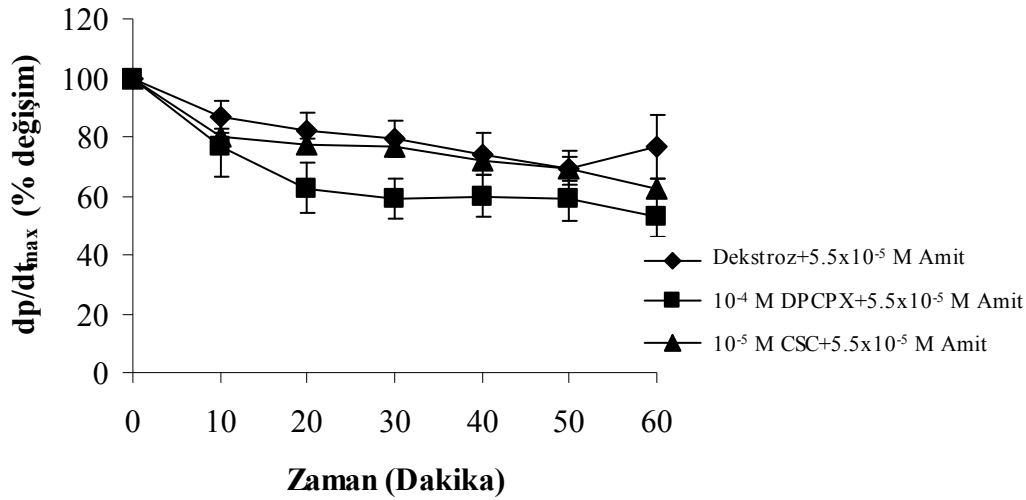
Şekil 19. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstrozu infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) SVB üzerine etkisi

IX. C. 2. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC infüzyonu (10^{-5} M) sonrası amitriptilin (5.5×10^{-5} M) infüzyonunun dp/dt_{max} üzerine etkisi

DPCPX (10^{-4} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, dp/dt_{max} başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 62.7 ± 8.4 , 20. dk, $p < 0.01$; % 58.9 ± 6.9 , 30. dk, $p < 0.01$; % 60.0 ± 7.4 , 40. dk, $p < 0.01$; % 58.9 ± 7.4 , 50. dk, $p < 0.01$; % 53.2 ± 6.9 , 60. dk, $p < 0.01$, Tablo 20).

CSC (10^{-5} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, dp/dt_{max} başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 80.2 ± 2.7 , 10. dk $p < 0.001$; % 77.0 ± 2.3 , 20. dk, $p < 0.001$; % 76.7 ± 3.2 , 30. dk, $p < 0.001$; % 71.9 ± 2.8 , 40. dk, $p < 0.001$; % 68.9 ± 4.1 , 50. dk, $p < 0.001$; % 62.7 ± 2.9 , 60. dk, $p < 0.001$, Tablo 20).

Yirmi dakikalık DPCPX ya da CSC infüzyonu ve % 5 dekstroz infüzyonundan sonra 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu uygulanan tüm gruplar arasında dp/dt_{max} değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Şekil 20).



Şekil 20. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi

Tablo 19.DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) SVB üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk DPCPX ya da CSC infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
SVB (mmHg)								
10^{-4} M DPCPX + 5.5×10^{-5} M Amit	75.8±2.7	64.6±2.9	63.8±3.9	60.6±7.0	59.8±4.9*	62.7±6.2	65.8±8.1	62.9±6.8
10^{-5} M CSC + 5.5×10^{-5} M Amit	90.0±6.8	92.2±6.8	76.4±7.1*	74.5±5.4**	75.0±6.1*	73.4±5.9*	71.8±5.5*	66.4±3.9***
Dekstroz+ 5.5×10^{-5} M Amit	87.6±8.1	83.7±8.7	78.9±9.4	76.7±8.8	77.6±7.7	74.9±8.3	74.4±8.1	80.8±6.6

(*), (**), (***) , sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

Tablo 20. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) dp/dt_{max} üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk DPCPX ya da CSC infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
dp/dt_{max} (mmHg)								
10^{-4} M DPCPX + 5.5×10^{-5} M Amit	1362.0±119.9	1231±107.3	1035.0±144.0	878.5±158.6**	824.2±146.6**	830.0±137.2**	836.5±179.1**	750.2±153.4**
10^{-5} M CSC + 5.5×10^{-5} M Amit	1668.0±157.1	1759±152.9	1211.0±198.6***	1273.0±98.5***	1264.0±96.4***	1183.0±84.7***	1120.0±67.7***	1018.0±50.6***
Dekstroz+ 5.5×10^{-5} M Amit	1569.0±223.4	1554±229.2	1354.0±187.2	1249.0±147.9*	1203.0±117.2*	1127.0±133.7*	1064.0±138.6**	1136.0±129.8

