

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA AMİTRİPTİLİNİN İNDÜKLEDİĞİ  
QT UZAMASI VE MİYOKARDİYAL HASARDA SELEKTİF  
MİTOKONDRIYAL  $K_{ATP}$  KANAL AÇICI  
NİKORANDİLİN ETKİSİ

Orhan ŞAHİN  
ORCID: 0000-0003-1606-3164

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
Toksikoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

İZMİR  
HAZİRAN 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD-2016970146

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

SIÇANLARDA AMİTRİPTİLİNİN İNDÜKLEDİĞİ  
QT UZAMASI VE MİYOKARDİYAL HASARDA SELEKTİF  
MİTOKONDRIYAL  $K_{ATP}$  KANAL AÇICI  
NİKORANDİLİN ETKİSİ

Orhan ŞAHİN  
ORCID: 0000-0003-1606-3164

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI  
Toksikoloji Doktora Programı

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Şule KALKAN  
ORCID: 0000-0002-0364-7390

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından  
2020.KB.SAG 045 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR  
HAZİRAN 2023



**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**

**ETİK BEYANI**

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum “Sıçanlarda Amipriptilinin İndüklediği QT Uzaması Ve Miyokardiyal Hasarda Selektif Mitokondriyal K<sub>ATP</sub> Kanal Açıcı Nikorandilin Etkisi” başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Orhan Şahin

22.06.2023

## TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen annem Samiye ŞAHİN'e, babam Haydar ŞAHİN'e ve abim Cihangir ŞAHİN'e çok teşekkür ederim.

Doktora eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, gerek mesleki açıdan olsun gerek insani açıdan olsun bana çok şeyler katan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, içten, samimi ve hoşgörülü tavrıyla üzerimde çok büyük emeği olan, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum ve ömrüm boyunca gurur duyacağım danışmanım Prof. Dr. Şule Kalkan'a; doktora eğitimimde çok büyük katkıları olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, doktora tezim başta olmak üzere her türlü çalışmamızda büyük emeği olan Doç. Dr. Nil Hoccoğlu Aksay'a; doktora eğitimimi en donanımlı şekilde almamı sağlayan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmalarımın yürütülmesindeki desteklerinden dolayı Doç.Dr. Serap Cılaker Mıcılı, Doç.Dr. Özlem Gürsoy Çalan, Dr. Gözde Aktürk ve Dr. Fazilet Karapınar'a teşekkür ederim.

Doktora programına başlamamda bana destek olan Dr. Buket GÜNGÖR'e, programa birlikte başladığım ve bana birçok konuda yardımcı olan Dr. Gamze GÖKALP'e, eğitimim boyunca birlikte keyifle çalıştığım ve dostluklarını hep hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve bölüm çalışanlarına yürekten teşekkürlerimi sunarım.

Orhan ŞAHİN

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

|                                               |             |
|-----------------------------------------------|-------------|
| <b>TABLolar DİZİNİ .....</b>                  | <b>i</b>    |
| <b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>                  | <b>ii</b>   |
| <b>RESİMLER DİZİNİ .....</b>                  | <b>iii</b>  |
| <b>KISALTMALAR.....</b>                       | <b>iv</b>   |
| <b>ÖZET.....</b>                              | <b>viii</b> |
| <b>ABSTRACT .....</b>                         | <b>x</b>    |
| <b>1.GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>                  | <b>1</b>    |
| <b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>                  | <b>1</b>    |
| 2.1. Uzun QT Sendromu .....                   | 4           |
| 2.1.1. Tanımı ve Nedenleri.....               | 4           |
| 2.1.2. Uzun QT Sendromu Patofizyolojisi ..... | 7           |
| 2.1.3. Uzun QT Sendromu Tedavisi.....         | 9           |
| 2.2. Trisiklik Antidepresanlar .....          | 10          |
| 2.2.1. Genel Özellikler .....                 | 10          |
| 2.3. Amitriptilin.....                        | 11          |
| 2.3.1. Amitriptilinin Kimyasal Yapısı.....    | 11          |

|                                                                                               |          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| 2.3.2. Farmakodinamik Özellikleri.....                                                        | 12       |
| 2.3.3. Farmakokinetik Özellikleri.....                                                        | 12       |
| 2.3.4. Amitriptilinin Toksik Dozu.....                                                        | 13       |
| 2.3.5. Amitriptilinin Toksik Etki Mekanizması.....                                            | 13       |
| 2.3.6. Amitriptilin Zehirlenmesinde Klinik Belirti ve Bulgular.....                           | 16       |
| 2.3.7. Amitriptilin Zehirlenmesinde Tanı.....                                                 | 17       |
| 2.3.8. Amitriptilin Zehirlenmesinde Tedavi.....                                               | 18       |
| 2.4. ATP Bağımlı Potasyum Kanalları.....                                                      | 20       |
| 2.4.1. K <sub>ATP</sub> Kanallarının Kardiyovasküler Sistemdeki Patofizyolojik Rollerini..... | 24       |
| 2.5. Nikorandil.....                                                                          | 27       |
| 2.5.1. Nikorandilin Kimyasal Yapısı.....                                                      | 27       |
| 2.5.2. Nikorandilin Farmakolojik Özellikleri.....                                             | 28       |
| 2.5.3. Nikorandilin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....                              | 29       |
| <b>3. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>                                                                | <b>4</b> |
| 3.1. Deney Hayvanları ve Barınma Koşulları .....                                              | 35       |
| 3.2. Deney Hazırlığı ve Cerrahi İşlemler .....                                                | 35       |
| 3.3. Kardiyak Parametrelerin Kaydı.....                                                       | 36       |
| 3.4. Deneyde Kullanılan İlaçlar ve Hazırlanışı .....                                          | 38       |
| 3.5. Deney Protokolleri.....                                                                  | 38       |
| 3.5.1. Ön Çalışma Protokülü.....                                                              | 38       |
| 3.5.2. Deney Protokolü.....                                                                   | 39       |

|                                                                                                                                                               |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.6. Biyokimyasal Analizler.....                                                                                                                              | 41        |
| 3.7. Histolojik İnceleme.....                                                                                                                                 | 41        |
| 3.7.1 Histokimyasal İnceleme.....                                                                                                                             | 41        |
| 3.7.2. Kalp Dokusunun Histomorfolojik Değerlendirilmesi.....                                                                                                  | 43        |
| 3.8. İstatistiksel Analiz.....                                                                                                                                | 44        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                                                                                                       | <b>45</b> |
| 4.1. Ön Çalışma.....                                                                                                                                          | 45        |
| 4.2. Deney Protokolü .....                                                                                                                                    | 45        |
| 4.2.1. Serum Fizyolojik Uygulamasının (Kontrol Grubu) Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi .....                          | 47        |
| 4.2.2. Serum Fizyolojik (SF) Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi.....                | 48        |
| 4.2.3. Nikorandil Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi.....                           | 51        |
| 4.2.4. 5-hidroksidekanoat (5-HD) Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi.....            | 52        |
| 4.2.5. 5-hidroksidekanoat (5-HD)+Nikorandil Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi..... | 53        |
| 4.2.6. Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH)'ın Gruplararası Karşılaştırmaları .....                                                      | 55        |
| 4.3. Biyokimyasal Bulgular.....                                                                                                                               | 65        |
| 4.4. Histolojik Bulgular.....                                                                                                                                 | 66        |
| 4.4.1. Histomorfolojik Değişiklikler .....                                                                                                                    | 66        |

|                                                |            |
|------------------------------------------------|------------|
| 4.4.2. Aktive Kaspaz3 ve TUNEL Bulguları ..... | 69         |
| <b>5.TARTIŞMA .....</b>                        | <b>772</b> |
| <b>6.SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>                | <b>76</b>  |
| <b>7.KAYNAKLAR .....</b>                       | <b>78</b>  |
| <b>8.EKLER.....</b>                            | <b>91</b>  |
| <b>9.KATKI .....</b>                           | <b>94</b>  |
| <b>10.ÖZGEÇMİŞ.....</b>                        | <b>95</b>  |



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                                    | Sayfa No |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Tablo 1.</b> QT intervali uzaması ve torsades de pointese sebep olabilen ilaçlar                                                                                | 6        |
| <b>Tablo 2.</b> K <sub>ATP</sub> kanallarının doku-spesifik dağılımları                                                                                            | 21       |
| <b>Tablo 3.</b> K <sub>ATP</sub> kanal açıcı / blokörü ilaçlar ve etkiledikleri K <sub>ATP</sub> kanalları.                                                        | 23       |
| <b>Tablo 4.</b> Amitriptilinin (75mg/kg, i.p) QT intervali, düzeltilmiş QT intervali (QTc), QRS süresi ve kalp atım hızı (KAH) üzerine etkisi                      | 46       |
| <b>Tablo 5.</b> Deney ve kontrol gruplarındaki sıçanların başlangıç QT intervali, QTc intervali, QRS süresi, KAH ve vücut ağırlıkları                              | 47       |
| <b>Tablo 6.</b> Serum fizyolojik uygulamasının (Kontrol Grubu) elektrokardiyografik parametreler ve kalp atım hızı (KAH) üzerine etkisi                            | 48       |
| <b>Tablo 7.</b> Serum fizyolojik (SF) uygulamasını takiben amitriptilinin elektrokardiyografik parametreler ve kalp atım hızı (KAH) üzerine etkisi                 | 50       |
| <b>Tablo 8.</b> Nikorandil uygulamasını takiben amitriptilinin elektrokardiyografik parametreler ve kalp atım hızı (KAH) üzerine etkisi                            | 51       |
| <b>Tablo 9.</b> 5-hidroksidekanoat (5-HD) uygulamasını takiben amitriptilinin elektrokardiyografik parametreler ve kalp atım hızı (KAH) üzerine etkisi             | 53       |
| <b>Tablo 10.</b> 5-hidroksidekanoat (5-HD)+Nikorandil uygulamasını takiben amitriptilinin elektrokardiyografik parametreler ve kalp atım hızı (KAH) üzerine etkisi | 55       |
| <b>Tablo 11.</b> Plazma oksidan/antioksidan parametreler                                                                                                           | 65       |
| <b>Tablo 12.</b> Doku oksidan/antioksidan parametreler                                                                                                             | 66       |
| <b>Tablo 13.</b> Miyokardiyal dokuda histomorfolojik değerlendirme                                                                                                 | 69       |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                              | Sayfa No |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Şekil 1. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervalı (QTc) hesaplanması                                        | 4        |
| Şekil 2. Kardiyak depolarizyon, repolarizasyon ve buna katılan iyon kanalları                                | 8        |
| Şekil 3. Amitriptilinin kimyasal sentezi                                                                     | 11       |
| Şekil 4. K <sub>ATP</sub> kanalı moleküler yapısı                                                            | 21       |
| Şekil 5. K <sub>ATP</sub> kanal açıcılarının terapötik olarak kullanıldığı/araştırıldığı klinik durumlar     | 22       |
| Şekil 6. Kardiyomiyositlerdeki K <sub>ATP</sub> kanallarının koruyucu etki mekanizması                       | 24       |
| Şekil 7. Nikorandilin kimyasal yapısı                                                                        | 28       |
| Şekil 8. Nikorandilin K <sub>ATP</sub> kanalları ve nitrik oksit (NO) üzerinden arteriyel düz kastaki etkisi | 31       |
| Şekil 9. Deney protokolü                                                                                     | 40       |
| Şekil 10. Gruplararası QRS süreleri karşılaştırması                                                          | 61       |
| Şekil 11. Gruplararası QT intervali karşılaştırması                                                          | 62       |
| Şekil 12. Gruplararası düzeltilmiş QT (QTc) intervali karşılaştırması                                        | 63       |
| Şekil 13. Gruplararası kalp atım hızı (KAH) karşılaştırması                                                  | 64       |
| Şekil 14. H&E boyaması ile kalp dokunun histolojik olarak incelenmesi                                        | 67       |
| Şekil 15. Masson Trikrom boyaması ile kalp dokunun histolojik olarak incelenmesi                             | 68       |
| Şekil 16. Aktive kaspaz-3 immunohistokimyası ile kalp dokunun histolojik olarak incelenmesi                  | 70       |
| Şekil 17. TUNEL boyaması ile kalp dokunun histolojik olarak incelenmesi                                      | 71       |

## RESİMLER DİZİNİ

### Sayfa No

**Resim 1.** TSA zehirlenmesi klasik EKG anormallikleri; sinüs taşikardisi, PR, QRS ve QT uzaması, sağ aks deviasyonu 18

**Resim 2.** Anestezi altındaki sıçanda EKG elektrodlarının yerleştirilmesi 36

**Resim 3.** Veri kayıt sistemi (Powerlab/8SP Data Acquisition Sistem) 37

**Resim 4.** Chart 5.0 yazılımında (AD Instruments) veri kaydı 37

## KISALTMALAR

|            |                                             |
|------------|---------------------------------------------|
| 5-HD.....  | 5-hidroksidekanoat                          |
| 5-HT.....  | 5 Hidroksitriptofan                         |
| ADP.....   | Adenozin difosfat                           |
| Amit.....  | Amitriptilin                                |
| ANOVA..... | Varyans analizi                             |
| APA.....   | Aksiyon potansiyeli amplitüdü               |
| APD.....   | Aksiyon potansiyeli süresi                  |
| ARDS.....  | Akut respiratuvar distress sendromu         |
| ATP.....   | Adenozin trifosfat                          |
| AV.....    | Atriyoventriküler                           |
| cGMP.....  | Siklik guanozin monofosfat                  |
| CK.....    | Kreatin kinaz                               |
| Cmax.....  | Plazma maksimum ilaç konsantrasyonu         |
| CYP.....   | Sitokrom p-450                              |
| DAB.....   | Diaminobenzidin                             |
| DEHB.....  | Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu |
| DEÜTF..... | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi      |
| EAD.....   | Erken ard depolarizasyon                    |
| EKG.....   | Elektrokardiyografi                         |
| eNOS.....  | Endotelial NO sentaz                        |
| GABA.....  | $\gamma$ -aminobutirik asit                 |
| GpX.....   | Glutasyon peroksidaz                        |

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| GSH.....                    | Redükte glutatyon                                       |
| GTP.....                    | Guanozin trifosfat                                      |
| H.....                      | Histaminerjik                                           |
| HE.....                     | Hematoksilen eosin                                      |
| hERG.....                   | Human ether-a-go-go related gene                        |
| HPLC.....                   | Yüksek basınçlı sıvı kromatografi                       |
| i.p.....                    | İntraperitoneal                                         |
| i.v.....                    | İntravenöz                                              |
| IKr.....                    | Gecikmeli doğrultucu potasyum akımının hızlı komponenti |
| IKs.....                    | Gecikmeli doğrultucu potasyum akımının yavaş komponenti |
| IL.....                     | İnterlökin                                              |
| INa.....                    | Depolarize edici sodyum akımı                           |
| IP3.....                    | İnositol trifosfat                                      |
| KAH.....                    | Kalp atım hızı                                          |
| Kir.....                    | İçeriye rektifiye edici potasyum kanalı                 |
| Kv.....                     | Voltaj kapılı potasyum kanalı                           |
| LDH.....                    | Laktat dehidrogenaz                                     |
| MDA.....                    | Malondialdehit                                          |
| Mito-K <sub>ATP</sub> ..... | Mitokondriyal K <sub>ATP</sub>                          |
| MnSOD.....                  | Manganaz süperoksid dismutaz                            |
| MT.....                     | Masson trikrom                                          |
| NAD.....                    | Nikotinamid adenin dinükleotit                          |
| NADP.....                   | Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat                   |

|                             |                                                         |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|
| Nav.....                    | Voltaj kapılı sodyum kanalı                             |
| NBD.....                    | Nükleotid bağlanma domaini                              |
| NET.....                    | Norepinefrin taşıyıcısı                                 |
| Nik. ....                   | Nikorandil                                              |
| NO.....                     | Nitrik oksit                                            |
| PBS.....                    | Fosfat Buffered Saline                                  |
| PKC.....                    | Protein kinaz C                                         |
| POD.....                    | In situ hücre ölümü tespit kiti                         |
| QTc.....                    | Düzeltilmiş QT intervalı                                |
| QTd.....                    | QT dispersiyonu                                         |
| SA.....                     | Siklik antidepresan                                     |
| Sarc-K <sub>ATP</sub> ..... | Sarkolemmal K <sub>ATP</sub>                            |
| SERT.....                   | Serotonin taşıyıcısı                                    |
| SF.....                     | Serum fizyolojik                                        |
| SNRİ.....                   | Selektif serotonin noradrenalin re-uptake inhibitörleri |
| SOD.....                    | Süperoksid dismutaz                                     |
| SSRİ.....                   | Selektif serotonin re-uptake inhibitörleri              |
| SUR.....                    | Sülfonilüre reseptörü                                   |
| TdP.....                    | Torsades de pointes                                     |
| TdT.....                    | Terminal deoksinükleotidil transferaz                   |
| TMD.....                    | Transmembran domaini                                    |
| TNF.....                    | Tümör nekrozis faktörü                                  |
| TSA.....                    | Trisiklik antidepresan                                  |

|            |                                                              |
|------------|--------------------------------------------------------------|
| TUNEL..... | Terminal deoksinükleotidil transferaz kırık-uç işaretlenmesi |
| UQTS.....  | Uzun QT sendromu                                             |
| Vd.....    | Sanal dağılım hacmi                                          |
| VDAC.....  | Voltaj bağımlı anyon kanalı                                  |



**SIÇANLARDA AMİTRİPTİLİNİN İNDÜKLEDİĞİ  
QT UZAMASI VE MİYOKARDİYAL HASARDA SELEKTİF  
MİTOKONDİRİYAL K<sub>ATP</sub> KANAL AÇICI NİKORANDİLİN ETKİSİ**

**Doktora Tezi**

**Orhan ŞAHİN**

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı**

**ÖZET**

Amitriptilin, yüksek kardiyak toksisite riski olan ve QT uzamasına yol açan trisiklik antidepresan bir ilaçtır. Çalışmamızın amacı amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda selektif mitokondriyal K<sub>ATP</sub> kanal açıcı olan nikorandilin koruyucu etkisinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamızda 39 adet sıçan kullanıldı. Ön çalışmada amitriptilinin QT intervalini uzatan intraperitoneal (i.p.) dozunun saptanması için 9 adet sıçan kullanıldı. Bu doz 75 mg/kg, i.p. olarak bulundu ( $p<0.05$ ). Sıçanlar ( $n=30$ ) randomize olarak beş gruba ayrıldı. Kontrol grubuna i.p. serum fizyolojik (SF) uygulanırken, diğer gruplara sırasıyla SF+amitriptilin (75 mg/kg, i.p.), nikorandil (seçici mito-K<sub>ATP</sub> kanal açıcı, 3 mg/kg, i.p.)+amitriptilin, 5-hidroksidekanoat (5-HD; seçici mito-K<sub>ATP</sub> kanal blokörü, 10 mg/kg, i.p.)+amitriptilin ve 5-HD+nikorandil+amitriptilin uygulandı. Kardiyak parametreler elektrokardiyogram monitörizasyonu ile kaydedildi. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ve histomorfolojik/immünohistokimyasal çalışmalar için kan örnekleri ve kalp dokusu alındı. Kardiyovasküler parametrelerin istatistiksel analizinde varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Amitriptilin uygulaması QRS süresi, QT intervali, QTc intervalinde istatistiksel olarak anlamlı uzamaya neden oldu ( $p<0.05$ ). Ayrıca doku oksidan (MDA'da artma)/anti-oksidan (GPX'de azalma) parametrelerinde değişikliğe ( $p<0.05$ ), miyokardiyal hasara ve apoptoza yol açtı ( $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ). Nikorandil uygulaması amitriptilinin indüklediği QRS süresi, QT intervali, QTc intervalindeki uzamayı ( $p<0.05$ ), miyokardiyal hasarı ve apoptozu önlerken ( $p<0.05$ ), oksidatif parametrelerdeki değişikliği etkilemedi ( $p>0.05$ ). 5-HD uygulaması ise amitriptilinin indüklediği elektrokardiyografik, biokimyasal ve histomorfolojik değişiklikler üzerinde anlamlı bir farklılık oluşturmadi ( $p>0.05$ ).

Sonuçlarımız, seçici bir mito-K<sub>ATP</sub> kanal açıcı olan nikorandilin, amitriptilin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir. Nikorandilin kardiyoprotektif etkisinde mito-K<sub>ATP</sub> kanal açıcı etkisi ve anti-apoptotik etkisi rol oynayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Amitriptilin, nikorandil, QT uzaması, kardiyotoksisite, mito-K<sub>ATP</sub> kanalı

**Tezin sayfa adedi:** 104

**Danışman:** Prof. Dr. Şule KALKAN



**EFFECT OF THE SELECTIVE MITOCHONDRIAL K<sub>ATP</sub> CHANNEL  
OPENER NICORANDIL ON THE QT PROLONGATION AND  
MYOCARDIAL DAMAGE INDUCED BY AMITRIPTYLINE IN RATS**

**Doctoral Thesis**

**Orhan SAHIN**

**DOKUZ EYLUL UNIVERSITY INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES**

**Department of Medical Pharmacology**

**ABSTRACT**

Amitriptyline is a tricyclic antidepressant drug with high cardiac toxicity potential and causes QT prolongation. The aim of this study is to evaluate the protective effect of nicorandil, a selective mito-K<sub>ATP</sub> channel opener, on the QT prolongation and myocardial damage induced by amitriptyline.

Experiments were carried out on 39 rats. In the preliminary study, 9 rats were used to determine the intraperitoneal (i.p) dose of amitriptyline that prolongs the QT interval. That dose was found as 75 mg/kg, i.p. ( $p < 0.05$ ). Rats ( $n = 30$ ) were randomized into five groups. Saline was administered to the control, whereas saline+amitriptyline (75 mg/kg), nicorandil (selective mito-K<sub>ATP</sub> channel opener, 3 mg/kg)+amitriptyline, 5-hidroksidekanoat (5-HD; selective mito-K<sub>ATP</sub> channel blocker 10 mg/kg)+amitriptyline ve 5-HD+nicorandil+amitriptyline were administered to the other groups through i.p way. Cardiac parameters were recorded by electrocardiogram monitorization. Blood samples and heart tissues were taken for evaluating biochemical parameters and histomorphological/immunohistochemical examinations. Statistical analysis of cardiovascular parameters was performed by Repeated measures ANOVA followed by Tukey's multiple comparison tests.  $p < 0.05$  was accepted as significant.

Amitriptyline administration caused statistically significant prolongation of QRS duration, QT interval, and QTc interval ( $p < 0.05$ ). It also caused changes in tissue oxidant (increase in MDA)/anti-oxidant (decrease in GPX) parameters ( $p < 0.05$ ), myocardial damage and apoptosis ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$ ). While nicorandil administration prevented amitriptyline-induced QRS, QT, QTc prolongation ( $p < 0.05$ ), myocardial damage and apoptosis ( $p < 0.05$ ), it did not affect the changes in oxidative parameters ( $p > 0.05$ ). On the other hand, 5-HD administration did not make a significant difference on electrocardiographic, biochemical and histomorphological changes induced by amitriptyline ( $p > 0.05$ ).

Our results suggest that nicorandil, a selective mito-K<sub>ATP</sub> channel opener, plays a protective role in amitriptyline induced QT prolongation and myocardial damage. Mito-K<sub>ATP</sub> channel-opening and anti-apoptotic effects may play a role in the cardioprotective effect of nicorandil.

**Keywords:** Amitriptyline, nicorandil, QT prolongation, cardiotoxicity, mito-K<sub>ATP</sub> channel

**Page number:** 104

**Advisor:** Prof. Dr. Şule KALKAN



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ani kardiyak ölümler kardiyovasküler hastalık nedenli ölümlerin yaklaşık %50'sini oluşturmakta ve bu ölümlerinde %80-85'i akut ventriküler aritmiler nedeniyle gerçekleşmektedir. Ventriküler aritmilerin en önemli nedenlerinden biri ventriküler repolarizasyonun uzamasıdır. Uzun QT sendromu (UQTS), EKG'de QT intervalinin uzaması ile karakterize kardiyak bir bozukluktur. Ventriküler repolarizasyonun uzaması torsades de pointes (TdP) gibi ölümcül ventriküler aritmilere neden olabilmektedir. Kalp hızındaki değişikliklerin QT intervalini etkileyebilmesi nedeniyle düzeltilmiş QT hesaplanması (QTc) önerilmekte olup klinikte en sık kullanılan yöntem Bazett formülüdür ( $QTc = QT/(RR)^{1/2}$ ) (1). Bu değerin erkeklerde 450 milisaniye (ms) ve kadınlarda 470 ms'in üzerinde olması uzamış QT intervali olarak kabul edilmekte olup, 500 ms'den daha yüksek değerler ciddi aritmilerle ilişkilendirilmektedir (1-3). UQTS konjenital ve edinsel tipte olabilmektedir. Konjenital UQTS ventriküler aritmiler ve hatta ani ölümlere yol açabilecek bir mutasyon ailesini kapsayan genetik bir bozukluk olup, görülme sıklığının 1:5000 ile 1:20000 arasında olduğu düşünülmekle beraber bu sayının 1:10000 civarında olduğu kabul edilmektedir (4, 5). Edinsel olan UQTS sıklıkla ilaçlara bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu ilaçların başında sınıf Ia, Ic ve III antiaritmikler, anestezikler, antimikrobiyaller, antipsikotikler, antidepresanlar, antikanser ilaçlar ve diğer ajanlar gelmektedir (1, 6). İlaçlar dışında yaş, kadın cinsiyet, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hormonu artışı, yüksek serum kolesterolü, yüksek vücut kitle indeksi, yavaş kalp hızı ve elektrolit anormallikleri (hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi) de UQTS'na neden olabilmektedir (1, 2, 6).

UQTS'ye yol açan ilaçlardan olan trisiklik antidepresanlar (TSA); depresyon, nörolojik ağrı, migren, enürezis ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde kullanılan bir grup farmakolojik ajandır (7). TSA'lar uzun yıllar depresyon tedavisinde etkinlik gösterse de ciddi yan etkilerinden dolayı genellikle ilk seçenek olarak kullanılmamaktadırlar ve bu yerlerini daha güvenli ve

yan etki profili daha az olan selektif serotonin geri-alım (re-uptake) inhibitörleri (SSRI) ve geliştirilen diğer yeni antidepresan ilaçlara bırakmışlardır (8, 9).

TSA'ların aşırı dozları ölümcül ilaç zehirlenmelerinin en önemli nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesine yol açtıklarından dolayı ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (10). UQTS'na sebep olan ilaçlar arasında yer alan ve bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin ise yüksek kardiyak toksisite potansiyeline sahip antidepresan ilaçtır. Amitriptilinin hem terapötik doz alımlarında hem de aşırı doz alımlarında gözlenebilen kardiyovasküler sistem yan etkileri arasında hipotansiyon, senkop, kalp hızı değişiklikleri, atriyoventriküler iletim geçikmeleri, QRS süresi ve QT intervalinde uzama yer almaktadır (11-14). TSA'lar için yaşamı tehdit eden doz 10-20 mg/kg olmakla birlikte daha düşük dozlarda bile ciddi zehirlenmeler görülebilir. Günlük maksimum doz olan 300 mg'ın üzerindeki amitriptilin dozları da toksisiteye yol açmaktadır (15, 16).

TSA ilaç zehirlenmelerinin dünya ve ülkemizdeki sıklığı incelendiğinde; Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği 2020 yılı raporuna göre antidepresan ilaçların; tüm maddelerle zehirlenmelerde en sık karşılaşılan zehirlenme nedenleri arasında dördüncü (% 5,30) sırada olduğu bildirilmiştir. Antidepresanların ciddi zehirlenmelere neden olan etkenler arasındaki payının son on yılda hızlı bir artış göstermiş olduğu belirtilen raporda madde maruziyetine bağlı ölüme neden olan ilk 25 madde grubu arasında SSRİ grubu antidepresanlar % 2,92 ile 10. sırada, SNRİ grubu antidepresanlar % 1,54 ile 22. sırada ve TSA'lar ise % 1,11 ile 25. sırada bulunmaktadır. En fazla ölüme neden olan bu 25 madde grubuna bağlı 1.434 ölümün 95'i SSRİ grubu, 50'si SNRİ grubu ve 36 tanesi de TSA'lara bağlı gerçekleşmiştir. 135.916 antidepresan maruziyetinin 8.084'ünü TSA kaynaklı olup bunlarında 4.800'ü amitriptilin oluşturmaktadır (17).

Türkiye'de Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 1993-2004 yılları arasında antidepresan zehirlenmesi ile başvuran hastalarla ilgili yapılan bir

çalışmanın sonucuna göre ilk sırada TSA'ların (%58,4) ikinci sırada ise SSRI grubu antidepresanların (%22,5) olduğu rapor edilmiştir (18). Konya Numune Hastanesi Acil Servisi'ne 2009-2011 yılları arasında zehirlenme ile başvuran hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada ise TSA'lar (% 5) zehirlenmeye neden olan ilaçlar arasında beşinci sırada yer almıştır (19).

Edinsel UQTS ve TdP' in en önemli mekanizması ise potasyum hERG kanalı olarak bilinen (yeni isimlendirmede KCNH2), hERG geni ile kodlanan gecikmeli doğrultucu potasyum akımının hızlı komponentinin (IKr) bazı ilaçlar ile bloke edilmesidir (2). Standart farmakolojik tedavilere dirençli olan UQTS tedavisinde, ATP bağımlı potasyum kanal ( $K_{ATP}$ ) aktivatörlerinin etkili oldukları bildirilmektedir (20-21). Normal fizyolojik koşullarda inaktif halde bulunan kardiyak  $K_{ATP}$  kanalları; kardiyak iş yükün artışı, hipoksi, iskemi, metabolik bozukluk gibi durumlarda açılmakta ve kalpte koruyucu görevler üstlenmektedir. Ayrıca  $K_{ATP}$  kanallarının subtiplerinden mito- $K_{ATP}$  kanallarının genellikle iskemik hasara karşı kardiyoproteksiyonda rol oynarken; sarc- $K_{ATP}$  kanallarının özellikle membran hiperpolarizasyonuna katkıda bulunduğu rapor edilmektedir. Selektif bir mito- $K_{ATP}$  kanal açıcı olan nikorandilin QT intervalini, QT dispersiyonunu (QTd), monofazik aksiyon potansiyeli sürelerini kısalttığı, repolarizasyon anormalliklerini düzelttiği, ventriküler taşikardileri önlediği, kardiyak hemodinamik parametreleri iyileştirdiği ayrıca antioksidan, antiapoptotik, anti-iskemik özellikleri ile de geniş yelpazede kardiyoprotektif etkilerinin olduğu bildirilmektedir (22-25).

Çalışmamızın amacı, bir trisiklik antidepresan olan amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda selektif mitokondriyal  $K_{ATP}$  kanal açıcı olan nikorandilin koruyucu etkisinin değerlendirilmesidir. Çalışmamızda nikorandilin etkileri iki aşamada değerlendirilecektir. Birinci aşamada amitriptilinin oluşturduğu QT uzamasında nikorandilin kardiyak parametreler [kalp atım hız (KAH), QRS süresi, QT intervali ve QTc değerleri] üzerine etkisi değerlendirilecektir. İkinci aşamada ise amitriptilin indüklediği QT uzamasında, kalp dokusunda oluşan hasar

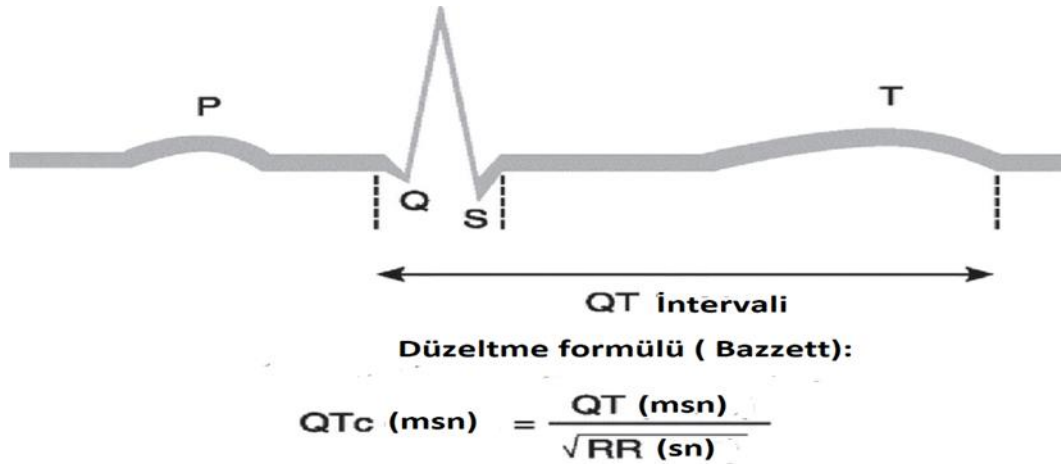
histomorfolojik ve oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikler ile değerlendirilecek ve nikorandilin koruyucu etkisi araştırılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Uzun QT Sendromu

#### 2.1.1 Tanımı ve nedenleri

QT intervali elektrokardiyografi (EKG)'de ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonu temsil etmektedir. Uzun QT sendromu (UQTS), EKG'de QT intervalinin uzaması ile karakterize kardiyak bir bozukluktur. Ventriküler repolarizasyonun uzaması torsades de pointes (TdP) gibi ölümcül ventriküler aritmilere neden olabilmektedir. Kalp hızındaki değişikliklerin QT intervalini etkileyebilmesi nedeniyle düzeltilmiş QT hesaplanması (QTc) önerilmekte olup klinikte en sık kullanılan yöntem Bazett formülüdür ( $QTc = QT/(RR)^{1/2}$ ) (Şekil 1) (1). Bu değerin erkeklerde 450 milisaniye (ms) ve kadınlarda 470 ms'in üzerinde olması uzamış QT intervali olarak kabul edilmekte olup, 500 ms'den daha yüksek değerler ciddi aritmilerle ilişkilendirilmektedir (1-3).



**Şekil 1.** Kalp hızına göre düzeltilmiş QT intervali (QTc) hesaplanması (4).

UQTS, konjenital ve edinsel tipte olabilmektedir. Konjenital UQTS ventriküler aritmiler ve hatta ani ölümlere yol açabilecek bir mutasyon ailesini kapsayan genetik bir bozukluk olup, görülme sıklığının 1:5000 ile 1:20000 arasında olduğu düşünülmekle beraber bu sayının 1:10000 civarında olduğu kabul edilmektedir (4, 5). Konjenital UQTS’ndan sorumlu genetik mutasyonlar “kanalopatiler” olarakta bilinmektedir. Bu mutasyonlardan etkilenen genler doğrudan hem kardiyak miyositlerden sodyum, potasyum ve kalsiyum ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Ca}^{+2}$ ) akımlarını düzenleyen protein kanallarını hem de bu kanalları değiştiren proteinleri kodlamaktadır. Konjenital UQTS, 11 tip iyon kanal mutasyonuna bağlı olarak UQT 1-11 şeklinde sınıflandırılmakta olup bunlardan UQT1 (% 30-35), UQT2 (% 25-30) ve UQT3 (% 5-10) en sık görülen ve en fazla araştırılan tipleridir (4).

Edinsel olan UQTS sıklıkla ilaçlara bağlı ortaya çıkmaktadır. İlaçlara bağlı ortaya çıkan UQTS sıklığını belirlemek oldukça zor olup bununla ilgili kesin bir veri olmamakla birlikte Fransa’da yapılan bir çalışmada ilaçlara bağlı gelişen uzun QT ve Tdp sonrası ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon veya ani kardiyak ölüm oranı % 5-7 olarak bildirilmiştir (26, 27). Hollanda’da yapılan bir çalışmadaysa QT uzatan ilaç kullanımına bağlı gelişen ani kardiyak ölüm oranı % 3,1 olarak rapor edilmiştir (28).

