



T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ NİLOTİNİB VE
TEDAVİYE EKLENEN KURKUMİN VE NİKORANDİLİN
ELEKTROKARDİYOGRAM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
SIÇANLARDA TELEMETRİ SİSTEMİYLE
ARAŞTIRILMASI**

NUŞİN HARMANCI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. BAŞAR SIRMAGÜL

2022





T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRÜ NİLOTİNİB VE
TEDAVİYE EKLENEN KURKUMİN VE NİKORANDİLİN
ELEKTROKARDİYOGRAM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
SIÇANLARDA TELEMETRİ SİSTEMİYLE
ARAŞTIRILMASI**

NUŞİN HARMANCI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. BAŞAR SIRMAGÜL

2022

BAP No: 2018-2319

ÖZET

Tirozin kinaz inhibitörü nilotinib ve tedaviye eklenen kurkumin ile nikorandilin elektrokardiyogram üzerine etkilerinin sıçanlarda telemetri sistemiyle araştırılması

Amaç: Bu çalışmada tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) nilotinibin ve kurkuminin elektrokardiyografik parametreler üzerindeki etkilerini araştırmak, ATP bağımlı potasyum (KATP) kanal açıcı nikorandilin bu etkiler üzerindeki olası geri çevirici etkisini radyotelemetri yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır.

Kapsam: Nilotinib, kronik miyelositer lösemi tedavisinde direçli hastalarda kullanılmaktadır. KATP inhibisyonu ile QTc aralığında uzama ve ölümcül aritmilere neden olarak tedaviyi kısıtlamaktadır. Kurkumin de KATP inhibisyonu ile QTc aralığını uzatabilmektedir. Nikorandil, KATP kanal açıcı özelliğiyle QTc aralığını kısaltarak bu etkiyi geri çevirebilir.

Yöntem: Ön çalışmanın ilk kısmında nilotinibin QT uzatan dozunun tespit edilmesi amacıyla 10mg/kg, 30mg/kg, 50mg/kg (n=3) p.o uygulanmıştır. İkinci kısmında ön çalışma gruplarının başlangıç elektrokardiyografik parametreleri karşılaştırılmıştır. Üçüncü kısmında 4'er hayvana p.o nilotinib (10mg/kg), kurkumin (100mg/kg) ve nikorandil (10mg/kg) uygulanmış parametreler kaydedilmiştir. Deney gruplarında 56 adet Sprague Dawley cinsi erkek sıçan rastgele 7 gruba ayrılmış (n=8), başlangıç parametreleri kaydedilmiştir. Kontrol grubu, Nilo grubu: Nilotinib 10mg/kg, Kurk grubu: Kurkumin 100mg/kg, Niko grubu: Nikorandil 10mg/kg, Nilo+Kurk grubu, Nilo+Niko grubu, Nilo+Kurk+Niko grubu. Kalp atım hızı (KAH), QRS, PR, QT, düzeltilmiş QT (QTc) kaydedilmiştir. Kayıtlar 1000 Hz'de 15 dk'lık periyotlarda yapılmıştır. Kan ve kalp dokusunda; total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6), histolojik değerlendirme yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi için tek yönlü varyans analizi, çoklu karşılaştırma için Tukey testi kullanılmıştır.

Bulgular: Ön çalışmanın ilk kısmında nilotinibin QTc uzatan dozunun tespiti için 10mg/kg, 30mg/kg ve 50mg/kg uygulanmış, sırasıyla $p=0,03$, $p<0,001$, $p<0,001$ bulunmuş, anlamlı en düşük doz (10mg/kg) seçilmiştir ($p=0,003$). İkinci kısımda ön çalışma gruplarında (Nilotinib, Kurkumin, Nikorandil) başlangıç parametreleri arasında fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Üçüncü kısımda nilotinib(10mg/kg),

kurkumin(100mg/kg) ve nikorandil (10mg/kg) uygulanıp parametreler değerlendirilmiş, nilotinib 3. saat, kurkumin 60. dk QTc'de anlamlı artış göstermiştir ($p<0,001$). Nikorandil anlamlı fark göstermemiştir ($p>0.05$).

QTc; Kontrol grubuna göre Niko grubu dışındaki tüm gruplarda anlamlı artış görülmüştür ($p<0,001$). Nilo grubuna göre, Nilo+Kurk grubunda anlamlı artış, Nilo+Niko grubunda ise anlamlı azalma görülmüştür($p<0,001$). Kurk grubuna göre Nilo+Kurk grubunda anlamlı artış, Nilo+Kurk grubuna göre Nilo+Kurk+Niko grubunda anlamlı azalma görülmüştür($p<0,001$). Nilo grubunda TNF- α ve TAS değerleri anlamlı artmıştır($p<0,001$).

Sonuç: Çalışmamızda nilotinib QTc aralığında anlamlı uzamaya neden olurken, kurkuminin eklenmesi bu uzamayı daha da artırmış, ancak histolojik olarak bir etki görülmemiştir. Nikorandilin KATP açıcı etkisiyle nilotinib ve/veya kurkuminin neden olduğu QTc uzamasını kısaltarak geri çevirici etkisini saptadık. Bu sonuçlar nikorandilin, UQTS tedavisinde potansiyel bir ajan olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Nilotinib, kurkumin, nikorandil, uzun QT sendromu, KATP kanalları

SUMMARY

Evaluation of the effects of tyrosine kinase inhibitor nilotinib and added curcumin and nikorandil on electrocardiogram in rats by telemetry system.

Aim: It was aimed to investigate the effects of tyrosine kinase inhibitor (TKI) nilotinib and curcumin on electrocardiographic parameters and to investigate the possible effects of ATP-dependent potassium (K_{ATP}) channel opener nicorandil on these effects by telemetry method.

Content: Nilotinib is used in the treatment of chronic myelocytic leukemia. K_{ATP} inhibition causes prolongation of the QTc interval and fatal arrhythmias, thus limiting the treatment. Curcumin can also prolong the QTc interval by inhibiting K_{ATP} channel. Nicorandil can reverse this effect by shortening the QTc interval with its K_{ATP} channel opener property.

Method: In the preliminary study, 10mg/kg, 30mg/kg, 50mg/kg (n=3) p.o were administered to determine the QT prolonging dose of nilotinib, and the parameters of p.o nilotinib, curcumin and nicorandil administered to animals were recorded. Totally 56 male Sprague Dawley rats were divided into 7 groups (n=8). Control group, Nilo group: Nilotinib, Kurk group: Curcumin, Niko group: Nicorandil, Nilo+Kurk group: Nilotinib+Curcumin, Nilo+Niko group: Nilotinib+Nicorandil, Nilo+Kurk+Niko group: Nilotinib+Curcumin+Nicorandil. Heart rate (HR), QRS, PR, QT, and corrected QT (QTc) were recorded. Recordings were performed at 1000 Hz in 15 minute periods. Total antioxidant level (TAS), total oxidant level (TOS), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) were measured in blood and tissue samples and histological evaluation was performed. One-way analysis of variance and Tukey's test was used.

Results: In the preliminary study the lowest significant dose (10mg/kg) was chosen (p=003), and nilotinib (10mg/kg), curcumin (100mg/kg) and nicorandil (10mg/kg) were applied. Nilotinib showed a significant increase in QTc at 3 hours and curcumin at 60 minutes (p<0.001) Nicorandil did not show any significant difference (p>0.05). QTc; Compared to the control group, a significant increase was observed in all groups except the Niko group (p<0.001). Compared to the Nilo group, there was a significant increase in the Nilo+Kurk group and in the Nilo+Niko group (p<0.001). Significant elongation was observed in the Nilo+Kurk group compared to the Kurk

group, and a significant decrease was observed in the Nilo+Kurk+Niko group compared to the Nilo+Kurk group ($p<0.001$). $\text{TNF-}\alpha$ and TAS values increased significantly in the Nilo group ($p<0.001$)

Conclusion: In our study, nilotinib caused a significant prolongation of the QTc interval, the addition of curcumin further increased this prolongation. We determined the reverse effect of nicorandil by shortening the QTc prolongation caused by nilotinib and/or curcumin. These results suggest that nicorandil may be a potential agent in the treatment of LQTS.

Key words: Nilotinib, curcumin, nicorandil, long QT syndrome, K_{ATP} channels



İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	iv
SUMMARY	vi
TABLO DİZİNİ.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ	xii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1. Uzun QT Sendromu	6
2.1.1. Tanımı	6
2.1.2. UQTS nedenleri.....	8
2.1.3.Uzun qt sendromu tedavisi	11
2.1.4. Kronik miyelositer lösemi tedavisi	12
2.1.5. Hedefe yönelik tedaviler.....	13
2.1.6. Tirozin kinaz inhibitörleri	13
2.2. NİLOTİNİB.....	14
2.2.1.Farmakolojik özellikleri	14
2.2.2 Yan etkileri	17
2.3. KURKUMİN.....	18
2.3.1. Farmakolojik özellikleri	19
2.4. NİKORANDİL.....	21
2.4.1. Farmakolojik özellikleri:	21
2.5. ATP Bağımlı Potasyum Kanalları.....	23
2.6. Radyotelemetri Sistemi	28
2.6.1. Radyotelemetrik sistemin bileşenleri.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32

3.1. Deney Hayvanları.....	32
3.1.1. Barınma koşulları ve etik	32
3.1.2. Cerrahi hazırlık ve transmitter (verici) yerleştirilmesi	32
3.1.3. EKG parametrelerinin kaydı.....	33
3.1.4. Deneyde kullanılan ilaçlar ve hazırlanışı	34
3.2. Deney Protokolleri	34
3.2.1. Ön çalışma	34
3.2.2. Deney grupları	35
3.2.3. Biyokimyasal analizler ve histolojik inceleme	36
3.2.4. Biyokimyasal analizler	37
3.2.5. Histolojik inceleme.....	37
3.2.6. Kalp dokusunun histomorfolojik değerlendirilmesi	38
3.2.7. İstatistiksel analiz.....	38
4. BULGULAR	39
4.1. Ön Çalışma Bulguları.....	39
4.1.1. Nilotinib QT uzatan dozun belirlenmesi	39
4.1.2. Başlangıç elektrokardiyografik parametreler	39
4.1.3. Ajanların seçilen dozlarda parametreler üzerine etkileri	40
4.2. Deney Gruplarına Ait Bulgular	41
4.2.1. Deney gruplarının başlangıç elektrokardiyografik değerleri	41
4.2.2. Elektrokardiyografik parametrelerin gruplararası karşılaştırmaları	42
4.2.2.1. QTc aralığı;.....	42
4.2.2.2. QT aralığı.....	44
4.2.2.3. QRS aralığı	45
4.2.2.4. KAH değerleri;	46
4.2.2.5. PR değerleri	47

4.3. Biyokimyasal Bulgular.....	48
4.4. Histolojik Bulgular.....	54
4.4.1.Histomorfolojik değişiklikler:	54
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
KAYNAKLAR DİZİNİ.....	67
EK 1.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.



TABLO DİZİNİ

Tablo 2. 1. Edinsel UQTS nedenleri	10
Tablo 2. 2. KATP kanal açıcı ve inhibitörlerinden bazıları	26
Tablo 4. 1. Nilotinibin QT intervalini uzatan dozu	39
Tablo 4. 2. Ön çalışma gruplarının başlangıç elektrokardiyografik parametreleri....	40
Tablo 4. 3. Kullanılan ajanların QTc üzerine etkileri.....	39
Tablo 4. 4. Deney gruplarının başlangıç elektrokardiyografik parametreleri.....	40
Tablo 4. 5. Serumdan elde edilen biyokimyasal sonuçlar.....	47
Tablo 4. 6. Kalp doku homojenatından elde edilen biyokimyasal sonuçlar	48

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. EKG'de QT aralığı	6
Şekil 2.2. AP evreleri	7
Şekil 2.3. Nilotinibin kimyasal yapısı.....	14
Şekil 2.4. Kurkuminin kimyasal yapısı.....	19
Şekil 2.5. Nikorandilin kimyasal yapısı.....	21
Şekil 2.6. Herg K kanalı elektron mikroskop görüntüsü	23
Şekil 2.7. KATP kanalı moleküler yapısı	24
Şekil 2.8. Kalp hücrelerinde KATP kanallarının koruyucu etki mekanizması.....	27
Şekil 2.9. Radyotelemetrik sistemin bileşenleri.....	29
Şekil 2.10. Alıcı	30
Şekil 2.11. Matriks.....	30
Şekil 2.12. Kayıt görüntüleri.....	31
Şekil 3.1. Vericinin deneğe yerleştirilme aşamaları	33
Şekil 3.2 Deney protokolü	36
Şekil 4.1. Gruplararası düzeltilmiş QT aralığı (QTc) karşılaştırması (ms).....	43
Şekil 4.2. Normal ve uzun QT	43
Şekil 4.3. EKG'de T negatifliği.....	44
Şekil 4.4. Gruplararası QT aralığı karşılaştırması (ms)	45
Şekil 4.5. Gruplararası QRS karşılaştırması (ms).....	46
Şekil 4.6. Gruplararası KAH karşılaştırması	47
Şekil 4.7. Gruplararası PR aralığı karşılaştırması (ms)	48
Şekil 4.8. Gruplararası TNF- α ng doku/ μ g protein.....	50
Şekil 4.9. Gruplararası IL-6 ng/l serum	51
Şekil 4.10. Gruplararası IL-6 ng doku/ μ g protein	51
Şekil 4.11. Gruplararası TOS U/ml serum.....	52

Şekil 4.12. Gruplararası TOS U doku/ μ g protein	52
Şekil 4.13. Gruplararası TAS pg/ml serum.....	53
Şekil 4.14. Gruplararası TAS pg doku/ μ g protein	54
Şekil 4.15. Histolojik değerlendirme	55



SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

ADP:	Adenozin difosfat
AHKHN:	Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli
AKÖ:	Ani kardiyak ölüm
AP:	Aksiyon potansiyeli
Ara-C	Sitarabin
ATP:	Adenozin trifosfat
BCR-ABL:	Breakpoint cluster region geni -abelson protoonkogeni
cGMP:	Siklik guanozin monofosfat
Cmax:	Maksimum konsantrasyon
EAD:	Erken ard depolarizasyon
EKG:	Elektrokardiyografi
ELISA	Enzim-bağılı immünosorbent analizi
EMA:	Avrupa ilaç ajansı
ESOGÜ	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
FDA	ABD Gıda ve İlaç İdaresi /Food and Drug Administration
hERG:	Human ether-a-go-go related gene
IFN-α:	İnterferon- α
IKr:	Gecikmeli doğrultucu potasyum akımının hızlı komponenti
IKs:	Gecikmeli doğrultucu potasyum akımının yavaş komponenti
IRIS:	International Randomised Study of Interferon
IUPAC	Uluslararası temel ve uygulamalı kimya birliği
KAH:	Kalp atım hızı
KML	Kronik miyelositer lösemi
MDA:	Malondialdehit
mg	Miligram
Mito-KATP:	Mitokondriyal KATP

ms:	Milisaniye
NO:	Nitrik oksit
PBS:	Fosfat Buffered Saline/fosfat tamponlu salin
Ph:	Philadelphia kromozomu
QTc:	Düzeltilmiş QT intervalı
QTcb:	Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT
Sarc-KATP:	Sarkolemmal KATP
SOD:	Süperoksid dismutaz
t_{1/2}:	Eliminasyon yarı ömrü
TdP:	Torsades de pointes
TKİ	Tirozin kinaz inhibitörleri
Tmax:	Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi
Tss:	Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi
UQTS:	Uzun QT sendromu
Vd:	Sanal dağılım hacmi

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), elektrokardiyografik hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin %50'sini oluşturmaktadır ve %80-85 oranında akut ventriküler aritmiler sonucu meydana gelmektedir (Singh, Morin, & Link, 2019). Aritmi gelişme riski ile elektrokardiyografide (EKG) QT uzunluğu arasında korelasyon vardır. (Mahabadi, Sharma, & Kaufman, June 24, 2019). QT aralığı, EKG'de QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak ifade edilir. Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun elektrokardiyografik göstergesidir (Antzelevitch & Shimizu, 2002). Depolarizasyon ve repolarizasyon, içeri ve dışarı yönlü iyon akışını düzenleyen iyon kanalları aracılığıyla oluşan aksiyon potansiyeli (AP) değişimleri ile meydana gelir (Grider, Jessu, & Kabir, 2021).

Uzun QT sendromu (UQTS), QT aralığını uzatan, yüksek ölüm oranına sahip polimorf ventriküler taşikardi niteliğindeki torsade de pointes (TdP) tipi ventriküler aritmilere neden olan, senkop ve ani ölümle karakterize klinik ve genetik olarak heterojen bir sendromdur (Shah, Park, & Alweis, 2019). Repolarizasyon bozukluğu, QT aralığında uzama ve T dalga morfolojisinde görülen anormallikler sendromun ana bileşenleridir (Schwartz, Crotti, & Insolia, 2012).

Klinik pratikte QT aralığının kalp hızından etkilenmemesi için Bazett's formülüne göre düzeltilmiş QT (QTcb) kullanılır ($QT_{cb} = QT / \sqrt{RR}$). Kadınlarda 470 ms, erkeklerde ise 450 ms'nin üzerindeki değerler uzamış QTc kabul edilir. Bazal QTc süresinin %2' sinden daha fazla uzama veya 500 ms'nin üzerinde olması ilaca bağlı TdP gelişme riskini anlamlı derecede artırmaktadır.

Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) E14 kılavuz belgesine göre de bu değer ilaç kesilmesi için eşik değer olarak belirtilmiştir (Bednar, Harrigan, & Ruskin, 2002; Makkar, Fromm, Steinman, Meissner, & Lehmann, 1993). İlaça bağlı gelişen TdP'in %90'ından fazlası 500 ms üzerindeyken gerçekleşmektedir. İlaçlar için genel olarak TdP gelişim riski = $1,052 \times (X - QTc)$ (X=QTc'de 10 ms uzama) olarak ifade edilebilir (Webster, Leishman, & Walker, 2002).

UQTS konjenital veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. (Bednar et al., 2002; Goldenberg & Moss, 2008). Konjenital form kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu, edinsel form ise en sık olarak ilaçların bu kanalları bloke etmesi sonucu ortaya çıkar. İlaçların yanısıra elektrolit bozuklukları, metabolik ve kardiyak

bozukluklar vb nedeniyle ortaya çıkabilir (Alvarez, Vieira, & Garcia-Moll, 2014; Beitland, Platou, & Sunde, 2014; van Noord, Eijgelsheim, & Stricker, 2010).

İlaçları piyasadan çekmek veya kullanımını kısıtlamak için en sık nedenlerden biri QT uzamasıdır (Villamanan, Armada, & Ruano, 2015). 2005 yılında, Avrupa İlaç Ajansı (EMA), 2007 yılında da FDA; yeni ilaç geliştirilmesi sırasında proaritmik potansiyelin değerlendirilmesi ile ilgili kılavuzlar yayınlamıştır. (Mahabadi et al., June 24, 2019; Villamanan et al., 2015).

Kronik Miyelositer Lösemi (KML), hematopoetik kök hücrenin myeloproliferatif hastalığıdır (Sawyers, 1999). Translokasyon ile oluşan BCR-ABL füzyon geninin kontrolsüz tirozin kinaz aktivitesi patogenezin temelini oluşturmaktadır (Lugo, Pendergast, Muller, & Witte, 1990).

Tedavisi hidroksiüre ve busulfan ile başlayıp, hematopoetik kök hücre nakli ve interferon- α ile devam edip Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ) ile sonlanan göz kamaştırıcı bir gelişim göstermiştir (Kantarjian, Melo, Tura, Giral, & Talpaz, 2000; Pavlu, Szydlo, Goldman, & Apperley, 2011).

TKİ, hedefe yönelik tedavi ajanı olduğundan normal dokuda aktif olmayıp, hedeflendirilmiş tümör hücrelerini etkileyerek minimum yan etki ve yüksek etkililiğe sahip olması beklenirken kardiyak yan etkileri ortaya çıkmıştır.

İmatinib mesilat ilk geliştirilen TKİ'dür (Deininger, 2005; Goldman & Melo, 2001; Gora-Tybor & Robak, 2008; Hughes et al., 2003; Singh & Jadhav, 2018).

Nilotinib, imatinibe dirençli KML hastalarının tedavisi için geliştirilmiş ikinci nesil TKİ'dür (Baccarani et al., 2009; Talpaz et al., 2006). Nilotinib tedavisi sırasında QT uzaması, aritmi ve %0,3 AKÖ riski vardır.

QT aralığını uzatmasının altındaki mekanizma kalpte aksiyon potansiyelinin 2-3. fazları sırasında ana ventriküler repolarize edici akım olan gecikmiş düzeltici K^+ akımını (IKr) sağlayan, KCNH2 geni tarafından kodlanan human ether-a-go-go-related gen (hERG) kanalını inhibe etmesidir. Bu inhibisyon mekanizması yeni ilaç geliştirilmesinde önemli bir engeldir. Uzamış QT aralığı, repolarizasyonu uzatarak erken after depolarizasyona neden olur. Böylece reentry mekanizması tetiklenerek TdP ve diğer ölümcül ventriküler aritmiler meydana gelir (Antzelevitch & Shimizu, 2002; Nachimuthu, Assar, & Schussler, 2012; Pollard, Valentin, & Hammond, 2008; Vandenberg et al., 2012; Villamanan et al., 2015).

Kanser hastaları gibi çok sayıda risk faktörüne (uzun süre çoklu ilaç alımı ve çoklu komorbidite gibi) sahip olan hasta gruplarında QT uzaması ve aritmi riski daha

da önemli hale gelmektedir (Fradley & Moslehi, 2015; Ghatalia, Je, Kaymakcalan, Sonpavde, & Choueiri, 2015; Tam et al., 2008).

2012 yılında Annals of Oncology'de yayınlanan kılavuz görüşüne göre, olası kardiyotoksositeye sahip kanser tedavisi sırasında EKG takibi tedavi boyunca periyodik olarak ve doz ayarlamalarını takiben yapılmalıdır. Ayrıca kanser ilaçlarında daha fazla QT çalışmasına ihtiyaç duyulmakla beraber toksik etkiler nedeniyle, sağlıklı gönüllülerde yapılması mümkün olmamaktadır (Lucia Setteyova, 2016.).

Nilotinibin antioksidan, antiinflamatuvar etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur (Ateyya, Hassan, & El-Sherbeeney, 2017; Zhou et al., 2013). Bazı çalışmalarda ise oksidan etkilerinin olduğu ve yüksek konsantrasyonlarda bu etkiye bağlı kardiyotoksosite yapabildiği rapor edilmiştir (Doherty et al., 2013)

Kurkumin, antitümör özelliği nedeniyle çok sık kullanılan, beraberinde güçlü antioksidan, antiinflamatuvar, antiviral, antibakteriyel ve antifungal etkinlik gösteren polifenolik bir bileşiktir. Kurkumin de hERG K kanallarını inhibe ederek, QT aralığını uzatır ve aritmilere neden olur (Aggarwal, Kumar, & Bharti, 2003; S. C. Gupta, Patchva, Koh, & Aggarwal, 2012; Kotha & Luthria, 2019; Vandenberg et al., 2012).

Nikorandil, anjina pectoris ve kalp yetmezliği tedavisi için onaylanmış bir nitrik oksit (NO) donörüdür (Dutra et al., 2013). Güçlü koroner vazodilatör etkisinin yanı sıra ATP bağlı potasyum (KATP) kanal açıcıdır. Nikorandil, QT aralığını, AP süresini ve hiperpolarizasyonu kısaltıcı etki göstermektedir (Das & Sarkar, 2005; Tarkin & Kaski, 2016). Hem Nitratlara benzer şekilde damar düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat aracılı hem de KATP açıcı özelliği ile de K⁺ çıkışı ve hiperpolarizasyonuna sebep olarak koronerlerde ve periferik arteriyollerde vazodilatasyona neden olur (Uvelin, Pejakovic, & Mijatovic, 2017).

Nikorandil, süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesini artırarak, nötrofil düzenleyici ve serbest radikal türevi oluşumunu azaltarak antioksidan etki ve iskemik hasara karşı kalpte koruyucu etkisi bildirilmiştir (Afzal et al., 2016; Jiang, Wu, Jiang, Ling, & Qian, 2021; Nishikawa et al., 2006; Wu et al., 2015). Nikorandil, antioksidan etkisi ile de QT aralığı ve aksiyon potansiyeli sürelerini kısalttığı, ventriküler aritmileri önleyebildiği ve repolarizasyon anormalliklerini düzeltebildiği bildirilmiştir. Hipokalemi ile oluşturulmuş UQTS modellerinde antiaritmik etkileri

gösterilmiştir (Abdel-Raheem, Taye, & Abouzied, 2013; Biermann et al., 2011; Huang, 2017). Nikorandilin bu etkilerini izole kalp çalışmalarında hERG akımını etkilemeden gerçekleştirdiği bildiren çalışma da mevcuttur (Lu et al., 2008). Başka bir çalışmada miyokard inflamasyonunu azalttığı ve kalp fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Su et al., 2018) Nikorandilin dijitalle oluşturulmuş aritmi modelinde ise antiaritmik etki göstermediği bildirilmiştir (Wei et al., 2016). İlaça bağlı oluşan UQTS tedavisinde, nikorandil, kromakalim, pinasidil, gibi KATP açıcı ilaçların etkinliği halen aktif olarak araştırılmaya devam etmektedir (Khan & Gowda, 2004).

Kardiyak fonksiyonlarda rol oynayan potasyum kanalları daha çok KATP'dır. KATP kanalları kalbin normal elektriksel aktivitesinin sürdürülmesi için önemli kanallardır. K^+ çıkışı ile mebran hiperpolarize olmakta ve repolarizasyonu oluşturmaktadır (Tinker, Aziz, Li, & Specterman, 2018). KATP kanal açıcı (nikorandil, minoksidil, pinasidil, kromakalim, levkromakalim, diazoksit vb.) veya inhibitörü (klorpropamid, tolbutamid, glibenklamid, nilotinib vb.) birçok bileşik bulunmaktadır (Hibino et al., 2010).

Radyotelemetrik sistem fizyolojik koşulları gerçeğe en yakın olarak taklit edebilen, bilinçli, hareketi kısıtlanmamış hayvanlardan veri elde edilmesine olanak tanıyan bir sistemdir (Bohus, 1974; Nyakas, Prins, & Bohus, 1990). Sistemin avantajları; zamana bağlı kısıtlılıklar olmadan sürekli ve birden fazla parametrenin eş zamanlı kaydına olanak vermesi (EKG, kan basıncı vb), dokunmaya veya hareket kısıtlılığına bağlı stresin veya genel anestezi nedeniyle oluşabilecek fizyolojik cevabın engellenmemesidir. Ayrıca az sayıda hayvan kullanılması da hayvan hakları açısından önemli bir avantajdır. İzolasyon gerektirmesi ise dezavantajını oluşturur (Dogan, Ataoglu, & Akarsu, 2000; In Vivo Pharmacology Training, 2002; Stohr, 1988).

Tüm bu bilgiler ışığında yeni nesil TKİ olarak geliştirilen nilotinib ve kurkuminin KATP kanal inhibisyonu etkileri düşünülerek tek tek ve birlikte kullanımlarındaki muhtemel potansiyelize edici etkileşimden dolayı neden oldukları QT aralığı uzaması ve buna bağlı ölümcül aritmide KATP kanal açıcı nikorandilin rolünün araştırılması hedeflenmiştir.

İlaça bağlı oluşan UQTS tedavisinde yeni farmakolojik ajanlara ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızın özellikle kanser kemoterapisi alan UQTS açısından

risk faktörü olan ve Ph(+) KML hastalarında kullanılan nilotinib tedavisi sırasında olduğu gibi yarar zarar oranı gözetilerek QT aralığı uzamasına neden olan ilaç tedavisinin kesilemediği durumlarda nikorandilin potansiyel bir tedavi yaklaşımı olarak kullanımı konusunda katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

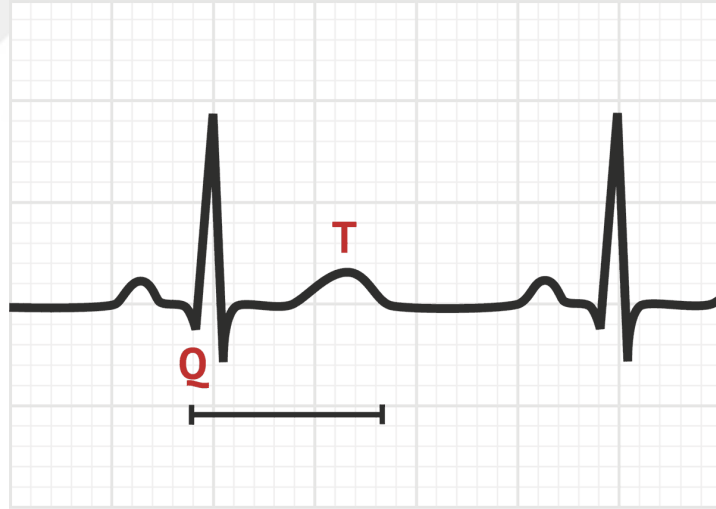


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uzun QT Sendromu

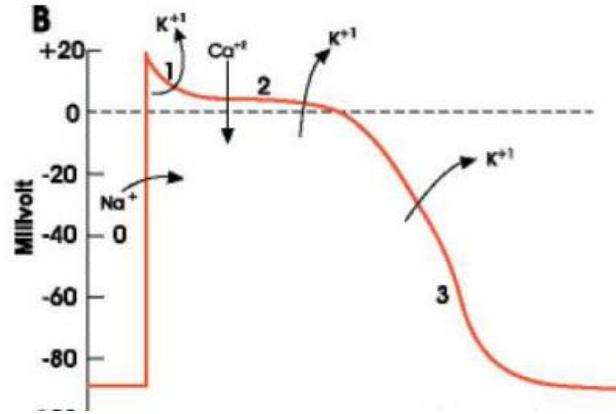
2.1.1. Tanımı

Ani kardiyak ölüm (AKÖ), gelişmiş ülkelerde en sık görülen ölüm nedenleri arasındadır, tüm ölümlerin %20'sini, elektrokardiyografik hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin ise %50'sini oluşturur (Singh et al., 2019). AKÖ %80-85 oranında akut ventriküler aritmiler sonucu meydana gelir. Aritmi gelişme riski ile elektrokardiyografide (EKG) QT uzunluğu arasında bir korelasyon vardır. (Mahabadi et al., June 24, 2019). Bu korelasyon aritmi ve ölümün de aralarında bulunduğu ciddi klinik sonuçlar nedeniyle önemlidir. QT aralığı, EKG'de QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar olan mesafe olarak ifade edilir. Ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyonun elektrokardiyografik göstergesidir (Antzelevitch & Shimizu, 2002). (Şekil 2.1.).