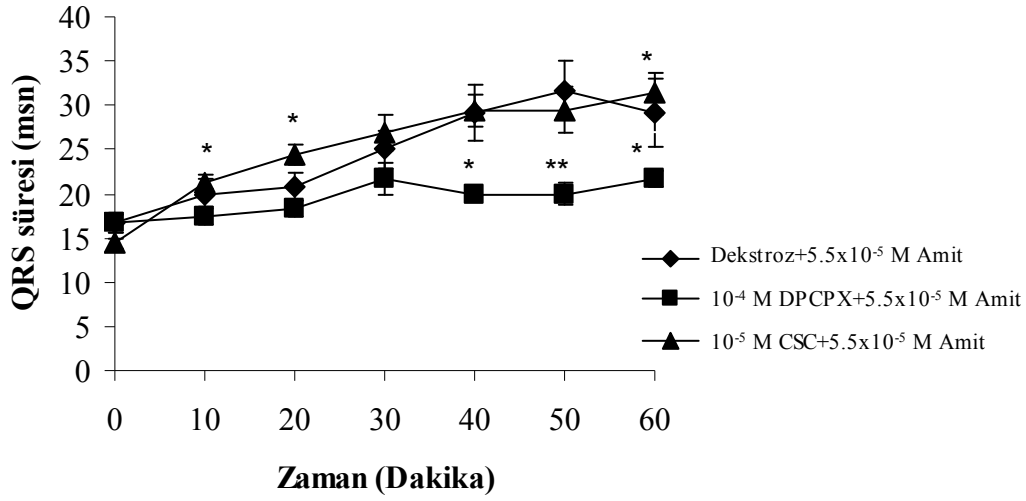
(*), (**), (***) , sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

IX. C. 3. DPCP X (10^{-4} M) ya da CSC infüzyonu (10^{-5} M) sonrası amitriptilin (5.5×10^{-5} M) infüzyonunun QRS Süresi üzerine etkisi

DPCPX (10^{-4} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, QRS süresi başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde uzadı (sırasıyla, % 130.5 ± 6.7 , 30. dk, $p < 0.01$; % 122.7 ± 7.0 , 40. dk, $p < 0.05$; % 120.8 ± 6.7 , 50. dk, $p < 0.05$; % 120.8 ± 6.7 , 60. dk, $p < 0.01$, Tablo 21).

CSC (10^{-5} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, QRS süresi başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde uzadı (sırasıyla, % 150.2 ± 8.9 , 10. dk, $p < 0.001$; % 185.4 ± 20.8 , 20. dk, $p < 0.01$; % 187.5 ± 12.5 , 30. dk, $p < 0.001$; % 204.2 ± 7.5 , 40. dk, $p < 0.001$; % 206.3 ± 17.8 , 50. dk, $p < 0.001$; % 218.8 ± 14.6 , 60. dk, $p < 0.001$, Tablo 21).

Yirmi dakikalık 10^{-4} M DPCPX infüzyonunu takiben 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu QRS süresini kontrol grubuna göre 40. (% 122.2 ± 7.0 , 95 % CI 5.0-103.3, $p < 0.05$), 50. (% 120.8 ± 6.7 , 95 % CI 26-112.9, $p < 0.01$) ve 60. dakikalarda % 120.8 ± 6.7 , 95 % CI 15.1-87.7, $p < 0.05$) anlamlı oranda kısaltırken; 20 dakikalık 10^{-5} M CSC infüzyonunu takiben 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu QRS süresini kontrol grubuna göre 20. (% 185.4 ± 20.8 , 95 % CI 2.9-115.1, $p < 0.05$), 30. (% 187.5 ± 12.5 , 95 % CI 7.6-78.9, $p < 0.05$) ve 60. dakikalarda (% 218.8 ± 14.6 , 95 % CI 0.3-92.8, $p < 0.05$) anlamlı oranda uzattı (Şekil 21).



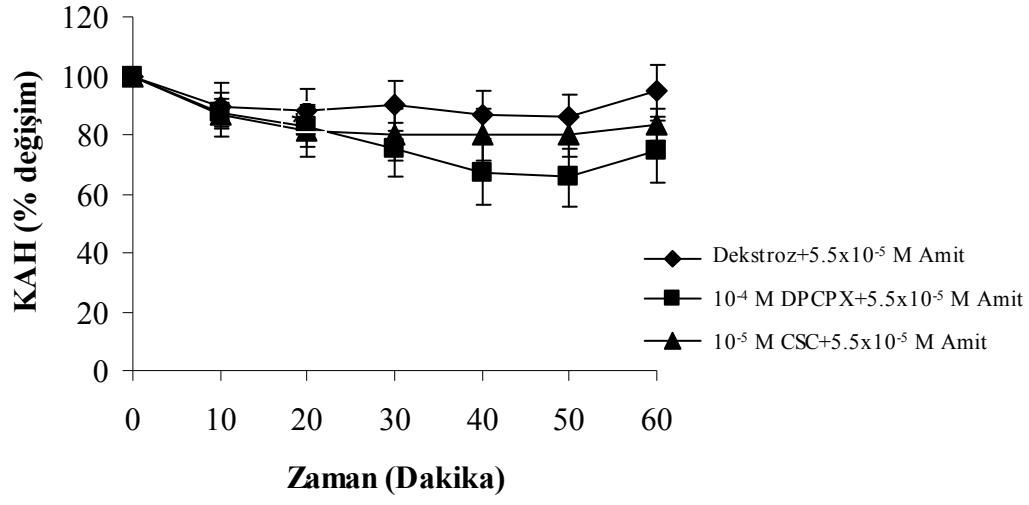
Şekil 21. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) QRS süresi üzerine etkisi (*), (**), sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, % 5 dekstroz sonrası amitriptilin infüzyonuna göre anlamlılığı gösteriyor.