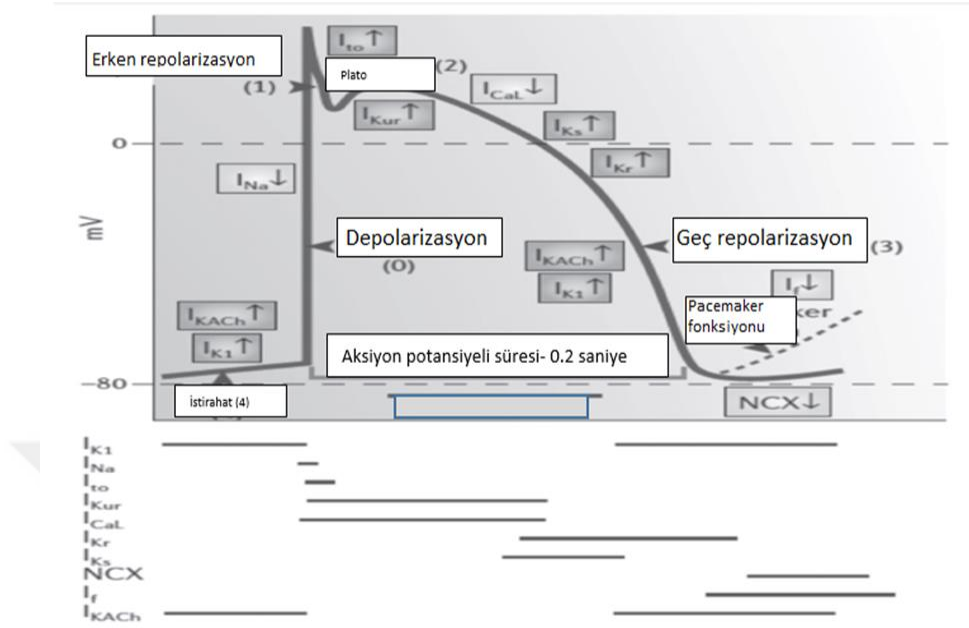
Edinsel UQTS’ nun en yaygın nedenlerinden biri belirli ilaçların kullanılmasıdır. Bu ilaçların başında sınıf Ia, Ic ve III antiaritmikler, anestezipler, antimikrobiyaller antipsikotikler, antidepresanlar, antikanser ilaçlar ve diğer ajanlar gelmektedir (1, 6) (Tablo 1). İlaçlar dışında yaş, kadın cinsiyet, sol ventrikül hipertrofisi, kalp yetmezliği, miyokardiyal iskemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hormonu artışı, yüksek serum kolesterolü, yüksek vücut kitle indeksi, yavaş kalp hızı ve elektrolit anormallikleri (hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi) de UQTS’na neden olabilmektedir (1, 2, 6).

**Tablo 1.** QT intervali uzaması ve torsades de pointese sebep olabilen ilaçlar

| İlaç grupları                                     | İlaçlar                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antiarritmikler                                   |                                                                                                                                        |
| Sınıf IA                                          | Kinidin, Dizopiramid, Prokainamid                                                                                                      |
| Sınıf IC                                          | Flekainid, Propafenon                                                                                                                  |
| Sınıf III                                         | Amiodaron, Dronedaron, Sotalol, İbutilid, Dofetilid                                                                                    |
| Anestezikler                                      | Sevofluran, Propofol                                                                                                                   |
| Antimikrobiyaller, antifungaller, antimalaryaller |                                                                                                                                        |
| Makrolidler                                       | Eritromisin, Klaritromisin, Azitromisin, Roksitromisin, Levofloksasin, Moksifloksasin                                                  |
| Antifungaller                                     | Ketokonazol, Flukonazol, Vorikonazol                                                                                                   |
| Antiprotozoal                                     | Pentamidin, Flukonazol, Ketokonazol                                                                                                    |
| Antimalaryaller                                   | Kinin sülfat, Klorokin, Halofantrin                                                                                                    |
| Kinolonlar                                        | Levofloksasin, Moksifloksasin, Sparfloksasin, Grepafloksasin, Siprofloksasin                                                           |
| Antidepresanlar                                   | Amitriptilin, Sitalopram, Essitalopram, Fluoksetin, Desipramin, İmipramin, Klomipramin, Maprotilin, Doksepin, Fluvoksamin, Venlafaksin |
| Antipsikotikler                                   | Haloperidol, Droperidol, Mesoridazin, Tiyoridazin, Klorpromazin, Amisülpirid, Ziprasidon, Pimozid, Risperidon, Sertindol               |
| Antiemetikler                                     | Ondansetron, Dolasetron, Granisetron                                                                                                   |
| Opiyatlar                                         | Metadon, Levometadil                                                                                                                   |
| Antineoplastik                                    | Arsenik trioksit, Vandetanib, Sunitinib                                                                                                |
| Gastrointestinal ilaçlar                          | Sisapirid, Domperidon, Metoklopiramid                                                                                                  |
| Diğer                                             | Tamoksifen, Anagrelid, Probukol, Kokain, Bepiridil, Takrolimus, Donepezil, Silostazol                                                  |

### **2.1.2. Uzun QT Sendromu Patofizyolojisi**

Aksiyon potansiyelinin düzenlenmesinde çeşitli iyon ve iyon kanalları rol oynamaktadır (29). Sodyum ( $\text{Na}^+$ ) veya kalsiyum ( $\text{Ca}^{+2}$ ) kanalları aracılığı ile olan içe akımın artması ya da potasyum ( $\text{K}^+$ ) kanalı aracılığıyla dışa akımın azalması sonucunda aksiyon potansiyeli uzamakta, sonuç olarak QT intervali uzaması görülmektedir. Miyokardiyal repolarizasyonsa potasyum iyonların dışarı atılmasıyla düzenlenmektedir (Şekil 2). Ağırlıklı olarak gecikmeli doğrultucu potasyum akımının hızlı ( $\text{IKr}$ ) ve yavaş ( $\text{IKs}$ ) alt tipleri repolarizasyondan sorumludur. Konjenital UQTS1 alt tipinde  $\text{KVLQT1}$  ( $\text{KCNQ1}$ ) gen defektine bağlı olarak gecikmeli doğrultucu potasyum akımının yavaş komponentinde ( $\text{IKs}$ ) ve UQTS2 alt tipinde ise  $\text{hERG}$  geni (human ether-a-go-go related gene) ile kodlanan gecikmeli doğrultucu potasyum akımının hızlı komponentinin de ( $\text{IKr}$ ) fonksiyon kaybı görülür. Her iki tipte de dışa doğru olan potasyum ( $\text{K}^+$ ) akımında azalma meydana gelir. Konjenital UQTS3 alt tipinde ise  $\text{SCN5A}$  genindeki mutasyon sonucu voltaj kapılı sodyum ( $\text{Na}^+$ ) kanalının uzamış aktivasyonu görülür (4). Edinsel UQTS ve TdP' in en önemli mekanizması ise potasyum  $\text{hERG}$  kanalı olarak bilinen (yeni isimlendirmede  $\text{KCNH2}$ ),  $\text{hERG}$  geni ile kodlanan gecikmeli doğrultucu potasyum akımının hızlı komponentinin ( $\text{IKr}$ ) bazı ilaçlar ile bloke edilmesidir.  $\text{IKr}$  blokajı aksiyon potansiyelinin repolarizasyon faz (faz 3)'ında gecikmeye neden olmakta, bu da QT intervalinin uzamasına yol açmaktadır. Uzamış repolarizasyon dışa doğru olan akımların azalması ( $\text{K}^+$ ) veya içe doğru olan akımların ( $\text{Na}^+$  veya  $\text{Ca}^{+2}$ ) artmasına bağlı olarak aksiyon potansiyelinin faz 2 ve 3'ü sırasında erken ard depolarizasyonlara (EAD) neden olmaktadır. EAD'ler eşik voltaj değere ulaştığında ventriküler ekstrasistole neden olmakta bu da EKG'ye QT uzaması olarak yansımaktadır (2). QTc'yi uzatan ilaçların çoğu  $\text{IKr}$  blokajı üzerinden bu etkiyi gösterirken beta-blokörler, antihistaminikler, trisiklik antidepressanlar ve fenotiyazinler gibi bazı ilaçlarsa depolarize edici  $\text{Na}^+$  akımını ( $\text{I}_{\text{Na}}$ ) değiştirerek bu etkiyi gösterirler (1).



**Şekil 2.** Kardiyak depolarizasyon, repolarizasyon ve buna katılan iyon kanalları (4).

Farmakodinamik ve farmakokinetik ilaç- ilaç etkileşimleri de QTc uzamasına neden olabilmektedir. Farmakodinamik ilaç etkileşiminde Tablo 1'de gösterilen ilaçlar gibi QT uzatıcı etkisi olan iki veya daha fazla ilaç birlikte kullanıldığında additif veya potansiyelize edici etkiler üzerinden QT uzaması görülebilir. Farmakokinetik ilaç-ilac etkileşiminde ise bir ilaç kendisi QT uzaması yapmasa bile QT uzaması yapan diğer bir ilacın atılımını ya da aynı karaciğer enzimini kullanarak metabolizmasını azaltarak bu ilacın plazma ve doku konsantrasyonunu artırarak QT uzamasına yol açabilmektedir. Örneğin ritonavir CYP3A4 karaciğer sitokrom p-450 izoenzimini inhibe ederek QT intervalini uzattığı bilinen quinidinin konsantrasyonunu arttırmaktadır. Diltiazem, verapamil, fluoksetin, midazolam, makrolid grubu antibiyotikler, östrojen reseptör blokörleri, tamoksifen gibi ilaçlar ile bargamottin (greyfurt suyu) ve glabridin (meyan kökü) içeren bazı bitkisel ürünler de özellikle de CYP3A4 gibi karaciğer sitokrom p450 izoenzimlerini inhibe etmektedirler. Bu ilaç veya maddeler CYP3A4 enzimi ile metabolize edilen ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında ise bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını artırarak QT uzamasına neden olabilmektedirler (1, 2, 30).

### **2.1.3. Uzun QT Sendromu Tedavisi**

Edinsel UQTS tedavisinin en önemli basamağı buna neden olan ilacın belirlenip bir an önce kesilmesi, hipokalemi veya hipomagnezemi gibi metabolik bozuklukların olup olmadığının hızlıca saptanması ve bunların düzeltilmesidir. TdP ataklarının çoğu kısa süreli olup kendiliğinden sonlanmaktadır ancak bu atakların uzaması hemodinamik bozulmaya neden olabilmekte ve acil kardiyoversiyon yapılmasını gerektirebilmektedir. Kısa süreli tedaviler ön planda TdP'nin tekrarlanmamasını amaçlamakta olup intravenöz (i.v.) magnezyum sülfat ve geçici transvenöz pace uygulamalarını içermektedir. İntravenöz magnezyum sülfat tedavisinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bu etkinin  $Na^+$  ve  $Ca^{+2}$  akımlarının blokajı yoluyla gerçekleştiği düşünülmektedir (1). Magnezyum sülfat tedavisini takiben özellikle 90-110 atım/dk hızındaki transvenöz pace uygulamasının repolarizan  $K^+$  akımını artırıp, QTc intervalini kısaltıp, EAD amplitüdünü azalttığı böylece hem edinsel hem konjenital QT uzamasına bağlı TdP ataklarını önlediği bildirilmektedir (29). İntravenöz izoproterenol ise nadiren gerekmede olup i.v. magnezyum tedavisine yanıtızsız, geçici pace imkanının olmadığı durumlarda non-selektif beta-adrenerjik reseptörler üzerinden kalp hızını artırıcı etkisinden dolayı özellikle bradikardiye bağlı olarak ortaya çıkan TdP tekrarlarını önlemek amacıyla kısa süreli tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (1, 29, 6). Etkinliği olduğu düşünülen diğer kısa süreli tedavilerin başında ise sodyum bikarbonat ile plazma alkalinizasyonu, i.v potasyum tedavisi ve lidokain, fenitoin gibi sınıf IB antiaritmik ilaç uygulamaları gelmektedir (29). Uzun süreli tedaviler nadiren gerekmede olup hasta sinüs sendromu veya atriyoventriküler (AV) blok ve bradikardi durumlarında kalıcı pace uygulaması gerekebilmektedir (1). Yeni yaklaşımlara baktığımızda pinasidil, kromakalim ve nikorandil gibi potasyum kanal açıcılar, klonidin ve deksmedetomitin gibi  $\alpha_2$ -adrenerjik reseptör agonistleri, ranolazin gibi anti-iskemik ajanlar, alfa adrenerjik reseptör blokörleri, atropin ve kalsiyum kanal blokörleri de UQTS ve TdP tedavisinde araştırılmaya devam edilmektedir (29, 6).

## 2.2. Trisiklik Antidepresanlar

### 2.2.1. Genel Özellikler

Siklik antidepresanlar (SA) depresyon, nörolojik ağrı, migren, enürezis ve dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tedavisinde kullanılan bir grup farmakolojik ajandır. Çoğu SA kimyasal yapısında en az üç adet halkaya sahiptir. Geleneksel üç halkalı (trisiklik) antidepresanlar (TSA) imipramin, desipramin, amitriptilin, nortriptilin, doksepin, trimipramin, protriptilin ve klomipramin'dir (7). İmipramin depresyon tedavisinde kullanımı bildirilen ilk TSA olup, 1950'lerin sonuna doğru da amitriptilin geliştirilmiştir (7, 31).

TSA'lar uzun yıllar depresyon tedavisinde etkinlik gösterse de ciddi yan etkilerinden dolayı genellikle ilk seçenek olarak kullanılmamaktadırlar ve bu yerlerini daha güvenli ve yan etki profili daha az olan selektif serotonin geri-alım (re-uptake) inhibitörleri (SSRI) ve geliştirilen diğer yeni antidepresan ilaçlara bırakmışlardır (8, 9). Depresyon tedavisinde kullanımları azalsa da kronik ağrı, uyku bozuklukları, obsesif-kompulsif bozukluk ve özellikle de çocuklarda enürezis ve DEHB tedavilerinde kullanımları devam etmektedir (7).

TSA'ların aşırı dozları ölümcül ilaç zehirlenmelerinin en önemli nedenlerinden biridir. Kardiyovasküler ve santral sinir sistemi toksisitesine yol açtıklarından dolayı ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (10). Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği 2020 yılı raporuna göre antidepresan ilaçların; tüm maddelerle zehirlenmelerde en sık karşılaşılan zehirlenme nedenleri arasında dördüncü (% 5,30) sırada olduğu bildirilmiştir. Antidepresanların ciddi zehirlenmelere neden olan etkenler arasındaki payının son on yılda hızlı bir artış göstermiş olduğu belirtilen raporda madde maruziyetine bağlı ölüme neden olan ilk 25 madde grubu arasında SSRI grubu antidepresanlar % 2,92 ile onuncu sırada, SNRI grubu antidepresanlar % 1,54 ile 22. sırada ve TSA lar ise % 1,11 ile 25. sırada bulunmaktadır. En fazla ölüme neden olan bu 25 madde grubuna bağlı 1.434 ölümün 95'i SSRI grubu, 50'si SNRI grubu ve 36 tanesi de TSA'lara bağlı

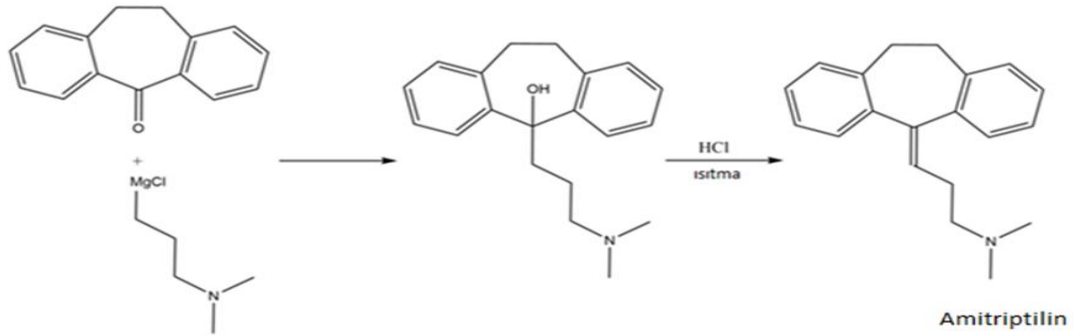
gerçekleşmiştir. 135.916 antidepresan maruziyetinin 8.084'ünü TSA kaynaklı olup bunlarında 4.800'ü amitriptilin oluşturmaktadır (17).

Türkiye'de ise Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 1993-2004 yılları arasında antidepresan zehirlenmesi ile başvuran hastalarla ilgili yapılan bir çalışmanın sonucuna göre ilk sırada TSA'ların (%58,4) ikinci sırada ise SSRİ grubu antidepresanların (%22,5) olduğu rapor edilmiştir (18). Konya Numune Hastanesi Acil Servisi'ne 2009-2011 yılları arasında zehirlenme ile başvuran hastalarla ilgili yapılan bir çalışmada ise TSA'lar (% 5) zehirlenmeye neden olan ilaçlar arasında beşinci sırada yer almıştır (19).

### 2.3. Amitriptilin

#### 2.3.1. Amitriptilinin Kimyasal Yapısı

Amitriptilin oldukça lipofilik bir molekül olup benzosuberoneun, 3-(dimetilamino) propilmagnezyum klorür ile reaksiyona sokulması ve ardından oluşan ara ürünün hidroklorik asit ile ısıtılmasıyla suyu gidermek suretiyle hazırlanır (Şekil 3) (32, 33).



Şekil 3. Amitriptilinin kimyasal sentezi (33).

### **2.3.2. Farmakodinamik özellikleri**

Amitriptilin serotonin taşıyıcısı (SERT) ve norepinefrin taşıyıcılarının (NET) her ikisini de antagonize ederek etki gösterir (8). Amitriptilin antidepresan etkilerinden; serotonin ve norepinefrin taşıyıcılarının amitriptilin tarafından inhibisyonu sonucu serotonin ve norepinefrinin nöronal geri alımının engellenmesi ve buna bağlı olarak serotonerjik ve adrenerjik nöronlarda nörotransmitter aktivitesinin artması ve uzaması olduğu düşünülmektedir (34). Dopamin taşıyıcılarına affinitesi ise daha düşüktür. Vücutta daha güçlü bir norepinefrin geri alım inhibitörü olan nortriptiline metabolize edilerek norepinefrin geri alımı üzerindeki etkileri daha da artar Amitriptilin; adrenerjik, histaminerjik ve muskarinik reseptörlere bağlanarak bu reseptörleri de inhibe eder. Yan etkiler büyük ölçüde bu reseptörlerin inhibisyonuna bağlı olarak görülür. Amitriptilin ayrıca serotonin 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub>,  $\alpha$ 1A-adrenerjik, histamin H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> ve M<sub>1</sub>-M<sub>5</sub> muskarinik asetilkolin reseptörlerinin güçlü bir inhibitörü olarak görev yapar. Amitriptilin hipnotik etkilerinde özellikle histaminerjik H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> ve serotonerjik 5-HT<sub>2A</sub> ve 5-HT<sub>2C</sub> reseptörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (35, 36). Öte yandan amitriptilin; voltaj kapılı sodyum kanalları Nav1.3, Nav1.5, Nav1.6, Nav1.7 ile voltaj kapılı potasyum kanalları Kv7.2 ve hERG gibi çoklu iyon kanallarında non-selektif bir blokördür (37, 38-42). Ayrıca TSA'lar santral sinir sisteminde GABA-A reseptörlerini antagonize ederler (43).

### **2.3.3. Farmakokinetik Özellikleri**

**Emilim:** Amitriptilin neredeyse tamamı gastrointestinal sistemden hızla ve kolaylıkla emilir, yaklaşık 2-8 saat sonra en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır (8). Amitriptilin sistemik biyoyararlanımı ise %45 civarındadır (16).

**Dağılım ve Metabolizma:** Amitriptilin oldukça lipofilik bir molekül olup sanal dağılım hacmi 5-10 L/kg'dır (7). Metabolizmaları daha çok karaciğere gelen kan akımıyla bağlantılı olduğundan, karaciğer fonksiyon bozuklarında dahi kolayca metabolize olurlar (16). TSA'lar büyük oranda karaciğer sitokrom P450 (CYP)

enzimleri ile metabolize edilirler (8). Demetilasyon, hidroksilasyon ve glukuronidasyonla hidroksi metabolitlerine konjuge edilirler. Demetilasyona uğrayarak aktif metaboliti olan nortriptiline dönüştürülür (8, 16). Amitriptilin CYP2D6 enziminin substratıdır. Etanol ve bazı diğer ilaçlar TSA'larla birlikte alındığında CYP2D6 enzimini redükte veya inhibe ederek TSA metabolizasyonunu etkilemektedirler. Ayrıca alkol kullanımı enzim artışının yanı sıra karaciğer kan akımını da azaltarak TSA metabolizmasının yavaşlamasına neden olur (7, 16). CYP2C19 enziminin genetik polimorfizmi özellikle de demetilasyonu etkileyerek amitriptilin metabolizmasını yavaşlatır. Amitriptilin CYP2E1 enziminin inhibitörüdür. Bu enzimi inhibe ederek asetaminofen, izoniyazid, teofilin gibi bazı ilaçların metabolizmasını etkiler. Amitriptilinin kanda plazma proteinlerine bağlanma oranı % 90 olup plazma yarılanma ömrü 31-46 saattir. Aktif metabolitinin yarılanma ömrü ise 20-92 saattir (16).

**Atılım:** Terapötik dozlarda alınan TSA'ların eliminasyon yarı ömürleri 7-58 saattir. Küçük bir kısmı (% 15-30) biliyer ve gastrik sekresyonlarla elemine olur. Aktif metabolitlerin yeniden emilimle sistemik dolaşıma alınması enterohepatik ve enterogastrik resirkulasyona neden olup feçesle atımı azaltır. % 5'ten az bir kısmı ise değişmeden böbrek yoluyla uzaklaştırılır (7).

#### **2.3.4. Amitriptilinin Toksik Dozu**

Çoğu antidepresan 10 ila 20 mg/kg arasında alımlarda kardiyovasküler semptomlar ve komaya kadar varabilen orta ve ciddi derecede zehirlenmelere yol açabilmektedir. Tek seferde günlük maksimum dozun üzerinde alımlar veya mg/kg cinsinden ayarlanan dozun aşılması potansiyel olarak toksik kabul edilir. Amitriptilin için günlük maksimum doz olan 300 mg'ın üzerindeki dozlar toksisiteye yol açmaktadır (15, 16).

### ***2.3.5. Amitriptilinin Toksik Etki Mekanizması***

TSA'ların antidepresan etkileri; noradrealin ve serotonin gibi aminlerin geri alımını inhibe etmesi ve post sinaptik serotonin reseptörlerini antagonize etmelerinden kaynaklanmaktadır. Geri kalan diğer farmakolojik etkinlikleri ise terapötik yararlarından daha çok yan etkiler ve zehirlenme bulgularıyla ilişkilidir (44).

TSA'lar periferik ve santral histaminerjik reseptörleri inhibe ederler. Santral histaminerjik reseptörlerin antagonizasyonu sonucu sedasyona neden olurlar. Toksik alımlarda ise bilinç değişikliği ve komaya kadar gidebilen durumlardan bu mekanizma sorumludur (8, 44). Periferik ve santral muskarinik reseptörlerde asetilkolini yarışmalı olarak inhibe ederler. Santral muskarinik reseptörlerin inhibisyonu sonucu ajitasyon, deliryum, amnezi, halüsinasyonlar, anlamsız konuşma, ataksi, sedasyon ve koma ortaya çıkabilir. Bu durumlar TSA'ların antihistaminik etkilerinden de kaynaklanmaktadır. Periferik muskarinik reseptörlerin inhibisyonu ise midriyazis, görme bozukluğu, taşikardi, hipertermi, sekresyonlarda azalma, cilt kuruluğu, ileus, idrar retansiyonu, kas tonusunda artış ve tremora neden olur.

Özellikle antihistaminikler, antipsikotikler, antispazmodikler ve parkinson ilaçları gibi antimuskarinik ajanlarla birlikte kullanımlarında bu etkiler belirgin hale gelir. Antimuskarinik semptom ve bulgular (antikolinerjik sendrom) TSA zehirlenmelerinde yaygın görülürler ve zehirlenme tanısında önemlidirler (7, 44).

TSA'lar başta  $\alpha 1$  adrenerjik reseptörler olmak üzere santral ve periferik  $\alpha 1$  ve  $\alpha 2$  adrenerjik reseptörleri bloke ederler.  $\alpha 1$  adrenerjik reseptörlerin inhibisyonu sonucu sedasyon, ortostatik hipotansiyon ve antimuskarinik etkilerin aksine miyozis ortaya çıkar (44). Ayrıca hipotansiyonun bir diğer nedeni de sodyum kanal fonksiyonundaki bozulmaya bağlı olarak gelişen miyokardiyal depresyondur. Ek olarak adrenerjik reseptörlerin down regülasyonu katekolaminlerin fizyolojik etkilerini azaltır (7).

TSA'ların antidepresan özelliklerinden sorumlu olan noradrenalin ve serotonin gibi aminlerin geri alımının inhibisyonu bu aminlerin sinaptik alanda

artışlarına ve nörotransmitter aktivitenin kuvvetlenmesine neden olur. Özellikle noradrenalin geri alımının inhibisyonuna bağlı olarak yüksek doz alımı durumlarında erken semptomimetik etkiler görülür ve kardiyak disritmilerin ortaya çıkmasına katkıda bulunur. Artmış serotonerjik aktivite sonucunda ise hiperrefleksi ve klonus oluşur. Serotonerjik ajanlarla birlikte kullanımları serotonin sendromuna yol açabilir (44).

TSA zehirlenmelerinde akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) görülebilmektedir. Yapılan izole sıçan akciğeri çalışmasında TSA'lar doz ilişkili olarak vazokonstriksiyon ve bronkokonstrüksiyona yol açarak ARDS gelişimine neden olmuşlardır. Deneysel modellerde amitriptilinin indüklediği akciğer hasarı plateletler aktive edici faktör ve protein kinaz aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir (7).

SA'ların indüklediği kardiyotoksisite TSA zehirlenmelerine bağlı görülen ölümlerin en önemli nedenidir (44). TSA'lar hızlı sodyum kanallarının aktivasyonunu geciktirdiklerinden, distal His-Purkinje sistemi ve ventriküler miyokardiyumda aksiyon potansiyelinin faz 0 depolarizasyonunu yavaşlatırlar. Ventriküler ileti sistemindeki bozulmuş depolarizasyon ventriküler depolarizasyonunun yayılımında yavaşlamaya neden olur. Bu durum EKG'ye uzamış QRS kompleksi olarak yansır (7). Ayrıca sodyum kanallarının ağır şekilde blokajı QRS kompleksindeki uzamanın yanı sıra miyokardiyal kasılmanın depresyonu, hipotansiyon, çeşitli tipte kalp blokları, kardiyak ektopi, bradikardi ve Brugada paterni ile sonuçlanır. Ventriküler miyositlerde depolarizasyon fazında kalsiyum salımının düşmesine bağlı miyokardiyal kasılmanın azalması ve  $\alpha 1$  adrenerjik reseptörlerin blokajı sonucu ortaya çıkan periferik vazodilatasyona bağlı olarak hipotansiyon gelişir (44).

TSA zehirlenmelerine bağlı oluşan kardiyotoksisitede EKG'de PR intervalinde uzama da görülür. Brugada sendromu vakaların % 10-15'inde görülse de, görülmesi büyük ölçüde TSA zehirlenmesini düşündürür. Elektriksel iletinin yavaşlaması çeşitli tipte kalp bloklarına neden olur. QRS genişlemesinin eşlik ettiği bradikardi ise sodyum kanallarının kuvvetli blokajını gösterir (44).

Potasyum kanallarının blokajı ve potasyumun dışarı çıkışının inhibisyonu EKG’de QT uzaması olarak karşımıza çıkar. QT uzaması ile birlikte bradikardi varlığı ise potasyum kanallarının yoğun şekilde etkilendiğini gösterir (44). Potasyum hERG kanalı olarak bilinen (yeni isimlendirmede KCNH2), hERG geni ile kodlanan gecikmeli doğrultucu potasyum akımının hızlı komponentinin (IKr) blokajı aksiyon potansiyelinin hızlı repolarizasyon fazında (faz 3) gecikmeye neden olmakta bu da QT intervalinin uzamasına yol açmaktadır. Uzamış repolarizasyon dışı doğru olan akımların azalması (K<sup>+</sup>) veya içe doğru olan akımların (Na<sup>+</sup> veya Ca<sup>2+</sup>) artmasına bağlı olarak aksiyon potansiyelinin faz 2 ve 3’ü sırasında erken ard depolarizasyonlara (EAD) neden olmaktadır. EAD’ler eşik voltaj değere ulaştığında ventriküler ekstrasistole neden olmakta bu da EKG’ye QT uzaması olarak yansımaktadır (2).

TSA zehirlenmelerinde eşlik eden sinus taşikardisi varlığı, ağır QT uzaması ve buna bağlı gelişen durumların etkilerine karşı kısmen koruyuculuk sağlayarak torsades de pointes görülme sıklığını azaltır (44).

### **2.3.6. Amitriptilin Zehirlenmesinde Klinik Belirti ve Bulgular**

Kardiyovasküler sistem belirti ve bulguları: Kardiyovasküler toksisite, TSA zehirlenmelerinde morbidite ve mortaliteye yol açan primer nedendir. Miyokard depresyonuna bağlı gelişen dirençli hipotansiyon ölümlerin büyük kısmından sorumludur. EKG’de sinus taşikardisi, PR intervalinde uzama, QRS genişlemesi, QTc uzaması ve sağ aks sapması görülür. En sık görülen disritmi sinüs taşikardisidir. Ağır zehirlenmelerde ise yaşamı tehdit eden geniş kompleksli taşikardiler görülebilir. Ventriküler taşikardiler çoğunlukla beraberinde QRS kompleksinde uzama olan yada hipotansiyon gelişen hastalarda ortaya çıkar (7).

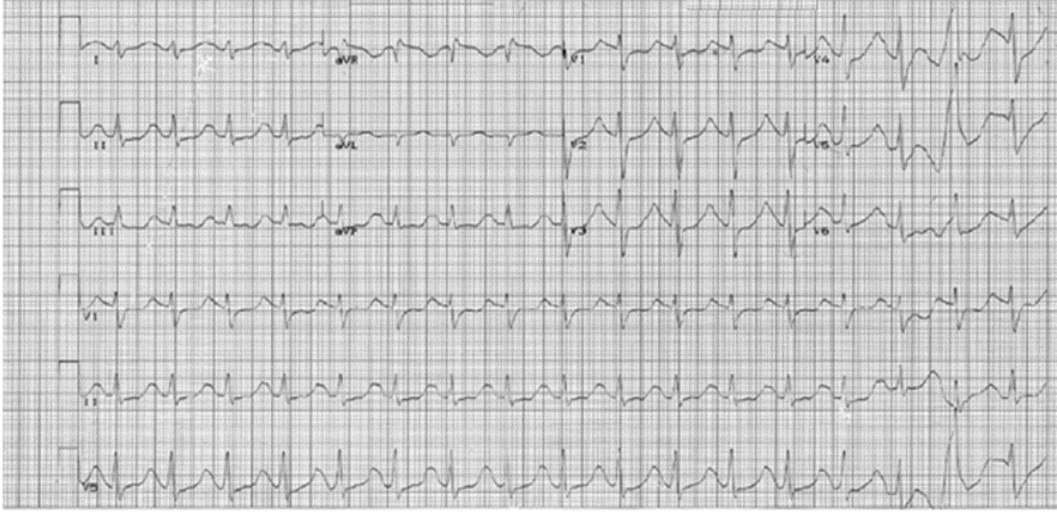
Santral sinir sistemi bulguları: Bilinç değişikliği ve nöbetler ilk ortaya çıkan santral sinir sistemi bulgularıdır. Histaminik ve muskarinik reseptör antagonizmasına bağlı olarak ajitasyon, deliryum halüsinasyon gibi psikotik davranışlar görülebilir. Nöbetler genellikle jeneralize ve kısa sürer. Genellikle nöbetler vakaların % 4’ünde, ölümle sonuçlanan vakalarında % 13’ünde görülür.

Miyoklonus ve ekstrapiramidal bulguların yanı sıra serebellitis rapor edilen vakalar bulunmaktadır (7).

Diğer bulgular: Özellikle ciddi zehirlenmelerde solunum depresyonu, aspirasyon ve akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişebilir. Antikolinerjik etkiler sıktır ancak ağır zehirlenmelerde bu bulgular maskelenebilir. TSA zehirlenmesinde oluşabilecek antikolinerjik bulgular sedasyon, deliryum, koma, midriyazis, deri-mükoz membranlarda kuruma, terlemede azalma, taşikardi, barsak motilitesinde azalma ve idrar retansiyondur. Uzamış nöbet ve komanın komplikasyonu olarak rabdomyoliz ve böbrek yetmezliği gelişebilir. TSA zehirlenmesine bağlı barsak iskemisi, psödoobstruksiyon ve pankreatit vakaları bildirilmiştir (45, 7).

### ***2.3.7. Amitriptilin Zehirlenmesinde Tanı***

TSA zehirlenmelerinin tanısı maruziyet zamanı, klinik semptomlar, EKG bulguları ve idrar taramasında sıklık antidepresan varlığının tespitiyle konmaktadır (44). İlaç konsantrasyonunun ölçülmesi tanı koymaktan çok tanıyı desteklemeye katkı sağlar (7). EKG anormallikleri tanıda yaygın olarak kullanılmakta, nöbet ve ventriküler disritmi oluşma olasılığı yüksek hastaları ayırt etmede yardımcı olmaktadır. EKG’de sinus taşikardisi, sağ aks deviasyonu, PR, QRS ve QT uzamaları görülür (resim 1). EKG bulguları genellikle orta ve ağır zehirlenmelerde görülse de, bu bulguların olmaması zehirlenmeleri ekarte ettirmemektedir. QRS kompleksinin 100/msn’den büyük olması artmış nöbet riskini, 160 msn’den büyük olması ise artmış ventriküler disritmi riskini gösterir. EKG bulguları alımdan sonra 6 saat içinde gelişmekte ve 36-48 saat içersinde de gerilemektedir (44).



**Resim 1.** TSA zehirlenmesi klasik EKG anormallikleri; sinüs taşikardisi, PR, QRS ve QT uzaması, sağ aks deviasyonu (44).

### **2.3.8. Amitriptilin Zehirlenmesinde Tedavi**

#### **Acil ve destek tedavi**

Amitriptilin zehirlenmesinde temel yaklaşım, diğer zehirlenmelerde olduğu gibi, havayolu, solunum ve dolaşımın değerlendirmesi ile başlamalıdır. QRS süresinin 100 ms'den büyük olması durumunda sodyum bikarbonat endikasyonu vardır. Önerilen sodyum bikarbonat dozu 1-2 mEq/kg'dır ve gerektiğinde tekrarlanabilir. Hedeflenen serum pH'sı 7,45 ile 7,55 arasındır. Rabdomiyoliz gelişmedikçe idrar alkalinizasyonu önerilmemektedir. Hipotansiyon hızlıca tedavi edilmelidir. Metabolik asidoz ventrikül içi iletiyi yavaşlatıp hayatı tehdit eden durumlara yol açabilmektedir. Tek başına sıvı replasmanının kan basıncını yükseltmediği durumlarda noradrenalin ve levarterenol gibi alfa agonistlerin kullanımı önerilmektedir. Sıvı tedavisinde 10-30 mL/kg % 0,9'luk serum fizyolojik uygulanabilir. Refrakter hipotansiyon inotropik ve kronotropik etkilerinden dolayı glukagon ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilmektedir. Sodyum bikarbonat aritmi

tedavisinde de uygulanabilmektedir (46). Sodyum bikarbonat tedavisine dirençli aritmilerde, ventriküler taşikardi ve erken ventriküler ektopik atımlar için lidokain (1 mg/kg iv yavaş bolus, 20-50 mcg/kg/dk iv infüzyon), ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve torsade de pointes için 20-50 mg/kg (maks. 2 g) iki dk içinde i.v. magnezyum sülfat uygulanabilir. Dirençli aritmi tedavisinde diğer bir seçenek ise 1-2 mEq/kg bolus i.v. hipertonic salin (%3 sodyum klorid) vermektir (7). Sınıf Ia (quinidine, prokainamid ve disopiramid), sınıf Ic (flekainid, enkainid) antiaritmikler, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve sınıf III antiaritmik ajanlardan kaçınılmalıdır (46). TSA zehirlenmesine bağlı gelişen nöbet tedavisinden tipik olarak benzodiazepinler tercih edilir. İlk etapta GABA-A antagonisti olan diazepam (0.1mg/kg) ve lorazepam (0.04 mg/kg) kullanılmalıdır. Daha ileri nöbet kontrolü içinde fenobarbital (15 mg/kg) gibi barbitüratlar veya propofol kullanılabilir (46).

TSA zehirlenmelerinde asistol ile ilişkilendirildiğinden antikolinergik belirti ve bulguların tedavisinde fizostigmin kullanılmamalıdır (47).

### ***Dekontaminasyon***

TSA zehirlenmelerinde, hastayı kusturmak nöbet aktivitesine neden olabilir. Antikolinergik etkileri nedeniyle emilim gecikebileceğinden mide yıkaması alımı izleyen 6 saate kadar yapılabilir. Aktif kömür bilinci açık hastalarda ağız yolu ile, bilinci kapalı hastalarda endotrakeal entübasyondan sonra nazogastrik sonda ile verilir. Ciddi zehirlenmelerde tekrarlayan dozda aktif kömür 0.5 g/kg her 4-6 saatte uygulanabilir (15, 48, 45). TSA zehirlenmesinde, proteinlere bağlanma oranının yüksek olması nedeniyle hemodiyaliz ve hemoperfüzyon etkili değildir (15, 48).