Şekil 2.1. EKG'de QT aralığı (Lazzerini, Capecchi, & Laghi-Pasini, 2015)

Ventriküler miyositlerde depolarizasyon ve repolarizasyon elektriksel süreçleri, iyi senkronize edilmiş bir sırayla içeri ve dışarı yönlü iyon akışını düzenleyen hücre membranındaki kanallar aracılığıyla oluşan aksiyon potansiyeli (AP) değişimleri ile meydana gelir.



Şekil 2.2. AP evreleri (Grider et al., 2021)

Faz 0: Voltaj bağımlı sodyum kanalları ile depolarizasyon

Faz1: Voltaj bağı potasyum kanalları açılması ile repolarizasyon başlangıcı

Faz2: L tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanalları plato fazı oluşumu

Faz 3: Kalsiyum kanallarının kapanması, potasyum çıkışı devamı ile repolarizasyon

Ventriküler miyositlerde AP oluşumu: İlk fazdaki ani yükselme (faz 0: depolarizasyon) Na^+ kanallarının açılması ve kapanmasıyla gerçekleşir. Repolarizasyon süreci, K^+ iyonlarının hızlı geçici çıkışı ile başlar (Faz 1). Takiben, gecikmeli doğrultucu K^+ kanallarının (IKs ve IKr) iki bileşeni boyunca dışa doğru akımın nispeten daha uzun süreli akışı 2. fazı (Faz 2) veya repolarizasyonun plato fazını oluşturan Ca^{+2} kanalları aracılığıyla içe doğru akım meydana gelir. Hızlı gecikmeli doğrultucu (IKr) ve içe doğru doğrultucu (IKi) akımlar repolarizasyonu tamamlar (Faz 3). Faz 4 ise, AP'nin taban çizgisine dönüşünü temsil eder (Şekil 2.2.). Pozitif yüklü iyonların (Na^+ ve Ca^+) hızlı girişi normal miyokardiyal depolarizasyonla sonuçlanır. Bu giriş, potasyum iyonlarının dışarı akışı ile aşıldığında, miyokardiyal repolarizasyon meydana gelir. Bu düzeni değiştiren etkiler AP dolayısı ile repolarizasyon ve depolarizasyon bozukluğu ve QT uzaması gibi sonuçlara sebep olur.

Uzun QT sendromu (UQTS), EKG'de QT aralığını uzatan, yüksek ölüm oranına sahip polimorf ventriküler taşikardi niteliğindeki torsade de pointes (TdP) tipi aritmilere neden olan, senkop ve ani ölümle karakterize klinik ve genetik olarak heterojen bir sendromdur. UQTS da ventriküler aritmi oluşumuna neden olduğu için önemlidir (Shah et al., 2019). Kardiyak repolarizasyon bozukluğu, QT aralığında

uzama ve T dalga morfolojisinde görülen anormallikler sendromun ana bileşenleridir (Schwartz et al., 2012). Pozitif yüklü sodyum iyonlarının sürekli içe doğru akışına veya potasyum iyonlarının dışa doğru akışının bozulmasına neden olan iyon kanallarının arızalanması, QT aralığının uzamasına neden olur.

QT aralığı kalp hızındaki değişikliklerden etkilenebilmesi sebebiyle klinik pratikte Bazett'in formülüne göre düzeltilmiş QT (QTcb) kullanılır. Formülü;

$$QT_{cb} = QT / \sqrt{RR} \text{ 'dır.}$$

Erkeklerde 450 milisaniye (ms), kadınlarda 470 ms'nin üzerindeki QTc aralığı, uzamış QTc olarak kabul edilir. Bazal QTc süresinin %2' inden daha fazla QT uzaması veya QTc süresinin 500 ms'nin üzerinde olması ilaçlara bağlı TdP gelişme riskini anlamlı derecede artırmaktadır (Bednar et al., 2002; Makkar et al., 1993). Ayrıca Amerika Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Uluslararası Uyum Konferansı E14 kılavuz belgesine göre bu değer aynı zamanda QT çalışmalarında olası kesilme için eşik değerdir. İlaça bağlı gelişen TdP'in %90'ından fazlası QTc süresi 500 ms ve üzerindeyken gelişmektedir. İlaçlar için genel olarak TdP gelişim riski = 1,052 X (X=QTc'de 10 ms uzama) olarak ifade edilebilir (Webster et al., 2002).

2.1.2. UQTS nedenleri

Genel popülasyonda 1/2000 -1/5000 oranında görülen UQTS konjenital veya edinsel olarak ortaya çıkabilir. (Bednar et al., 2002; Goldenberg & Moss, 2008). Uzun süre konjenital ve edinsel formların farklı mekanizmalarla oluştuğu düşünülmüş ancak zaman içinde her iki formun da kardiyomiyosit membranındaki iyon kanallarının fonksiyon bozukluğu sonucu geliştiği anlaşılmıştır. Bu fonksiyon bozukluğu konjenital UQTS'nda kanal proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar sonucu gelişirken, edinsel formda ise en sık ilaçların bu kanalları bloke etmesi sonucu veya elektrolit dengesizliği ile akımın bozulması sonucu ortaya çıkar. Konjenital olarak iki ana grup vardır. Bunlar Romano-Ward sendromu ve Jervell ve Lange-Nielsen sendromudur (Goldenberg & Moss, 2008). UQTS ilk olarak 1856 yılında Leipzig'te sağır bir kızın öğretmeni bağdırdıktan hemen sonra ölmesiyle Meissner tarafından belgelenmiştir. Ailesi erkek çocuklarının da aynı şekilde sağır olduğunu ve yine bir korku sonrasında öldüğünü belirtmişlerdir (Tranebjaerg, Bathen, Tyson, & Bitner-Glindzicz, 1999). 1957'de EKG cihazının icadından sonra iki Norveçli doktor A. Jervell ve F. Lange-Nielsen, dördü sağır olan altı kardeşten

oluşan bir aile bildirmiş ve ilk defa sendrom olarak tanımlanmışlardır. Senserinöral sağırlığın eşlik ettiği otozomal resesif bu form Jervell-Lange Nielsen Sendromu'dur. 1963-1964 yıllarında İtalyan pediatrist Cesarino Romano ve İrlandalı pediatrist O.Conor Ward, daha sonra Romano-Ward sendromu olarak adlandırılan UQTS'nin daha yaygın olan otozomal dominant formunu tanımlamışlardır (Romano, Gemme, & Pongiglione, 1963; Ward, 1964). Edinsel form konjenital forma göre daha fazla görülür.

Edinsel formun ortaya çıkmasında en sık neden ilaçlardır. İlaçların yanısıra elektrolit bozuklukları, metabolik ve kardiyak bozukluklar vb nedeniyle ortaya çıkabilir (Alvarez et al., 2014; Beitland et al., 2014; van Noord et al., 2010). Hipokalemi gecikmiş düzeltici K^+ akımının (IK_r) ve Na^+ pompasının etkinliğini azaltarak özellikle purkinje hücrelerinde olan aksiyon potansiyeli süresinin uzamasına neden olur (Gennari, 1998; Sanguinetti, Jiang, Curran, & Keating, 1995). Yetersiz K^+ alımı, aşırı K^+ kaybı ve çeşitli ilaçlar nedeni ile oluşan hipokalemi ilaca bağlı TdP riskini daha da artırır, bu nedenle QT süresini uzattığı bilinen ilaçlar kullanılmadan önce K^+ düzeyi kontrol edilmeli ve hipokalemi varsa düzeltilmelidir (Nattel, 1998). Hipoglisemi ve hiperglisemi QT sürelerini uzatarak diyabetik hastalarda ventriküler aritmilere yatkınlığı artırabilirler. Hipoglisemi ATP üretimindeki azalma, hiperglisemi ise reaktif oksijen bileşiklerinde artma nedeni ile gecikmiş düzeltici K^+ (IK_r) akımını baskılayarak QT süresini uzatır (Jackman et al., 1988). Hipotroidi, hipotermi ve hasta sinüs sendromunun eşlik ettiği bradikardilerde, eşlik eden başka bir rahatsızlığın olmadığı bradikardilere oranla daha sık rastlanmaktadır (Ishida et al., 1995). Kadınlarda ilaca bağlı TdP gelişimi erkeklerden 2-3 kat daha fazladır. Daha küçük bedene sahip olmak ve ilaç dozları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir, aynı zamanda QT süresi menstruasyon ve ovulasyon dönemlerinde de artış göstermektedir (Bednar et al., 2002; Makkar et al., 1993) (Tablo 2.1.).

QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların hemen hepsinin gecikmiş düzeltici K^+ akımını (IK_r) bloke ettiği gösterilmiştir. Alt moleküler düzeyde ise, bir ilacın IK_r akımı üzerindeki etkisi, $KCNH2$ geni tarafından kodlanan human Ether-a-go-go-related Gen (hERG) alt birimi üzerindeki etkisiyle özetlenir. QT aralığının uzaması sonucu uzayan ventriküler repolarizasyon, erken after depolarizasyona (EAD) neden olur (Antzelevitch & Shimizu, 2002). Böylece reentry mekanizması tetiklenerek TdP ve diğer ölümcül ventriküler aritmiler meydana gelir (Villamanan et al., 2015).

Tablo 2. 1. Edinsel UQTS nedenleri

İlaç grupları	İlaçlar
Sınıf IA	Kinidin, Prokainamid, Dizopiramid
Sınıf IC	Flekainid, Propafenon
Sınıf III	Amiodaron, Sotalol, İbutilid, Dofetilid
Antimikrobiyaller	Makrolidler, Eritromisin, Klaritromisin, Azitromisin, Moksifloksasin, Siprofloksasin
Antifungaller	Ketokonazol, Flukonazol, Vorikonazol
Antimalaryaller	Kinin sülfat, Klorokin
Antidepresanlar/ Antipsikotikler	Amitriptilin, Sitalopram, Fluoksetin, Haloperidol, Klorpromazin, Amisülpirid, Pimozid
Antiemetikler	Ondansetron, Dolasetron, Granisetron
Antihistaminikler	Terfenadin, Astemizol, Hidroksizin, Difenhidramin
Diğer	Domperidon, Metoklopiramid, Tamoksifen, Kokain, Takrolimus, Metadon, Opiyatlar
Antineoplastikler	Klasikler (Arsenik, 5-FU, Antrasiklin, Tamoksifen)
	Moleküler hedefli ilaçlar (Trastuzumab)
	BRAF inhibitörleri
	TKİ (İmatinib, Dasatinib, Nilotinib)
Elektrolit bozuklukları	Hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi
Toksinler	Kokain, organofosfat bileşikleri
Diğer	Bradikardi, hipotroidi, hipotermi, subaraknoid kanama, inme, miyokardial iskemi

Son yıllarda, ilaçları piyasadan çekmek veya kullanımını kısıtlamak için en sık görülen nedenlerden biri, QT aralığını uzatmaları olmuştur. Düşük prevalanslarına rağmen, ataklar ölümcül sonuçlara yol açabilmektedir. Günümüzde QT aralığının uzaması, hepatotoksisite ile birlikte, ticari ilaçların piyasadan çekilmesinin en yaygın nedenidir (Villamanan et al., 2015). 2005 yılında, Avrupa İlaç Ajansı (EMA), QT aralığı uzamasının ve ilaçların proaritmik potansiyelinin değerlendirilmesi için öneriler içeren bir belge yayınladı. 2005 yılından sonra bu kılavuz Avrupa’da yeni ilaçların yetkilendirilmesi sürecinde temel bir gereklilik olmuştur. FDA de 2007 yılında QT uzamasının klinik değerlendirmesini denetleme sorumluluğuna sahip bir iç inceleme ekibi kurmuş, QT uzamasının klinik değerlendirmesi için endüstriye yönelik kılavuzlar hazırlamıştır. QT aralığının uzamasının değerlendirilmesi yeni ilaç geliştirilmesinin önemli bir parçasıdır. Klinisyenlerin ilaçların kullanımı ile ilgili risklerin farkında olması önemlidir. Birçok bilgisayar destekli algoritma ve yazılım programının ortaya çıkmasına rağmen, QT aralığının doğru ölçümü birçok klinisyen için sorun olmaya devam etmektedir (Mahabadi et al., June 24, 2019; Villamanan et al., 2015). Kanseri ilaçlarının QT uzatıcı etkileri QT aralığı uzamasına neden olan diğer ilaçlara kıyasla toksik etkileri nedeniyle, sağlıklı gönüllülerde araştırılması mümkün olmamaktadır. Otuzdan fazla antineoplastik ilacın, QT aralığının uzamasına ve yaşamı tehdit eden ventriküler aritmi, özellikle TdP riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (Lucia Setteyova, 2016.).

2.1.3. Uzun qt sendromu tedavisi

Edinsel uzun QT sendromlarında tedavinin temeli öncelikle hastalığa sebep olan faktörlerin ortadan kaldırılmasına (elektrolit düzensizlikleri, ilaçlar, bradikardi vb.) dayanır. UQTS ve TdP’nin tedavisi genellikle kısa sürelidir. Sebebin ortadan kaldırılması sonucunda QT aralığı normale döndüğünde tedavi sonlandırılır. Bu hastalarda uzun dönem tedavi nadiren gerekmektedir ve sadece TdP varlığında (hasta sinüs sendromu (HSS) ve AV blok nedenli) kalıcı kalp pili uygulaması gerekebilmektedir. Tedavinin ilk basamağı QT aralığını uzatan ilaç veya ilaçlar hızla kesilmesidir. Elektrolit anormallikleri veya diğer predispozan patolojiler varsa düzeltilmelidir (Khan, 2002). Magnezyum sülfat, izoproterenol, sodyum bikarbonat ile serum alkalinizasyonu geçici transvenöz kalp pili uygulaması başlıca kısa süreli tedavi seçenekleridir. Magnezyum tedavisinin mekanizması net olmamakla birlikte

etkisini Na^+ ve Ca^{+2} akımlarının blokajı yoluyla EAD amplitüdünü azaltarak gösterdiği düşünülmektedir (Drew et al., 2010; Tamargo, 2000). Transvenöz kalp pili (90-110 atım/dk) repolarizan K^+ akımını artırır, QTc aralığını kısaltır ve EAD amplitüdünü azaltır (Khan, 2002; Nachimuthu et al., 2012). İzoproterenol, magnezyum tedavisine cevap vermeyen hastalarda, QT aralığını kısaltmak, sinusal kalp hızını artırmak ve beta adrenerjik reseptör stimülasyonu amacıyla kalp pili öncesi geçici bir önlem olarak uygulanmaktadır. İzoprotorenol adrenerjik etkileri nedeni ile konjenital UQTS'de kullanılmamalıdır. Atropin de kalp hızını artırarak QT aralığını kısaltır, dolayısıyla kalp hızı düşüklüğü ile giden hastalarda TdP'yi önlemek için kullanılabilir. Fenitoin ve lidokain gibi sınıf IB antiaritmik ilaçların bazı vaka serilerinde AP sürelerini kısaltarak TdP ve ventriküler aritmi tedavisinde etkili olabilecekleri gösterilmiştir. Kalıcı kalp pili uygulaması HSS veya atriyoventriküler bloğa bağlı bradiaritmik vakalarında uzun süreli tedavi amacıyla da kullanılabilir (Barra, Agarwal, Begley, & Providencia, 2014; Kallergis, Goudis, Simantirakis, Kochiadakis, & Vardas, 2012; Khan & Gowda, 2004). Kalp pili uygulaması repolarize edici potasyum akımını sağlayarak QTc süresini kısaltır, aynı zamanda kalpte duraklamaların oluşmasını engelleyerek TdP'nin tekrarını engeller. Potasyum kanal açıcılar (nikorandil, pinasidil, kromakalim vb.), atropin, kalsiyum kanal blokörleri, alfa adrenerjik reseptör blokörleri de potansiyel tedavi seçenekleri olarak halen araştırılmaya devam edilmektedir (Khan & Gowda, 2004).

2.1.4. Kronik miyelositer lösemi tedavisi

Kronik Miyelositer Lösemi (KML), resiprokal translokasyon sonucu oluşan t (9;22) (q34;q11) 9. kromozomdaki Abelson (ABL) protoonkogeni ile 22. kromozomdaki breakpoint cluster region (BCR) geninin 22. kromozom üzerinde Philadelphia (Ph) kromozomunun oluşumu ile karakterize hematopoetik kök hücrenin klonal myeloproliferatif bir hastalığıdır (Sawyers, 1999). Yeni oluşan BCR-ABL füzyon geni kontrolsüz tirozin kinaz aktivitesi gösterir. Bu aktivite; hücre proliferasyonunu, maturasyonunu ve adezyon sinyal yollarını aktive ederek, apoptozu baskılar ve malign hücre transformasyonuna yol açarak KML patogenezinin temelini oluşturur (Lugo et al., 1990). Kontrolsüz BCR-ABL kinaz, granülositik ve megakaryositik kemik iliği öncüllerin aşırı çoğalmasına neden olup öncüllerinin karaciğer ve dalağa yerleşmesi ile ekstramedüller hematopoez ve organomegali oluşturur. (Stagno et al., 2016).

KML tedavisinde ilk olarak hidroksiüre ve busulfan gibi hastalığın biyolojik seyrini değiştirmeyen hücre sayısını azaltıcı sitotoksik tedaviler kullanılmıştır (Kantarjian et al., 2000). KML tedavisi, Allojenik Hematopoetik Kök Hücre Nakli (AHKHN) ve rekombinant İnterferon- α (IFN- α) ile devam edip TKİ'leri ile sonlanan göz kamaştırıcı bir gelişim göstermiştir (Pavlu et al., 2011). 1980'li yıllarda IFN ve IFN/ARA-C kombinasyonu uzun süre ilk tedavi seçeneği iken (Talpaz et al., 1986), %50'ye kadar çıkan remisyon oranları ile AHKHN, TKİ'inden önceki dönemde önemli bir tedavi seçeneği olarak yer almıştır (Pavlu et al., 2011). TKİ'lerin kullanıma girmesi ile birlikte nakil sayılarında hızlı bir düşüş olmuş ve AHKHN, ilk tedavi seçeneği olmaktan çıkmıştır (Martin et al., 1988).

2.1.5. Hedefe yönelik tedaviler

Hedefe yönelik tedaviler, kanserin büyümesine, ilerlemesine ve yayılmasına sebep olan spesifik moleküler hedeflere müdahale ederek etki gösterirler. Bu tür tedavi, kanserli hücredeki değişiklikleri hedef alarak normal hücrelere verilen zararı azaltır ve kanser hücrelerinin gelişimini ve yayılımını önler (Singh & Jadhav, 2018). Hedefe yönelik tedavinin iki temel türü (Gerber, 2008), monoklonal antikorlar ve TKİ'leridir. TKİ'leri günümüzde kanser tedavisinde umut olan önemli ajanlardır. Başlangıçta normal dokuda aktif olmaması nedeniyle, hedeflendirilmiş tümör hücrelerini etkileyerek tedavide minimum yan etki ve yüksek etkililiğe sahip olacağı düşünülen TKİ'lerinin, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, iletim bozuklukları, akut koroner sendrom, miyokardiyal hasar, hipertansiyon, arteriyel tromboz ve QT uzaması gibi çeşitli kardiyak yan etkilere neden olabildiği bildirilmiştir.

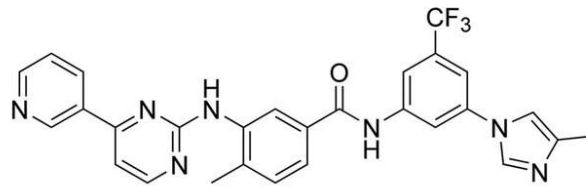
2.1.6. Tirozin kinaz inhibitörleri

TKİ'leri hedefe yönelik tedavi seçeneklerindendir. TKİ selektif olarak lösemik hücre kolonilerinin proliferasyonunu engeller ve normal hücreleri lösemik hücrelerden daha az etkiler. İlk BCR-ABL tirozin kinaz inhibitörü olan imatinib mesilatın 1998'de uygulamaya girmesi ile çok başarılı hematolojik ve sitogenetik yanıt ile birlikte KML'nin yönetimi önemli ölçüde değişmiştir (Deininger, 2005; Goldman & Melo, 2001; Hughes et al., 2003). İmatinib, Ph(+) KML ve akut lenfoblastik lösemi tedavisinde tirozin kinaza yönelik hedeflenmiş selektif bir molekül olarak BCR-ABL otofosforilasyonunun ve substrat fosforilasyonunun inhibisyonunu sağlayarak etkilenen hücrelerin proliferasyonu ve BCR-ABL

onkoproteininin etkilerini bloke ederek etki gösterir (O'Dwyer & Druker, 2000). Yeni tanı KML hastalarında İFN- α /Ara-C kombinasyonu ile imatinib mesilat tedavisinin karşılaştırıldığı IRIS (International Randomised Study of Interferon) çalışmasından sonra imatinib tedavide ilk seçenek olmuştur (O'Brien et al., 2003). İmatinib tedavisi alan hastaların %20-25'inde ilaç direnci sebebiyle alternatif tedaviye ihtiyaç duyulmuştur (Gora-Tybor & Robak, 2008). İmatinibe dirençli hastaların çoğunda, sekonder BCR-ABL mutasyonları vardır. İkinci nesil TKİ nilotinib, sitogenetik yanıt oranlarının %40-60 olarak bildirilmesi sonrasında, dirençli KML hastalarının tedavisine girmiştir (Baccarani et al., 2009). Nilotinib molekülü ilk olarak 2005 yılında Weisberg ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (Weisberg et al., 2006). İmatinib bazlı yeni bir aminoprimidin olan nilotinib, imatinib ile aynı şekilde BCR-ABL sinyalizasyonunu inhibe ederek etki gösterir (Canning et al., 2014). Ancak imatinib ile karşılaştırıldığında BCR-ABL affinitesi 50 kat, hücre kültürü çalışmalarında hücre içi konsantrasyonu ise 7-10 kat daha fazladır (Pinilla-Ibarz & Flinn, 2012). Nilotinib tedaviye dirençli KML hastaları için çok büyük bir umut olarak tedaviye girmiştir.

2.2. NİLOTİNİB

2.2.1. Farmakolojik özellikleri



Şekil 2.3. Nilotinibin kimyasal yapısı (Weisberg et al., 2006)

Kimyasal adı IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) tarafından (4-Metil-N-[3-(4-metil1H-imidazol-1-il)-5-(trifluorometil)fenil]-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]benzamid) olarak belirlenmiştir. Moleküler formülü $C_{28}H_{22}F_3N_7$ 'dir. İmatinibin aminoprimidin türevi olan ikinci nesil kinaz

inhibitörüdür (Weisberg et al., 2005). Günde iki kez oral yoldan 400 mg FDA onaylı dozudur. Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$) 17 saattir. Kanda maksimum konsantrasyona ulaşma süresi (t_{max}) 3 saat ve maksimum konsantrasyonu (C_{max}) 3,6 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Başka bir çalışmada biyoyararlanımı %17-44 bulunmuştur (Xia, Heimbach, He, & Lin, 2012). Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi (tss) 8 gündür. Proteine bağlanma oranı ~%98'dir (Kantarjian et al., 2006). Tanaka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada nilotinibin biyoyararlanımı yüksek yağlı bir yemekle, açlık durumuna kıyasla %82 fazla bulunmuştur. Sitokrom P450 (CYP)3A4 tarafından metabolize olur oksidasyon ve hidroksilasyona uğrar. CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 ve CYP2D6'nın kompetitif inhibitörüdür (Mark Kagan, 2005). Tanaka ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, ketokonazolle eşzamanlı kullanımında 3 kat, midazolamın eşzamanlı kullanımında ise %30'luk serum düzey artışı görülmüştür. Bu nedenle eş zamanlı CYP3A4 inhibitörü alan hastalarda QT aralığının yakından izlenmesi gereklidir. CYP3A4 indükleyicilerinin (deksametazon, rifampin, karbamazepin) eşzamanlı kullanımında ise, serum nilotinib düzeylerinde azalma görülmüştür. Yaş, kilo, cinsiyet ve etnik kökenin nilotinibin farmakokinetik özelliklerini etkilediğine dair sonuç bulunmamıştır (Tanaka et al., 2010).

Nilotinib, Ph (+) KML hastalarında imatinib direncini veya intoleransını aşmak için, daha potent ve daha seçici ikinci nesil BCR-ABL1 inhibitörü olarak geliştirilmiş ve klinik uygulamaya girmiştir (Talpa et al., 2006). Nilotinibin protein kinazlar üzerine etkisi imatinib ile benzerdir ancak ikinci nesil bir TKİ olduğu için yan etki profili çok daha dardır ve daha iyi tolere edilir. Nilotinib ve imatinib benzer şekilde c-KIT, koloni stimüle edici faktör, PDGFR subtipleri üzerine inhibitor etki gösterirler (Manley, Stiefl, et al., 2010). Yeni tanı kronik faz KML hastalarında yapılan ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials of Newly Diagnosed Ph+ CML Patients) çalışmasında ilk seçenek olarak nilotinib ve imatinibin etkinliği karşılaştırılmış, elde edilen sonuçlar sonrası da nilotinib Ağustos 2010'da KML'nin ilk basamak tedavisi için FDA onayı almıştır (Saglio et al., 2010). İmatinib gibi BCR-ABL'nin ATP bağlayıcı bölgesine kompetitif inhibisyonla bağlanarak etki eder, ancak bağlanma affinitesi ve ABL kinaz seçiciliği imatinibden çok üstündür. Nilotinib, BCR-ABL kinaz inhibisyonunu imatinib duyarlı KML hücreleri üzerinde 20- 50 kat, imatinib dirençli KML hücreleri üzerinde ise 3-7 kat daha potent olarak gösterir (Manley, Drueckes, et al., 2010; Weisberg et al., 2005). Tüm bu çalışmalar sonucu görülmüştür ki; nilotinib imatinibe dirençli olan vakalarda

ve yeni tanı vakalarında etkindir. Dolayısı ile bu hastalar için çok güçlü bir tedavi seçeneği olmuştur (Golemovic et al., 2005; Kantarjian et al., 2006). Nilotinibin, in vitro olarak sıçan kardiyomiyositlerinin hücresel canlılığını azalttığı ve 0,66 μ M IC50 ile hERG potasyum akımlarını inhibe ettiği bulunmuştur. Bu konsantrasyon, nilotinib için beklenen Cmax'ın yaklaşık onda biridir ve terapötik sınırların içindedir (Freebern et al., 2007). Nilotinib ile indüklenen QT uzamasının altındaki mekanizma hERG kanallarının inhibisyonudur ve yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir engeldir (Pollard et al., 2008). Nilotinib ile ilişkili potansiyel QT aralığı uzaması ve ani ölüm, dikkatli izlemeyi gerektirir. Özellikle EKG kayıtları tedavinin başlangıcında, yedinci gününde, tedavi boyunca periyodik olarak ve doz ayarlamalarını takiben yapılmalıdır. Elektrolit seviyeleri de tedavi boyunca periyodik olarak izlenmelidir. Nilotinib, hipokalemi, hipomagnezmi veya uzun QT sendromu olan hastalarda kontrendikedir (Xu, Cang, Yang, & Liu, 2009).

Bu kardiyak etkilerinin yanısıra nilotinibin inflamasyon ve oksidan/antioksidan parametreler üzerine de etkinliğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Bir çalışmada, El-Agamy ve arkadaşları, nilotinibin, seramidler üzerindeki uyarıcı etkisine ve ardından TNF- α 'daki azalmaya ikincil olarak, sıçanlarda inflamatuvar sitokinlerde ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunda bir azalmaya neden olduğunu göstermiştir. Nilotinibin sıçanlarda aerosol halindeki lipopolisakkarit ile oluşturulan akut akciğer hasarı üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlayan çalışmada, bronkoalveolar lavaj sıvısı örnekleri ve akciğer dokusunda inflamatuvar hücre sayısı bakılmış ve akciğerlerdeki patolojik değişiklikler incelenmiştir. Akciğer dokularında malondialdehit, süperoksidaz dismutaz ve indirgenmiş glutatyon aktiviteleri, akciğer dokularında inflamatuvar sitokinler, TNF- α , transforming büyüme faktörü- β 1 ekspresyonu ölçülmüştür. Nilotinib ile tedavinin, inflamatuvar hücrelerin birikimini önemli ölçüde azaltarak pulmoner ödemi hafiflettiği gösterilmiştir. Nilotinib ile tedavi edilen sıçanlarda akut akciğer hasarının belirgin bir şekilde azaldığı histopatolojik inceleme ile de desteklenmiştir. Ayrıca, nilotinibin, MDA düzeyinde azalma, SOD ve GSH aktivitelerinde artış, inflamatuvar sitokinler TNF- α , transforming büyüme faktörü- β 1 seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. Bu etki, nilotinibin inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve dolayısıyla ROS oluşumunu önleme ve sitokin etkilerini düzenleme yeteneğine bağlanmıştır (El-Agamy, 2011). Diğer bir çalışmada 40 mg/kg nilotinib ön tedavisi alan grupla ön

tedavisiz sadece doksorubisin alan grup karşılaştırıldığında, kalp dokusundaki birikimlerin önemli ölçüde azaldığını, biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlar incelendiğinde ise nilotinibin doksorubisin uygulamasının neden olduğu kardiyotoksisiteyi azalttığını göstermiştir (Zhou et al., 2013). Başka bir çalışmada nilotinib, ROS oluşumunu 3µM (1,4 kat) ve 10µM'de (4,6 kat) artırmış, bu veriler de yüksek ROS üretiminin, apoptotik kaskadın aktivasyonunda ve nilotinibin oksidasyonla ilişkili hücre ölümünde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Doherty et al., 2013). İndometazin ile oluşturulan sıçan enterokolit modelinde, nilotinib, makroskopik ve mikroskopik patolojik skorlar üzerinde olumlu bir etki göstermiş ve önemli ölçüde mukozal iyileşme sağlamıştır. Ancak kilo kaybı ve TNF-α düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir (Ataca et al., 2013). Başka bir çalışmada, nilotinibin sıçanlarda sisplatin kaynaklı böbrek ve karaciğer hasarı üzerindeki etkisi değerlendirilmiş. Sonuçlar nilotinibin oksidatif stresle mücadele, inflamasyonu ve anti-apoptozu azaltma yoluyla organ hasarında koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir (Ateyya et al., 2017).