IX. C. 4. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC infüzyonu (10^{-5} M) sonrası amitriptilin (5.5×10^{-5} M) infüzyonunun KAH üzerine etkisi

DPCPX (10^{-4} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta KAH başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 87.2 ± 4.7 , 10. dk, $p < 0.05$; % 75.2 ± 4.2 , 30. dk, $p < 0.05$; % 67.3 ± 11.3 , 40. dk, $p < 0.05$; % 65.5 ± 9.8 , 50. dk, $p < 0.05$, Tablo 22).

CSC (10^{-5} M) infüzyonundan sonra 60 dakika boyunca 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu uygulanan grupta, KAH başlangıç değerlerine göre anlamlı ölçüde azaldı (sırasıyla, % 79.7 ± 6.9 , 50. dk, $p < 0.05$; % 83.6 ± 5.5 , 60. dk, $p < 0.05$, Tablo 22).

Yirmi dakikalık DPCPX ya da CSC infüzyonu ve % 5 dekstroz infüzyonundan sonra 5.5×10^{-5} M amitriptilin infüzyonu yapılan tüm gruplar arasında KAH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklılık saptanmadı ($p > 0.05$, Şekil 22).



Şekil 22. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstroz infüzyonu sonrası, amitriptilin infüzyonunun (5.5×10^{-5} M) KAH üzerine etkisi.

Tablo 21. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstrozu infüzyonu sonrası, amitriptilin (5.5×10^{-5} M) QRS süresi üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk DPCPX ya da CSC infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
QRS süresi (msn)								
10^{-4} M DPCPX + 5.5×10^{-5} M Amit	16.7±1.0	18±0.1	17.5±1.1	18.3±1.0	21.7±1.7**	20.0±0.0*	20.0±1.3*	21.7±1.0**
10^{-5} M CSC + 5.5×10^{-5} M Amit	14.4±0.6	16±0.06	21.3±0.8***	24.4±1.1**	26.9±2.1***	29.4±1.8***	29.4±2.6***	31.3±2.3***
Dekstrozu + 5.5×10^{-5} M Amit	16.7±1.1	18±0.1	20.0±1.8	20.8±1.5*	25.0±2.2**	29.1±3.2*	31.7±3.3**	29.2±3.9**

(*), (**), (***) , sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

Tablo 22. DPCPX (10^{-4} M) ya da CSC (10^{-5} M) ve % 5 dekstrozu infüzyonu sonrası, amitriptilin (5.5×10^{-5} M) KAH üzerine etkisi

	0. dk (Başlangıç)	20 dk DPCPX ya da CSC infüzyonu sonrası	10. dk	20. dk	30. dk	40. dk	50. dk	60. dk
Kalp Atım Hızı (atım/dk)								
10^{-4} M DPCPX + 5.5×10^{-5} M Amit	255.0±12.9	250±12.7	222.5±15.7*	210.0±18.9	190.0±22.8*	170.0±27.6*	165.0±24.2*	185.0±22.5
10^{-5} M CSC + 5.5×10^{-5} M Amit	270.0±8.0	262.5±10.9	251.3±14.9	221.3±20.4	213.8±21.5	213.8±21.5	214±17.4*	225±15.0*
Dekstrozu + 5.5×10^{-5} M Amit	245.0±12.0	235±9.2	215.0±25.0	200.0±24.1*	180.0±26.8	170.0±24.1*	165.0±25.4*	152.5±29.6

(*), (**), sırasıyla, $p < 0.05$, $p < 0.01$, başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.
Değerler ortalama ± standart hata ortalaması (SH) olarak gösterildi.

X. TARTIŞMA

Çalışmamızda, sıçan izole kalp modelinde TSA ilaçlardan amitriptilinle oluşturulan kardiyotoksik etkilerin geri döndürülmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkililiği ve kardiyotoksik etkilerin mekanizmasında adenozin reseptörlerinin rolünün olup olmadığı araştırıldı. Selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX infüzyonu ardından uygulanan amitriptilin infüzyonu, amitriptilin kardiyotoksitesisi belirteci QRS süresini kontrol grubuna göre kısalırken selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC infüzyonu ardından uygulanan amitriptilin infüzyonu QRS süresini kontrol grubuna göre uzattı.

TSA ilaçlara bağlı kardiyovasküler toksik etkiler; kalp kası hücrelerine sodyum girişinin blokajı ve periferik direncin azalması sonucu hipotansiyon, kalpteki hızlı sodyum kanallarının blokajı sonucu elektrokardiyogramda (EKG) QRS aralığında uzamayı izleyen ritim bozukluklarıdır (5,37,6). Deneysel, TSA zehirlenme modellerinde, amitriptilinin, in vivo olarak, sıçanlarda, hipotansiyon, EKG'de QRS uzaması (17), in vitro olarak da tavşan kalbinde, ventrikül ve atriyum kasılma gücünde azalmaya neden olduğu (87), imipraminin de izole sıçan kalbinde negatif inotropik etkileri olduğu bildirilmiştir (42). İzole tavşan kalbinde ise amitriptilinin, düşük konsantrasyonda kalp atım hızında (% 20), amplitüdünde (% 62), kalbin kasılma gücünde (% 58) azalma, QRS kompleksinde ise (% 100) uzama yaptığı gösterilmiştir. Amitriptilinin artan konsantrasyonlarında kalp üzerinde gözlenen bu toksik etkileri daha da artırdığı bildirilmiştir (41).