### ***Özgül antidotlar ve diğer tedavi seçenekleri***

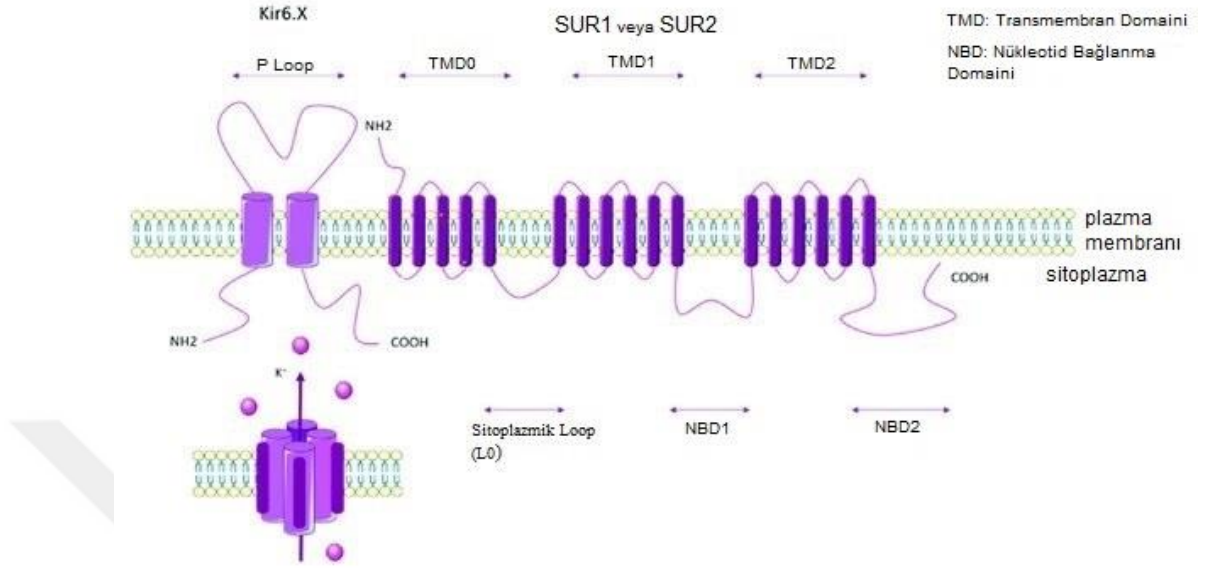
Amitriptilin zehirlenmelerine özgün herhangi bir antidot tedavisi bulunmamaktadır. Lipid emülsiyonunun TSA zehirlenmelerinde kullanılmasına dair görüş birliği veya ikna edici bir kanıt bulunmamaktadır (44).

## 2.4. ATP Bağımlı Potasyum Kanalları

Potasyum akımları; uyarılabilir hücrelerin membran aksiyon potansiyeli karakteristiklerinin belirlenmesinde önemli görevler görmektedir. Potasyum kanallarının açılması sonucunda membran hiperpolarizasyonu ve aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazı meydana gelmektedir.

ATP bağımlı potasyum ( $K_{ATP}$ ) kanalları, ATP seviyesinde azalma ya da ADP seviyesinde artışa neden olan metabolik durumlar sonucunda açılan içe doğrultucu potasyum kanallarındandır (49). Hetero-oktamerik yapıda olan  $K_{ATP}$  kanallarının  $KIR6x$  (6.1 veya 6.2) ve sülfonilüre reseptörü ( $SURx$ ) (1,2A,2B) olmak üzere iki alt birimi bulunmaktadır.  $KIR6x$  alt birimi ise tetramerik yapıdadır ve bu alt birimler H5 bölgesi ( $K^+$  selektif sekans) ile N- ve C- terminalinden oluşan iki transmembranel parçadan (M1 ve M2) meydana gelmektedir.  $SUR$  ise sülfonilüre grubu ilaçlar, diazoksit, pinasidil gibi  $K_{ATP}$  kanalı üzerinden etki oluşturan ilaçların hedef bölgesidir ve üç bölümden oluşan (TMDO 0-2) 17 transmembranal segmente sahiptir (Şekil 4) (50).

Vücutta yaygın olarak bulunan  $K_{ATP}$  kanalları ilk kez kardiyak miyositlerde gösterilmiş daha sonra ise pankreas  $\beta$  hücreleri, iskelet kası, nöronlar, düz kas, hipofiz, böbrek ve epitel hücrelerinde de saptanmıştır. Çeşitli fizyolojik olayda görev alan bu kanallar, nöronlarda transmitter salınımına, pankreastan insülin sekresyonuna ve düz kasların vasküler tonusun sağlanmasına katkıda bulunurlar (49, 51).



**Şekil 4.** K<sub>ATP</sub> kanalı moleküler yapısı (52 no’lu literatürden Türkçeleştirilerek yerleştirilmiştir).

Vücutta farklı farmakolojik ve nükleotid duyarlılığına sahip K<sub>ATP</sub> kanalları, KIR ve SUR altbirimlerine ait izoformların kombinasyonlarından oluşmaktadır (Tablo 2 ) (50 ,51).

**Tablo 2.** K<sub>ATP</sub> kanallarının doku-spesifik dağılımları

| Doku                   | KIR alt birimi | SUR alt birimi |
|------------------------|----------------|----------------|
| Kalp-atriyum           | KIR6.2         | SUR 1          |
| Kalp-ventriküler       | KIR6.2         | SUR 2A         |
| Kardiyak ileti sistemi | KIR6.1/6.2     | SUR 2B         |
| Vasküler düz kas       | KIR6.1         | SUR 2B         |
| İskelet kası           | KIR6.2         | SUR 2A         |
| Nöronlar               | KIR6.2         | SUR 1/2B       |
| Pankreas               | KIR6.2         | SUR 1          |
| Düz kas                | KIR6.1/6.2     | SUR 2B         |

$K_{ATP}$  kanallarını açan (nikorandil, minoksidil, pinasidil, kromakalim/levkromakalim/rimakalim, diazoksit, HMR 1098 vb.) veya inhibe/bloke eden [klorpropamid, tolbutamid, glibenklamid gibi sülfonilüre grubu antidiyabetikler, 5-hidroksidekanoat (5-HD)] birçok bileşik bu kanalların aktivasyonunu etkilemektedir (53, 54). Başta kardiyoproteksiyon olmak üzere, adacık hücre koruyucu, antiepileptik, bronkodilatör, mesane gevşetici etkileri nedeniyle  $K_{ATP}$  kanal açıcılar klinik açıdan ümit vadetmektedirler (56) (Şekil 5).



**Şekil 5.**  $K_{ATP}$  kanal açıcılarının terapötik olarak kullanıldığı/araştırıldığı klinik durumlar (55 no'lu literatürden Türkçeleştirilerek yerleştirilmiştir).

### ***Kardiyak $K_{ATP}$ Kanalları***

Miyokardiyal  $K_{ATP}$  kanallarının başlıca iki tipi vardır, bunlar sarkolemmada yer alan sarkolemmal  $K_{ATP}$  (sarc- $K_{ATP}$  veya surface- $K_{ATP}$ ) kanalı ve mitokondri iç membranında bulunan mitokondriyal  $K_{ATP}$  (mito- $K_{ATP}$ ) kanallarıdır. Sarc- $K_{ATP}$  kanalları daha çok membran hiperpolarizasyonunda görev alırken, mito- $K_{ATP}$  kanalları ise iskemik hasara karşı kardiyoproteksiyonda rol oynamaktadır (53, 56).  $K_{ATP}$  kanal açıcı ve blokörü ilaçların etki gösterdikleri  $K_{ATP}$  kanal tipleri farklılık göstermektedir (Tablo 3) (49, 57-59).

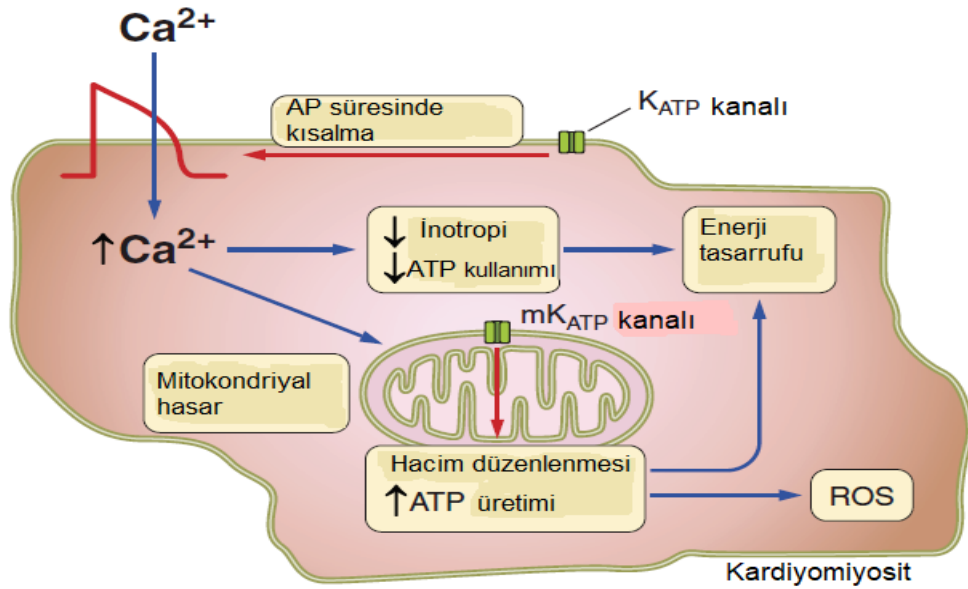
**Tablo 3.** K<sub>ATP</sub> kanal açıcı / blokörü ilaçlar ve etkiledikleri K<sub>ATP</sub> kanalları.

|                                                 | İlaç               | Kimyasal sınıf       | K <sub>ATP</sub> kanalı tipi                                                                              | Aynı sınıf diğer ilaçlar                                      |
|-------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>K<sub>ATP</sub><br/>kanal<br/>açıcıları</b>  | Nikorandil         | Piridil nitrat       | Mito-K <sub>ATP</sub>                                                                                     | KRN-2391                                                      |
|                                                 | Minoksidil         | Pirimidin sülfat     | Mito-K <sub>ATP</sub> ,<br>Sarc-K <sub>ATP</sub>                                                          | LP-805                                                        |
|                                                 | Pinasidil          | Siyanoguanidin       | Mito-K <sub>ATP</sub><br>Sarc-K <sub>ATP</sub><br>Düz kas K <sub>ATP</sub>                                | P-1075, PNU-99963, PNU-9470                                   |
|                                                 | Diazoksid          | Benzotiyadiazin      | Mito-K <sub>ATP</sub> ,<br>Düz kas-K <sub>ATP</sub><br>Pankreatik K <sub>ATP</sub>                        | LN-5330                                                       |
|                                                 | Aprikalim          | Karbotiamid          | Mito- K <sub>ATP</sub>                                                                                    | MCC-134                                                       |
|                                                 | Kromakalim         | Benzopiran           | Düz kas K <sub>ATP</sub><br>Mito-K <sub>ATP</sub><br>Sarc-K <sub>ATP</sub>                                | Levkromakalim,<br>bimakalim, selikalim,<br>rilmakalim, Y-7152 |
|                                                 | WAY-151616         | Siklobutenedion      | Düz kas K <sub>ATP</sub>                                                                                  | WAY-133537                                                    |
|                                                 | ZD-6169            | Tersiyer karbinol    | Düz kas K <sub>ATP</sub>                                                                                  | A-151892                                                      |
|                                                 | ZM-244085          | Dihidropiridin       | Düz kas K <sub>ATP</sub>                                                                                  | ZD-0947                                                       |
| <b>K<sub>ATP</sub><br/>kanal<br/>blokörleri</b> | 5-hidroksidekanoat | Dekanoik asit türevi | Mito-K <sub>ATP</sub>                                                                                     | -                                                             |
|                                                 | Glibenklamid       | Sülfonilüre          | Sarc-K <sub>ATP</sub><br>Mito-K <sub>ATP</sub><br>Düz kas K <sub>ATP</sub><br>Pankreatik K <sub>ATP</sub> | Glipizid, glimepirid                                          |
|                                                 | Tolbutamid         | Sülfonilüre          | Pankreatik K <sub>ATP</sub>                                                                               | Klorpropamid, asetohexamid,<br>tolazamid                      |
|                                                 | Meglitinid         | Benzoik asit türevi  | Pankreatik K <sub>ATP</sub>                                                                               | Repaglinid, nateglinid, mitiglinid                            |
|                                                 | HMR-1098           | Sülfonilüre          | Sarc-K <sub>ATP</sub>                                                                                     | HMR-1883                                                      |

#### 2.4.1. $K_{ATP}$ Kanallarının Kardiyovasküler Sistemdeki Patofizyolojik Roller

##### Kardiyoproteksiyon

Normal fizyolojik koşullarda yüksek intrasellüler ATP varlığı sebebiyle kardiyak  $K_{ATP}$  kanalları, inaktif halde bulunmaktadır. Kardiyak iş yükünde artış, hipoksi ve iskemi gibi metabolik bozukluklarda ise  $K_{ATP}$  kanalları açılırlar ve kardiyoprotektif etkiler gösterirler (53).  $K_{ATP}$  kanalları hipoksi, iskemi gibi ciddi metabolik hasar durumlarında veya adenosin-fosfolipaz C-protein kinaz C yolları aracılığı ile aktive olurlar.  $K_{ATP}$  kanallarının aktivasyonu kardiyak aksiyon potansiyeli süresinin kısalmasına neden olur.  $K^+$  iletimindeki artışa bağlı olarak membran dinlenme potansiyelinin stabilizasyonu, voltaj kapılı  $Ca^{2+}$  kanalları aracılığı ile aşırı  $Ca^{2+}$  yüklenmesinin önüne geçilmesi ve hücre içi enerji depolarının korunması  $K_{ATP}$  kanallarının açılması sonucu ortaya çıkan en önemli protektif mekanizmadır (Şekil 6) (50, 53).



**Şekil 6.** Kardiyomiyositlerdeki  $K_{ATP}$  kanallarının koruyucu etki mekanizması (58 no’lu literatürden Türkçeleştirilerek yerleştirilmiştir).

İskemik ön-koşullanma, kısa süreli iskemik ataklar sonrası kalp kasının hazırlanıp daha sonra ortaya çıkabilecek ağır iskemik hasarlara karşı önlem almaya çalışmasıdır. İskemik ön koşullanmada  $K_{ATP}$  kanallarının görev aldığı bildirilmiştir (53). Gross ve arkadaşları  $K_{ATP}$  kanallarının iskemik ön-koşullanmada koruyucu etkiler gösterdiği,  $K_{ATP}$  kanal açıcı ajanların iskemik ön-koşullanmayı taklit ettiği ve  $K_{ATP}$  kanal blokörlerinin iskemiye karşı koruyucu etkileri bloke ettiği öne sürülmüştür (60). Kardiyomiyositlerde baskın olan  $K_{ATP}$  kanalları KIR6.2-içeren kanallardır. KIR6.2 içeren  $K_{ATP}$  kanalları olmayan farelerde iskemik ön-koşullanma oluşmamıştır. Yine KIR6.2 alt birimi olmayan farelerde yapılan bir çalışmada, akut miyokardiyal iskeminin tipik EKG bulgusu olan S-T segment yükselmesinin belirgin olarak azaldığı bildirilerek S-T elevasyonunda  $K_{ATP}$  kanallarının açılmasının önemi olduğu belirtilmiştir (60-62).

### ***Kardiyak aritmi***

Metabolik hasara karşı yanıt olarak  $K_{ATP}$  kanallarının açılması kalp koruyucudur. Ancak  $K_{ATP}$  kanallarının aktive olması erken repolarizasyonu indükleyerek QT intervali ve refraktör periyodunun kısalmasına neden olarak kalbin re-entry aritmilerine yatkın hale gelmesine yol açmaktadır. İskemik hasar sırasında gözlenen tipik EKG değişiklikleri, repolarizasyondaki değişiklikleri düşündüren ST yükselmesi veya depresyonunu içermektedir (50). İskeminin neden olduğu EKG değişikliklerinin  $K_{ATP}$  kanal blokörü glibenklamid tarafından iyileştirildiği, potasyum kanal açıcı pinasidil tarafından indüklendiği (iskemi yokluğunda) gösterilmiştir (63). Bu bulgulara destek olarak, KIR6.2'den yoksun olan farelerin iskemiye yanıt olarak ST yükselmesine eğilimli olmadığı, bununla birlikte SUR2 'den yoksun farelerde iskeminin neden olduğu ST yükselmesi gözlemlendiği bildirilmiştir (64, 65).

Özellikle sağlıklı erkeklerde ve atletlerde erken repolarizasyon değişiklikleri sık görülmektedir. Erken repolarizasyon paterninin (J dalga sendromları) ventriküler fibrilasyon riskinde artışa neden olduğu bildirilmektedir. Haissaguerre ve arkadaşları belirgin erken repolarizasyonu ve idiyopatik ventriküler fibrilasyonu

olan bir hastada seyrek görülen KCNJ8 (KIR6.1) varyantı saptamışlardır (50). Atriyal fibrilasyon ile KCNJ8 mutasyonu arasında ilişkili olduğu bildirilmektedir (54). Yapılan çalışmalarda metabolik strese bağlı hücre içi ATP konsantrasyonundaki azalmanın,  $K_{ATP}$  kanal açıcı ilaçlar gibi bir çok etkenin aritmileri indüklediğini,  $K_{ATP}$  kanal inhibitörlerininse bu etkiyi tersine çevirdiği gösterilmiştir. İlginç bir şekilde  $K_{ATP}$  kanal açıcı olan nikorandilin aritmi riskini arttırmadığı bildirilmiştir. Bu yüzden  $K_{ATP}$  kanallarının aritmideki rolü karmaşık ve substrat bağımlıdır (49).

### ***Kalp yetmezliği ve hipertrofi***

Kardiyak hipertrofi, kardiyak iş yükündeki uzun süreli artışla tetiklenir. KIR6.2'den yoksun farelerde veya paradoksal olarak kardiyak sarkolemmal  $K_{ATP}$  kanal fonksiyonunu bozan SUR1'in kardiyak spesifik aşırı ekspresyonu olan farelerde transvers aort daralması uygulandığında, artmış sol ventrikül hipertrofisi gözlemlendiği gösterilmiştir (66).

Kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsü aksiyon potansiyeli süresinde ve  $K_{ATP}$  kanal açıcı sensitivitesinde artışa yol açmaktadır. Kompanse hipertrofidan kalp yetmezliğine ilerleyen süreçte  $K_{ATP}$  kanallarıyla etkileşime giren çeşitli molekül ve enzimler vardır (67). Isidoro ve arkadaşlarının kalp yetmezliği geliştirilen sıçanların miyokardiyumunda yaptıkları çalışmada, hem anjiyotensin II hem de TNF- $\alpha$  ekspresyonunun arttığını ve bu ekspresyonların KIR6.1 ile pozitif KIR6.2 ile negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (68).

Kardiyomiyopati, hipertrofi ve kalp yetmezliğine duyarlılığı artıran çeşitli  $K_{ATP}$  kanal alt birim mutasyonları bildirilmiştir. Yetmezlikli hastalarının % 18'inde KIR6.2 alt biriminde E23K polimorfizmi saptanmıştır. Seyrek görülen kardiyak hipertrofi ve kardiyomegali ile karakterize olan bir sendrom olan Cantu sendromunda transmembranal alandaki SUR2A'da görülen yanlış anlamlı mutasyonların kanalın aktivasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (50, 69). İnsan ve deneysel verilerin doğası çok farklı olsa da,  $K_{ATP}$  kanal aktivitesinde hem azalma

hem de artışların kardiyak hipertrofi ile sonuçlanabileceği konusunda tutarsızlıklar bulunmaktadır (51).

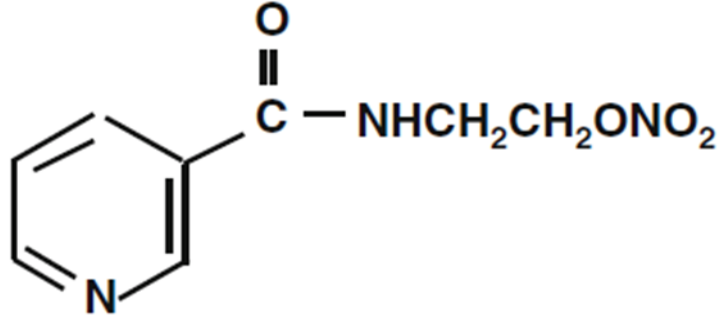
### ***Vasküler reaktivite ve hipertansiyon***

Vasküler düz kas hücrelerindeki  $K_{ATP}$  akımlarının vazoaaktif ajanlar tarafından modülasyonu, kan basıncı regülasyonunda  $K_{ATP}$  kanallarının önemli rolü olabileceğini göstermektedir (50).  $K_{ATP}$  kanallarının vasküler tonusun düzenlenmesinde rolü olduğuna dair bilgiler hipertansif hayvan modeli çalışmalarından elde edilen verilerden sağlanmıştır. Hipertansif fenotiplerdeki  $K_{ATP}$  kanallarının muhtemelen bozulmuş ve azalmış olması nedeniyle değişken vasküler reaktivite görülmektedir. Hipertansif hayvanlardan alınan vasküler düz kas hücreleri önemli ölçüde depolarizedir ve normotansif hayvanlara kıyasla potasyum kanal açıcı bileşiklerinin membran potansiyeli üzerinde çok az etkisi vardır (70, 71). KIR6.1 ve SUR2 alt birimi yoksun farelerle yapılan çalışmada koroner damarlarda aşırı kontraktilete görülmüş ve buna bağlı gelişen koroner arter spazmından dolayı erken ani ölüm riskinin artığı saptanmıştır. Ayrıca SUR2 alt birimi yoksun farelerin koroner damarlarda daralma gösterdiği ve önemli ölçüde yüksek kan basıncına sahip oldukları gösterilmiştir (50, 65).

## **2.5. Nikorandil**

### ***2.5.1. Nikorandilin Kimyasal Yapısı***

Nikorandil, organik nitrat ve nikotinamid kombinasyonundan [N-(2-hidroksietil)-nikotinamid nitrat] oluşmaktadır (Şekil 7) (72).



Şekil 7. Nikorandilin kimyasal yapısı (73).

### 2.5.2. Nikorandilin Farmakolojik Özellikleri

#### *Farmakokinetik özellikleri*

**Emilim:** Nikorandilin tamamı gastrointestinal sistemde hızlıca absorbe edilerek 30-60 dk'da tepe plazma konsantrasyuna, 4-5 günlük standart tedavi sonrasında kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılır. Nikorandil karaciğer ilk geçiş eliminasyonuna uğramadığından oral yolla alındığında sistemik biyoyararlanımı %75'in üzerindedir. Besinler gastrointestinal emilimlerini geciktirse de azaltmamaktadır. Nikorandil 5-40 mg dozlarında alındığında doğrusal farmakokinetik özellik gösterir (74, 75).

**Dağılım:** Nikorandil vücutta çoğunlukla (>%75) serbest yapıda bulunur. Albümin ve diğer plazma proteinlerine düşük oranda bağlanırlar. Tek doz 20 mg nikorandil oral olarak ya da 5 mg i.v. olarak uygulandığında Vd'si 1-1.4 L/kg'dır (75, 76).

**Metabolizma:** Hayvan ve insan metabolizma çalışmalarında nikorandil metabolizasyonun daha çok denitrasyon ve nikotinamid metabolizmasına eklenme olmak üzere iki biyotransformasyon yoluyla olduğu gösterilmiştir. Nikorandil yan zincirinin degradasyonu sonucu oluşan nikotinamidin karaciğerde denitrasyon ile farmakolojik olarak inaktif bir alkol metaboliti olan N-(2-hidroksietil)-nikotinamid meydana gelir. Meydana gelen bu metabolitler ise ileri degradasyona uğrayarak toksik özellik göstermeyen ve suda çözünebilen B vitamini kompleksinde ürünlere

dönüştürölüp endojen hücresele Nikotinamid adenin dinökleotit (NAD)/Nikotinamid adenin dinökleotit fosfat (NADP) havuzuna alınır (75-77).

Nikorandil karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğramaz. Yaş, kronik karaciğer/böbrek hastalıkları ve karaciğer mikrozomal enzimleri nikoradilinin farmakokinetiğini etkilemez. Nikorandil, mikrozomal enzim inhibitörü olan simetidin veya mikrozomal enzim indükleyicisi olan rifampinle beraber uygulandığında farmakokinetik özelliklerinin değışmediğı raporlanmıştır (74, 77). Klinik bulgular nikorandilin terapötik dozunun günde iki defa 10 mg, maksimum dozunun ise günde iki defa 40 mg olduğunu göstermektedir. Nikorandilin piyasaya sürümünden sonraki 6 yıl içinde Japon hastalarla yapılan çalışmada en yaygın yan etkilerimin baş ağrısı, gastrointestinal şikayetler ve sersemlik hissi olduğu raporlanmıştır (74).

**Atılım:** Plazmadan hızlı bir şekilde elimine edilen nikorandilin yarı ömrü yaklaşık 50 dk'dır. Nikorandilin plazma konsantrasyonu 8. saatte  $C_{max}$ 'ın %4'üne düşse de 24. saate kadar çok düşük konsantrasyonlarda bulunabilirler. İlacın damar endotel duvarından salınmasına yol açan bir mekanizmanın bu duruma neden olabileceğı bildirilmiştir (74).

Nikorandilin % 20'sinden az kısmı idrarla atılmaktadır. Büyük ölçüde karaciğerde metabolize olan nikorandilin değışmeden atılan renal klerens miktarı orijinal dozun % 1'inden azdır. Total vücut klerensi ise yaklaşık  $52 \pm 18$  L/saattir (yaklaşık 12 mL/dk/kg) (74- 76).

### **2.5.3. Nikorandilin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri**

Nikorandil; selektif bir mito- $K_{ATP}$  kanal açıcı olup, daha çok anjina ve akut kalp yetmezliğı tedavisinde kullanılan, nitrik oksit (NO) donörü (nitrat-benzeri) etkiye sahip bir maddedir (22). Avrupa ve Japonya'da kronik stabl anjinanın uzun dönem tedavisi için onay almış, güvenli ve iyi tanınan antianjinal bir ilaçtır. Avrupa Kardiyoloji Derneğı tarafından kronik stabl anjina tedavisinden ikinci basamak ilaç olarak önerilmektedir (78). Nikorandil sadece antianginal etkili bir ilaç değildir, aynı zamanda K-ATP kanal açıcı etkisinden dolayı iskemik miyokard üzerinde

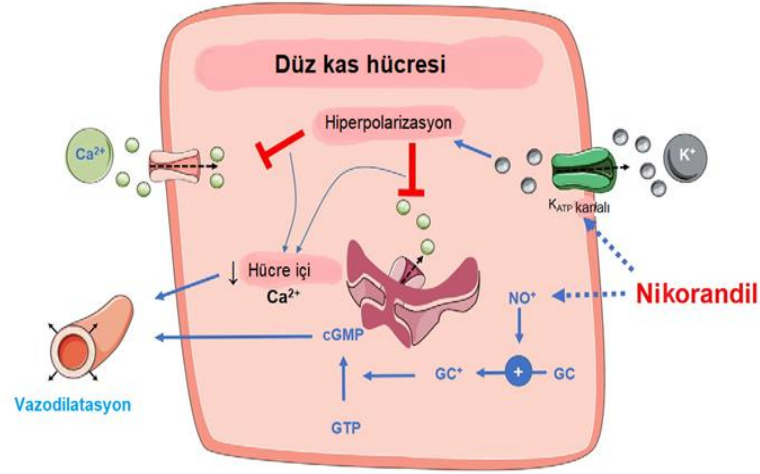
kardiyoprotektif etki göstererek iskemik ön koşullandırma fenomenini taklit eder (78).

#### ***Nikorandilin Kardiyoprotektif etki mekanizmaları***

$K_{ATP}$  kanal açıcı ve NO donörü olan nikorandil çeşitli mekanizmalarla kardiyoprotektif etkinlik gösterir. Bu mekanizmalar arasında; miyokardiyal kan akımının düzenlenmesi, preload ve afterloadun azaltılması, iskemik hasara karşı koruma, anti-aritmik etkinlik, kalsiyum aşırı yükünün engellenmesi, enerji modülasyonu, anti-enflamatuvar, anti-apoptotik ve anti-proliferatif etkiler yer almaktadır (78).

#### ***Nitrik oksit (NO) donörü etki***

Nikorandil uygulaması, taşıdığı nitrit grubunun düz kas hücrelerindeki sülfidril grubuyla reaksiyona girmesi sonucu NO düzeylerini arttırmaktadır. Guanilat siklazın aktivasyonu ve NO salınımının kolaylaşması sırasında siklik GMP (cGMP) düzeyini arttıp hücre içi kalsiyumu azaltarak düz kas hücrelerinde gevşemeye neden olur.  $K_{ATP}$  kanallarını açıcı etkisinin yanı sıra, NO donasyonu da vazodilatör etkilere katkıda bulunur. Özellikle yüksek doz nikorandil uygulaması epikardiyal koroner arter ve venleri dilate etmektedir. Nitratlarla karşılaştırıldığında, nikorandil uygulamasına tolerans gelişmemesinin nedeni nikorandilin nitrat aktivitesinden ziyade  $K_{ATP}$  kanal açıcı etkilerinden kaynaklanmaktadır (78).



**Şekil 8.** Nikorandilin  $K_{ATP}$  kanalları ve nitrik oksit (NO) üzerinden arteriyel düz kastaki etkisi. GC= Guanilat siklaz, GTP= Guanozin trifosfat, cGMP= Siklik guanozin monofosfat (79 no’lu literatürden Türkçeleştirilerek yerleştirilmiştir).

#### ***$K_{ATP}$ kanal açıcı etki ve ilişkili kardiyoproteksiyon***

$K_{ATP}$  kanalları adenosin trifosfat/adenosin difosfat oranına duyarlı olup, nikorandilin bu kanalları açıcı etkisi bulunmaktadır (49, 78).  $K_{ATP}$  kanalları, tip ve doku özgünlüğüne bağlı olarak farklı etkiler gösterir. Bu tip kanallar, hem sarkolemmal hem de mitokondriyal düzeyde vasküler düz kas hücrelerine ek olarak miyokardiyal hücrelerde de tanımlanmıştır. Nikorandilin; kardiyak ve düz kaslardaki  $K_{ATP}$  kanallarına spesifitesi doğrulanmış Kir6.2/sülfonüre 2A (SUR2A) ve Kir6.2/SUR2B reseptörlerini aktive ettiği bilinmektedir (53, 78).

Miyositlerdeki sarkolemmal  $K_{ATP}$  kanalları, metabolik durumlar ve enerji durumlarına göre elektriksel aktivitenin düzenlenmesinde rol oynar. Özellikle de bu kanallar iskemi durumlarında açılarak aksiyon potansiyelini kısaltıp miyokardın iş yükünü azaltırlar. Diğer taraftan vasküler düz kaslardaki sarkolemmal  $K_{ATP}$  kanallarının açılması, voltaj duyarlı kalsiyum kanallarını kapatıp kalsiyumun içe

alınmasını düşürüp hücre içi kalsiyumu azaltarak hiperpolarizasyona neden olarak miyozin hafif zincirlerini defosforilasyonu ve düz kasların gevşemesiyle sonuçlanır. Sarkolemmal  $K_{ATP}$  kanalları mezenterik ve koroner damarların bazal tonusunun devamlılığında da rol oynarlar. Nikorandilin  $K_{ATP}$  kanallarını açıcı etkisi vazodilatatör etkilerine katkı sağlarken, düşük doz nikorandil uygulaması dirençli periferik ve koroner arteriyollerini dilate eder (55, 78).

Nikorandil, kardiyoprotektif etkilerini ise daha çok mito- $K_{ATP}$  kanalları üzerinden göstermektedir. Yaygın kabul gören görüş,  $K_{ATP}$  kanallarının açılması ile mitokondriyal matrikse  $K^+$  alımı artarak oluşan mitokondriyal membran depolarizasyonun  $Ca^{+2}$  iyonlarına karşı membran geçirgenliğini azaltarak mitokondri içinde kalsiyum birikimini önlediği, bu sayede kardiyak koruma sağladığı yönündedir (78). Shaoqing ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada iskemik kardiyomiyopatiye bağlı kardiyak hasar oluşturulan sıçanlarda, iskemik kardiyomiyopatinin mitokondriyal kalsiyum birikimini arttırdığı buna karşın nikorandilin ise mitokondriyal kalsiyum konsantrasyonunu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir (80).

Nikorandilin mitokondriyal  $K_{ATP}$  kanallarını açarak kardiyoprotektif etki göstermesini sağlayan mekanizmalar arasında belirli etkileşimler olabilir. İlk olarak, nikorandilin serbest bıraktığı NO'nin kendisi mito- $K_{ATP}$  kanallarını aktive edebilir. İkincisi protein kinaz C (PKC) hem NO hem de mito- $K_{ATP}$  kanallarının tetiklediği kardiyoproteksiyonda fosforilasyon aracılığıyla anahtar-sinyal molekül olarak rol oynar. Diğer yandan nikorandilin sağladığı kardiyoproteksiyon tek başına mito- $K_{ATP}$  kanallarının açılmasına bağlı olmayıp, NO,  $K_{ATP}$  kanalları ve PKC arasındaki karmaşık etkileşimlere bağlı gerçekleşmektedir (53, 78).

Nikorandilin diğer bir özelliği de antioksidan etkiye sahip olmasıdır. Mito- $K_{ATP}$  kanallarının açılması, mitokondriyal manganaz süperoksit dismutaz (MnSOD) enzimini aktive edip, kardiyomiyositlerde serbest oksijen radikali oluşumunun ana kaynağı olan mitokondriyal NADPH oksidaz enzimini inhibe ederek serbest oksijen radikali oluşumunu önlemektedir. Nikorandil ayrıca  $K_{ATP}$

kanal açıcı etkilerinden bağımsız olarak hidroksil radikali temizleyici etkinlik gösteren nikotinamid kısmından kaynaklı serbest radikallere karşı da etki göstermektedir (78). Farelerde izoproterenolün indüklediği kardiyomiyopati modelinde, serbest oksijen radikallerinin arttığı, nikorandilin ise antioksidan gen ekspresyonunu arttırarak serbest oksijen radikali üretimini azalttığı gösterilmiştir (81). Voltaj bağımlı anyon kanalı (VDAC) mitokondri dış membranında bulunan en önemli proteinlerden biri olup pro-apoptopik (Bax/Bid) veya anti-apoptotik (Bcl-XL) proteinlerle aktivasyona girerek apoptozisin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Pro-apoptopik (Bax/Bid) proteinler VDAC açılımında rol oynayıp apoptozise yol açarken, anti-apoptotik (Bcl-XL) proteinler ise VDAC' yı kapatarak hücre apoptozisini engellemektedir. Sıçanlarda iskemik kardiyomiyopatiye bağlı gelişen kardiyak hasar çalışmasında, nikorandilin Bax protein ekspresyonunu azalttığı ve Bcl-2 protein ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (80).

Nikorandil aynı zamanda  $K_{ATP}$  kanal açıcı etkisinden dolayı iskemik miyokard üzerinde de kardiyoprotektif etki gösterir. Köpek, tavşan ve sıçan modellerinde yapılan çalışmalarda nikorandilin iskemi-reperfüzyon hasarına bağlı infarkt alanını küçülttüğü gösterilmiştir (82, 83, 84). İskemi-reperfüzyon modellerinde nikorandilin oksidatif stress ile indüklenen apoptozu önlediği, infarktüsün boyutunu azalttığı, iskemi sonrası iskemik ön koşullamayı taklit ederek kalpteki kasılma disfonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir. (24, 74, 82, 85).

Nikorandilin bir başka etkinliği ise tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi enflamatuvar mediyatörleri inhibe ederek anti-enflamatuvar etkinlik göstermesidir. Bu etkisi daha çok NO donörü olmasıyla açıklanmaktadır (78). Nikorandilin akut koroner sendromlu hastalarda enflamatuvar sitokinker olan IL-1 $\beta$ , IL-1, IL-6, IL-10, IL-18, IL-19 ve TNF- $\alpha$ ' yı baskıladığı bildirilmiştir (86).

Yapılan deneysel çalışmalarda ilaçlarla indüklenen kardiyotoksisite modelinde de nikorandilin farklı etki mekanizmaları üzerinden kardiyoprotektif etkileri olduğu rapor edilmiştir. Sullivan ve arkadaşları Duchenne kas distrofisi olan farelerle (mdx fareler) yaptıkları izoproterenolün indüklediği kardiyomiyopati çalışmasında da nikorandilin hücre hasarı ve hücre ölümünü azaltarak

kardiyomiyosit hasarına karşı koruyucu etkileri olduğunu bildirmişlerdir (81). Sıçanlarda manyetik rezonans görüntüleme tekniği kullanılarak doksorubisinin indüklediği kardiyotoksistide nikorandilin kardiyoprotektif etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, nikorandilin kardiyak hasar belirteçlerini (plazma CK, CK-MB ve LDH plazma düzeyleri) ve kardiyak disfonksiyonu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada nikorandil ile tedavi edilen sıçanlarda miyokardiyal fibrozisin, kardiyomiyositlerde apoptozun ve inflamatuvar yanıtın (IL-1 $\beta$ , IL-18 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri) azaldığı gösterilmiştir (87). Mohamed ve arkadaşlarının sıçanlarda izoproterenolun indüklediği kalp yetmezliğinde nikorandilin inflamasyonu, fibrogenезis ve apoptozisi azaltarak uygulanan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreleri desteklediği bulunmuştur (88).