2.2.2 Yan etkileri

Hedefe yönelik tedavilerin geleneksel kemoteraplere göre daha güvenli olması bekleniyordu ancak zamanla yan etkiler görülmeye başlanmıştır (Lucia Setteyova, 2016.). Nilotinib, yan etki profili açısından iyi tolere edilebilen bir ajandır. En sık görülen yan etkileri; trombositopeni (%20-33), nötropeni (%13-31), bilirubin yüksekliği (%7) ve serum lipaz yüksekliği (%5-15), döküntü, kaşıntı, baş ağrısı, bulantı ve yorgunluktur.

Nilotinibin kardiyovasküler yan etkileri nadirdir ancak QT aralığındaki uzamaya bağlı ölümcül ventriküler aritmiler, AKÖ, kalp yetmezliği, iskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi çok ciddi sonuçlara yol açması nedeniyle önemlidir (Caldemeyer, Dugan, Edwards, & Akard, 2016; Damrongwatanasuk & Fradley, 2017). QT aralığı uzatma riski, yüksek dozlarda daha fazladır, ayrıca özellikle kanser hastaları gibi çoklu ve uzun süreli ilaç kullanmak zorunda olan hasta gruplarında QT aralığı uzatma potansiyeline sahip diğer ilaçlarla eşzamanlı alınabileceği düşünüldüğünde daha da önemli hale gelmektedir (Ghatalia et al., 2015). Nilotinib AKÖ ve TdP oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Nilotinib ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde ani kardiyak ölüm bildirilmiştir ve öncesinde belgelenmiş QT uzaması veya ventriküler aritmi olmamasına rağmen QT uzaması

için kara kutu uyarısı almıştır (Fradley & Moslehi, 2015; Tam et al., 2008). Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği'nin 2012 yılında Annals of Oncology'de yayınlanan Klinik Uygulama Kılavuzu görüşüne göre, olası kardiyotoksisiteye sahip antikanser tedavi yapılack ise EKG kayıtları başlangıçta, tedavinin yedinci gününde, tedavi boyunca periyodik olarak ve doz ayarlamalarını takiben yapılmalıdır.

Nilotinib ile ilişkili kardiyotoksisite ilacın çeşitli kardiyak iyon kanalları üzerindeki etkilerinden kaynaklanabilmektedir. Bir ya da daha fazla dışarı doğru potasyum akımının ve hERG kanalının bloke edilmesi ilacın QT aralığını uzatmasında öne sürülen mekanizmalardır. hERG potasyum kanalları kalbin normal elektriksel aktivitesinin sürdürülmesi için gerekli kanallardır. Kalpte aksiyon potansiyelinin 2-3. fazları sırasında ana ventriküler repolarize edici akım olan potasyum akımını (IKr) ileten hERG kanalının alt birimini inhibe ederek QT aralığını uzatır (Nachimuthu et al., 2012; Vandenberg et al., 2012).

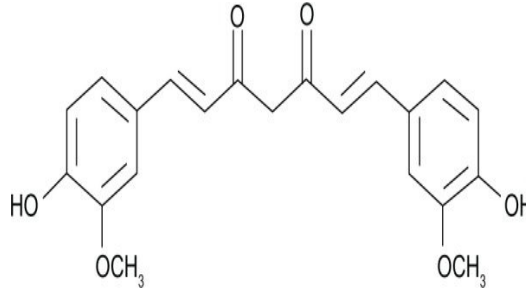
Kanser hastalarının çok sayıda risk faktörüne (uzun süre çoklu ilaç alımı ve çoklu komorbidite gibi) sahip olması bu grubu özellikle QT uzamasına meyilli hale getirir. Bu yatkınlığı ve proaritmik potansiyeli artırabilecek faktörlerin belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Kanser hastalarında gerçek TdP insidansı bilinmemektedir. Altta yatan patofizyolojik mekanizmaların (kanalopatiler ve interstisyel anormallikler) üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Hedefe yönelik ilaçlar ciddi advers olay risklerine sahip olsa da onkoloji ortamında tedavinin klinik faydası bu etkilerden daha ağır basabilir. QT aralığı uzatma potansiyeli olan kanser ilacı kullanan hastalarda ilaçların TdP gibi ölümcül seyredabilen ventriküler aritmilere zemin hazırlayabileceği akılda tutulmalıdır. Hastalar kullanılan kemoterapötiklerin ve gıda desteklerinin yan etkileri açısından bilgilendirilmelidir. Hedefe yönelik tedavinin TdP dahil yaşamı tehdit eden aritmilerin gelişimi üzerindeki etkisi muhtemelen genel olarak kabul edilenden daha karmaşıktır.

2.3. KURKUMİN

Kurkumin, Güney Asya kökenli *Curcuma longa L.*'nin rizomlarından elde edilen sarı-turuncu renkli, antiinflamatuvar ve antikanser özelliklere sahip doğal polifenolik bir bileşiktir. İlk olarak Vogel, ardından sırasıyla Milobedeska ve arkadaşları, Lampe ve arkadaşları tarafından ekstrakte edilip, yapısı aydınlatılmış ve sentezlenmiştir (S. C. Gupta et al., 2012; Kotha & Luthria, 2019).

2.3.1. Farmakolojik özellikleri

Kimyasal adı IUPAC tarafından (1,7-bis(4-hydroxy3-methoxy-phenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione olarak belirlenmiştir (Duvoix et al., 2005).



Şekil 2.4. Kurkuminin kimyasal yapısı (Den Hartogh, Gabriel, & Tsiani, 2020; Farazuddin et al., 2014)

Kurkumin (%77), demetoksikurkumin (%17) ve bis-demetoksikurkumin (%3) başta olmak üzere sayısız kurkuminoid içerir. Kurkumin, β pozisyonunda bağlanmış 2 keton grubu antioksidan etkisinde rol oynar (Pan, Huang, & Lin, 1999). Kurkumin, pH 3-7 aralığında iken H^+ donörüdür. Ancak, pH 8'in üzerinde iken elektron donörü gibi hareket eder ki bu fenolik antioksidanların çöpçü aktivitesi için tipik bir mekanizmadır (Sharma, Gescher, & Steward, 2005). Farelere oral yoldan 1 g/kg kurkumin uygulanan çalışmada t_{max} 60 dakika, maksimum konsantrasyon 0.22 $\mu g/ml$ 'a ulaştığı, 6 saat içerisinde ise 5 ng/ml değerinin altına düştüğü bildirilmiştir. Sıçanlarda 500 mg/kg oral dozda kurkuminin farmakokinetik özelliklerini belirlemek üzere yapılan çalışmada $t_{1/2}$ 'si 44.5 ± 7.5 dk olarak belirlenmiştir (Pan et al., 1999). Başka bir çalışmada $t_{1/2}$ 'si 25 ± 9 dk, t_{max} 26.0 ± 5 dk'dır (P. Wang, Li, Lin, Luo, & Luo, 2021). Kurkumin, lipofiliktir, bu nedenle suda çözünmez, ancak etanol, dimetilsülfoksit ve aseton gibi organik çözücüler içinde kolayca çözünür (Aggarwal et al., 2003). Çalışmalar açısından oral kullanım sonrası düşük biyoyararlanımı ve hızlı eliminasyonu en önemli sorundur. Günlük 3600-8000 mg dozuna kadar iyi tolere edilir ve ciddi bir toksisite görülmemiştir (Hsu & Cheng, 2007). Kurkumin, glukronidasyon ve sülfasyon yolu ile metabolize edilen, büyük oranda gayta ile atılan, biyoyararlanımı düşük ve yarı ömrü oldukça kısa olan bir bileşiktir (Ravindranath & Chandrasekhara, 1981).

Kurkumin, transkripsiyon faktörleri, büyüme faktörleri, reseptörler, sitokinler ve enzimler dahil olmak üzere çok sayıda moleküler hedefin aracılık ettiği

güçlü antioksidan, anti-inflamatuvar, antiviral, antibakteriyel, antifungal ve anti-tümör özellikleri ile etkinlik gösterir (Aggarwal et al., 2003). Kurkuminin kardiyovasküler koruyucu etkileri kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Adriyaminin kaynaklı kardiyotoksisiteyi hafiflettiği, diyabetik kardiyovasküler komplikasyonları önlediği, aterosklerotik değişikliklerin oluşumunu azalttığı, miyokard enfarktüsünün patolojik değişikliklerinin şiddetini azalttığı, kalp hipertrofisi ve kalp yetmezliği gelişimini iyileştirdiğini gösteren çalışmalar yapılmıştır (Nirmala & Puvanakrishnan, 1996; Venkatesan, 1998).

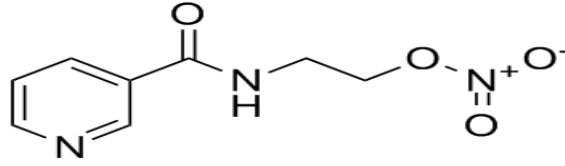
Kurkumin hERG K kanallarını inhibe ederek, kardiyak miyositlerde repolarizasyon uzamasına bu da QT aralığının uzamasına neden olur. Bu da KATP kanal inhibisyonu ile UQTS oluşturan diğer ajanlar gibi Tdp gibi ölümcül ventriküler aritmilere neden olur (Vandenberg et al., 2012). hERG, kardiyak repolarizasyondan sorumlu olan gecikmeli doğrultucu K^+ kanalının por oluşturan alt birimini kodlar. hERG K kanalları, anti-aritmik ajanlar için terapötik hedef olarak kabul edilirken başka pek çok ajan için ise kardiyak toksisiteden sorumlu hedef olarak kabul edilir (Vandenberg et al., 2012).

Kanser tedavisi alan hastalar çok sayıda risk faktörüne ve komorbiditelere sahip olduklarından dolayı özellikle UQTS ve aritmiye eğilimli olabilirler. Kanser tedavisi alan hastalardaki gerçek TdP insidansı bilinmemektedir. UQTS'ye yol açan hedefe yönelik ilaçlar ciddi advers olay risklerine sahip olsa da onkoloji ortamında tedavinin klinik faydası bu etkilerden daha ağır bastığı için kullanılmaya devam edilmektedir. QT uzatma potansiyeli olan kanser ilacı alan hastalarda ilaçların TdP gibi ölümcül seyredebilen ventriküler aritmilere zemin hazırlayabileceği akılda tutulmalıdır. Bu ihtimal daha fazla UQTS çalışmaları yapılmasını, farkındalığın artırılması için bilgilendirme, eğitim vb. yapılmasını gerekli kılmaktadır. Moleküler düzeyde kanalopatiler açısından çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca özellikle kanser hastaları kullandıkları kemoterapötik ilaçların ve gıda desteklerinin yan etkileri açısından bilgilendirilmelidir. Kurkumin gibi gıda desteği olarak reçetesiz ulaşılabilen ajanlar QT aralığı uzatma ve aritmi oluşturma potansiyeli açısından özellikle sinerjistik etkiler açısından ciddi risk taşıyabilmesi nedeniyle daha yakın takibi yapılmalıdır. Akılcı ilaç kullanımı, polifarmasi yönetimi kanser hastalarında unutulmamalıdır.

2.4. NİKORANDİL

2.4.1. Farmakolojik özellikleri:

Nikorandil, kimyasal yapısı nikotinamid ve organik nitrat kombinasyonundan [N-(2-hidroksietil) -nikotinamid nitrat] oluşan bir moleküldür. Kimyasal formülü C₈H₉N₃O₄ (Wei et al., 2016).



Şekil 2.5. Nikorandilin kimyasal yapısı (Wei et al., 2016)

Sistemik biyoyararlanımı oral yolla alındığında %75-80'dir. Sistemik biyoyararlanım üzerine besinlerin etkisi yoktur. Maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi t_{max} 30-60 dk'dır. Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süresi yaklaşık 4-5 gündür. Nikorandil lineer farmakokinetik (5-40 mg dozlarında) özellik göstermektedir (Tarkin & Kaski, 2016). Hızlı elimine edilir, t_{max}'ı 52 dk. civarındadır. Düşük konsantrasyonlarda 24 saate kadar plazmada bulunabilmektedir ve 8. saatte kararlı durum konsantrasyonunun %4'üne düşmektedir (Frampton, Buckley, & Fitton, 1992). Albümin ve diğer serum proteinlerine zayıf olarak bağlanır, %75'inden fazlası serbest formda bulunur. Biyoyararlanımının %75'in üzerinde olmasının da işaret ettiği gibi, karaciğerde ilk geçiş eliminasyonuna uğramamaktadır. Yan zincirin degradasyonu ile nikotinamid, denitrasyon ile de karaciğerde N-(2-hidroksietil)-nikotinamid oluşur (Frampton et al., 1992; Goldschmidt, Landzberg, & Frishman, 1996). Farmakokinetik özellikleri yaş, kronik karaciğer ve böbrek hastalıklarından etkilenmez. Tek doz 20 mg oral ya da 5 mg i.v uygulama sonrası dağılım hacmi 1-1.4 /kg bulunmuştur (Frampton et al., 1992; Frydman et al., 1989) Mikrozomal enzim inhibitörü veya indükleyicisi ile birlikte uygulandığında farmakokinetik özellikleri değişmemektedir (Goldschmidt et al., 1996; Tarkin & Kaski, 2016). Nikorandilin terapötik dozu ise günde iki kez 10-20 mg'dır. Nikorandil için tolerans bildirilmemiştir. Büyük oranda karaciğerde

metabolize olduğundan renal atılım miktarı düşüktür. %20'den azı idrarla atılmaktadır. Total klirens yaklaşık 12 mL/dk/k'dır.

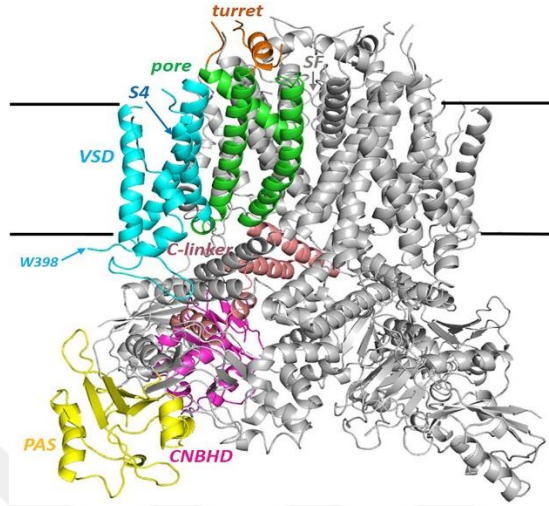
Bir nikotinamid türevi olan nikorandil, anjina pektorisli hastaların tedavisi için onaylanmış bir nitrik oksit (NO) donörüdür (Dutra et al., 2013). Vazodilatör etkilerinin yanısıra KATP kanal açıcıdır. Nikorandil, oksijen ihtiyacını artırmadan iskemik bölgeye miyokardiyal oksijen beslemesinde artışı sağlayan güçlü bir koroner vazodilatör aktiviteye sahiptir. Nikorandil, kardiyoprotektif etkisini AP'ini ve hiperpolarizasyonu kısaltıcı etkileriyle göstermektedir (Das & Sarkar, 2005; Tarkin & Kaski, 2016). NO, nitratlara benzer şekilde damar düz kas hücrelerinde guanilil siklazı aktive eder siklik guanozin monofosfat (cGMP)'ı artırır, koroner ve periferik vazodilatasyona neden olur. K kanalları üzerindeki etkisiyle K⁺ çıkışına damar düz kas hücre hiperpolarizasyonuna sebep olarak koronerlerde ve periferik arteriyollerde vazodilatasyonu meydana getirir. Nikorandil, seçici bir koroner vazodilatördür ve şu anda klinik kullanımda olan antianjinal ilaçların hiçbir kategorisine yerleştirilemez (Uvelin et al., 2017). Nikorandilin kalp koruyucu diğer hemodinamik etkileri, kalbin ön ve ard yükünde, koroner kan akımında artma ile arteriyel damar direncinde azalmadır.

Nikorandil aynı zamanda antioksidan etkiye de sahiptir. Bu etkisini; ksantin oksidaz aktivitesini azaltarak ve süperoksid dismutaz (SOD) aktivitesini artırarak gerçekleştirmektedir (Afzal et al., 2016). İn-vitro çalışmalarda nötrofil düzenleyici ve serbest radikal türevi oluşumunu azaltıcı etkilerinin olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca iskemik hasara karşı kalpte koruyucu etkisi bildirilmiştir (Jiang et al., 2021; Nishikawa et al., 2006; Wu et al., 2015). Nikorandil, antioksidan etkisi olması nedeniyle QT aralığı ve aksiyon potansiyeli sürelerini kısalttığı, ventriküler aritmileri önleyebildiği ve repolarizasyon anormalliklerini düzeltebildiği bildirilmiştir. Hipokalemi ile oluşturulmuş UQTS modellerinde; antiaritmik etkileri gösterilmiştir (Abdel-Raheem et al., 2013; Biermann et al., 2011; Huang, 2017).

Nikorandilin antiaritmik etkisine hem in-vivo hem de in-vitro çalışmalarda spontan ve tetiklenmiş aktiviteyi ortadan kaldırmasının katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Nikorandilin köpek kalbinde dijitalle oluşturulmuş aritmi modelinde ise akut ve direkt antiaritmik etki göstermediği bildirilmiştir (Wei et al., 2016). Nikorandilin bu etkilerini izole kalp çalışmalarında hERG akımını etkilemeden gerçekleştirdiği bildirilmiştir (Lu et al., 2008). Koroner mikroemboli sıçan

modelinde nikorandilin kardiyomiyositleri miyokard hasarından önemli ölçüde koruduğu, koroner mikroembolilerin neden olduğu miyokard inflamasyonunu azalttığı ve kalp fonksiyonunu iyileştirdiği gösterilmiştir (Su et al., 2018).

2.5. ATP Bağımlı Potasyum Kanalları



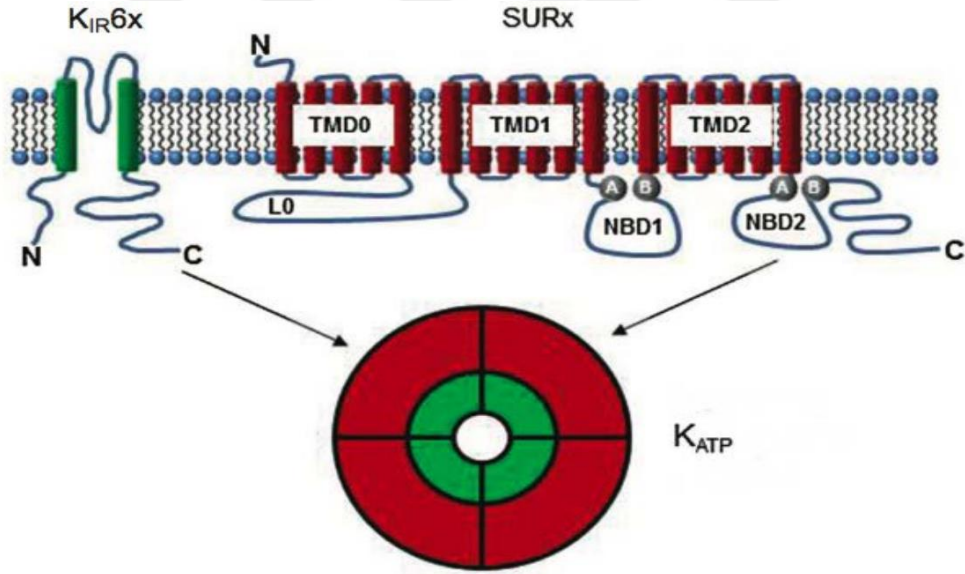
Şekil 2.6. Herg K kanalı elektron mikroskop görüntüsü (Butler, Helliwell, Zhang, Hancox, & Dempsey, 2019)

Protein yapısında olan iyon kanalları hücre membranlarında bulunur ve hücreye iyon giriş çıkışlarını kontrol ederek hücre fonksiyonlarını düzenlerler. İyon kanalları Na^+ , K^+ , Ca^{+2} veya Cl iyonları için seçici gözenekler oluşturan proteinlerdir (Tristani-Firouzi, Chen, Mitcheson, & Sanguinetti, 2001). Hücrelerdeki aksiyon potansiyelinin oluşmasında potasyum akımları önemli yer tutmaktadırlar. Kalp dokusu fonksiyonlarında rol oynayan potasyum kanalları daha çok ATP bağımlı potasyum kanalları (KATP)'dır. Potasyumun hücre dışına çıkabilmesi ile mebran hiperpolarize olmakta ve repolarizasyonu oluşturmaktadır (Tinker et al., 2018). KATP kanalları, içe doğrultucu potasyum kanallarının bir üyesidir. İsminden de anlaşılacağı gibi ATP seviyesinde azalma veya ADP seviyesinde artış durumlarında açılırlar (Coetzee, 1992).

Vücutta yaygın olarak bulunan KATP kanalları ilk olarak kalp dokusunda tanımlanmış, arkasından nöronlar, pankreas β hücreleri, düz kas, iskelet kası, hipofiz, epitel ve böbrek hücrelerinde de gösterilmiştir. Transmitter salınımı, insülin sekresyonu ve vasküler tonusun sağlanması gibi pekçok fizyolojik olayda da görev almaktadırlar (Mannhold, 2004; Tinker et al., 2018). KATP kanalı, QT aralığını etkin bir şekilde kontrol ederek kardiyak aksiyon potansiyeli repolarizasyonunda temel bir

rol oynar. KCNH2 geni, hızlı gecikmeli doğrultucu K akımına (IKr) aracılık eden ATP duyarlı bir potasyum kanal proteini olan hERG'yi kodlar (Sanguinetti ve Tristani-Firouzi, 2006; Vandenberg ve diğerleri, 2012). hERG, gecikmiş doğrultucu K kanalının hızlı bileşeni Kv11.1'in gözenek oluşturunca alt birimini kodlar. Bu kanallar IKr, hERG veya Kv11.1 olarak adlandırılır. (Smith, Baukrowitz, & Yellen, 1996).

KATP kanalları yapıca KIR6x (6.1 veya 6.2) ve sülfonilüre reseptörü (SURx) (1,2A,2B) alt birimlerine sahip hetero-oktamerik internal membran proteinleridir. KIR6x alt birimi tetramerik yapıdadır ve her alt 22 birim hücre içinde N ve C terminali ve H5 bölgesine (K⁺selektif) sahip iki transmembranel bölümden oluşmaktadır. SUR ise üç bölümden oluşan 17 transmembranal segmente sahiptir. SUR aynı zamanda KATP kanalı üzerinden etki gösteren ilaçların farmakolojik hedef bölgesidir (Tinker et al., 2018). KIR ve SUR altbirimlerinin izoformları vücutta farklı farmakolojik ve nükleotid duyarlılığına sahip KATP kanallarını oluşturmak üzere kombine olmuştur (Mannhold, 2004) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. KATP kanalı moleküler yapısı(Tinker, Aziz, & Thomas, 2014)

KATP kanal aktivatörü (açıcı) veya inhibitörü (blokör) birçok bileşik bulunmaktadır; bunlar KATP kanal açıcıları (nikorandil, minoksidil, pinasidil, kromakalim, levkromakalim, rimakalim, diazoksit, HMR 1098 vb.) veya inhibitörleri/blokörleri (klorpropamid, tolbutamid, glibenklamid, nilotinib vb.) olarak adlandırılmaktadır (Hibino et al., 2010). Bunların yanı sıra kurkumin de KATP kanallarını inhibe ederek etki gösterir. Nikorandil gibi KATP kanal açıcıları,

kardiyoprotektif, bronkodilatör, mesane gevşetici, adacık hücre koruyucu, antiepileptik, saç büyümesini destekleyici etkileri nedeniyle klinik olarak ümit vadetmektedir (Jahangir & Terzic, 2005).

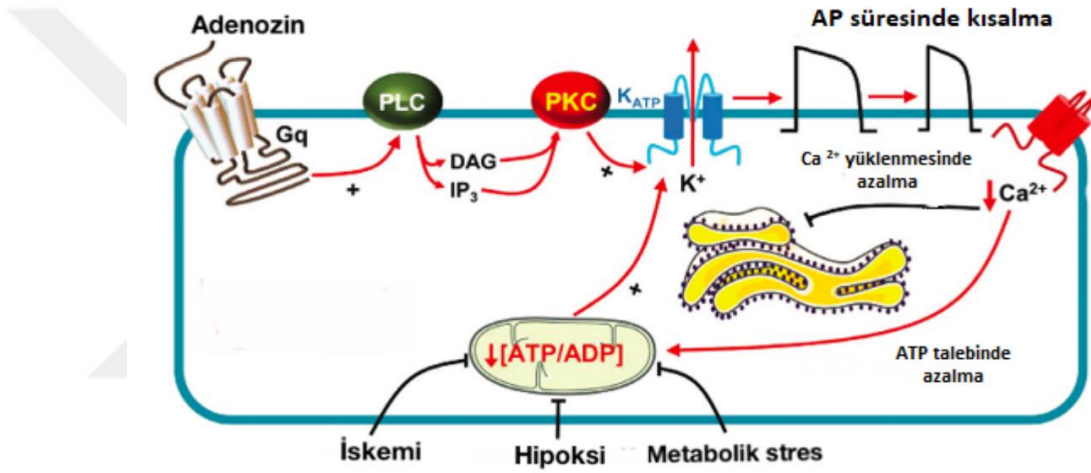
hERG kanallarına tarihsel olarak bakarsak; bu kanalları kodlayan genin aile adı "ether-á-go-go", 1969'da Kaplan ve Trout tarafından eter anestezisi altında mutant sineklerin bacaklarının sallanma görüntüsünü o dönemin go-go dansçılarına benzetip mizahi bir gönderme olarak tasarlanmıştır. Yapılan çalışmalar, kardiyak miyositlerde gecikmiş doğrultucu K^+ akımının kinetik olarak farklı iki bileşeni olduğunu göstermiştir. Bu bileşenlere hızlı gecikmeli doğrultucu (IKr) ve yavaş gecikmeli doğrultucu (IKs) adı verilmiştir. IKr kanalları geniş bir doku yelpazesinde ifade edilmekte, ancak fizyolojik işlevleri en iyi kalp hücrelerinde karakterize edilmiştir (Smith et al., 1996; Vandenberg et al., 2012). Endojen hERG kanalı kalpte önemli bir antiaritmik rol oynamaktadır. Faz3 repolarizasyon sırasında herhangi bir sahte depolarizasyon kuvvetine karşı koyan büyük bir repolarizasyon akımı oluşturur. İçeride doğru doğrultucu bir kanal, elektrokimyasal itici kuvvetler için dışarı doğru akımdan daha fazla içeride doğru akım geçiren bir kanaldır, buna karşılık dışarı doğru doğrultucu kanal ise, içeride doğru akımdan daha fazla dışarı doğru akım geçirir. Aksiyon potansiyelinin sonlarında hiperpolarize olan hücreyi normal dinlenme potansiyeline getirmek için hücre içine K^+ taşıyan (içeride doğrultucu K^+ kanalları) Kir kanalları, repolarizasyonu hızlandırarak AP'ni tekrarlanabilir bir süreç haline getirir (Butt & Kalsi, 2006; Smith et al., 1996). Kalp dokusundaki KATP kanalları, sarkolemmal KATP (surface-KATP veya sarc-KATP) kanalı ve mitokondriyal KATP (mito-KATP) kanalı olarak iki tip olarak tanımlanmıştır. Bu kanallardan mitokondriyal yerleşimli olan kanallar genellikle iskemik hasara karşı korumada rol oynarken; sarkolemmal yerleşimli olan kanallar ise hiperpolarizasyona katkı sağlarlar (Hibino et al., 2010).

Tablo 2. 2. KATP kanal açıcı ve inhibitörlerinden bazıları

(Ardehali & O'Rourke, 2005; Hibino et al., 2010; Tinker et al., 2018).