Çalışmamızda, amitriptilinin izole sıçan kalbindeki kardiyotoksik konsantrasyonunu belirlemek amacıyla, amitriptilin, doz-yanıt eğrisi çıkarıldı. Amitriptilin doz-yanıt eğrisi çalışmalarımızda, yirmi dakikalık dekstrozu infüzyonunun ardından değişen konsantrasyonlarda (10^{-3} - 10^{-5} M) amitriptilin infüzyonu uygulandı. Sıçan izole kalbinde oluşturduğumuz amitriptilin kardiyotoksitesite modelinde de Nielsen-Kudsk ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi, amitriptilin konsantrasyonu arttığında QRS süresindeki uzama konsantrasyonla doğru orantılı olarak arttı ve kalbin kasılma gücünün göstergesi olan dp/dt_{max} ve KAH konsantrasyonla ters orantılı olarak azaldı (41). İzole sıçan kalbinde oluşturduğumuz, amitriptilin kardiyotoksitesitesinde, iletimin bozulması, kasılma gücünün azalması, amitriptilin kardiyotoksitesitesine bağlı olarak klinikte gözlenen ve bizim de deneysel çalışmamızda gözlemeyi hedeflediğimiz bulgulardı.

Amitriptilinin yüksek dozda alınmasına bağlı olarak, insanlarda QRS süresinin 140-160 milisaniyenin (msn) üzerinde olmasının, kalpte ciddi ritim bozukluğu ve nöbet gelişimi ile

ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bir araştırmada, QRS süresi 160 msn üzerindeki hastaların % 50'sinde kalpte ritim bozukluğu geliştiği gözlenirken, QRS süresindeki uzamanın, TSA zehirlenmelerinde plazma TSA ilaç düzeylerinden daha iyi bir belirleyici olduğu bildirilmektedir (27,88). Amitriptilin toksisitesine bağlı olarak insanlarda, QRS süresi, 140-200 msn (% 40-100 oranında) ve üzerine dek uzayabilmektedir (4,7). QRS süresindeki uzama, TSA zehirlenmelerinde, klinik gidişin öngörülmesinde belirleyici olduğundan, çalışmamızda da, QRS süresindeki uzama amitriptilin kardiyotoksitesinin göstergesi olarak kabul edildi. Birinci deney protokolünde, QRS süresini, % 150'nin üzerinde uzatan yüksek konsantrasyonda (10^{-4} M) amitriptilin infüzyonu ve ikinci deney protokolünde, QRS süresini % 50-75 oranında uzatan düşük konsantrasyonda (5.5×10^{-5} M) amitriptilin infüzyonu kullanıldı.

Adenozin, potent bir vazodilatör, kardiyak fonksiyonlarda önemli bir düzenleyicidir. Adenozinin vazoaktif ve kontraktıl etkilerine, adenozin A_1 , A_{2a} ve A_3 reseptörleri aracılık eder. Adenozin A_1 reseptörlerinin uyarılması kalpte, negatif inotrop, negatif kronotrop ve negatif dromotrop etkilidir ve beta adrenerjik reseptör uyarımının kalp üzerindeki pozitif inotrop etkilerini hafifletir (14,15), atriyoventriküler (A-V) iletimi baskılar (71). Adenozin A_{2a} reseptörleri, kalbin kasılma gücünü artırır (16). Çalışmamızda, birinci protokolde, selektif adenozin A_1 reseptör antagonisti, DPCPX infüzyonu ardından uygulanan yüksek konsantrasyondaki amitriptilin infüzyonuna bağlı uzamış QRS süresi, % 5 dekstroz infüzyonu sonrası yüksek konsantrasyonda amitriptilin infüzyonu uygulanan kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kısaldı. Yüksek konsantrasyonda amitriptilin infüzyonu ile oluşan QRS süresindeki uzama, % 150'nin üzerinde olup, geri döndürülmek için oldukça yüksekti. Bunun için, ikinci protokolde QRS süresini % 50-75 oranında uzatan daha düşük konsantrasyondaki amitriptilin infüzyonu kontrol olarak kullanıldı.

DPCPX ile infüzyonun ardından düşük konsantrasyonda amitriptilin infüzyonuna bağlı QRS süresinde gözlenen uzama, % 5 dekstroz infüzyonu ardından düşük konsantrasyonda amitriptilin uygulanan kontrole göre anlamlı oranda kısaldı. Çalışmamızda adenozin A_1 reseptör antagonisti, DPCPX, infüzyonu sonrası amitriptilin infüzyonu sonucu gelişen QRS uzamasının anlamlı ölçüde kısılması, adenozin A_1 reseptörlerinin amitriptilin ile oluşturulan QRS uzamasının etki mekanizmasında, bilinen direk sodyum kanal blokajı dışında; rolü olabileceğini düşündürmektedir. Yine CSC ile infüzyonunun ardından düşük konsantrasyonda amitriptilin infüzyonuna bağlı QRS süresinde gözlenen uzama, % 5 dekstroz infüzyonu

ardından düşük konsantrasyonda amitriptilin uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı oranda arttı. Adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC'nin QRS aralığını daha da uzatması, kalpte adenozin A_{2a} reseptörlerinin bloke olmasıyla, adenozin A_1 reseptör hakimiyetinin QRS süresini uzatmış olabileceğiyle açıklanabilir.