#### ***Diğer hemodinamik ve antiaritmik etkiler***

Nikorandilin kardiyoprotektif diğer hemodinamik etkileri arasında; koroner kan akımında artma, kalbin ön yükünde (preload), ard yükünde (afterload) ve arteriyel vasküler dirençte azalma gibi etkiler mevcuttur. Koroner aterosklerozlu hastalarda nikorandilin koroner arterleri % 10-20 dilate ettiği gösterilmiştir. Başka bir çalışmada oral veya sublingual yol ile uygulanan 40 mg nikorandilin 15 dk sonra sol ventrikül diyastol sonu basıncını anlamlı olarak düşürdüğü, total periferik direnci % 19 azalttığı bildirilmiştir (24, 72, 73, 74, 89, 90).

Nikorandilin K<sub>ATP</sub> kanallarını açarak QT intervalını, monofazik aksiyon potansiyeli sürelerini kısalttığı, repolarizasyon anormalliklerini düzelttiği ve TdP dahil ventriküler taşikardileri önlediği yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda rapor edilmektedir. Nikorandilin antiaritmik etkilerinin olduğu fare kalbinde hipokalemi ve kobay kalbinde dizopiramid ile indüklenmiş UQTS modellerinde gösterilmiştir (22, 23, 91). Spontan ve tetiklenmiş aktiviteyi ortadan kaldırmasının antiaritmik etkisine katkıda bulunduğu in-vitro ve in-vivo çalışmalarda ifade edilmiştir. Nikorandilin bu etkilerini hERG akımını etkilemeden gösterdiği izole kalp

çalışmalarında bildirilmiştir (92). Köpek kalbinde dijital ile indüklenmiş aritmi oluşturulan in-vivo bir çalışmada ise nikorandilin akut ve direkt antiaritmik etkisinin olduğu gösterilememiştir (73).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Deney Hayvanları ve Barınma Koşulları**

Çalışmamız randomize kontrollü deneysel bir çalışmadır. Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Multidisiplin Laboratuvarı Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayının (Protokol No: 68-2016) alınmasını takiben başlandı. Deney protokollerinin tamamı Helsinki Bildirgesi, Deneysel ve Diğer Bilimsel Amaçlar İçin Kullanılan Hayvanların Refah ve Korunmasına Dair Yönetmelik ve laboratuvar hayvanı kullanımı ile ilgili uluslararası tüm mevzuatlar gözetilerek Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Çalışmada ağırlıkları 270-300 g arasında değişen 39 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan kullanıldı. Sıçanlar, Ege Üniversitesi Laboratuvar Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi'nden temin edilerek bakımları, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı barınma odasında sağlandı. Sıçanlar çalışma süresi boyunca 12'şer saatlik aydınlık-karanlık döngüsünde ve oda sıcaklığında olacak şekilde konvansiyonel kafeslerde tutuldu. Beslenmeleri için standart pelet sıçan yemi kullanıldı ve suya serbest şekilde erişimleri sağlandı. Deney öncesi 12 saat aç bırakılan sıçanların yalnızca su içmelerine izin verildi.

#### **3.2. Deney Hazırlığı ve Cerrahi İşlemler**

Deney günü sıçanların anestezileri intraperitoneal (i.p) olarak uygulanan üretan /  $\alpha$ -kloraloz (500 mg/kg / 50 mg/kg) ile sağlandı. Hava yolu kontrolü ve güvenliği için trakeostomi işlemi yapılarak trakeal kanülasyon uygulandı. Trakeal kanülasyon işleminin ardından 15 dakika (dk) sıçanların stabilizasyonu için beklenildi.

### 3.3. Kardiyak Parametrelerin Kaydı

D2 derivasyonda kalp atım hızı (KAH) ve elektrokardiyografi (EKG) parametrelerinin [QRS süresi, QT intervalı ve düzeltilmiş QT intervalı (QTc)] takibi için anestezi altındaki sıçanlara subkutanöz olarak EKG elektrodları (iğne elektrod) (AD Instruments MLA 1204 Needle Elektrod, New South Wales, Australia) yerleştirildi (Resim 2).

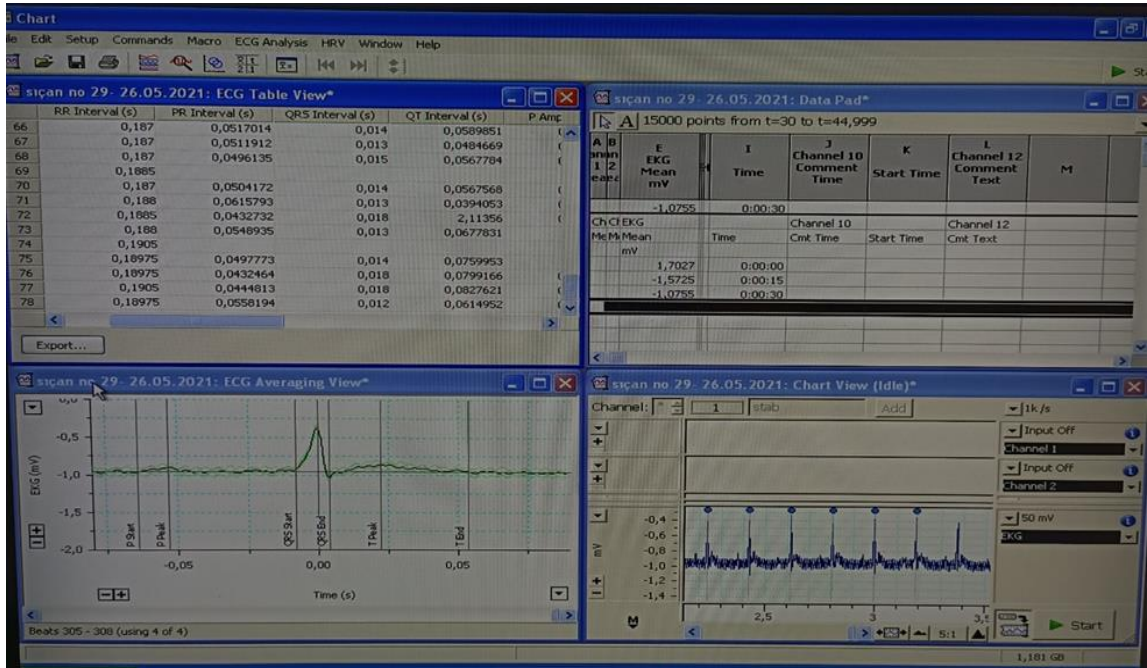


**Resim 2.** Anestezi altındaki sıçanda EKG elektrodlarının yerleştirilmesi

EKG parametreleri Data Acquisition Sistem (Powerlab/8SP, MP30B-CE, 206B1564; USA) ile her 15 saniyede bir kaydedildi (Resim 3). Chart 5.0 yazılımı (AD Instruments, New South Wales, Australia) verilerin analizleri için kullanıldı (Resim 4). KAH, QRS süresi, QT intervalı, Bazett'in formülüne göre düzeltilmiş QT intervalı ( $QTc = QT/(RR)^{1/2}$ ) değerlerinin deney protokollerinde belirtilen zamanlar için kayıtları yapıldı. KAH atım/dk, EKG parametreleri ise (QRS süresi, QT ve QTc intervalı) milisaniye (ms) olarak ifade edildi.



**Resim 3.** Veri kayıt sistemi (Powerlab/8SP Data Acquisition Sistem)



**Resim 4.** Chart 5.0 yazılımında (AD Instruments) veri kaydı

### 3.4. Deneyde Kullanılan İlaçlar ve Hazırlanışı

- Üretan,  $\alpha$ -kloralo: Sigma-Aldrich, MO, USA.
- Amitriptilin: Trisiklik antidepresan (Sigma-Aldrich, MO, USA).
- Nikorandil: Selektif mito-  $K_{ATP}$  kanal açıcı (Sigma-Aldrich, MO, USA).
- 5-hidroksidekanoat (5-HD): Selektif mitokondriyal  $K_{ATP}$  (mito- $K_{ATP}$ ) kanal blokörü (Sigma-Aldrich, MO, USA).

Deneyde kullanılması planlanan ilaçların stok solüsyonları deney protokolüne başlanmadan önce, aşağıda belirtildiği gibi hazırlandı (85, 93, 94).

- Üretan: 300 mg/mL olacak şekilde distile suda,
- $\alpha$ -kloralo: 40 mg/mL olacak şekilde distile suda,
- Amitriptilin: 30 mg/mL olacak şekilde distile suda,
- 5-HD: 10 mg/mL olacak şekilde distile suda,
- Nikorandil: 3 mg/mL olacak şekilde serum fizyolojik (SF)'te hazırlandı.

### 3.5. Deney Protokolleri

Amitriptilinin QT intervalini uzatan dozunu saptamak amacıyla ön çalışma planlanmıştır.

#### 3.5.1. Ön çalışma protokülü

**Amitriptilinin QT intervalini uzatan dozunun test edilmesi (n=9):** Literatürde Sprague Dawley cinsi sıçanlara 50 mg/kg intraperitoneal uygulanan amitriptilinin kalp atım hızını (KAH) azalttığı, QRS ve QT süresinde uzamaya neden olduğu ve sıçanların amitriptilin uygulamasını takiben 25. dakikada öldüğü bulunmuştur (95). Öncelikle çalışmamızda 3 adet sıçana 50 mg/kg amitriptilin i.p yolla uygulanarak 60 dakika boyunca KAH, QRS süresi ve QT intervalinde oluşan değişiklikler kaydedilerek, QT intervalinde anlamlı uzama olup olmadığı değerlendirilmiştir. Bu dozda QT intervalinde anlamlı uzama görülmemesi durumunda artan dozlarda amitriptilin (62.5 mg/kg ve 75 mg/kg i.p n=6) uygulanması planlanmıştır.

***K<sub>ATP</sub> kanal açıcı nikorandil ve K<sub>ATP</sub> kanal blokörü 5-hidroksidekanoat'ın kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi:*** K<sub>ATP</sub> kanal açıcı nikorandil'in (spesifik mitokondriyal K<sub>ATP</sub> kanal açıcı, 3 mg/kg i.p.) ve K<sub>ATP</sub> kanal blokörü 5-hidroksidekanoat'ın (5-HD, spesifik mitokondriyal K<sub>ATP</sub> kanal blokörü, 10 mg/kg i.p.) tek başına uygulanmasının kardiyak parametreler üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı 2019.KB.SAG.004 nolu tamamlanmış olan projemizde gösterildiği için deneylerimizde bu dozların kullanılmasına karar verilmiştir.

### **3.5.2. Deney Protokolü**

Sıçanlar randomize olarak 5 gruba ayrıldı (n=30):

Grup 1 (Kontrol grubu, n =5): Sıçanlara, girişimsel standardizasyon açısından 5-HD, nikorandil ve amitriptilin uygulamalarına eşit hacimde ve eş zamanlı olarak intraperitoneal yol (i.p) ile üç kez serum fizyolojik (SF) uygulandı.

Grup 2 (SF+Amitriptilin grubu, n=6): Sıçanlara i.p yolla SF uygulamasını takiben 10 dk sonra i.p SF uygulandı, takiben 15 dk sonra i.p yolla ön çalışmada bulunan amitriptilinin QT intervalini uzatan dozu uygulandı.

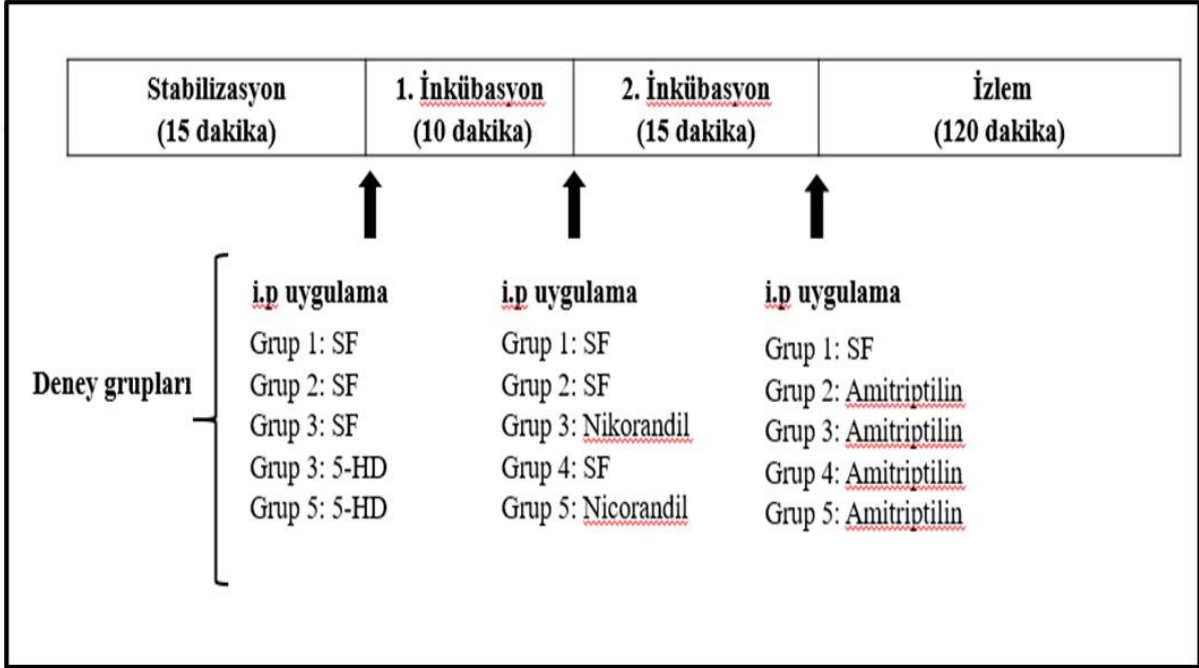
Grup 3 (Nikorandil+Amitriptilin grubu, n=6): Sıçanlara i.p yolla SF uygulamasını takiben 10 dk sonra 3 mg/kg i.p nikorandil (selektif mito-K<sub>ATP</sub> kanal açıcı) uygulandı, takiben 15 dk sonra i.p yolla ön çalışmada bulunan amitriptilinin QT intervalini uzatan dozu uygulandı (96).

Grup 4 (5-HD+Amitriptilin grubu, n=6): Sıçanlara 10 mg/kg i.p yolla 5-HD (selektif mito-K<sub>ATP</sub> kanal blokörü) uygulamasını takiben 10 dk sonra i.p yolla SF uygulandı, ardından 15 dk sonra i.p yolla ön çalışmada bulunan amitriptilinin QT intervalini uzatan dozu uygulandı (97).

Grup 5 (5-HD+Nikorandil+Amitriptilin grubu, n=7): Sıçanlara 10 mg/kg i.p yolla 5-HD uygulamasını takiben 10 dk sonra 3 mg/kg i.p nikorandil uygulandı, takiben 15

dk sonra i.p yolla ön çalışmada bulunan amitriptilinin QT intervalini uzatan dozu uygulandı.

Tüm deney gruplarında stabilizasyon sonunda (başlangıç), 1. ve 2. inkübasyon periyodu sonunda ve amitriptilin sonrası her 10 dk'da bir olacak şekilde 120 dk'lık izlem boyunca KAH, QRS süresi, QT ve QTc intervali değerleri kaydedildi (Şekil 9).



Şekil 9. Deney protokolü

Deneyler tamamlandıktan sonra anestezi etkisi altındaki sıçanların vena cava caudalis'lerinden kan örnekleri K2EDTA'lı tüpe (mor kapaklı tüp) alındı. Alınan kan örnekleri 10 dk boyunca +4°C'de 3.000 rpm hızında santrifüj edilerek ayrılan plazmalar -80°C'de saklandı. Kan örnekleri alındıktan sonra hayvanların toraksları açılıp biyokimyasal ve histolojik incelemeler için kullanılmak üzere kalpleri çıkarılarak tartıldı. Daha sonra kalpler, bazisten apekse, septum ve sol ventrikül bir yarıda kalacak şekilde kesildi. Kalp dokusunun sağ ½ si biyokimyasal, sol ½ si ise histomorfolojik değerlendirmeler için ayrıldı. Histomorfolojik incemeler için alınan kısmı % 10 tamponlanmış formalin içinde fikse edildi. Biyokimyasal analizler için alınan kısmı ise

soğuk (+4°C) Fosfat Buffered Saline (PBS) ile yıkanarak ayrı kaplarda -80°C’de saklandı.

### **3.6. Biyokimyasal Analizler**

Tam kan örneği ve kalp dokusu materyali biyokimyasal analizler için kullanıldı. Kan ve doku örneklerinden Malondialdehit (MDA) (ImmuChrom HPLC kit, Germany), Glutasyon (GSH) (ImmuChrom HPLC kit, Germany) düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ile (Schimadzu Prominence HPLC cihazı, USA); Glutasyon Peroksidaz (GPX) (Biovision Activity Colorimetric Assay Kit, USA), Süperoksid dismutaz (SOD)(Biovision Activity Assay Kit, USA) ve Katalaz (Biovision Activity Assay Kit, USA) enzim aktiviteleri ise kolorimetrik spektrofotometrik yöntem kullanılarak (BioTek ELX 800 plak okuyucu, USA) ölçüldü. Dokuda ölçülen parametrelerin sonuçları protein düzeylerine oranlanarak mg yada g protein başına olacak şekilde ifade edildi. Doku örneklerinin protein düzeyleri fotometrik olarak belirlendi (Pierce BCA Protein Assay Kit Thermo Scientific, USA).

### **3.7. Histolojik İnceleme**

#### ***3.7.1 Histokimyasal İnceleme***

Kalp dokuları histokimyasal incelemeler için % 10’luk formaldehitte 24–48 saat bekletilerek fıkse edildi. Daha sonra fiksatifin uzaklaştırılması için bir gece akarsu altında yıkandı. Dehidratasyon amacıyla sırasıyla % 70, % 80 ve % 96’lık etil alkol serilerinde 20’şer dakika; ardından dört farklı aseton serisinde 20’şer dakika tutuldu. Şeffaflaştırma amacıyla 30’ar dakika iki farklı ksilene tabi tutuldu. 1’er saatlik 2 kez yumuşak parafin ile immersiyonu sağlandı ve sonra dokular parafin bloklar içerisine gömüldü. Rotary mikrotom (RM 2255, Leica) aracılığı ile 5µ kalınlığında kesitler alındı.

### ***Hematoksilen Eozin Boyama Prosedürü***

Alınan kesitler deparafinizasyon işlemi için bir gece 60°C'lik etüvde tutuldu. Ardından ilki etüvde diğer ikisi oda sıcaklığında 20'şer dakikalık üç farklı ksilole tabi tutuldu. Daha sonra dehidratasyon işlemi için 5 değişik azalan alkol serilerinden (absolü, % 96, % 80, % 70) geçirilip, kesitler distile su ile çalkalandıktan sonra 10 dakika hematoksilin (05- 06002L, Bio-Optica, Milano, İtalya) ile nükleusların boyanması sağlandı. Boyamanın ardından, boyanın fazlasının dokudan uzaklaştırılması için 10 dakika akarsuda yıkanan kesitler, 2 dakika eozin (05-10003L, Bio-Optica, Milano, Italy) boyası ile boyandı ve böylece hücre sitoplazmasının boyanması sağlandı. Boyamadan sonra sırasıyla % 70, % 80, % 96 ve iki seri absolu alkolden geçirilen kesitler şeffaflaştırma amacıyla 20'şer dakika üç değişim ksilolde tutulduktan sonra entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı.

### ***Masson Trikrom Boyama Prosedürü***

Deparafinizasyon için bir gece 60°C'lik etüvde bekletilen kesitler biri etüvde olmak üzere üç farklı ksilolde tutuldu. Daha sonra azalan alkol serilerinden geçirildi. Distile suda çalkalandıktan sonra Masson Trikrom boyama seti (5022, GBL, İstanbul, Türkiye) içerisinde dokular üzerine 5 damla Weigert demirli hematoksilin A solüsyonu ile beş damla Weigert demirli hematoksilin B solüsyonu damlatılarak nükleusların boyanabilmesi için on dakika bekletildi. Yıkama işlemi yapılmadan preparatlar beş dakika kurutulduktan sonra Pikrik asit alkolik çözeltisi C solüsyondan on damla damlatılarak dört dakika bekletildi ve eritrositlerin boyanması sağlandı. Distile su ile hemen (üç-dört saniye) yıkandıktan sonra kesitlere uygulanan on damla Gelincik kıvılcı fuksin çözeltisi D solüsyonu dört dakika bekletilerek hücre sitoplazmalarının boyanması sağlandı. Sonra preparatlar distile su ile yıkandıktan sonra Fosfomolibdik asit çözeltisi E solüsyonundan on damla damlatılarak on dakika bekletildi. Yıkama yapılmadan preparatlar beş dakika kurutuldu. Masson anilin mavisi çözeltisi F solüsyonundan on damla Trisu ile yıkanan kesitler artan alkol serilerinden geçirildi. Ksilol ile şeffaflaştırma yapıldıktan sonra entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatıldı.

### **3.7.2. Kalp Dokusunun Histomorfolojik Değerlendirilmesi**

Boyamaları yapılan kalp doku kesitleri iki kör histolog tarafından değerlendirildi. Işık mikroskobu ile her kalp kesiti için en az beş farklı alan değerlendirildi ve yüksek çözünürlüklü fotoğraflar alındı (DP-71, Olympus, Japan). Hematoksilen eozin ve masson trikrom boyamalarında kalp dokusundaki yapısal değişiklikler, miyofibril düzenlemesindeki bozukluklar, miyokardiyumda, konjesyon-hemoraji, intersitisiyel ödem, miyositlerde vakuolizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, vazodilatasyon, dejenere kardiyomiyosit (yoğun eozinofilik sitoplazma, piknotik nükleus) varlığı ve Masson Trikrom ile bağ doku artışı yönünden incelendi.

Değerlendirmeler semikantitatif skor ile skorlandı. Bu skorlamaya göre 0: Hiç hasar yok, 1: Az derecede hasar, 2: Orta derecede hasar, 3: Şiddetli hasar şeklinde skorlama yapıldı (98).

### **Aktive Kaspaz-3 İmmunohistokimyası**

Alınan kesitler 60°C'lik etüvde bir gece bekletildi sonrasında şeffaflaştırma amacıyla ilki etüvde diğer ikisi oda ısısında olmak üzere 30'ar dakika üç değişim ksilole tabi tutuldu. Azalan alkol serilerinden geçirilip distile suda çalkalandı. Daha sonra dokular % 10'luk sitrat tamponunda beş dakika mikrodalgada kaynatıldıktan sonra soğumaya bırakıldı. Soğuyan dokuların etrafı Pappen (Z672548-1EA Sigma Tokyo, Japonya) ile çizildi ve üzerlerine dokuların kurumaması amacı ile PBS koyuldu. Ardından üç kez PBS ile yıkanan kesitler, on dakika oda ısısında % 3'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile bekletilerek dokuda endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Tekrar PBS ile yıkama yapıldı ve 20 dakika bloklama (A) solüsyonu (İnvitrogen 85-9043) ile bekletildi. Yıkama yapılmadan primer antikor sıçan spesifik aktive Kaspaz-3 (bs-0081R Bioss) ile +4°C'de bir gece bekletildi. Ertesi gün PBS ile yapılan yıkamadan sonra anti-mouse biotin-streptavidin hidrojen peroksidaz sekonder antikor (B) solüsyonu (İnvitrogen, 85-9043) ile 30 dakika bekletildi. Tekrar yıkama yapıldıktan sonra C solüsyonunda (İnvitrogen 85-9043) 20 dakika bekletildi. Yine PBS ile yıkanan kesitler oluşturulan immünohistokimyasal reaksiyonun görünürlüğünü saptamak amacıyla DAB (Roche, Germany) ile boyandı. Distile su ile yıkanan kesitlere Mayer's hematoksileni ile artalan boyaması sağlandıktan

sonra akarsu ile yıkandı. Artan alkol ve ksilol serilerinden geçirildikten sonra entellan ile kapatıldı.

### ***TUNEL yöntemi***

Hücredeki DNA fragmentasyonlarını göstermek için in situ terminal-deoksinükleotidil-transferaz (TdT) (Cat. No. 11 684 817 910; Roche) kullanıldı. Kesitler deparafinize edildi, dereceli alkol serilerinden geçirildi ve suya getirildi. 20 µg/mL proteinase K (Roche Diagnostics, GmbH) ile 37°C'de 10 dk (Roche; No. 10 109 819 001) uygulandı. Pappen ile çizilerek PBS ile yıkandıktan sonra örnekler floresan etiketli deoksi-UTP ve terminal deoksinükleotidil transferaz ile 37°C'de nemli ve karanlık ortamda 60 dk inkübe edildi. Slaytlara 30 dk 37°C'de dönüştürücü POD uygulandı. DAB kromojeni ile boyamanın ardından Mayer's hematoksileni ile artalan boyaması yapıldı ve şeffaflandırmadan sonra dokular entellan ile kapatılarak mikroskopta incelendi.

### ***Aktive Kaspaz-3 ve TUNEL yönteminin skorlaması***

Her bir kesitte 40x büyütmede beş'er alanda pozitif hücreler sayıldı ve pozitif hücre sayıları % olarak hesaplandı.

## **3.8. İstatistiksel Analiz**

Kardiyovasküler parametrelerin grup içi karşılaştırmasında tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi (ANOVA) takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri, gruplararası farkın değerlendirilmesinde ise varyans analizi (ANOVA) takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı (Graphad Instat V2.05a 1994).

Biyokimyasal analizde gruplararası karşılaştırmalarda varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri uygulandı (Graphad Instat V2.05a 1994).

Histolojik verilerin gruplararası karşılaştırmada Kruskal Wallis testi, ikili gruplararasıdaki farkın değerlendirilmesinde ise Mann Whitney U post hoc testi kullanıldı (Graphad Instat V2.05a 1994).

Tüm veriler ortalama  $\pm$  standart hata olarak gösterildi. Çalışmada  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

##### 4.1. Ön Çalışma

###### *Amitriptilinin QT intervalini uzatan dozunun test edilmesi*

Literatürde Sprague Dawley cinsi sıçanlara 50 mg/kg intraperitoneal (i.p) uygulanan amitriptilinin kalp atım hızını (KAH) azalttığı, QRS ve QT süresinde uzamaya neden olduğu ve sıçanların amitriptilin uygulamasını takiben 25. dakikada öldüğü bildirilmektedir (95).

Ön çalışmamızda Sprague Dawley cinsi sıçanlara (n=3) 50mg/kg amitriptilin (i.p) uygulanarak 60 dakika boyunca kardiyovasküler parametreler kaydedilerek QT intervalinde anlamlı bir uzama olup olmadığı değerlendirildi. Bu dozda QT uzaması gözlenmediği için doz artırılmasına karar verildi. Sıçanlara (n=3) 62,5 mg/kg amitriptilin (i.p) uygulandı. 60 dakikada QT intervalinde herhangi bir uzama tespit edilmemesi üzerine sıçanlara (n=3) 75 mg/kg amitriptilin (i.p) uygulanarak 60 dk boyunca QT intervali kaydedildi.

Ön çalışma sonucunda 75 mg/kg amitriptilinin (i.p) başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında 20.dk'dan sonra QT intervalini istatistiksel olarak anlamlı uzattığı saptandı (%100,0, %133,0 $\pm$ 7,4, %143,1 $\pm$ 8,3, %147,0 $\pm$ 7,8, %138,6 $\pm$ 7,8, %142,4 $\pm$ 4,2 sırasıyla 20.dk, 30.dk, 40.dk, 50.dk ve 60.dk,  $p<0.001$ ). Bu dozda uygulanan amitriptilin 60.dk boyunca KAH ve QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadı ( $p>0,05$ ). QTc intervalinde ise 30 ve 60. dk'da 10. dk'ya göre istatistiksel olarak anlamlı bir uzama gözlemlendi ( $p<0,05$  ve  $p<0,05$ ) (Tablo 4).

Deney süresince 50 mg/kg, 62,5 mg/kg ve 75 mg/kg amitriptilin uygulanan ön çalışma gruplarındaki sıçanlarda ölüm tespit edilmemiştir.

**Tablo 4.** Amitriptilinin (75 mg/kg, i.p) QT intervalı, düzeltilmiş QT intervalı (QT<sub>c</sub>), QRS süresi ve kalp atım hızı (KAH) üzerine etkisi

| Deney periyodu                 | QRS<br>(msn) | QT<br>(msn)                 | QT <sub>c</sub><br>(msn) | KAH<br>(atım/dk) |
|--------------------------------|--------------|-----------------------------|--------------------------|------------------|
| Başlangıç                      | 14,2±0,5     | 50,8±3,5                    | 4,3±0,2                  | 412,0±9,0        |
| Amitriptilin uygulaması (i.p.) |              |                             |                          |                  |
| 10.dk                          | 19,3±2,5     | 58,0±7,9                    | 3,9±0,5                  | 334,3±51,7       |
| 20. dk                         | 23,4±2,5     | 67,3±3,6 <sup>***</sup>     | 4,9±0,6                  | 336,3±33,6       |
| 30.dk                          | 23,9±2,1     | 72,1±1,4 <sup>***,##</sup>  | 5,6±0,4 <sup>#</sup>     | 331,3±12,9       |
| 40.dk                          | 20,8±4,1     | 74,1±1,4 <sup>***,###</sup> | 5,2±0,6                  | 340,3±36,4       |
| 50.dk                          | 21,9±3,2     | 70,4±6,1 <sup>***,#</sup>   | 5,3±0,5                  | 300,7±5,6        |
| 60.dk                          | 23,3±2,8     | 72,3±5,1 <sup>***,##</sup>  | 5,3±0,2 <sup>#</sup>     | 303,0±22,6       |

<sup>\*</sup>, p<0,05; <sup>\*\*</sup>, p<0,01; <sup>\*\*\*</sup>, p<0,001; Başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.

<sup>#</sup>, p<0,05; <sup>##</sup>, p<0,01; <sup>###</sup>, p<0,001; 10. dakikaya göre anlamlılığı gösteriyor.

Ön çalışma sonuçları doğrultusunda deney gruplarında amitriptilin uygulanmasını takiben her 10 dk'da bir olacak şekilde 120 dk'lık izlem boyunca KAH, QRS süresi, QT ve QT<sub>c</sub> intervalı değerleri kaydedildi.

***K<sub>ATP</sub> kanal açıcı nikorandil ve K<sub>ATP</sub> kanal blokörü 5-hidroksidekanoat'ın kardiyovasküler parametreler üzerine etkisi***

K<sub>ATP</sub> kanal açıcı nikorandil (spesifik mitokondriyal K<sub>ATP</sub> kanal açıcı, 3 mg/kg i.p. n=3) ve K<sub>ATP</sub> kanal blokörü 5-hidroksidekanoat (5-HD. spesifik mitokondriyal K<sub>ATP</sub> kanal blokörü, 10 mg/kg i.p. n=3)'nin tek başına uygulanmasının kardiyak parametreler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı Aktürk ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir

çalışmada gösterilmiştir (99). Deney protokülünde bu dozlarda nikorandil ve 5-HD uygulanmıştır.

#### 4.2. Deney Protokolü

Deney ve kontrol gruplarındaki sıçanların başlangıç QT intervali, QT<sub>c</sub> intervali, QRS süresi, KAH ve vücut ağırlıkları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Deney ve kontrol gruplarındaki sıçanların başlangıç QT intervali, QT<sub>c</sub> intervali, QRS süresi, KAH ve vücut ağırlıkları

| Deney grupları               | QRS<br>(msn) | QT<br>(msn) | QT <sub>c</sub><br>(msn) | KAH<br>(atım/dk) | Vücut Ağırlığı<br>(gram) |
|------------------------------|--------------|-------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
| Kontrol                      | 23,4 ± 1,8   | 60,9 ± 0,3  | 4,4 ± 0,2                | 345,4 ± 25,1     | 240,3 ± 11,1             |
| SF+Amitriptilin              | 17,6 ± 1,5   | 51,2 ± 2,0  | 4,3 ± 0,1                | 417,3 ± 9,7      | 202,1 ± 3,7              |
| Nikorandil+Amitriptilin      | 21,5 ± 2,4   | 60,1 ± 1,8  | 4,9 ± 0,1                | 378,8 ± 20,1     | 244,3 ± 12,2             |
| 5-HD+Amitriptilin            | 20,8 ± 1,2   | 48,9 ± 6,2  | 3,9 ± 0,6                | 384,3 ± 13,9     | 243,4 ± 9,7              |
| 5-HD+Nikorandil+Amitriptilin | 23,9 ± 1,4   | 60,7 ± 1,3  | 4,6 ± 0,2                | 348,9 ± 15,9     | 262,4 ± 8,3              |

##### 4.2.1. Serum Fizyolojik Uygulamasının (Kontrol Grubu) Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi

Kontrol grubunda deney süresi boyunca elektrokardiyografik parametreler ve KAH'da istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Serum Fizyolojik Uygulamasının (Kontrol Grubu) Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi

| <b>Deney periyodu</b>               | <b>QRS<br/>(msn)</b> | <b>QT<br/>(msn)</b> | <b>QTc<br/>(msn)</b> | <b>KAH<br/>(atım/dk)</b> |
|-------------------------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|
| Başlangıç                           | 23,4 ± 1,8           | 60,9 ± 0,3          | 4,4 ± 0,2            | 345,4± 25,1              |
| 1. İnkübasyon: SF uygulaması (i.p.) | 23,9 ± 1,3           | 60,9 ± 0,3          | 4,6 ± 0,1            | 350,0± 29,1              |
| 2. İnkübasyon: SF uygulaması (i.p.) | 23,4 ± 1,4           | 61,3 ± 0,4          | 4,4 ± 0,1            | 341,8± 35,7              |
| SF uygulaması (i.p.)                |                      |                     |                      |                          |
| 10.dk                               | 24,2 ± 0,9           | 60,7 ± 0,3          | 4,5 ± 0,2            | 339,0± 38,5              |
| 20.dk                               | 24,5 ± 1,6           | 61,7 ± 0,6          | 4,3 ± 0,1            | 333,8± 35,1              |
| 30.dk                               | 23,5 ± 2,2           | 61,6 ± 0,5          | 4,3 ± 0,2            | 328,8± 26,1              |
| 40.dk                               | 24,2 ± 1,9           | 61,4 ± 0,5          | 4,3 ± 0,2            | 332,6± 26,9              |
| 50.dk                               | 23,1 ± 2,1           | 62,1 ± 0,4          | 4,4 ± 0,2            | 332,4± 29,9              |
| 60.dk                               | 24,5 ± 1,7           | 61,9 ± 0,4          | 4,4 ± 0,1            | 333,8± 31,8              |
| 70.dk                               | 24,6 ± 1,7           | 61,7 ± 0,6          | 4,4 ± 0,1            | 340,6± 39,7              |
| 80.dk                               | 25,2 ± 0,9           | 61,4 ± 0,3          | 4,3 ± 0,2            | 341,0± 38,6              |
| 90. dk                              | 24,5 ± 1,1           | 61,7 ± 0,3          | 4,3 ± 0,1            | 326,0± 25,9              |
| 100.dk                              | 25,8 ± 0,6           | 61,6 ± 0,5          | 4,2 ± 0,1            | 33,4 ± 28,3              |
| 110.dk                              | 26,2 ± 0,8           | 61,6 ± 0,5          | 4,4 ± 0,1            | 338,8± 37,2              |
| 120.dk                              | 24,5 ± 0,9           | 62,0 ± 0,5          | 4,3 ± 0,1            | 338,0± 35,1              |

#### **4.2.2. Serum Fizyolojik (SF) Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım hızı (KAH) Üzerine Etkisi**

SF inkübasyonları QRS süresi, QT intervali, QTc intervali ve KAH'da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 7).