KATP kanal açıcılar			
İlaç adı	Kimyasal sınıf	Kanal tipi	Dğer ilaçlar
Pinasidil	Siyanoguanidin	Mito-KATP Sarc-KATP Düz kas KATP	P-1075, PNU-99963
Kromakalim	Benzopiran	Düz kas KATP Mito-KATP Sarc-KATP	Levkromakalim, bimakalim, rilmakalim
Nikorandil	Piridil nitrat	Mito-KATP	KRN-2391
Minoksidil	Pirimidin sülfat	Mito-KATP Sarc-KATP	LP-805
Aprikalim	Karbotiamid	Mito-KATP	MCC-134
KATP kanal inhibitörleri			
İlaç adı	Kimyasal sınıf	Kanal tipi	Dğer ilaçlar
Talbutamid	Sülonilüre	Pankreatik -KATP	Klorpropamid Tolazamid
Glibenklamid	Sülonilüre	Mito-KATP Sarc-KATP Düz kas- KATP Pankreatik -KATP	Glipizid, Glimepirid
Meglitinid	Benzoik asit türevi	Pankreatik -KATP	Repaglinit, Nateglinid

Kardiyak KATP kanalları fizyolojik koşullar altında hücre içi ATP düzeyi yüksek olduğu için inaktif haldedir. Hipoksi, iş yükü artışı ve iskemi gibi durumlarda kanallar açılmakta ve koruyucu etkilerini göstermektedirler (Hibino et al., 2010; Jahangir & Terzic, 2005). Kalpte ana koruyucu mekanizma KATP kanallarının açılmasıdır; çünkü K^+ geçişindeki artış dinlenme potansiyelini stabilize etmekte, aşırı Ca^{+2} yüklenmesini önlemekte ve hücre içi enerji depolarının korunmasını sağlamaktadır (Hibino et al., 2010; Tinker et al., 2018) (Şelil 2.8.). Kalp dokusunda baskın olan KIR6.2 kanalı olmayan farelerde yapılan çalışma sonucunda, akut miyokardiyal iskemide S-T yükselmesinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (Gumina et al., 2003; Suzuki et al., 2002).



Şekil 2.8. Kalp hücrelerinde KATP kanallarının koruyucu etki mekanizması

PKC=Protein kinaz C, PLC=Fosfolipaz C, IP3=İnositol trifosfat, DAG=Diyaçil gliserol, ADP=Adenozin difosfat, ATP=Adenozin trifosfat (Tinker et al., 2014).

KATP kanallarının aritmideki rolü ajana bağlı olmak üzere değişkenlik göstermektedir. Şöyle ki, metabolik bozukluklar nedeniyle kanalların açılması koruyucu iken, aktivasyon aynı zamanda erken repolarizasyonu tetikleyerek QT aralığını ve yanıtsız periyodu kısaltmakta böylece kalp re-entry aritmilerine yatkın hale gelmektedir. Örneğin nikorandil ile yapılan klinik çalışmalarda artmış aritmi riski tespit edilmemiştir (Tinker et al., 2018; H. Q. Yang, Subbotina, Ramasamy, & Coetzee, 2016).

Miyokard infarktüsü ve konjestif kalp yetmezliği AP süresinde ve kanal aktivatörü ajanlara karşı sensitivitede artışa neden olmaktadır (Fedorov et al., 2011).

Sıçan miyokardında yapılan bir çalışmada kalp yetmezliği durumunda, anjiotensin II ve TNF- α ekspresyonu, KIR6.2 ile negatif, KIR6.1 ile pozitif korele olarak saptanmıştır (Flagg & Nichols, 2011). Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği ve hipertrofiye duyarlılığı artıran bazı mutasyonlar rapor edilmiştir. Örneğin yetmezlik hastalarının beşte birinde KIR6.2'de E23K polimorfizmi olduğu gösterilmiştir. Hipertansif hayvan modeli çalışmalarında ise damar tonusu üzerine KATP kanallarının etkilerine dair sonuçlar mevcuttur. (Tajada, Cıdad, Moreno-Dominguez, Perez-Garcia, & Lopez-Lopez, 2012). Koroner damarlarda aşırı kontraktilite görülen SUR ve KIR6.1 alt birimlerine sahip olmayan farelerin koroner arter spazmı nedenli AKÖ riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (Tinker et al., 2014).

2.6. Radyotelemetri Sistemi

Telemetry = Tele + metri

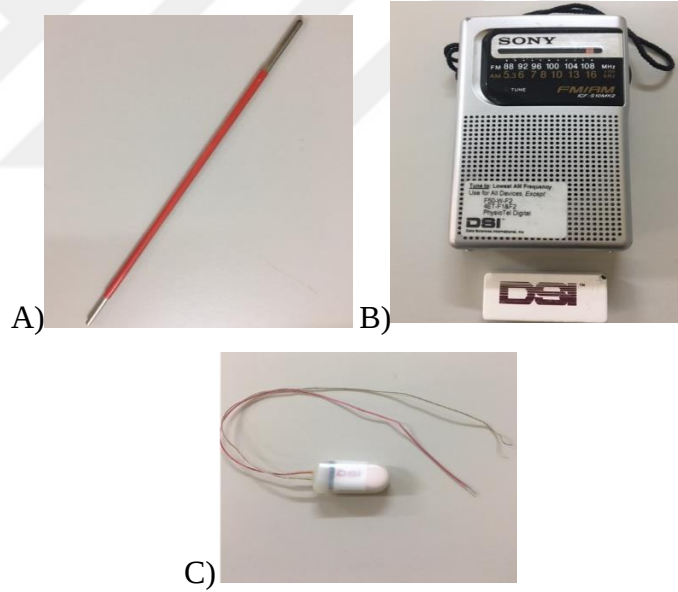
Uzaktan ölçüm = Uzak + ölçüm

Biyolojik parametrelerin radyo dalgaları yardımı ile uzaktan ölçülebilmesine olanak sağlar. Deneysel çalışmalar gerçekleştirirken ciddi tutarsızlıklara yol açabilecek ve yöntemin tekrarlanabilirliğini etkileyebilecek, ölçümlerden önce veya ölçüm sırasında hayvanların dokunma stresi ve diğer dış stres faktörlerinin müdahalesi olmadan çeşitli fizyolojik parametrelerin ölçülebilmesi önemli bir konudur. Radyotelemetrik sistem fizyolojik koşulları gerçeğe en yakın olarak taklit edebildiği için, bilinçli, kısıtlanmamış hayvanlardan bu sistem aracılığıyla veri elde edilmesi gerekliliği genel olarak kabul gören bir yaklaşımdır (Bohus, 1974; Nyakas et al., 1990). Yöntemin esası, biyolojik bir parametreye duyarlı alıcıdan gelen sinyalin şiddetiyle, radyo dalgası yayan bir vericinin frekansının kontrol edilmesine dayanır. Bu iki fonksiyonlu vericinin frekansındaki değişiklikler kaydedilerek, biyolojik parametre ölçülmüş olur. Biyolojik parametrelerin fizyolojik ortamlarda ölçülebilmesi, zamana bağlı kısıtlılıklar olmadan sürekli ve eş zamanlı olarak kayıt yapılabilmesi, dokunmaya veya hareket kısıtlılığına bağlı stresin veya genel anestezi nedeniyle fizyolojik cevabın baskılanma sorunu olmaması, deney için gerekli hayvan sayısını azaltması (Dogan et al., 2000; Stohr, 1988), birden fazla biyolojik parametrenin eş zamanlı kaydına olanak vermesi (EKG, kan basıncı, vücut sıcaklığı gibi) sistemin avantajlarıdır. Kayıt için izolasyon gerektirmesi ve araştırmacıya sağladığı rahatlığın bazı takip parametrelerini gözden kaçırılabilme olasılığı ise

dezavantajlarını oluşturur (In Vivo Pharmacology Training, 2002). Deneklerin izolasyon stresine adapte edilmeleri ve transparan kafeslerde barındırılmaları gerekmektedir. EKG, kalp ritmi, kan basıncı, renal arter basıncı, uyku, deneysel epilepsi, kronik toksisite ve termoregülasyon deneyleri radyotelemetrinin kullanım alanlarından bazılarıdır.

2.6.1. Radyotelemetrik sistemin bileşenleri

1. Transmitter (verici): Bir biyopotansiyel (EKG, EEG veya EMG), kan basıncı veya sıcaklık ölçebilen bölümdür. Deneğe cerrahi olarak yerleştirilmektedir. Bir verici ile farklı parametreler ölçülebilmektedir. Transmitter ağırlığı, deney hayvanı ağırlığının %5'inden az olmalıdır. Mıknatıs ile açılıp kapanabilen pil ile çalışır. Vericilerin yerleştirilmesi işlemi genel anestezi altında, steril koşullarda yapılmalıdır. Cerrahi işlemin detayları gereç ve yöntem bölümünde anlatılmıştır (Sgoifo et al., 1996) (Şekil 2.9.).



Şekil 2.9 Radyotelemetrik sistemin bileşenleri

A) Kılavuz boru, B) radyo, C) verici

2. Alıcılar: Vericiden gelen sinyali algılayabilen antenlerdir. Tek bir vericiden gelen sinyali algılayabilirler (Şekil 2.10.).



Şekil 2.10. Alıcı

A) Kafes yerleşimi ve B) Alıcılar

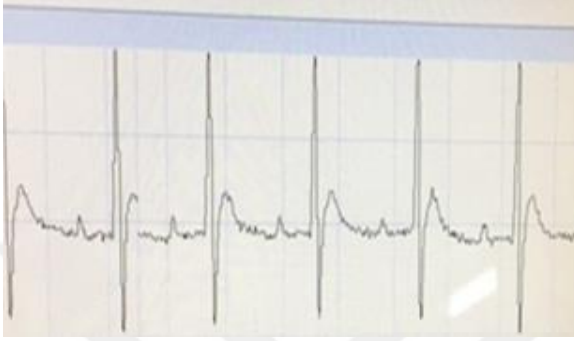
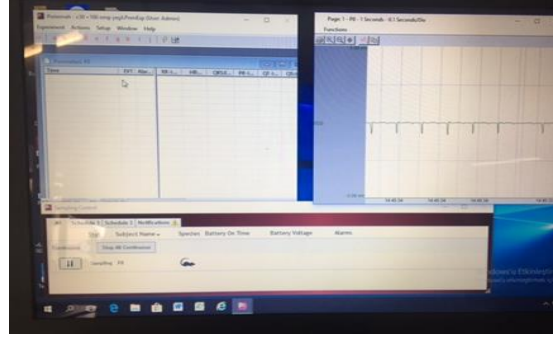
3. **Veri toplayıcı ve matriks:** Alıcılardan gelen sinyali kablo yardımıyla toplayıp bilgisayara ileten bölümdür. Bir veri toplayıcı 4 alıcıdan gelen sinyali toplayabilir (Şekil 2.11.).



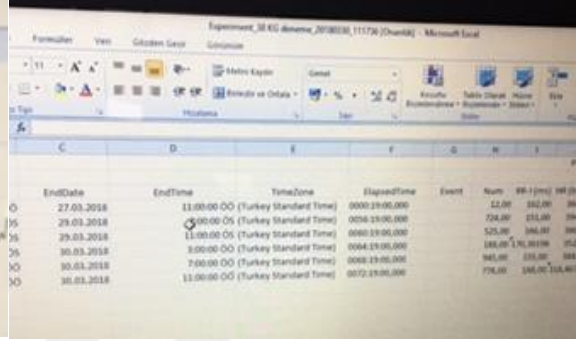
Şekil 2.11. Matriks

4. **Arayüz kartı ve bilgisayar:** Toplanan verilerin kaydı, gösterimi ve analizi için gereklidir. Bunlara göre istenilen bir bilgisayar konfigürasyonu seçilebilir (Şekil 2.12.).

A)



B)



C)

Şekil 2.12. Kayıt görüntüleri

A) Arayüz, B) EKG trasesi, C) Excel dökümü

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

72 adet 6-8 haftalık 200-250 g ağırlığında erkek Sprague-Dawley sıçan kullanılmıştır.

3.1.1. Barınma koşulları ve etik

10.12.2018 tarihli 681-1 karar numaralı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi (ESOGÜ) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınarak ESOĞÜ TİCAM (Deneyisel Cerrahi ve Araştırma Hayvan Üretim ve Bakım Merkezi)'dan temin edilmiştir ve araştırma süresince ESOĞÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda sıcaklık (20-22°C) ve (nem %50-55) kontrolü olan, 12 saat aydınlık/karanlık periyotlarına ayarlı hayvan odasında, pelet yem ve suya serbest erişimleri olacak şekilde barındırılmışlardır. Sıçanlar tartılıp kalıcı bir boya kalem ile işaretlenip randomize olarak ayrılmıştır. Cerrahi sonrası iyileşme periyodu boyunca tekli daha sonra tedaviler sırasında her kafeste 4 adet olacak şekilde barındırılmıştır. Sıçanlar bir hafta süre ile hayvan laboratuvarında bu şartlar altında adaptasyon için tutulmuştur. Deney öncesi 12 saat aç bırakılmış ve sadece su içmelerine izin verilmiştir.

3.1.2. Cerrahi hazırlık ve transmitter (verici) yerleştirilmesi

Cerrahiden bir hafta önce ve iki hafta sonra içme sularına vitamin C (1g/L Fluka GmbH Buchs, Switzerland) katılmıştır. Cerrahi işlem öncesi tek doz s.c. siprofloksasin (90mg/kg) uygulanmıştır. Bir haftalık alıştırma periyodunun ardından radyo-telemetri transmitteri (C50PXT veya F40) (Data Sciences International, StPaul, MN, USA) steril bir ortamda, Ketamin (80 mg/kg) / Xylazin (8 mg/kg) genel anestezisi altında cerrahi olarak karın boşluğuna yerleştirilmiştir. Cerrahi sırasında hipotermiden korunmak için ısıtıcı ped ve göz kuruluğunu önlemek için Viscotears jel (Novartis) kullanılmıştır. Öncelikle anestezi altındaki sıçanın karın bölgesindeki tüyler temizlenmiştir. Ardından abdominal orta hatta linea alba üzerinde 5-6 cm uzunluğunda vertikal bir insizyon yapılarak, cilt, cilt altı dokusu, fasya ve karın ön duvar kasları kesilerek karın boşluğu açılmıştır. Verici karın boşluğu içine yerleştirilmiş ve karın ön duvar kaslarına sabitlenmiştir. Bu işlemler sırasında 4.0 ve 6.0 absorbe olmayan, yuvarlak, keskin uçlu polipropilen sütür materyali kullanılmıştır Elektrotlar ise bir kılavuz boru yardımı ile cilt altından ilerletilerek ön

ayak hizasındaki kaslar seviyesinde sabitlenmiştir. Operasyon sonunda tüm katmanlar dikilerek kapatılmıştır. Analjezi amacıyla Tramadol HCl (Tramal, Grunenthal, Mitlodi, Switzerland) operasyon günü 50mg/kg ve sonraki iki gün 25mg/kg intraperitoneal olarak uygulanmıştır. EKG kayıtları için ortalama bir hafta süre ile yara yeri iyileşmesini takibe ek olarak operasyon öncesi kilolarına ve hareketliliklerine dönene kadar yakın takip ile iyileşme periyoduna bırakılmışlardır (Şekil 3.1.).



Şekil 3.1. Vericinin deneğe yerleştirilme aşamaları

3.1.3. EKG parametrelerinin kaydı

Elektrokardiyografik parametrelerinin kaydı radyotelemetri cihazı (Data Sciences International, StPaul, MN, USA) aracılığı ile sıçanların karın boşluğuna yerleştirilen vericiden (C50PXT-F40) (Data Sciences International, StPaul, MN, USA) alınan biyopotansiyel sinyaller kafeslerin altındaki alıcı plakalara radyo dalgaları şeklinde iletilerek oradan da matriks aracılığıyla bilgisayardaki Ponemah yazılımına (DSI by Ponemah® SoftwareV.6.30) aktarılarak kaydedilmiştir. Kayıt

hem EKG trasesi şeklinde hem de sayısal olarak yapılmıştır. Sayısal veriler excel programına aktarılarak analiz için hazırlanmıştır. Sıçanların kalp atım hızı (KAH), QRS aralığı, PR aralığı, QT süresi, Bazett yöntemine göre düzeltilmiş QTcb aralığı kayıt altına alınmıştır. Kayıtlar 1000 Hz hızda 15'er dakikalık periyotlarda 8 saat boyunca kayıt başlangıcı ve ilaç uygulamaları aynı saatte olacak şekilde sabah saat 9:00-akşam 17:00 arası EKG kayıtları gerçekleştirilmiştir. KAH atım/dk, EKG parametreleri (QTc, QT, QRS vePR) milisaniye (ms) cinsinden ifade edilmiştir.

3.1.4. Deneyde kullanılan ilaçlar ve hazırlanışı

Nilotinib (Nilotinib, Sigma-Aldrich, St. Louis, ABD)

(Novartis firması tarafından hibe edilmiştir)

10mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg %5 DMSO+serum fizyolojik (SF) içinde p.o.1ml hacim içinde olacak şekilde

Kurkumin (*Curcuma longa*, Sigma-Aldrich, MO, ABD)

100mg/kg %5 DMSO+SF içinde p.o. 1ml hacimde

Nikorandil (Nikorandil, Sigma-Aldrich, MO, ABD)

10mg/kg SF içinde p.o. 1ml hacimde

Ketamin (Alfamine %10, Alfasan International B.V. Hollanda)

Ksilazin (Xylazinbio %2, Bioveta PLC, Çek Cumhuriyeti)

ELISA protokollerinde, (YL Biotech Shanghai, China) kitleri kullanıldı.

3.2. Deney Protokolleri

3.2.1. Ön çalışma

-Nilotinib'in QT intervalini uzatan dozunun tespit edilmesi,

-KATP kanal inhibitörlerinin (Nilotinib ve Kurkumin) ve aktivatörünün (Nikorandil) gruplarındaki sıçanların başlangıç elektrokardiyografik parametreleri (QTc, QT, KAH, PR) karşılaştırılarak gruplar arası homojenizasyon kontrol edilmesi,

- Nilotinib (10 mg/kg p.o n=4), kurkumin (100 mg/kg p.o n=4) ve nikorandilin (10mg/kg p.o n=4) elektrokardiyografik parametreler (QTc, QT, QRS, KAH ve PR) üzerindeki etkilerinin kaydedilmesi ve bu ajanların EKG etki başlangıç sürelerinin test edilmesi planlanmıştır.

3.2.2. Deney grupları

Deney protokolünde sıçanlar randomize olarak 7 gruba ayrılmıştır.

1.**Kontrol:** Kontrol grubu (n=8): %5 DMSO+SF Oral yolla (p.o)

2.**Nilo:** Nilotinib grubu (n=8): Nilotinib 10mg/kg p.o %5 DMSO+SF

3.**Niko:** Nikorandil (n=8): Nikorandil 10mg/kg p.o %5 DMSO+SF

4.**Kurk:** Kurkumin grubu (n=8): Kurkumin 100mg/kg p.o %5 DMSO+SF

5.**Nilo+Kurk:** Nilotinib+Kurkumin grubu (n=8): Nilotinib 10mg/kg + Kurkumin 100mg/kg p.o %5 DMSO+SF

6.**Nilo+Niko:** Nilotinib+Nikorandil grubu(n=8): Nilotinib 10mg/kg + Nikorandil 10mg/kg p.o %5 DMSO+SF

7.**Nilo+Kurk+Niko:** Nilotinib+ Kurkumin + Nikorandil grubu (n=8): Nilotinib 10mg/kg + Nikorandil 10mg/kg + Kurkumin 100mg/kg p.o %5 DMSO+SF

Uygulamalar;

Kontrol grubu: çözücü (%5 DMSO+SF) po kayıttan 3 saat önce

Nilo grubu: Nilotinib 10mg/kg p.o kayıttan 3 saat önce

Kurk grubu: Kurkumin 100mg/kg p.o kayıttan 60 dk önce

Niko grubu: Nikorandil 10mg/kg p.o kayıttan 50 dk önce

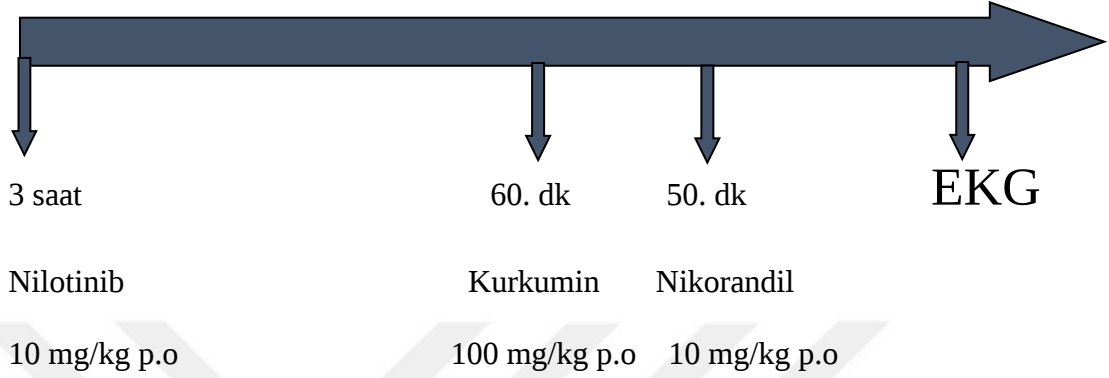
Nilo+Kurk grubu: Nilotinib 10mg/kg p.o kayıttan 3 saat önce + Kurkumin 100mg/kg p.o kayıttan 60 dk önce

Nilo+Niko grubu: Nilotinib 10mg/kg p.o kayıttan 3 saat önce + Nikorandil 10mg/kg p.o kayıttan 50 dk önce

Nilo+Kurk+Niko grubu: Nilotinib 10mg/kg p.o kayıttan 3 saat önce + Kurkumin 100mg/kg p.o kayıttan 60 dk önce + Nikorandil 10mg/kg p.o kayıttan 50 dk önce olacak şekilde uygulanmıştır.

Ardından EKG kayıtları (KAH, QRS, PR, QT, QTc). ESOGÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Kardiyovasküler Laboratuvarında radyotelemetri sistemi ile gerçekleştirilmiştir. Kayıtlar 1000 Hz hızda 15'er dakikalık periyotlarda sabah saat 9:00-akşam 17:00 arası 8 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Deney

protokolünde, ilaçlar ön çalışmalarda belirlenen sürelerde ve deney gruplarında belirtilen doz ve şekilde verilmiştir (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. Deney protokolü

Nilotinib 10 mg/kg p.o EKG kaydından 3 saat önce, kurkumin 100 mg/kg p.o EKG kaydından 60 dk önce, nikorandil 10 mg/kg p.o EKG kaydından 50 dk önce ilaç uygulamaları yapılmıştır.

3.2.3. Biyokimyasal analizler ve histolojik inceleme

Biyokimyasal analizler ve histolojik inceleme için belirlenen dozlardaki tedaviler 3 hafta boyunca sürdürülüp ardından inceleme için kan ve doku örnekleri alınmıştır. Sıçanların hem serum ve hem de kalp dokusu homojenatından elde edilen örneklerden oksidan/antioksidan parametreler ile inflamatuvar sitokinler ve kalp dokusundan histomorfolojik değerlendirmeler yapılmıştır. Deney gruplarında protokole uygun şekilde EKG kayıtlarının yapılmasından sonra 3 hafta boyunca aynı dozlarda ilaç uygulamalarına devam edilmiştir. Bu sürenin sonunda vücut ağırlıkları kaydedilen sıçanlardan genel anestezi altında kan örnekleri alınmıştır. EDTA'lı tüplere alınan kanlar, 10 dk süresince, 3000 rpm hızında santrifüj (Nüve NF800R) edilip serumları ayrılmış, analiz zamanına kadar etiketlenerek -80°C'de muhafaza edilmiştir. Ardından anestezi altındaki sıçanların göğüs kafesleri açılarak

biyokimyasal ve histolojik incelemeler için kalpleri çıkarılıp tartılmıştır. Kalp dokusu ikiye bölünerek sol yarısı (septum ve sol ventrikül dahil olacak şekilde) histomorfolojik inceleme için, sağ yarısı ise biyokimyasal parametre ölçümleri için ayrılmıştır. Sol yarısı histomorfolojik incelemeler için, etiketlenerek %10'luk formalin içinde toplanmıştır. Sağ yarısı da oksidan, antioksidan parametreler ve inflamatuvar sitokinlerin kolorimetrik spektrofotometrik yöntem ile ölçümünü yapmak üzere, +4 °C fosfat tamponlu salin (PBS) içinde yıkanıp analiz zamanına kadar -80°C'de saklanmıştır. Doku örnekleri analiz yapılacağı zaman -80°C'den çıkarılıp PBS eklenerek mekanik homojenizatör (IKA-T25 Easy Clean Digital) ile parçalanmış, ardından +4°C'de 13000 rpm'de 15 dk boyunca sanrifüj edilmiştir. Süpernatantlar alınarak serum örnekleri ile beraber spektrofotometrik yöntemle çalışılmıştır.

3.2.4. Biyokimyasal analizler

Analizler için hem serum ve hem de kalp dokusu kullanılmıştır. Bu örneklerden total antioksidan seviyesi (TAS) (YL Biotech ELİSA Kit Shanghai, China), total oksidan seviyesi (TOS) (YL Biotech ELİSA Kit Shanghai, China), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) (YL Biotech ELİSA Kit Shanghai, China) ve interlökin-6 (IL-6) (YL Biotech ELİSA Kit Shanghai, China) ile çalışılmıştır. Örnekler spektrofotometrik yöntem (BioTek ELX 800 mikropilaka okuyucu, USA) ile ölçülmüştür.

3.2.5. Histolojik inceleme

Kalp dokusu, histolojik incelemeler için %10'luk formalinde 24-48 saat bekletilerek fiks edilmiştir. Ardından formalinin uzaklaştırılması için akan suyun altında bir gece boyunca bekletilmiştir. Sırasıyla %70, %80 ve %96'lık etanolde 20 dk süreyle; ardından dört farklı aseton serisinde 20'şer dk daha dehidratasyon sağlamak için tutulmuştur. Şeffaflaştırma işlemi için de 30'ar dk'lık iki farklı ksilene tabi tutulmuştur. İki kez de 1 saatlik yumuşak parafin ile immersiyonu sağlanıp, parafin bloklar içine gömülmüştür. Kesitler, rotary mikrotom (RM 2255, Leica) ile kalınlıkları 5µ olacak şekilde kesilmiştir. Hematoksilen-eozine özel boyama prosedürü uygulanmıştır. Kesitler bir gece deparafinizasyon işlemi için 60°C'lik etüvde tutulmuştur. Ardından 20'şer dk üç farklı ksilole tabi tutulan preparat takiben dehidratasyon işlemi için 5 farklı alkol serisinden geçirilmiştir. Kesitler distile su ile

çalkalanıp 10 dk hematoksin (05-06002L, Bio-Optica, Milano, İtalya) ile nukleusların boyanması sağlanmıştır. Boyanın fazlasının uzaklaştırılması için doku 10 dk akan suyun altında tutulmuş ve 2 dk eozin (05-10003L, Bio-Optica, Milano, İtalya) boyası uygulanarak sitoplazma boyanması yapılmıştır. Sonrasında sırasıyla %70, %80, %96 olacak şekilde iki seri absolu alkol ile muamele edilen dokular, şeffaflaştırma amacıyla da 20'şer dk üç değişim ksilolde deparafinizasyon amacıyla tutulup entellan (UN 1866, Merck, Darmstadt, Germany) ile kapatılmıştır.

3.2.6. Kalp dokusunun histomorfolojik değerlendirilmesi

Boyamaları yapılan kalp doku kesitleri histolog tarafından kör olarak değerlendirilmiştir. Işık mikroskobu ile her kalp kesiti için yüksek çözünürlüklü fotoğraflar alınmıştır (DP-71, Olympus, Japan). Hematoksin eozin boyamalarında kalp dokusundaki yapısal değişiklikler, vakuolizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, vazodilatasyon, eritrosit ekstrasvazasyonu ve interstisyel alandaki yapısal değişiklikler vb. kalitatif olarak değerlendirilmiştir (Cecen et al., 2011).

3.2.7. İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 21.0 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) programı kullanılmıştır. QT uzatan doz için yapılan istatistiksel analizde veriler normal dağılım gösterdiği için Bağımlı Örneklem t testi kullanılmıştır. Hem serum hem de doku TNF- α , IL-6 ve TAS düzeylerinden ve ayrıca serum TOS düzeylerinden elde edilen veriler normal dağılım gösterdiği için tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve doku TOS düzeyleri normal dağılım göstermediği için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. QRS bazal düzeylerinin istatistiksel değerlendirmesinde veriler normal dağılım göstermediği için Kruskal Wallis testi, diğer parametrelerin değerlendirmesinde ise veriler normal dağılım gösterdiğinden tek yönlü varyans analizi uygulanmıştır. Gruplar arası çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey testi kullanılmıştır. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart hata (SH) olarak gösterilmiştir. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Ön Çalışma Bulguları

4.1.1. Nilotinib QT uzatan dozun belirlenmesi

Nilotinib literatür bilgilerine dayanarak belirlenen (Abdelgalil et al., 2019; Samaha, Said, & Salem, 2019; Serrya, Nader, & Abdelmageed, 2021) 10mg/kg 30 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında (n=4) oral gavaj yoluyla uygulanmış ve QTc değerleri karşılaştırılmıştır. Sırasıyla $p=0,03$, $p<0,001$ ve $p<0,001$ bulunmuştur. Ön çalışma sonuçlarımıza göre nilotinibin QT aralığını uzatan istatistiksel olarak anlamlı en düşük dozu olan 10mg/kg dozu deney gruplarında uygulamak üzere seçilmiştir. Uygulanmasını takiben tmax süresine uygun olarak etki 3. Saatte başlamıştır. Bu doz, tedavi gruplarındaki potasyum kanal aktivatör ve inhibitör ajanların birlikte uygulanması sonucu toplam etkide oluşabilecek küçük değişimleri değerlendirebilmek için seçilmiştir. EKG kaydının 8 saate tamamlanmasına karar verilmiştir. Bu dozdaki uygulamada sıçanlarda ölüm görülmemiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4. 1. Nilotinibin QT intervalini uzatan dozu

Nilo10: Nilotinib 10 mg/kg, Kurk: Kurkumin 100mg/kg, Niko: Nikorandil 10 mg/kg

Gruplar	Bazal ölçüm	3. Saat ölçüm	p	
Nilo10	223,17 ± 0,99	227,69 ± 0,97	0,03	Bağımlı örneklem T testi
Nilo30	223,22 ± 1,09	236,51 ± 0,83	$p<0,001$	
Nilo50	218,16 ± 0,88	242,04 ± 1,76	$p<0,001$	

4.1.2. Başlangıç elektrokardiyografik parametreler

Ön çalışma gruplarındaki (Nilotinib, Kurkumin, Nikorandil) sıçanlar, deneylerin başlangıcında elektrokardiyografik parametreler (KAH, PR, QRS, QT, QTc) açısından değerlendirilmiş ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4. 2. Ön çalışma gruplarının başlangıç elektrokardiyografik parametreleri

KAH: Kalp atım hızı, Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil

$p>0,05$ Gruplar arası fark yoktur.