Kalpte, sodyum akımı, kardiyak ileti hızının ana belirleyicisidir ve beta adrenerjik reseptör uyarımının, kalpte ileti artışına neden olduğu bilinmektedir (89). İzole kalp kası hücresi ve kalpte, beta adrenerjik uyarı ile sodyum akımında artış olduğu gösterilmiştir. Adenozinin, beta adrenerjik agonistlerle uyarılan membran akımlarını inhibe ettikleri bildirilmiştir (66). Adenozin A_1 reseptör aktivasyonunun beta adrenerjik reseptörler ile uyarılan adenilat siklaz (AS) aktivasyonu gibi efektör mekanizmaları non-kompetitif olarak inhibe ettikleri gösterilmiştir (90). Bu nedenle adenozin A_1 reseptör antagonisti DPCPX, amitriptiline bağlı QRS süresindeki uzamayı beta adrenerjik reseptörleri aktive ederek kısaltmış olabilir. Ancak amitriptilin zehirlenmesinde, adenozin A_1 reseptör antagonistleri ve beta adrenerjik uyarı arasındaki ilişkinin aydınlatılması için yeni araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Dimetil sülfoksit (DMSO), deneyde kullanılan kimyasal maddelerden DPCPX ve CSC'nin çözücüsüdür. Kimyasal maddelerin çözünmesinde, % 100'lük DMSO'nun kardiyotoksik etkisi olduğu için kullanılmaması gerektiği, ancak % 50'lik DMSO konsantrasyonunun kalp üzerinde toksik etkili olmadığı bildirilmiştir (91). Deneylerimizde DPCPX ve CSC'nin çözülmesi için kullandığımız DMSO konsantrasyonları % 0.1, % 1, % 10 idi. Konsantrasyonların, % 50'nin altında olması ve daha önceki çalışmalarımızda kanıtlarımız nedeniyle (17,18) DMSO'nun izole sıçan kalbi üzerinde etkilerinin araştırıldığı ayrı bir grup deney gruplarına eklenmedi.

Adenozin A_{2a} reseptör antagonisti CSC ile infüzyonun ardından yüksek konsantrasyonda amitriptilin infüzyonu uygulanan gruplardan; yüksek konsantrasyonda CSC infüzyonu uygulanan grupta tüm izole sıçan kalplerinde SVB, dp/dt_{max} ve KAH'nda başlangıca göre anlamlı baskılanma ve QRS süresinde de başlangıca göre anlamlı uzama saptandı ve bu grubun verileri değerlendirilmedi. Daha düşük konsantrasyonlardaki, CSC infüzyonu sonrası yüksek konsantrasyonda amitriptilin infüzyonu uygulanan deney gruplarının her ikisinde de, izole sıçan kalpleri kısa süre sonra asistoliye uğradı. Bizim izole sıçan kalp amitriptilin toksisite modelimizde, Adenozin A_{2a} reseptörlerinin baskılanması sonucunda, adenozin A_1 reseptör hakimiyeti ile adenozin A_1 reseptörleri üzerinden negatif

inotrop, kronotrop ve dromotrop etki, CSC infüzyonu sonrasında izole sıçan kalplerinde asistoliye neden olmuş olabilir. Aucampah ve arkadaşları da, adenozin A_{2a} reseptörlerinin, adenozin A₁ reseptörlerinin antiadrenerjik etkisine ters yönde etkisi olduğunu belirtmiştir (68).

Her iki deney protokolünde de, DPCPX ya da CSC infüzyonu uygulanan deney gruplarında, ölçülen diğer parametrelerde, (SVB, dp/dt_{max} ve KAH); % 5 dekstroz sonrası amitriptilin infüzyonu uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik gözlenmedi. Bu nedenle amitriptiline bağlı negatif inotropik ve kronotropik etkilerin adenozin reseptörleri üzerinden olmadığı söylenebilir.

XI. SONUC ve ÖNERİLER

Sıçan izole kalp modelinde, selektif adenozin A₁ reseptör antagonisti DPCPX (10⁻⁴ M) infüzyonu, amitriptilin kardiyotoksisite göstergelerinden biri olan QRS süresindeki uzamayı kontrol grubuna göre anlamlı oranda kısalttı. Selektif adenozin A_{2a} reseptör antagonisti, CSC (10⁻⁵ M) infüzyonu ise amitriptiline bağlı QRS uzamasını kontrol grubuna göre anlamlı oranda artırdı. Adenozin A₁ reseptör antagonisti, DPCPX, QRS süresinde gözlenen uzamayı kısaltıcı etkisini, adenozin reseptörleri üzerinden gösterebileceği gibi beta adrenerjik reseptörleri uyararak da yapabilir. Bu nedenle bundan sonraki araştırmalarda amitriptilin adenozin reseptörlerine bağlanıp bağlanmadığının radyoligand bağlama teknikleriyle gösterilmesi ve/veya etkinin beta reseptörler üzerinden olup olmadığını test edecek başka bir araştırmanın planlanması gereklidir. Bu araştırmaların sonuçları amitriptilin zehirlenmesinde görülen ve ciddi ritim bozukluklarıyla sonuçlanan QRS uzamasının tedavisinde beta reseptör agonisti ve/veya adenozin A₁ reseptör antagonistlerinin yeni antidotlar olarak kullanılabilceğini ortaya çıkacaktır.

