

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
FARMAKOLOJİ ve KLİNİK FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA UĞRAMIŞ  
İZOLE SIÇAN KALPLERİNDE,  
ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN NORADRENALİN VE  
SEROTONİN REUPTAKE ÖZGÜNLÜKLERİNE GÖRE  
GÜVENİLİRLİKLERİNİN SAPTANMASI

Dr. Burçak Deniz DEDEOĞLU

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Öner SÜZER

İSTANBUL 2008

## ÖNSÖZ

Eğitimim ve tezimin hazırlanması sırasında özveri dolu yardımlarını esirgemeyen, fikirleriyle bana yol gösteren çok değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Öner Süzer'e,

Uzmanlık eğitimim süresince yanında çalışma olanağı bulduğum anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Cihat Küçükhüseyin'e ve anabilim dalı değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. M. Aydın Barlas, Prof. Dr. A. Gökhan Akkan, Prof. Dr. Zeliha Yazıcı, Prof. Dr. D. Okan Yıllar ve Doç. Dr. Sibel Özyazgan'a,

Birlikte çalıştığım bütün asistan arkadaşlarım ve Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı personeline,

Eğitimimin her döneminde sevgi ve desteklerini eksik etmeyen aileme,

Çalışmamda kullandığım hammaddeleri sağlayan Deva Holding İlaç Fabrikası A.Ş., Terra İlaç A.Ş., İbrahim Ethem Ulagay-Menarini Grup ve Santa Farma İlaç Sanayii A.Ş.'ne teşekkür ederim.

Dr. Burçak Deniz Dedeoğlu

## **İÇİNDEKİLER**

<b>1. ÖZET</b>	<b>1</b>
<b>2. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER</b>	<b>6</b>
<b>5. YÖNTEM ve GEREÇLER</b>	<b>17</b>
<b>6. BULGULAR</b>	<b>22</b>
<b>7. TARTIŞMA ve SONUÇLAR</b>	<b>67</b>
<b>8. KAYNAKLAR</b>	<b>75</b>

## 1. ÖZET

### İSKEMİ-REPERFÜZYON HASARINA UĞRAMIŞ İZOLE SIÇAN KALPLERİNDE, ANTİDEPRESAN İLAÇLARIN NORADRENALİN VE SEROTONİN REUPTAKE ÖZGÜNLÜKLERİNE GÖRE GÜVENİLİRLİKLERİNİN SAPTANMASI

Bu çalışmada, serotonin ve noradrenalin reuptake özgünlükleri farklı antidepresan ajanların izole kalp üzerine doza bağlı etkilerinin, iskemi öncesi ve sonrası yapılacak doz yanıt eğrileriyle karşılaştırılarak, literatürde tam belirlenmemiş olan kardiyak emniyet profilleri için veri elde edilmesi amaçlandı.

Sıçanlar, her grupta altı hayvan olacak şekilde dokuz gruba ayrıldı. Herhangi bir ön uygulamaya tabi tutulmayan sıçanların kalpleri çıkarıldı ve *Langendorff* düzeneğinde perfüze edildi. Maprotilin, fluoksetin, amitriptilin ve trazodon, normoksik koşullarda veya iskemi-reperfüzyon sonrası,  $1 \times 10^{-7}$ - $1 \times 10^{-4.5}$  Mol/L konsantrasyon aralığında 5'er dakika uygulanarak kardiyak parametreler için doz yanıt eğrisi çıkarıldı.

Amitriptilin, fluoksetin ve maprotilin sol ventrikül diyastol sonu basıncında (normoksik deneyler için bazal değere göre sırasıyla %8.3±6.9; 26.7±10.3 ve 65.2±25.0; iskemi reperfüzyon deneyleri için bazal değere göre sırasıyla %15.1±4.7; 14.3±5.3 ve 13.6±4.1) ve  $+dp/dt_{maks}$  değerlerinde özellikle son iki konsantrasyonun uygulanmasından sonra, hem normoksik hem de iskemi-reperfüzyon gruplarında, düşmeye neden oldu. Trazodon uygulamasından sonra görülen düşüşler daha hafifti (sol ventrikül diyastol sonu basınç değerleri sırasıyla normoksik ve iskemi reperfüzyon deneyleri için bazal değere göre sırasıyla % 94.0±5.0 ve 59.5±10.4)

Sonuç olarak, tüm parametreler değerlendirildiğinde, bulgularımız, trazodonun, intakt ve iskemi-reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde, kullanılan diğer ajanlara göre kardiyak etkileri açısından daha güvenilir olduğunu düşündürmektedir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Kardiyotoksisite, amitriptilin, fluoksetin, maprotilin, trazodon.

## 2. ABSTRACT

### IN VITRO CARDIAC SAFETY ASSESSMENT OF ANTIDEPRESSANT DRUGS WITH DIFFERENT NOREPINEFRINE AND SEROTONIN REUPTAKE SPECIFICITY, IN INTACT RAT HEARTS AND AFTER ISCHEMIA-REPERFUSION

In this study the different noradrenalin and serotonin reuptake inhibitor antidepressant drugs were used. Their dose dependent effects on isolated hearts were compared with increasing concentrations in intact hearts and following ischemia-reperfusion in order to get cardiac safety profile data.

The animals were divided in to nine groups of six rats each. The hearts were perfused in *Langendorff* system. Amitriptyline, fluoxetine, maprotiline and trazodone were applied for five minutes in increased concentrations ( $1 \times 10^{-7}$ - $1 \times 10^{-4.5}$  Mol/L) in intact groups and ischemia-reperfusion groups. Haemodynamic variables and bipolar electrocardiogram were recorded continuously.

Amitriptyline, fluoxetine and maprotiline depressed left ventricular developed pressure (respectively  $8.3 \pm 6.9$ ;  $26.7 \pm 10.3$  and  $65.2 \pm 25.0$ % of baseline value for normoxic experiments;  $15.1 \pm 4.7$ ;  $14.3 \pm 5.3$  and  $13.6 \pm 4.1$  % of baseline for ischemia reperfusion experiments at the highest concentration) and  $+dp/dt_{max}$  in a dose dependent manner, whereas the depression was moderate with trazodone (left ventricular developed pressure values;  $94.0 \pm 5.0$ ;  $59.5 \pm 10.4$  % of baseline respectively for normoxic and ischemia reperfusion groups), in both normoxic and ischemia-reperfusion groups.

In conclusion, according to our results, trazodone seems to be a safer agent than the others used, in intact hearts and after ischemia-reperfusion injury, in terms of its cardiac effects regarding all parameters measured.

**KEYWORDS:** Cardiotoxicity, amitriptyline, fluoxetine, maprotiline, trazodone,

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Majör depresyon, dünya genelinde hayatı olumsuz etkileyen dört önemli hastalıktan biridir (1). Majör depresif bozukluk ve kalp yetmezliğinin birlikte görülme sıklığı da oldukça fazladır (2, 3). Miyokard infarktüsü sonrası hastanede yatan hastaların %45'inde depresyon gözlenmiştir (4). Aynı zamanda depresyonun kendisinin de, hastalarda myokard infarktüsü ve kardiyovasküler hastalıklar oluşturabildiğine dair birçok kanıt vardır (5). Depresyonla kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki karmaşık ve çok yönlüdür (6, 7)

Depresyon hastalarında sempatik ve parasempatik tonus dengesi bozulmuş olduğundan, ani ölüm riski de artmıştır (8). Bu artmış kardiyovasküler riskin sempatoadrenal sistem, otonom sinir sistemi ve trombosit fonksiyonlarındaki anormalliklere bağlı olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (9).

Depresyonun kardiyak etkileri için, sempatik tonus, katekolamin ve kortizol seviyelerinin artışı, trombosit aktivasyonu, inflamatuvar mediatörlerin ortaya çıkması ve antidepresanların oluşturduğu ilaç reaksiyonları gibi çok sayıda biyolojik faktör tanımlanmıştır (10). Trombosit aktivitesindeki artışın kardiyovasküler sonuçlara yol açmasının altında yatan mekanizmalar tam olarak belirlenememiştir (11). Farklı tip antidepresan ajanların bu ilişkide etkili oldukları da bilinmektedir (5). Depresyon sıklıkla inflamatuvar yanıt ve proinflamatuvar sitokinlerin üretiminde artışla beraberdir. Aynı zamanda hipotalamik-hipofizer-adrenal aks disfonksiyonu da görülebilir. İmmün aktivitede bozulma ve vasküler inflamasyon, koroner aterosklerozla beraberdir. Bu durum depresyonun iskemik kalp hastalığı ile bağlantısını açıklayabilir. Antidepresan tedavi sitokin plazma düzeyini normal değerlere çekse de, depresyonun oluşturduğu kardiyovasküler hastalık riskini azalttığına dair yeterli bilgi bulunmamaktadır (12).

Depresyona eşlik eden kardiyak problemlerin oluşumunda, depresyon tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların da etkili olduğu düşünülmektedir

(4). Hangi antidepresan sınıfının bu anlamda daha etkili olduğu ise tam olarak bilinmemektedir (5).

Klinikte antidepresan ilaç seçimi yapılacağı zaman, depresyon hastalarında kardiyovasküler hastalığın eşlik edip etmediğinin değerlendirilmesi (13) ve antidepresan tedavi kullanılacak kalp yetmezliği hastalarının dikkatle takip edilmesi gerekmektedir (14).

Kalp hastalığı olan veya olmayan hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda trisiklik antidepresanların kalp üzerine başlıca etkileri, kalp hızı artışı, ortostatik hipotansiyon, intraventriküler kardiyak iletinin yavaşlaması ve Sınıf 1A antiaritmik aktivite olarak sıralanmıştır (15). Trisiklik antidepresanların en sık görülen kardiyovasküler etkileri ortostatik hipotansiyondur (16). Bu grup ilaçlar, kalp ritmi üzerine etki ederek kardiyotoksik etki gösterirler (5, 17) ve iskemik kalp hastalığı olanlarda kardiyak morbidite ve mortalite riskini artırırlar. Bu bilgilere rağmen trisiklik antidepresanların doğrudan kalp üzerine doza bağlı etkilerine ait deneyimler son derece sınırlıdır.

SSRI'lar yalnızca nöronal serotonin geri alımını inhibe etmekle kalmayıp aynı zamanda periferik serotonin düzeylerine de etki ederler (18). SSRI'lar trombositlerde serotonin birikimi üzerine etkilidir ve SSRI tedavisi, depresyon ve iskemik kalp hastalarında artmış trombosit aktivasyonun normale dönmesini sağlar. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, SSRI'ların bu antitrombosit etkilerinin iskemik olay riskini azalttığını göstermektedir (6).

SSRI grubu antidepresanların kardiyovasküler hastalığı olanlarda trisiklik antidepresanlara ve diğer antidepresan ajanlara göre daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (5, 6). Daha az kardiyak yan etki gösterdikleri düşünülmekte olmasına karşın trisiklik antidepresanlar gibi hERG bağlantılı potasyum kanallarını bloke ettiği bildirilmiştir (19). Bu durum da QT uzaması ve dolayısı ile aritmilere yol açabilir. SSRI'ların akut MI geçirmiş depresyon hastalarında morbidite ve mortalite riskini düşürebileceği belirtilmiştir. Ancak daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (20). SSRI'ların doğrudan kalp üzerine, doza bağlı etkilerine ait deneyimler de son derece sınırlıdır.

Maprotilin, noradrenalin gerilim pompası üzerine spesifik etkili, atipik tetrasiklik yapılı bir antidepresandır. Uygun yan etki profili nedeniyle daha yaşlı hastalarda kullanılmaktadır. Ancak maprotilin de hERG bağlantılı potasyum kanallarını bloke eder (21). Genel olarak kardiyak açıdan güvenilir olduğu öne sürülse de doza bağlı etkileri yeteri derecede tanımlanmamıştır.

Trazodon, atipik bir antidepresandır ve klinik depresyonun tüm formlarında kullanılır (22). Kimyasal olarak trisiklik, tetrasiklik ve diğer antidepresanlardan ayrılan ikinci kuşak bir antidepresandır. Kardiyotoksik etkilerinin trisiklik antidepresanlardan daha az olduğu düşünülmektedir, ancak klinik çalışmalar QT intervali uzamasına yol açtığını göstermiştir (23).

İskemi reperfüzyon hasarı, kardiyak fonksiyonlarda bozulmaya, aritmilere ve doku pH'ında düşmeye yol açar. Antidepresan ilaçların bu durumdaki kalpler üzerine doğrudan doza bağlı etkileri henüz ne deneysel ne de klinik çalışmalarda belirlenmemiştir.

Bu çalışmada, serotonin ve noradrenalin reuptake özgünlükleri farklı antidepresan ajanların izole kalp üzerine doza bağlı etkilerinin iskemi öncesi ve sonrası yapılacak doz yanıt eğrileriyle karşılaştırılarak, bu konuda literatürde tam belirlenmemiş olan kardiyak emniyet profilleri için veri elde edilmesi amaçlanmaktadır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Amitriptilin

Amitriptilin trisiklik antidepresan grubuna ait bir ilaçtır. Kimyasal formülü,  $C_{20}H_{23}N.HCl$ 'dir. Diğer ilaçların noradrenalin ve serotonin reuptake özgünlüğü, amitriptilin bir kabul edilip, amitriptiline göre bağıl olarak karşılaştırılır.

Trisiklik antidepresanlar, 1950'li yıllardan itibaren depresyon tedavisinde kullanılmaya başlanmış ve bugün de kullanılmakta olan en eski antidepresan ilaçlardır. Etki mekanizmaları tam olarak çözülmemiştir. Beyinde hücresel düzeyde serotonin ve noradrenalinin gerialımını bloke etmekle beraber birçok reseptöre de bağlanırlar. Histaminerjik, adrenerjik, GABAerjik ve muskarinik reseptörlere bağlanarak geniş bir yan etki yelpazesi oluştururlar. En önemli yan etkileri kardiyovasküler etkilerdir. Bu etkiler, sempatomimetik, antikolinerjik veya membran stabilize edici etkilerine bağlı olarak gelişir (24). Aynı zamanda reaktif oksijen radikali oluşumuna, DNA fragmentasyonunda artışa ve hücre içi glutasyon düzeyinde azalmaya neden olabirler (25).

Trisiklik antidepresanlar rutin olarak kalp hızını artırır, ortostatik hipotansiyona ve önceden dal bloğu olan hastalarda, ikiye bir atriyoventriküler bloğa neden olan, kardiyak iletim yavaşlamasına yol açarlar. Trisiklik antidepresanların aynı zamanda, purkinje liflerinin aksiyon potansiyeli başındaki içe sodyum akımına etkisi ve intraventriküler iletim hızında azalma gibi belirgin antiaritmik aktiviteleri de vardır. Bu etkiler aşırı doz kullanımının ölümcül etkisini açıklamaktadır. Trisiklik antidepresan ilaçların antikolinerjik etkisine bağlı olarak kalp hızında artış da görülebilir (6). QT intervalinde uzama, *torsade de point*, ani kardiyak ölümle de birlikteliği vardır (26).

Kalp hastalığı olan veya olmayan hastalarda yapılan çalışmalar sonucunda trisiklik antidepresanların kalp üzerine etkileri, kalp hızı artışı,

ortostatik hipotansiyon, intraventriküler kardiyak iletinin yavaşlaması ve sınıf 1A antiaritmik aktivite olarak sıralanmıştır (15).

Trisiklik antidepresanların indüklediği kardiyotoksitenin etkili tedavisi, sodyum bikarbonat uygulamasıyla kanın alkali hale getirilmesidir (27). Alkaloz plazma proteinlerine bağlanmayı arttırıp ilacın serbest fraksiyonunu düşürür (25). Proteinlere bağlanmayı değiştiren diğer bir yöntem de  $\alpha$ 1 asit glikoprotein uygulamasıdır.

Trisiklik antidepresanlar, yüksek dozda kullanıldıklarında kardiyotoksik olup (28, 17) en sık görülen kardiyovasküler etkileri ortostatik hipotansiyondur (16). Trisiklik antidepresanlar kalp ritmi üzerine etki ederek kardiyotoksik etki gösterirler (5) ve iskemik kalp hastalığı olanlarda kardiyak morbidite ve mortalite riskini arttırlar. Bu bilgilere rağmen trisiklik antidepresanların doğrudan kalp üzerine doza bağlı etkilerine ait deneyimler son derece sınırlıdır.

Amitriptilin, depresyon tedavisi için, günde ortalama 75 mg/gün kullanılan sedatif bir antidepresandır. İnsandaki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Adrenerjik ve serotonerjik nöronlarda, adrenalin ve serotonin alımından sorumlu membran pompasını inhibe eder. N-demetilasyon ve hidrosilasyonla metabolize olur. Kullanım sonrası miyokard infarktüsü, aritmiler, ortostatik hipotansiyon, hipertansiyon, senkop, taşikardi ve palpasyon gibi kardiyak yan etkiler görülebilir (29).

Amitriptilin toksisitesinin sonucunda oluşan hipotansiyon QRS uzaması gibi semptomların düzelmesinde adenozin antagonistleri etkili bulunmuş hatta amitriptilin tedavisi öncesi adenozin reseptör antagonistlerinin uygulanması, amitriptilinin oluşturduğu kardiyotoksisiteyi ortadan kaldırmıştır (30).

## 4.2. Fluoksetin

Fluoksetin, selektif serotonin reuptake inhibitörleri grubuna ait bir ilaçtır. Kimyasal formülü  $C_{17}H_{18}ONF_3.HCl$ 'dir.

Selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin kardiyovasküler etkiler açısından trisiklik antidepresanlara göre birçok avantajı vardır. Kalp hastalığı olmayan depresyon hastalarında, kalp iletimini yavaşlatmaz ve ortostatik hipotansiyon yapmazlar. Ancak kalp hızını hafifçe düşürebilirler (31). Trisiklik antidepresanların aksine yüksek dozda nadiren ölümcül etki gösterirler (32). Kalp hastalığı olanlarda kullanımı zorlaştıracak birçok yan etkileri, antikolinerjik etkileri ve yüksek ilaç etkileşim potansiyelleri olan trisiklik antidepresanların aksine serotonin reuptake inhibitörlerinin daha az kardiyovasküler yan etkileri vardır (33) ve daha iyi bir kardiyovasküler profil sağlarlar (34).

Selektif serotonin reuptake inhibitörleri, 1980'lerin sonlarında ortaya çıkmıştır. Daha az ciddi yan etkileri nedeni ile trisiklik antidepresanların yerini almışlardır. SSRI'lar nadiren, hipotansiyonla beraber, kalp hızını orta derecede yavaşlatırlar. Yatakta, otururken ve ayakta ölçülen kan basıncı, PR intervali, QRS süresi ve QT intervali üzerinde hafif etkiler oluşturabilirler (35) (36).

Çok nadir olarak, koroner hastalığı olan ya da olmayanlarda Prinzmetal anginaya yol açabilecek koroner arter vazokonstriksiyonuna neden olabilirler (35, 37).

SSRI'lar koroner hastalığı olan depresyon hastalarına genellikle reçete edilen antidepresanlardır. Sık gözlenen yan etkileri, bulantı ve seksüel disfonksiyondur. Gastrointestinal etkileri günler veya haftalar içinde düzelir. Seksüel disfonksiyon genellikle gerilemez. Nadir yan etkileri, dilüsyonel hiponatremi ve sinüs bradikardisidir (35).