SF'i takiben uygulanan amitriptilin QRS süresinde 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk'larda başlangıca göre (%100,0±0,0, 195,8±25,3, 180,5±28,3, 184,8±19,5, 164,8±17,5, 180,9±24,9, 202,6±27,3, sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ,  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ )

istatistiksel olarak anlamlı uzama oluşturdu. QT intervalinde 20., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk'larda başlangıca göre (%100,0±0,0, 128,1±4,5, 134,6±6,1, 135,5±7,5, 136,2±4,2, 138,5±3,2, 147,3±4,9, 155,0±6,2, 152,4±7,9, 153,0±6,5, 153,5±8,6, 153,5±8,7, sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı. QTc intervalinde 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk.'larda başlangıca göre (%100,0±0,0, 130,5±6,4, 136,9±7,1, 131,3±7,1, 135,5±7,8, 131,2±7,9, 139,6±6,9, sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı uzama saptandı. KAH' da ise 50., 60., 70. ve 80. dk.'larda başlangıca göre (%100,0±0,0, 73,0±5,8, 74,6±5,5, 80,3±5,2, 78,5±6,4, sırasıyla  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Serum Fizyolojik (SF) Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım hızı (KAH) Üzerine Etkisi

| Deney periyodu                     | QRS (msn)     | QT (msn)      | QTc (msn)    | KAH (atım/dk)   |
|------------------------------------|---------------|---------------|--------------|-----------------|
| Başlangıç                          | 17,6 ± 1,5    | 51,2 ± 2,0    | 4,3 ± 0,1    | 417,3 ± 9,7     |
| 1. İnkübasyon: SF uygulaması (i.p) | 16,8 ± 2,3    | 51,4 ± 2,5    | 4,4 ± 0,2    | 420,0 ± 9,4     |
| 2. İnkübasyon: SF uygulaması (i.p) | 14,4 ± 0,7    | 53,1 ± 3,1    | 4,3 ± 0,3    | 387,0 ± 22,5    |
| Amitriptilin uygulaması (i.p)      |               |               |              |                 |
| 10.dk                              | 22,9 ± 2,1    | 59,2 ± 3,8    | 4,3 ± 0,3    | 337,3 ± 33,0    |
| 20.dk                              | 23,2 ± 1,2    | 65,3 ± 1,9*** | 4,8 ± 0,3    | 340,2 ± 25,7    |
| 30.dk                              | 23,3 ± 1,4    | 68,4 ± 1,9*** | 5,1 ± 0,3    | 346,8 ± 22,5    |
| 40.dk                              | 22,3 ± 2,8    | 68,8 ± 2,5*** | 4,9 ± 0,3    | 336,2 ± 28,9    |
| 50.dk                              | 23,1 ± 2,4    | 69,6 ± 2,9*** | 5,3 ± 0,3    | 306,0 ± 29,4*** |
| 60.dk                              | 23,6 ± 1,4    | 70,8 ± 2,6*** | 5,0 ± 0,2    | 312,8 ± 28,7**  |
| 70.dk                              | 29,6 ± 2,4*** | 75,2 ± 2,9*** | 5,6 ± 0,3**  | 335,7 ± 25,2*   |
| 80.dk                              | 26,9 ± 2,2**  | 79,0 ± 3,5*** | 5,9 ± 0,3*** | 382,2 ± 29,8*   |
| 90. dk                             | 27,9 ± 1,7*** | 77,4 ± 2,9*** | 5,6 ± 0,2**  | 339,3 ± 25,7    |
| 100.dk                             | 24,9 ± 0,6*   | 77,9 ± 3,1*** | 5,9 ± 0,3*** | 340,8 ± 24,1    |
| 110.dk                             | 26,9 ± 1,2**  | 77,9 ± 2,6*** | 5,6 ± 0,2**  | 339,2 ± 25,4    |
| 120.dk                             | 30,8 ± 2,4*** | 77,9 ± 2,8*** | 6,0 ± 0,3**  | 356,7 ± 23,3    |

\*, p<0,05; \*\*, p<0,01; \*\*\*, p<0,001; Başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.

#### 4.2.3. Nikorandil Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi

Nikorandil inkübasyonu QRS süresi, QT intervalı, QTc intervalı ve KAH'da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı ( $p<0,05$ ) (Tablo 8). Nikorandili takiben uygulanan amitriptilin QRS süresinde, QT intervalinde, QTc intervalinde ve KAH'da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Nikorandil Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi

| Deney periyodu                                | QRS<br>(msn) | QT<br>(msn) | QTc<br>(msn) | KAH<br>(atım/dk) |
|-----------------------------------------------|--------------|-------------|--------------|------------------|
| Başlangıç                                     | 21,5 ± 2,4   | 60,1 ± 1,8  | 4,9 ± 0,1    | 378,8 ± 20,1     |
| 1. İnkübasyon: SF uygulaması (i.p)            | 23,1 ± 2,6   | 60,6 ± 1,6  | 4,8 ± 0,1    | 368,2 ± 17,6     |
| 2. İnkübasyon: Nikorandil uygulaması<br>(i.p) | 24,6 ± 2,8   | 60,9 ± 1,7  | 4,7 ± 0,1    | 357,2 ± 11,7     |
| Amitriptilin uygulaması (i.p)                 |              |             |              |                  |
| 10.dk                                         | 24,2 ± 2,5   | 61,1 ± 2,3  | 4,4 ± 0,1    | 328,0 ± 13,8     |
| 20.dk                                         | 23,6 ± 2,3   | 61,8 ± 2,2  | 4,5 ± 0,2    | 320,5 ± 23,5     |
| 30.dk                                         | 22,7 ± 2,1   | 65,6 ± 4,1  | 4,7 ± 0,3    | 337,8 ± 23,7     |
| 40.dk                                         | 21,1 ± 1,8   | 64,9 ± 3,8  | 4,5 ± 0,3    | 321,7 ± 18,3     |
| 50.dk                                         | 22,7 ± 1,6   | 65,5 ± 3,6  | 4,8 ± 0,2    | 358,8 ± 11,2     |
| 60.dk                                         | 21,3 ± 1,1   | 66,5 ± 3,6  | 4,6 ± 0,3    | 322,5 ± 27,8     |
| 70.dk                                         | 21,9 ± 1,6   | 66,1 ± 3,6  | 4,6 ± 0,3    | 317,2 ± 32,9     |
| 80.dk                                         | 21,9 ± 2,2   | 66,2 ± 3,6  | 4,7 ± 0,2    | 332,5 ± 8,2      |
| 90. dk                                        | 23,9 ± 1,2   | 65,9 ± 3,5  | 4,5 ± 0,2    | 325,2 ± 12,1     |
| 100.dk                                        | 21,4 ± 1,3   | 65,8 ± 3,6  | 4,8 ± 0,2    | 316,2 ± 24,7     |
| 110.dk                                        | 21,3 ± 1,9   | 66,2 ± 3,7  | 4,6 ± 0,3    | 331,3 ± 19,2     |
| 120.dk                                        | 22,9 ± 1,5   | 64,7 ± 3,8  | 4,2 ± 0,1    | 329,0 ± 17,9     |

#### **4.2.4. 5-hidroksidekanoat (5-HD) Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi**

5-HD inkübasyonu QRS süresi, QT intervalı, QTc intervalı ve KAH'da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı ( $p<0,05$ ) (Tablo 9).

5-HD'yi takiben uygulanan amitriptilin QRS süresinde 20., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk' larda başlangıca göre (%100,0±0,0, %128,0±5,8, %128,1±6,6, %129,4±5,6, %136,2±7,6, %139,5±7,6, %145,6±8,7, %143,2±10,1, %143,8±9,2, %143,2±10,1, %147,8±10,5, %152,5±9,3, sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı uzama oluşturdu. Amitriptilin, QT intervalinde 20., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk' larda başlangıca göre (%100,0±0,0, 124,0±6,6, 122,0±7,6, 123,8±7,7, 129,1±7,3, 125,1±8,2, 134,6±9,6, 135,3±7,5, 137,0±8,5, 136,9±10,8, 136,6±9,8, 137,8±9,7, sırasıyla  $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı uzama oluşturdu. QTc intervalinde 80., 90., 100. ve 120. dk'larda başlangıca göre (%100,0±0,0, 130,6±12,1, 128,7±10,4, 132,0±15,3, 131,1±13,8, sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı uzama oluşturdu. KAH'da ise 10., 20., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk'larda başlangıca göre (%100,0±0,0, 79,2±9,8, 70,6±7,8, 70,3±6,7, 66,6±5,1, 72,3±7,6, 68,4±6,3, 70,0±6,7, 72,5±6,9, 71,3±7,2, 74,0±8,6, 72,7±7,3, 72,9±8,9, sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturdu (Tablo 9).

**Tablo 9.** 5-hidroksidekanoat (5-HD) Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi

| Deney periyodu                       | QRS<br>(msn)  | QT<br>(msn)   | QTc<br>(msn) | KAH<br>(atım/dk) |
|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------|------------------|
| Başlangıç                            | 20,8 ± 1,2    | 48,9 ± 6,2    | 3,9 ± 0,6    | 384,3 ± 13,9     |
| 1. İnkübasyon: 5-HD uygulaması (i.p) | 22,2 ± 1,2    | 54,4 ± 5,8    | 4,3 ± 0,6    | 380,7 ± 9,4      |
| 2. İnkübasyon: SF uygulaması (i.p)   | 22,6 ± 1,2    | 55,8 ± 5,8    | 4,3 ± 0,6    | 307,2 ± 17,6     |
| Amitriptilin uygulaması (i.p)        |               |               |              |                  |
| 10.dk                                | 24,5 ± 1,4    | 57,1 ± 6,2    | 4,3 ± 0,5    | 299,2 ± 28,2*    |
| 20.dk                                | 26,4 ± 0,9*   | 59,5 ± 7,1**  | 4,3 ± 0,5    | 267,5 ± 21,6***  |
| 30.dk                                | 26,3 ± 0,8*   | 59,1 ± 8,1*   | 4,3 ± 0,6    | 266,5 ± 17,3***  |
| 40.dk                                | 26,7 ± 0,8*   | 59,9 ± 8,2**  | 4,2 ± 0,6    | 253,3 ± 12,4***  |
| 50.dk                                | 27,9 ± 0,6**  | 62,4 ± 8,4*** | 4,5 ± 0,6    | 273,5 ± 20,3***  |
| 60.dk                                | 28,8 ± 1,4*** | 60,7 ± 8,6**  | 4,3 ± 0,6    | 259,0 ± 15,1***  |
| 70.dk                                | 30,0 ± 1,6*** | 63,8 ± 7,1*** | 4,6 ± 0,5    | 264,8 ± 16,4***  |
| 80.dk                                | 29,4 ± 1,7*** | 65,3 ± 8,3*** | 4,8 ± 0,6*   | 274,2 ± 17,6***  |
| 90. dk                               | 29,7 ± 1,9*** | 65,7 ± 7,9*** | 4,8 ± 0,6*   | 269,5 ± 18,7***  |
| 100.dk                               | 29,5 ± 1,8*** | 65,7 ± 8,4*** | 4,9 ± 0,6*   | 279,2 ± 21,2**   |
| 110.dk                               | 30,4 ± 1,9*** | 65,7 ± 8,4*** | 4,8 ± 0,6    | 274,7 ± 18,2***  |
| 120.dk                               | 31,4 ± 1,7*** | 66,1 ± 8,1*** | 4,9 ± 0,6*   | 275,5 ± 28,2***  |

\*, p<0,05; \*\*, p<0,01; \*\*\*, p<0,001; Başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.

#### 4.2.5. 5-hidroksidekanoat (5-HD)+Nikorandil Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi

5-HD ve nikorandil inkübasyonları QRS süresi, QT intervalı, QTc intervalı ve KAH'da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı (p<0,05) (Tablo 10).

5-HD+nikorandili takiben uygulanan amitriptilin, QRS süresi ve QTc intervalinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadi ( $p>0,05$ ). QT intervalinde 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk'larda başlangıca göre (%100,0 $\pm$ 0,0, 112,4 $\pm$ 4,0, 113,5 $\pm$ 4,1, 114,2 $\pm$ 3,6, 117,0 $\pm$ 3,8, 120,4 $\pm$ 4,7, 119,2 $\pm$ 4,5, 119,0 $\pm$ 4,4, 119,2 $\pm$ 4,7 sırasıyla,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı uzama oluşturdı. KAH'da ise 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk'larda başlangıca göre (%100,0 $\pm$ 0,0, 77,1 $\pm$ 5,2, 74,8 $\pm$ 7,6, 72,9 $\pm$ 7,3, 74,7 $\pm$ 6,2, 78,8 $\pm$ 4,7, 78,0 $\pm$ 4,8, 74,2 $\pm$ 5,2, 75,2 $\pm$ 8,0, 78,3 $\pm$ 5,7, 71,6 $\pm$ 7,1, sırasıyla  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,01$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,001$ ) istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturdı (Tablo 10).

**Tablo 10.** 5-hidroksidekanoat (5-HD)+Nikorandil Uygulamasını Takiben Amitriptilinin Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH) Üzerine Etkisi

| Deney periyodu                             | QRS<br>(msn) | QT<br>(msn)   | QTc<br>(msn) | KAH<br>(atım/dk) |
|--------------------------------------------|--------------|---------------|--------------|------------------|
| Başlangıç                                  | 23,9 ± 1,4   | 60,7 ± 1,3    | 4,6 ± 0,2    | 348,9 ± 15,9     |
| 1. İnkübasyon: 5-HD uygulaması (i.p)       | 25,0 ± 0,9   | 61,9 ± 1,9    | 4,7 ± 0,2    | 341,7 ± 14,5     |
| 2. İnkübasyon: Nikorandil uygulaması (i.p) | 24,8 ± 1,3   | 63,0 ± 1,6    | 4,7 ± 0,2    | 332,1 ± 14,3     |
| Amitriptilin uygulaması (i.p)              |              |               |              |                  |
| 10.dk                                      | 25,4 ± 1,2   | 64,6 ± 2,4    | 4,5 ± 0,2    | 292,4 ± 11,2     |
| 20.dk                                      | 28,3 ± 0,7   | 66,5 ± 2,8    | 4,6 ± 0,3    | 282,6 ± 11,3     |
| 30.dk                                      | 26,9 ± 1,2   | 66,5 ± 2,4    | 4,5 ± 0,2    | 265,3 ± 12,6*    |
| 40.dk                                      | 27,1 ± 0,9   | 67,5 ± 2,3    | 4,4 ± 0,3    | 258,9 ± 27,0**   |
| 50.dk                                      | 26,1 ± 1,0   | 68,2 ± 2,9*   | 4,5 ± 0,3    | 252,4 ± 25,8**   |
| 60.dk                                      | 27,4 ± 0,7   | 68,9 ± 3,1**  | 4,5 ± 0,3    | 259,0 ± 20,3**   |
| 70.dk                                      | 27,3 ± 1,0   | 69,4 ± 2,8**  | 4,6 ± 0,3    | 274,4 ± 18,1*    |
| 80.dk                                      | 26,6 ± 1,1   | 71,1 ± 3,3*** | 4,8 ± 0,3    | 271,4 ± 18,3*    |
| 90. dk                                     | 27,5 ± 2,1   | 73,2 ± 3,6*** | 4,8 ± 0,3    | 256,4 ± 15,6**   |
| 100.dk                                     | 27,7 ± 0,9   | 72,4 ± 3,4*** | 4,7 ± 0,4    | 261,0 ± 24,7**   |
| 110.dk                                     | 28,4 ± 1,2   | 72,4 ± 3,4*** | 4,8 ± 0,3    | 271,0 ± 16,9*    |
| 120.dk                                     | 28,1 ± 0,8   | 72,4 ± 3,4*** | 4,7 ± 0,3    | 248,0 ± 22,7***  |

\*, p<0,05; \*\*, p<0,01; \*\*\*, p<0,001; Başlangıca göre anlamlılığı gösteriyor.

#### 4.2.6. Elektrokardiyografik Parametreler ve Kalp Atım Hızı (KAH)'ın Gruplararası Karşılaştırmaları

##### Gruplararası QRS sürelerinin karşılaştırılması

SF+amitriptilin uygulamasının kontrol grubuna göre QRS süresini 30.,70.,80.,90.,100.,110., ve 120.dk'larda istatistiksel olarak anlamlı uzattığı saptandı (%101,6±7,9, %151,1±11,2, %95 GA -88,21 ile -10,77, p<0,01, 30. dk'da; %107,7±10,5,

% 195,8 ± 25,3, % 95 GA – 147,9 ile – 28,39, p<0,01 70. dk' da; % 109,8 ± 6,2, % 180,5 ± 28,3, % 95 GA – 133,9 ile – 7,49, p<0,05 80. dk'da; % 107,5 ± 9,8, % 184,8 ± 19,5, % 95 GA – 133,2 ile – 21,47, p<0,01 90. dk'da; % 113,3 ± 10,3, % 164,8 ± 17,5, % 95 GA – 101,2 ile – 1,79, p<0,05 100. dk'da; % 116,3 ± 14,6, % 180,9 ± 24,9, % 95 GA – 127,9 ile – 1,41, p<0,05 110. dk'da; % 107,1 ± 8,8, % 202,6 ± 27,3, % 95 GA – 161,4 ile – 29,61, p<0,01 120. dk'da) (Şekil 10).

Nikorandil+amitriptilin uygulamasının SF+amitriptilin uygulamasına göre QRS süresini 30., 60.,70.,80.,90.,100.,110., ve 120.dk'larda istatistiksel olarak anlamlı kısalttığı saptandı (% 151,1 ± 11,2, % 109,1 ± 9,8, % 95 GA 5,03 ile 78,86, p<0,05 30. dk'da; % 155,6 ± 18,2, % 103,5 ± 8,9, % 95 GA 6,13 ile 98,22, p<0,05 60. dk'da; % 195,8 ± 25,3, % 105,5 ± 8,0, % 95 GA 33,32 ile 147,3, p<0,001 70. dk'da; % 180,5 ± 28,3, % 104,2 ± 8,4, % 95 GA 16,04 ile 136,6, p<0,01 80. dk'da; % 184,8 ± 19,5, % 118,4 ± 13,5, % 95 GA 13,11 ile 119,6, p<0,01 90. dk'da; % 164,8 ± 17,5, % 104,1 ± 8,8, % 95 GA 13,35 ile 108,1, p<0,01 100. dk'da; % 180,9 ± 24,9, % 103,9 ± 10,9, % 95 GA 16,77 ile 137,3 p<0,01 110. dk'da; % 202,6 ± 27,3, % 112,7 ± 13,4, % 95 GA 27,14 ile 152,8, p<0,01 120. dk'da) (Şekil 10).

5-HD+amitriptilin grubu ile SF+amitriptilin grubu arasında QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p>0,05) (Şekil 10).

5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulamasının SF+amitriptilin uygulamasına göre QRS süresini 30.,70.,80.,90.,100.,110., ve 120.dk'larda anlamlı olarak kısalttığı saptandı ( % 151,1 ± 11,2, % 114,6 ± 7,9, % 95 GA 0,92 ile 72,07, p<0,05 30. dk'da; % 195,8 ± 25,3, % 116,5 ± 7,8, % 95 GA 24,42 ile 134,2, p<0,01 70. dk'da; % 180,5 ± 28,3, % 112,6 ± 6,2, % 95 GA 9,79 ile 126,0, p<0,05 80. dk'da; % 184,8 ± 19,5, % 116,0 ± 8,9, % 95 GA 17,5 ile 120,1, p<0,01 90. dk'da; % 168,4 ± 17,5, % 117,8 ± 8,1, % 95 GA 1,34 ile 92,67, p<0,05 100. dk'da; % 180,9 ± 24,9, % 120,1 ± 6,6, % 95 GA 2,76 ile 118,9, p<0,05 110. dk'da; % 202,6 ± 27,3, % 119,5 ± 7,6, % 95 GA 22,56 ile 143,6, p<0,01 120. dk'da) (Şekil 10).

5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulaması ile Nikorandil+amitriptilin uygulaması ve 5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulaması ile 5-HD+amitriptilin uygulaması karşılaştırıldığında QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>,05$ ,  $p>0,05$ ) (Şekil 10).

#### ***Gruplararası QT intervalinin karşılaştırılması***

SF+amitriptilin uygulamasının kontrol grubuna göre QT intervalini 20., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120.dk'larda istatistiksel olarak anlamlı uzattığı saptandı (%  $101,4 \pm 0,6$ , %  $128,1 \pm 4,5$ , % 95 GA -44,67 ile -8,77,  $p<0,01$  20. dk'da; %  $101,2 \pm 0,7$ , %  $134,6 \pm 6,1$ , % 95 GA -55,92 ile -10,76,  $p<0,01$  30. dk'da; %  $101,0 \pm 0,7$ , %  $135,5 \pm 7,5$ , % 95 GA -58,34 ile -10,80,  $p<0,01$  40. dk'da; %  $102,1 \pm 0,8$ , %  $136,2 \pm 4,2$ , % 95 GA -54,43 ile -13,85,  $p<0,001$  50. dk'da; %  $101,7 \pm 0,3$ , %  $138,5 \pm 3,2$ , % 95 GA -57,84 ile -15,82,  $p<0,001$  60. dk'da; %  $101,3 \pm 1,0$ , %  $147,3 \pm 4,9$ , % 95 GA -69,95 ile -22,04,  $p<0,001$  70. dk'da; %  $100,9 \pm 0,3$ , %  $155,0 \pm 6,7$ , % 95 GA -77,07 ile -31,16,  $p<0,001$  80. dk'da; %  $101,4 \pm 0,3$ , %  $152,4 \pm 7,9$ , % 95 GA -77,53 ile -24,42,  $p<0,001$  90. dk'da; %  $101,2 \pm 0,3$ , %  $153,0 \pm 6,5$ , % 95 GA -79,60 ile -24,6,  $p<0,001$  100. dk'da; %  $101,3 \pm 0,5$ , %  $153,5 \pm 8,6$ , % 95 GA -81,06 ile -23,38,  $p<0,001$  110. dk'da; %  $101,9 \pm 0,3$ , %  $153,5 \pm 8,7$ , % 95 GA -80,31 ile -22,87,  $p<0,001$  120. dk'da) (Şekil 11).

Nikorandil+amitriptilin uygulamasının SF+amitriptilin uygulamasına göre QT intervalini 20., 30., 40., 50., 60.,70.,80.,90.,100.,110., ve 120.dk'larda istatistiksel olarak anlamlı kısalttığı saptandı (%  $128,1 \pm 4,5$ , %  $102,9 \pm 1,9$ , % 95 GA 8,10 ile 42,33,  $p<0,01$  20. dk'da; %  $134,6 \pm 6,1$ , %  $108,8 \pm 4,8$ , % 95 GA 4,22 ile 47,28,  $p<0,05$  30. dk'da; %  $135,5 \pm 7,5$ , %  $107,6 \pm 4,1$ , % 95 GA 5,26 ile 50,58,  $p<0,05$  40. dk'da; %  $136,2 \pm 4,2$ , %  $108,7 \pm 3,8$ , % 95 GA 8,19 ile 46,89,  $p<0,01$  50. dk'da; %  $138,5 \pm 3,2$ , %  $110,5 \pm 4,0$ , % 95 GA 8,0 ile 48,07,  $p<0,01$  60. dk'da; %  $147,3 \pm 4,9$ , %  $109,8 \pm 3,9$ , % 95 GA 14,65 ile 60,33,  $p<0,001$  70. dk'da; %  $155,0 \pm 6,7$ , %  $109,9 \pm 4,1$ , % 95 GA 23,14 ile 66,91,  $p<0,001$  80. dk'da; %  $152,4 \pm 7,9$ , %  $109,6 \pm 4,4$ , % 95 GA 17,47 ile 68,11,  $p<0,001$  90. dk'da; %  $153,0 \pm 6,5$ , %  $109,2 \pm 4,0$ , % 95 GA 17,34 ile 70,30,  $p<0,001$  100. dk'da; %

153,5 ± 8,6, % 110,0 ± 4,6, % 95 GA 16,02 ile 71,02, p<0,001 110. dk'da; % 153,5 ± 8,7, % 107,3 ± 4,1, % 95 GA 18,82 ile 73,59, p<0,001 120. dk'da) (Şekil 11).

5-HD+amitriptilin grubu ile SF+amitriptilin grubu arasında QT intervali açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Şekil 11).

5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulamasının SF+amitriptilin uygulamasına göre QT intervalini 20., 30., 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı kısalttığı saptandı (% 128,1 ± 4,5, % 109,5 ± 3,4, % 95 GA 2,18 ile 35,16, p<0,05 20. dk'da; % 134,6 ± 6,1, % 109,6 ± 3,4, % 95 GA 4,18 ile 45,67, p<0,05 30. dk'da; % 135,5 ± 7,5, % 111,3 ± 3,5, % 95 GA 2,35 ile 46,03, p<0,05 40. dk'da; % 136,2 ± 4,2, % 112,4 ± 4,0, % 95 GA 5,19 ile 42,48, p<0,01 50. dk'da; % 138,5 ± 3,2, % 113,5 ± 4,1, % 95 GA 5,73 ile 44,34, p<0,01 60. dk'da; % 147,3 ± 4,9, % 114,2 ± 3,6, % 95 GA 11,08 ile 55,10, p<0,01 70. dk'da; % 155,0 ± 6,7, % 117,0 ± 3,8, % 95 GA 16,87 ile 59,05, p<0,001 80. dk'da; % 152,4 ± 7,9, % 120,4 ± 4,7, % 95 GA 7,55 ile 56,35, p<0,01 90. dk'da; % 153,0 ± 6,5, % 119,2 ± 4,5, % 95 GA 8,38 ile 59,41, p<0,01 100. dk'da; % 153,5 ± 8,6, % 119,0 ± 4,4, % 95 GA 7,97 ile 60,98, p<0,01 110. dk'da; % 153,5 ± 8,7, % 119,2 ± 4,7, %95 GA 7,91 ile 60,69, p<0,01 120. dk'da) (Şekil 11).

5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulaması ile Nikorandil+amitriptilin uygulaması ve 5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulaması ile 5-HD+amitriptilin uygulaması karşılaştırıldığında QT intervalinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05, p>0,05) (Şekil 11).

### ***Gruplararası QTc intervalinin karşılaştırılması***

SF+amitriptilin uygulamasının kontrol grubuna göre QTc intervalini 80., 90., 100., 110. ve 120. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı uzattığı saptandı (% 96,8 ± 6,4, % 136,9 ± 7,1, % 95 GA -72,13 ile -8,13, p<0,01 80. dk'da; % 98,4 ± 6,1, % 131,3 ± 7,1, % 95 GA -63,56 ile -2,18, p<0,05 90. dk'da; % 95,4 ± 4,4, % 135,5 ± 7,8, % 95 GA -79,30 ile -0,97, p<0,05 100. dk'da; % 99,0 ± 4,7, % 131,2 ± 7,9, % 95 GA -60,35 ile -4,06, p<0,05

110. dk'da; %  $98,2 \pm 5,3$ , %  $139,6 \pm 6,9$ , % 95 GA -76,17 ile -6,71,  $p < 0,05$  120. dk'da) (Şekil 12).

Nikorandil+amitriptilin uygulamasının SF+amitriptilin uygulamasına göre QTc intervalini 40., 50., 60., 70., 80., 90., 100., 110. ve 120. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı kısalttığı saptandı (%  $114,8 \pm 8,1$ , %  $92,1 \pm 5,4$ , % 95 GA 0,10 ile 45,44,  $p < 0,05$  40. dk'da; %  $121,4 \pm 6,6$ , %  $97,3 \pm 4,1$ , % 95 GA 0,95 ile 47,31,  $p < 0,05$  50. dk'da; %  $117,1 \pm 5,6$ , %  $95,2 \pm 5,1$ , % 95 GA 0,09 ile 43,79,  $p < 0,05$  60. dk'da; %  $130,5 \pm 6,4$ , %  $93,8 \pm 5,9$ , % 95 GA 2,03 ile 71,40,  $p < 0,05$  70. dk'da; %  $136,9 \pm 7,1$ , %  $97,1 \pm 3,5$ , % 95 GA 9,25 ile 70,28  $p < 0,01$  80. dk'da; %  $131,3 \pm 7,1$ , %  $92,5 \pm 4,3$ , % 95 GA 9,52 ile 68,05,  $p < 0,01$  90. dk'da; %  $135,5 \pm 7,8$ , %  $98,2 \pm 4,7$ , % 95 GA 0,02 ile 74,70,  $p < 0,05$  100. dk'da; %  $131,2 \pm 7,9$ , %  $94,7 \pm 5,6$ , % 95 GA 9,69 ile 63,36,  $p < 0,01$  110. dk'da; %  $139,6 \pm 6,9$ , %  $86,5 \pm 3,4$ , % 95 GA 19,9 ile 86,2,  $p < 0,001$  120. dk'da) (Şekil 12).

5-HD+amitriptilin uygulaması ile SF+amitriptilin uygulaması arasında QTc intervalinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Şekil 12).

5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulamasının SF+amitriptilin uygulamasına göre QTc intervalini 50., 80. ve 120. dk'larda istatistiksel olarak anlamlı kısalttığı saptandı (%  $121,4 \pm 6,6$ , %  $98,3 \pm 5,3$ , % 95 GA 0,78 ile 45,45,  $p < 0,05$  50. dk'da; %  $136,9 \pm 7,1$ , %  $104,4 \pm 4,9$ , % 95 GA 3,14 ile 61,9,  $p < 0,05$ , 80. dk'da; %  $139,6 \pm 6,9$ , %  $102,6 \pm 6,0$ , % 95 GA 5,10 ile 68,9,  $p < 0,05$  120 dk'da) (Şekil 12).

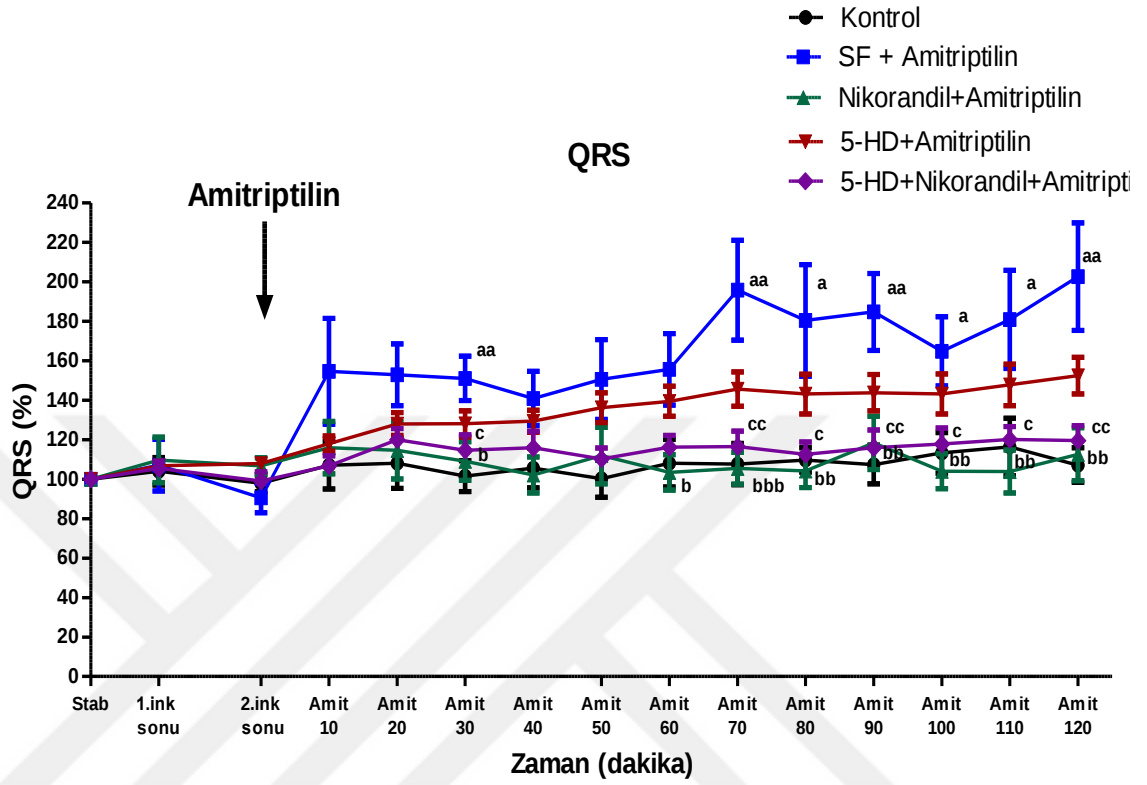
5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulaması ile Nikorandil+amitriptilin uygulaması ve 5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulaması ile de 5-HD+amitriptilin uygulaması karşılaştırıldığında QTc intervalinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$ ) (Şekil 12).

### ***Gruplararası KAH'nın karşılaştırılması***

SF+amitriptilin uygulaması kontrol grubuna göre KAH'nda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı ( $p > 0,05$ ). Nikorandil+Amitriptilin uygulaması, 5-HD+amitriptilin uygulaması ve 5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulaması

SF+amitriptilin uygulamasına göre KAH'ında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı ( $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ). 5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulaması Nikorandil+amitriptilin uygulamasına ve 5-HD+amitriptilin uygulamasına göre KAH'ında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadı ( $p>0,05$  ve  $p>0,05$ ) (Şekil 13).





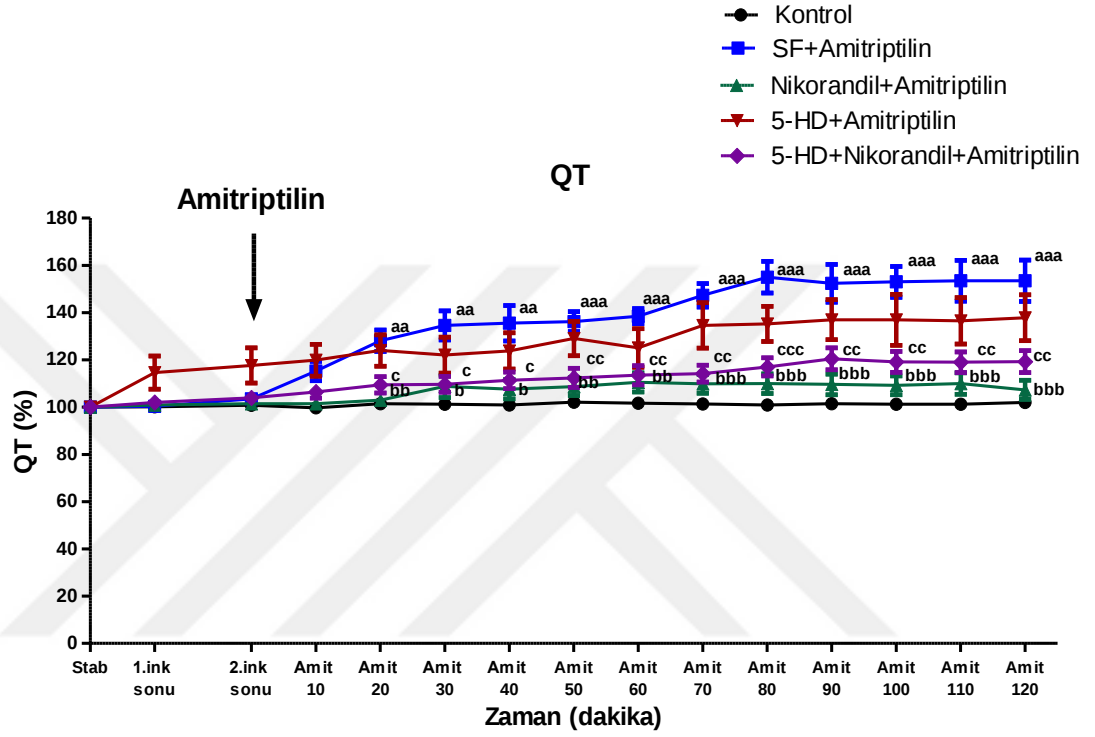
Şekil 10. Gruplararası QRS süreleri karşılaştırması

SF: Serum fizyolojik, 5-HD: 5-hydroxydecanoate.

a,  $p < 0,05$ ; aa,  $p < 0,01$ ; SF + amitriptilin grubunun kontrol grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

b,  $p < 0,05$ ; bb,  $p < 0,01$ ; bbb,  $p < 0,001$ ; Nikorandil + amitriptilin grubunun SF + amitriptilin grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

c,  $p < 0,05$ ; cc,  $p < 0,01$ ; 5-HD + nikorandil+ amitriptilin grubunun SF + amitriptilin grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.