XII. KAYNAKLAR

1. Anderson IM. Selective serotonin re-uptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58:19-36.
2. Nutt DJ. Death by tricyclic: the real antidepressant scandal? *J Psychopharmacol* 2005; 19(2):123-4.
3. Lai M, Klein-Schwartz W, Rodgers GC et al. 2005 Annual report of the American Association of Poison Control Center's National Poisoning and Exposure Database. *Clin Tox* 2006; 44: 803-932.
4. Kerr GW, McGuffie AC, Wilkie S. Tricyclic antidepressant overdose: a review. *Emerg Med J* 2001; 18: 236-41.
5. Akgun A, Hocaoglu N, Kalkan S et al. Antidepressant poisonings reported to the Drug And Poison Information Center in Izmir, Turkey. North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, Orlando, Florida, *Clin Toxicol* 2005; 43:772
6. Liebelt EL, Francis PD. Cyclic antidepressants. In:Goldfrank LR, Flomenbaum NM, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicology Emergencies*. 7th ed. USA: McGraw-Hill Companies; 2002. p.847-864.
7. Perry P, Ellingrod V. Antidepressant overdose and treatment. *The Virtual Hospital Home Page* 2002: URL: <http://www.janela1.com/vh/docs/v0002515.htm>.
8. Cohen H, Hoffman RS, Howland MA. Cyclic antidepressant poisoning: an updated review and case illustration. *Journal of Pharmacy Practice* 1993; 6(2): 89-102.
9. Knudsen K, Abrahamsson J. Effects of magnesium sulphate and lidocain in the treatment of ventricular arrhythmias in experimental amitriptyline poisoning in the rat. *Crit Care Med* 1994; 22(3): 494-8.
10. Knudsen K, Abrahamsson J. Effects of epinephrin, norepinephrin, magnesium sulphate and milrinon on survival and the occurrence of arrhythmias in amitriptyline poisoning in rat. *Crit Care Med* 1994; 22(11): 1851-5.
11. Sener EK, Gabe S, Henry JA. Response to glucagon in imipramine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1995; 33(1): 51-53.
12. Sensky PR, Olczak SA. High dose intravenous glucagon in severe tricyclic poisoning. *Postgrad Med J* 1999; 75(888):611-2.

13. Barry JD, Durkovich DW, Williams SR. Vazopressin treatment for cyclic antidepressant overdose. *J Emerg Med* 2006; 31(1): 65-8.
14. Norton GR, Woodiwiss AJ, McGinn RJ et al. Adenosine A₁ receptor-mediated antiadrenergic effects are modulated by A_{2a} receptor activation in rat heart. *Am J Physiol* 1999; 276: H 341-49.
15. Miyazaki K, Komatsu S, Ikebe M et al. Protein kinase C ϵ and the antiadrenergic action of adenosine in rat ventricular myocytes. *Am J Heart Circ Physiol* 2004; 287: H1721-29.
16. Monahan TS, Sawmiller DR, Fenton RA et al. Adenosine A_{2a} receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279 (4): H1472-81.
17. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A et al. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats? *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(7):945-54.
18. Kalkan S, Hocaoglu N, Akgun A et al. Effects of the adenosine receptor antagonists on amitriptyline-induced vasodilation in rat isolated aorta. *J Toxicol Clin Toxicol* (baskıda).
19. Guardiola A, Terra AR, Ferreira LT et al. Use of amitriptyline in attention deficit hyperactivity disorder. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57(3):599-605.
20. Becker PM. Pharmacologic and nonpharmacologic treatments of insomnia. *Neurol Clin* 2005; 23(4):1149-63.
21. Eşkazan E, Kayaalp O. Duygudurum bozukluklarında kullanılan ilaçlar (Antidepresanlar). İçinde: Kayaalp O. editör. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji. 11. baskı, 2. cilt. Ankara: Feryal matbaacılık; 2005. s. 770-795.
22. CDI, Rx MediaPharma [amitriptilin, CD-ROM]. Üstünes L. Gemaş, 8. baskı. İzmir: 2007.
23. Bose D, Durgbanshi A, Martinavarro-Dominguez A et al. Amitriptyline and nortriptyline serum determination by micellar liquid chromatography. 2005; 52(3): 323-9.

24. Baldessaniri RJ. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton LL, Lazo JZ, Parker KL, editors. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th edition, USA: McGraw-Hill; 2006. p. 429-459.
25. Cohen H. Clinical pharmacology of cyclic antidepressants. The American Journal of Managed Care 1999; (5): 811-25.
26. Gupta SK, Shah J, Hwang SS. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of OROS® and immediate-release amitriptyline. Br J Clin Pharmacol 1998; 48: 71-78.
27. Thanacoody HK, Thomas SH. Antidepressant poisoning. Clin Med 2003; 3(2):114-8.
28. Unverir P, Atilla R, Karcioğlu O et al. A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience. Hum Experiment Toxicol 2006; 25: 605-12.
29. Akkas M, Coskun F, Ulu N et al. An epidemiological evaluation of 1098 acute poisoning cases from Turkey. Vet Hum Toxicol 2004; 46(4): 213-5.
30. Andiran N, Sarikayalar F. Pattern of poisonings in childhood in Ankara: what has changed in twenty years? Turk J Pediatr 2004; 46(2): 147-52.
31. CDI, Micromedex Healthcare Series [on CD-ROM]. Thomson Micromedex, 132th edition. Greenwood Village, Colorado: expires 06/2007.
32. Bar-Oz B, Levichek Z, Koren G. Medications that can be fatal for a toddler with one tablet or teaspoonful: 2004 update. Paediatr Drugs. 2004; 6(2):123-6.
33. Rosenbaum TG, Kou M. Are one or two dangerous? Tricyclic antidepressant exposure in toddlers. J. Emerg Med. 2005; 28(2):169-74.
34. Tuncok Y, Kalkan S, Murat N et al. The effect of the nitric oxide synthesis inhibitor L-NAME on amitriptyline-induced hypotension in rats. Clin Tox 2002; 40(2): 121-127.
35. Nau C, Seaver M, Wang SY et al. Block of human heart hH1 sodium channels by amitriptyline. J Pharmacol Exp Ther 2000; 292(3): 1015-23.
36. Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. European Heart Journal Supplements 2001; 3: K70-80.
37. Shannon M, Merola J, Lovejoy FH Jr. Hypotension in severe tricyclic antidepressant overdose. Am J Emerg Med. 1988; 6(5): 439-42.