SSRI'lar yalnızca nöronal serotonin geri alımını etkilemekle kalmayıp aynı zamanda periferik serotonin düzeylerine de etki ederler (18). Periferik serotonin trombositlerin kümelenmelerinde ve damar tonusunun düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. SSRI'lar, trombositlerde serotonin alımını ve hücre içi kalsiyum mobilizasyonunu inhibe ederek kanama zamanında artışa neden olurlar (9). Bu nedenle bu ilaçların kullanımı kanamalara ve damarlarla ilgili başka etkilere yol açabilmektedir (38, 39).

SSRI tedavisi, depresyon ve iskemik kalp hastalarında trombosit aktivasyonu artışının normale dönmesini sağlar. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen kanıtlar, SSRI'ların bu antitrombosit etkilerinin iskemik olay riskini azalttığını göstermektedir (6).

Yapılan vaka kontrol çalışmasında selektif serotonin reuptake inhibitörlerinin trombositlerdeki serotonin üzerine olan potansiyel etkisinin *in vivo* olarak akut koroner tromboz oluşum riskini değiştirdiği belirlenmemiştir. SSRI kullanımının, iskemik kalp hastalığı için predispozan faktörleri olmayan hastalarda, ilk kez akut miyokard infarktüsü geçirme riskini azaltmadığı sonucuna varılmıştır (18).

SSRI grubu antidepresanların kardiyovasküler hastalığı olanlarda trisiklik antidepresanlara ve diğer antidepresan ajanlara göre daha güvenilir olduğu düşünülmektedir (5, 6).

SSRI'ların daha az kardiyak yan etki gösterdikleri düşünülmekte olmasına karşın trisiklik antidepresanlar gibi hERG bağlantılı potasyum kanallarını bloke ettiği de gösterilmiştir (19). Bu durum QT uzaması ve dolayısı ile aritmilere yol açabilir. SSRI'ların, doğrudan kalp üzerine doza bağlı etkilerine ait deneyimler de son derece sınırlıdır.

Fluoksetin, major depresif bozukluk için endike, sık reçete edilen bir antidepresan bileşiktir. 20-80 mg/gün kullanımı önerilmektedir. Antidepresan, antiobsesif kompulsif ve antibulimik etkilerini, santral sinir sisteminde serotoninin nöronal alımını inhibe ederek yaptığı bilinmektedir. Karaciğerde norfluoksetine dönüştürülerek metabolize olur (29).

Son çalışmalarda, fluoksetinin, kaslar ve nöronal nikotik reseptör blokajı, monoamin oksidaz A ve B enzim inhibisyonu, gibi etkileri olduğu görülmüştür. Fluoksetinin ayrıca potasyumla indüklenebilir serotonin salınımını sinir terminallerine voltaj bağımlı kalsiyum girişini azaltarak inhibe ettiği düşünülmektedir (40). hERG potasyum kanallarını bloke ederek QT intervali uzamasına neden olur ve aritmojenik etki gösterir (19). Fluoksetin kardiyak kalsiyum ve sodyum kanallarını inhibe eder, atrioventriküler ve intraventriküler iletiyi bozarak ve repolarizasyon süresini kısaltarak proaritmik etkiler gösterdiği gibi, antiaritmik etki de gösterebilir (41). Bununla beraber,

plasebo kontrollü bir çalışmada miyokard enfarktüsünden üç ay sonra major depresyon hastalarında fluoksetin kullanımının güvenli olduğu bildirilmiştir (42).

Hemoraji, hipertansiyon ve palpitasyon sık görülen kardiyovasküler yan etkileridir. Anjina pectoris, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon, migren, miyokard infarktüsü, senkop ve taşikardi ise daha az görülür (29).

### 4.3. Maprotilin

Maprotilin noradrenalin reuptake pompası üzerine spesifik etkili, tetrasiklik yapılı bir atipik antidepresandır. Kimyasal formülü  $C_{20}H_{23}N.HCl$ 'dir. Antidepresan etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, santral sinir sisteminde presinaptik nöron membranından noradrenalin gerialımını inhibe ederek sinaptik noradrenalin konsantrasyonunu arttırdığı düşünülmektedir. Adrenerjik  $\alpha_1$  reseptörlerine zayıf afinite gösterir. Antikolinergik aktiviteye sahiptir. Trisiklik antidepresanlardan farklı olarak serotonin gerialımına etki etmez. Depresyon tedavisinde, 150 mg/gün kullanımı önerilmektedir. Karaciğerde metabolize olarak aktif metabolitleri desmetil maprotilin ve maprotilin N-okside dönüşür.

Yüzde birden daha az oranda görülen kardiyovasküler yan etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, çarpıntı, aritmi, senkop ve kardiyak iletim bozuklukları olarak sayılabilir (43).

Noradrenalin gerialımını bloke eden antidepresanların, bu katekolaminin kalp üzerine etkisi sonucu ritim bozuklukları oluşturduğu düşünülmektedir (44). Selektif noradrenalin reuptake inhibitörü reboksetin ile yapılan bir çalışmada, noradrenalin reuptake fonksiyonunun, insanlarda kalp, damarlar ve böbrekler arasındaki sempatik aktivite dağılımını etkilediği ve bu etkinin organ fonksiyonlarında değişikliğe neden olduğu sonucuna varılmıştır (45). Noradrenalin gerialımındaki problemlerin kardiyovasküler hastalıklarla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (46).

Maprotilin uygun yan etki profili nedeniyle daha yaşlı hastalarda kullanılmaktadır. Ancak, maprotiline bağlı proaritmik etkiler de rapor edilmiştir. Proaritmik etkinin nedeni, maprotilinin kardiyak hERG potasyum kanalları üzerinde inhibitör etki göstermesidir. Bu durum şüpheli hastalarda QT uzamasına neden olabilir. Antidepresan ajanların proaritmik etkileri, amitriptilin gibi birinci jenerasyon trisiklik antidepresanlarla bağlantılı bir fenomendir. Ancak, selektif serotonin reuptake inhibitörü fluoksetin ve atipik antidepresan trazodon gibi farklı yapıdaki antidepresan ilaçlar da hERG kanallarında inhibisyon yaparak proaritmeye neden olabilir (21). Genel olarak kardiyak açıdan güvenilir olduğu öne sürülse de doza bağlı etkileri yeterli derecede tanımlanmamıştır.

#### **4.4. Trazodon**

Kimyasal olarak trisiklik, tetrasiklik ve diğer antidepresanlardan ayrılan, triazolopridin türevi bir ikinci kuşak atipik antidepresandır. Kimyasal formülü  $C_{19}H_{22}ClN_5O.HCl$ 'dir. Diğer antidepresanlara göre daha az antikolinergik ve kardiyovasküler etkiye sahiptir. 1982'den beri klinik depresyonun tüm formlarında kullanılmaktadır (47). Seçici olarak beyin sinaptozomları tarafından serotonin geri alımını inhibe eder ve serotonin prekürsörü 5-hidroksitriptofan tarafından indüklenen davranışsal değişiklikler üzerine etkilidir. Depresyon tedavisinde başlangıç dozu 150 mg/gündür. Sitokrom p450 enzimleri tarafından aktif metaboliti m-klorofenilpiperazine dönüştürülerek metabolize olur (29).

Kardiyotoksik etkilerinin trisikliklerden daha düşük olduğu düşünülmektedir ancak klinik çalışmalarda QT intervalini uzatıcı etkileri gösterilmiştir (23). hERG kanallarını temel olarak açık veya inaktive durumlarda bloke eder ve QT intervalini uzatır (22). Sık görülen kardiyovasküler yan etkileri, iletim bloğu, ortostatik hipotansiyon, senkop, palpasyon, bradikardi, atriyal fibrilasyon, miyokard infarktüsü, aritmi, kardiyak arrest, ventriküler taşikardi olarak sıralanabilir (29). En sık

kardiyovasküler yan etkisi, senkopun eşlik ettiği veya tek başına görülen postural hipotansiyondur (35).

Son zamanlarda trazodonun kardiyak yan etkilere sahip olduğunu gösteren birçok çalışma vardır (22, 23, 35).

#### **4.5. Langendorff**

İzole perfüze kalp preparatı İlk kez Oskar Langendorff isimli bir Alman doktor tarafından tanımlanmıştır. Fizyolojik, farmakolojik ve biyokimyasal araştırmalarda yaygın olarak kullanılan bu yöntem, bugüne kadar pek çok modifikasyona uğramıştır. En çok akut ilaç etkilerini araştırmak için kullanılsa da önceden belli bir uygulamaya tabi tutulmuş hayvanların kalplerindeki değişiklikler ve bu ilaçların bu kalplere etkileri de incelenebilmektedir. Pek çok izole organ preparatının aksine aynı anda çok sayıda parametrenin izlenmesine olanak sağlamaktadır. Parametreler kalbin doğal mekanizmalarına bırakılabileceği gibi, her parametreyi ayrı ayrı belirleme olanağı da vardır (48 ).

##### **4.5.1. Preparatın hazırlanması**

İyi bir preparat hazırlamak için, öncelikle sağlıklı deney hayvanları seçilmelidir. En iyi sıçan preparatları, 150-200 g ağırlığındaki sıçanlarla yapılır (49).

Langendorff metodunda perfüzyonun çeşitli modifikasyonları olmasına karşın, ortak nokta perfüzyon sıvısının dolaşım yoludur. Preparat hazırlanırken assendan aort izole ve kanüle edilir. Buradan verilen perfüzyon sıvısı sistolde sol ventrikül içi basınç yüksek olduğu için, diyastolde ise aort kapakları kapalı olduğu için ventrikül içine değil, koroner arterlere girer. Perfüze daha sonra koroner sinüsten sağ atriuma boşalır. Sağ atriyumdan veya pulmoner arterlerden dışarı atılır. Langendorff preparatı bu yönüyle

perfüzatın sol atriuma boşaltıldığı ve koroner perfüzyonun kalbin kendi kasılma gücüyle gerçekleştiği “çalışan kalp” (*working heart*) preparatlarından ayrılır (48).

İyi bir preparat hazırlanmasında, hazırlama hızı önemli bir unsurdur. Deney koşullarında uzun süre iskemiye dayanabilen kalp preparatı, hazırlık için geçen sürede o kadar dayanıklı değildir. Süre uzadıkça, kalbin performansı ve ritmi açısından olumsuz yönde değişiklikler olur. Amaç, hayvana müdahale edildiği andan, izole kalp preparatının perfüzyonuna başlandığı zamana kadar geçen süreyi bir dakikadan uzun tutmamak olmalıdır. Tercihen deneyde intakt hayvan kullanılmalıdır. Kalp dokusu için depresan etki gösterebileceğinden herhangi bir anestetik ajan verilmemelidir (49).

Dekapitasyon yapıldıktan sonra en kısa zamanda sağ sternotomi ile toraks açılır ve herhangi bir mekanik hasar oluşturmadan, assendan aort ve diğer damarları kesilen kalp soğuk perfüzyon solüsyonu içine konulur. Değerlendirilecek parametrelerin kalp ağırlığına endekslenmesi gerekiyorsa kalp perfüzyon sıvısı içinde tartılabilir. Kalbin atması soğuk solüsyon içinde durur ve perfüzyon için hazır bekletilen kanüle kolayca takılabilir. Aort, kanüle sabitlemek için iplikle bağlanır ve perfüzyon hemen başlatılır. Perfüzyon sıvısı ısıtılmış ve %95 O<sub>2</sub> + %5 CO<sub>2</sub> (**karbojen**) ile gazlandırılmış olmalıdır. Perfüzyon başladığı anda kanül içinde hava kabarcığı olmamasına dikkat edilmelidir; varsa kalp hafifçe sıkılarak hava uzaklaştırılabilir. Kayıtlar için preparat üzerinde gerekli işlemler yerine getirildikten sonra preparat, cidarları ısıtılan bir kalp odacığı içine alınır. Bu şekilde preparatın termoregülasyonu daha hassas bir şekilde yapılmış ve kalbin dış cidarları kurumaya karşı korunmuş olur (48).

Preparatın iyi çalışmasında perfüzyon solüsyonunun kalitesi de önemlidir. Solüsyon kesinlikle hiçbir partikül içermemelidir. Bunun için kaplar çok temiz olmalı, deiyonize edilmiş distile su kullanılmalı ve solüsyon için en yüksek saflıkta tuzlar tercih edilmelidir. Çözelti hazırlandıktan sonra uygun filtrelerle süzülmalıdır (48).

Preparatın laboratuvar ortamındaki ısı değişikliklerinden etkilenmemesi için öncelikle tüm perfüzyon sistemi bir cam odacık içine alınır ve bu kısmın ayrıca ısıtılması sağlanır. Bu modifikasyon perfüzyon için o an kullanılmayan kolonların soğumasını engeller. Bu şekilde yapılan modifikasyonun bir başka faydası da sistem içinde karşılaşılan hava kabarcıklarından korunmaktır. Çünkü perfüzyon sıvısı karbojenle oda sıcaklığında karşılaştığı zaman fazla miktarda oksijen erir ve sıvının ısı 37°C' a ulaştığı zaman hava kabarcıkları oluşmaya başlar. Bu kabarcıkların oluşturabileceği mikroemboliler perfüzyon açısından olumsuzluklara neden olur (48).

#### **4.5.2. Preparatın perfüzyonu ve akımla ilişkili parametreler**

Langendorff metoduyla perfüzyon, “sabit basınç” veya “sabit akım” olmak üzere iki şekilde yapılabilir. Sabit basınçla perfüzyonda koroner akımı, sabit akımla perfüzyonda ise koroner perfüzyon basıncını kaydetmek mümkündür. Perfüzyon, yeterli basınç veya akımda yapılırsa, preparatın canlılığı açısından iki yöntemin birbirine üstünlüğü yoktur. Elde edilen parametreler birbirleriyle ters orantılı oldukları için herhangi birinin ölçülmesi diğeri hakkında da fikir verir. Bu şekilde koroner damarların rezistans değişimleri hakkında bilgi sahibi olunabilir. Sabit basınçlı uygulama daha basit bir sistemle gerçekleştirilirken, sabit akım için bir perfüzyon pompasına ihtiyaç vardır (48).

#### **4.5.3. Kasılma gücü ile ilişkili parametreler**

Kalbin mekanik kasılmalarının kaydı için sol ventrikül içine sol atrium yoluyla bir balon yerleştirilir. Bu şekilde balona belli bir basınç uygulanarak preload oluşturulur. Bu yöntemle kalbin gücü ‘mm Hg’ birimiyle ifade edilir (48).

#### **4.5.4. Elektriksel parametreler**

Langendorff metodu ile kaydedilebilecek diğler parametre kalbin elektriksel aktivitesidir. Bu, iki elektrotla "bipolar elektrogram" şeklinde gerçekleştirilebilir. Eğer aortta kullanılan kanül metalse, birinci elektrot olarak alınabilir. Kalbin apeksine ikinci bir elektrot yerleştirilerek kayıt gerçekleştirilir. Başka bir yöntem de sağ aurikulaya yerleştirilecek bir elektrotla, bu elektrot ve apeks arasında kayıt yapılmasıdır. Bu yöntemde aort sıfır referansı olarak kullanılabilir. Elektrogram için metal elektrotlar kullanılabileceği gibi bu iř için özel olarak üretilmiş *suction* elektrotlar da bulunmaktadır. Bu preparatla çalışırken karşılaşılabilecek pek çok kontraktıl disfonksiyon, kalbin o dönemde sinüs ritminde bulunmamasından ileri gelir. Bu durumda görülen en sık ritim bozukluğu ventriküler taşikardidir. Bu nedenle, elektrogram kayıtlarının alınması, deneyin hassasiyeti açısından fayda sağlar. Langendorff preparatında ritim ve hız değişikliklerinin deneyi etkilemesi istenmiyorsa, kalp sağ atriuma yerleştirilen iki elektrotla uyarılabilir. Uygun izolasyon yöntemleri izlenirse, uyarı yapılması elektrogram kayıtlarının alınmasına engel değildir (48).

#### **4.5.5. Hesaplanan parametreler**

Bu parametrelerin doğrudan kağıda aktarıldıktan sonra analizinin yapılabileceği gibi, yeni mikroişlemcili sistemlerle bu parametrelerden yeni parametreler türetmek de mümkündür. Bunlar arasında, kalp hızı,  $+dp/dt_{maks}$ ,  $-dp/dt_{maks}$ , *slope* indeks ( $+dp/dt_{maks}/-dp/dt_{maks}$ ), basınç hız çarpanı, sol ventrikül volümü, koroner rezistans, oksijen kullanımı, refrakter periyod sayılabilir. Ayrıca çalışan kalp preparatları, preload ve afterload ölçümleri yanında kardiyak output, atım volümü ve ejeksiyon zamanının hesaplanmasına da olanak sağlamaktadır (48). Deney bittikten sonra kalbin kendisi de çeşitli histolojik, patolojik ve biyokimyasal incelemelere tabi

tutulabilir ve preparattan elde edilecek parametre sayısı daha da arttırılabilir. Langendorff, izole kalpte akut deneyler yapmamızı ve pek çok parametrenin aynı anda ölçmemizi sağlayan kullanışlı bir yöntemdir. Çalışmada istenen şartlara göre modifiye edilebilir (48).

## 5. YÖNTEM ve GEREÇLER

### 5.1. Deney Grupları:

Araştırmaya, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun 30835 sayılı ve 29.11.2006 tarihli onayı alındıktan sonra başlandı.

Çalışmada her biri 10–12 haftalık, ağırlıkları 150–200 g arasında olan 54 Wistar albino sıçan her bir grupta 6 sıçan olacak şekilde 9 deney grubuna ayrıldı. Sıçanlar deney öncesinde herhangi bir özel işleme tabi tutulmadı.

#### Çalışma grupları;

Normoksik koşullarda yapılan deneyler

1. Maprotilin grubu (n=6)
2. Fluoksetin grubu (n=6)
3. Amitriptilin grubu (n=6)
4. Trazodon grubu (n=6)

İskemi – reperfüzyon deneyleri

1. Kontrol grubu (n=6)
2. Maprotilin grubu (n=6)
3. Fluoksetin grubu (n=6)
4. Amitriptilin grubu (n=6)
5. Trazodon grubu (n=6)

### 5.2. Deney Protokolü

Anestetik maddelerin miyokardla etkileşeceği düşünülerek, sıçanlar herhangi bir anestetik madde kullanılmadan, servikal dislokasyonla öldürüldü. Sıçanlar dekapitize edildikten sonra laparosternotomi ile batın ve mediasten boşluğu açıldı. Kalpte herhangi bir mekanik hasar oluşturulmadan asendan aorta ve diğer damarlar kesilerek kalpler izole edildi. Kalpler hızlı bir şekilde

heparinize (10000 IU L<sup>-1</sup>) edilmiş, soğuk (+4°C) modifiye Tyrode solusyonuna (NaCl 128 mMol/L, KCL 4.7 mMol/L, CaCl<sub>2</sub> 1.36 mMol/L, NaHCO<sub>3</sub> 20 mMol/L, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.36 mMol/L, MgCl<sub>2</sub> 1 mMol/L ve glukoz 10 mMol/L) alındı ve çevresindeki dokular temizlenerek aort preparasyonu tamamlandı. Ardından 18 numaralı kanülle kanüle edilip, 4/0 ipekle tespit edildi. Bunun hemen ardından, Minipuls 3 peristaltik pompa (Gilson Medical Electronics Middleton WI USA) aracılığıyla, aynı içerikteki modifiye Tyrode solüsyonu ile 100 cm H<sub>2</sub>O (73 mm Hg) sabit basıncında perfüzyon uygulanarak perfüzyona başlandı. Servikal dislokasyon ve Langendorff düzeneğinde perfüzyonun başlatılması arasındaki süre 1 dakikayı aşan kalpler deneyde kullanılmadı. Perfüzyon daha sonra 10 mL/dakika sabit perfüzyon hızında sürdürüldü.