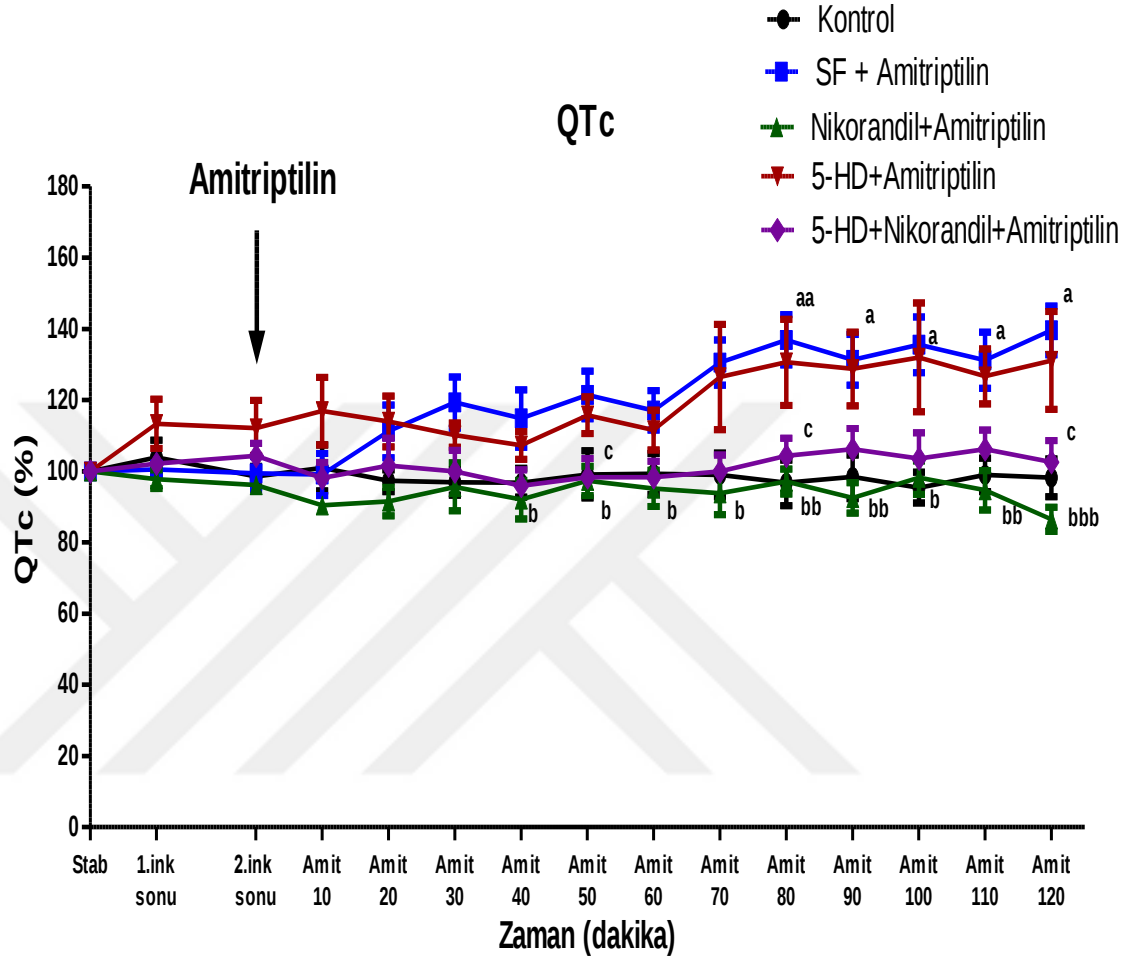
**Şekil 11.** Gruplararası QT intervali karşılaştırması

SF: Serum fizyolojik, 5-HD: 5-hidroksidekanoat.

aa,  $p < 0,01$ ; aaa,  $p < 0,001$  SF + amitriptilin grubunun kontrol grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

b,  $p < 0,05$ ; bb,  $p < 0,01$ ; bbb,  $p < 0,001$ ; Nikorandil + amitriptilin grubunun SF + amitriptilin grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

c,  $p < 0,05$ ; cc,  $p < 0,01$ ; ccc,  $p < 0,001$ ; 5-HD + nikorandil+ amitriptilin grubunun SF + amitriptilin grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

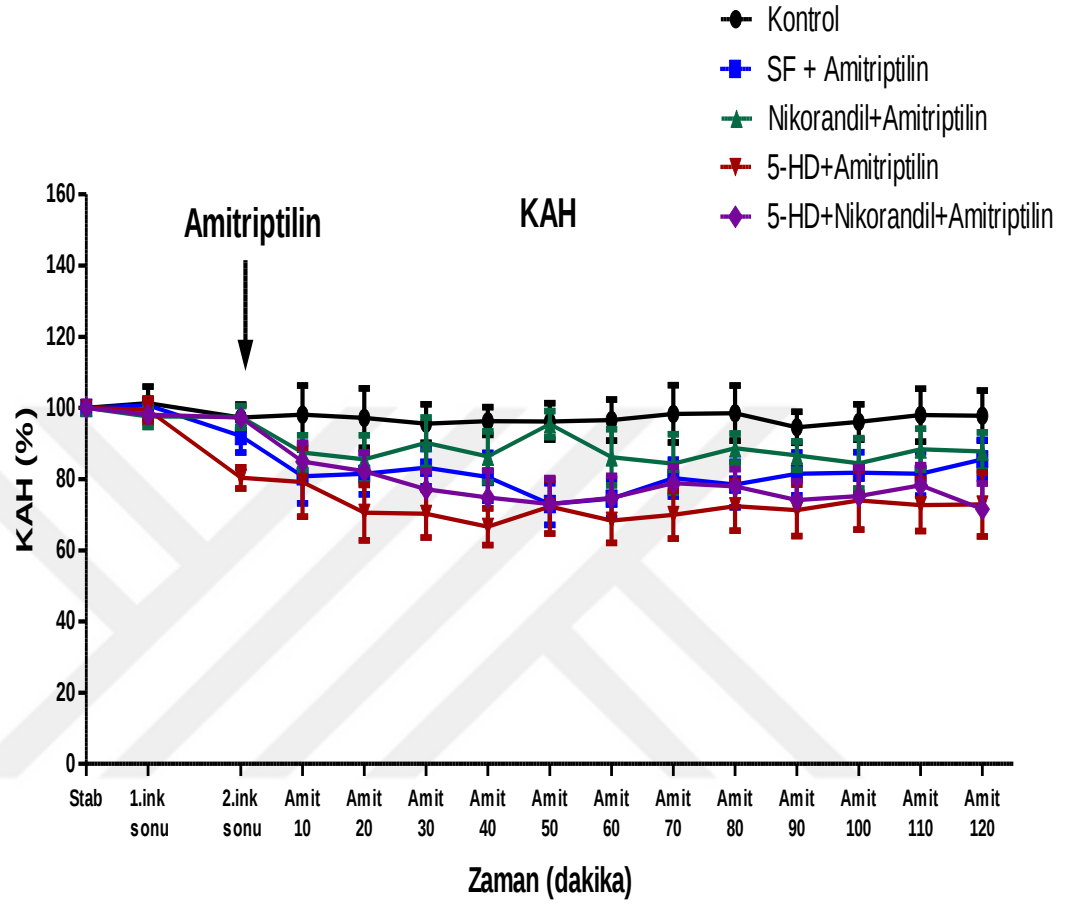


Şekil 12. Gruplararası düzeltilmiş QT (QTc) intervali karşılaştırması

a,  $p < 0.05$ ; aa,  $p < 0.01$ ; SF + amitriptilin grubunun kontrol grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

b,  $p < 0.05$ ; bb,  $p < 0.01$ ; bbb,  $p < 0.001$ ; Nikorandil + amitriptilin grubunun SF + amitriptilin grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

c,  $p < 0.05$ ; 5-HD + nikorandil+ amitriptilin grubunun SF + amitriptilin grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.



**Şekil 13.** Gruplararası kalp atım hızı (KAH) karşılaştırması

SF: Serum fizyolojik, 5-HD: 5-hydroxydecanoate.

### 4.3. Biyokimyasal Bulgular

Deney gruplarındaki sıçanların plazma örneklerindeki oksidan (MDA) ve antioksidan (GSH, GPX, SOD, Katalaz) parametreler karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 11).

**Tablo 11.** Plazma oksidan/antioksidan parametreler

| Deney Grupları               | MDA ( $\mu\text{mol/L}$ ) | GSH ( $\mu\text{mol/L}$ ) | GpX ( $\text{mU/mL}$ ) | SOD ( $\text{U/mL}$ ) | Katalaz ( $\text{mU/mL}$ ) |
|------------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Kontrol                      | 1,2 $\pm$ 0,4             | 55,8 $\pm$ 5,4            | 196,2 $\pm$ 6,5        | 4,2 $\pm$ 0,2         | 8,5 $\pm$ 2,3              |
| SF+ Amitriptilin             | 3,1 $\pm$ 1,7             | 67,0 $\pm$ 9,1            | 140,7 $\pm$ 11,8       | 4,4 $\pm$ 0,2         | 13,8 $\pm$ 5,6             |
| Nikorandil+Amitriptilin      | 1,7 $\pm$ 0,6             | 87,3 $\pm$ 16,9           | 211,3 $\pm$ 33,9       | 4,2 $\pm$ 0,1         | 9,5 $\pm$ 3,9              |
| 5-HD+Amitriptilin            | 2,0 $\pm$ 0,7             | 51,5 $\pm$ 5,9            | 134,8 $\pm$ 11,0       | 4,1 $\pm$ 0,2         | 7,9 $\pm$ 2,4              |
| 5-HD+Nikorandil+Amitriptilin | 3,1 $\pm$ 1,6             | 63,0 $\pm$ 5,2            | 201,4 $\pm$ 30,0       | 3,8 $\pm$ 0,1         | 13,9 $\pm$ 4,5             |

MDA: Malondialdehit, GSH: Redükte glutasyon, GpX: Glutasyon peroksidaz, SOD: Süperoksit dismutaz, 5-HD: 5-hidroksidekanoat, SF: Serum fizyolojik

Deney gruplarındaki sıçanların doku örneklerindeki oksidan (MDA) ve antioksidan (GSH, GPX, SOD, Katalaz) parametreler karşılaştırıldığında SF+amitriptilin uygulamasının kontrol grubuna göre MDA düzeyini istatistiksel olarak anlamlı arttırdığı, GpX düzeyini ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı saptandı ( $1,3 \pm 0,2$ ,  $3,3 \pm 0,6$ , % 95 GA -3,98 ile - -0,06,  $p<0,05$ ,  $34,8 \pm 8,3$ ,  $12,9 \pm 4,7$ , % 95 GA 0,32 ile 43,60,  $p<0,05$ ) (Tablo 12).

SF+amitriptilin uygulaması ile Nikorandil+amitriptilin, 5-HD+amitriptilin ve 5-HD+Nikorandil+amitriptilin uygulamaları karşılaştırıldığında doku oksidan ve antioksidan parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 12).

**Tablo 12.** Doku oksidan/antioksidan parametreler

| Deney Grupları               | MDA<br>( $\mu\text{mol/g}$<br>protein) | GSH<br>( $\mu\text{mol/g}$<br>protein) | GpX<br>(mU/mg<br>protein) | SOD<br>(U/mg<br>protein) | Katalaz<br>(mU/mg<br>protein) |
|------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|
| Kontrol                      | 1,3 $\pm$ 0,2                          | 4,5 $\pm$ 0,4                          | 34,8 $\pm$ 8,3            | 22,2 $\pm$ 2,7           | 1,2 $\pm$ 0,2                 |
| SF+Amitriptilin              | 3,3 $\pm$ 0,6*                         | 4,5 $\pm$ 0,5                          | 12,9 $\pm$ 4,7*           | 19,1 $\pm$ 1,7           | 1,5 $\pm$ 0,2                 |
| Nikorandil+Amitriptilin      | 2,0 $\pm$ 0,4                          | 5,8 $\pm$ 1,2                          | 23,2 $\pm$ 3,7            | 18,1 $\pm$ 1,3           | 0,9 $\pm$ 0,2                 |
| 5-HD+Amitriptilin            | 1,6 $\pm$ 0,4                          | 4,8 $\pm$ 0,2                          | 32,9 $\pm$ 3,6            | 25,6 $\pm$ 2,2           | 1,5 $\pm$ 0,1                 |
| 5-HD+Nikorandil+Amitriptilin | 1,6 $\pm$ 0,5                          | 4,8 $\pm$ 0,5                          | 30,3 $\pm$ 4,5            | 20,2 $\pm$ 1,6           | 1,8 $\pm$ 0,3                 |

MDA: Malondialdehit, GSH: Redükte glutatyon, GpX: Glutatyon peroksidaz, SOD: Süperoksit dismutaz, 5-HD: 5-hidroksidekanoat, SF: Serum fizyolojik

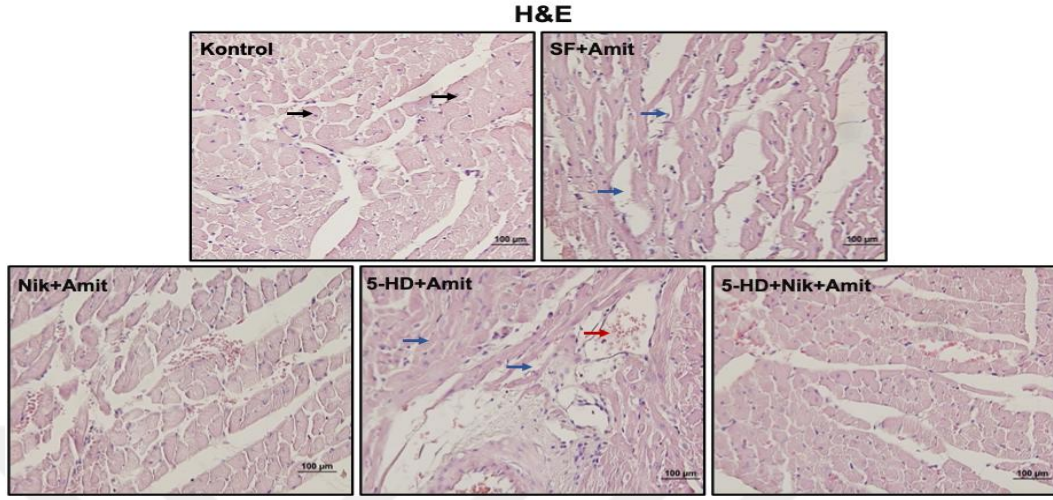
\*  $p<0,05$ ; SF+Amitriptilin grubunun kontrol grubuna göre anlamlılığını gösteriyor.

#### 4.4. Histolojik Bulgular

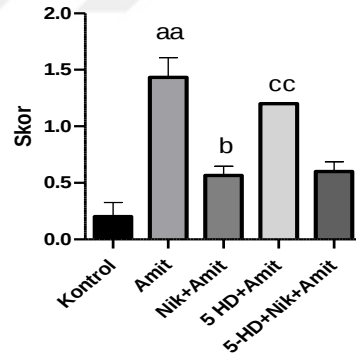
##### 4.4.1 Histomorfolojik Değişiklikler

Hematoksilen Eozin boyanmasında, Kontrol grubu preparatlarında kardiyomiyosit hücrelerinde hücrelerde merkezi yerleşimli nukleusları ve soluk boyanan sitoplazmaları ve enine bantlaşmaları ile histolojik olarak normal yapıda gözlemlendi. Diskus interkalaris yapısı ayırt edilmekteydi. Masson Trikrom boyası ile hücreler arası bağ dokuda artış gözlenmedi.

Amitriptilin ve 5-HD+amitriptilin grubunda H&E boyamasında orta düzeyde hasar olduğu belirlendi, kardiyomiyosit hücrelerinde düzensizlik, hücreler arası ödem, yer yer inflamatuvar hücre infiltrasyonları gözlemlendi. MT boyamasında yer yer bağ doku artışı ve özellikle damarların çevresinde bağ doku fibrillerinde artış gözlemlendi. Nikorandil+amitriptilin ve Nikorandil+5-HD+amitriptilin gruplarında da tüm bu bulgularda azalma gözlemlendi (Şekil 14, 15) (Tablo 13).

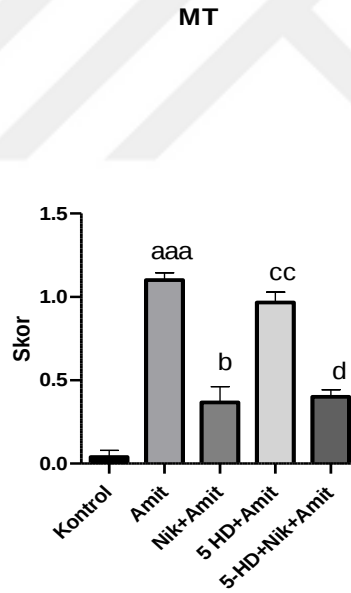
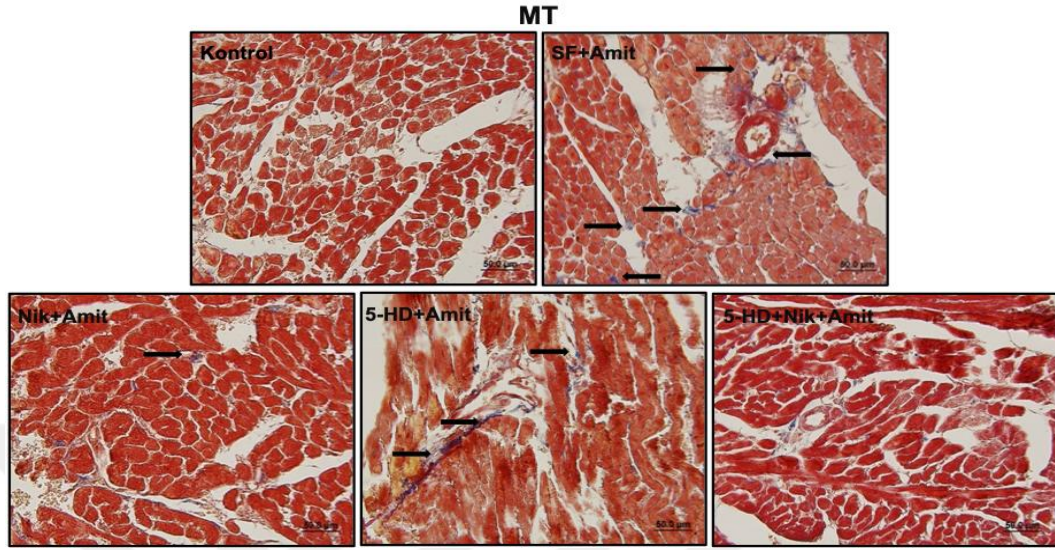


**Histolojik Skor**



**Şekil 14.** H&E boyaması ile kalp dokunun histolojik olarak incelenmesi.

Kontrol grubunda kalp kası lifleri normal görünümüne sahip. Siyah ok: miyokardiyal hücre nükleusu. SF+Amit ve 5-HD+Amit grubunda miyokardiyal hücrelerde düzensizlik ve intersitisiyel ödem gözlemlendi. Mavi ok: İntersitisiyel ödem, kırmızı ok damarda dilatasyon. Nik+Amit ve 5-HD+Nik+Amit gruplarında miyokardiyumda çok hafif düzeyde dejenerasyon gözlemlendi. Scale bar: 100.0 µm. Grafikte, <sup>aa</sup>,  $p < 0,01$ ; Kontrol grubuna göre anlamlılığı; <sup>b</sup>,  $p < 0,05$ ; SF+Amitriptilin grubuna göre anlamlılığı; <sup>cc</sup>,  $p < 0,01$ ; Kontrol grubuna göre anlamlılığı gösteriyor.



**Şekil 15.** Masson Trikrom boyaması ile kalp dokunun histolojik olarak incelenmesi. Kontrol grubu kalp kası lifleri normal görünümde ve bağ doku artışı gözlenmemekte. SF+Amit ve 5-HD+Amit grubunda orta düzeyde bağ doku artışı gözlemlendi. Nik+Amit ve 5-HD+Nik+Amit gruplarında miyokardiyumda bağ doku artışı çok düşük düzeydeydi. Siyah ok: Bağ doku artışı Scale bar: 50.0 µm. Grafikte, <sup>aaa</sup>, $p<0,001$ ; Kontrol grubuna göre anlamlılığı; <sup>b</sup>, $p<0,05$ ; SF+Amitriptilin grubuna göre anlamlılığı; <sup>cc</sup>, $p<0,01$ ; Kontrol grubuna göre anlamlılığı; <sup>d</sup>, $p<0,05$ ; SF+Amitriptilin grubuna göre anlamlılığı gösteriyor.

**Tablo 13.** Miyokardiyal Dokuda Histomorfolojik Değerlendirme

| Gruplar                       | Histomorfolojik<br>Skor | Bağ<br>Doku<br>Artışı    | Aktive<br>Kaspaz-3<br>(%) | TUNEL<br>(%)              |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Kontrol                       | 0,20±0,13               | 0,04±0,04                | 0,64±0,12                 | 0,56±0,07                 |
| SF+Amitriptilin               | 1,43±0,17 <sup>aa</sup> | 1,10±0,04 <sup>aaa</sup> | 9,80±0,51 <sup>aaa</sup>  | 12,23±0,55 <sup>aaa</sup> |
| Nikorandil+Amitriptilin       | 0,57±0,08 <sup>b</sup>  | 0,37±0,09 <sup>b</sup>   | 3,93±0,33 <sup>b</sup>    | 5,90±0,14 <sup>b</sup>    |
| 5-HD+Amitriptilin             | 1,20±0,00 <sup>cc</sup> | 0,97±0,06 <sup>cc</sup>  | 9,50±0,17 <sup>ccc</sup>  | 11,00±0,10 <sup>cc</sup>  |
| 5-HD+ Nikorandil+Amitriptilin | 0,60±0,09               | 0,40±0,04 <sup>d</sup>   | 4,51±0,27                 | 6,11±0,34                 |

SF:Serum fizyolojik, 5-HD:5-hidroksideonoat

<sup>aa</sup>, p<0.01; <sup>aaa</sup>, p<0.001; Kontrol grubuna göre anlamlılığı gösteriyor.

<sup>b</sup>, p<0.05; SF+Amitriptilin grubuna göre anlamlılığı gösteriyor.

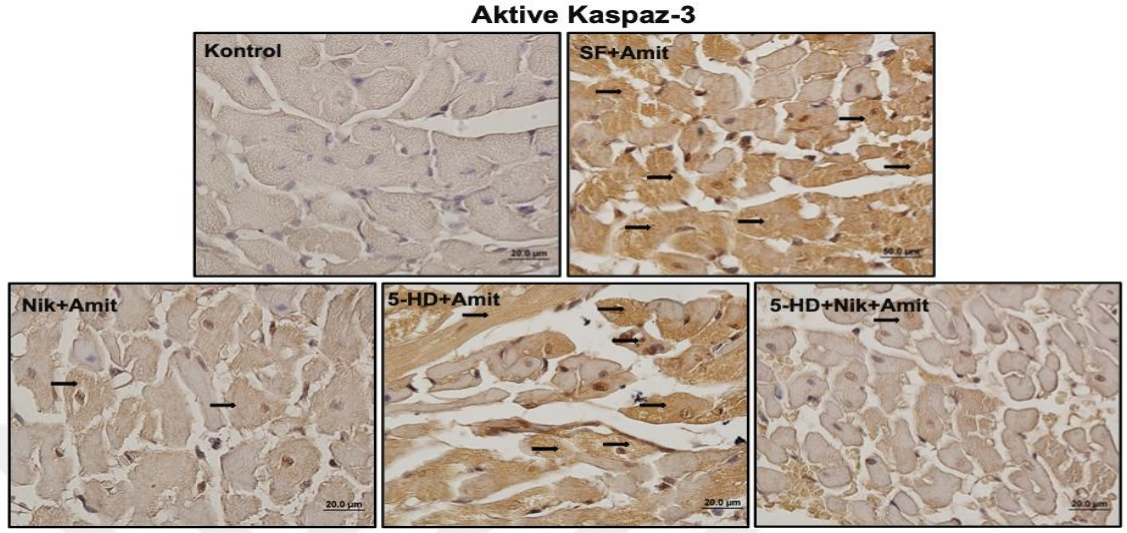
<sup>cc</sup>, p<0.01; <sup>ccc</sup>, p<0.001; Kontrol grubuna göre anlamlılığı gösteriyor.

<sup>d</sup>,p<0.05; SF+Amitriptilin grubuna göre anlamlılığı gösteriyor.

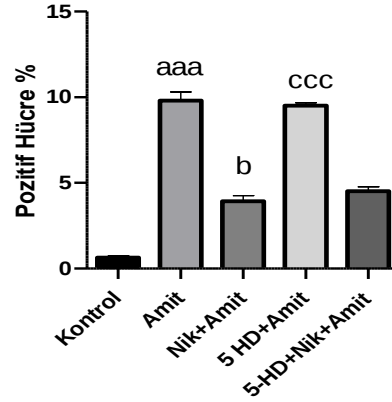
#### 4.4.2. Aktive Kaspaz3 ve TUNEL Bulguları

Aktive Kaspaz-3 (+) hücre sayısı değerlendirildiğinde; SF+Amitriptilin ve 5-HD+Amitriptilin grubunda pozitif hücre sayısında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p<0,001, p<0,001). Nikorandil+Amitriptilin grubunda ise pozitif hücre sayısının SF+Amitriptilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi (p>0,05) (Şekil 16) (Tablo 13).

TUNEL (+) hücre sayısı değerlendirildiğinde; SF+Amitriptilin ve 5-HD+Amitriptilin grubunda pozitif hücre sayısında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artma saptandı (p<0,001, p<0,01). Nikorandil+Amitriptilin grubunda ise pozitif hücre sayısının SF+Amitriptilin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi (p>0,05) (Şekil 17) (Tablo 13).



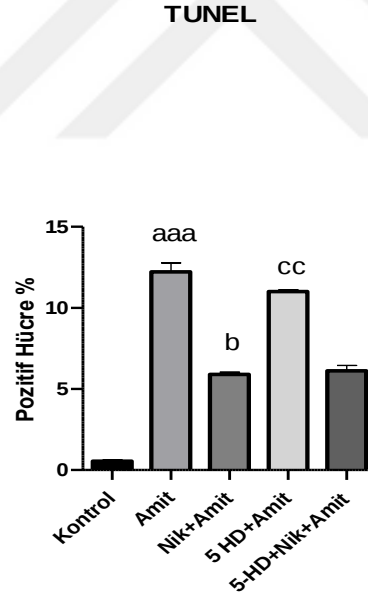
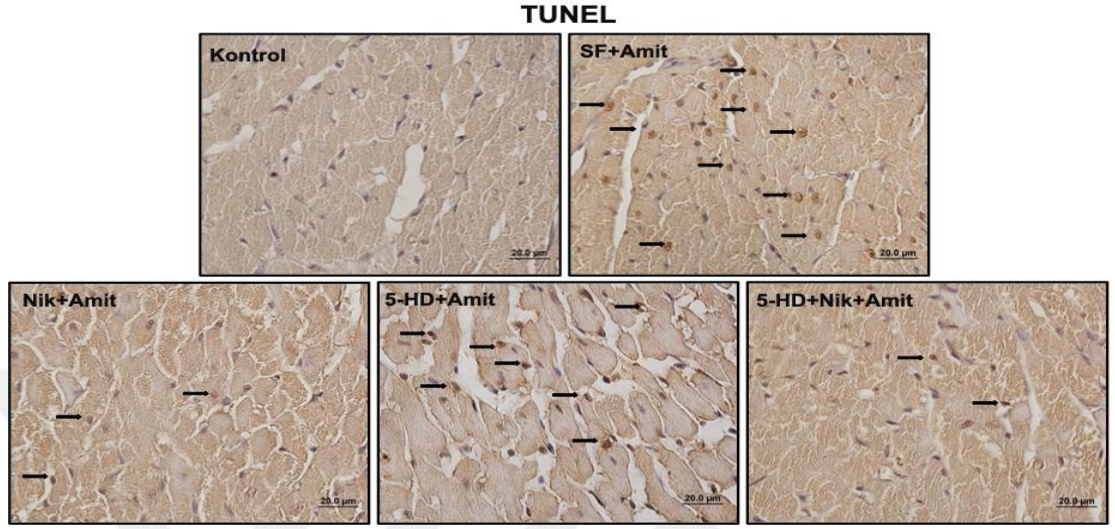
**Aktive Kaspaz-3**



**Şekil 16.** Aktive kaspaz-3 immunohistokimyası ile kalp dokunun histolojik olarak incelenmesi.

SF+Amit ve 5-HD+Amit grubunda pozitif hücre sayısında kontrol grubuna göre artış gözlemlendi. Nik+Amit grubunda miyokardiyumda aktive kaspaz-3 pozitif hücre sayısında azalma gözlemlendi. Siyah ok: immunpozitif hücreleri göstermekte. Scale bar: 20,0 µm

Grafikte, <sup>aaa</sup>, $p<0,001$ ; Kontrol grubuna göre anlamlılığı; <sup>b</sup>, $p<0,05$ ; SF+Amitriptilin grubuna göre anlamlılığı; <sup>ccc</sup>, $p<0,001$ ; Kontrol grubuna göre anlamlılığı gösteriyor.



**Şekil 17.** TUNEL boyaması ile kalp dokunun histolojik olarak incelenmesi.

SF+Amit ve 5-HD+Amit grubunda pozitif hücre sayısında kontrol sayısına göre artış gözlemlendi. Nik+Amit grubunda miyokardiyumda TUNEL pozitif hücre sayısında azalma gözlemlendi. Siyah ok: immunpozitif hücreleri göstermekte. Scale bar: 20.0 µm. Grafikte, <sup>aaa</sup>, $p<0.001$ ; Kontrol grubuna göre anlamlılığı; <sup>b</sup>, $p<0.05$ ; SF+Amitriptilin grubuna göre anlamlılığı; <sup>cc</sup>, $p<0.01$ ; Kontrol grubuna göre anlamlılığı gösteriyor.

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda selektif mitokondriyal K<sub>ATP</sub> kanal açıcı olan nikorandilin koruyucu etkisi gösterildi. Amitriptilinin indüklediği QT uzaması modelinde, amitriptilin uygulaması QRS süresi, QT intervali, QTc intervalini uzattı, doku oksidan (MDA'da artma)/anti-oksidan (GPX'de azalma) parametrelerinde değişikliğe, miyokardiyal hasara ve apoptoza neden oldu. Nikorandil uygulaması amitriptilinin indüklediği QRS süresi, QT intervali, QTc intervalindeki uzamayı, miyokardiyal hasarı ve apoptozu önlerken, oksidatif parametrelerdeki değişikliği etkilemedi. Bu bulgular nikorandilin amitriptilinin indüklediği kardiyotoksisitede koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir.

Amitriptilin, UQTS'na sebep olan ilaçlar arasında yer alan ve yüksek kardiyak toksisite potansiyeline sahip bir trisiklik antidepresan ilaçtır. Hem terapötik doz alımlarında hem de aşırı doz alımlarında gözlenebilen kardiyovasküler yan etkileri arasında hipotansiyon, senkop, kalp hızı değişiklikleri, atriyoventriküler iletim gecikmeleri, QRS süresi ve QT intervalinde uzama yer almaktadır (100). Bu yan etkilerin görülme olasılığı doz bağımlı olarak da artmaktadır. Castro ve arkadaşları tarafından 2013 yılında antidepresanlarla tedavi edilen hastalarda yapılan bir farmakovijilans çalışmasında, amitriptilin reçete edilmiş hastalarda görülen QT uzamasında doz bağımlı bir ilişki olduğu raporlanmış ve amitriptilin dozu 25 mg'dan 50 mg'a çıkarıldığında QTc'de belirgin uzama gözlemlendiği bildirilmiştir (14). Ray ve arkadaşlarının 2004 yılında yayınlamış olduğu bir kohort çalışmada, TSA kullanımıyla ani kardiyak ölüm riskinin artması arasında doz bağımlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. 100 mg ve üzeri dozlarda TSA kullananlarda ani kardiyak ölüm riskinin % 41 oranında arttığı bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalığı olanlarda dahil olmak üzere 100 mg'dan daha az TSA kullanımında ise ani kardiyak ölüm riskinde herhangi bir artış bulunmamıştır (101).

Çalışmamızda amitriptilinin uygulamasını takiben elektrokardiyografide QRS süresinde uzama, QT intervali ve QTc intervalinde uzama görüldü. Elektrofizyolojik çalışmalarda amitriptilinin kalpte hızlı sodyum akımını (INa) inhibe ederek aksiyon potansiyelinin amplitüdü (APA) ve aksiyon potansiyeli süresini (APD) uzattığı ve QRS süresinde uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (40, 102-107). Ayrıca antidepresan ilaçların APD uzatmalarında geçici dışa doğru potasyum akımını (Ito) inhibe etmeleri de rol oynamaktadır (106, 108). Özellikle hERG (insan eter-a-go-go ile ilgili gen) tarafından kodlanan gecikmeli doğrultucu K<sup>+</sup> akımının (IKr) hızlı bileşeni, repolarizasyon fazında önemli bir rol oynar. hERG/IKr inhibisyonunun repolarizasyonda gecikmeye neden olduğu ve QT interval uzaması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Jo ve ark. ları izole rat atriyal miyositlerinde amitriptilinin, kardiyak AP'nin repolarizasyonunda en önemli K<sup>+</sup> akımlarından biri olan, hızla aktive olan gecikmeli doğrultucu K<sup>+</sup> akımının (IKr) moleküler eşdeğeri olan hERG'yi bloke ettiğini göstermişlerdir. Aynı zamanda amitriptilinin Ito yerine IKr'yi bloke ettiğini rapor etmişlerdir (37). Çalışmamızda amitriptilin uygulanmasını takiben kalp atım hızında görülen azalma eğilimi 50., 60., 70. ve 80. dakikalarda anlamlıydı, bu anlamlılık deney boyunca devam etmedi. In-vivo sıçan amitriptilin zehirlenme modeli oluşturularak yapılan farklı çalışmalarda amitriptilin infüzyonunun kalp atım hızını azalttığı ya da değiştirmedeği, ortalama arteriyel basıncı azalttığı, QRS süresi ve QT intervalini uzattığı bildirilmektedir (109-112).

Kardiyak K<sub>ATP</sub> kanal açıcıların (nicorandil, pinasidil, kromakalim), EKG'de QT intervalinin uzaması ile karakterize olan uzun QT sendromu (UQTS) tedavisinde potansiyel yeni bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmektedir (6, 21). Çalışmamızda selektif mito-K<sub>ATP</sub> kanal açıcı nikorandil, amitriptilinin indüklediği QRS süresi, QT intervali ve QTc intervalindeki uzamayı engellerken, selektif mito-K<sub>ATP</sub> kanal blokörü 5-HD anlamlı bir değişiklik oluşturmadı. 5-HD ve nikorandilin birlikte uygulanması ise tek başına nikorandil uygulamasına benzer şekilde amitriptilinin indüklediği QRS süresi, ve QT intervali uzamasını engellerken, QTc intervalindeki uzamayı bazı dakikalarda engelledi. Literatürde de nikorandilin QT

aralığını kısalttığı, repolarizasyon anormalliklerinin düzelttiği ve aritmileri önlediği rapor edilen in-vivo ve in-vitro deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Kobay izole kalbinde yapılan elektrofizyolojik bir çalışmada, kümülatif doz nikorandilin (5, 10 ve 30  $\mu$ M) ventriküler aritmileri önlediği, aksiyon potansiyeli süresini ve QT aralığını kısalttığı (doza bağımlı olarak, özellikle 30  $\mu$ M'lik bir dozda) gösterilmiştir (113). Tavşan ve köpek kalbi üzerinde yapılan iki in-vivo çalışmada, sırasıyla 0,2 mg/kg ve 1 mg/kg nikorandilin (infüzyon yoluyla) erken afterdepolarizasyonları (EAD'ler) ve ventriküler taşiaritmileri önlediği bildirilmiştir (114, 115). Hoti et al. izole fare kalbinde yaptıkları çalışmada yüksek konsantrasyonlarda nikorandil (10  $\mu$ M ve 20  $\mu$ M) uygulamasının repolarizasyon anormalliklerini düzelttiğini ve antiaritmik etkilere sahip olduğunu göstermişlerdir (91). hERG/IKr akımının QT aralığı uzamasındaki rolünü araştıran bir tavşan izole kalp çalışmasında, toksik konsantrasyonda (100  $\mu$ M) uygulanan nikorandilin QT aralığını kısalttığı ancak hERG akımını etkilemediği bildirilmiştir (116). Sonuçlarımız, sıçanlarda amitriptilin indüklediği QT uzaması modelinde nikorandil'in QT uzaması, QTc uzaması ve beraberinde gözlenen QRS uzaması üzerinde koruyucu bir rol oynadığını göstermektedir.