Ön Çalışma Grupları	KAH (atım/dk)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTc (ms)
Nilo	351,13±1,73	47,38±0,46	17,00±0,19	92,38±0,71	211,15±3,79
Kurk	350,29±1,78	47,13±0,29	16,88±0,12	91,63±0,56	213,63±2,01
Niko	352,11±2,64	47,38±0,37	17,06±0,06	92,38±0,71	212,88±4,02

4.1.3. Ajanların seçilen dozlarda parametreler üzerine etkileri

Çalışmamızda Nilotinib (10mg/kg p.o), Kurkumin (100 mg/kg ve p.o) ve Nikorandil (10 mg/kg) uygulanarak 8 saat boyunca elektrokardiyografik parametreler (KAH, PR, QRS, QT ve QTc) üzerindeki etkileri kaydedilmiştir.

Nilotinibin (10mg/kg p.o), KAH, PR, QRS, QT ve QTc üzerine etkisi başlangıca göre değerlendirildiğinde sırasıyla; 365,99±3,50/292,57±3,29, 58,32±0,54/57,86±0,48, 17,16±0,16/19,54±0,40, 87,58±0,73/107,48±0,44, 216,65±0,97/245,80±1,05 yine sırasıyla $p<0,001$, $p>0,05$, $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$ bulunmuştur. Buna göre literatürle uyumlu olarak etkinin görüldüğü 3. saatte QTc süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$). Pek çok çalışmada da oral alım sonrası 3.saat etkinin başladığı gösterilmiştir (Zhou et al., 2013).

Kurkuminin (100mg/kg p.o), KAH, PR, QRS, QT ve QTc üzerine etkisi literatür bilgisine benzer şekilde uygulamadan sonraki 60. dakikada başlamış ve başlangıca göre sırasıyla 365,99±3,50/ 263,32±1,54, 58,32±0,54/67,27±0,81, 17,16±0,16/16,04±0,38, 87,58±0,73 / 118,94±0,54, 216,65±0,97/249,78±0,63 yine sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p>0,05$, $p<0,001$ ve $p<0,001$ bulunmuştur. Buna göre 60. Dakikada QTc süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,001$).

Literatürde de kurkumin 100 mg/kg p.o ile yapılan sıçan deneylerinde QTc süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu rapor edilmiştir (Horinaka et al., 2001).

Nikorandilin (10 mg/kg p.o) KAH, PR, QRS, QT ve QTc üzerine etkisi literatür bilgisine benzer şekilde değerlerinde başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı saptandı ($p>0.05$). Buna göre KAH, PR, QRS, QT ve QTc sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Sırasıyla $365,99\pm3,50/360,57\pm3,66$, $58,32\pm0,54/50,81\pm0,54$, $17,16\pm0,16/17,30\pm0,33$, $87,58\pm0,73/88,50\pm0,84$, $216,65\pm0,97 / 217,20\pm1,23$, yine sırasıyla $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$, $p>0.05$ bulunmuştur. Literatürde de nikorandil 10 mg/kg p.o ile yapılan sıçan deneylerinde elde edilen sonuçlara göre elektrokardiyografik parametreleri değiştirmedığı rapor edilmiştir (Horinaka et al., 2001; Lu, Yu, Dai, Remeysen, & De Clerck, 1999). Bizim çalışmamızda da nikorandilin (10 mg/kg p.o) elektrokardiyografik parametreleri değiştirmedığı görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 4.3.).

Tablo 4. 3. Kullanılan ajanların QTc üzerine etkileri

Gruplar	Bazal Ölçüm (ms)	Son Ölçüm (ms)	p
Nilo 10mg/kg	$211,145 \pm 3,79$	$242,625 \pm 1,05$	$<0,001$
Kurk 100mg/kg	$213,625 \pm 2,00$	$248,375 \pm 1,14$	$<0,001$
Niko 10 mg/kg	$212,875 \pm 4,02$	$208,512 \pm 2,28$	0,299

4.2. Deney Gruplarına Ait Bulgular

4.2.1. Deney gruplarının başlangıç elektrokardiyografik değerleri

Deney gruplarındaki sıçanların başlangıç KAH, PR, QRS, QT ve QTc değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Gruplararası homojenizasyon saptanmıştır (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Deney gruplarının başlangıç elektrokardiyografik parametreleri

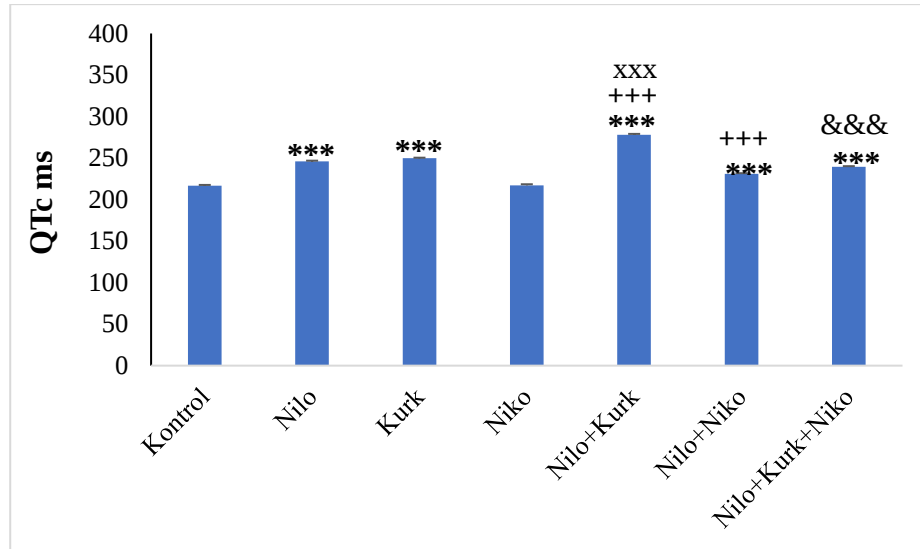
KAH: Kalp atım hızı Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil

Deney Grupları	KAH (atım/dk)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	QTc (ms)
Kontrol	352,84±1,16	47,60±0,4	17,00±0,18	92,24±0,61	213,52±2,79
Nilo	351,13±1,73	47,38±0,46	17,00±0,19	92,38±0,71	211,15±3,79
Nilo+Kurk	351,50±0,73	47,00±0,38	16,76±0,31	93,00±0,89	210,38±1,88
Nilo+Niko	352,50±1,40	47,75±0,31	17,00±0,18	92,50±0,60	211,40±3,10
Nilo+Kurk+Niko	351,75±1,63	47,00±0,37	16,94±0,19	91,63±0,50	212,02±3,02
p	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

4.2.2. Elektrokardiyografik parametrelerin gruplararası karşılaştırmaları

4.2.2.1. QTc aralığı;

Kontrol grubunda 216,65±0,97 ms (Şekil 4.2.), Nilo grubunda 245,80±1,05 ms (Şekil 4.3.), Kurk grubunda 249,78±0,63 ms, Niko grubunda 217,20±1,23 ms, Nilo+Kurk grubunda 277,85±1,24 ms, Nilo+Niko grubunda 231,09±0,65 ms ve Nilo+Niko+Kurk grubunda 239,43±0,77 ms ölçülmüştür. Deney grupları QTc aralığı açısından karşılaştırıldığında Kontrol grubuna göre Niko grubu dışındaki tüm gruplarda anlamlı uzama görülmüştür ($p<0,001$). Nikorandil grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Nilo grubuna göre ise Nilo+ Kurk grubunda anlamlı uzama görülmüştür ($p<0,001$). Nilo grubuna göre Nilo+Niko grubunda anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,001$). Kurk grubuna göre Nilo+Kurk grubunda anlamlı uzama görülmüştür ($p<0,001$). Nilo+Kurk grubuna göre ise Nilo+Kurk+Niko grubunda anlamlı azalma görülmüştür ($p<0,001$) (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Gruplararası düzeltilmiş QT aralığı (QTc) karşılaştırması (ms)

*** $p < 0,001$; Kontrol grubuna göre

+++ $p < 0,001$; Nilo grubuna göre

xxx $p < 0,001$; Kurk grubuna göre

&&& $p < 0,001$; Nilo+Kurk grubuna göre

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil

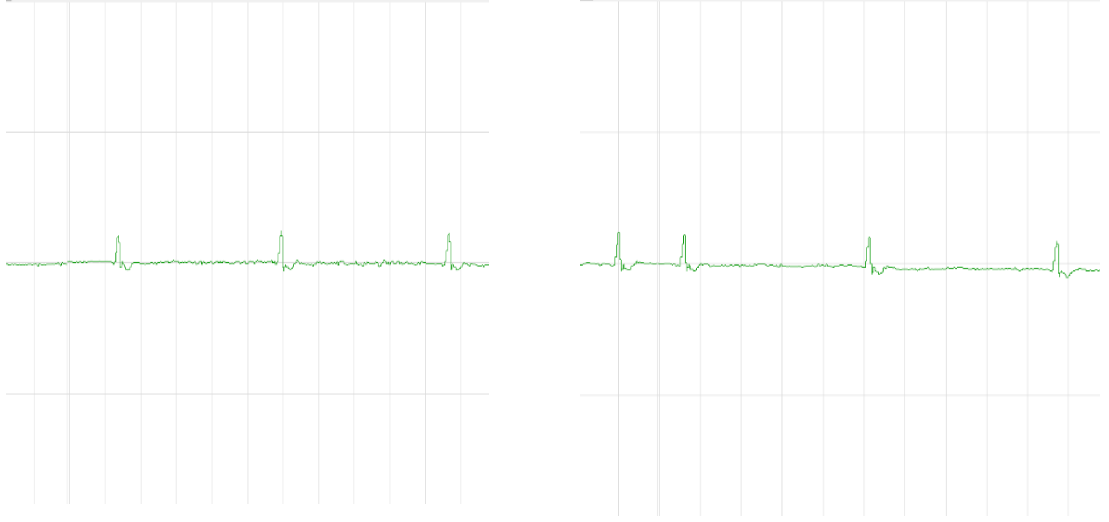


A) Normal QT aralığı

B) Uzun QT aralığı

Şekil 4.2. Normal ve uzun QT

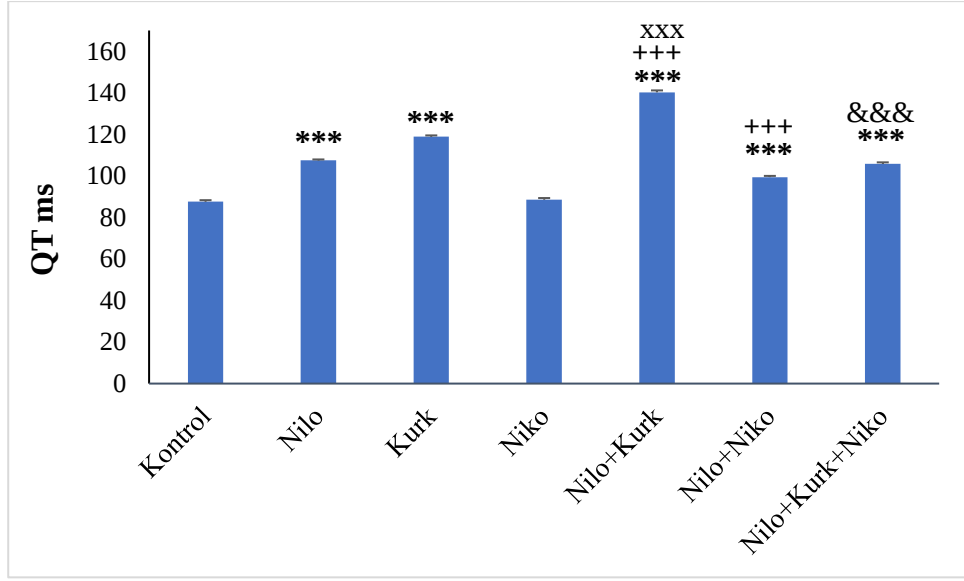
Çalışmamızda Nilo+Kurk grubunda hERG K kanal inhibisyonu sonucu belirgin QTc aralığı uzamasına ek olarak UQTS bileşeni olarak ifade edilen T dalga negatiflikleri gözlemlendi (Şekil.4.3.).



Şekil 4.3. EKG'de T negatifliği

4.2.2.2. QT aralığı;

Kontrol grubunda $87,58 \pm 0,73$ ms, Nilo grubunda $107,48 \pm 0,44$ ms, Kurk grubunda $118,94 \pm 0,54$ ms, Niko grubunda $88,50 \pm 0,84$ ms, Nilo+Kurk grubunda $140,22 \pm 0,93$ ms, Nilo+Niko grubunda $99,40 \pm 0,58$ ms, Nilo+Kurk+Niko grubunda ise $105,86 \pm 0,65$ ms ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre Niko grubu dışındaki tüm gruplarda anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,001$). Kontrol grubuna göre Niko grubunda anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Nilo grubuna göre karşılaştırıldığında Nilo+ Kurk grubunda anlamlı uzama görülmüştür ($p < 0,001$). Nilo grubu ile karşılaştırıldığında Nilo+Niko grubunda anlamlı azalma görülmüştür ($p < 0,001$). Nilo grubuna göre Nilo+Kurk+Niko grubunda anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Kurk grubu ile karşılaştırıldığında Nilo+Kurk grubunda anlamlı uzama görülmüştür ($p < 0,001$) (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Gruplararası QT aralığı karşılaştırması (ms)

*** $p < 0,001$; Kontrol grubuna göre

+++ $p < 0,001$; Nilo grubuna göre

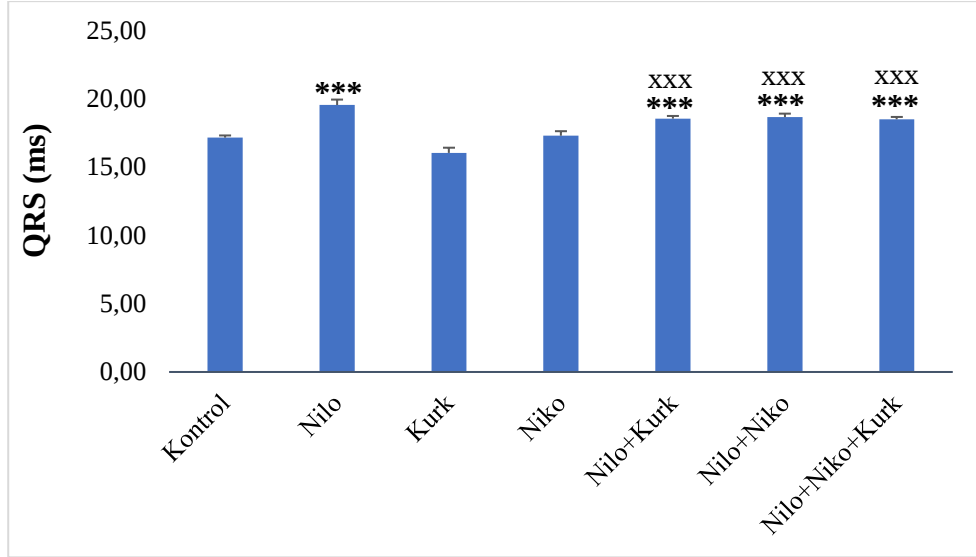
xxx $p < 0,001$; Kurk grubuna göre

&&& $p < 0,001$; Nilo+Kurk grubuna göre

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil

4.2.2.3. QRS aralığı

Kontrol grubunda $17,16 \pm 0,16$ ms, Nilo grubunda $19,54 \pm 0,40$ ms, Kurk grubunda $16,04 \pm 0,38$ ms, Niko grubunda $17,30 \pm 0,33$ ms, Nilo+Kurk grubunda $18,55 \pm 0,20$ ms, Nilo+Niko grubunda $18,65 \pm 0,26$ ms, Nilo+Kurk+Niko grubunda ise $18,50 \pm 0,17$ ms ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre Kurk grubunda ve Niko grubunda anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Kontrol grubuna göre Nil grubunda, Nil+Kurk grubunda, Nil+ Niko grubunda ve Nil+ Kurk+Niko grubunda anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,001$). Nilo grubuna göre Kurkumin grubunda ve Niko grubunda anlamlı fark görülmüştür ($p < 0,001$). Nil+Kurk grubunda, Nil+Niko grubunda ve Nil +Kurk + Niko grubunda ise anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$) (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Gruplararası QRS karşılaştırması (ms)

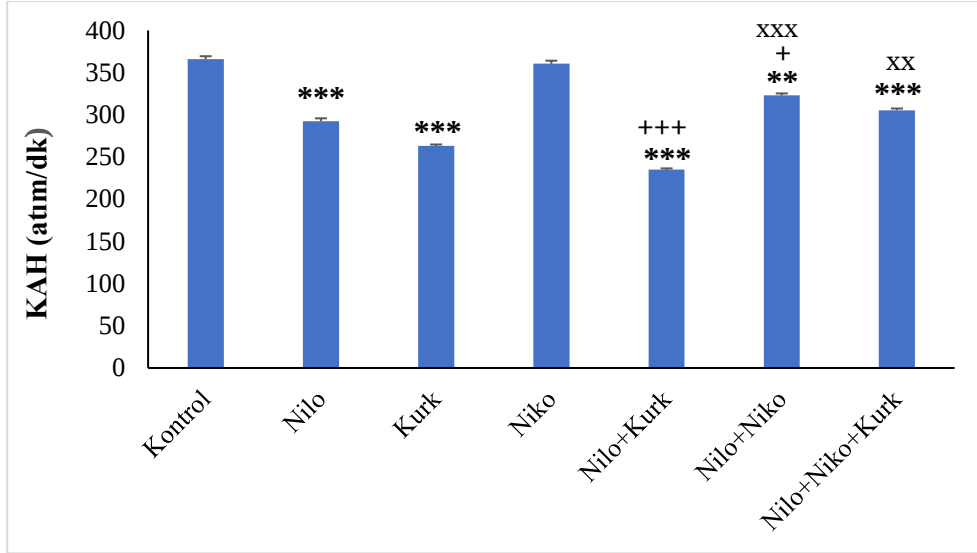
*** p<0,001; Kontrol grubuna göre

xxx p<0,001; Kurk grubuna göre

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil

4.2.2.4. KAH değerleri;

Kontrol grubunda $365,99 \pm 3,50$ atım/dk, Nilo grubunda $292,57 \pm 3,29$ atım/dk, Kurk grubunda $263,32 \pm 1,54$ atım/dk, Niko grubunda $360,57 \pm 3,66$ atım/dk, Nilo+Kurk grubunda $234,96 \pm 1,55$ atım/dk, Nilo+Niko grubunda $323,25 \pm 2,15$ atım/dk, Nilo+Niko+Kurk grubunda ise $305,43 \pm 2,09$ atım/dk ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre Nilo grubunda, Kurk grubunda, Nilo+Kurk grubunda, Nilo+Niko grubunda ve Nilo+Kurk+Niko grubunda anlamlı fark vardır ($p < 0,001$). Niko grubu ile anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Nilo grubuna göre Kurk grubunda ve Nilo+Kurk+Niko grubunda anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Niko grubu, Nilo+Kurk ve Nilo+Niko gruplarında anlamlı fark vardır ($p < 0,001$) (Şekil 4.6.).



Şekil 4.6. Gruplararası KAH karşılaştırması

*** $p < 0,001$; Kontrol grubuna göre

+++ $p < 0,001$; Nilo grubuna göre

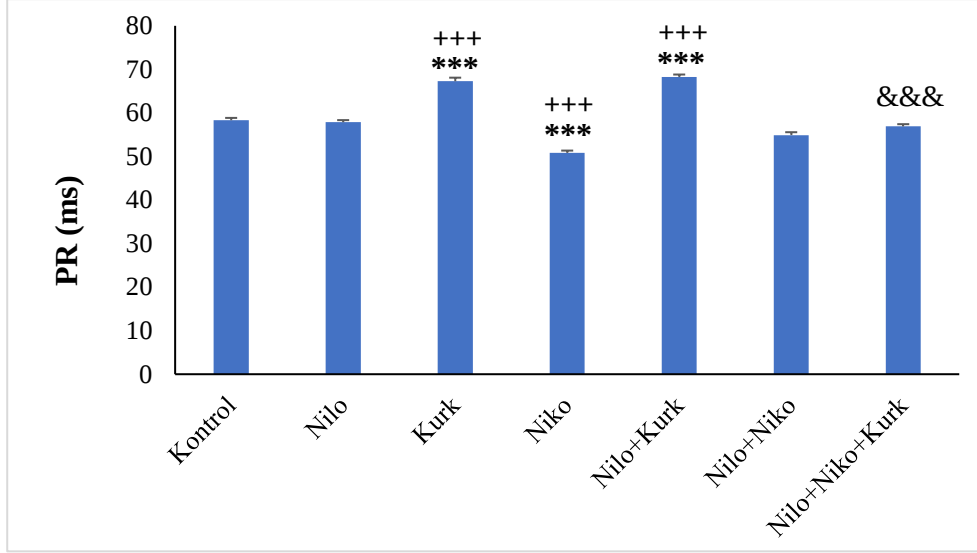
xxx $p < 0,001$; Kurk grubuna göre

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil

KAH: Kalp atım hızı

4.2.2.5. PR değerleri

Kontrol grubunda $58,32 \pm 0,54$ ms, Nilo grubunda $57,86 \pm 0,48$ ms, Kurk grubunda $67,27 \pm 0,81$ ms, Niko grubunda $50,81 \pm 0,54$ ms, Nilo+Kurk grubunda $68,24 \pm 0,58$ ms, Nilo+Niko grubunda $54,91 \pm 0,67$ ms ve Nilo+Niko+Kurk grubunda $56,90 \pm 0,52$ ms ölçülmüştür. Kontrol grubuna göre Kurk grubunda, Niko grubunda ve Nilo+Kurk grubunda ise anlamlı fark vardır ($p < 0,001$). Nilo grubunda, Nilo+Niko grubunda ve Nilo+Kurk+Niko grubunda ise anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Nilo grubuna göre Nilo+Niko grubunda ve Nilo+Kurk+Niko grubunda anlamlı fark yoktur ($p > 0,05$). Kurk grubunda, Niko grubunda, Niko+Kurk grubunda ise anlamlı fark vardır ($p < 0,001$) (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. Gruplararası PR aralığı karşılaştırması (ms)

*** $p < 0,001$; Kontrol grubuna göre

+++ $p < 0,001$; Nilo grubuna göre

&&& $p < 0,001$; Nilo+Kurk grubuna göre

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil

4.3. Biyokimyasal Bulgular

Deney gruplarındaki sıçanların serum ve kalp doku homojenat örneklerinde TNF- α , IL-6, TOS ve TAS değerleri karşılaştırılmıştır.

Serumdaki değerlendirmelerde (Tablo 4.5); TNF- α değeri hiçbir grupta tespit edilememiştir. IL-6 değerleri açısından kontrol grubuna göre hiçbir grupta anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Nilo grubuna göre Nilo+Niko grubundaki azalma ($p < 0,05$) dışında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 4.9.). TOS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$) (Şekil 4.11.). TAS değerleri açısından kontrol grubuna göre Nilo+Niko ve Nilo+Kurk+Niko gruplarında anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,05$). Nilo grubuna göre Nilo+Niko ve Nilo+Kurk+Niko gruplarında anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,001$). Nilo+Kurk grubuna göre Nilo+Niko ($p < 0,001$) ve Nilo+Kurk+Niko ($p < 0,05$) gruplarında anlamlı azalma saptanmıştır (Şekil 4.13.)

Kalp dokusu değerlendirmelerinde (Tablo 4. 6); TNF- α değerleri açısından Kontrol grubuna göre Nilo grubunda ($p < 0,05$) ve Nilo+Niko grubunda anlamlı artış vardır ($p < 0,001$). Nilo grubuna göre Nilo+Kurk grubunda anlamlı azalma saptanmıştır ($p < 0,05$). Nilo+Kurk grubuna göre Nilo+Niko grubunda anlamlı artış

saptanmıştır ($p<0,001$). Nilo+Niko grubuna göre Nilo+Kurk+Niko grubunda anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,01$) (Şekil 4.8.). IL-6 değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.10.). TOS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Şekil 4.12.) TAS değerleri açısından Kontrol grubuna göre Nilo grubunda anlamlı artış saptanmıştır ($p<0,001$). Nilo grubuna göre Nilo+Kurk grubunda ($p<0,001$) ve Nilo+Niko grubunda ($p<0,01$) anlamlı azalma saptanmıştır. Nilo+Kurk grubuna göre Nilo+Kurk+Niko grubunda anlamlı azalma saptanmıştır ($p<0,05$) (Şekil 4.14.).

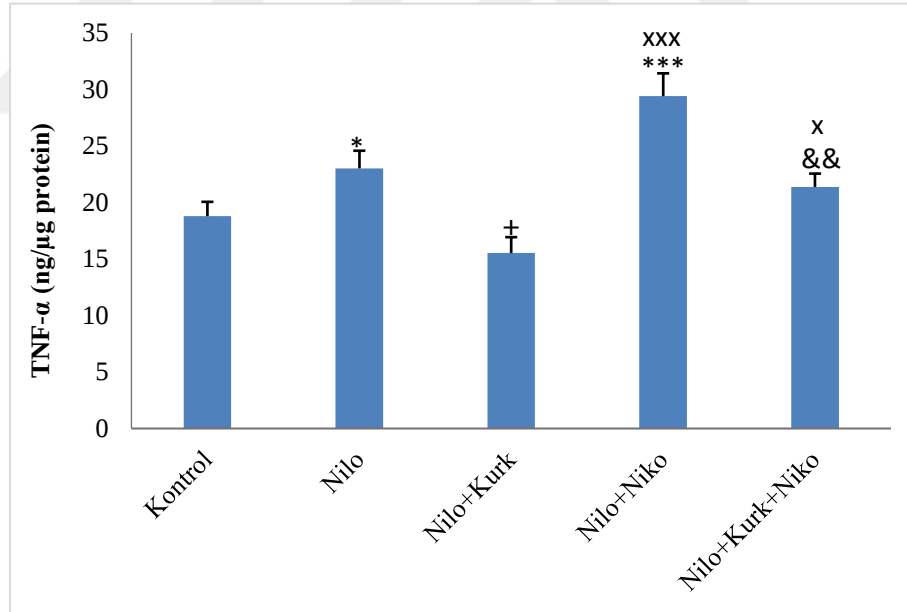
Tablo 4. 5. Serumdan elde edilen biyokimyasal sonuçlar

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil, TOS: total oksidan seviye
TAS: total antioksidan seviye

Deney Grupları	TNF- α ng/lt	IL-6 ng/lt	TOS U/ml	TAS pg/ml
Kontrol	--	0,82 $\pm$ 0,04	1,29 $\pm$ 0,07	7,21 $\pm$ 0,19
Nilo	--	0,84 $\pm$ 0,03	1,19 $\pm$ 0,10	8,17 $\pm$ 0,17
Nilo+Kurk	--	0,75 $\pm$ 0,01	1,53 $\pm$ 0,15	7,96 $\pm$ 0,59
Nilo+Niko	--	0,75 $\pm$ 0,01	1,58 $\pm$ 0,20	5,36 $\pm$ 0,26
Nilo+Kurk+Niko	--	0,76 $\pm$ 0,01	1,15 $\pm$ 0,10	5,76 $\pm$ 0,21

Tablo 4. 6. Kalp doku homojenatından elde edilen biyokimyasal sonuçlar

Deney Grupları	TNF- α ng/ μ g protein	IL-6 ng/ μ g protein	TOS U/ μ g protein	TAS pg/ μ g protein
Kontrol	18,80 $\pm$ 1,26	0,84 $\pm$ 0,06	0,00144 $\pm$ 0,00026	0,00641 $\pm$ 0,00034
Nilo	24,83 $\pm$ 0,85	0,94 $\pm$ 0,06	0,00256 $\pm$ 0,00047	0,00996 $\pm$ 0,00085
Nilo+Kurk	15,52 $\pm$ 1,41	0,91 $\pm$ 0,01	0,00209 $\pm$ 0,00025	0,00594 $\pm$ 0,00032
Nilo+Niko	29,41 $\pm$ 2,02	0,91 $\pm$ 0,03	0,00238 $\pm$ 0,00034	0,00713 $\pm$ 0,00033
Nilo+Kurk+Niko	21,38 $\pm$ 1,18	0,98 $\pm$ 0,05	0,00211 $\pm$ 0,00039	0,00806 $\pm$ 0,00037