Sol ventrikül içine, kalp kontraktilesi ile ilgili parametreleri ölçmek için lateks balon yerleştirildi (Lateks balon No:3, Hugo-Sachs Electronics, Berlin, Almanya). Bipolar elektrokardiyogram kayıtları için aort kanülüne bir tel bağlandı ve kalbin apeksine elektrot (EL451 Unipolar Needle) yerleştirildi.

Kalpler, kurumasının ve ısının 37°C'nin altına düşmesinin engellenmesi amacı ile kapalı bir kalp odacığına yerleştirildi. %95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub> ile gazlandırılmış modifiye Tyrode solusyonu ile çalışma boyunca kalbin ve solüsyonun ısıları, çift cidarlı cam düzeneğin içinden sürekli sıvı geçirilmek suretiyle 37°C'de sabit tutuldu.

### **Normoksik koşullarda yapılan deneyler,**

Antidepresan ilaç kullanılacak gruplara, 30 dakika stabilizasyon süresinden sonra, perfüzyon devam ederken, serum fizyolojik içinde çözünen ilaçlar, infüzyon pompası (Micrel Medical Devices Micropump MLH) aracılığı ile beşer dakika süreyle her seferinde arttırılarak 6 konsantrasyon [ $1 \times 10^{-7}$  Mol/L,  $1 \times 10^{-6.5}$  Mol/L ( $\sim 3 \times 10^{-7}$  Mol/L),  $1 \times 10^{-6}$  Mol/L,  $1 \times 10^{-5.5}$  Mol/L ( $\sim 3 \times 10^{-6}$  Mol/L),  $1 \times 10^{-5}$  Mol/L,  $1 \times 10^{-4.5}$  Mol/L ( $\sim 3 \times 10^{-5}$  Mol/L)], Şekil 1A'daki gibi uygulandı. Daha sonra preparat 10 dakika süreyle yıkanarak deneye son verildi ve kalpler tartıldı.

## İskemi – reperfüzyon deneyleri,

Kontrol grubu için, 30 dakikalık stabilizasyon dönemi sonrası başlangıç (bazal) ölçümler alındı. Daha sonra peristaltik pompa durdurularak kalplere 15 dakika süreyle normotermik total global iskemi uygulandı. Bu süre içinde kalp odacığı 37 °C'de sabit tutulan modifiye Tyrode solüsyonu ile dolduruldu ve kalp ısılarının sabit kalması ve kalplerin dış yüzeylerinin kurumaması sağlandı. 15 dakika sonra kalp odacığındaki sıvı tahliye edildi ve perfüzyon yeniden 10 mL/dakika hızında başlatıldı. 70 dakika reperfüzyondan sonra deney sonuçlandırıldı (Şekil 1B). Deneyler bitince kalpler tartıldı.

İlaç grupları için, 30 dakika stabilizasyon süresinin ardından peristaltik pompa durdurularak kalplere 15 dakika süreyle normotermik total global iskemi uygulandı. Bu süre içinde kalp odacığı 37°C'de sabit tutulan Modifiye Tyrode solüsyonu ile doldurularak kalp ısı ve nemi korundu. 15 dakika sonra kalp odacığındaki sıvı tahliye edildi ve perfüzyon yeniden 10 mL/dakika hızında başlatıldı. İnfüzyon pompası aracılığı ile 5'er dakika süreyle her seferinde artırılarak 6 konsantrasyon [ $1 \times 10^{-7}$  Mol/L,  $1 \times 10^{-6.5}$  Mol/L,  $1 \times 10^{-6}$  Mol/L,  $1 \times 10^{-5.5}$  Mol/L,  $1 \times 10^{-5}$  Mol/L,  $1 \times 10^{-4.5}$  Mol/L], Şekil 1C'deki gibi uygulandı ve doz yanıt eğrileri elde edildi.

Preparat 10 dakika yıkandıktan sonra deney sonlandırıldı ve kalpler tartıldı. Bu şekilde ilaç gruplarındaki kalplerin kontrol grubuyla aynı süre reperfüze edilmeleri sağlandı.

### A. Normoksik gruplarda uygulama süreleri

30 dk	5 dk	5 dk	5 dk	5 dk	5 dk	5 dk	10 dk
Stabilizasyon	$1 \times 10^{-7}$	$1 \times 10^{-6.5}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-5.5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-4.5}$	Yıkama

### B. İskemi-reperfüzyon deneyleri, kontrol grubunda uygulama süreleri.

30 dk	15 dk	70 dk
Stabilizasyon	İskemi	Reperfüzyon

### C. İskemi-reperfüzyon deneyleri, ilaç uygulanan gruplarda uygulama süreleri.

30 dk	15 dk	30 dk	5 dk	5 dk	5 dk	5 dk	5 dk	5 dk	10 dk
Stabilizasyon	İskemi	Reperfüzyon	$1 \times 10^{-7}$	$1 \times 10^{-6.5}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-5.5}$	$1 \times 10^{-5}$	$1 \times 10^{-4.5}$	Yıkama

**Şekil 1:** Gruplara göre deney protokollerinin şematik gösterimi.

### 5.3. Langendorff Düzeninde Ölçülen ve Hesaplanan Parametreler

Sol ventrikül içine yerleştirilen lateks balona 5 mm Hg basınç uygulandı. İntraventriküler basınç, Biopac Systems TSD 104A (Santa Barbara, California, ABD) basınç transdüseri ile ölçüldü. Verilere, Biopac Systems MP 100 veri toplama sistemi ile analog dijital konversiyon uygulandı. Ardından "Acq Knowledge Software Version 3.2.6" programı aracılığı ile tüm deneyler, deney süresince saniyede 200 örnek alınarak Windows tabanlı bilgisayara kaydedildi. Metal olan aort kanülü ve kalbin apeksine yerleştirilen elektrot ile mekanik kayıtlarla eşzamanlı olarak, bipolar elektrokardiyogram kayıtları alındı. Kayıtlar, modüler olan MP 100 sistemine eklenen ECG 100B elektrokardiyogram amplifikatör aracılığıyla, ayrı bir kanalda izlendi. Deneylerden sonra kaydedilmiş dosyaların analiziyle ölçüm ve değerlendirmeler yapıldı.

Intraventriküler basınç kayıtlarından; sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP, *left ventricular end diastolic pressure*), sol ventrikülün oluşturduğu sistolik basınç (= pik sistolik basınç-diyastol sonu basıncı) (LVDP, *left ventricular developed pressure*); kasılma ve gevşeme gücünün zamana göre

değişimi ( $+dp/dt_{maks}$ ,  $-dp/dt_{maks}$ ), pik sistolik basınca ulaşma süresi ( $t_{tp}$ , *time to peak*), ejeksiyon süresi (ET, *ejection time*) ve kontraksiyon süresi (CT, *contraction time*) hesaplandı. Perfüzyon uygulanan hatta eklenen bir üçlü musluk vasıtası ile, ayrı bir TSD 104A basınç transdüseri kullanılarak koroner arterleri perfüze eden ortalama basınç ( $meanP$ , *mean perfusion pressure*), ölçüldü. Bipolar elektrokardiyogram kayıtlarından dakikadaki kalp atım sayısı ( $bpm$ , *beat per minute*) ölçüldü ve olası aritmiler izlendi.

#### **5.4. İstatistiksel Analiz**

Veriler ortalama  $\pm$  SE olarak ifade edildi. Verilerin analizinde gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA *post hoc* Tukey, grup içi karşılaştırmalarda tekrarlamalı ANOVA *post hoc* Dunnet kullanıldı.  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## 6. BULGULAR

Hayvan ve kalp ağırlıkları karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 1).

**Tablo1:** Gruplardaki sıçan ve kalp ağırlıkları.

	Sıçan ağırlığı (g)	Kalp ağırlığı (g)
<b>Normoksik deneyler</b>		
Maprotilin	186.7 ± 7.2	1.1 ± 0.1
Fluoksetin	182.2 ± 6.4	1.2 ± 0.1
Amitriptilin	178.0 ± 7.7	1.1 ± 0.1
Trazodon	176.0 ± 12.1	0.9 ± 0.0
<b>İskemi-reperfüzyon deneyleri</b>		
Kontrol	189.2 ± 14.6	1.2 ± 0.0
Maprotilin	186.7 ± 6.1	1.3 ± 0.2
Fluoksetin	186.8 ± 9.1	1.2 ± 0.1
Amitriptilin	186.7 ± 14.6	1.2 ± 0.1
Trazodon	186.5 ± 7.2	1.0 ± 0.1
p	AD	AD

Sütunların altındaki p değerleri gruplar arası ANOVA sonuçlarıdır. AD, Anlamlı değil. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

## Ortalama perfüzyon basıncı:

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda ortalama perfüzyon basıncı verileri Tablo 2'de verilmiştir.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulamasından sonra başlangıç değerine göre azalma oldu (her ikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama ile elde edilen değer bazal değerden anlamlı olarak farklı değildi.

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında başlangıç değerine göre anlamlı azalma oldu (her bir konsantrasyon için  $p<0.01$ ). Yıkama ile hafif artış gözlenirse de, başlangıç değerine geri dönülmedi ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında başlangıca göre artış vardı ( $p<0.05$ ).  $10^{-6.5}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında fluoksetin grubuna göre ( $p<0.05$ ),  $10^{-5.5}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında maprotilin grubuna göre daha yüksek değerler görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile azalma oldu ve sonuçta elde edilen değer başlangıç değerine göre anlamlı derecede farklı değildi.

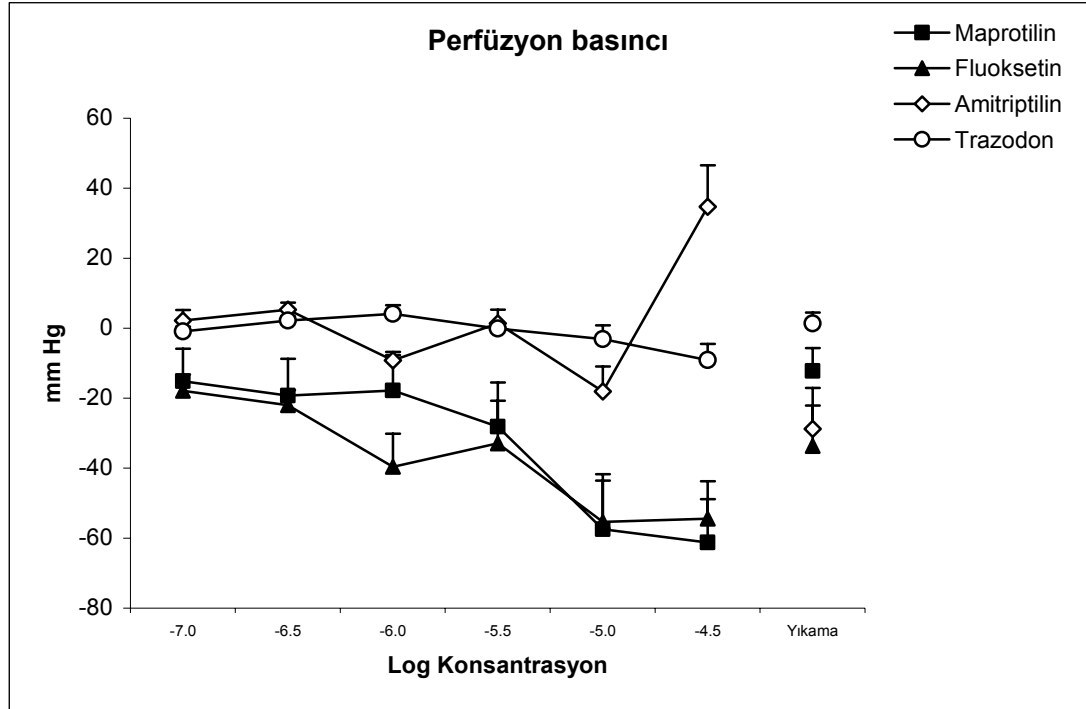
*Trazodon* grubuna ait verilerde, başlangıca göre değişim gözlenmedi.  $10^{-7}$ ,  $10^{-6.5}$  Mol/L ve  $10^{-5.5}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında amitriptilin grubuna göre anlamlı derecede daha düşük veriler elde edildi ( $p<0.05$ ).

**Tablo 2:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama perfüzyon basıncı seviyeleri (mmHg).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	p
Maprotilin	134.7 ±15.2	119.6 ±11.9	115.4 ±12.1	116.9 ±12.0	106.6 ±7.8	77.3 ±4.5 **	73.5 ±4.9 **	122.5 ±9.5	<0.001
Fluoksetin	127.5 ±14.6	109.6 ±14.2	105.5 ±12.2	87.9 ±7.1 **	94.6 ±9.9 **	72.1 ±5.8 **	73.1 ±6.0 **	93.9 ±8.7 **	<0.001
Amitriptilin	145.0 ±10.9	147.2 ±4.8	150.3 ±5.4 ‡	135.9 ±7.4 ‡	146.3 ±8.6 †‡‡	126.9 ±8.4 ††† ‡‡‡	179.7 ±8.1 * ††† ‡‡‡	116.2 ±16.5	<0.001
Trazodon	96.6 ±10.5	95.7 ±10.5 x	98.7 ±11.1 x	100.7 ±11.9	96.4 ±10.2 xxx	93.4 ±7.8 x	87.5 ±7.5 xxx	97.9 ±9.8	0.023
P	AD	0.022	0.012	0.016	0.002	<0.001	<0.001	AD	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001.



**Şekil 2:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama perfüzyon basıncı seviyeleri. Grafikte, başlangıç değerine göre değişimler gösterilmiştir.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda ortalama perfüzyon basıncı verileri Tablo 3'de verilmiştir;

Kontrol grubunda, ilaç gruplarında  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L uygulama arası dönemde, başlangıç değerine göre anlamlı artış oldu (tüm konsantrasyonlar için  $p<0.01$ ). Yıkamayla başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Maprotilin* grubunda, artan konsantrasyonlarla beraber elde edilen değerlerde, başlangıçla anlamlı farklılık göstermeyecek şekilde hafif azalma olsa da, yıkama sonrasında elde edilen değer başlangıç değerinden anlamlı derecede fazla bulundu ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-5}$  Mol/L sonrasında başlangıç değerine göre düşme vardı ( $p<0.05$ ).  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulama ile elde edilen değerlerin kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü (tüm konsantrasyonlar için  $p<0.05$ ). Yıkama sonrasında başlangıç değerine ulaşıldı.

*Amitriptilin* grubunda, yıkama sonrasında elde edilen değer başlangıç değerine göre yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).  $10^{-5.5}$  Mol/L uygulama sonrası kontrol ve maprotilin grubuna göre ve  $10^{-6}$  Mol/L sonrası kontrol grubuna göre daha düşük değerler elde edildi (hepsi için  $p<0.05$ ).

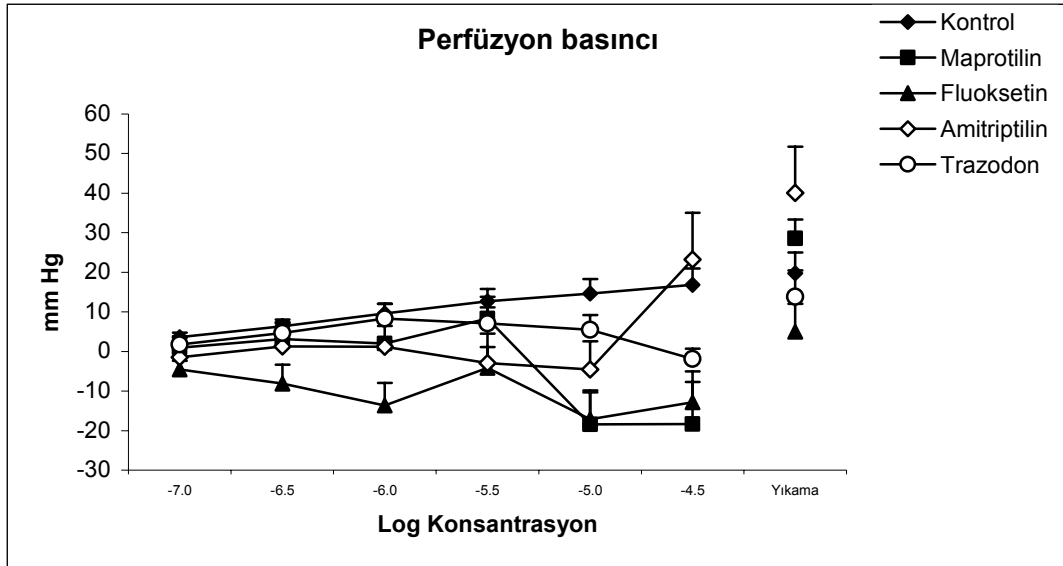
*Trazodon* grubunda yıkama sonrasında elde edilen değer başlangıç değerine göre yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$  Mol/L sonrasında kontrol grubuna göre ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında kontrol ve maprotilin grubuna göre düşük değerler elde edildi (tüm değerler için  $p<0.05$ ). Yıkamayla başlangıç değerine dönüş sağlanmadı ( $p<0.01$ ).

**Tablo 3:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama perfüzyon basıncı seviyeleri (mmHg).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	P
Kontrol	127.6 ±9.7	131.2 ±10.6	133.9 ±11.2	137.2 ±11.7 **	140.3 ±12.3 **	142.2 ±12.9 **	144.4 ±13.3 **	147.3 ±13.7 **	<0.001
Maprotilin	128.9 ±7.8	129.9 ±8.9	132.1 ±6.4	131.0 ±7.8	137.3 ±6.9	110.5 ±10.3	110.6 ±11.5	157.5 ±7.4 **	<0.001
Fluoksetin	100.7 ±9.6	96.2 ±8.4	92.6 ±11.3	87.1 ±9.4 #	96.6 ±13.9	83.6 ±9.9 * #	87.9 ±12.0 #	105.8 ±12.6	0.016
Amitriptilin	92.0 ±14.8	90.5 ±14.2	93.2 ±14.8	93.2 ±14.8	89.1 ±12.2 # †	87.4 ±13.8 #	115.2 ±18.6	132.0 ±15.0 **	<0.001
Trazodon	88.0 ±6.4	89.7 ±7.5	92.7 ±8.8	96.3 ±9.6	95.1 ±9.9	93.5 ±9.5 #	86.2 ±7.8 # †	101.9 ±12.4 **	<0.001
P	0.016	0.009	0.011	0.007	0.005	0.008	0.027	0.013	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasında henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 3:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama perfüzyon basıncı seviyeleri. Grafikte, başlangıç değerine göre değişimler gösterilmiştir.

## **Sol ventrikül diyastol sonu basıncı:**

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen sol ventrikül diyastol sonu basınçlarına ait veriler Tablo 4'de verilmiştir.