38. Goldgran-Toledano D, Sideris G, Kevorkian JP. Overdose of cyclic antidepressants and the Brugada syndrome. *N Engl J Med*. 2002; 346(20):1591-2
39. Kıyan S, Aksay E, Yanturalı S et al. Acute myocardial infarction associated with amitriptyline overdose. *Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 462-66.
40. Kinugawa T, Kotage H, Mashiba H. Inhibitory actions of amoxapine, a tricyclic antidepressant agent, on electrophysiological properties of mammalian isolated cardiac preparations. *Br j Pharmacol* 1988; 94: 1250-56.
41. Nielsen-Kudsk F, Quist S. Effects of amitriptyline and clomipramine in the isolated, perfused rabbit heart. *Acta Pharmacol Toxicol* 1980 ; 46(4): 263-9.
42. Boscmans SA, Perkin MF, Terblanche SE et al. The effects of imipramine, mianserin and trazodone on the chronotropic, inotropic and coronary vascular responses in the isolated perfused rat heart. *Gen Pharmacol* 1989; 20(2):233-7.
43. Dumovic P, Trethewie ER, Burrows GD. The effect of tricyclic antidepressant drugs on the isolated perfused guinea-pig heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1977; 4(4): 421-4.
44. Franssen EJ, Kunst PW, Bet PM et al. Toxicokinetics of nortriptyline and amitriptyline: two case reports. *Ther Drug Monit* 2003; 25:248-51.
45. Hulten BA, Adams R, Askenasi R et al. Predicting severity of tricyclic antidepressant overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992; 30(2): 161-70.
46. Teece S, Hogg K. Gastric lavage in tricyclic antidepressant overdose. *Emerg Med J*; 2003 20(1):64.
47. Bosse GM, Barefoot JA, Pfeifer MP et al. Comparison of three methods of gut decontamination in tricyclic antidepressant overdose. *J Emerg Med* 1995; 13(2): 203-9.
48. McCabe JL, Cobaugh DJ, Menegazzi JJ et al. Experimental tricyclic antidepressant toxicity: a randomised, controlled comparison of hypertonic saline solution, sodium bicarbonate, and hyperventilation. *Ann Emerg Med*; 1998 32(3): 329-33.
49. McKinney PE, Rasmussen R. Reversal of severe tricyclic antidepressant-induced cardiotoxicity with intravenous hypertonic saline solution. *Ann Emerg Med* 2003; 42(1): 20-4.
50. Pentel P, Peterson CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med* 1980; 9(11): 588-90.

51. Ma YL, Henry JA. The antidotal effect of α 1 acid-glycoprotein on amitriptyline toxicity in cardiac myocytes. *Toxicology* 2001; 169:163-44.
52. Heard K, Dart RC, Bogdan G et al. A preliminary study of tricyclic antidepressant (TCA) ovine FAB for TCA toxicity. *Clin Toxicol (phila)* 2006; 44(3): 275-81.
53. Dart RC, Sidki A, Sullivan JC et al. Ovine desipramine antibody fragments reverse desipramine cardiovascular toxicity in the rat. *Ann Emerg Med* 1996; 27 (3):309–315
54. Burnstock G. Purinergic signalling. *Br J Pharmacol* 2006; 147 (S1): 172-81.
55. Goyal RN, Gupta VK, Oyama M et al. Voltammetric determination of adenosine and guanosine using fullerene-C₆₀-modified glassy carbon electrode. *Talanta* 2007; 71(3): 1110-17.
56. Borowiec A, Lechward K, Tkacz-Stachowska K et al. Adenosine as a metabolic regulator of tissue function: production of adenosine by cytoplasmic 5'-nucleotidases. *Acta Biochim pol* 2006; 53(2):269-78.
57. Polosa R. Adenosine-receptor subtypes: their relevance to adenosine-mediated responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 20: 488-96.
58. Fredholm BB, Uzman AP, Jacobson KA et al. International union of pharmacology XXV. nomenclature and classification of adenosine receptors. *Pharmacol Rev* 2001; 53(4):527-52.
59. Fredholm BB, Arslan G, Halldner L et al. Structure and function of adenosine receptors and their genes. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2000; 362: 364-74.
60. Yaar R, Jones MR, Chen JF et al. Animal models for the study of adenosine receptor function. *J Cell Physiol* 2005; 202(1): 9-20.
61. Dixon AK, Gubitza AK, Sirinathsinghji DJ. Tissue distribution of adenosine receptor mRNAs in the rat. *Br J Pharmacol* 1996; 118(6): 1461-8.
62. Jacobson KA, Gao Z-G. Adenosine receptors as therapeutic targets. *Nature* 2006; 5: 247-63.
63. Tabrizchi R, Bedi S. Pharmacology of adenosine receptors in the vasculature. *Pharmacol Ther* 2001; 91(2):133-47.
64. Aderis pharmaceuticals: Mechanism of coupling. URL:www.aderiscom/science/programs.htm