Şekil 4.8. Gruplararası TNF- α ng doku/ μ g protein

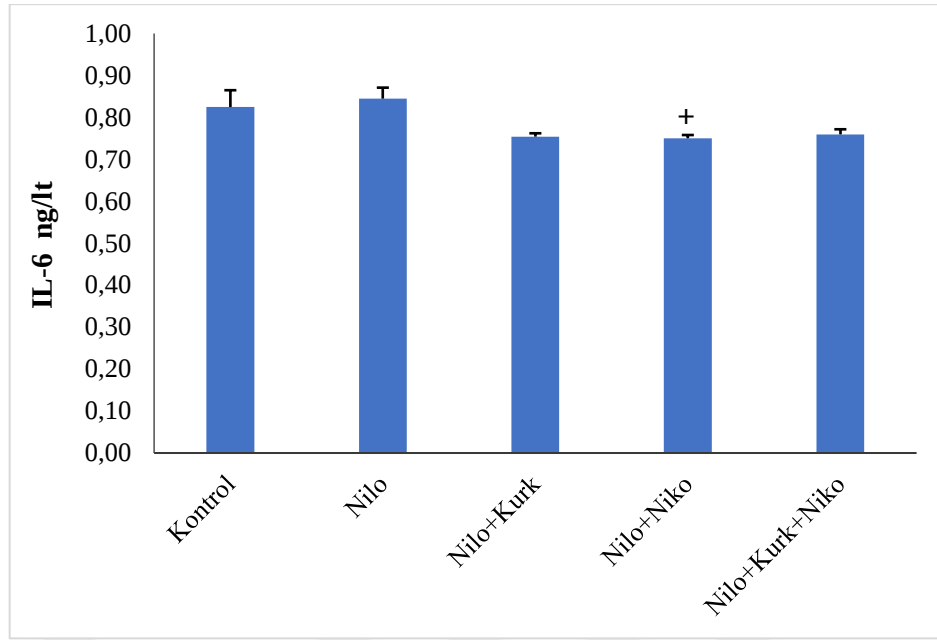
*p<0,05; Kontrol grubuna göre ***p<0,001; Kontrol grubuna göre

+ p<0,05; Nilo grubuna göre

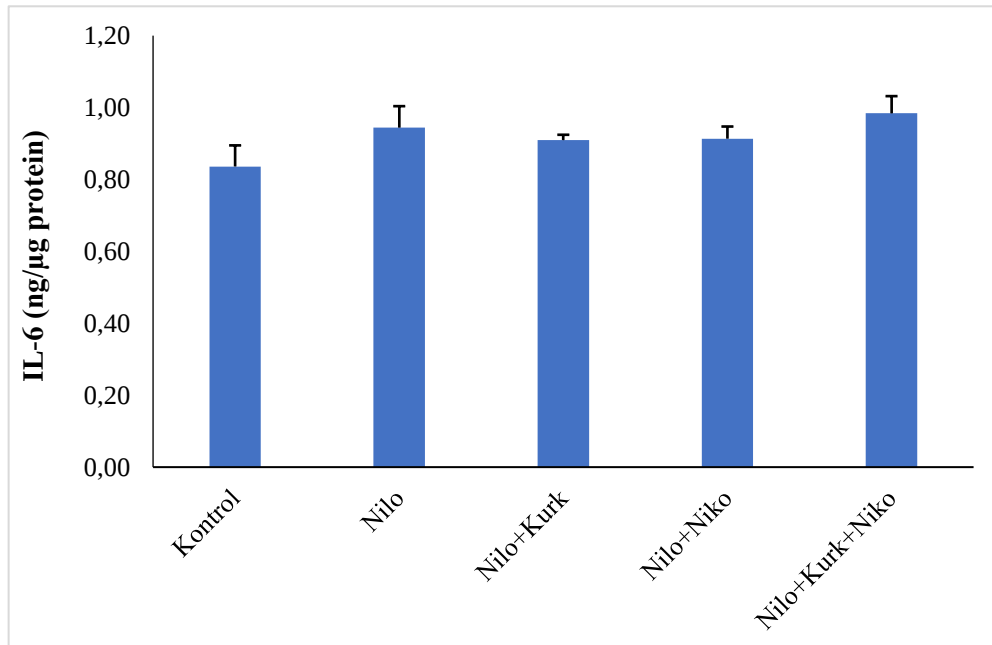
x p<0,05;Nilo+Kurk grubuna göre xxx p<0,001;Nilo+Kurk grubuna göre

&& p<0,01;Nilo+Niko grubuna göre

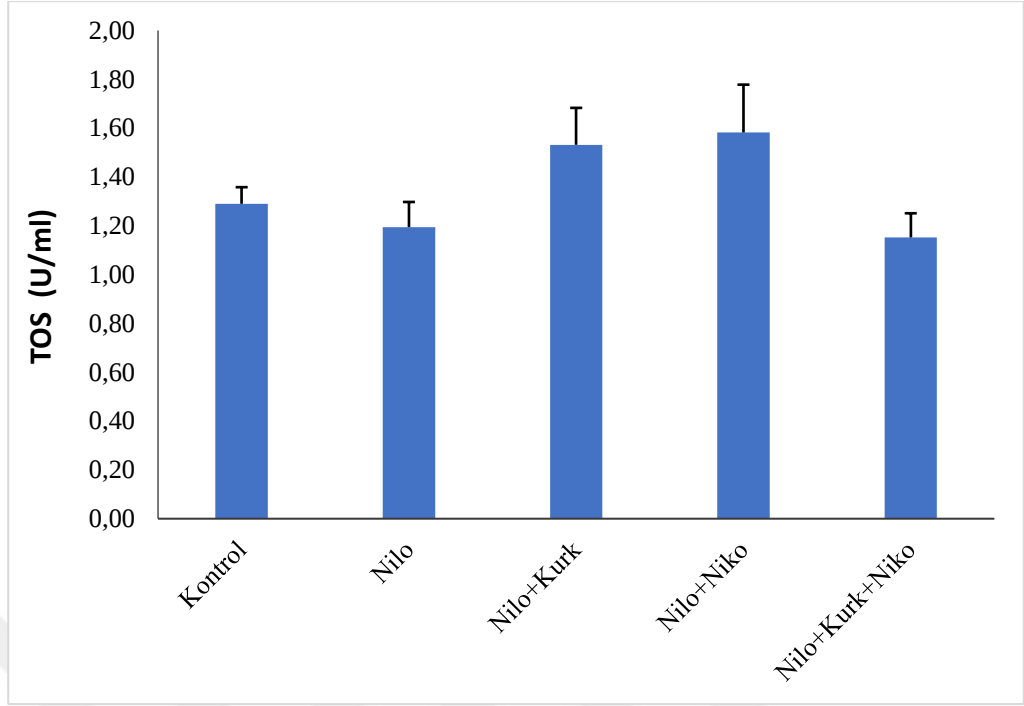
Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil



Şekil 4.9. Gruplararası IL-6 ng/lt serum
 + p<0,05; Nilo grubuna göre
 Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil

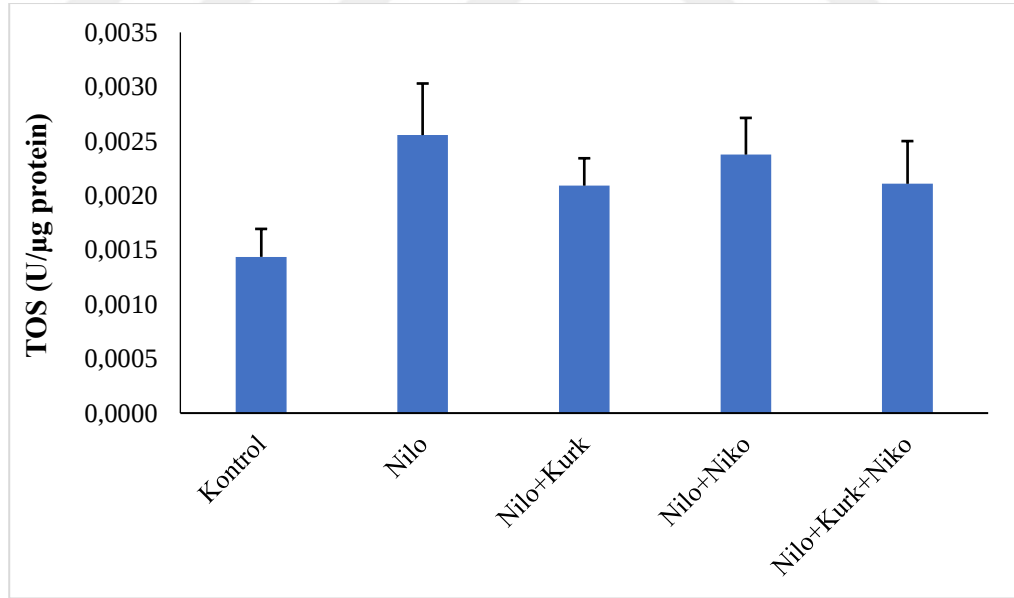


Şekil 4.10. Gruplararası IL-6 ng doku/µg protein
 Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil



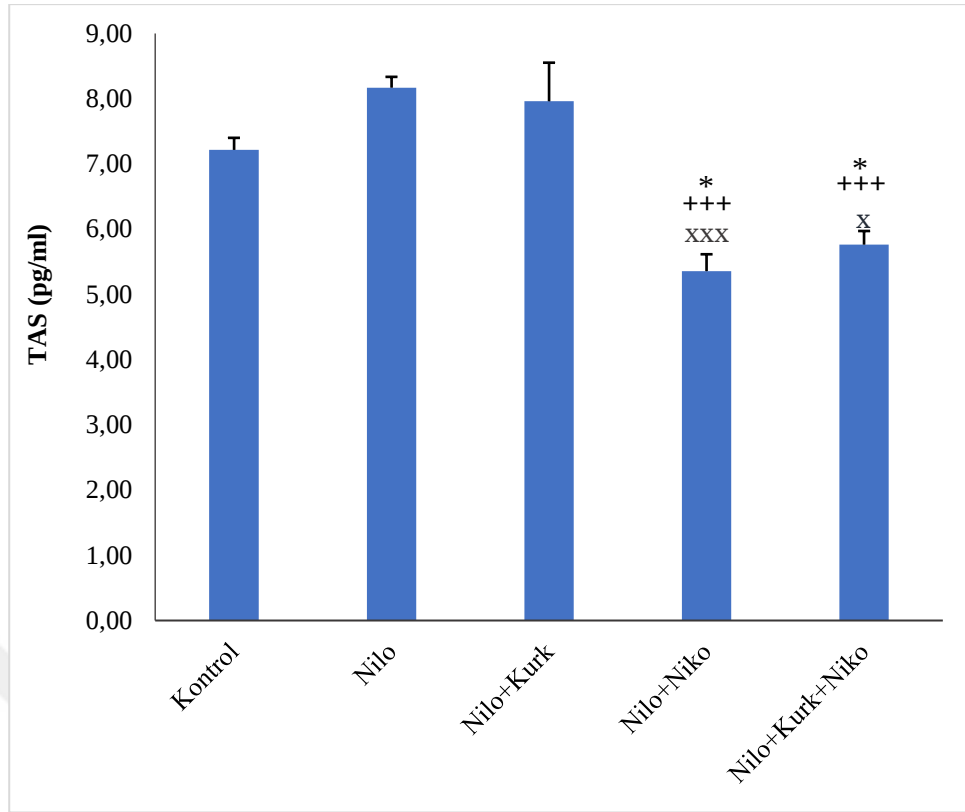
Şekil 4.11. Gruplararası TOS U/ml serum

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil



Şekil 4.12. Gruplararası TOS U doku/µg protein

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil



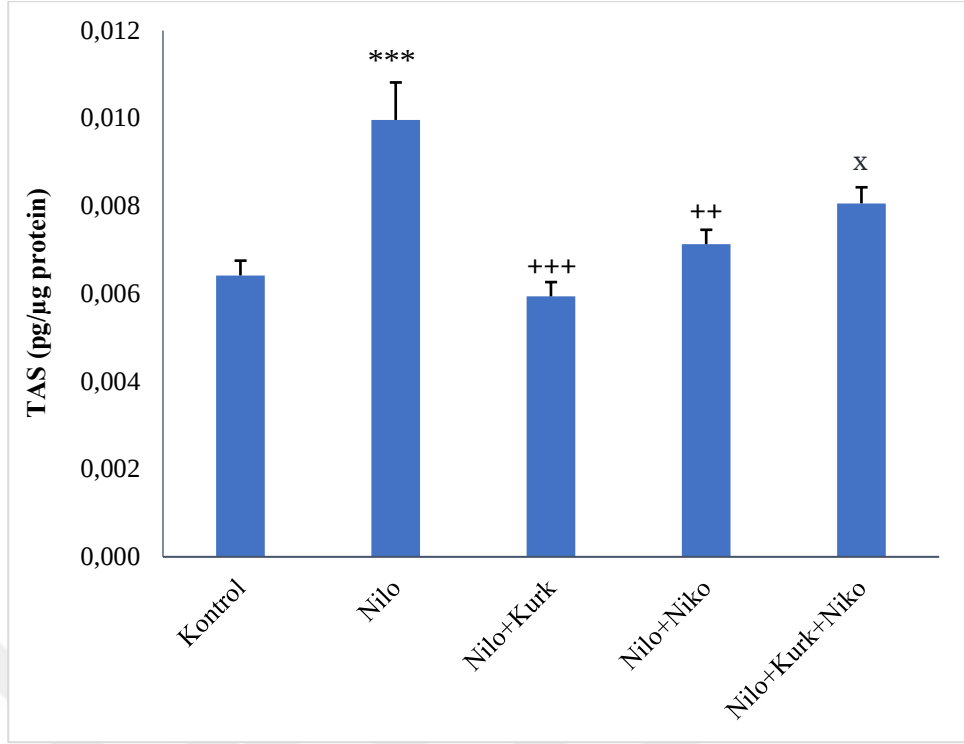
Şekil 4.13. Gruplararası TAS pg/ml serum

* $p < 0,05$; Kontrol grubuna göre

+++ $p < 0,001$; Nilo grubuna göre

x $p < 0,05$; Nilo+Kurk grubuna göre xxx $p < 0,001$; Nilo+Kurk grubuna göre

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil



Şekil 4.14. Gruplararası TAS pg doku/μg protein

*** $p < 0,001$; Kontrol grubuna göre

++ $p < 0,01$; Nilo grubuna göre

+++ $p < 0,001$; Nilo grubuna göre

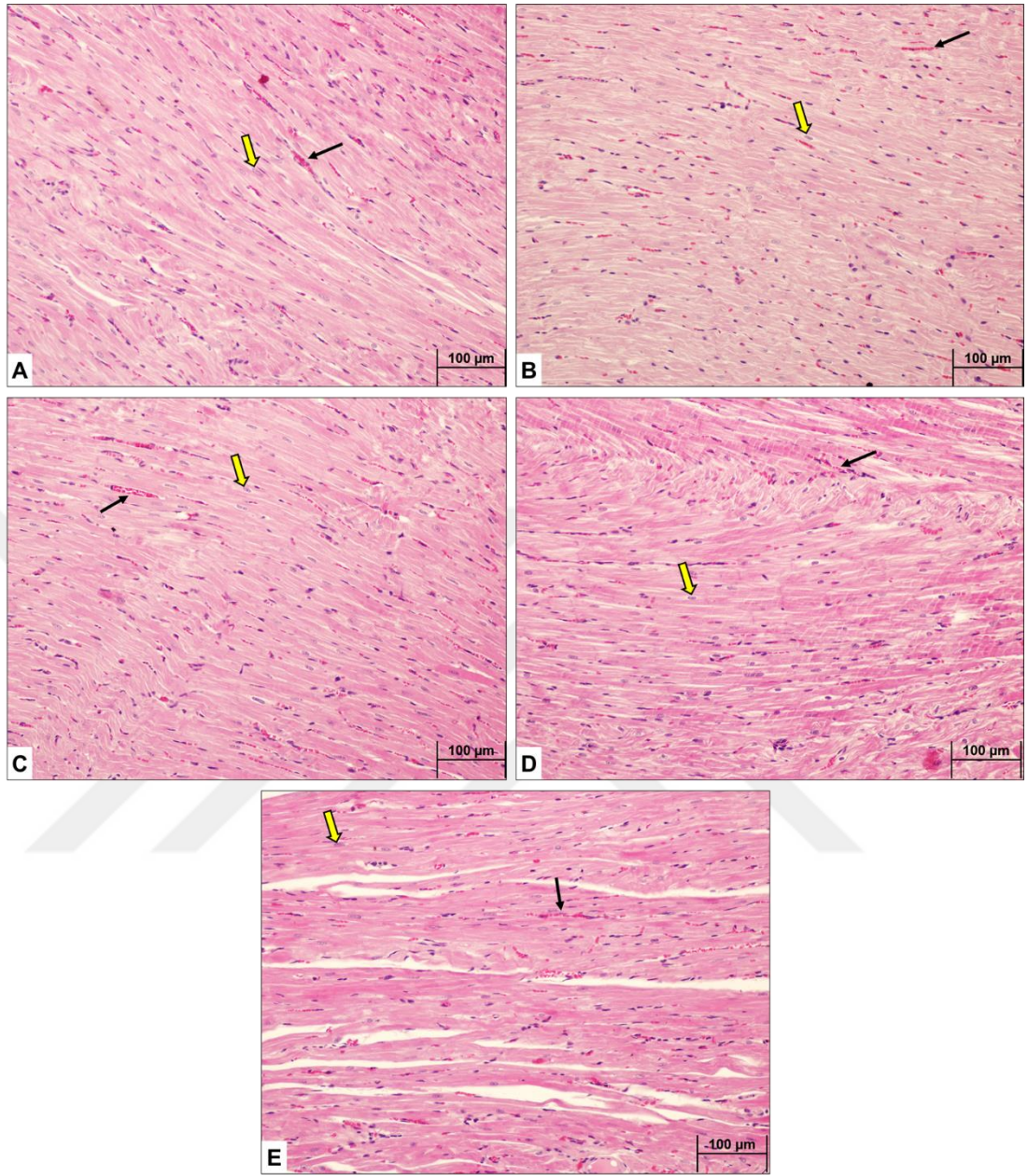
x $p < 0,05$; Nilo+Kurk grubuna göre

Nilo: Nilotinib, Kurk: Kurkumin, Niko: Nikorandil

4.4. Histolojik Bulgular

4.4.1. Histomorfolojik değişiklikler:

Deney gruplarından alınan kalp dokularında daha önceden belirlenen histopatolojik parametreler (nükleus ve sitoplazma yapısı, vakuolizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, vazodilasyon, eritrosit ekstravazyonu ve interstisyel alandaki değişiklikler vb) açısından değerlendirilmiştir (Cecen et al., 2011). Kontrol grubundan alınan kalp dokusundan hazırlanan preparatlar değerlendirildiğinde kalp kası hücreleri, merkezi yerleşimli nükleusları ve soluk boyanan sitoplazmaları ile histolojik olarak normal yapıda gözlenmiştir. İlaç uygulanan gruplar da bu parametreler açısından değerlendirilmiş ve gruplar arasında farklılığın olmadığı grupların kalp kası histolojisi bakımından benzer olduğu görülmüştür (Şekil 4.13.).



Şekil 4.15. Histolojik değerlendirme

A) Kontrol, B) Nilotinib, C) Nilotinib+Kurkumin, D) Nilotinib+ Nikorandil

E) Nilotinib+Kurkumin+Nikorandil

Siyah ok: Damar yapısı

Sarı ok: Kardiyomiyosit

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda TKİ nilotinibin elektrokardiyografik parametreler (QTc, QT, QRS, PR ve KAH) ve aritmi üzerine etkisi ile, tedaviye eklenen kurkuminin aynı parametreler üzerine olan etkilerini tek ve kombine kullanımda incelemek ve KATP kanal açıcı nikorandilin bu etkiler üzerindeki olası geri çevirici etkisini radyotelemetri yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır.

Nilotinib, imatinib tedavisine dirençli KML hastaları için yeni bir tedavi seçeneği olarak piyasaya çıkmış ikinci nesil TKİ'dür. Hedefe yönelik tedavi seçeneklerinden olan nilotinibin, normal dokuda aktif olmaması nedeniyle, sadece hedeflendirilmiş tümör hücrelerini etkileyerek tedavide minimum yan etki ve yüksek etkililiğe sahip olacağı düşünülmüş ancak zamanla QT uzaması, aritmi, AKÖ, kalp yetmezliği, kardiyomiyopati gibi ciddi kardiyak yan etkilere neden olabildiği bildirilmiştir (Q. Yang, Wen, Meng, & Chen, 2018). Kardiyovasküler yan etkilerin giderek daha fazla tanınması, KML tedavisinde günümüz koşullarında alternatifi olmayan nilotinibin tedavide uzun süreli kullanımını sınırlamakta, dolayısıyla hasta morbidite ve mortalitesini etkilemektedir. Nilotinib ile indüklenen QT uzamasının altındaki mekanizma hERG KATP kanallarının inhibisyonudur ve yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir engeldir (Pollard et al., 2008; S. Wang et al., 2018).

Üç aşamalı ön çalışmamızda ilk olarak; literatürde Nilotinibin ratlarda QT üzerine etkili dozu ile ilgili çalışma olmadığından diğer çalışmalar gözönünde bulundurularak 10 mg/kg 30 mg/kg ve 50 mg/kg dozlarında (Abdelgalil et al., 2019; Samaha et al., 2019; Serrya et al., 2021) oral yolla uygulayıp QTc değerleri açısından analiz ettik. Tedavi gruplarındaki potasyum kanal aktivatör ve inhibitör ajanların birlikte uygulanması sonucu toplam etkide oluşabilecek küçük değişimleri değerlendirebilmek için QT aralığını uzatan istatistiksel olarak anlamlı en düşük dozu (10 mg/kg) deney dozu olarak seçtik. Artan dozlarda QTc uzaması da daha belirgin olarak görülmüştür.

İkinci olarak ön çalışma gruplarını (Nilotinib, Kurkumin ve Nikorandil) deneylerin başlangıcında elektrokardiyografik parametreler (QTc, QT, QRS, KAH, PR) açısından değerlendirdik ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını, grupların homojen olduğunu saptadık ($p>0.05$).

Üçüncü olarak tek başına uygulanan nilotinib (10 mg/kg), kurkumin (100 mg/kg) ve nikorandilin (10 mg/kg) elektrokardiyografik parametreler üzerindeki etkilerini değerlendirdik ve nikorandilin bu parametreleri etkilemediğini saptadık. Nilotinibin uygulama sonrası 3. saatte, kurkuminin 60. dakikada QTc değerlerini anlamlı olarak artırdığını saptadık.

Ön çalışma için planlanan hedefler tamamlandıktan sonra deney gruplarındaki sıçanların başlangıç KAH, PR, QRS, QT ve QTc değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ($p>0.05$), grupların başlangıç değerlerine göre homojen olduğunu saptadık.

Çalışmamızda ilaçların neden olduğu UQTS mekanizması ile benzer şekilde kalpte hERG ile kodlanan KATP kanal inhibisyonu yapan ikinci nesil TKİ nilotinibin 10 mg/kg oral olarak uygulandığında 3. saat itibarı ile QTc aralığını anlamlı olarak uzattığını gördük. Nilotinib kardiyak repolarizasyondan sorumlu olan hERG KATP kanalını inhibe ederek, kardiyak miyositlerde repolarizasyonu dolayısıyla QT aralığını uzatarak TdP başta olmak üzere ölümcül ventriküler aritmiye neden olur (Freebern et al., 2007). hERG K kanallarının inhibisyonu yeni ilaçların geliştirilmesinde önemli bir hedeftir (Pollard et al., 2008). Nilotinibin QT üzerindeki etkisi literatürde bildirilen diğer TKİ ajanlar için bildirilen QT sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Hartmann ve arkadaşlarının çalışmasında TKİ grubunun kardiyak etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada, özellikle dasatinib, pazopanib, sunitinibin QTc uzatma etkileri benzerdir. Diğer yan etkilerin de benzer olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur bu da benzer sinyal yollarını inhibe etmelerinden dolayı olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca TKİ'leri arasında en yüksek kardiyak yan etki potansiyeline sahip olan nilotinibin QT ve QTc intervallerinde anlamlı uzamaya sebep olduğu ve rutin kardiyak monitörizasyon gerektiren, kara kutu uyarısı bulunan tek TKİ olduğu bildirilmiştir (Deremer, Ustun, & Natarajan, 2008; Hartmann, Haap, Kopp, & Lipp, 2009; le Coutre et al., 2012).

Nilotinibin neden olduğu potansiyel QT aralığı uzaması, ventriküler aritmi ve ani ölüm gibi kardiyak yan etkilere neden olma riski, sıklığı düşük de olsa, ciddi sonuçları nedeniyle dikkatli izlemeyi gerektirir. (Fradley & Moslehi, 2015; Tam et al., 2008). İzlem sırasında EKG kayıtları başlangıçta, tedavinin yedinci gününde, tedavi boyunca periyodik olarak ve doz ayarlamalarını takiben yapılması önerilmiştir

(Xu et al., 2009). Bizim çalışmamızda da nilotinibin QT ve QTc intervallerinde istatistiksel olarak anlamlı uzamaya neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda nilotinib uygulaması kalp dokusunda TNF- α düzeyinde artışa neden olmuştur. Sordillo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada enfeksiyon, travma gibi stres kaynaklarının TNF- α , IL-6 ve IL-1 β artışına neden olduğu bu artışın da reaktif oksijen türevlerini artırdığı, seramid / SIP (sfingozin-1 fosfat) yolağı üzerinden QT uzamasına da katkısı olduğu belirtilmiştir (Parlakpınar et al., 2005; Sordillo, Sordillo, & Helson, 2015). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde QT uzamasında bu yolağın da etkisi olabileceğini düşünülmüştür.

Nilotinibe ek olarak kurkumin tedaviye eklendiğinde ise tek uygulamaya göre istatistiksel olarak daha anlamlı uzama saptadık. Nilotinib hERG KATP kanallarını inhibe ederek etki gösterirken, kurkumin de benzer şekilde etki etmektedir. hERG K kanallarının inhibisyonu, kardiyak miyositlerde repolarizasyonun daha da uzamasına bu da QT aralığının uzamasına neden olur (Vandenberg et al., 2012). QT aralığını uzattığı bilinen ilaçların hemen hepsinin gecikmiş düzeltici K⁺ akımını (IKr) bloke ettiği gösterilmiştir. Alt moleküler düzeyde ise, bir ilacın IKr akımı üzerindeki etkisi, KCNH2 geni tarafından kodlanan hERG alt birimi üzerindeki etkisiyle özetlenir. QT aralığının uzaması sonucu daha da uzayan ventriküler repolarizasyon, erken after depolarizasyona neden olur (Antzelevitch & Shimizu, 2002). Reentry mekanizması tetiklenerek TdP ve diğer ölümcül ventriküler aritmiler meydana gelir (Villamanan et al., 2015). Bu nedenle iki KATP kanal inhibitörü ajanın birlikte kullanımı UQTS ve TdP gibi ölümcül ventriküler aritmilerin oluşma ihtimalini artırmaktadır (Vandenberg et al., 2012). Çalışmamızda da nilotinibe ek olarak kurkumin alan grubun EKG kayıtları sırasında tekli uygulamalardan daha belirgin QTc uzamasına neden olduğu saptanmıştır. UQTS'nda QTc aralığının uzaması, anormal T dalgaları ve TdP özelliklerini gösteren polimorfik reentry ventriküler taşikardinin gelişimi sendromun özelliklerini oluşturur. Bir çalışmada uzun QT sendromuyla ilgili temel sorunun uzun QT aralıkları değil, daha çok QT aralığının uzamasına sıklıkla eşlik eden repolarizasyon dağılımı olduğunu öne sürmekte ve T dalga anormalliklerinin önemine dikkat çekmektedir (Antzelevitch & Shimizu, 2002). Biz de çalışmamızda özellikle nilotinibe kurkumini eklediğimiz grupta yani iki hERG K kanal inhibitörünün muhtemel sinerjik etkilerini gördüğümüz dönemde belirgin QTc

aralığı uzamasına ek olarak belirgin yine UQTS bileşenlerinden olan T dalga normalilerinden T dalga negatifliklerini tespit ettik.

Bu durum nilotinib ve kurkuminin birlikte kullanımı sırasında belirgin artan QT aralığı ve eşlik eden T anormallikleri ölümcül aritmi oluşturma ve ani ölüm riskinde oluşturabileceği artışı göstermektedir.

Günümüzde kanser hastaları konvansiyonel tedavinin yanısıra reçetesiz olarak ulaşabildikleri gıda takviyeleri gibi bitkisel kaynaklı pek çok ürünü sağlık profesyonellerine danışmadan doz ve endikasyon kriterlerinde standardizasyon olmadan satın almaktadır. Bizim çalışmamızda olduğu gibi QT uzatma potansiyeli olan antikanser bir ajanın yanında, antikanser özelliği nedeniyle QT uzatma potansiyeli olan kurkumin sıklıkla alınabilmekte ve bu da ritm bozukluğu gibi çok ciddi öngörülemeyen sonuçlara zemin yaratabilmektedir. Bu nedenle kullanılan ilaç yan etkilerinin yanı sıra muhtemel etkileşimler konusunda hem hastaların hem de hekimlerin akılcı ilaç kullanımı konusunda farkındalığı artırılmalıdır.

Kalpdeki mito-KATP kanallarının özellikle kardiyoproteksiyonda önemli rolünün olduğu bildirilmektedir. Selektif mito-KATP kanal açıcı olan nikorandil, KATP kanallarını açıcı etkisi ve nitrik oksit (NO) donörü özelliği ile koroner vazodilatasyon ve kardiyoproteksiyonda tercih edilen bir ajandır.

Nikorandil tek başına uygulandığında elektrokardiyografik parametrelerde kontrol grubuna benzer sonuçlara neden olmuş, QTc aralığı üzerine ise herhangi bir etkisi tespit edilmemiştir. Fakat nilotinib veya nilotinib ile kurkuminin bereber olduğu kombinasyon tedavisini alan dolayısı ile QTc aralığında anlamlı uzama bulunan grupların tedavisine eklendiğinde QTc aralıklarında anlamlı azalma olduğunu tespit ettik.