*Maprotilin* grubunda, yıkama sonrasında elde edilen değer başlangıç değerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-5}$  Mol/L arasında başlangıç değerine göre azalma ( $p<0.01$ ) ve  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulamanın ardından ise artış vardı ( $p<0.05$ ). Yıkama ile artış devam etti, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L ile başlangıç değerine göre artış vardı ( $p<0.05$ ). Yıkama ile hafif düşüş olsa da başlangıç değerine ulaşamadı ( $p<0.05$ ).

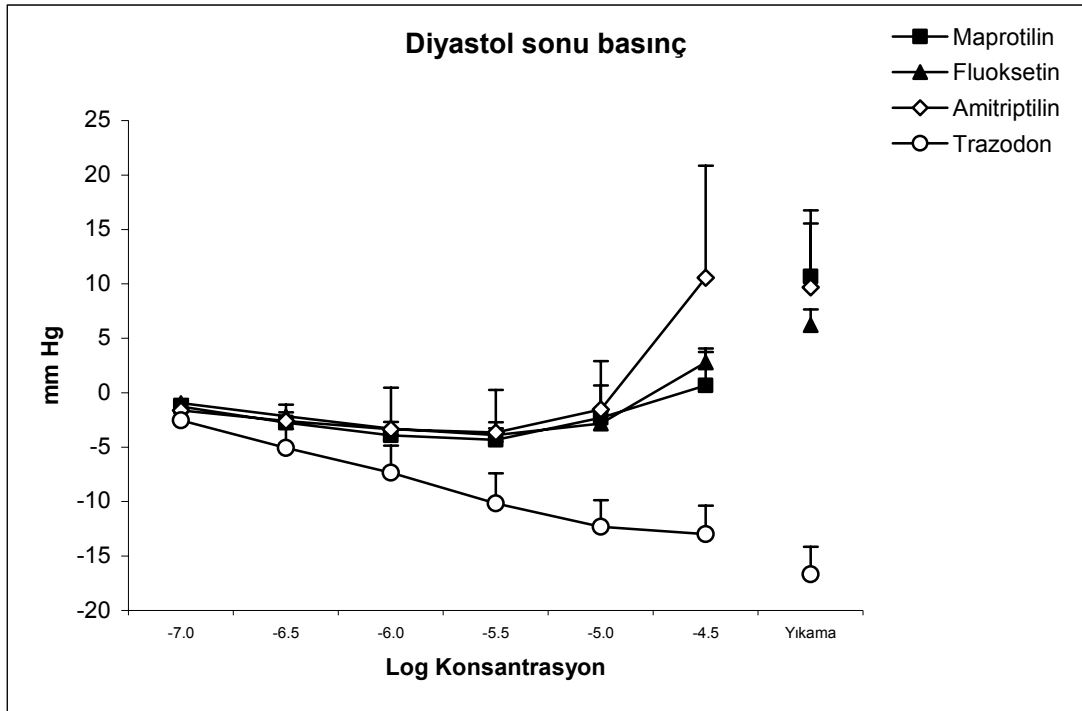
*Trazodon* grubunda,  $10^{-6.5}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında elde edilen değerlerde, başlangıç değerine göre azalma görüldü ( $p<0.05$ ). Yıkamayla azalma devam etti, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ). Maprotilin, fluoksetin, ve amitriptilin grubuna göre  $10^{-5}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında ve yıkama sonrasında ( $p<0.01$ ) anlamlı olarak daha düşük değerler elde edildi.

**Tablo 4:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre sol ventrikül diyastol sonu basınç seviyeleri (mmHg). Veriler başlangıca göre farkı göstermektedir

	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	p
Maprotilin	-1.3 ± 0.4	-2.7 ± 0.4	-3.9 ± 0.5	-4.3 ± 1.6	-2.3 ± 3.0	0.7 ± 3.1	10.7 ± 4.9 **	<0.001
Fluoksetin	-0.9 ± 0.2	-2.1 ± 0.3	-3.3 ± 0.6 **	-3.9 ± 0.6 **	-2.8 ± 1.2 *	2.8 ± 1.3 *	6.2 ± 1.5 **	<0.001
Amitriptilin	-1.6 ± 0.4	-2.6 ± 0.6	-3.4 ± 0.8	-3.6 ± 1.0	-1.5 ± 1.9	10.6 ± 5.9 *	9.7 ± 3.2 *	<0.001
Trazodon	-2.6 ± 0.9	-5.1 ± 1.7 *	-7.3 ± 2.5 **	-10.2 ± 2.8 **	-12.3 ± 2.4 ** † ‡ x	-13.0 ± 2.6 ** ‡ xxx	-16.7 ± 2.5 ** ††† ††† xxx	<0.001
p	AD	AD	AD	<0.040	<0.008	<0.002	<0.001	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 4:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre sol ventrikül diyastol sonu basınç seviyeleri. Grafikte, başlangıç değerine göre değişimler gösterilmiştir.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda elde edilen sol ventrikül diyastol sonu basınçlarına ait veriler Tablo 5'de verilmiştir.

Kontrol grubunda, deneyin hiçbir döneminde başlangıca göre anlamlı farklılık saptanmadı.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulamasından sonra başlangıca göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş gözlenmedi ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrası başlangıca göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkamadan sonra başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

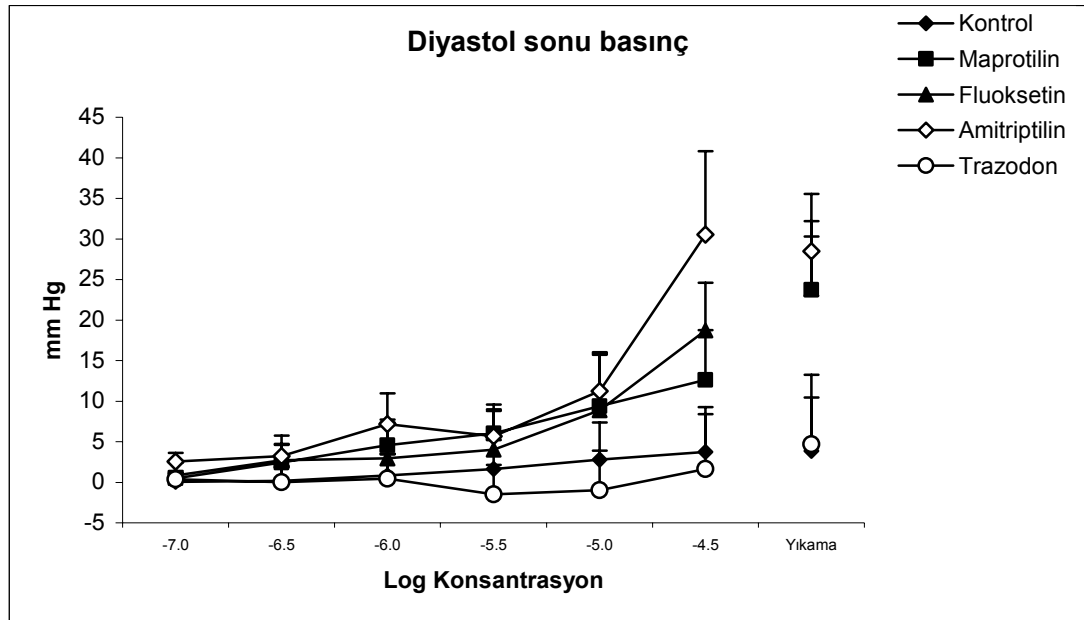
*Amitriptilin* grubunda  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulamanın ardından başlangıca göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkamadan sonra başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Trazodon* grubunda deneyin hiçbir döneminde başlangıca göre farklılık saptanmadı.

**Tablo 5:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre sol ventrikül diyastol sonu basınç seviyeleri (mmHg). Veriler başlangıca göre farkı göstermektedir.

	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	P
Kontrol	0.1 ± 1.0	0.2 ± 1.9	0.8 ± 2.7	1.6 ± 3.6	2.8 ± 4.6	3.7 ± 5.5	3.9 ± 6.6	AD
Maprotilin	0.5 ± 0.7	2.4 ± 2.2	4.5 ± 3.2	6.0 ± 3.0	9.4 ± 6.6	12.6 ± 6.1 *	23.7 ± 6.6 **	<0.001
Fluoksetin	0.8 ± 1.5	2.7 ± 3.1	2.9 ± 4.4	4.0 ± 4.8	8.9 ± 7.0	18.7 ± 5.9 **	23.8 ± 8.4 **	<0.001
Amitriptilin	2.6 ± 1.1	3.2 ± 1.5	7.2 ± 3.8	5.7 ± 3.9	11.3 ± 4.5	30.5 ± 10.3 **	28.5 ± 7.1 **	<0.001
Trazodon	0.4 ± 1.0	0.0 ± 1.8	0.5 ± 3.0	-1.5 ± 3.6	-1.0 ± 4.8	1.6 ± 6.8	4.7 ± 8.6	AD
p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasınca henüz ilaç uygulanmadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur. AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 5:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre sol ventrikül diyastol sonu basınç seviyeleri. Grafikte, başlangıç değerine göre değişimler gösterilmiştir.

## **Pik sistolik basınç:**

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen pik sistolik basınç değerleri Tablo 6'da verilmiştir.

*Maprotilin* grubunda, deneyin hiçbir döneminde başlangıça göre farklılık saptanmadı.

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulama ardından başlangıça göre anlamlı düşüş gözlemlendi (heriki konsantrasyon için  $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında da düşüş devam etti, başlangıç değerine ulaşamadı ( $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında elde edilen değer, maprotilin grubundan daha düşük olduğu saptandı ( $p<0.05$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulama ile başlangıça göre anlamlı düşüş gözlemlendi (heriki konsantrasyon için  $p<0.01$ ). Yıkama ile artış gözlemlense de, elde edilen değer başlangıç değerine göre anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.01$ ).

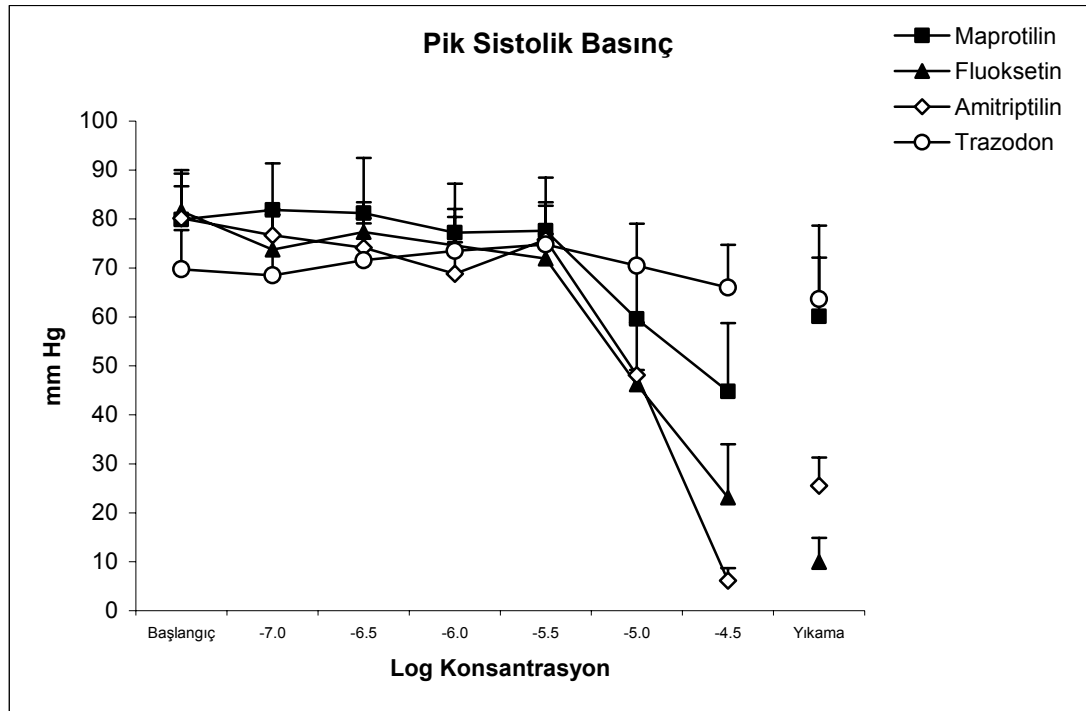
*Trazodon* grubunda, deneyin hiçbir döneminde başlangıça göre farklılık saptanmadı.  $10^{-4.5}$  Mol/L konsantrasyonundan sonra fluoksetin ve amitriptilin grubundan daha yüksek değerler görüldü (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ).

**Tablo 6:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama sol ventrikül sistolik basınç seviyeleri (mmHg). Tabloda sistolik ve diyastolik basınçlar arasındaki farklar verilmiştir.

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	p
Maprotilin	79.9 ± 9.3	81.8 ± 9.5	81.2 ± 11.2	77.2 ± 10.0	77.6 ± 10.9	59.6 ± 10.3	44.8 ± 13.9	60.1 ± 18.6	AD
Fluoksetin	81.6 ± 8.4	73.7 ± 7.2	77.4 ± 6.1	74.6 ± 5.8	71.9 ± 5.0	46.3 ± 3.0 **	23.1 ± 10.9 **	10.0 ± 4.9 ** †	<0.001
Amitriptilin	80.2 ± 5.0	76.7 ± 3.8	74.1 ± 3.2	68.9 ± 4.1	75.8 ± 4.5	48.2 ± 3.8 **	6.2 ± 5.0 **	25.6 ± 9.3 **	<0.001
Trazodon	69.8 ± 8.0	68.5 ± 8.2	71.6 ± 8.6	73.5 ± 8.6	74.8 ± 8.6	70.5 ± 8.6	66.0 ± 8.8 ‡ xx	63.6 ± 8.5 ‡	0.002
P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	0.003	0.008	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 6:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre sol ventrikül sistolik basınç seviyeleri. Şekilde sistolik ve diyastolik basınçlar arasındaki farklar verilmiştir.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda elde edilen pik sistolik basınç değerleri Tablo 7'de verilmiştir.

Kontrol grubunda, ilaç uygulanan gruplarda  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L konsantrasyon uygulamasına denk gelen dönemlerde elde edilen değerler, başlangıç değerine göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Yıkamayla başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında başlangıca göre anlamlı olarak düşüş vardı ( $p<0.05$ ). Yıkama ile yükselme olsa da, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkamadan sonra, kontrol grubuna göre düşük değerler bulundu ( $p<0.05$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında başlangıca göre anlamlı olarak düşüş vardı ( $p<0.05$ ). Yıkama sonrasında düşüş devam etti, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkamadan sonra kontrol grubuna göre düşük değerler bulundu ( $p<0.05$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında başlangıca göre anlamlı olarak düşüş vardı ( $p<0.05$ ). Yıkama ile hafif artış sağlandı ancak, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkamadan sonra kontrol grubuna göre düşük değerler bulundu ( $p<0.05$ ).

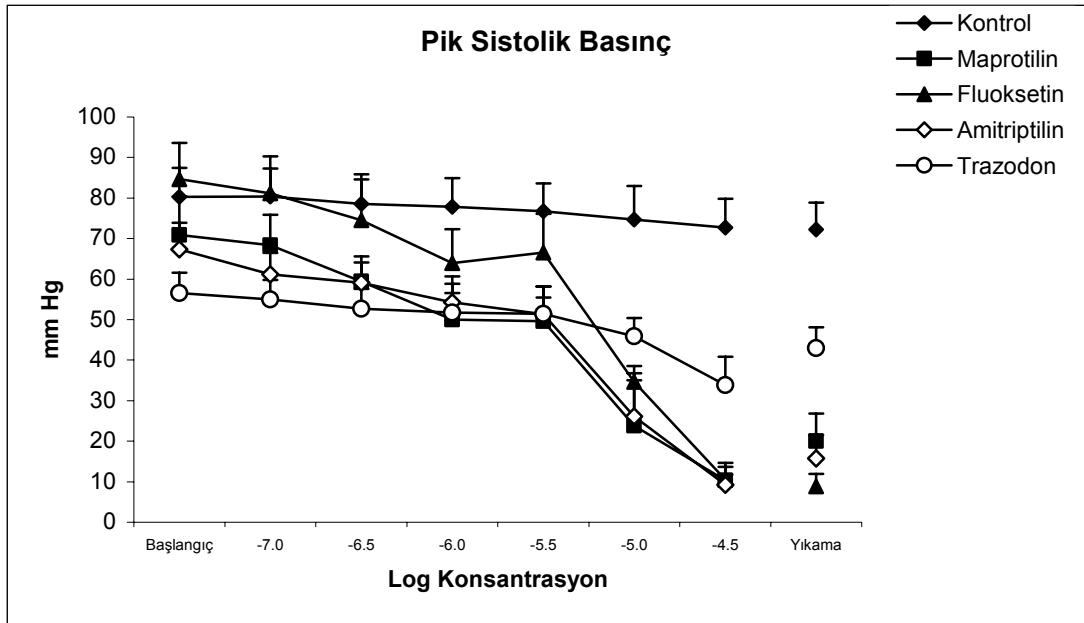
*Trazodon* grubunda  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında başlangıca göre anlamlı olarak düşüş vardı ( $p<0.05$ ). Yıkama ile artış olmasına karşın, son ilaç konsantrasyonu ardından elde edilen değere göre anlamlı farklılık edilemedi, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulamasından sonra elde edilen değer, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük ( $p<0.001$ ) ve diğer üç gruba göre daha yüksekti (her biri için  $p<0.05$ ). Yıkama sonrasında elde edilen değer, kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük ( $p<0.001$ ), fluoksetin ve amitriptilin gruplarına göre daha yüksekti (her grup için  $p<0.05$ ).

**Tablo 7:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama sol ventrikül sistolik basınç seviyeleri (mmHg). Tabloda sistolik ve diyastolik basınçlar arasındaki farklar verilmiştir.

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	p
Kontrol	80.3 ± 7.1	80.4 ± 6.9	78.5 ± 7.3	77.8 ± 7.1	76.8 ± 6.8	74.7 ± 8.3 *	72.7 ± 7.2 **	72.3 ± 6.6 **	<0.001
Maprotilin	70.9 ± 9.5	68.3 ± 7.6	59.4 ± 6.2	50.0 ± 8.9 *	49.6 ± 8.6 *	23.8 ± 11.3 ** #	10.3 ± 4.3 ** ####	20.0 ± 6.8 ** ####	<0.001
Fluoksetin	84.7 ± 8.9	81.2 ± 9.1	74.6 ± 10.1	63.9 ± 8.4	66.6 ± 9.5	34.6 ± 3.9 ** #	10.6 ± 3.2 ** ####	8.8 ± 3.1 ** ####	<0.001
Amitriptilin	67.4 ± 6.6	61.1 ± 5.3	59.1 ± 5.0	54.3 ± 6.4	51.3 ± 6.9	26.1 ± 10.7 ** #	9.3 ± 2.5 ** ####	15.8 ± 5.8 ** ####	<0.001
Trazodon	56.6 ± 5.0	55.0 ± 4.9	52.7 ± 4.9	51.7 ± 4.8	51.5 ± 4.0	45.9 ± 4.5 *	33.9 ± 7.0 ** ####	43.0 ± 5.1 ** ####	<0.001
P	AD	AD	AD	AD	AD	0.001	<0.001	<0.001	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasında henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 7:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre sol ventrikül sistolik basınç seviyeleri. Şekilde sistolik ve diyastolik basınçlar arasındaki farklar verilmiştir.