Oksidatif stres, prooksidan-antioksidan sistem dengesinin bozulması sonucu meydana gelen ve hücrel hasara neden olan bir durumdur. İlacın indüklediği oksidatif stres kalp dahil olmak üzere çok sayıda doku ve organ sisteminde toksisiteden sorumlu mekanizmalardan biri olarak kabul edilmektedir (117, 118). Çalışmamızda amitriptilin uygulamasını takiben plazma oksidan (MDA) ve antioksidan (GSH, GPX, SOD, Katalaz) parametrelerinde herhangi bir değişiklik görülmezken, doku MDA düzeylerinde artma, GPX düzeylerinde azalma görüldü. Amitriptilin kalp dokusunda lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinde artışa, antioksidan enzimlerden GPX düzeylerinde azalmaya yol açması amitriptilin indüklediği kardiyotoksiste de oksidatif stresin rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde amitriptilin indüklediği kardiyotoksistede oksidatif stresinin rolünü gösteren deneysel bir çalışma bulunmamaktadır. Ali ve ark.'ların yaptığı bir klinik çalışmada akut amitriptilin zehirlenmesinin oksidatif

strese yol açtığı kombine uygulanan antioksidan tedavinin total antioksidan düzeylerinin iyileştirip, MDA düzeylerini azaltarak yarar sağladığı bildirilmiştir (119). Mito-K<sub>ATP</sub> kanallarının açılması, mitokondriyal manganaz süperoksid dismutaz (MnSOD) enzimini aktive edip, kardiyomiyositlerde serbest oksijen radikali oluşumunun ana kaynağı olan mitokondriyal NADPH oksidaz enzimini inhibe ederek serbest oksijen radikali oluşumunu önlemektedir. Nikorandil ayrıca K<sub>ATP</sub> kanal açıcı etkilerinden bağımsız olarak hidroksil radikali temizleyici etkinlik gösteren nikotinamid kısmından kaynaklı serbest radikallere karşı da etki göstermektedir (78). Çalışmamızda nikorandil, 5-HD ve 5-HD ile birlikte nikorandil uygulamasının amitriptilinin oluşturduğu doku oksidan/antioksidan parametrelerindeki değişiklik üzerinde anlamlı bir düzelmeye yol açmamıştır. Nikorandilin amitriptilin indüklediği oksidatif stres üzerine faydalı bir etkisi gösterilememiştir. Sonuçlarımızın aksine ilaçların indüklediği kardiyotoksikite, kardiyomiyopati ve iskemi reperfüzyon hasarı gibi farklı deneysel modellerde nikorandilin antioksidan aktivite ile koruyucu etkiler oluşturulduğu rapor edilmiştir (81, 120- 122). Kardiyomiyosit hücre hattı üzerinde yapılan bir çalışmada, artan konsantrasyonlarda (10-100 µM) nikorandilin doksorubisinin indüklediği ROS ve lipid peroksidasyonunu azalttığı ve bu etkinin 5-HD uygulaması ile tersine döndüğü bulunmuştur (59). Farelerde izoproterenolün indüklediği kardiyomiyopati modelinde, serbest oksijen radikallerinin arttığı, nikorandilin ise antioksidan gen ekspresyonunu arttırarak serbest oksijen radikali üretimini azalttığı gösterilmiştir (81). Tip 2 diyabetik kardiyomiyopati sığırlarda, nikorandilin (3 mg/kg, peroral) serum SOD aktivitesini artırıp MDA düzeylerini düşürerek kardiyak hipertrofide koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (121). Benzer şekilde sığırlarda miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarında nikorandilin (5 mg/kg, i.v.) MDA aktivitesi düzeylerini düşürüp, SOD aktivitesini artırarak koruyucu etki oluşturulduğu bulunmuştur (122).

Çalışmamızda amitriptilin uygulaması miyokardiyal hasara, apoptoza neden oldu. Nikorandil uygulaması amitriptilinin indüklediği miyokardiyal hasarı ve apoptozu engellerken, 5-HD uygulaması miyokardiyal hasarı ve apoptozu

etkilemedi. Nikorandilin kardiyoprotektif etkisinde anti-apoptotik, anti-oksidan ve anti-inflamatuar etkileri rol oynadığı bildirilmektedir. Yaygın kabul gören görüş,  $K_{ATP}$  kanallarının açılması ile mitokondriyal matrikse  $K^+$  alımı artarak oluşan mitokondriyal membran depolarizasyonun  $Ca^{+2}$  iyonlarına karşı membran geçirgenliğini azaltarak mitokondri içinde kalsiyum birikimini önlediği, bu sayede kardiyak koruma sağladığı yönündedir (78, 80). İskemi-reperfüzyon modellerinde nikorandilin oksidatif stress ile indüklenen apoptozu önlediği, infarktüsün boyutunu azalttığı, iskemi sonrası iskemik ön koşullamayı taklit ederek kalpteki kasılma disfonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (24, 25, 74, 80, 85). Nikorandilin kardiyoprotektif etkisine etkilerine aracılık eden mekanizmalar arasında eNOS fosforilasyonu, eNOS fosforilasyonu sağlayan PI3K-akt sinyal yolağı, KASPAZ-3, pro-apototik (Bax)/anti-apoptotik proteinlerde regülasyon yer almaktadır (123-125). Bulgularımız nikorandilin anti-apoptotik etki ile kardiyoproteksiyon yaptığını desteklemektedir.

Literatürde ilaçlarla indüklenen kardiyotoksisite modeli ile yapılan deneysel çalışmalarda da nikorandilin kardiyak hasara karşı koruyucu olduğu rapor edilmiştir. Sullivan ve arkadaşları, Duchenne kas distrofisi olan farelerle (mdx fareler) yaptıkları izoproterenolün indüklediği kardiyomiyopati çalışmasında da nikorandilin hücre hasarı ve hücre ölümünü azaltarak kardiyomiyosit hasarına karşı koruyucu etkileri olduğunu bildirmişlerdir (81). Sıçanlarda manyetik rezonans görüntüleme tekniği kullanılarak doksorubisinin indüklediği kardiyotoksisite nikorandilin kardiyoprotektif etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, nikorandilin kardiyak hasar belirteçlerini (plazma CK, CK-MB ve LDH plazma düzeyleri) ve kardiyak disfonksiyonu belirgin şekilde azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada nikorandil ile tedavi edilen sıçanlarda miyokardiyal fibrozisin, kardiyomiyositlerde apoptozun ve inflamatuvar yanıtın (IL-1 $\beta$ , IL-18 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri) azaldığı gösterilmiştir (87). Mohamed ve arkadaşlarının sıçanlarda izoproterenolün indüklediği kalp yetmezliğinde nikorandilin inflamasyonu, fibrojenesis ve apoptozisi azaltarak uygulanan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreleri desteklediği bulunmuştur (88). Refai ve arkadaşları sıçanlarda

siklofosfamid ile indüklenen kardiyotoksisiteyi kanal açıcı etki, eNOS gen ekspresyonunun uyarılması, anti-inflamatuar, anti-apoptotik (kaspaz-3'te azalma, bcl-2'de artış), antioksidan etkiler (MDA'da azalma, SOD'de artış) ile geri çevirdiği gösterilmiştir (123).

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda amitriptilinin indüklediği QT uzaması modelinde, amitriptilin uygulaması QRS süresi, QT intervalı, QTc intervalini uzattı, doku oksidan (MDA da artış)/antioksidan (GPX da azalma) parametrelerinde değişikliğe, miyokardiyal hasara ve apoptoza neden oldu. Nikorandil uygulaması amitriptilinin indüklediği QRS süresi, QT intervalı, QTc intervalindeki uzamayı, miyokardiyal hasarı ve apoptozu önlerken, oksidan/antioksidan parametrelerdeki değişikliği etkilemedi. Bu bulgular nikorandilin amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasar üzerinde koruyucu etkileri olduğunu göstermektedir.

Nikorandilin amitriptilinin indüklediği kardiyak elektrofizyolojik değişiklikleri düzeltmesinde mito-K<sub>ATP</sub> kanal açıcı etkisi yanısıra, repolarizasyon anormalliklerini düzeltmesi ve antiaritmik etkisi rol oynayabilir. Miyokardiyal hasardan koruyucu etkisinde ise anti-apoptotik etkisinin rol oynadığı, anti-oksidan etkisinin katkısının olmadığı gösterilmiştir.

Nikorandilin kardiyoprotektif etkisinde rol oynayan diğer mekanizmaların inceleneceği ve nikorandilin amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasar üzerinde tedavi edici potansiyelinin de araştırılacağı ileri araştırmaların planlanmasına gereksinim vardır. Bu çalışmalar sonucunda nikorandilin amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda hem kardiyoprotektif hem de tedavi edici bir ajan olarak kullanılması gündeme gelecektir.

## 7. KAYNAKLAR

1. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BH. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Jul;70(1):16-23.
2. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *ScientificWorldJournal*. 2012; 2012:212178.
3. Medeiros-Domingo A, Iturralde-Torres P, Ackerman MJ. Clínica y genética en el síndrome de QT largo [Clinical and genetic characteristics of long QT syndrome]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Jul;60(7):739-752.
4. Delaney J, Mittal S, Sherrid MV. Current perspectives on congenital long QT syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009 Dec;9 Suppl 2:3-11.
5. Crotti L, Celano G, Dagradi F, Schwartz PJ. Congenital long QT syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jul 7;3:18.
6. Thomas SH, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Mar;81(3):420-427.
7. Liebelt EL, Valento M. Cyclic Antidepressants. Nelson LS, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Goldfrank LR, Editörler. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, Eleventh Edition. McGraw-Hill Education; 2019. 1044-1053.
8. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13th Edition. McGraw-Hill Education; 2018. 267-277.
9. Mitchell PB, Mitchell MS. The management of depression. Part 2. The place of the new antidepressants. *Aust Fam Physician*. 1994 Sep;23(9):1771-3, 1776-81.
10. Rosenbaum TG, Kou M. Are one or two dangerous? Tricyclic antidepressant exposure in toddlers. *J Emerg Med*. 2005 Feb;28(2):169-74.
11. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*. 1999 Nov 6;354(9190):1625-33.
12. Sasaoka S, Matsui T, Hane Y, Abe J, Ueda N, Motooka Y. ve ark. Time-to-Onset Analysis of Drug-Induced Long QT Syndrome Based on a Spontaneous Reporting

- System for Adverse Drug Events. PLoS One. 2016 Oct 10;11(10):e0164309.
13. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Jul;76(1):48-57.
  14. Castro VM, Clements CC, Murphy SN, Gainer VS, Fava M, Weillburg JB ve ark. QT interval and antidepressant use: a cross sectional study of electronic health records. *BMJ*. 2013 Jan 29;346:f288.
  15. Tuncok Y., Kalyoncu Nİ. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basmağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. Ankara: Özkan Matbaacılık-Gazetecilik San. ve Tic. Ltd. Şti.; 2008. 43-47.
  16. DeBattista. Antipsychotic Agents & Lithium. Katzung BG, Vanderah, Editörler. *Basic & Clinical Pharmacology*, 15th Edition. McGraw Hill; 2021. Chapter 29: 1-32.
  17. Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Bronstein AC, Rivers LJ ve ark. 2020 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 38th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)*. 2021 Dec;59(12):1282-1501.
  18. Unverir P, Atilla R, Karcioğlu O, Topacoglu H, Demiral Y, Tuncok Y. A retrospective analysis of antidepressant poisonings in the emergency department: 11-year experience. *Hum Exp Toxicol*. 2006 Oct;25(10):605-612.
  19. Kara H, Bayir A, Degirmenci S, Kayis SA, Akinci M, Ak A, Agacayak A, Azap M. Causes of poisoning in patients evaluated in a hospital emergency department in Konya, Turkey. *J Pak Med Assoc*. 2014 Sep;64(9):1042-1048.
  20. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J*. 2002 Jan;143(1):7-14.
  21. Khan IA, Gowda RM. Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int J Cardiol*. 2004 May;95(1):1-6.
  22. Abdel-Raheem IT, Taye A, Abouzied MM. Cardioprotective effects of nicorandil, a mitochondrial potassium channel opener against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Sep;113(3):158-166.

23. Biermann J, Wu K, Odening KE, Asbach S, Koren G, Peng X ve ark. Nicorandil normalizes prolonged repolarisation in the first transgenic rabbit model with Long-QT syndrome 1 both in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol.* 2011 Jan 10;650(1):309-316.
24. Nishikawa S, Tatsumi T, Shiraishi J, Matsunaga S, Takeda M, Mano A, ve ark. Nicorandil regulates Bcl-2 family proteins and protects cardiac myocytes against hypoxia-induced apoptosis. *J Mol Cell Cardiol.* 2006 Apr;40(4):510-519.
25. Wu H, Ye M, Yang J, Ding J, Yang J, Dong W ve ark. Nicorandil Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury by Attenuating Endoplasmic Reticulum Response-induced Apoptosis Through PI3K/Akt Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35(6):2320-2332.
26. El-Sherif N, Turitto G, Boutjdir M. Acquired long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2018 Apr;41(4):414-421.
27. Molokhia M, Pathak A, Lapeyre-Mestre M, Caturla L, Montastruc JL; L'Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV); McKeigue P. Case ascertainment and estimated incidence of drug-induced long-QT syndrome: study in Southwest France. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Sep;66(3):386-395.
28. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, Dieleman JP, van der Lei J, de Graeff PA ve ark. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2005 Oct;26(19):2007-2012.
29. Akturk G, Kalkan S. Drug-Induced QT Interval Prolongation: Mechanisms, Risk Factors, Genetics and Clinical Management. *J Basic Clin Health Sci.* 2019;3:193-198.
30. Khatib R, Sabir FRN, Omari C, Pepper C, Tayebjee MH. Managing drug-induced QT prolongation in clinical practice. *Postgrad Med J.* 2021 Jul;97(1149):452-458.
31. Fangmann P, Assion HJ, Juckel G, González CA, López-Muñoz F. Half a century of antidepressant drugs: on the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part II: tricyclics and tetracyclics. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Feb;28(1):1-4.

32. Lund W. The pharmaceutical codex: principles and practice of pharmaceutics. Pharmaceutical Press; 1994.
33. McClure EW, Daniels RN. Classics in Chemical Neuroscience: Amitriptyline. ACS Chem Neurosci. 2021 Feb 3;12(3):354-362.
34. Amitriptyline Hydrochloride tablet, film coated. <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=705a2bae-031d-4218-82fe-4346542c0baa>
35. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, Richelson E. Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. Eur J Pharmacol. 1997 Dec 11;340(2-3):249-58.
36. Davis, M.P. Amitriptyline and Depressions. Riederer, P., Laux, G., Mulsant, B., Le, W., Nagatsu, T., Editörler. NeuroPsychopharmacotherapy. Springer, Cham., 2020. 1–19.
37. Jo SH, Youm JB, Lee CO, Earm YE, Ho WK. Blockade of the HERG human cardiac K(+) channel by the antidepressant drug amitriptyline. Br J Pharmacol. 2000 Apr;129(7):1474-1480.
38. Horishita T, Yanagihara N, Ueno S, Okura D, Horishita R, Minami T ve ark. Antidepressants inhibit Nav1.3, Nav1.7, and Nav1.8 neuronal voltage-gated sodium channels more potently than Nav1.2 and Nav1.6 channels expressed in Xenopus oocytes. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2017 Dec;390(12):1255-1270.
39. Atkin TA, Maher CM, Gerlach AC, Gay BC, Antonio BM, Santos SC ve ark. A comprehensive approach to identifying repurposed drugs to treat SCN8A epilepsy. Epilepsia. 2018 Apr;59(4):802-813.
40. Nau C, Seaver M, Wang SY, Wang GK. Block of human heart hH1 sodium channels by amitriptyline. J Pharmacol Exp Ther. 2000 Mar;292(3):1015-1023.
41. Punke MA, Friederich P. Amitriptyline is a potent blocker of human Kv1.1 and Kv7.2/7.3 channels. Anesth Analg. 2007 May;104(5):1256-64.
42. Villatoro-Gómez K, Pacheco-Rojas DO, Moreno-Galindo EG, Navarro-Polanco RA, Tristani-Firouzi M, Gazgalis D ve ark. Molecular determinants of

- Kv7.1/KCNE1 channel inhibition by amitriptyline. *Biochem Pharmacol.* 2018 Jun;152:264-271.
43. Citak A, Soysal DD, Uçsel R, Karaböcüoğlu M, Uzel N. Seizures associated with poisoning in children: tricyclic antidepressant intoxication. *Pediatr Int.* 2006 Dec;48(6):582-5.
  44. LoVecchio F. Cyclic Antidepressants. Tintinalli J., Stapczynski J., Ma J., Yealy D., Meckler G., Cline D., Editörler. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 8e. McGraw Hill; 2015. Chapter 177:1-17.
  45. Klasco RK (Ed): *POISINDEX® System*. Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado Vol. 129, expires 9/2006.
  46. Glauser J. Tricyclic antidepressant poisoning. *Cleve Clin J Med.* 2000 Oct;67(10):704-6, 709-13, 717-719.
  47. Pentel P, Peterson CD. Asystole complicating physostigmine treatment of tricyclic antidepressant overdose. *Ann Emerg Med.* 1980 Nov;9(11):588-590.
  48. Benowitz, NL. Antidepressants, Tricyclic. Olson KR, Editör. *Poisoning and Drug overdose*. 5th ed. USA: McGraw-Hill, Inc; 2007; 91-93.
  49. Tinker A, Aziz Q, Li Y, Specterman M. ATP-Sensitive Potassium Channels and Their Physiological and Pathophysiological Roles. *Compr Physiol.* 2018 Sep 14;8(4):1463-1511.
  50. Tinker A, Aziz Q, Thomas A. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol.* 2014 Jan;171(1):12-23.
  51. Mannhold R.  $K_{ATP}$  channel openers: structure-activity relationships and therapeutic potential. *Med Res Rev.* 2004 Mar;24(2):213-266.
  52. Le Ribeuz H, Capuano V, Girerd B, Humbert M, Montani D, Antigny F. Implication of Potassium Channels in the Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Biomolecules.* 2020 Sep 1;10(9):1261.
  53. Hibino H, Inanobe A, Furutani K, Murakami S, Findlay I, Kurachi Y. Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev.* 2010 Jan;90(1):291-366.

54. Yang HQ, Subbotina E, Ramasamy R, Coetzee WA. Cardiovascular K<sub>ATP</sub> channels and advanced aging. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*. 2016 Oct 11;6:32517.
55. Jahangir A, Terzic A. K(ATP) channel therapeutics at the bedside. *J Mol Cell Cardiol*. 2005 Jul;39(1):99-112.
56. Wang Y, Haider HK, Ahmad N, Ashraf M. Mechanisms by which K(ATP) channel openers produce acute and delayed cardioprotection. *Vascul Pharmacol*. 2005 Apr-May;42(5-6):253-264.
57. Sato T, Sasaki N, Seharaseyon J, O'Rourke B, Marbán E. Selective pharmacological agents implicate mitochondrial but not sarcolemmal K(ATP) channels in ischemic cardioprotection. *Circulation*. 2000 May 23;101(20):2418-2423.
58. Foster MN, Coetzee WA. K<sub>ATP</sub> Channels in the Cardiovascular System. *Physiol Rev*. 2016 Jan;96(1):177-252.
59. Ardehali H, O'Rourke B. Mitochondrial K(ATP) channels in cell survival and death. *J Mol Cell Cardiol*. 2005 Jul;39(1):7-16.
60. Gross GJ, Auchampach JA. Blockade of ATP-sensitive potassium channels prevents myocardial preconditioning in dogs. *Circ Res*. 1992 Feb;70(2):223-233.
61. Suzuki M, Sasaki N, Miki T, Sakamoto N, Ohmoto-Sekine Y, Tamagawa M ve ark. Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J Clin Invest*. 2002 Feb;109(4):509-516.
62. Gumina RJ, Pucar D, Bast P, Hodgson DM, Kurtz CE, Dzeja PP ve ark. Knockout of Kir6.2 negates ischemic preconditioning-induced protection of myocardial energetics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 Jun;284(6):H2106-113.
63. Kubo Y, Baldwin TJ, Jan YN, Jan LY. Primary structure and functional expression of a mouse inward rectifier potassium channel. *Nature*. 1993 Mar 11;362(6416):127-133.
64. Li RA, Leppo M, Miki T, Seino S, Marbán E. Molecular basis of electrocardiographic ST-segment elevation. *Circ Res*. 2000 Nov 10;87(10):837-839.
65. Chutkow WA, Pu J, Wheeler MT, Wada T, Makielski JC, Burant CF ve ark.

- Episodic coronary artery vasospasm and hypertension develop in the absence of Sur2 K(ATP) channels. *J Clin Invest.* 2002 Jul;110(2):203-208.
66. Yamada S, Kane GC, Behfar A, Liu XK, Dyer RB, Faustino RS ve ark. Protection conferred by myocardial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in pressure overload-induced congestive heart failure revealed in KCNJ11 Kir6.2-null mutant. *J Physiol.* 2006 Dec 15;577(Pt 3):1053-1065.,
  67. Fedorov VV, Glukhov AV, Ambrosi CM, Kosteki G, Chang R, Janks D ve ark. Effects of K<sub>ATP</sub> channel openers diazoxide and pinacidil in coronary-perfused atria and ventricles from failing and non-failing human hearts. *J Mol Cell Cardiol.* 2011 Aug;51(2):215-225.
  68. Isidoro Tavares N, Philip-Couderc P, Baertschi AJ, Lerch R, Montessuit C. Angiotensin II and tumour necrosis factor alpha as mediators of ATP-dependent potassium channel remodelling in post-infarction heart failure. *Cardiovasc Res.* 2009 Sep 1;83(4):726-736.
  69. Harakalova M, van Harssel JJ, Terhal PA, van Lieshout S, Duran K, Renkens I ve ark. Dominant missense mutations in ABCC9 cause Cantú syndrome. *Nat Genet.* 2012 May 18;44(7):793-796.
  70. Blanco-Rivero J, Gamallo C, Aras-López R, Cobeño L, Cogolludo A, Pérez-Vizcaino F ve ark. Decreased expression of aortic KIR6.1 and SUR2B in hypertension does not correlate with changes in the functional role of K(ATP) channels. *Eur J Pharmacol.* 2008 Jun 10;587(1-3):204-208.
  71. Tajada S, Ciudad P, Moreno-Domínguez A, Pérez-García MT, López-López JR. High blood pressure associates with the remodelling of inward rectifier K<sup>+</sup> channels in mice mesenteric vascular smooth muscle cells. *J Physiol.* 2012 Dec 1;590(23):6075-6091.
  72. Mercanoglu, F., Koylan, N. İskemik Kalp Hastalığı Tedavisinde Farklı Bir Mekanizma: K<sup>+</sup> Kanal Aktivasyonu ve Nicorandil. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1994;22(1):43-48.
  73. Wei J, Watanabe Y, Takeuchi K, Yamashita K, Tashiro M, Kita S ve ark. Nicorandil stimulates a Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger by activating guanylate cyclase in

- guinea pig cardiac myocytes. *Pflugers Arch.* 2016 Apr;468(4):693-703.
74. Tarkin JM, Kaski JC. Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016 Aug;30(4):367-378.
  75. Frampton J, Buckley MM, Fitton A. Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs.* 1992 Oct;44(4):625-655.
  76. Frydman AM, Chapelle P, Diekmann H, Bruno R, Thebault JJ, Bouthier J ve ark. Pharmacokinetics of nicorandil. *Am J Cardiol.* 1989 Jun 20;63(21):25J-33J.
  77. Goldschmidt M, Landzberg BR, Frishman WH. Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease. *J Clin Pharmacol.* 1996 Jul;36(7):559-572.
  78. Ahmed LA. Nicorandil: A drug with ongoing benefits and different mechanisms in various diseased conditions. *Indian J Pharmacol.* 2019 Sep-Oct;51(5):296-301.
  79. Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Pharmacological approaches of refractory angina. *Pharmacol Ther.* 2016 Jul;163:118-131.
  80. Shaoqing L, Ting Z, Hao L, He Z, Wang Y, Ming Z. Nicorandil, an ATP-sensitive potassium channel activation, attenuates myocardial injury in rats with ischemic cardiomyopathy. *Med Mol Morphol.* 2022 Mar;55(1):41-46.
  81. Sullivan RT, Lam NT, Haberman M, Beatka MJ, Afzal MZ, Lawlor MW ve ark. Cardioprotective effect of nicorandil on isoproterenol induced cardiomyopathy in the Mdx mouse model. *BMC Cardiovasc Disord.* 2021 Jun 15;21(1):302.
  82. Wu H, Ye M, Yang J, Ding J, Yang J, Dong W, Wang X. Nicorandil Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury by Attenuating Endoplasmic Reticulum Response-induced Apoptosis Through PI3K/Akt Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2015;35(6):2320-2332.
  83. Ohno Y, Minatoguchi S, Uno Y, Kariya T, Arai M, Yamashita K ve ark. Nicorandil reduces myocardial infarct size by opening the K(ATP) channel in rabbits. *Int J Cardiol.* 1997 Dec 19;62(3):181-190.
  84. Mizumura T, Nithipatikom K, Gross GJ. Infarct size-reducing effect of nicorandil is mediated by the K<sub>ATP</sub> channel but not by its nitrate-like properties in dogs. *Cardiovasc Res.* 1996 Aug;32(2):274-285.

85. Ahmed LA, Salem HA, Attia AS, Agha AM. Pharmacological preconditioning with nicorandil and pioglitazone attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Eur J Pharmacol.* 2011 Aug 1;663(1-3):51-58.
86. Hu K, Wang X, Hu H, Xu Z, Zhang J, An G ve ark. Intracoronary application of nicorandil regulates the inflammatory response induced by percutaneous coronary intervention. *J Cell Mol Med.* 2020 Apr;24(8):4863-4870.
87. Wan Y, He B, Zhu D, Wang L, Huang R, Wang S ve ark. Nicorandil Ameliorates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity in Rats, as Evaluated by 7 T Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023 Feb;37(1):39-51.
88. Mohamed SS, Ahmed LA, Attia WA, Khat tab MM. Nicorandil enhances the efficacy of mesenchymal stem cell therapy in isoproterenol-induced heart failure in rats. *Biochem Pharmacol.* 2015 Dec 1;98(3):403-411.
89. Horinaka S. Use of nicorandil in cardiovascular disease and its optimization. *Drugs.* 2011 Jun 18;71(9):1105-1119.
90. Jia D. The protective effect of mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opener, nicorandil, combined with Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchange blocker KB-R7943 on myocardial ischemia-reperfusion injury in rat. *Cell Biochem Biophys.* 2011 Jul;60(3):219-224.
91. Hothi SS, Booth SW, Sabir IN, Killeen MJ, Simpson F, Zhang Y ve ark. Arrhythmogenic substrate and its modification by nicorandil in a murine model of long QT type 3 syndrome. *Prog Biophys Mol Biol.* 2008 Oct-Nov;98(2-3):267-280.
92. Lu HR, Vlamincx E, Hermans AN, Rohrbacher J, Van Ammel K, Towart R ve ark. Predicting drug-induced changes in QT interval and arrhythmias: QT-shortening drugs point to gaps in the ICHS7B Guidelines. *Br J Pharmacol.* 2008 Aug;154(7):1427-1438.
93. Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S, Guven H, Tuncok Y. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats? *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42(7):945-954.
94. Testai L, Cecchetti V, Sabatini S, Martelli A, Breschi MC, Calderone V. Effects of K openers on the QT prolongation induced by HERG-blocking drugs in guinea-pigs. *J Pharm Pharmacol.* 2010 Jul;62(7):924-930.

95. Paksu MS, Zengin H, Ilkaya F, Paksu S, Guzel H, Ucar D ve ark. Can empirical hypertonic saline or sodium bicarbonate treatment prevent the development of cardiotoxicity during serious amitriptyline poisoning? Experimental research. *Cardiovasc J Afr.* 2015 May-Jun;26(3):134-139.
96. Horinaka S, Kobayashi N, Higashi T, Hara K, Hara S, Matsuoka H. Nicorandil enhances cardiac endothelial nitric oxide synthase expression via activation of adenosine triphosphate-sensitive K channel in rat. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001 Aug;38(2):200-210.
97. Quindry JC, Miller L, McGinnis G, Kliszczewicz B, Irwin JM, Landram M ve ark. Ischemia reperfusion injury, K<sub>ATP</sub> channels, and exercise-induced cardioprotection against apoptosis. *J Appl Physiol (1985).* 2012 Aug;113(3):498-506.
98. Clements P, Brady S, York M, Berridge B, Mikaelian I, Nicklaus R ve ark. Time course characterization of serum cardiac troponins, heart fatty acid-binding protein, and morphologic findings with isoproterenol-induced myocardial injury in the rat. *Toxicol Pathol.* 2010 Aug;38(5):703-714.
99. Aktürk G. Sıçanlarda Sitalopramın İndüklediği QT Uzaması ve Miyokardiyal Hasarda Nikorandilin Etkilerinin Değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]. İzmir: Dokuz Eylül Üniversitesi; 2020.
100. Marshall JB, Forker AD. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs: therapeutic usage, overdose, and management of complications. *Am Heart J.* 1982 Mar;103(3):401-414.
101. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther.* 2004 Mar;75(3):234-241.
102. Sasyniuk BI, Jhamandas V. Mechanism of reversal of toxic effects of amitriptyline on cardiac Purkinje fibers by sodium bicarbonate. *J Pharmacol Exp Ther.* 1984 Nov;231(2):387-394.
103. Barber MJ, Starmer CF, Grant AO. Blockade of cardiac sodium channels by amitriptyline and diphenylhydantoin. Evidence for two use-dependent binding sites. *Circ Res.* 1991 Sep;69(3):677-696.
104. Ogata N, Narahashi T. Block of sodium channels by psychotropic drugs in single

- guinea-pig cardiac myocytes. *Br J Pharmacol*. 1989 Jul;97(3):905-913.
105. Donovan BT, Bakshi T, Galbraith SE, Nixon CJ, Payne LA, Martens SF. Utility of frozen cell lines in medium throughput electrophysiology screening of hERG and NaV1.5 blockade. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2011 Nov-Dec;64(3):269-276.
  106. Minoura Y, Di Diego JM, Barajas-Martínez H, Zygmunt AC, Hu D, Sicouri S et al. Ionic and cellular mechanisms underlying the development of acquired Brugada syndrome in patients treated with antidepressants. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Apr;23(4):423-432.
  107. Pacher P, Kecskemeti V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? *Curr Pharm Des*. 2004;10(20):2463-2475.
  108. Casis O, Sánchez-Chapula JA. Mechanism of block of cardiac transient outward K<sup>+</sup> current (I<sub>to</sub>) by antidepressant drugs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998 Oct;32(4):527-534.
  109. Aydin B, Hocaoglu N, Micili SC, Ergur BU, Kalkan S. Effects of 2-Hydroxypropyl-Beta-Cyclodextrin on Cardiovascular Signs of Amitriptyline Poisoning in a Rat Model. *Cardiovasc Toxicol*. 2016 Oct;16(4):374-380.
  110. Arıcı MA, Buyukdeligoz M, Kalkan S, Tuncok Y. Effects of BQ-788 on amitriptyline-induced cardiovascular toxicity. *Hum Exp Toxicol*. 2013 Mar;32(3):316-322.
  111. Kalkan S, Hocaoglu N, Oransay K, Buyukdeligoz M, Tuncok Y. Adenosine-mediated cardiovascular toxicity in amitriptyline-poisoned rats. *Drug Chem Toxicol*. 2012 Oct;35(4):423-431.
  112. Kaplan YC, Hocaoglu N, Oransay K, Kalkan S, Tuncok Y. Effect of glucagon on amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. *Hum Exp Toxicol*. 2008 Apr;27(4):321-325.
  113. Yang Z, Shi G, Li C, Wang H, Liu K, Liu Y. Electrophysiologic effects of nicorandil on the guinea pig long QT1 syndrome model. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2004 Jul;15(7):815-820.
  114. Takahashi N, Ito M, Saikawa T, Arita M. Nicorandil suppresses early afterdepolarisation and ventricular arrhythmias induced by caesium chloride in

- rabbits in vivo. *Cardiovasc Res*. 1991 Jun;25(6):445-452.
115. Watanabe I, Okumura Y, Ohkubo K, Nagashima K, Mano H, Sonoda K ve ark. Effect of the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opener nicorandil in a canine model of proarrhythmia. *Int Heart J*. 2011;52(5):318-322.
  116. Lu HR, Yu F, Dai DZ, Remeysen P, De Clerck F. Reduction in QT dispersion and ventricular arrhythmias by ischaemic preconditioning in anaesthetized, normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 1999;13(4):445-454.
  117. Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011 Dec;301(6):H2181-190.
  118. Deavall DG, Martin EA, Horner JM, Roberts R. Drug-induced oxidative stress and toxicity. *J Toxicol*. 2012;2012:645460.
  119. Kadar Ali SH, Raja WA. The effect of antioxidants in acute amitriptyline poisoning. *Toxicol Rep*. 2019 Apr 16;6:380-388.
  120. Asensio-López MC, Soler F, Pascual-Figal D, Fernández-Belda F, Lax A. Doxorubicin-induced oxidative stress: The protective effect of nicorandil on HL-1 cardiomyocytes. *PLoS One*. 2017 Feb 28;12(2):e0172803.
  121. Zhang M, Zhang H, Liu C, Li X, Ling M, Wang Z ve ark. Myocardial Protective Effects of Nicorandil on Rats with Type 2 Diabetic Cardiomyopathy. *Med Sci Monit Basic Res*. 2018 Sep 28;24:141-145.
  122. Wang A, Chen F, Xie Y, Guo Z, Yu Y. Protective mechanism of nicorandil on rat myocardial ischemia-reperfusion. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2012 Aug;13(8):511-515.
  123. Refaie MMM, Shehata S, El-Hussieny M, Abdelraheem WM, Bayoumi AMA. Role of ATP-Sensitive Potassium Channel (K<sub>ATP</sub>) and eNOS in Mediating the Protective Effect of Nicorandil in Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2020 Feb;20(1):71-81.
  124. Su Q, Li L, Zhao J, Sun Y, Yang H. Effects of nicorandil on PI3K/Akt signaling pathway and its anti-apoptotic mechanisms in coronary microembolization in rats. *Oncotarget*. 2017 Aug 5;8(59):99347-99358.

125. Ahmed LA, El-Maraghy SA. Nicorandil ameliorates mitochondrial dysfunction in doxorubicin-induced heart failure in rats: possible mechanism of cardioprotection. *Biochem Pharmacol.* 2013 Nov 1;86(9):1301-1310.



## 8.EKLER

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ MULTİDİSİPLİN LABORATUVARI HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 02/22/2016 35340, İnciraltı, İzmir-232 4122234

Toplantı Tarihi : 29 Kasım 2016

Sayın, Prof. Dr. Şule KALKAN  
DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

68/2016 Protokol No'lu: yürütücüsü olduğunuz "Sıçanlarda amitriptilini indüklediği QT uzaması ve mikrokardiyal hasarda selektif mitokondriyal  $K_{ATP}$  kanal açıcı nikorandilin etkisi" isimli; Gözde Aktürk, Nil Hacıoğlu Aksay, Bekir Uğur Ergür, Pınar Akan, Serop Cilaker Mıcılı, Özlem Gürsoy Çalan ve Yeşim Tunçok'un araştırıcısı olduğu, 44 adet Sprague Dawley hayvan verilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

|                                                                         |                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Prof. Dr. Osman YILMAZ<br>Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu<br>Başkanı | Prof. Dr. Ali Necati GÖKMEN<br>Başkan Vekili        |
| Prof. Dr. Safiye AKTAŞ<br>Üye                                           | Prof. Dr. Hatice Nur OLGUN<br>Üye (Yopl. Katılmadı) |
| Prof. Dr. Gülgün OKTAY<br>Üye                                           | Prof. Dr. Günay KIRKIM<br>Üye                       |
| Doç. Dr. Nergiz DURMUŞ<br>Üye (Topl. Katılmadı)                         | Prof. Dr. Pembe UYGUN KESKİNOĞLU<br>Üye             |
| Doç. Dr. Tükan ERTAY<br>Üye                                             | Doç. Dr. Nermin Nüket GÖÇMEN MAS<br>Üye             |
| Doç. Dr. Zekiye Sultan ALTUN<br>Üye                                     | Yard. Doç. Dr. Ophan KALEMCI<br>Üye                 |
| Zehra KINAM<br>Üye                                                      | Vet. Hekim Adnan ŞERPEN<br>Üye                      |

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

Gündem No/ Toplantı No/Vj : 02/10/2018  
Toplantı Tarihi : 22 Mayıs 2018

25340, Ankaralı, İsmir-232 4122234

Sayın, Prof. Dr. Şule KALKAN  
DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

68/2016 Protokol No'lu; yürütücüsü olduğunuz "Sıçanlarda amitriptilini indüklediği QT uzaması ve mikrokardiyal hasarda selektif mitokondriyal  $K_{ATP}$  kanal açıcı nikorandilol etkisi" isimli; Gözde Aktürk, Nil Hocaoglu Aksay, Bekir Uğur Ergür, Pınar Akan, Serap Cilaker Mıcılı, Özlem Gürsoy Çalan ve Yeşim Tunçekün araştırmacı olduğu, 44 adet Sprague Dawley hayvan verilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilen projede gönderilen projeler incelenerek, Orhan Şahin'in projeye araştırmacı olarak katılması hususunda bilgi edinilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Prof. Dr. Osman YILMAZ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
Başkanı

Prof. Dr. Ali Necati GÖKMEN  
Başkan Vekili

Prof. Dr. Safiye AKTAŞ  
Üye

Prof. Dr. Hatice Nur OLGUN  
Üye (Yopl. Katılmadı)

Prof. Dr. Gülgün OKTAY  
Üye

Prof. Dr. Günay KIRKIM  
Üye

Prof. Dr. Nermin DÜRMÜŞ

Prof. Dr. Pembe UYERLİ KESKİNOĞLU  
Üye

Prof. Dr. Türkan ERİTAY  
Üye

Prof. Dr. Zekiye Sultan ALTUN  
Üye (Topl. Katılmadı)

Doç. Dr. Nermin Nüket GÖÇMEN MAS  
Üye (Topl. Katılmadı)

Doç. Dr. Orhan KALEMCİ  
Üye (Topl. Katılmadı)

Zehra KINAM  
Üye

Vet. Hekim Adnan BERPEN

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

Gündem No/ Toplantı No/Yıl : 02/17/2019  
Toplantı Tarihi : 11 Eylül 2019

Sayın, Prof. Dr. Şule KALKAN  
DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

68/2016 Protokol No'lu: yürütücüsü olduğunuz "Sıçanlarda amipriptilini indüklediği QT uzaması ve mikrokardiyal hasarda selektif mitokondriyal  $K_{ATP}$  kanal açıcı nikorandilin etkisi" isimli; Gözde Aktürk, Nil Hocaoglu Aksay, Bekir Uğur Ergür, Pınar Akan, Serap Cılekler Mıcılı, Orhan Şahin, Özlem Gürsoy Çalan ve Yeşim Tunçok'un araştırmacı olduğu, 44 adet Sprague Dawley hayvan verilen projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilen projede; gönderilen projeler incelenerek, Kurulumuz tarafından sehven yazılan proje ismi düzeltilerek, "Sıçanlarda amipriptilinin indüklediği QT uzaması ve mikrokardiyal hasarda selektif mitokondriyal  $K_{ATP}$  kanal açıcı nikorandilin etkisi" olarak düzeltilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

Prof. Dr. Osman YILMAZ  
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu  
Başkanı

Prof. Dr. Satiye AKTAŞ  
Üye

Prof. Dr. Zekiye Sultan ALTUN  
Üye

Prof. Dr. Nergiz DURMUŞ  
Üye

Prof. Dr. Gamze ÇAPA KAYA  
Üye

Prof. Dr. Çetin PEKÇETİN  
Üye (Topl. Katılmadı)

Zehra KINAM  
Üye

Prof. Dr. Ali Necati GÖKMEN  
Başkan Vekili  
(Topl. Katılmadı)

Prof. Dr. Hatice NUR OLGUN  
Üye

Prof. Dr. Güney KIRKIM  
Üye

Prof. Dr. Pembe UYGUN KEŞKİNOĞLU  
Danışman

Prof. Dr. Semra KOÇTÜRK  
Üye (Topl. Katılmadı)

Doç. Dr. Sefa KURT  
Üye (Topl. Katılmadı)

Vet. Hekim Adnan SERPEN  
Üye

NOT: Projede yapılan düzeltmelerin metin içinde bold karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.