Nikorandil, KATP kanal açıcı özelliği nedeniyle QT aralığını kısalttığı, ventriküler aritmileri önlediği ve UQTS tedavisinde potansiyel bir tedavi seçeneği olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (Huang, 2017; Khan & Gowda, 2004). KATP kanal inhibitörü ile izole kalpte oluşturulan UQTS modelinde, nikorandil kümülatif dozda uygulanmış doz bağımlı bir şekilde AP'ni ve QTc aralığını kısalttığı, EAD ve aritmileri engellediği gösterilmiştir (Z. Yang et al., 2004). Nikorandil, köpek kalbinde ve tavşan kalbinde yapılan iki çalışmada sırasıyla 1mg/kg ve 0.2 mg/kg dozlarında uygulandığında EAD'yi ve aritmileri engellediği gösterilmiştir (Miyata et

al., 2002; Takahashi et al., 1998). Başka bir çalışmada fare izole kalp ve elektrofizyoloji çalışmasında, nikorandilin yüksek konsantrasyonlarda (10-20 μ M) repolarizasyonu düzenlediği ve antiaritmik etkileri olduğu tespit edilmiştir (Hothi et al., 2008). Köpek kalbinde dijital ile oluşturulan aritmi modelinde 1 mg/kg ve 3 mg/kg i.v uygulandığında ise nikorandilin antiaritmik etki göstermediği saptanmıştır (Komori, Ishii, & Hashimoto, 1985). Maymunlarda yapılan bir çalışmada nikorandil terapötik dozda uygulanmış, damar genişletici etkisi ile sol ventrikül diyastol sonu basıncını azalttığı, QTc aralığını kısaltıp pozitif inotropik etki oluşturduğu saptanmıştır (Ishizaka, Yoshimatsu, Maeda, Chiba, & Mori, 2018)

Tavşanda yapılan izole kalp çalışmasında QT uzamasında hERG K⁺ akımının rolü araştırılmış, 100 μ M (toksik) konsantrasyonda uygulandığında QT aralığını ve AP süresini kısaltırken hERG akımını etkilemediği saptanmıştır (Lu et al., 2008). Nikorandil, kobay izole kalp modelinde yapılan çalışmada, miyositlerde cGMP düzeyini artırarak Ca⁺² çıkışını artırmış, guanilat siklaz inhibitörü verildiğinde ise bu etkinin ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra farklı KATP aktivatörleri ile yapılan çalışmalar sonucunda (kromakalim, minoksidil, diazoksit) intraselüler cGMP artışının olmaması, nikorandilin intraselüler cGMP artırıcı ve KATP açıcı etkisinin farklı mekanizmalar aracılığıyla meydana geldiğini düşündürmektedir (Wei et al., 2016).

KAH beklenildiği gibi QT uzaması ile ters orantılıdır. Şöyle ki kalp atım hızı yükseldikçe QT aralığında azalma, kalp atım hızı düştükçe de QT aralığında artma meydana gelir (Akhras & Rickards, 1981; Davey & Bateman, 1999). Çalışmamızda da literatüre uyumlu sonuçlar elde ettik.

QRS değerleri kontrole göre karşılaştırıldığında QTc aralığı uzayan tüm gruplarda uzama görülmüştür. Nilotinib ile kombine gruplarda ise sayısal fark olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Bu durum QTc mesafesinin içinde bulunan QRS mesafesinin QTc uzamasına benzer etki gösterdiğini tespit ettik. Bazı çalışmalarda QRS uzaması mortalite artışı ile ilişkilendirilmiştir (Breidthardt et al., 2007). Başka bir çalışmaya göre ise geniş QRS kompleksi koroner kalp hastalıklarında bağımsız basit bir ölçüm olduğu bildirilmiştir. QRS süresi ≥ 120 ms olduğunda tipik olarak değerlendirilmez, çünkü artan QRS süresi, aynı zamanda QT aralığının uzamasına katkıda bulunur. Bu

koşullarda, QT aralığı ventriküler repolarizasyonu değerlendirmenin daha geçerli bir yolu olarak önerilmiştir (Oikarinen et al., 2004).

PR mesafesi nilotinib grubuna göre kurkumin eklenen grupta artmış, nilo + kurk grubuna göre, nikorandil eklendiğinde ise azalmıştır. PR mesafesi atriyoventriküler düğüm içinde yavaş iletimi, His [demeti](#) ve [demet dalları](#) yoluyla da hızlı iletimi temsil eder AV düğüm iletimi adrenerjik artışına bağlı olarak kalp hızı artığında PR aralığı kısalır. (De Bie, Diemberger, & Mason, 2020). PR aralığında uzama, atriyumdan ventriküle elektriksel iletimin gecikmesi nedeniyle gözlenmekte olup atriyal fibrilasyon açısından risk yaratmaktadır (Balcıoğlu 1999).

TNF- α , IL-6, TOS ve TAS değerlendirdiğimiz çalışma sonuçlarımıza göre, nilotinibin inflamasyon ve oksidan/antioksidan parametreler üzerine etkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. TNF- α , lipid peroksidasyon ve oksidan kapasite için önemli bir inflamasyon belirteçidir (S. Gupta et al., 2013). TNF- α , bir proinflamatuvar sitokin olarak, inflamatuvar kaskadı ortaya çıkaran monositlerden ve makrofajlardan üretilen ilk çok işlevli sitokindir (de Kruif et al., 2007). Bizim çalışmamızda nilotinib uygulaması kalp dokusunda TNF- α düzeyinde artışa neden olmuştur. Sordillo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada enfeksiyon, travma gibi stres kaynaklarının TNF- α , IL-6 ve IL-1 β artışına neden olduğu bu artışın da reaktif oksijen türevlerinde (ROS) artırdığı bildirilmiştir. Seramid / SIP (sıfingozin-1 fosfat) yolağı üzerinden QT uzamasına da katkısı olduğu belirtilmiştir (Parlakpınar et al., 2005; Sordillo et al., 2015). Bizim çalışmamızda nilotinib uygulaması kalp dokusunda TNF- α düzeyinde artışa neden olmuş, aynı zamanda istatistiksel olarak anlamlı QTc uzaması saptanmıştır. Bu sonuçlar Seramid / SIP yolağının da QTc uzamasına katkıda bulunmuş olabileceğini düşündürmektedir. Histolojik olarak ise kalp dokusunda değişikliğe neden olmamıştır.

El-Agamy ve arkadaşları, Nilotinib'in sıçanlarda lipopolisakkarit ile oluşturulan akut akciğer hasarı üzerindeki etkilerini araştırdıkları çalışmada; inflamasyonu azaltarak pulmoner ödemi hafiflettiğini, akciğer hasarını azalttığını da histopatolojik inceleme ile desteklemiştir. Ayrıca, MDA azalttığı, SOD ve GSH aktivitelerini artırdığı, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α) seviyelerini azalttığı göstermişlerdir. Bu etki, nilotinibin inflamatuvar hücre infiltrasyonunu ve dolayısıyla ROS oluşumunu önleme ve sitokin etkilerini düzenleme yeteneğine bağlanmıştır (El-Agamy, 2011). Başka bir çalışmada imatinibin, LPS grubuna kıyasla TNF- α

ekspresyonunu azattığı gösterilmiş, bu sonuç da diğer TKİ'lerinin TNF- α ekspresyonu üzerindeki güçlü inhibör etkisini göstermektedir(A. M. Wolf et al., 2005).

Diğer bir çalışmada 40 mg/kg nilotinib ön tedavili grupla, ön tedavisiz doksorubisin alan grup karşılaştırıldığında, kalp dokusunda inflamatuvar birikimlerin azaldığı, biyokimyasal ve histopatolojik sonuçlar incelendiğinde ise nilotinibin doksorubisin uygulamasının neden olduğu kardiyotoksisiteyi azalttığı gösterilmiştir (Zhou et al., 2013). İndometazin ile oluşturulan sıçan enterokolit modelinde, nilotinib, makroskopik ve mikroskopik patolojik skorlar üzerinde olumlu bir etki göstermiş ve mukozal iyileşme sağlamıştır. Ancak kilo kaybı ve TNF- α düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi görülmemiştir (Ataca et al., 2013). Başka bir çalışmada, nilotinibin sıçanlarda sisplatin kaynaklı böbrek ve karaciğer hasarı üzerindeki etkisini değerlendirilmiş. Sonuçlar nilotinibin oksidatif stresle mücadele, inflamasyonu ve anti-apoptozu azaltma yoluyla organ hasarında koruyucu bir etkisi olduğunu göstermiştir (Ateyya et al., 2017).

Bazı yayınlarda ise nilotinibin normal konsantrasyonunun 2-3 katı uygulandığında in vitro sitotoksitesi görülebildiğini belirtilmiştir. Yüksek konsantrasyonda nilotinib, ROS oluşumunu 3 μ M (1,4 kat) ve 10 μ M'de (4,6 kat) artırmış, bu veriler de yüksek ROS üretiminin, apoptotik kaskadın aktivasyonunda ve nilotinibin oksidasyonla ilişkili hücre ölümünde rol oynayabileceğini düşündürmüştür (Doherty et al., 2013).

Wolf ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, in vitro sitotoksiste, apoptoz ve endoplazmik retikulum stres belirteçlerini indüklemek için ≥ 10 M nilotinib konsantrasyonlarına ihtiyaç duyulmuştur, bu da in vitro kardiyomiyosite özgü nilotinib toksisitesinin terapötik konsantrasyonda oluşmadığını göstermiştir. Aynı çalışmanın in vivo bölümünde sıçanlara, 4 hafta boyunca 80 mg/kg oral nilotinib tedavisi uygulanmış bu da kalp ağırlığında artışa neden olmuş; ancak bu, histopatolojik değişiklikler veya kalp fonksiyonu üzerindeki etkili bulunmamış. Bu nedenle, terapötik konsantrasyonlarda (4.27 M) in vitro veya in vivo çalışma koşulları altında kardiyovasküler patolojileri artırmadığı gösterilmiştir (A. Wolf et al., 2011). Bu sonuç da sitotoksik belirtilerin ortaya çıkışında daha yüksek dozda veya uzun süreli maruziyetin gerekliliğini düşündürmektedir. Çalışmamızda kullanılan doz bu çalışmalara kıyasla daha düşük olduğundan bu etkilerin

görülmemiş olabileceğini düşündük. Bütün bu çalışmalarda nilotinibin inflamasyon oluşmuş olan dokulardaki etkisinin sonuçları değerlendirilmiş ve belirgin antiinflamatuvar TNF- α ve IL-6 azaltıcı etkisi tespit edilmiştir. Çalışmamızda inflamasyon oluşturulmamış normal dokuda nilotinib etkisini değerlendirdiğimiz için ajanın antiinflamatuvar etkisi gözlenmediğini düşünmekteyiz. Antiinflamatuvar etkisinin farklı modellerde, farklı doz ve uygulama süreleri sonucunda görülebileceğini düşündük.

Dolayısı ile farklı dozlarda, sürelerde yapılacak çalışmalarda koruyucu ve önleyici etkileri açısından inflamatuvar durumun değerlendirilmesi daha uygun görünmektedir. Bizim tedavi dozumuz toksisite oluşturabilecek dozun altında kalmış olabilir. Bununla birlikte rutinde terapötik doz olduğundan sitotoksisite açısından mutad dozlarda güvenli bir ajan olduğunu düşündürmesi önemli ve olumlu bir sonuçtur. TNF- α , oksidan antioksidan parametrelerdeki değişiklikler, lipid peroksidasyonu ve sod/sifingomiyelin yolağı ile ilişkili olabileceğini aydınlatabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

IL-6 ve TOS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptamadık. TAS değerleri açısından nilotinib uygulamasının dokuda antioksidan seviyeyi artırdığını tespit ettik. Nilotinibin yanına eklenen kurkumin, nikorandil veya her ikisinin eklenmesi ise bu düzeyi azaltmıştır. Antioksidan etki bifazik olduğundan bu üç anntioksidan ajanın birlikte kullanımı ile belli bir dozdan sonra oksidan hale dönüşmüş olabileceğini düşündük.

Oksidatif stres, oksidan-antioksidan sistem dengesinde bozulma sonucu prooksidan sistemin hakim hale gelip hücrel hasara yol açması durumudur. TOS total oksidan seviyeyi TAS ise total antioksidan seviyeyi gösterir. Oksidatif stresin biyobelirteçlerinden olan MDA ve aldehitler oksidan hasara ilişkin lipid peroksidasyonunu temsil etmektedir. SOD, CAT, GpX, GSH, Glutasyon-S-Transferaz (GST) ve Glutasyon Redüktaz (GR) gibi enzim/maddeler ise antioksidan savunma sistemini temsil etmektedir (Valko, Rhodes, Moncol, Izakovic, & Mazur, 2006). Çalışmamızda, oksidan seviyede anlamlı bir fark oluşmazken antioksidan seviyenin anlamlı artmış olması nilotinibin neden olabileceği sitotoksistede önleyici/koruyucu rol almış olabileceğini düşündürmektedir.

Serumdaki değerlendirmelerde; TNF- α , IL-6 ve TOS değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. TAS değerleri açısından ise serumdan alınan sonuçlara benzer sonuçlar saptanmıştır. Kontrol grubuna göre Nilo+Niko ve Nilo+Kurk+Niko gruplarında anlamlı azalma saptanmıştır. Nilo grubuna göre Nilo+Niko ve Nilo+Kurk+Niko gruplarında anlamlı azalma saptanmıştır. Nilo+Kurk grubuna göre Nilo+Niko ve Nilo+Kurk+Niko gruplarında anlamlı azalma saptanmıştır.

Kalp dokuları daha önceden belirlenen histolojik parametreler (nükleus ve sitoplazma yapısı, vakuolizasyon, mononükleer hücre infiltrasyonu, vazodilasyon, interstisyel değişiklikler vb) açısından değerlendirilmiştir (Cecen et al., 2011). Kontrol grubundaki kalp dokuları değerlendirildiğinde kalp kası hücreleri, merkezi yerleşimli nükleusları ve soluk boyanan sitoplazmaları ile histolojik olarak normal yapıda gözlenmiştir. İlaç uygulanan gruplarda parametreler açısından değerlendirilmiş ve gruplar arasında bir farklılığın olmadığı grupların kalp kası histolojisi bakımından benzer olduğu görülmüştür. Çalışmamızda nilotinib oral yolla 10 mg/kg dozunda 3 hafta boyunca uygulanmış ancak histolojik inceleme sonuçlarına göre anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Bir çalışmada DMSO uygulanan hücrelerle karşılaştırıldığında, krizotinib ve nilotinib ile tedavi edilen hücreler, uzun, iç benzeri bir hücresel morfolojinin yanı sıra yoğun çekirdekler sergilerken, sunitinib ile tedavi edilen hücreler genişlemiş, hipertrofik bir hücre şekli sergilemiş. Bu morfolojik değişikliklerin her ikisi de ilaca bağlı kardiyotoksisitenin göstergesi olabileceği bildirilmiştir. Buna karşılık, erlotinib uygulanan hücreler, DMSO uygulanan hücrelere göre önemli morfolojik değişiklikler göstermemiştir (Doherty et al., 2013). Benzer şekilde nilotinib 80 mg/kg dozda oral yolla 4 hafta boyunca uygulanmış, çalışma sonucunda sadece kalp ağırlığında artış görülmüştür ancak bu histopatolojik değişiklikler ile ilişkili bulunmamıştır. Bu nedenle, klinik olarak terapötik konsantrasyonlarda ve daha yüksek konsantrasyonlarda nilotinibin, kardiyovasküler patolojileri indüklediği gösterilmiştir (A. Wolf et al., 2011). Bu sonuç da sitotoksik belirtilerin ortaya çıkışında daha yüksek dozda ve/veya daha uzun süreli maruziyetin histolojik değişikliklerin oluşması için gerekli olduğunu düşündürmektedir. Bu sonuçlar, uyguladığımız nilotinib dozu ve/veya süresinin histolojik değişikliklerin oluşumunun görülebilmesi açısından düşük kalmış olabileceğini düşündürmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamıza genel olarak baktığımızda, oral yolla uygulanan nilotinibin 10mg/kg dozunda QTc ve QT aralıklarını istatistiksel olarak anlamlı uzattığını gördük. Bu etki artan dozlarda (30 mg/kg ve 50 mg/kg) daha anlamlı olarak artmaktadır. Nilotinibin doz bağımlı olarak QTc ve QT aralığını uzattığını gözlemledik. Literatürde bu dozlarda ratlarda QT çalışması göremediğimiz için sonuçlarımızın faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Nilotinibin Ph (+) KML tedavisinde kullanımında olduğu gibi alternatif tedavi seçeneğinin olmadığı veya çok kısıtlı olduğu durumlarda ilacı bırakmak seçeceği olmadığında yan etki tedavisi yapabilmek sorunu çözmek için tek yol olabiliyor. bu nedenle nikorandilin bu geri çevirici etkisinin önemli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda Nilotinibin tek doz QT etkilerini.

Sonraki çalışmalarda kararlı durum konstantrasyonu ve subkronik dozlardaki QT üzerine etkilerini çalışmanın uygun olacağını düşünüyoruz.

Nilotinib 10 mg/kg dozda QTc ve QT aralığını uzatırken TAS düzeyini de artırmaktadır ve antioksidan düzeyi artırarak oksidan hasardan koruduğunu düşünüyoruz. Bazı çalışmalarda terapötik dozun üzerinde kullanımlarda sitotoksiste bildirilmiş olduğundan biz kullandığımız dozun ve sürenin hücre hasarı oluşturmak için düşük kalmış olabileceğini düşündük.

Nilotinibin pekçok çalışmada antiinflamatuvar etkisi gösterilmiştir, biz çalışmamızda TNF- α düzeyini artırdığını gördük. Bir çalışmada TNF- α artışının lipid peroksidasyonu ve sod/sifingomiyelin yolağı üzerinden olabileceği bildirilmiş. Biz de sonucumuzun bu nedenle yüksek olabileceğini düşündük. Bununla birlikte çalışmamızda olduğu gibi rutin yani terapötik doz kullanıldığında sitotoksiste açısından bu dozlarda güvenli bir ajan olduğunu göstermesi konusunda önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

Nilotinibe ek olarak kurkumin verilen gruplarda QT ve QTc aralığının çok daha belirgin artışa neden olduğunu ve UQTS parametrelerinden olan T dalga anomalilerini (T negatifliği) oluşturduğunu saptadık. Bu da KATP inhibitörü bu iki ajanın birlikte alımında TdP dahil ventriküler aritmi riskini ve ani ölüm riskini anlamlı olarak artırabileceğini göstermiştir. Kanser hastaları gibi tedaviyi kesme şansı olmayan hasta gruplarında çok sayıda risk faktörüne (uzun süre çoklu ilaç alımı ve

çoklu komorbidite gibi) sahip olduklarından QT uzaması ve aritmi riski daha da önemli hale gelmektedir. Ayrıca reçetesiz kullanılabilen kurkumin gibi takviyelerin neden olabileceği ciddi riskleri tespit etmiş olduk. Polifarmasi ve akılcı ilaç kullanımının özellikle kanser hastalarındaki önemi nedeniyle EKG takibi yeterli olmayıp ek tedbirler alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda nikorandilin hem tek başına nilotinib uygulamasının hem de nilotinibe ek kullanılan kurkuminin neden olduğu QT ve QTc aralığı uzamasını geri çevirebildiğini, tedavi edici bir ajan olarak etkili olduğunu tespit ettik.

Nikorandilin yeni bir terapötik ajan olarak dikkate değer olduğunu gözlemledik. Sonraki çalışma planlarımızda farklı doz çalışmaları da yapmayı planladık.

Nilotinibin sadece KATP kanal inhibisyonu ile değil sod/sifingomiyelin yolağı üzerinden de hem oksidan/antioksidan denge üzerine etkili olabildiğini hem de hücre koruyucu etkileri olduğunu gördük. Ek olarak nilotinibin inflamasyon oluşturulmuş modellerde, farklı doz ve uygulanma yolları ile sitotoksik etkilerinin çalışılması gerektiğini düşünüyoruz.

Nilotinib düzeyi, elektrolit düzeyi (özellikle K, Mg), kan şekeri, kan lipid düzeyi, tam kan sayımı (özellikle trombosit sayısı) ölçümü yapmamış olmak çalışmanın kısıtlılıklarıdır.

Çalışmamızı fizyolojik şartlara en yakın koşullarda EKG kaydı yapmamıza olanak sağlayan telemetri sistemi ile yapmış olmamızın çalışmamızın en güçlü yönlerinden biri olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- Abdel-Raheem, I. T., Taye, A., & Abouzied, M. M. (2013). Cardioprotective effects of nicorandil, a mitochondrial potassium channel opener against doxorubicin-induced cardiotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 113(3), 158-166. doi:10.1111/bcpt.12078
- Abdelgalil, A. A., Alam, M. A., Raish, M., Mohammed, I. E., Hassan Mohammed, A. E., Ansari, M. A., & Al Jenobi, F. I. (2019). Dasatinib significantly reduced in vivo exposure to cyclosporine in a rat model: The possible involvement of CYP3A induction. *Pharmacol Rep*, 71(2), 201-205. doi:10.1016/j.pharep.2018.10.018
- Afzal, M. Z., Reiter, M., Gastonguay, C., McGivern, J. V., Guan, X., Ge, Z. D., . . . Strande, J. L. (2016). Nicorandil, a Nitric Oxide Donor and ATP-Sensitive Potassium Channel Opener, Protects Against Dystrophin-Deficient Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 21(6), 549-562. doi:10.1177/1074248416636477
- Aggarwal, B. B., Kumar, A., & Bharti, A. C. (2003). Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*, 23(1A), 363-398. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12680238>
- Akhras, F., & Rickards, A. F. (1981). The relationship between QT interval and heart rate during physiological exercise and pacing. *Jpn Heart J*, 22(3), 345-351. doi:10.1536/ihj.22.345
- Alvarez, E., Vieira, S., & Garcia-Moll, X. (2014). [Citalopram, escitalopram and prolonged QT: warning or alarm?]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 7(3), 147-150. doi:10.1016/j.rpsm.2013.12.005
- Antzelevitch, C., & Shimizu, W. (2002). Cellular mechanisms underlying the long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol*, 17(1), 43-51. doi:10.1097/00001573-200201000-00007
- Ardehali, H., & O'Rourke, B. (2005). Mitochondrial K(ATP) channels in cell survival and death. *J Mol Cell Cardiol*, 39(1), 7-16. doi:10.1016/j.yjmcc.2004.12.003
- Ataca, P., Soyuturk, M., Karaman, M., Unlu, M., Sagol, O., Dervis Hakim, G., & Yilmaz, O. (2013). Nilotinib-mediated mucosal healing in a rat model of colitis. *World J Gastroenterol*, 19(37), 6237-6244. doi:10.3748/wjg.v19.i37.6237
- Ateyya, H., Hassan, Z. A., & El-Sherbeeney, N. A. (2017). The selective tyrosine kinase-inhibitor nilotinib alleviates experimentally induced cisplatin nephrotoxicity and hepatotoxicity. *Environ Toxicol Pharmacol*, 55, 60-67. doi:10.1016/j.etap.2017.08.008
- Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., Niederwieser, D., Saglio, G., Apperley, J., . . . European, L. (2009). Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol*, 27(35), 6041-6051. doi:10.1200/JCO.2009.25.0779

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Barra, S., Agarwal, S., Begley, D., & Providencia, R. (2014). Post-acute management of the acquired long QT syndrome. *Postgrad Med J*, 90(1064), 348-358. doi:10.1136/postgradmedj-2013-132398
- Bednar, M. M., Harrigan, E. P., & Ruskin, J. N. (2002). Torsades de pointes associated with nonantiarrhythmic drugs and observations on gender and QTc. *Am J Cardiol*, 89(11), 1316-1319. doi:10.1016/s0002-9149(02)02337
- Beitland, S., Platou, E. S., & Sunde, K. (2014). Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*, 58(3), 266-272. doi:10.1111/aas.12257
- Biermann, J., Wu, K., Odening, K. E., Asbach, S., Koren, G., Peng, X., . . . Brunner, M. (2011). Nicorandil normalizes prolonged repolarisation in the first transgenic rabbit model with Long-QT syndrome 1 both in vitro and in vivo. *Eur J Pharmacol*, 650(1), 309-316. doi:10.1016/j.ejphar.2010.10.016
- Bohus, B. (1974). Telemetered heart rate responses of the rat during free and learned behavior. *Biotelemetry*, 1(4), 193-201. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4469158>
- Breidthardt, T., Christ, M., Matti, M., Schrafl, D., Laule, K., Noveanu, M., . . . Mueller, C. (2007). QRS and QTc interval prolongation in the prediction of long-term mortality of patients with acute destabilised heart failure. *Heart*, 93(9), 1093-1097. doi:10.1136/hrt.2006.102319
- Butler, A., Helliwell, M. V., Zhang, Y., Hancox, J. C., & Dempsey, C. E. (2019). An Update on the Structure of hERG. *Front Pharmacol*, 10, 1572. doi:10.3389/fphar.2019.01572
- Butt, A. M., & Kalsi, A. (2006). Inwardly rectifying potassium channels (Kir) in central nervous system glia: a special role for Kir4.1 in glial functions. *J Cell Mol Med*, 10(1), 33-44. doi:10.1111/j.1582-4934.2006.tb00289.x
- Caldemeyer, L., Dugan, M., Edwards, J., & Akard, L. (2016). Long-Term Side Effects of Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep*, 11(2), 71-79. doi:10.1007/s11899-016-0309-2
- Canning, P., Tan, L., Chu, K., Lee, S. W., Gray, N. S., & Bullock, A. N. (2014). Structural mechanisms determining inhibition of the collagen receptor DDR1 by selective and multi-targeted type II kinase inhibitors. *J Mol Biol*, 426(13), 2457-2470. doi:10.1016/j.jmb.2014.04.014
- Cecen, E., Dost, T., Culhaci, N., Karul, A., Ergur, B., & Birincioglu, M. (2011). Protective effects of silymarin against doxorubicin-induced toxicity. *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(10), 2697-2704. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22320977>
- Coetzee, W. A. (1992). ATP-sensitive potassium channels and myocardial ischemia: why do they open? *Cardiovasc Drugs Ther*, 6(3), 201-208. doi:10.1007/BF00051140
- Damrongwatanasuk, R., & Fradley, M. G. (2017). Cardiovascular Complications of Targeted Therapies for Chronic Myeloid Leukemia. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 19(4), 24. doi:10.1007/s11936-017-0524-8

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Das, B., & Sarkar, C. (2005). Is the sarcolemmal or mitochondrial K(ATP) channel activation important in the antiarrhythmic and cardioprotective effects during acute ischemia/reperfusion in the intact anesthetized rabbit model? *Life Sci*, 77(11), 1226-1248. doi:10.1016/j.lfs.2004.12.042
- Davey, P., & Bateman, J. (1999). Heart rate and catecholamine contribution to QT interval shortening on exercise. *Clin Cardiol*, 22(8), 513-518. doi:10.1002/clc.4960220805
- De Bie, J., Diemberger, I., & Mason, J. W. (2020). Comparison of PR, QRS, and QT interval measurements by seven ECG interpretation programs. *J Electrocardiol*, 63, 75-82. doi:10.1016/j.jelectrocard.2020.10.006
- De Kruif, M. D., Lemaire, L. C., Giebelen, I. A., van Zoelen, M. A., Pater, J. M., van den Pangaart, P. S., . . . van der Poll, T. (2007). Prednisolone dose-dependently influences inflammation and coagulation during human endotoxemia. *J Immunol*, 178(3), 1845-1851. doi:10.4049/jimmunol.178.3.1845
- Deininger, M. (2005). Resistance to imatinib: mechanisms and management. *J Natl Compr Canc Netw*, 3(6), 757-768. doi:10.6004/jnccn.2005.0045
- Den Hartogh, D. J., Gabriel, A., & Tsiani, E. (2020). Antidiabetic Properties of Curcumin I: Evidence from In Vitro Studies. *Nutrients*, 12(1). doi:10.3390/nu12010118
- Deremer, D. L., Ustun, C., & Natarajan, K. (2008). Nilotinib: a second-generation tyrosine kinase inhibitor for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Clin Ther*, 30(11), 1956-1975. doi:10.1016/j.clinthera.2008.11.014
- Dogan, M. D., Ataoglu, H., & Akarsu, E. S. (2000). Effects of different serotypes of Escherichia coli lipopolysaccharides on body temperature in rats. *Life Sci*, 67(19), 2319-2329. doi:10.1016/s0024-3205(00)00821-3
- Doherty, K. R., Wappel, R. L., Talbert, D. R., Trusk, P. B., Moran, D. M., Kramer, J. W., . . . Bacus, S. (2013). Multi-parameter in vitro toxicity testing of crizotinib, sunitinib, erlotinib, and nilotinib in human cardiomyocytes. *Toxicol Appl Pharmacol*, 272(1), 245-255. doi:10.1016/j.taap.2013.04.027
- Drew, B. J., Ackerman, M. J., Funk, M., Gibler, W. B., Kligfield, P., Menon, V., . . . American College of Cardiology, F. (2010). Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*, 55(9), 934-947. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.001
- Dutra, M. M., Godin, A. M., Cesar, I. C., Nascimento, E. B., Jr., Menezes, R. R., Ferreira, W. C., . . . Coelho, M. M. (2013). Activity of nicorandil, a nicotinamide derivative with a nitrate group, in the experimental model of pain induced by formaldehyde in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 106, 85-90. doi:10.1016/j.pbb.2013.03.004
- Duvoix, A., Blasius, R., Delhalle, S., Schnekenburger, M., Morceau, F., Henry, E., . . . Diederich, M. (2005). Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett*, 223(2), 181-190. doi:10.1016/j.canlet.2004.09.041