## **+dp/dt<sub>maks</sub>:**

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen +dp/dt<sub>maks</sub> değerleri Tablo 8'de verilmiştir.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L ile başlangıca göre anlamlı düşüşün olduğu görüldü (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Yıkama ile hafif bir artış sağlandı ancak başlangıç değerine ulaşamadı ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulama ile başlangıca göre anlamlı düşüşün olduğu görüldü (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında da düşüş devam etti, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulama ile başlangıca göre anlamlı düşüş görüldü (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Yıkama ile elde edilen artış başlangıç değerine dönüşü sağlamadı ( $p<0.01$ ).

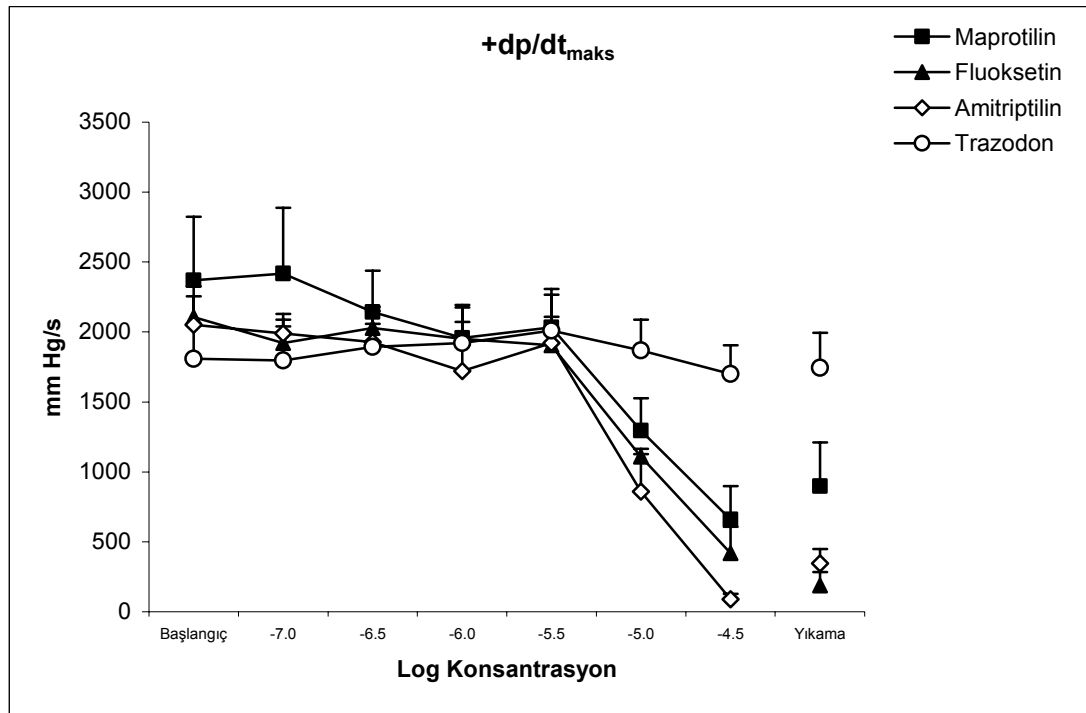
*Trazodon* grubunda, deneyin hiçbir döneminde başlangıca göre fark görülmedi. Değerler,  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulamanın ardından maprotilin grubuna göre ( $p<0.01$ ),  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkamadan sonra fluoksetin grubu ( $p<0.05$ ) ve amitriptilin grubuna göre ( $p<0.01$ ), anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

**Tablo 8:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama  $+dp/dt_{maks}$  seviyeleri (mmHg/s).

	Başlangıç	$10^{-7}$	$10^{-6.5}$	$10^{-6}$	$10^{-5.5}$	$10^{-5}$	$10^{-4.5}$	Yıkama	p
Maprotilin	2369.9 ± 454.7	2418.9 ± 468.3	2142.1 ± 297.8	1958.6 ± 235.2	2033.5 ± 274.0	1295.3 ± 231.9 *	659.4 ± 239.6 **	899.1 ± 311.4 **	<0.001
Fluoksetin	2106.7 ± 219.1	1920.4 ± 166.8	2027.6 ± 152.9	1949.8 ± 122.9	1904.7 ± 105.4	1108.8 ± 56.5 **	418.3 ± 188.7 **	188.8 ± 96.2 **	<0.001
Amitriptilin	2051.2 ± 105.1	1988.5 ± 114.8	1928.6 ± 97.5	1720.3 ± 129.4	1921.7 ± 96.0	858.5 ± 86.8 **	89.9 ± 78.9 **	345.2 ± 128.4 **	<0.001
Trazodon	1807.9 ± 252.1	1796.6 ± 243.4	1894.0 ± 255.1	1921.4 ± 252.7	2011.0 ± 254.8	1868.3 ± 219.3 ‡ xx	1701.5 ± 203.5 †† ††† xxx	1744.6 ± 249.3 ††† xx	0.010
p	AD	AD	AD	AD	AD	0.003	<0.001	<0.001	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol,  $p < 0.05$ ; iki sembol,  $p < 0.01$ ; üç sembol,  $p < 0.001$ .



**Şekil 8:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama  $+dp/dt_{maks}$  seviyeleri.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda elde edilen  $+dp/dt_{maks}$  değerleri Tablo 9'da verilmiştir.

Kontrol grubunda, ilaç gruplarında  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulandığı dönemde başlangıca göre daha düşük değerler elde edildi ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine ulaşamadı ( $p<0.01$ )

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında başlangıca göre daha düşük değerler elde edildi ( $p<0.05$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrası değerler kontrol grubuna göre düşük bulundu (her biri için  $p<0.001$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulamasından sonra, başlangıca göre daha düşük değerler elde edildi (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında da artış devam etti, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrası değerler kontrol grubuna göre düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında başlangıca göre daha düşük değerler elde edildi ( $p<0.05$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrası değerler kontrol grubuna göre düşük bulundu (her biri için  $p<0.001$ ).

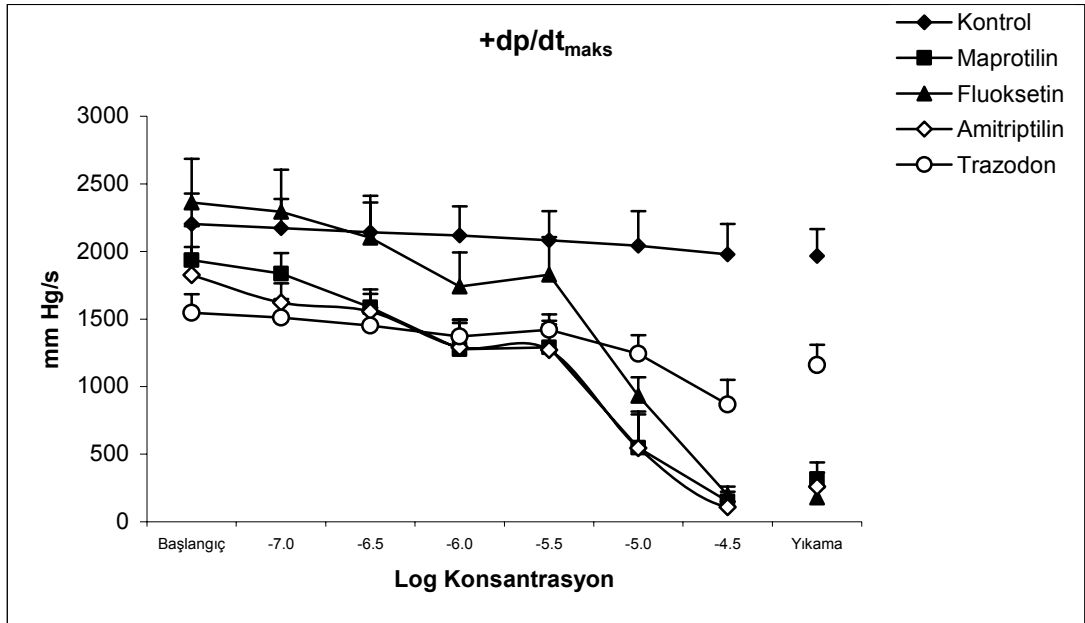
*Trazodon* grubunda  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L ile başlangıca göre daha düşük değerler elde edildi (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkamadan sonra elde edilen değerler kontrol grubuna göre düşük (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.01$ ), maprotilin grubuna (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ), fluoksetin grubuna (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ) ve amitriptilin grubuna (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ) göre yüksek bulundu.

**Tablo 9:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama  $+dp/dt_{maks}$  seviyeleri (mmHg/s).

	Başlangıç	$10^{-7}$	$10^{-6.5}$	$10^{-6}$	$10^{-5.5}$	$10^{-5}$	$10^{-4.5}$	Yıkama	p
Kontrol	2202.7 ± 225.7	2173.2 ± 215.3	2141.5 ± 221.3	2117.1 ± 217.4	2081.2 ± 216.7	2042.6 ± 256.5	1978.2 ± 225.9 **	1965.9 ± 198.7 **	0.005
Maprotilin	1935.9 ± 251.4	1835.7 ± 151.1	1586.7 ± 132.8	1276.0 ± 215.2 **	1290.8 ± 197.0 *	546.7 ± 246.8 ** ####	151.2 ± 7.1 ** ####	315.1 ± 122.8 ** ####	<0.001
Fluoksetin	2363.0 ± 321.1	2294.2 ± 310.8	2100.5 ± 312.3	1741.7 ± 249.8	1827.7 ± 279.3	931.2 ± 137.7 ** #	199.0 ± 61.1 ** ####	181.1 ± 70.2 ** ####	<0.001
Amitriptilin	1826.5 ± 205.0	1622.9 ± 141.8	1556.5 ± 128.7	1289 ± 182.5 *	1272.2 ± 188.1 *	546.4 ± 269.9 ** ####	109.8 ± 39.4 ** ####	261.9 ± 103.7 ** ####	<0.001
Trazodon	1547.2 ± 135.8	1511.0 ± 136.1	1451.0 ± 134.1	1371.0 ± 126.5	1419.8 ± 114.3	1243.5 ± 135.7 **	869.0 ± 180.5 **#### †† x	1160.7 ± 149.5 ** ## †† ††† xx	<0.001
p	AD	0.046	AD	0.028	0.036	<0.001	<0.001	<0.001	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasında henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol,  $p < 0.05$ ; iki sembol,  $p < 0.01$ ; üç sembol,  $p < 0.001$ .



**Şekil 9:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama  $+dp/dt_{maks}$  seviyeleri.

## **$-dp/dt_{maks}$ :**

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen  $-dp/dt_{maks}$  değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulama sonrasında başlangıç değerine göre anlamlı azalma vardı ( $p<0.01$ ). Yıkama ile hafif artış görülse de, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulamasından sonra başlangıç değerine göre anlamlı azalma vardı (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında azalma devam etti, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L ardından başlangıç değerlerine göre anlamlı azalma vardı (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama ile hafif artış görülmesine karşın, sonuçta elde edilen değer başlangıç değerinden anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.01$ ).

*Trazodon* grubunda, hiçbir dönemde başlangıç değerine göre farklılık saptanmadı.  $10^{-4.5}$  Mol/L konsantrasyon ile maprotilin grubuna göre yüksek değer elde edildi ( $p<0.05$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında fluoksetin grubuna göre ( $p<0.05$ ) ve amitriptilin grubuna göre ( $p<0.01$ ) daha yüksek değerler elde edildi.

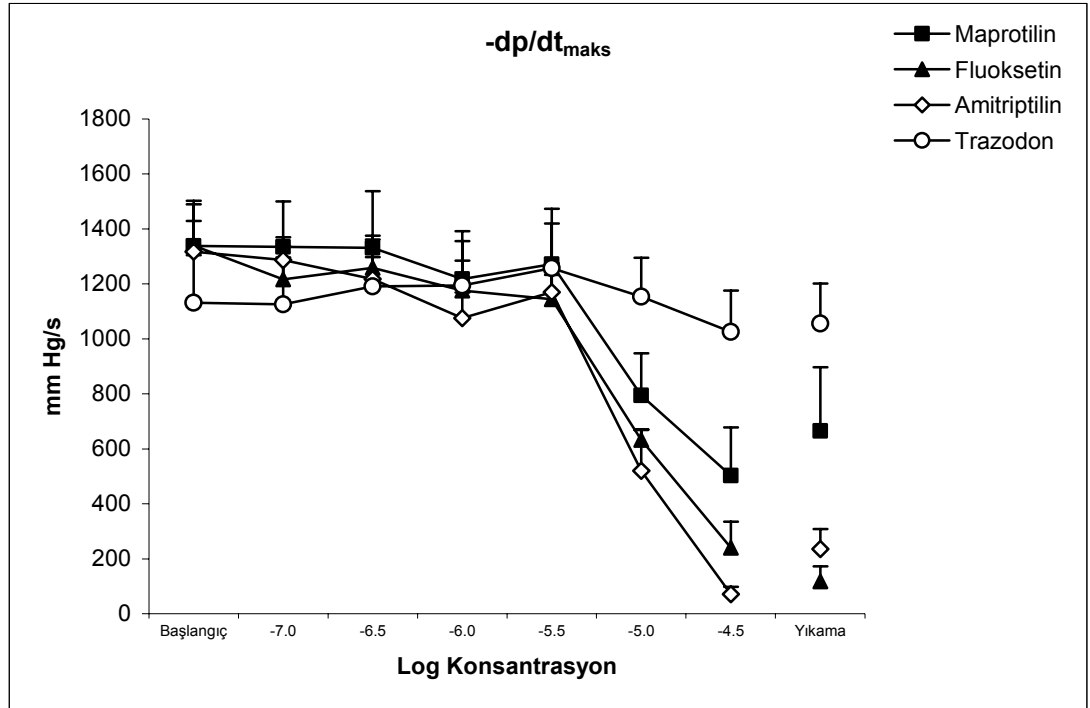
**Tablo 10:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama  $-dp/dt_{maks}$  seviyeleri (mmHg/s).

	Başlangıç	$10^{-7}$	$10^{-6.5}$	$10^{-6}$	$10^{-5.5}$	$10^{-5}$	$10^{-4.5}$	Yıkama	P
Maprotilin	1338.4 ± 164.1	1334.9 ± 165.9	1330.8 ± 206.3	1217.8 ± 173.7	1271.2 ± 201.8	795.0 ± 152.7	502.8 ± 174.5 **	665.0 ± 231.8 *	<0.001
Fluoksetin	1339.2 ± 150.7	1216.3 ± 120.1	1258.4 ± 117.3	1176.1 ± 107.7	1143.9 ± 88.7	632.0 ± 36.8 **	239.7 ± 95.4 **	117.6 ± 54.9 **	<0.001
Amitriptilin	1316.9 ± 87.6	1286.9 ± 76.7	1217.5 ± 64.1	1075.1 ± 83.1	1169.7 ± 74.1	520.8 ± 65.0 **	70.6 ± 59.0 **	235.7 ± 88.2 **	<0.001
Trazodon	1131.7 ± 172.3	1126.1 ± 169.5	1190.8 ± 170.2	1194.6 ± 161.5	1257.7 ± 162.3	1153.7 ± 141.3 ‡ xx	1025.3 ± 150.8 † ‡ xxx	1056.2 ± 144.8 ‡ ‡ xx	0.010
p	AD	AD	AD	AD	AD	0.004	<0.001	0.001	

Verilen rakamlar, gerçekte hepsi negatif olan değerlerin mutlak değerleridir.

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol,  $p < 0.05$ ; iki sembol,  $p < 0.01$ ; üç sembol,  $p < 0.001$



**Şekil 10:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama  $-dp/dt_{maks}$  seviyeleri.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda sıçanlarda elde edilen  $-dp/dt_{maks}$  değerleri Tablo 11'de verilmiştir.

Kontrol grubunda, deneyin hiçbir döneminde başlangıca göre farklılık saptanmadı.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında başlangıç değerine göre azalma görüldü ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında elde edilen değerler kontrol grubuna göre düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulamasının ardından, başlangıç değerine göre azalma görüldü ( $p<0.05$ ). Yıkamaya rağmen azalma devam etti, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında elde edilen değerler kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (herikisi için  $p<0.001$ ).

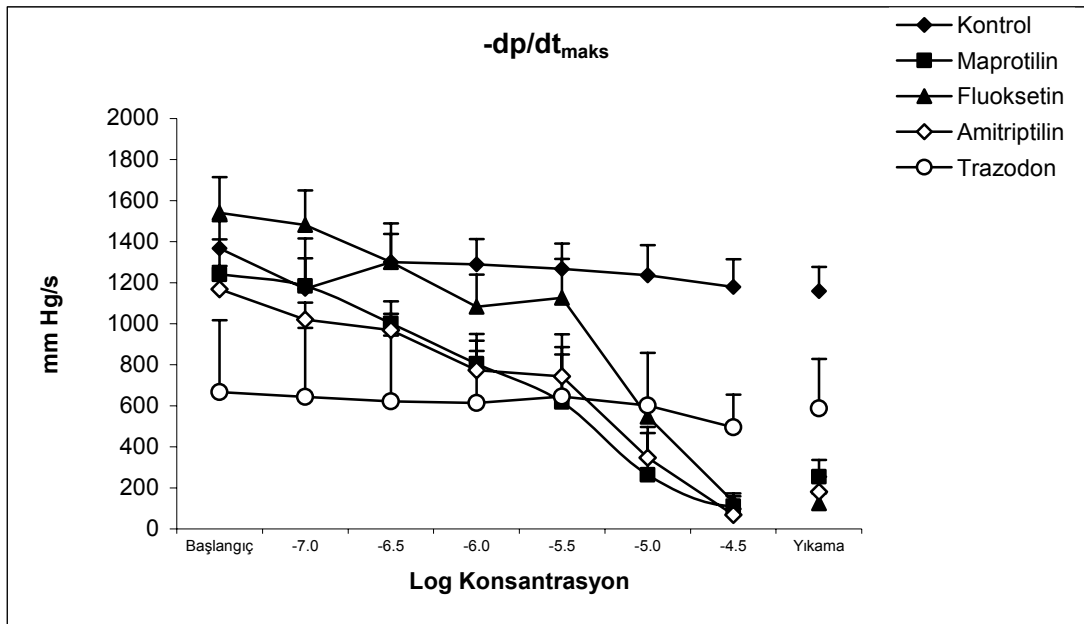
*Amitriptilin* grubunda  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında başlangıç değerine göre azalma görüldü (tüm konsantrasyonlar için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında elde edilen değerler kontrol grubuna göre düşük bulundu ( $p<0.05$ ).

*Trazodon* grubunda deneyin hiçbir döneminde başlangıca göre farklılık saptanmadı.  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrası elde edilen değer kontrol grubuna göre düşük ( $p<0.001$ ), amitriptilin grubuna göre yüksekti ( $p<0.05$ ). Yıkama sonrası elde edilen değer, kontrol grubuna göre düşüktü ( $p<0.05$ ).