## **KATKI**

Bu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri M¼d¼rl¼ğ¼ tarafından  
2020.KB.SAG 045 proje numarası ile desteklenmiştir.



## ÖZGEÇMİŞ



**ORHAN ŞAHİN**

### Öğrenim Bilgileri

02 Şubat 2017 - Şu Anda (6 yıl 4 ay)  
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TOKSİKOLOJİ (DR)  
Diploma Numarası: -  
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.42 / 4.0

13 Eylül 2002 - 01 Temmuz 2009 (6 yıl 10 ay)  
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.  
Diploma Numarası: 5561  
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.56 / 4.0

### Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Nisan 2018 - Şu Anda (5 yıl 2 ay) (Tam Zamanlı)  
UZMAN (DR.), UZMAN, SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ  
KURUMU BAŞKANLIĞI AYDIN İLİ KAMU HASTANE BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ  
AYDIN SÖKE FEHİME FAİK KOCAGÖZ DEVLET HASTANESİ

01 Ekim 2015 - 01 Mart 2018 (2 yıl 6 ay) (Tam Zamanlı)  
UZMAN DOKTOR, UZMAN, SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ  
KURUMU BAŞKANLIĞI ANKARA TÜRKİYE KAMU HASTANE BİRLİĞİ GENEL  
SEKRETERLİĞİ ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

01 Eylül 2011 - 01 Eylül 2015 (4 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)  
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), SAĞLIK BİLİMLERİ  
ÜNİVERSİTESİ İZMİR BOZYAKA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ  
CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ İLK VE ACİL YARDIM ANABİLİM DALI

01 Şubat 2011 - 01 Haziran 2011 (5 ay) (Tam Zamanlı)  
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), DOKUZ EYLÜL  
ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DAHİLİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ ÇOCUK SAĞLIĞI VE  
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

01 Ekim 2009 - 01 Kasım 2009 (2 ay) (Tam Zamanlı)  
DOKTOR, DR., SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
BAŞKANLIĞI UŞAK TÜRKİYE KAMU HASTANE BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ UŞAK  
EŞME DEVLET HASTANESİ

### Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

## Ar-Ge Yetkinlik

### Makaleler

O. ŞAHİN, G. AKTÜRK, S. CİLAKEK MIÇILI, Ö. GÜRİSOY DORUK, F. KARAPINAR, N. HOCAOĞLU AKSAY, B. U. ERGÜR, P. AKAN, Y. TUNÇOK & Ş. KALKAN, Effect of the Selective Mitochondrial KATP Channel Opener Nicorandil on the QT Prolongation and Myocardial Damage Induced by Amitriptyline in Rats , JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, 2022, 0022-3573, 75, 3, 415-426.

O. ŞAHİN, G. GÖKALP, N. HOCAOĞLU AKSAY, E. YILDIZTEPE & Ş. KALKAN, Evaluation of Cardiovascular Drug Poisonings Reported to the Dokuz Eylül University Drug and Poison Information Center Between 2014 and 2017, The Journal of Basic and Clinical Health Sciences, 2021, 2458-8938, 5, 2, 156-161.

G. GÖKALP, O. ŞAHİN, N. HOCAOĞLU AKSAY & Ş. KALKAN, Evaluation of pregnant women admitted to Dokuz Eylül University Teratogenicity Information Service due to use of medications affecting the cardiovascular system, Cardiovascular Surgery and Interventions, 2021, 2148-9211, 8, 1, 20-27.

G. GÖKALP, T. NALBANT, E. BERKSOY, Ş. BARDAK, G. DEMİR, Ş. DEMİR, O. ŞAHİN & N. HOCAOĞLU AKSAY, Is hypoglycemia really observed in pediatric beta-blocker intoxications? A case?control study, Archives de Pédiatrie, 2021, 0929-693X, 29, 27, 56-60.

B. GÜNGÖR, A. S. AKDUR, H. E. AKSULU & O. ŞAHİN, THE EFFECTS OF HIGH SALT DIET AND EXERCISE ON THE WATER-SALT BALANCE AND BLOOD PRESSURE IN RATS, journal of scientific perspectives, 2021, 2587-3008, 5, 1, 55-69.

### Bildiriler

O. ŞAHİN, G. AKTÜRK, S. CİLAKEK MIÇILI, Ö. GÜRİSOY DORUK, F. KARAPINAR, N. HOCAOĞLU AKSAY, B. U. ERGÜR, P. AKAN, Y. TUNÇOK & Ş. KALKAN, SIÇANLARDA AMİTRİPTİLİNİN İNDÜKLEDİĞİ QT UZAMASI VE MİYOKARDİYAL HASARDA SELEKTİF MİTOKONDRİYAL KATP KANAL AÇICI NİKORANDİLİN ETKİSİ (ARA ANALİZ), Poster Sunumu, 26. Ulusal ve 1. Uluslararası Farmakoloji Kongresi, 04 Kasım 2021, 06 Kasım 2021.

O. ŞAHİN, G. GÖKALP, N. HOCAOĞLU AKSAY, E. YILDIZTEPE & Ş. KALKAN, Evaluation Of Cardiovascular Drug Poisonings Reported To The Dokuz Eylül University Drug And Poison Information Center Between 2014 And 2017, Sözlü Sunum, 3rd Regional Tiaft Meeting In Turkey, The International Association Of Forensic Toxicologists, 18 Ekim 2018, 20 Ekim 2018.

G. GÖKALP, O. ŞAHİN, N. HOCAOĞLU AKSAY & Ş. KALKAN, Evaluaton Of Pregnants Who Admited To Dokuz Eylül Unversty Teratogeny Informaton Service Due To Medcne Use Affectng The Cardiovascular System, Poster Sunumu, 3rd Regional Tiaft Meeting In Turkey, The International Association Of Forensic Toxicologists, 18 Ekim 2018, 20 Ekim 2018.

## Effect of the selective mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel opener nicorandil on the QT prolongation and myocardial damage induced by amitriptyline in rats

Orhan Sahin,<sup>1,✉</sup> Gozde Akturk,<sup>1,2,✉</sup> Serap Cilaker Micili,<sup>3,✉</sup> Ozlem Gursoy Doruk,<sup>4,✉</sup> Fazilet Karapinar,<sup>1,✉</sup> Nil Hocaoglu,<sup>1,✉</sup> Bekir Ugur Ergur,<sup>3,5,✉</sup> Pinar Akan,<sup>4,✉</sup> Yesim Tuncok<sup>1,✉</sup> and Sule Kalkan<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey,

<sup>2</sup>Mustafa Kemal University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Hatay, Turkey,

<sup>3</sup>Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Izmir, Turkey,

<sup>4</sup>Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Izmir, Turkey,

<sup>5</sup>Kyrenia University, School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Kyrenia, Cyprus

\*Correspondence: Sule Kalkan, MD, Professor of Pharmacology, Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey. Tel: +90 505 2242467; Email: [sule.kalkan@deu.edu.tr](mailto:sule.kalkan@deu.edu.tr)

### Abstract

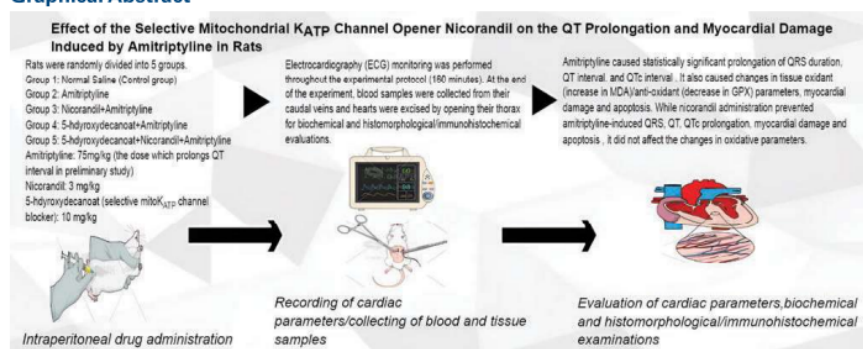
**Objectives** The aim of this study is to evaluate the protective effect of nicorandil, a selective mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel opener, on QT prolongation and myocardial damage induced by amitriptyline.

**Methods** The dose of amitriptyline (intraperitoneal, i.p.) that prolong the QT interval was found 75 mg/kg. Rats were randomized into five groups the control group, amitriptyline group, nicorandil (selective mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel opener, 3 mg/kg i.p.) + amitriptyline group, 5-hydroxydecanoate (5-HD, selective mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel blocker, 10 mg/kg i.p.) + amitriptyline group and 5-HD + nicorandil + amitriptyline group. Cardiac parameters, biochemical and histomorphological/immunohistochemical examinations were evaluated.  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

**Key findings** Amitriptyline caused statistically significant prolongation of QRS duration, QT interval and QTc interval ( $p < 0.05$ ). It also caused changes in tissue oxidant (increase in malondialdehyde)/anti-oxidant (decrease in glutathione peroxidase) parameters ( $p < 0.05$ ), myocardial damage and apoptosis ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ ). While nicorandil administration prevented amitriptyline-induced QRS, QT, QTc prolongation ( $p < 0.05$ ), myocardial damage and apoptosis ( $p < 0.05$ ), it did not affect the changes in oxidative parameters ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions** Our results suggest that nicorandil, a selective mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel opener, plays a protective role in amitriptyline-induced QT prolongation and myocardial damage. Mitochondrial K<sub>ATP</sub> channel opening and anti-apoptotic effects may play a role in the cardioprotective effect of nicorandil.

### Graphical Abstract



**Keywords:** amitriptyline; nicorandil; QT prolongation; cardiotoxicity; mitoK<sub>ATP</sub> channel

Received: May 16, 2022. Editorial Acceptance: November 10, 2022

© The Author(s) 2022. Published by Oxford University Press on behalf of the Royal Pharmaceutical Society. All rights reserved. For permissions, please e-mail: [journals.permissions@oup.com](mailto:journals.permissions@oup.com)

[Search](#) > [Author Records](#) > [Author Records](#) > [Author Profile](#) > [Effect of the selective mitochondrial K-ATP channel opener nicorandil on th...](#)

## Effect of the selective mitochondrial K-ATP channel opener nicorandil on the QT prolongation and myocardial damage induced by amitriptyline in rats

By: Sahin, O (Sahin, Orhan) ; Akturk, G (Akturk, Gozde) ; Micili, SC (Micili, Serap Cilaker) ; Doruk, OG (Doruk, Ozlem Gursoy) ; Karapinar, F (Karapinar, Fazilet) ; Hocaoglu, N (Hocaoglu, Nil) ; Ergur, BU (Ergur, Bekir Ugur) ; Akan, P (Akan, Pinar) ; Tuncok, Y (Tuncok, Yesim) ; Kalkan, S (Kalkan, Sule)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

### JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY

Volume: 75 Issue: 3 Page: 415-426

DOI: 10.1093/jpp/rgac089

Published: MAR 12 2023

Early Access: DEC 2022

Indexed: 2022-12-28

Document Type: Article

### Abstract:

**Objectives** The aim of this study is to evaluate the protective effect of nicorandil, a selective mitochondrial K-ATP channel opener, on QT prolongation and myocardial damage induced by amitriptyline. **Methods** The dose of amitriptyline (intraperitoneal, i.p.) that prolong the QT interval was found 75 mg/kg. Rats were randomized into five groups the control group, amitriptyline group, nicorandil (selective mitochondrial K-ATP channel opener, 3 mg/kg i.p.) + amitriptyline group, 5-hydroxydecanoate (5-HD, selective mitochondrial K-ATP channel blocker, 10 mg/kg i.p.) + amitriptyline group and 5-HD + nicorandil + amitriptyline group. Cardiac parameters, biochemical and histomorphological/immunohistochemical examinations were evaluated.  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant. **Key findings** Amitriptyline caused statistically significant prolongation of QRS duration, QT interval and QTc interval ( $p < 0.05$ ). It also caused changes in tissue oxidant (increase in malondialdehyde)/anti-oxidant (decrease in glutathione peroxidase) parameters ( $p < 0.05$ ), myocardial damage and apoptosis ( $p < 0.01$  and  $p < 0.001$ ). While nicorandil administration prevented amitriptyline-induced QRS, QT, QTc prolongation ( $p < 0.05$ ), myocardial damage and apoptosis ( $p < 0.05$ ), it did not affect the changes in oxidative parameters ( $p > 0.05$ ). **Conclusions** Our results suggest that nicorandil, a selective mitochondrial K-ATP channel opener, plays a protective role in amitriptyline-induced QT prolongation and myocardial damage. Mitochondrial K-ATP channel opening and anti-apoptotic effects may play a role in the cardioprotective effect of nicorandil.

### Keywords

**Author Keywords:** amitriptyline; nicorandil; QT prolongation; cardiotoxicity; mitoK(ATP) channel

**Keywords Plus:** INDUCED CARDIOVASCULAR TOXICITY; SODIUM-CHANNELS; ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY; DRUG; HEART; MECHANISMS; INTERVAL; HERG; BLOCK; RISK

### Addresses:

- <sup>1</sup> Dokuz Eylul Univ, Sch Med, Dept Med Pharmacol, Izmir, Turkey
- <sup>2</sup> Mustafa Kemal Univ, Sch Med, Dept Med Pharmacol, Antakya, Hatay, Turkey
- <sup>3</sup> Dokuz Eylul Univ, Sch Med, Dept Histol & Embryol, Izmir, Turkey
- <sup>4</sup> Dokuz Eylul Univ, Sch Med, Dept Med Biochem, Izmir, Turkey
- <sup>5</sup> Kyrenia Univ, Sch Med, Dept Histol & Embryol, Kyrenia, Cyprus

[...more addresses](#)

### Categories/Classification

**Research Areas:** Pharmacology & Pharmacy

**Citation Topics:** 1 Clinical & Life Sciences > 1.94 Cardiac Arrhythmia > 1.94.470 Brugada Syndrome

**Web of Science Categories:** Pharmacology & Pharmacy

[+ See more data fields](#)

### Citation Network

In Web of Science Core Collection

0

Citations

57

Cited References

### Use in Web of Science

Web of Science Usage Count

4

Last 180 Days

4

Since 2013

### This record is from:

Web of Science Core Collection

- Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

### Suggest a correction

If you would like to improve the quality of the data in this record, please [Suggest a correction](#)

# EVALUATION OF CARDIOVASCULAR DRUG POISONINGS REPORTED TO THE DOKUZ EYLUL UNIVERSITY DRUG AND POISON INFORMATION CENTER BETWEEN 2014 AND 2017

Orhan Sahin<sup>1</sup>, Gamze Gokalp<sup>2</sup>, Nil Hocaoglu<sup>3</sup>, Engin Yildiztepe<sup>4</sup>, Sule Kalkan<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey

<sup>2</sup> Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey

<sup>3</sup> Dokuz Eylul University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Division of Clinical Toxicology, Izmir, Turkey

<sup>4</sup> Department of Statistics, Faculty of Arts and Sciences, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey

**Address for Correspondence** Professor of Medical Pharmacology MD Sule Kalkan, **E-mail:** [sule.kalkan@deu.edu.tr](mailto:sule.kalkan@deu.edu.tr)

**Received:** 07.01.2021; **Accepted:** 03.05.2021; **Available Online Date:** 27.05.2021

©Copyright 2021 by Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences - Available online at <https://dergipark.org.tr/en/pub/jbachs>

**Cite this article as:** Sahin O, Gokalp G, Hocaoglu N, Yildiztepe E, Kalkan S. Evaluation of Cardiovascular Drug Poisonings Reported to the Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center Between 2014 and 2017. J Basic Clin Health Sci 2021; 2: 156-161.

## ABSTRACT

**Purpose:** The purpose of our study is to reveal the demographic features, exposure routes and reasons for exposure, clinical effects and outcomes of cardiovascular drug poisonings reported to the Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center (DEUDPIC) between January 2014 and December 2017.

**Methods:** This retrospective, descriptive, and cross-sectional study was approved by the Noninvasive Research Ethics Committee of Dokuz Eylül University School of Medicine. All data were recorded on standard data forms and then transferred to a software (Ruber, written by Engin Yildiztepe, 2007) for data analysis.

**Results:** There were 43 poisonings cases were reported with cardiovascular drugs. Female cases were common (60.47%). Half of the poisoning cases were toxic (51.16%). The most common reason of poisonings was intentional (81.40%). All of cases between 13-49 age group were intentional exposures. Only single substance intakes were responsible for the most of the drug exposures (62.79%). The most common agents were beta-blockers (29.85%), medicines that affect the renin-angiotensin system (23.88%), calcium channel blockers (11.94%) and cardiac therapy drugs such as digoxin (11.94%). Clinical signs and symptoms were classified as asymptomatic (37.21%), mild (23.26%), moderate (23.26%), and severe (4.65%). Recommended treatments were observation and supportive care (46.67%), decontamination methods (44.00%) and antidote therapy (2.67%). One fatality was reported.

**Conclusions:** We suggest that determination of the epidemiological characteristics of cardiovascular drug exposures in our country through prospectively multi-centered studies may provide significant contributions to prevent poisonings and decrease the mortality and morbidity of the cases.

**Keywords:** Cardiovascular drugs, Drug and Poison Information Center, Poisoning and Toxicity.

## EVALUATION OF CARDIOVASCULAR DRUG POISONINGS REPORTED TO THE DOKUZ EYLUL UNIVERSITY DRUG AND POISON INFORMATION CENTER BETWEEN 2014 AND 2017

By: Sahin, O (Sahin, Orhan) ; Gokalp, G (Gokalp, Gamze) ; Hocaoglu, N (Hocaoglu, Nil) ; Yildiztepe, E (Yildiztepe, Engin) ; Kalkan, S (Kalkan, Sule)

[View Web of Science ResearcherID and ORCID](#) (provided by Clarivate)

## JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES

Volume: 5 Issue: 2 Page: 156-161

DOI: 10.30621/jbachs.855719

Published: 2021

Indexed: 2021-10-14

Document Type: Article; Proceedings Paper

## Conference

Meeting: 3rd Regional Meeting of International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT)

Location: Nevsehir, TURKEY

Date: OCT 18-20, 2018

Sponsor: Int Assoc Forens Toxicologists

## Abstract:

**Purpose:** The purpose of our study is to reveal the demographic features, exposure routes and reasons for exposure, clinical effects and outcomes of cardiovascular drug poisonings reported to the Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center (DEUDPIC) between January 2014 and December 2017.

**Methods:** This retrospective, descriptive, and cross-sectional study was approved by the Noninvasive Research Ethics Committee of Dokuz Eylul University School of Medicine. All data were recorded on standard data forms and then transferred to a software (Ruber, written by Engin Yildiztepe, 2007) for data analysis.

**Results:** There were 43 poisonings cases were reported with cardiovascular drugs. Female cases were common (60.47%). Half of the poisoning cases were toxic (51.16%). The most common reason of poisonings was intentional (81.40%). All of cases between 13-49 age group were intentional exposures. Only single substance intakes were responsible for the most of the drug exposures (62.79%). The most common agents were beta-blockers (29.85%), medicines that affect the renin-angiotensin system (23.88%), calcium channel blockers (11.94%) and cardiac therapy drugs such as digoxin (11.94%). Clinical signs and symptoms were classified as asymptomatic (37.21%), mild (23.26%), moderate (23.26%), and severe (4.65%). Recommended treatments were observation and supportive care (46.67%), decontamination methods (44.00%) and antidote therapy (2.67%). One fatality was reported.

**Conclusions:** We suggest that determination of the epidemiological characteristics of cardiovascular drug exposures in our country through prospectively multi-centered studies may provide significant contributions to prevent poisonings and decrease the mortality and morbidity of the cases.

## Keywords

**Author Keywords:** Cardiovascular drugs; Drug and Poison Information Center; Poisoning and Toxicity

## Addresses:

- 1 Dokuz Eylul Univ, Sch Med, Dept Med Pharmacol, Izmir, Turkey
- 2 Dokuz Eylul Univ, Sch Med, Dept Med Pharmacol, Div Clin Toxicol, Izmir, Turkey
- 3 Dokuz Eylul Univ, Fac Arts & Sci, Dept Stat, Izmir, Turkey

## Categories/Classification

**Research Areas:** Health Care Sciences & Services

**Citation Topics:** 1 Clinical & Life Sciences > 1.287 Dietary Stimulants > 1.287.2011 Lipoid Pneumonia

**Web of Science Categories:** Health Care Sciences & Services

+ See more data fields

## Citation Network

In Web of Science Core Collection

0  
Citations

10  
Cited References

## Use in Web of Science

Web of Science Usage Count

0 2  
Last 180 Days Since 2013

## This record is from:

Web of Science Core Collection

Emerging Sources Citation Index (ESCI)

## Suggest a correction

If you would like to improve the quality of the data in this record, please [Suggest a correction](#)

## Evaluation of pregnant women admitted to Dokuz Eylül University Teratogenicity Information Service due to use of medications affecting the cardiovascular system

Gamze Gökalp<sup>1,2</sup>, Orhan Şahin<sup>1</sup>, Nil Hocaoglu<sup>1</sup>, Şule Kalkan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Pharmacology, Dokuz Eylül University, School of Medicine, Izmir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Division of Pediatric Emergency, Izmir Katip Çelebi University, Izmir, Turkey

Received: December 25, 2020 Accepted: January 13, 2021 Published online: March 29, 2021

### ABSTRACT

**Objectives:** This study aims to evaluate the demographic characteristics, maternal and neonatal outcomes of pregnant women receiving cardiovascular medications (CVMs) during pregnancy and admitted to the Teratogenicity Information Service (TIS).

**Patients and methods:** In this descriptive, cross-sectional, retrospective study, a total of 47 pregnant women (mean age: 34.0±5.5 years; range, 19 to 41 years) who were admitted to the TIS of Dokuz Eylül University were included between January 2014 and December 2016. Demographic characteristics, types of the CVMs, concomitant medication and/or substance use, medical and obstetric histories of cases, and maternal and neonatal outcomes were evaluated.

**Results:** The most commonly used drugs were beta-receptor antagonists. The mean gestational age at the time of delivery was 35.9±8.2 weeks and 42 infants (89.4%) were healthy. Five pregnancies (10.6%) ended in miscarriage or elective termination. No malformation was found in healthy live newborns.

**Conclusion:** The use of CVMs during pregnancy remains as a challenging issue, as their potential effects on the developing fetus are not fully known. Based on these study results, it is difficult to determine safety of CVMs during pregnancy and establish a causal relationship between maternal/neonatal outcomes and CVMs exposure.

**Keywords:** Cardiovascular system medicines, maternal and neonatal outcomes, pregnancy.

The use of medications during pregnancy is a common problem across the globe. In 80% of all pregnancies, prescription or non-prescription medications are used.<sup>[1]</sup> It has been estimated that malformation affects one to three in every hundred babies, and teratogenic drugs/substances can be only held responsible for less than 10% of these malformations.<sup>[2,3]</sup>

In developed countries, cardiac diseases are the most common causes of maternal mortality during pregnancy. According to the epidemiological studies, approximately every year 0.2% of all pregnant women die from cardiac reasons.<sup>[1-4]</sup> Additionally, in the United States, 11% of the maternal deaths during pregnancy are caused by cardiac diseases.<sup>[5]</sup> Physiological changes in pregnancy may adversely affect the prognosis of an existing cardiovascular disease and may alter the effects of medications which affect the cardiovascular system. Also, the effects of the cardiovascular medications (CVMs) on the fetus are not fully known. It is also an undeniable fact that ethical concerns limit the controlled studies on this subject. Thus, the data

regarding the use of CVMs during pregnancy and their effect on pregnancy outcomes are limited in Turkey.

In the present study, we aimed to evaluate the demographic characteristics of pregnant women referred to the Teratogenicity Information Service (TIS) during pregnancy and to identify the characteristics of the CVMs exposures and the pregnancy outcomes.

### PATIENTS AND METHODS

This descriptive, cross-sectional, retrospective study was conducted at Dokuz Eylül University, TIS

**Corresponding author:** Gamze Gökalp, MD. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, 35220 Balçova, İzmir, Türkiye.  
Tel: +90 232 - 469 69 69 / 3770 e-mail: drgamzegokalp@gmail.com

### Citation:

Gökalp G, Şahin O, Hocaoglu N, Kalkan Ş. Evaluation of pregnant women admitted to Dokuz Eylül University Teratogenicity Information Service due to use of medications affecting the cardiovascular system. *Cardiovasc Surg Int* 2021;8(1):20-27.



Current Issue  
Ahead of print  
Archive  
Search

## Most Popular

[Download Articles](#) | [Read Articles](#)

A rare location for cardiac ...  
Aortic coarctation and dease ...  
Surgical treatment of an iso ...  
Comparison of the sternal wi ...  
Isolated insufficiency of th ...  
Comparison of conventional e ...  
Removal of a missed guide wi ...  
Giant external iliac artery ...  
Prosthetic mitral valve deli ...  
Open abdominal surgery for m ...

[View All](#)

## Cardiovascular Surgery and Interventions

2021, Vol 8, Num 1 | Page(s): 020-027

[Back](#) | [Table of Contents](#) | [Full Text](#) | [PDF](#) | [Similar Articles](#)

Evaluation of pregnant women admitted to Dokuz Eylül University Teratogenicity Information Service due to use of medications affecting the cardiovascular system

Gamze Gökalp<sup>1,2</sup>, Orhan Şahin<sup>1</sup>, Nil Hocaoglu<sup>1</sup>, Şule Kalkan<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Medical Pharmacology, Dokuz Eylül University, School of Medicine, İzmir, Turkey<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Division of Pediatric Emergency, İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Turkey**Keywords:** Cardiovascular system medicines, maternal and neonatal outcomes, pregnancy**Objectives:** This study aims to evaluate the demographic characteristics, maternal and neonatal outcomes of pregnant women receiving cardiovascular medications (CVMs) during pregnancy and admitted to the Teratogenicity Information Service (TIS).**Patients and methods:** In this descriptive, cross-sectional, retrospective study, a total of 47 pregnant women (mean age: 34.0±5.5 years; range, 19 to 41 years) who were admitted to the TIS of Dokuz Eylül University were included between January 2014 and December 2016. Demographic characteristics, types of the CVMs, concomitant medication and/or substance use, medical and obstetric histories of cases, and maternal and neonatal outcomes were evaluated.**Results:** The most commonly used drugs were beta-receptor antagonists. The mean gestational age at the time of delivery was 35.9±2.2 weeks and 42 infants (89.4%) were healthy. Five pregnancies (10.6%) ended in miscarriage or elective termination. No malformation was found in healthy live newborns.**Conclusion:** The use of CVMs during pregnancy remains as a challenging issue, as their potential effects on the developing fetus are not fully known. Based on these study results, it is difficult to determine safety of CVMs during pregnancy and establish a causal relationship between maternal/neonatal outcomes and CVMs exposure.

DOI : 10.5606/e-cvsi.2021.1043

[Back](#) | [Table of Contents](#) | [Full Text](#) | [PDF](#) | [Similar Articles](#)

**Siçanlarda amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda selektif mitokondriyal katp kanal açıcı nikorandilin etkisi (ara analiz)**

**Orhan SAHİN<sup>1</sup>**, Gözde AKTÜRK<sup>2</sup>, Serap ÇILAKER MIÇILİ<sup>3</sup>, Özlem GÜRSOY DORUK<sup>4</sup>, Fazilet KARAPINAR<sup>5</sup>, Nil HOCAOĞLU<sup>1</sup>,

Bekir Uğur ERGÜR<sup>5</sup>, Pınar AKAN<sup>4</sup>, Yeşim TUNÇOK<sup>1</sup>, Şule KALKAN<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıbbi Farmakoloji ABD, İzmir, Hatay, Türkiye

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>4</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>5</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>6</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji, İzmir, Türkiye

**Amaç:** Amitriptilin, yüksek kardiyak toksite riski olan ve QT uzamasına yol açan trisiklik antidepresan bir ilaçtır. Çalışmamızın amacı amitriptilinin indüklediği QT uzaması ve miyokardiyal hasarda selektif mitokondriyal KATP kanal açıcı olan nikorandilin koruyucu etkisinin değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda 39 adet siçan kullanıldı. Ön çalışmada amitriptilinin QT intervalini uzatan intraperitoneal (i.p.) dozunun saptanması için 9 adet siçan kullanıldı. Bu doz 75 mg/kg, i.p. olarak bulundu ( $p < 0.05$ ). Siçanlar ( $n=30$ ) randomize olarak beş gruba ayrıldı. Kontrol grubuna i.p. serum fizyolojik (SF) uygulanırken diğer gruplara sırasıyla SF+amitriptilin (75 mg/kg, i.p.), nikorandil (3 mg/kg, i.p.)+amitriptilin, 5-hidroksidekanoat (5-HD, seçici mito-KATP kanal blokörü 10 mg/kg, i.p.) + amitriptilin ve 5-HD + nikorandil+amitriptilin uygulandı. Kardiyak parametreler elektrokardiyogram monitörizasyonu ile kaydedildi. Biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ve histomorfolojik/immünohistokimyasal çalışmalar için kan örnekleri ve kalp dokusu alındı. Kardiyovasküler parametrelerin istatistiksel analizinde varyans analizi (ANOVA) ve takiben Tukey-Kramer çoklu karşılaştırma testleri kullanıldı.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Kardiyak parametre bulguları ara analiz olarak sunulacaktır. Kontrol grubunda kardiyak parametreler açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SF sonrası uygulanan amitriptilin QT intervali, QTc intervali ve QRS süresinde istatistiksel olarak anlamlı uzamaya neden oldu ( $p < 0.05$ ). Amitriptilin uygulanan grupla karşılaştırıldığında nikorandil amitriptilinin indüklediği QT intervali, QTc intervali ve QRS süresindeki uzamayı önlerken, 5-HD anlamlı bir farklılık oluşturmadi ( $p < 0.05$ ,  $p > 0.05$ ). Gruplar arasında kalp atım hızı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız selektif mitokondriyal KATP kanal açıcı olan nikorandilin amitriptilinin indüklediği kardiyotoksitede koruyucu bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Amitriptilin, nikorandil, QT uzaması, kardiyotoksitede, mito- KATP kanalı





#### O-26 EVALUATION OF CARDIOVASCULAR DRUG POISONINGS REPORTED TO THE DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY DRUG AND POISON INFORMATION CENTER BETWEEN 2014 AND 2017

Orhan Sahin<sup>1</sup>, Gamze Gokalp<sup>1</sup>, Nil Hocaoglu<sup>2</sup>, Engin Yıldıztepe<sup>1</sup>, Sule Kalkan<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, İzmir, Turkey, <sup>2</sup>Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Division of Clinical Toxicology, İzmir, Turkey, <sup>3</sup>Dokuz Eylül University, Department of Statistics, Faculty of Science, İzmir, Turkey, <sup>4</sup>Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Division of Clinical Toxicology, İzmir, Turkey

orhan\_2010@hotmail.com

**Introduction:** Cardiovascular drugs (CVDs) are frequently used for cardiovascular diseases such as hypertension, arrhythmia, angina and heart failure. The widespread use and prescribing of these drugs may lead to severe clinical problems also includes acute poisoning and death. **Purpose:** The purpose of our study is to reveal the demographic features, route and reason for exposure, clinical effects and outcome of cardiovascular drug poisonings reported to Dokuz Eylül University Drug and Poison Information Center (DEUDPIC) between January 2014 and December 2017.

**Method:** This retrospective, descriptive, and cross-sectional study was approved by the Noninvasive Research Ethics Committee of Dokuz Eylül University School of Medicine. All data were recorded on standard data forms and then transferred to a software (Ruber, written by Engin Yıldıztepe, 2007) for data analysis.

**Results:** There were 43 poisonings cases were reported with CVDs. Mean age were  $14.60 \pm 3.16$  and  $44.97 \pm 3.14$  for children and adults, respectively. There was a female's predominance (60.47%). Half of the poisoning cases were graded as toxic (51.16%). Intentional exposure was the most common reason of poisonings (81.40%). All of cases between 13-49 age groups were intentional exposures. Only single substance intakes were responsible for the most of the drug exposures (62.79%). The most common agents were beta-blockers (29.85%), agents acting on the renin-angiotensin system (23.88%) and calcium channel blockers (11.94%) and cardiac therapy drugs such as digoxin (11.94%). Clinical signs and symptoms were categorized as asymptomatic (37.21%), mild (23.26%), moderate (23.26%), and severe (4.65%). Recommended treatments included observation and supportive care (46.67%), decontamination methods (44.00%) and antidote therapy (2.67%). One fatality was reported.

**Conclusions:** We believe that determination of the epidemiological characteristics of CVDs exposures in our country through prospectively multi-centered studies may provide significant contributions to prevent poisonings and decrease the mortality and morbidity of the cases.

#### P-21 EVALUATION OF PREGNANTS WHO ADMITTED TO DOKUZ EYLÜL UNIVERSITY TERATOGENITY INFORMATION SERVICE DUE TO MEDICINE USE AFFECTING THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

Gamze GOKALP<sup>1</sup>, Orhan SAHİN<sup>1</sup>, Nil HOCAOĞLU<sup>2</sup>, Sule KALKAN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology  
<sup>2</sup>Dokuz Eylül University, School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Division of Clinical Toxicology  
gamze.gokalp@saglik.gov.tr

**Introduction:** The proportion of babies born with major or minor malformation is reported as 1-3%, 70% of these are unknown causes, and less than 10% are known to be responsible for medicines. It is known that cardiac diseases and also uses of cardiovascular system medicines (CVSMs) are common but the effects of these on the developing fetus are not clear. It is aimed to evaluate the demographic characteristics, maternal and neonatal outcomes of pregnant who used CVSMs during the pregnancy period admitted to the Dokuz Eylül University Teratogenity Information Service (DEU TIS) between January 2014 and December 2016.

**Methods:** In this retrospective, descriptive, cross-sectional study, demographic characteristics, types of the CVSMs, concomitant medication/substance use, medical and obstetric histories of cases, maternal and neonatal outcomes were evaluated. The data were obtained from the DEU TIS registration forms and verbal communication with pregnant. The obtained data were recorded and analyzed in "SPSS 22.0" program. The  $p < 0.05$  values of the obtained data were accepted as significant.

**Results:** A total of 47 cases were included in the study. The mean age of pregnant was  $34.0 \pm 5.5$  years and mean pregnancy week on presentation to DEU TIS was  $9.2 \pm 4.7$  weeks. It was found that 76.6% ( $n=36$ ) of the cases used only one group CVSM and 23.4% ( $n=11$ ) used more. The most commonly used drugs were beta receptor antagonists ( $n=24$ ), angiotensin converting enzyme inhibitors ( $n=6$ ), calcium channel blockers ( $n=5$ ), angiotensin receptor blockers ( $n=4$ ), antilipidemics ( $n=3$ ) and antiarrhythmics ( $n=3$ ). The mean birth week was  $35.9 \pm 8.2$  and 42 infants (89.4%) were healthy. Five pregnancies (10.6%) were aborted. No malformation was found in healthy births. There was no statistically significant correlation between pregnancy termination and abortion, which group of CVSM in pregnancy ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** The use of CVSMs is important during pregnancy, because of the effects on the developing fetus are not fully known. It is difficult to determine safety of CVSMs during pregnancy and establish causal relationship between maternal/neonatal outcomes and CVSMs exposure.