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- El-Agamy, D. S. (2011). Nilotinib ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 253(2), 153-160. doi:10.1016/j.taap.2011.03.023
- Farazuddin, M., Dua, B., Zia, Q., Khan, A. A., Joshi, B., & Owais, M. (2014). Chemotherapeutic potential of curcumin-bearing microcells against hepatocellular carcinoma in model animals. *Int J Nanomedicine*, 9, 1139-1152. doi:10.2147/IJN.S34668
- Fedorov, V. V., Glukhov, A. V., Ambrosi, C. M., Kostecki, G., Chang, R., Janks, D., . . . Efimov, I. R. (2011). Effects of KATP channel openers diazoxide and pinacidil in coronary-perfused atria and ventricles from failing and non-failing human hearts. *J Mol Cell Cardiol*, 51(2), 215-225. doi:10.1016/j.yjmcc.2011.04.016
- Flagg, T. P., & Nichols, C. G. (2011). "Cardiac KATP": a family of ion channels. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 4(6), 796-798. doi:10.1161/CIRCEP.111.968081
- Fradley, M. G., & Moslehi, J. (2015). QT Prolongation and Oncology Drug Development. *Card Electrophysiol Clin*, 7(2), 341-355. doi:10.1016/j.ccep.2015.03.013
- Frampton, J., Buckley, M. M., & Fitton, A. (1992). Nicorandil. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in angina pectoris. *Drugs*, 44(4), 625-655. doi:10.2165/00003495-199244040-00008
- Freebern, W. J., Fang, H. S., Slade, M. D., Wells, S., Canale, J., Megill, J., . . . Sasseville, V. G. (2007). In vitro cardiotoxicity potential comparative assessments of chronic myelogenous leukemia tyrosine kinase inhibitor therapies: Dasatinib, imatinib and nilotinib. *Blood*, 110(11), 217b-218b. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:000251101101353
- Frydman, A. M., Chapelle, P., Diekmann, H., Bruno, R., Thebault, J. J., Bouthier, J., . . . et al. (1989). Pharmacokinetics of nicorandil. *Am J Cardiol*, 63(21), 25J-33J. doi:10.1016/0002-9149(89)90201-4
- Gennari, F. J. (1998). Hypokalemia. *N Engl J Med*, 339(7), 451-458. doi:10.1056/NEJM199808133390707
- Gerber, D. E. (2008). Targeted therapies: a new generation of cancer treatments. *Am Fam Physician*, 77(3), 311-319. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18297955>
- Ghatalia, P., Je, Y., Kaymakcalan, M. D., Sonpavde, G., & Choueiri, T. K. (2015). QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer*, 112(2), 296-305. doi:10.1038/bjc.2014.564
- Goldenberg, I., & Moss, A. J. (2008). Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 51(24), 2291-2300. doi:10.1016/j.jacc.2008.02.068
- Goldman, J. M., & Melo, J. V. (2001). Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 344(14), 1084-1086. doi:10.1056/NEJM200104053441409

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Goldschmidt, M., Landzberg, B. R., & Frishman, W. H. (1996). Nicorandil: a potassium channel opening drug for treatment of ischemic heart disease. *J Clin Pharmacol*, 36(7), 559-572. doi:10.1002/j.1552-4604.1996.tb04219.x
- Golemovic, M., Verstovsek, S., Giles, F., Cortes, J., Manshouri, T., Manley, P. W., . . . Beran, M. (2005). AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*, 11(13), 4941-4947. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2601
- Gora-Tybor, J., & Robak, T. (2008). Targeted drugs in chronic myeloid leukemia. *Curr Med Chem*, 15(29), 3036-3051. doi:10.2174/092986708786848578
- Grider, M. H., Jessu, R., & Kabir, R. (2021). Physiology, Action Potential. In *StatPearls*. Treasure Island (FL).
- Gumina, R. J., Pucar, D., Bast, P., Hodgson, D. M., Kurtz, C. E., Dzeja, P. P., Terzic, A. (2003). Knockout of Kir6.2 negates ischemic preconditioning-induced protection of myocardial energetics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284(6), H2106-2113. doi:10.1152/ajpheart.00057.2003
- Gupta, S., Gambhir, J. K., Kalra, O., Gautam, A., Shukla, K., Mehndiratta, M., . . . Shukla, R. (2013). Association of biomarkers of inflammation and oxidative stress with the risk of chronic kidney disease in Type 2 diabetes mellitus in North Indian population. *J Diabetes Complications*, 27(6), 548-552. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.07.005
- Gupta, S. C., Patchva, S., Koh, W., & Aggarwal, B. B. (2012). Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 39(3), 283-299. doi:10.1111/j.1440-1681.2011.05648.x
- Hartmann, J. T., Haap, M., Kopp, H. G., & Lipp, H. P. (2009). Tyrosine kinase inhibitors - a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Curr Drug Metab*, 10(5), 470-481. doi:10.2174/138920009788897975
- Hibino, H., Inanobe, A., Furutani, K., Murakami, S., Findlay, I., & Kurachi, Y. (2010). Inwardly rectifying potassium channels: their structure, function, and physiological roles. *Physiol Rev*, 90(1), 291-366. doi:10.1152/physrev.00021.2009
- Horinaka, S., Kobayashi, N., Higashi, T., Hara, K., Hara, S., & Matsuoka, H. (2001). Nicorandil enhances cardiac endothelial nitric oxide synthase expression via activation of adenosine triphosphate-sensitive K channel in rat. *J Cardiovasc Pharmacol*, 38(2), 200-210. doi:10.1097/00005344-200108000-00005
- Hothi, S. S., Booth, S. W., Sabir, I. N., Killeen, M. J., Simpson, F., Zhang, Y., . . . Huang, C. L. (2008). Arrhythmogenic substrate and its modification by nicorandil in a murine model of long QT type 3 syndrome. *Prog Biophys Mol Biol*, 98(2-3), 267-280. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2009.01.006
- Hsu, C. H., & Cheng, A. L. (2007). Clinical studies with curcumin. *Adv Exp Med Biol*, 595, 471-480. doi:10.1007/978-0-387-46401-5_21

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Huang, C. L. (2017). Murine Electrophysiological Models of Cardiac Arrhythmogenesis. *Physiol Rev*, 97(1), 283-409. doi:10.1152/physrev.00007.2016
- Hughes, T. P., Kaeda, J., Branford, S., Rudzki, Z., Hochhaus, A., Hensley, M. L., . . . International Randomised Study of Interferon versus, S. T. I. S. G. (2003). Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 349(15), 1423-1432. doi:10.1056/NEJMoa030513
- In Vivo Pharmacology Training, G. (2002). The fall and rise of in vivo pharmacology. *Trends Pharmacol Sci*, 23(1), 13-18. doi:10.1016/s0165-6147(00)01882-4
- Ishida, S., Takahashi, N., Nakagawa, M., Fujino, T., Saikawa, T., & Ito, M. (1995). Relation between QT and RR intervals in patients with bradyarrhythmias. *Br Heart J*, 74(2), 159-162. doi:10.1136/hrt.74.2.159
- Ishizaka, T., Yoshimatsu, Y., Maeda, Y., Chiba, K., & Mori, K. (2018). Inotropic Effects of Nicorandil on Cardiac Contractility Assessed by Left Ventricular Pressure-Volume Relationship Analyses in Anesthetized Monkeys. *J Cardiovasc Pharmacol*, 71(2), 76-81. doi:10.1097/FJC.0000000000000548
- Jackman, W. M., Friday, K. J., Anderson, J. L., Aliot, E. M., Clark, M., & Lazzara, R. (1988). The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Prog Cardiovasc Dis*, 31(2), 115-172. doi:10.1016/0033-0620(88)90014-x
- Jahangir, A., & Terzic, A. (2005). K(ATP) channel therapeutics at the bedside. *J Mol Cell Cardiol*, 39(1), 99-112. doi:10.1016/j.yjmcc.2005.04.006
- Jiang, X., Wu, D., Jiang, Z., Ling, W., & Qian, G. (2021). Protective Effect of Nicorandil on Cardiac Microvascular Injury: Role of Mitochondrial Integrity. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 4665632. doi:10.1155/2021/4665632
- Kallergis, E. M., Goudis, C. A., Simantirakis, E. N., Kochiadakis, G. E., & Vardas, P. E. (2012). Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *ScientificWorldJournal*, 2012, 212178. doi:10.1100/2012/212178
- Kantarjian, H., Giles, F., Wunderle, L., Bhalla, K., O'Brien, S., Wassmann, B., . . . Ottmann, O. G. (2006). Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*, 354(24), 2542-2551. doi:10.1056/NEJMoa055104
- Kantarjian, H., Melo, J. V., Tura, S., Giralt, S., & Talpaz, M. (2000). Chronic Myelogenous Leukemia: Disease Biology and Current and Future Therapeutic Strategies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 90-109. doi:10.1182/asheducation-2000.1.90
- Khan, I. A. (2002). Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J*, 143(1), 7-14. doi:10.1067/mhj.2002.120295

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Khan, I. A., & Gowda, R. M. (2004). Novel therapeutics for treatment of long-QT syndrome and torsade de pointes. *Int J Cardiol*, 95(1), 1-6. doi:10.1016/j.ijcard.2003.04.018
- Komori, S., Ishii, M., & Hashimoto, K. (1985). Antiarrhythmic effects of coronary vasodilators on canine ventricular arrhythmia models. *Jpn J Pharmacol*, 38(1), 73-82. doi:10.1254/jjp.38.73
- Kotha, R. R., & Luthria, D. L. (2019). Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects. *Molecules*, 24(16). doi:10.3390/molecules24162930
- Lazzerini, P. E., Capecchi, P. L., & Laghi-Pasini, F. (2015). Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med*, 2, 26. doi:10.3389/fcvm.2015.00026
- le Coutre, P. D., Giles, F. J., Hochhaus, A., Apperley, J. F., Ossenkoppele, G. J., Blakesley, R., . . . Kantarjian, H. M. (2012). Nilotinib in patients with Ph⁺ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*, 26(6), 1189-1194. doi:10.1038/leu.2011.323
- Lu, H. R., Vlamincx, E., Hermans, A. N., Rohrbacher, J., Van Ammel, K., Towart, R., . . . Gallacher, D. J. (2008). Predicting drug-induced changes in QT interval and arrhythmias: QT-shortening drugs point to gaps in the ICHS7B Guidelines. *Br J Pharmacol*, 154(7), 1427-1438. doi:10.1038/bjp.2008.191
- Lu, H. R., Yu, F., Dai, D. Z., Remeysen, P., & De Clerck, F. (1999). Reduction in QT dispersion and ventricular arrhythmias by ischaemic preconditioning in anaesthetized, normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Fundam Clin Pharmacol*, 13(4), 445-454. doi:10.1111/j.1472-8206.1999.tb00002.x
- Lucia Setteyova, M., 3, Ljuba Bacharova, MD, DSc, MBA1,2, Prof. Beata Mladoslavovicova, MD, PhD1. (2016.). QT prolongation due to targeted anticancer therapy. *Oncoreview*. Retrieved from <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.psjd-0e6416f0-1763-42a1-ab14-9ea01826d59a>
- Lugo, T. G., Pendergast, A. M., Muller, A. J., & Witte, O. N. (1990). Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*, 247(4946), 1079-1082. doi:10.1126/science.2408149
- Mahabadi, A. N., Sharma, D., & Kaufman, E. (June 24, 2019). Long QT: The art of measurement. *OAText*. doi:10.15761/HEC.1000156
- Makkar, R. R., Fromm, B. S., Steinman, R. T., Meissner, M. D., & Lehmann, M. H. (1993). Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA*, 270(21), 2590-2597. doi:10.1001/jama.270.21.2590
- Manley, P. W., Drueckes, P., Fendrich, G., Furet, P., Liebetanz, J., Martiny-Baron, G., . . . Fabbro, D. (2010). Extended kinase profile and properties of the protein kinase inhibitor nilotinib. *Biochim Biophys Acta*, 1804(3), 445-453. doi:10.1016/j.bbapap.2009.11.008

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Manley, P. W., Stiefl, N., Cowan-Jacob, S. W., Kaufman, S., Mestan, J., Wartmann, M., . . . Gallagher, N. (2010). Structural resemblances and comparisons of the relative pharmacological properties of imatinib and nilotinib. *Bioorg Med Chem*, 18(19), 6977-6986. doi:10.1016/j.bmc.2010.08.026
- Mannhold, R. (2004). KATP channel openers: structure-activity relationships and therapeutic potential. *Med Res Rev*, 24(2), 213-266. doi:10.1002/med.10060
- Mark Kagan, P., Phi Tran, M.Sc, Volker Fischer, PhD, Paula Savage, MS, Tom Smith, BS, Chiaki Tanaka, PhD, Horst Schran, PhD, Milind Narurkar, PhD, PharmD, Leila Alland, MD. (2005). Safety, Pharmacokinetics (PK), Metabolism, and Mass Balance of [14C]-AMN107, a Novel Aminopyrimidine Inhibitor of Bcr-Abl Tyrosine Kinase, in Healthy Subjects. *Blood*. Retrieved from <https://doi.org/10.1182/blood.V106.11.4887.4887>
- Martin, P. J., Clift, R. A., Fisher, L. D., Buckner, C. D., Hansen, J. A., Appelbaum, F. R., . . . et al. (1988). HLA-identical marrow transplantation during accelerated-phase chronic myelogenous leukemia: analysis of survival and remission duration. *Blood*, 72(6), 1978-1984. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3058233>
- Miyata, S., Shibata, O., Saito, M., Tsuda, A., Shibata, S., Makita, T., & Sumikawa, K. (2002). Effects of ATP-sensitive potassium channel openers on the contractile and phosphatidylinositol responses of the rat trachea. *J Anesth*, 16(4), 279-283. doi:10.1007/s005400200043
- Nachimuthu, S., Assar, M. D., & Schussler, J. M. (2012). Drug-induced QT interval prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf*, 3(5), 241-253. doi:10.1177/2042098612454283
- Nattel, S. (1998). Experimental evidence for proarrhythmic mechanisms of antiarrhythmic drugs. *Cardiovasc Res*, 37(3), 567-577. doi:10.1016/s0008-6363(97)00293-9
- Nirmala, C., & Puvanakrishnan, R. (1996). Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem*, 159(2), 85-93. doi:10.1007/BF00420910
- Nishikawa, S., Tatsumi, T., Shiraishi, J., Matsunaga, S., Takeda, M., Mano, A., . . . Matsubara, H. (2006). Nicorandil regulates Bcl-2 family proteins and protects cardiac myocytes against hypoxia-induced apoptosis. *J Mol Cell Cardiol*, 40(4), 510-519. doi:10.1016/j.yjmcc.2006.01.020
- Nyakas, C., Prins, A. J., & Bohus, B. (1990). Age-related alterations in cardiac response to emotional stress: relations to behavioral reactivity in the rat. *Physiol Behav*, 47(2), 273-280. doi:10.1016/0031-9384(90)90142-q
- O'Brien, S. G., Guilhot, F., Larson, R. A., Gathmann, I., Baccarani, M., Cervantes, F., . . . Investigators, I. (2003). Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 348(11), 994-1004. doi:10.1056/NEJMoa022457
- O'Dwyer, M. E., & Druker, B. J. (2000). STI571: an inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase for the treatment of chronic myelogenous leukaemia. *Lancet Oncol*, 1, 207-211. doi:10.1016/s1470-2045(00)00149-2

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Oikarinen, L., Nieminen, M. S., Viitasalo, M., Toivonen, L., Jern, S., Dahlof, B., . . . Investigators, L. S. (2004). QRS duration and QT interval predict mortality in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension*, 43(5), 1029-1034. doi:10.1161/01.HYP.0000125230.46080.c6
- Pan, M. H., Huang, T. M., & Lin, J. K. (1999). Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos*, 27(4), 486-494. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10101144>
- Parlakpınar, H., Tasdemir, S., Polat, A., Bay-Karabulut, A., Vardi, N., Ucar, M., & Acet, A. (2005). Protective role of caffeic acid phenethyl ester (cape) on gentamicin-induced acute renal toxicity in rats. *Toxicology*, 207(2), 169-177. doi:10.1016/j.tox.2004.08.024
- Pavlu, J., Szydło, R. M., Goldman, J. M., & Apperley, J. F. (2011). Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*, 117(3), 755-763. doi:10.1182/blood-2010-08-301341
- Pinilla-Ibarz, J., & Flinn, I. (2012). The expanding options for front-line treatment in patients with newly diagnosed CML. *Crit Rev Oncol Hematol*, 84(2), 287-299. doi:10.1016/j.critrevonc.2012.03.005
- Pollard, C. E., Valentin, J. P., & Hammond, T. G. (2008). Strategies to reduce the risk of drug-induced QT interval prolongation: a pharmaceutical company perspective. *Br J Pharmacol*, 154(7), 1538-1543. doi:10.1038/bjp.2008.203
- Ravindranath, V., & Chandrasekhara, N. (1981). Metabolism of curcumin--studies with [3H]curcumin. *Toxicology*, 22(4), 337-344. doi:10.1016/0300-483x(81)90027-5
- Romano, C., Gemme, G., & Pongiglione, R. (1963). [Rare Cardiac Arrhythmias of the Pediatric Age. Ii. Syncopal Attacks Due to Paroxysmal Ventricular Fibrillation. (Presentation of 1st Case in Italian Pediatric Literature)]. *Clin Pediatr (Bologna)*, 45, 656-683. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14158288>
- Saglio, G., Kim, D. W., Issaragrisil, S., le Coutre, P., Etienne, G., Lobo, C., . . . Investigators, E. N. (2010). Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 362(24), 2251-2259. doi:10.1056/NEJMoa0912614
- Samaha, M. M., Said, E., & Salem, H. A. (2019). Nilotinib enhances beta-islets integrity and secretory functions in a rat model of STZ-induced diabetes mellitus. *Eur J Pharmacol*, 860, 172569. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172569
- Sanguinetti, M. C., Jiang, C., Curran, M. E., & Keating, M. T. (1995). A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*, 81(2), 299-307. doi:10.1016/0092-8674(95)90340-2
- Sawyers, C. L. (1999). Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 340(17), 1330-1340. doi:10.1056/NEJM199904293401706

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Schwartz, P. J., Crotti, L., & Insolia, R. (2012). Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 5(4), 868-877. doi:10.1161/CIRCEP.111.962019
- Serrya, M. S., Nader, M. A., & Abdelmageed, M. E. (2021). Hepatoprotective effect of the tyrosine kinase inhibitor nilotinib against cyclosporine-A induced liver injury in rats through blocking the Bax/Cytochrome C/caspase-3 apoptotic signaling pathway. *J Biochem Mol Toxicol*, 35(6), 1-13. doi:10.1002/jbt.22764
- Sgoifo, A., Stilli, D., Medici, D., Gallo, P., Aimi, B., & Musso, E. (1996). Electrode positioning for reliable telemetry ECG recordings during social stress in unrestrained rats. *Physiol Behav*, 60(6), 1397-1401. doi:10.1016/s0031-9384(96)00228-4
- Shah, S. R., Park, K., & Alweis, R. (2019). Long QT Syndrome: A Comprehensive Review of the Literature and Current Evidence. *Curr Probl Cardiol*, 44(3), 92-106. doi:10.1016/j.cpcardiol.2018.04.002
- Sharma, R. A., Gescher, A. J., & Steward, W. P. (2005). Curcumin: the story so far. *Eur J Cancer*, 41(13), 1955-1968. doi:10.1016/j.ejca.2005.05.009
- Singh, M., & Jadhav, H. R. (2018). Targeting non-small cell lung cancer with small-molecule EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Drug Discov Today*, 23(3), 745-753. doi:10.1016/j.drudis.2017.10.004
- Singh, M., Morin, D. P., & Link, M. S. (2019). Sudden cardiac death in Long QT syndrome (LQTS), Brugada syndrome, and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia (CPVT). *Prog Cardiovasc Dis*, 62(3), 227-234. doi:10.1016/j.pcad.2019.05.006
- Smith, P. L., Baukrowitz, T., & Yellen, G. (1996). The inward rectification mechanism of the HERG cardiac potassium channel. *Nature*, 379(6568), 833-836. doi:10.1038/379833a0
- Sordillo, P. P., Sordillo, D. C., & Helson, L. (2015). Review: The Prolonged QT Interval: Role of Pro-inflammatory Cytokines, Reactive Oxygen Species and the Ceramide and Sphingosine-1 Phosphate Pathways. *In Vivo*, 29(6), 619-636. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26546519>
- Stagno, F., Stella, S., Spitaleri, A., Pennisi, M. S., Di Raimondo, F., & Vigneri, P. (2016). Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia: frontline treatment and long-term outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther*, 16(3), 273-278. doi:10.1586/14737140.2016.1151356
- Stohr, W. (1988). Longterm heartrate telemetry in small mammals: a comprehensive approach as a prerequisite for valid results. *Physiol Behav*, 43(5), 567-576. doi:10.1016/0031-9384(88)90210-7
- Su, Q., Lv, X., Sun, Y., Ye, Z., Kong, B., & Qin, Z. (2018). Role of TLR4/MyD88/NF-kappaB signaling pathway in coronary microembolization-induced myocardial injury prevented and treated with nicorandil. *Biomed Pharmacother*, 106, 776-784. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.014

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Suzuki, M., Sasaki, N., Miki, T., Sakamoto, N., Ohmoto-Sekine, Y., Tamagawa, M., . . . Nakaya, H. (2002). Role of sarcolemmal K(ATP) channels in cardioprotection against ischemia/reperfusion injury in mice. *J Clin Invest*, 109(4), 509-516. doi:10.1172/JCI14270
- Tajada, S., Ciudad, P., Moreno-Dominguez, A., Perez-Garcia, M. T., & Lopez-Lopez, J. R. (2012). High blood pressure associates with the remodelling of inward rectifier K⁺ channels in mice mesenteric vascular smooth muscle cells. *J Physiol*, 590(23), 6075-6091. doi:10.1113/jphysiol.2012.236190
- Takahashi, N., Ito, M., Saikawa, T., Arita, M., Fujino, T., Kagiya, H., . . . Sakata, T. (1998). Clinical suppression of bradycardia dependent premature ventricular contractions by the potassium channel opener nicorandil. *Heart*, 79(1), 64-68. doi:10.1136/hrt.79.1.64
- Talpaz, M., McCredie, K., Kantarjian, H., Trujillo, J., Keating, M., & Gutterman, J. (1986). Chronic myelogenous leukaemia: haematological remissions with alpha interferon. *Br J Haematol*, 64(1), 87-95. doi:10.1111/j.1365-2141.1986.tb07576.x
- Talpaz, M., Shah, N. P., Kantarjian, H., Donato, N., Nicoll, J., Paquette, R., . . . Sawyers, C. L. (2006). Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*, 354(24), 2531-2541. doi:10.1056/NEJMoa055229
- Tam, C. S., Kantarjian, H., Garcia-Manero, G., Borthakur, G., O'Brien, S., Ravandi, F., . . . Cortes, J. (2008). Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood*, 112(3), 516-518. doi:10.1182/blood-2008-02-141580
- Tamargo, J. (2000). Drug-induced torsade de pointes: from molecular biology to bedside. *Jpn J Pharmacol*, 83(1), 1-19. doi:10.1254/jjp.83.1
- Tanaka, C., Yin, O. Q., Sethuraman, V., Smith, T., Wang, X., Grouss, K., . . . Schran, H. (2010). Clinical pharmacokinetics of the BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor nilotinib. *Clin Pharmacol Ther*, 87(2), 197-203. doi:10.1038/clpt.2009.208
- Tarkin, J. M., & Kaski, J. C. (2016). Vasodilator Therapy: Nitrates and Nicorandil. *Cardiovasc Drugs Ther*, 30(4), 367-378. doi:10.1007/s10557-016-6668-z
- Tinker, A., Aziz, Q., Li, Y., & Specterman, M. (2018). ATP-Sensitive Potassium Channels and Their Physiological and Pathophysiological Roles. *Compr Physiol*, 8(4), 1463-1511. doi:10.1002/cphy.c170048
- Tinker, A., Aziz, Q., & Thomas, A. (2014). The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*, 171(1), 12-23. doi:10.1111/bph.12407
- Tranebjaerg, L., Bathen, J., Tyson, J., & Bitner-Glindzicz, M. (1999). Jervell and Lange-Nielsen syndrome: a Norwegian perspective. *Am J Med Genet*, 89(3), 137-146. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10704188>

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Tristani-Firouzi, M., Chen, J., Mitcheson, J. S., & Sanguinetti, M. C. (2001). Molecular biology of K(+) channels and their role in cardiac arrhythmias. *Am J Med*, 110(1), 50-59. doi:10.1016/s0002-9343(00)00623-9
- Uvelin, A., Pejakovic, J., & Mijatovic, V. (2017). Acquired prolongation of QT interval as a risk factor for torsade de pointes ventricular tachycardia: a narrative review for the anesthesiologist and intensivist. *J Anesth*, 31(3), 413-423. doi:10.1007/s00540-017-2314-6
- Valko, M., Rhodes, C. J., Moncol, J., Izakovic, M., & Mazur, M. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*, 160(1), 1-40. doi:10.1016/j.cbi.2005.12.009
- Van Noord, C., Eijgelsheim, M., & Stricker, B. H. (2010). Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol*, 70(1), 16-23. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x
- Vandenberg, J. I., Perry, M. D., Perrin, M. J., Mann, S. A., Ke, Y., & Hill, A. P. (2012). hERG K(+) channels: structure, function, and clinical significance. *Physiol Rev*, 92(3), 1393-1478. doi:10.1152/physrev.00036.2011
- Venkatesan, N. (1998). Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. *Br J Pharmacol*, 124(3), 425-427. doi:10.1038/sj.bjp.0701877
- Villamanan, E., Armada, E., & Ruano, M. (2015). [Drug-induced QT interval prolongation: do we know the risks?]. *Med Clin (Barc)*, 144(6), 269-274. doi:10.1016/j.medcli.2014.01.027
- Wang, P., Li, H., Lin, Z., Luo, H., & Luo, W. (2021). Comparing the Effect of Piperine and Ipecimide on the Pharmacokinetics of Curcumin in SD Rats. *Front Pharmacol*, 12, 725362. doi:10.3389/fphar.2021.725362
- Wang, S., Binder, P., Fang, Q., Wang, Z., Xiao, W., Liu, W., & Wang, X. (2018). Endoplasmic reticulum stress in the heart: insights into mechanisms and drug targets. *Br J Pharmacol*, 175(8), 1293-1304. doi:10.1111/bph.13888
- Ward, O. C. (1964). A New Familial Cardiac Syndrome in Children. *J Ir Med Assoc*, 54, 103-106. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14136838>
- Webster, R., Leishman, D., & Walker, D. (2002). Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes. *Curr Opin Drug Discov Devel*, 5(1), 116-126. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865665>
- Wei, J., Watanabe, Y., Takeuchi, K., Yamashita, K., Tashiro, M., Kita, S., . . . Kimura, J. (2016). Nicorandil stimulates a Na(+)/Ca(2)(+) exchanger by activating guanylate cyclase in guinea pig cardiac myocytes. *Pflugers Arch*, 468(4), 693-703. doi:10.1007/s00424-015-1763-8
- Weisberg, E., Manley, P., Mestan, J., Cowan-Jacob, S., Ray, A., & Griffin, J. D. (2006). AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *Br J Cancer*, 94(12), 1765-1769. doi:10.1038/sj.bjc.6603170

KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Weisberg, E., Manley, P. W., Breitenstein, W., Bruggen, J., Cowan-Jacob, S. W., Ray, A., . . . Griffin, J. D. (2005). Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*, 7(2), 129-141. doi:10.1016/j.ccr.2005.01.007
- Wolf, A., Couttet, P., Dong, M., Grenet, O., Heron, M., Junker, U., . . . Roman, D. (2011). Preclinical evaluation of potential nilotinib cardiotoxicity. *Leuk Res*, 35(5), 631-637. doi:10.1016/j.leukres.2010.11.001
- Wolf, A. M., Wolf, D., Rumpold, H., Ludwiczek, S., Enrich, B., Gastl, G., . . . Tilg, H. (2005). The kinase inhibitor imatinib mesylate inhibits TNF- α production in vitro and prevents TNF-dependent acute hepatic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(38), 13622-13627. doi:10.1073/pnas.0501758102
- Wu, H., Ye, M., Yang, J., Ding, J., Yang, J., Dong, W., & Wang, X. (2015). Nicorandil Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury by Attenuating Endoplasmic Reticulum Response-induced Apoptosis Through PI3K/Akt Signaling Pathway. *Cell Physiol Biochem*, 35(6), 2320-2332. doi:10.1159/000374035
- Xia, B., Heimbach, T., He, H., & Lin, T. H. (2012). Nilotinib preclinical pharmacokinetics and practical application toward clinical projections of oral absorption and systemic availability. *Biopharm Drug Dispos*, 33(9), 536-549. doi:10.1002/bdd.1821
- Xu, Z., Cang, S., Yang, T., & Liu, D. (2009). Cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibitors in chronic myelogenous leukemia therapy. *Hematology Reviews*, 1(1), e4. doi:10.4081/hr.2009.e4
- Yang, H. Q., Subbotina, E., Ramasamy, R., & Coetzee, W. A. (2016). Cardiovascular KATP channels and advanced aging. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*, 6, 32517. doi:10.3402/pba.v6.32517
- Yang, Q., Wen, L., Meng, Z., & Chen, Y. (2018). Blockage of endoplasmic reticulum stress attenuates nilotinib-induced cardiotoxicity by inhibition of the Akt-GSK3 β -Nox4 signaling. *Eur J Pharmacol*, 822, 85-94. doi:10.1016/j.ejphar.2018.01.011
- Yang, Z., Shi, G., Li, C., Wang, H., Liu, K., & Liu, Y. (2004). Electrophysiologic effects of nicorandil on the guinea pig long QT1 syndrome model. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 15(7), 815-820. Retrieved from https://neuro.unboundmedicine.com/medline/citation/15250869/Electrophysiologic_effects_of_nicorandil_on_the_guinea_pig_long_QT1_syndrome_model_https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2004.03632.x
- Zhou, Z. Y., Wan, L. L., Yang, Q. J., Han, Y. L., Li, Y., Yu, Q., . . . Li, X. (2013). Evaluation of the pharmacokinetics and cardiotoxicity of doxorubicin in rat receiving nilotinib. *Toxicol Appl Pharmacol*, 272(1), 238-244. doi:10.1016/j.taap.2013.06.002