**Tablo 11:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama  $-dp/dt_{maks}$  seviyeleri (mmHg/s).

	Başlangıç	$10^{-7}$	$10^{-6.5}$	$10^{-6}$	$10^{-5.5}$	$10^{-5}$	$10^{-4.5}$	Yıkama	P
Kontrol	1367.3 ± 132.5	1171.0 ± 244.8	1299.9 ± 138.2	1289.6 ± 123.6	1267.1 ± 124.2	1236.6 ± 147.0	1180.2 ± 133.8	1158.9 ± 117.9	AD
Maprotilin	1241.1 ± 170.5	1183.9 ± 135.0	1001.5 ± 107.6	804.7 ± 145.9 *	-618.1 ± 267.4 **	264.3 ± 203.4 ** #	110.2 ± 49.7 ** ####	255.1 ± 80.8 ** ####	<0.001
Fluoksetin	1541.1 ± 173.5	1481.3 ± 169.3	1299.5 ± 189.9	1082.3 ± 156.2 *	1126.6 ± 189.7	546.1 ± 66.1 **	132.3 ± 40.6 ** ####	124.5 ± 48.8 ** ####	<0.001
Amitriptilin	1168.8 ± 112.2	1020.5 ± 83.1	968.4 ± 80.2	773.1 ± 94.1 **	744.3 ± 105.7 **	347.1 ± 149.7 ** #	69.1 ± 27.1 ** ####	182.0 ± 72.3 ** ####	<0.001
Trazodon	667.6 ± 349.3	644.4 ± 335.7	622.0 ± 320.7	614.7 ± 301.7	645.7 ± 303.2	601.6 ± 256.8	495.6 ± 159.7 #### x	587.1 ± 240.9 #	AD
P	AD	AD	AD	AD	AD	0.006	<0.001	<0.001	

Verilen rakamlar, gerçekte hepsi negatif olan değerlerin mutlak değerleridir. Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasında henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur. AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol,  $p < 0.05$ ; iki sembol,  $p < 0.01$ ; üç sembol,  $p < 0.001$ .



**Şekil 11:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama  $-dp/dt_{maks}$  seviyeleri.

## Kalp atım hızı :

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen kalp hızı değerleri Tablo 12'de verilmiştir.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulaması ile elde edilen değer başlangıç değerine göre daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulama ile elde edilen değer başlangıç değerine göre daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönülemedi ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrası ortaya çıkan değer başlangıç değerine göre daha düşüktü (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.05$ ).

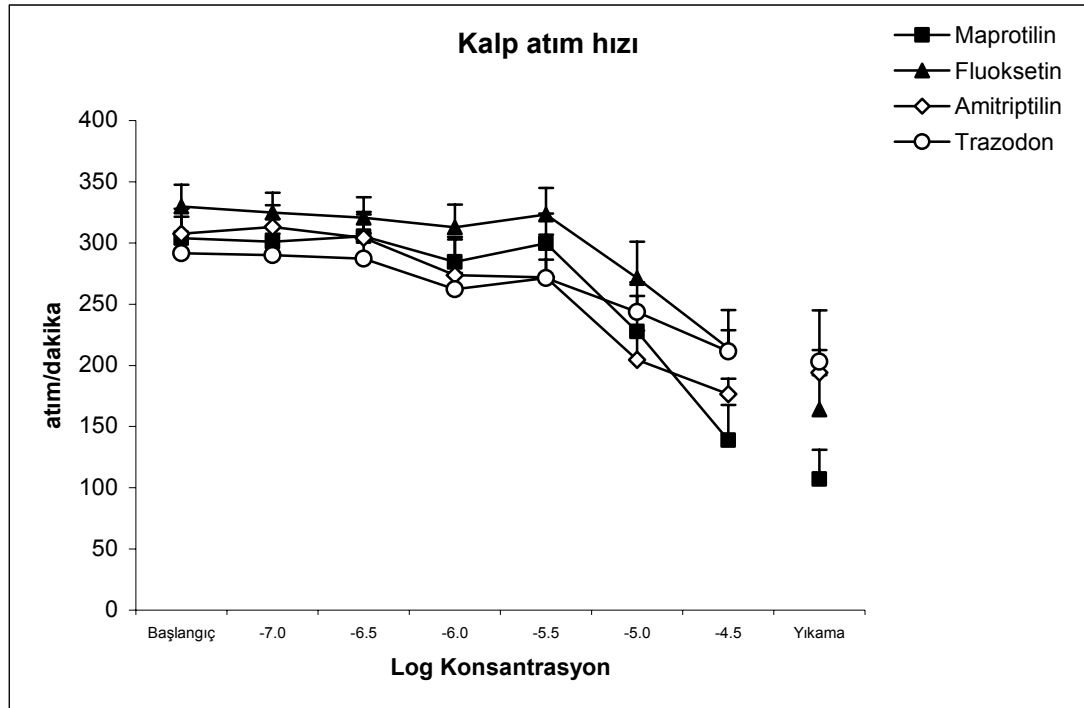
*Trazodon* grubunda  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulaması ile elde edilen değer başlangıç değerine göre daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönülemedi ( $p<0.05$ ).

**Tablo 12:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama kalp hızı seviyeleri (atım/dakika).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	p
Maprotilin	304.0 ± 17.6	301.1 ± 18.4	305.5 ± 17.7	284.6 ± 18.2	299.7 ± 24.4	227.8 ± 40.1	138.9 ± 28.7 **	107.2 ± 23.9 **	<0.001
Fluoksetin	329.9 ± 17.7	324.8 ± 16.2	320.6 ± 16.8	312.9 ± 18.4	323.2 ± 21.8	271.4 ± 29.7	214.0 ± 31.1 **	163.9 ± 28 **	<0.001
Amitriptilin	307.5 ± 30.7	313.0 ± 30.6	304.2 ± 32.5	273.8 ± 36.4	272.0 ± 41.7	204.5 ± 35.3 *	176.5 ± 35.4 **	194.1 ± 40.0 *	<0.001
Trazodon	291.5 ± 16.2	289.9 ± 17.7	287.0 ± 20.7	262.2 ± 13.5	271.3 ± 15.0	243.6 ± 13.2	211.5 ± 17.3 *	202.9 ± 42.1 *	<0.001
p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	AD	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 12:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama kalp hızı seviyeleri.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda elde edilen kalp hızı değerleri Tablo 13'de verilmiştir.

Kontrol grubunda, deneyin hiçbir döneminde başlangıçtan farklı değerler elde edilmedi.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L ile elde edilen değer başlangıç değerine göre daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük değer elde edildi ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda, yıkama sonrasındaki değer başlangıç değerlerine göre daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında kontrole göre anlamlı derecede daha düşük değer elde edildi ( $p<0.05$ ).

*Amitriptilin* grubunda  $10^{-4.5}$  Mol/L ile elde edilen değer başlangıç değerine göre daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük değer elde edildi ( $p<0.05$ ).

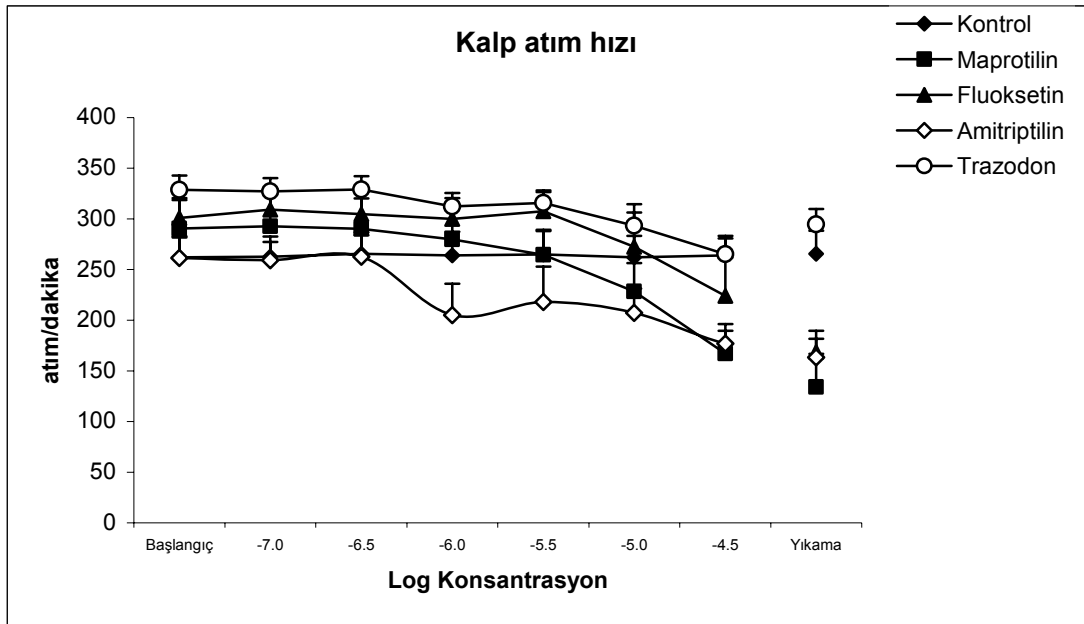
*Trazodon* grubunda,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasındaki değerlerin başlangıç değerine göre daha düşük olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında maprotilin grubuna ( $p<0.001$ ), fluoksetin grubuna ( $p<0.01$ ) ve amitriptilin grubuna ( $p<0.01$ ) göre daha yüksek değer elde edildi.

**Tablo 13:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama kalp hızı seviyeleri (atım/dakika).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	p
Kontrol	262.0 ± 21.0	262.7 ± 19.8	265.5 ± 21.2	264.0 ± 23.4	264.8 ± 23.1	262.1 ± 21.0	263.8 ± 19.3	265.4 ± 22.7	AD
Maprotilin	290.5 ± 30.1	292.7 ± 31.3	290.3 ± 29.9	279.9 ± 31.4	264.6 ± 24.8	228.5 ± 27.9	167.2 ± 29.0 **	134.3 ± 32.4 ** ##	<0.001
Fluoksetin	301.0 ± 17.7	309.3 ± 20.7	304.9 ± 21.6	299.9 ± 20.9	307.5 ± 19.2	272.6 ± 42.0	224.0 ± 37.7	168.6 ± 20.8 ** #	<0.001
Amitriptilin	261.4 ± 20.4	259.1 ± 18.0	262.6 ± 21.3	205.1 ± 31.0	218.1 ± 34.8	207.4 ± 24.0	176.8 ± 12.7 *	163.3 ± 18.3 ** #	0.003
Trazodon	328.8 ± 13.8	327.1 ± 13.2	329.1 ± 13.1	312.3 ± 13.5 * x	315.9 ± 12.3	293.4 ± 13.0 **	265.2 ± 15.5 **	294.5 ± 15.2 ** ††† ‡‡ xx	<0.001
p	AD	AD	AD	0.047	AD	AD	0.020	<0.001	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasınca henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001.



**Şekil 13:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama kalp hızı seviyeleri.

## **Pik sistolik basınca ulaşma süresi:**

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen pik sistolik basınca ulaşma süresi değerleri Tablo 14'de verilmiştir.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L ile başlangıç değerine göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L ile başlangıç değerine göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

$10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değer maprotilin grubuna göre düşüktü ( $p<0.05$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  Mol/L sonrasında başlangıca göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.01$ ), ancak bu konsantrasyon üzerinde amitriptilinin yaptığı kardiyak depresyon nedeniyle bu parametre ölçülemedi.

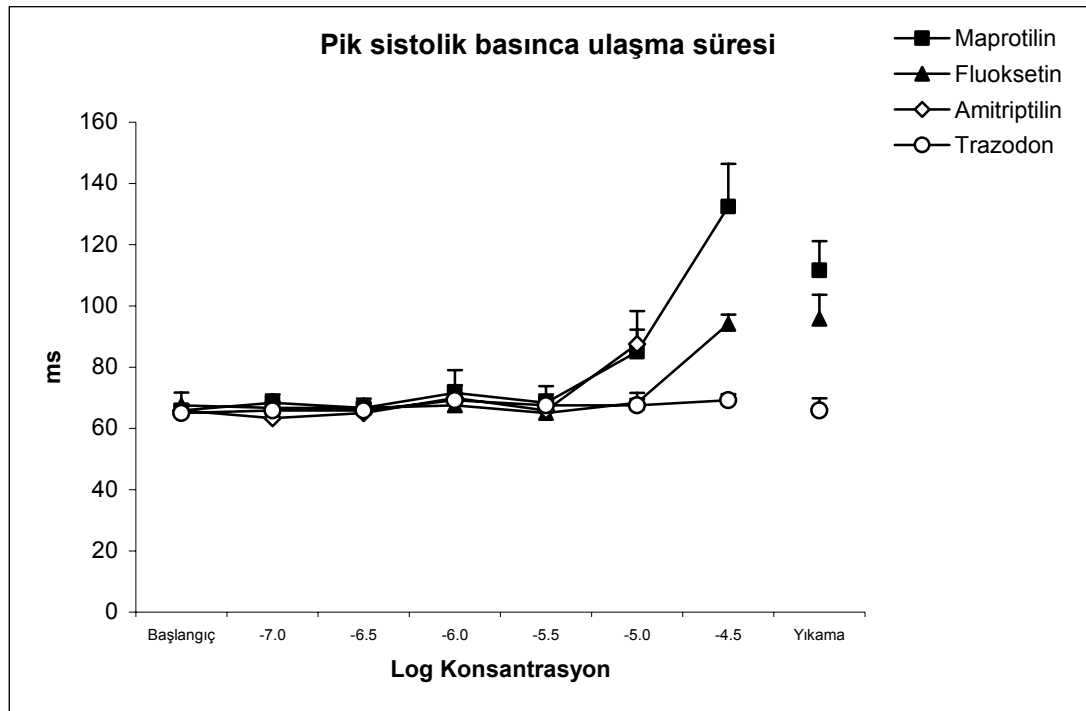
*Trazodon* grubunda, hiçbir dönemde başlangıçtan farklı değer elde edilmedi.  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değer maprotilin grubuna göre ( $p<0.001$ ) yıkama sonrası elde edilen değer ise maprotilin ve fluoksetin gruplarına göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ).

**Tablo 14:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre pik sistolik basınca ulaşma süreleri (ms).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	p
Maprotilin	65.8 ± 1.5	68.3 ± 2.8	66.7 ± 1.7	71.7 ± 2.5	68.3 ± 2.8	85.0 ± 7.3	132.5 ± 13.9 **	111.7 ± 9.5 **	<0.001
Fluoksetin	67.5 ± 4.2	66.7 ± 2.1	66.7 ± 3.1	67.5 ± 2.8	65.0 ± 4.1	68.3 ± 3.3	94.2 ± 3.0 ** †	95.8 ± 7.8 **	<0.001
Amitriptilin	65.8 ± 2.4	63.3 ± 1.7	65.0 ± 3.2	70.0 ± 5.2	65.8 ± 4.4	87.5 ± 6.8 **	ölçülemedi	ölçülemedi	<0.001
Trazodon	65.0 ± 2.2	65.8 ± 2.4	65.8 ± 2.0	69.2 ± 2.4	67.5 ± 1.7	67.5 ± 2.1	69.2 ± 2.0 †††	65.8 ± 4.0 ††	AD
p	AD	AD	AD	AD	AD	0.024	<0.001	0.002	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 14:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre pik sistolik basınca ulaşma süreleri. Amitriptilin grubunda 10<sup>-4.5</sup> konsantrasyonu ve yıkama periyodunda değer ölçülemedi.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda elde edilen pik sistolik basınca ulaşma süresi değerleri Tablo 15'de verilmiştir.

Kontrol grubunda, hiçbir dönemde başlangıçtan farklı değer elde edilmedi

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulamanın ardından başlangıç değerine göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında kontrol grubuna göre daha yüksek değerler elde edildi (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.05$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında başlangıç değerlerine göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında başlangıç değerine göre anlamlı artış görüldü (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ).  $10^{-5}$  Mol/L sonrası fluoksetin grubundan ( $p<0.01$ ) ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrası kontrol grubundan ( $p<0.001$ ) daha yüksek değerler elde edildi.

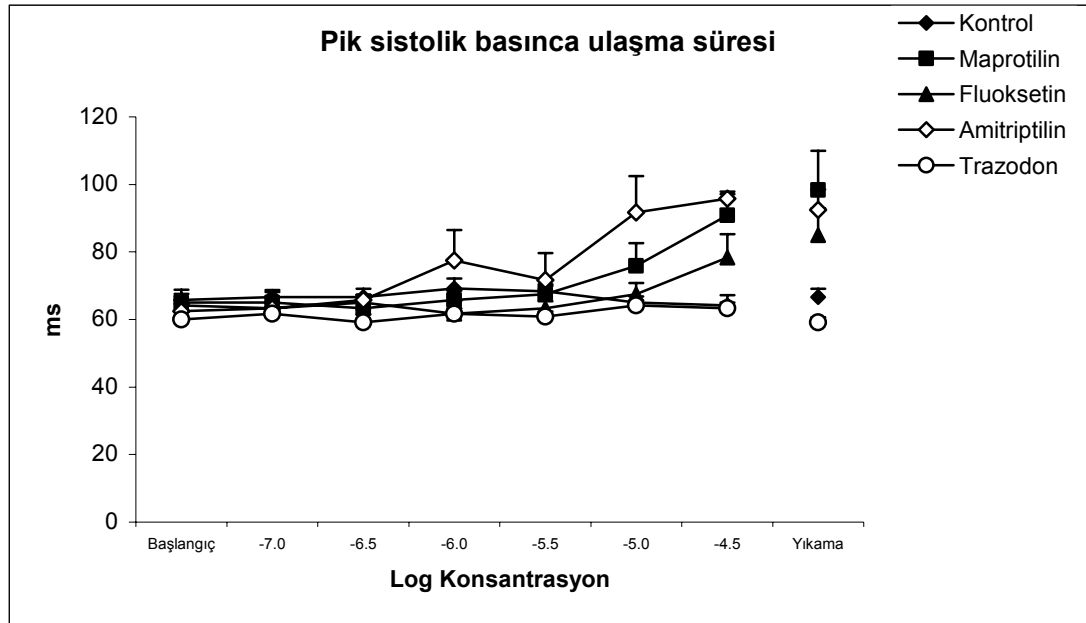
*Trazodon* grubunda, hiçbir dönemde başlangıçtan farklı değer elde edilmedi.  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrası maprotilin grubundan (her iki konsantrasyon için  $p<0.01$ ) ve  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrası amitriptilin grubundan ( $p<0.05$ ) düşük değerler görüldü.

**Tablo 15:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere pik sistolik basınca ulaşma süreleri (ms).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	P
Kontrol	65.8 ± 3.0	66.7 ± 2.1	66.7 ± 2.5	69.2 ± 3.0	68.3 ± 2.1	65.0 ± 1.8	64.2 ± 3.0	66.7 ± 2.5	AD
Maprotilin	65.0 ± 2.6	65.0 ± 3.2	63.3 ± 3.1	65.8 ± 2.7	67.5 ± 2.5	75.8 ± 6.8	90.8 ± 6.2 ** ##	98.3 ± 11.6 ** #	<0.001
Fluoksetin	64.2 ± 1.5	63.3 ± 1.7	65.0 ± 2.2	61.7 ± 3.8	63.3 ± 2.1	67.5 ± 3.4	78.3 ± 6.9 *	85.0 ± 8.0 **	<0.001
Amitriptilin	62.5 ± 2.1	63.3 ± 1.7	65.8 ± 1.5	77.5 ± 9.0	71.7 ± 8.0	91.7 ± 10.8 * ††	95.8 ± 2.0 ** ###	92.5 ± 6.0 **	<0.001
Trazodon	60.0 ± 2.2	61.7 ± 1.1	59.2 ± 2.4	61.7 ± 1.7	60.8 ± 1.5	64.2 ± 1.5 X	63.3 ± 1.7 †† xxx	59.2 ± 1.5 †† x	AD
p	AD	AD	AD	AD	AD	0.017	<0.001	0.002	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasında henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 15:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre pik sistolik basınca ulaşma süreleri.