65. Donato M, Gelpi RJ. Adenosine and cardioprotection during reperfusion-an overview. *Mol Cell Biochem* 2003; 251:153-59.
66. Belardinelli L, Shryock JC, Song Y et al. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. *FASEB J* 1995; 9:359-65.
67. Xu J, Wang L, Hurt CM et al. Endogenous adenosine does not activate ATP-sensitive potassium channels in the hypoxic guinea pig ventricle in vivo. *Circulation* 1994; 89(3):1209-16.
68. Auchampach JA, Balli R. Adenosine receptor subtypes in the heart: therapeutic opportunities and challenges. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999; 276: 1113-16.
69. Conti A, Monopoli A, Gamba M et al. Effects of selective A₁ and A₂ adenosine receptor agonists on cardiovascular tissues. *Naunyn Schiemdeberg Arch Pharmacol* 1993; 348:108-12.
70. Nekoeian AA, Tabrizchi R. Effects of CGS 21680, A_{2a} adenosine receptor agonist, on cardiac output and vascular resistance in acute heart failure in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol* 1998; 123(8):1666-72.
71. Li J, Fenton RA, Wheeler HB et al. Adenosine A_{2a} receptors increase arterial endothelial cell nitric oxide. *J Surg Res* 1998; 80: 357-64.
72. Martin PL. Relative agonists potencies of C2-substituted analogues of adenosine: evidence for adenosine A_{2b} receptors in the guinea pig aorta. *Eur J Pharmacol* 1992; 216(2): 235-42.
73. Kemp BM, Cocks TM. Adenosine mediates relaxation of human small resistance-like coronary arteries via A_{2b} receptors. *Br J Pharmacol* 1999; 126(8): 1796-800.
74. Kuan JC, Herzer WA, Jackson EA. Cardiovascular and renal effects of blocking A₁ adenosine receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21(5): 822-8.
75. Varani K, Portaluppi P, Gessi S et al. Dose and time effects of caffeine intake on human platelet adenosine A_{2A} receptors: functional and biochemical aspects. *Circulation* 2000; 102 (3): 285-9.
76. Tang L, Parker M, Fei Q et al. Afferent arteriolar adenosine A_{2a} receptors are coupled to KATP in in vitro perfused hydronephrotic rat kidney. *Am J Physiol* 1999; 277: 926-33.
77. Stark U, Stark G. Effects of adenosine on the heart-therapeutic and diagnostic possibilities. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108(12):343-51.

78. Yan L, Burbiel JC, Maas A, Muller CE. Adenosine receptor agonists: from basic medicinal chemistry to clinical development. *Expert Opin Emerg Drug* 2003; 8(2): 537-76.
79. Akkari R, Burbiel JC, Hockemeyer C et al. Recent progress in the development of adenosine receptor ligands as antiinflammatory ligands. *Curr Top Med Chem* 2006, 6(13): 1375-79.
80. Zimmer HG. The isolated perfused heart and its pioneers. *News Physiol. Sci.* 1998; 13: 203-10.
81. Döring HJ, Dehnert H. The isolated perfused heart according to Langendorff. First English Edition Biomesstechnik-Verlag March GmbH, D-7806 March, West Germany, 1986; 1-55.
82. Süzer Ö. Langendorff izole perfüze kalp modeli ve araştırmalarda kullanım alanları. 2003, www.onersuzer.com
83. Ülker S. İzole Langendorff Kalp Preparatı. Türk Farmakoloji Derneği Eğitim Sempozyumları Dizisi. No:3, 1994; 43-56.
84. Bozkurt P, Suzer O, Ekici E et al. Effects of bupivacaine used with sevoflurane on the rhythm and contractility in the isolated rat heart. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20(3): 199-204.
85. Kaygısız Z, Erkasap N, Yazihan N et al. Erythropoetin changes contractility, cAMP, and nitrite levels of isolated rat hearts. *J Physiol Sci* 2006; 56(3): 247-51.
86. Atanasiu R, Gouin L, Mateescu MA et al. Class III antiarrhythmic effects of ceruloplasmin on rat heart. *Can J Physiol Pharmacol* 1996; 74: 652-56.
87. Harper B, Hughes IE. A comparison in rabbit isolated hearts of the dysrhythmogenic potential of amitriptyline, maprotiline and mianserin in relation to their ability to block noradrenaline uptake. *Br J Pharmac* 1977; 59: 651-60.
88. Boehnert MT, Lovejoy FH Jr. Value of the QRS duration versus the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an acute overdose of tricyclic antidepressants. *N Engl J Med* 1985; 313(8):474-9.
89. Arnar DO, Van Why KJ, Gleed K et al. Effect of beta-adrenergic stimulation on the QRS duration of the signal-averaged electrocardiogram. *Am Heart J* 1997;134:395-398.

90. Headrick JP, Gauthier NS, Morrison RR, Matherne GP. Chronotropic and vasodilatory responses to adenosine and isoproterenol in mouse heart: effects of adenosine A₁ receptor overexpression. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27(3):185-90.
91. Kramer K, Van Acker SA, Grimbergen JA et al. Effect of dimethyl sulfoxide (DMSO) on the electrocardiogram (ECG) in freely moving male Balb/c mice. *Gen Pharmacol* 1995; 26(6):1403-7.