## Ejeksiyon süresi:

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen ejeksiyon süresi değerleri Tablo 16'da verilmiştir

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulamasından sonra başlangıca göre artış görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrası başlangıca göre artış görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulamayı takiben maprotilin grubuna göre daha düşük veri elde edildi ( $p<0.01$ )

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  Mol/L sonrasında başlangıca göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.01$ ), ancak bu konsantrasyon üzerinde amitriptilinin yaptığı kardiyak depresyon nedeniyle bu parametre ölçülemedi.

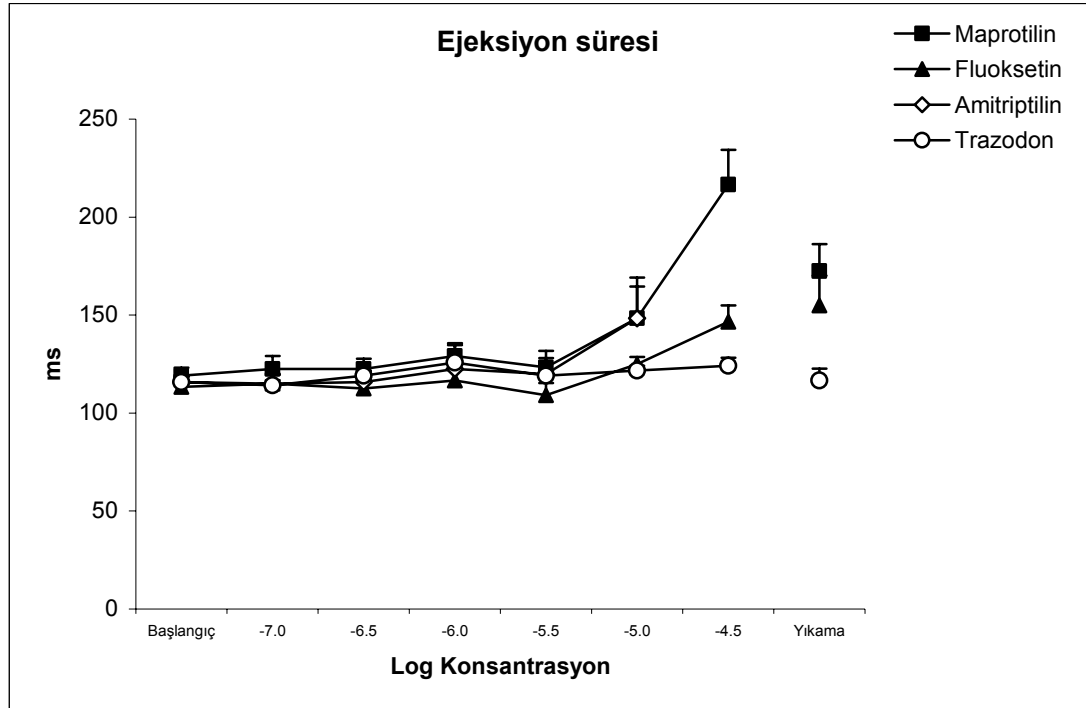
*Trazodon* grubunda, deneyin hiçbir döneminde başlangıca göre farklı veri elde edilmedi.  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında maprotilin grubundan daha düşük değerler bulundu (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.01$ ).

**Tablo 16:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama ejeksiyon süreleri (ms).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	P
Maprotilin	119.2 ± 4.0	122.5 ± 6.6	122.5 ± 5.3	129.2 ± 6.5	123.3 ± 4.8	148.3 ± 16.3	216.7 ± 17.7 **	172.5 ± 13.6 **	<0.001
Fluoksetin	113.3 ± 4.9	115.0 ± 4.5	112.5 ± 4.4	116.7 ± 5.4	109.2 ± 6.1	125.0 ± 3.7	146.7 ± 8.3 **††	155.0 ± 15.2 **	<0.001
Amitriptilin	115.8 ± 4.2	115.0 ± 2.2	115.8 ± 3.5	122.5 ± 6.3	120.0 ± 7.0	148.3 ± 8.2 **	ölçülemedi	ölçülemedi	<0.001
Trazodon	115.8 ± 3.0	114.2 ± 2.7	119.2 ± 2.4	125.8 ± 2.0	119.2 ± 2.4	121.7 ± 2.5	124.2 ± 4.2 †††	116.7 ± 6.0 †	0.025
p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	<0.001	0.017	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 16:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama ejeksiyon süreleri. Amitriptilin grubunda 10<sup>-4.5</sup> konsantrasyonu ve yıkama periyodunda değer ölçülemedi.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda elde edilen ejeksiyon zamanı değerleri Tablo 17'de verilmiştir.

Kontrol grubunda, deneyin hiçbir döneminde başlangıca göre farklı veri elde edilmedi.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrası başlangıca göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.05$ ).

*Fluoksetin* grubunda  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrası başlangıca göre anlamlı artış tespit edildi ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrası başlangıca göre anlamlı artış görüldü (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında kontrol grubuna göre yüksek değerler elde edildi (her ikisi için  $p<0.05$ ).

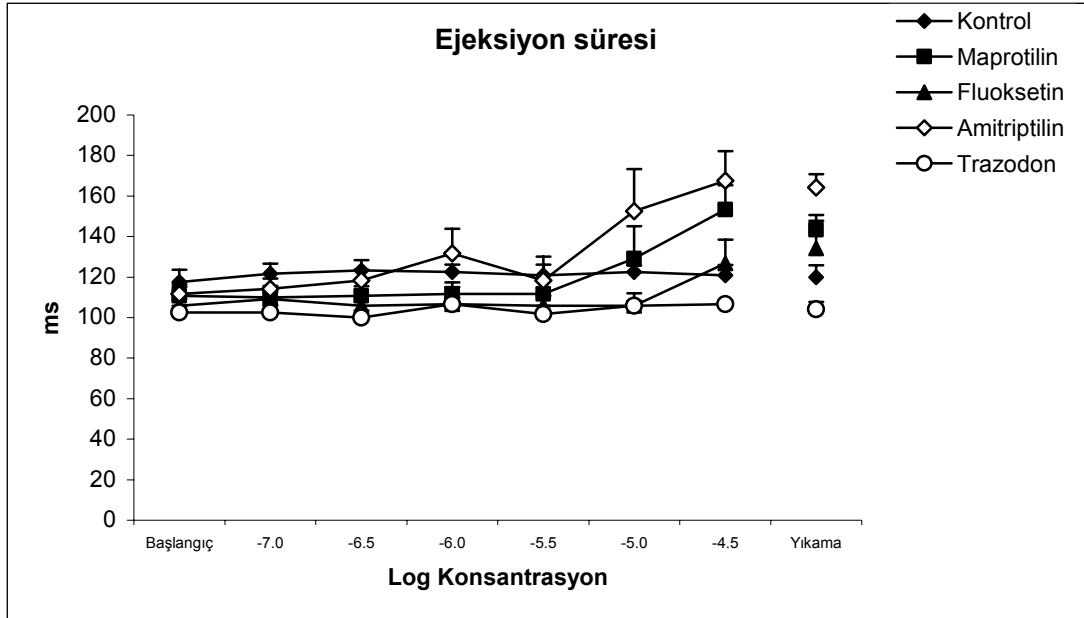
*Trazodon* grubunda deneyin hiçbir döneminde başlangıca göre farklı veri elde edilmedi.  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında maprotilin grubuna göre (herikisi için  $p<0.05$ ) ve amitriptilin grubuna göre (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ) düşük değerler elde edildi.

**Tablo 17:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama ejeksiyon süresileri (ms).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	P
Kontrol	117.5 ± 6.0	121.7 ± 4.9	123.3 ± 4.9	122.5 ± 3.6	120.8 ± 5.2	122.5 ± 3.1	120.8 ± 5.1	120.0 ± 5.8	AD
Maprotilin	110.8 ± 5.7	110.0 ± 5.6	110.8 ± 4.7	111.7 ± 5.7	111.7 ± 6.4	129.2 ± 15.9	153.3 ± 12.1 **	143.3 ± 7.3 *	<0.001
Fluoksetin	105.8 ± 3.5	109.2 ± 83.5	105.8 ± 5.1	106.7 ± 8.3	105.8 ± 4.9	105.8 ± 6.2	126.7 ± 11.8 *	134.2 ± 13.7 **	<0.001
Amitriptilin	111.7 ± 3.6	114.2 ± 5.1	118.3 ± 5.3	131.7 ± 12.1	118.3 ± 11.7	152.5 ± 20.8 *	167.5 ± 14.6 ** #	164.2 ± 6.6 ** #	<0.001
Trazodon	102.5 ± 3.4	102.5 ± 3.6	100.0 ± 3.4 #	106.7 ± 3.1	101.7 ± 4.0	105.8 ± 2.4	106.7 ± 1.7 † xx	104.2 ± 3.5 † xxx	AD
P	AD	AD	0.13	AD	AD	AD	0.002	<0.001	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasında henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 17:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama ejeksiyon süreleri.

## **Kontraksiyon süresi:**

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen kontraksiyon süresi değerleri Tablo 18'de verilmiştir.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değerler, başlangıç değerinden yüksek bulundu ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değer, başlangıç değerinden yüksek bulundu ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  Mol/L sonrasında başlangıca göre anlamlı artış görüldü ( $p<0.01$ ), ancak bu konsantrasyon üzerinde amitriptilinin yaptığı kardiyak depresyon nedeniyle bu parametre ölçülemedi.

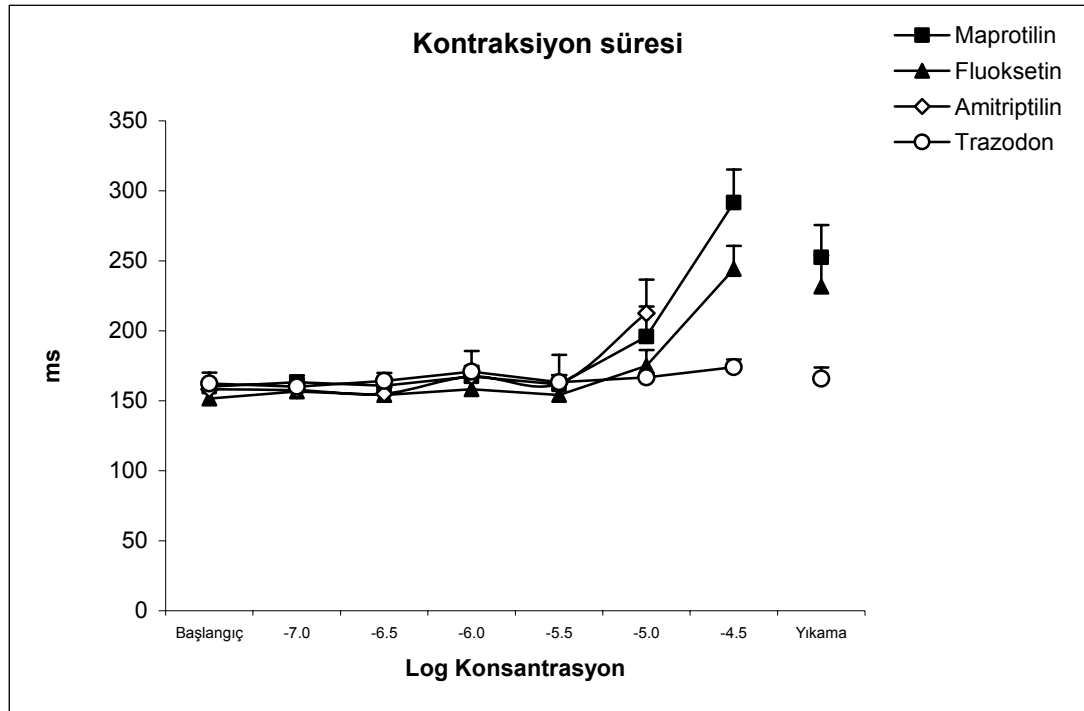
*Trazodon* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında maprotilin grubuna göre ( $p<0.01$ ) ve fluoksetin grubuna göre ( $p<0.05$ ), yıkama sonrası maprotilin grubuna göre ( $p<0.05$ ) düşük değerler elde edildi.

**Tablo 18:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre kontraksiyon süreleri (ms).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	p
Maprotilin	160.0 ± 2.9	163.3 ± 4.8	160.8 ± 5.4	167.5 ± 5.9	161.7 ± 6.7	195.8 ± 21.5	291.7 ± 23.5 **	252.5 ± 23.0 **	<0.001
Fluoksetin	151.7 ± 9.0	156.7 ± 7.0	154.2 ± 5.5	158.3 ± 8.7	154.2 ± 9.6	175.0 ± 11.3	244.2 ± 16.6 **	231.7 ± 22.1 **	<0.001
Amitriptilin	158.3 ± 4.8	157.5 ± 4.8	155.0 ± 7.9	167.5 ± 9.8	162.5 ± 10.7	212.5 ± 16.1 **	ölçülemedi	ölçülemedi	<0.001
Trazodon	162.5 ± 7.6	160.0 ± 4.1	164.2 ± 5.7	170.8 ± 4.2	163.3 ± 5.1	166.7 ± 3.3	174.2 ± 5.4 ††‡	165.8 ± 8.1 †	AD
P	AD	AD	AD	AD	AD	AD	0.001	0.015	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı;. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 18:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre kontraksiyon süreleri. Amitriptilin grubunda 10<sup>-4.5</sup> konsantrasyonu ve yıkama periyodunda değer ölçülemedi.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda elde edilen kontraksiyon süreleri Tablo 19'da verilmiştir.

Kontrol grubunda, deney süresince başlangıç değerinden farklı değerler görülmedi.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında başlangıç değerinden yüksek değerler bulundu (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulamasını takiben kontrol grubundan daha yüksek bir değer elde edildi ( $p<0.05$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında başlangıç değerinden yüksek değer elde edildi ( $p<0.01$ ). Yıkama sonrasında da artış devam etti, başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ). Yıkamadan sonra kontrol grubuna göre daha yüksek değer elde edildi ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulama sonrasında başlangıç değerinden yüksek değerler bulundu (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrası kontrol grubuna göre ( $p<0.01$ ),  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrası fluoksetin grubuna göre ( $p<0.01$ ), yıkama sonrası ise maprotilin grubuna göre ( $p<0.01$ ) yüksek değerler elde edildi.

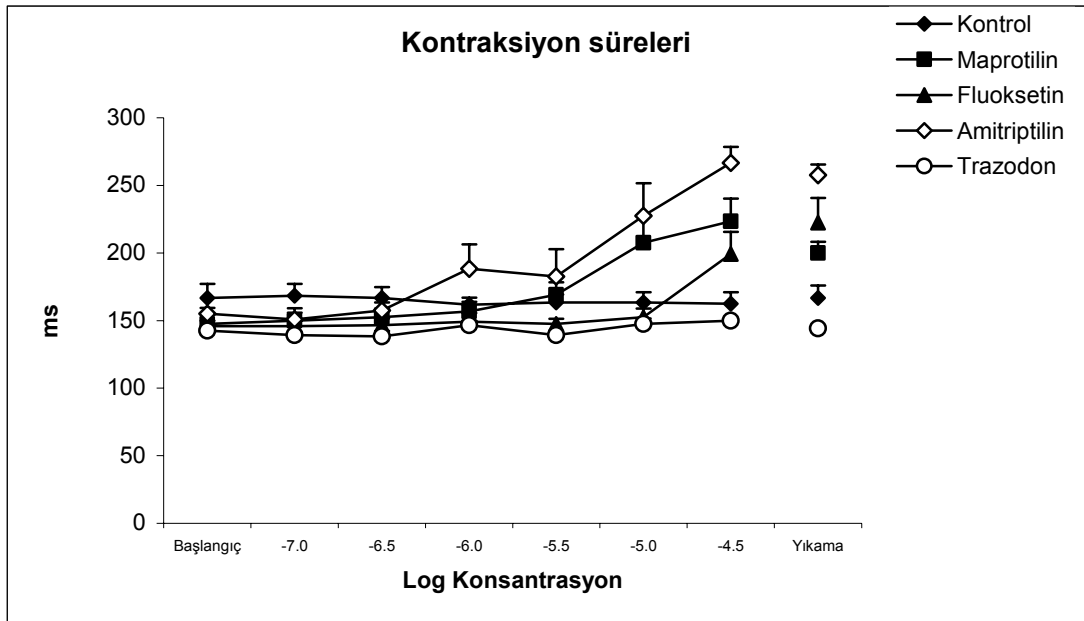
*Trazodon* grubunda, hiçbir dönemde başlangıç değerinden farklı değerler elde edilmedi.  $10^{-7}$  ve  $10^{-6.5}$  Mol/L sonrasında kontrol grubuna göre (her ikisi için  $p<0.05$ ),  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında maprotilin grubuna göre (her ikisi için  $p<0.01$ ), yıkama sonrasında fluoksetin grubuna göre ( $p<0.001$ ) ve  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında ise amitriptilin grubuna göre ( $p<0.05$ ) daha düşük değerler elde edildi.

**Tablo 19:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama kontraksiyon süreleri.

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	p
Kontrol	166.7 ± 10.5	168.3 ± 8.9	166.7 ± 8.0	161.7 ± 5.3	163.3 ± 6.0	163.3 ± 7.6	162.5 ± 8.4	166.7 ± 9.2	AD
Maprotilin	147.5 ± 7.0	150.0 ± 5.8	152.5 ± 6.3	156.7 ± 7.1	169.2 ± 9.3	207.5 ± 20.5 **	223.3 ± 17.0 ** #	200.0 ± 8.2 **	<0.001
Fluoksetin	145.8 ± 4.0	145.8 ± 3.7	146.7 ± 4.9	149.2 ± 6.4	147.5 ± 3.8	152.5 ± 6.4	199.2 ± 16.4 **	222.5 ± 18.2 ** ##	<0.001
Amitriptilin	155.0 ± 4.3	150.8 ± 8.3	157.5 ± 5.9	188.3 ± 18.0	182.5 ± 20.2	227.5 ± 24.1 ** ##	266.7 ± 11.7 ** ### ‡‡	257.5 ± 7.9 ** ### ‡‡	<0.001
Trazodon	142.5 ± 1.7	139.2 ± 2.4 #	138.3 ± 4.0 #	146.7 ± 3.3 x	139.2 ± 3.0	147.5 ± 4.0 xx	150.0 ± 2.2 ‡‡ xxx	144.2 ± 2.4 ‡‡ ‡‡‡ xxx	0.010
P	AD	0.042	0.029	0.035	AD	0.002	<0.001	<0.00	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasınca henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001.



**Şekil 19:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre kontraksiyon süreleri.

## **Kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan:**

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerleri Tablo 20'de verilmiştir. *Maprotilin* grubunda, hiçbir ilaç konsantrasyonu uygulamasından sonra başlangıca göre değişim saptanmadı.

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değer başlangıca göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değer maprotilin grubuna göre düşüktü ( $p<0.05$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değer başlangıca göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

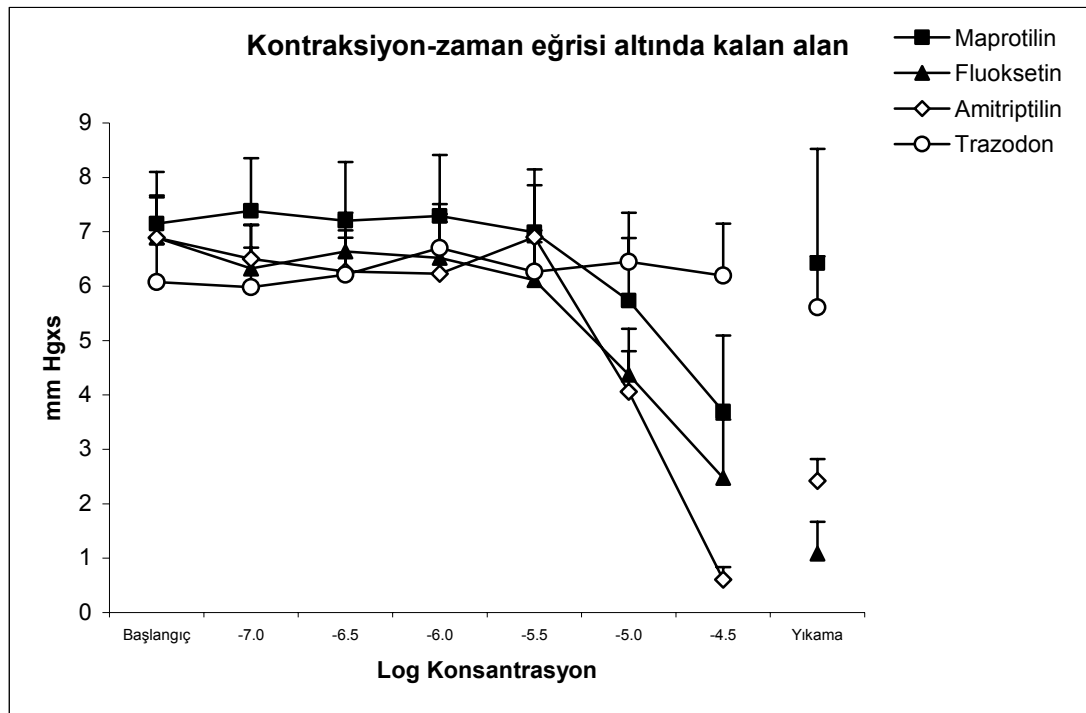
*Trazodon* grubunda, başlangıca göre değişim saptanmadı.  $10^{-5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değer, amitriptilin grubuna göre yüksekti ( $p<0.01$ ).

**Tablo 20:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan seviyeleri (mm Hgxs).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	P
Maprotilin	7.1 ± 1.0	7.4 ± 1.0	7.2 ± 1.1	7.3 ± 1.1	7.0 ± 1.2	5.7 ± 1.2	3.7 ± 1.4	6.4 ± 2.1	AD
Fluoksetin	6.9 ± 0.8	6.3 ± 0.8	6.6 ± 0.7	6.5 ± 0.8	6.1 ± 0.7	4.4 ± 0.4	2.5 ± 1.1 ** †	1.1 ± 0.6 **	<0.001
Amitriptilin	6.9 ± 0.5	6.5 ± 0.3	6.3 ± 0.2	6.2 ± 0.2	6.9 ± 0.7	4.1 ± 0.6 *	0.6 ± 0.5 **	2.4 ± 1.1 **	<0.001
Trazodon	6.1 ± 0.7	6.0 ± 0.7	6.2 ± 0.8	6.7 ± 0.8	6.3 ± 0.8	6.5 ± 0.9 xx	6.2 ± 1.0	5.6 ± 0.9	0.019
p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	0.009	0.028	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 20:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan seviyeleri.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerleri Tablo 21'de verilmiştir.

Kontrol grubunda, ilaç gruplarına  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L uygulandığı dönemlerde başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüş görüldü (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüş vardı (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında elde edilen değerler kontrol grubuna göre düşüktü ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüş görüldü (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında elde edilen değerler kontrol grubuna göre düşüktü ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında başlangıç değerlerine göre anlamlı düşüş vardı (herikisi için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında elde edilen değerler kontrol grubuna göre düşüktü ( $p<0.05$ ).

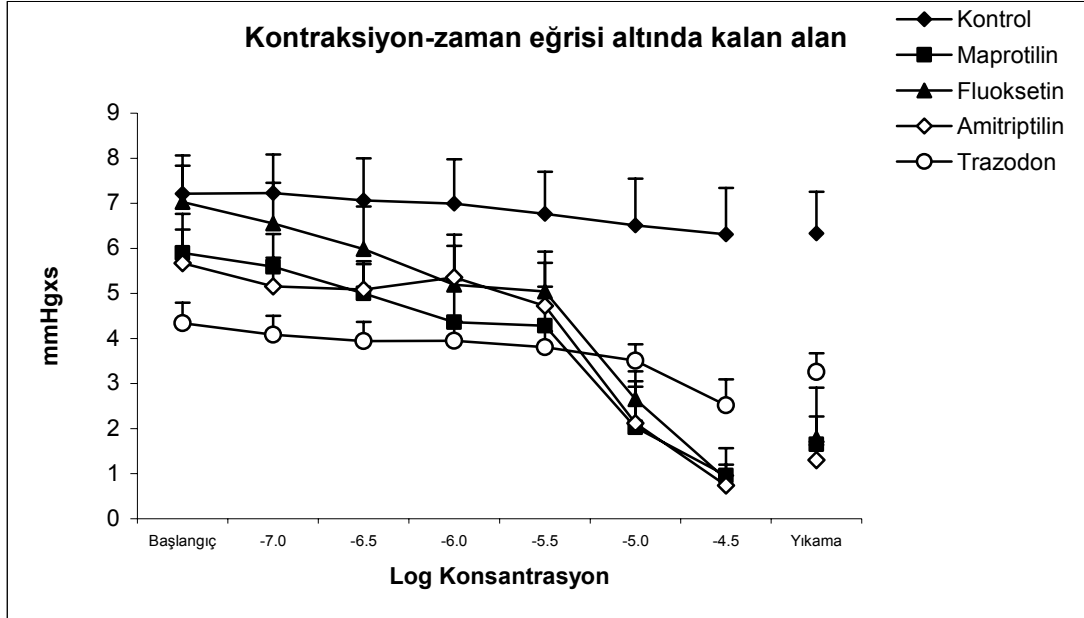
*Trazodon* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında başlangıç değerine göre anlamlı düşüş vardı (sırasıyla  $p<0.05$  ve  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değer kontrol grubuna göre düşüktü ( $p<0.01$ ).

**Tablo 21:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerleri (mm Hg × s).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	P
Kontrol	7.2 ± 0.8	7.2 ± 0.9	7.1 ± 0.9	7.0 ± 1.0	6.8 ± 0.9	6.5 ± 1.0 **	6.3 ± 1.0 **	6.3 ± 0.9 **	<0.001
Maprotilin	5.9 ± 0.9	5.6 ± 0.7	5.0 ± 0.6	4.4 ± 0.9	4.3 ± 0.9	2.0 ± 1.0 ** ####	1.0 ± 0.6 ** ####	1.7 ± 0.6 ** ##	<0.001
Fluoksetin	7.0 ± 0.8	6.6 ± 0.9	6.0 ± 0.9	5.2 ± 0.9	5.0 ± 0.9	2.7 ± 0.3 ** ##	0.9 ± 0.3 ** ####	1.8 ± 1.1 ** ##	<0.001
Amitriptilin	5.7 ± 0.7	5.2 ± 0.6	5.1 ± 0.6	5.4 ± 0.9	4.7 ± 1.0	2.1 ± 1.2 ** #	0.7 ± 0.2 ** ####	1.3 ± 0.4 ** ##	<0.001
Trazodon	4.3 ± 0.5	4.1 ± 0.4 #	3.9 ± 0.4 #	4.0 ± 0.4	3.8 ± 0.4	3.5 ± 0.4 *	2.5 ± 0.6 ** ##	3.3 ± 0.4 **	<0.001
p	AD	0.046	AD	AD	AD	0.006	<0.001	<0.001	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasında henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001.



**Şekil 21:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan seviyeleri.

## **İkili çarpan (Pik sistolik basınç × kalp atım hızı):**

### *Normoksik grupların verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmamış sıçanlarda elde edilen ikili çarpan sonuçları, Tablo 22 'de verilmiştir.

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında ölçülen değerler başlangıca göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında ölçülen değerler başlangıca göre düşük görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında ölçülen değerler başlangıca göre anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).

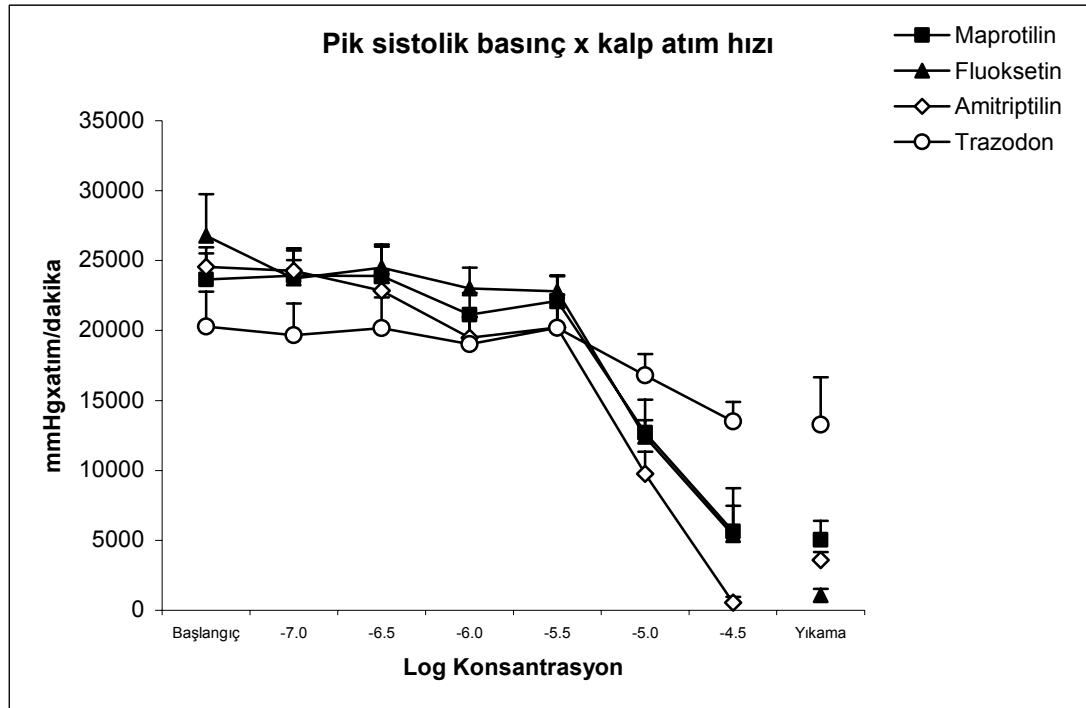
*Trazodon* grubunda,  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında ölçülen değer başlangıca göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ( $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında ölçülen değerlerin başlangıca göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ( $p<0.001$ ).  $10^{-5}$ , Mol/L sonrasındaki değer fluoksetin grubuna göre ( $p<0.05$ ),  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasındaki değer amitriptilin grubuna göre ( $p<0.01$ ) ve yıkama sonrasında elde edilen değer ise her üç gruptan yüksek bulundu (her ilaç için  $p<0.05$ )

**Tablo 22:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ortalama ikili çarpan değerleri (mm Hg × atım/dakika).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	P
Maprotilin	23656.8 ± 1843.2	23939.8 ± 1771.3	23901.7 ± 2099.4	21128.9 ± 1570.2	22113.5 ± 1846.3	12698.0 ± 2365.0 **	5643.4 ± 1834.6 **	5034.0 ± 1369.1 **	<0.001
Fluoksetin	26779.5 ± 2968.0	23714.5 ± 2172.3	24497.7 ± 1661.1	23012.3 ± 1482.7	22801.6 ± 1089.6	12391.9 ± 1192.7 **	5358.6 ± 3371.7 **	1068.1 ± 458.7 **	<0.001
Amitriptilin	24551.7 ± 2720.6	24261.9 ± 2997.0	22843.9 ± 3103.9	19480.3 ± 3370.9	20216.8 ± 3085.2	9757.3 ± 1766.2 **	548.4 ± 319.3 **	3597.7 ± 1251.1 **	<0.001
Trazodon	20287.1 ± 2499.9	19655.4 ± 2290.5	20177.3 ± 2192.3	19027.3 ± 1940.3	20182.6 ± 2366.8	16793.1 ± 1523.5 ‡	13490.0 ± 1418.3 ** xx	13264.5 ± 3408.2 ** † ‡ x	<0.001
p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	0.002	0.002	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 22:** İskemi reperfüzyon uygulanmamış grupların dönemlere göre ikili çarpan değerleri.

### *İskemi reperfüzyon gruplarının verileri*

İskemi reperfüzyon uygulanmış sıçanlarda elde edilen iili çarpan sonuçları, Tablo 23'de verilmiştir.

Kontrol grubunda, ilaç gruplarında  $10^{-4.5}$  Mol/L ilaç uygulandığı dönemde ölçülen değer başlangıca göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.05$ ).

*Maprotilin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasındaki değerler başlangıç değerinden düşüktü ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arası dönemde ve yıkama sonrasında kontrol grubuna göre daha düşük değerler elde edildi ( $p<0.05$ ).

*Fluoksetin* grubunda,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında elde edilen değerler başlangıç değerinden düşüktü ( $p<0.05$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş sağlanmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında kontrol grubuna göre daha düşük ( $p<0.01$ ) ve  $10^{-5.5}$  Mol/L uygulamayı takiben maprotilin grubuna göre daha yüksek ( $p<0.05$ ) değerler elde edildi.

*Amitriptilin* grubunda,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında elde edilen değerler başlangıç değerinden düşüktü (her konsantrasyon için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-7}$  ve  $10^{-6.5}$  Mol/L sonrasında fluoksetin grubuna göre,  $10^{-6}$ - $10^{-4.5}$  Mol/L arasında ve yıkama sonrasında kontrol grubuna göre ( $p<0.01$ ) ve  $10^{-7}$ - $10^{-5.5}$  Mol/L arasında fluoksetin grubuna göre ( $p<0.05$ ) daha düşük değerler elde edildi.

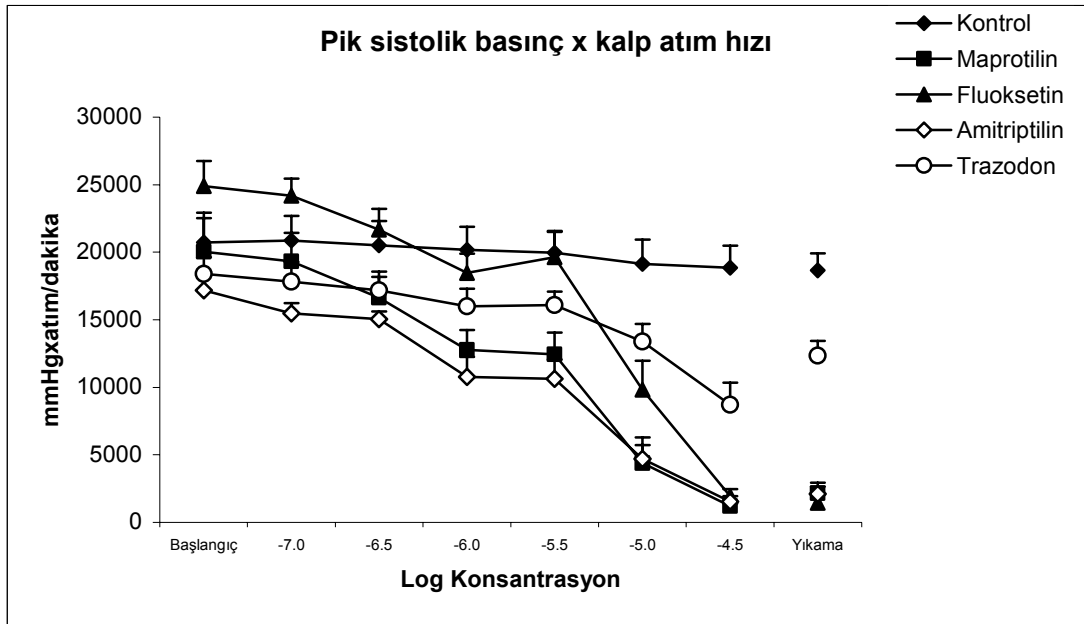
*Trazodon* grubunda,  $10^{-5}$  ve  $10^{-4.5}$  Mol/L sonrasında elde edilen değerler, başlangıç değerinden düşüktü (her iki konsantrasyon için  $p<0.01$ ). Yıkama ile başlangıç değerine dönüş olmadı ( $p<0.01$ ).  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında kontrol grubuna göre daha düşük değerler elde edildi (her ikisi için  $p<0.001$ ).  $10^{-5}$ ,  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkamadan sonra maprotilin grubuna göre ( $p<0.01$ ),  $10^{-4.5}$  Mol/L ve yıkama sonrasında fluoksetin grubuna göre (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ) ve amitriptilin grubuna göre (sırasıyla  $p<0.01$  ve  $p<0.001$ ) daha düşük değerler elde edildi.

**Tablo 23:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ikili çarpan seviyeleri (mm Hg × atım/dakika).

	Başlangıç	10 <sup>-7</sup>	10 <sup>-6.5</sup>	10 <sup>-6</sup>	10 <sup>-5.5</sup>	10 <sup>-5</sup>	10 <sup>-4.5</sup>	Yıkama	P
Kontrol	20711.9 ± 1802.6	20861.2 ± 1821.8	20510.0 ± 1793.8	20169.0 ± 1719.3	19950.8 ± 1635.0	19120.7 ± 1806.5	18850.1 ± 1621.5 *	18656.9 ± 1253.9 *	0.002
Maprotilin	20042.1 ± 2887.7	19315.5 ± 2108.2	16638.1 ± 1542.4	12776.2 ± 1470.5 * #	12439.6 ± 1599.6 ** #	4395.8 ± 1324.7 ** ###	1199.6 ± 190.6 ** ###	2156.4 ± 788.1 ** ###	<0.001
Fluoksetin	24899.8 ± 1842.1	24190.7 ± 1253.4	21670.5 ± 1545.2	18464.0 ± 1413.7 *	19637.8 ± 1854.4 †	9835.6 ± 2119.6 ** ##	1957.1 ± 515.4 ** ###	1449.6 ± 607.1 ** ###	<0.001
Amitriptilin	17192.2 ± 1401.2	15473.3 ± 771.3 ‡‡	15049.0 ± 560.2 ‡	10764.4 ± 1472.2 ** ## †‡	10642.6 ± 1405.0 ** ## †‡	4705.9 ± 1580.0 ** ###	1542.1 ± 408.3 ** ###	2105.8 ± 562.6 ** ###	<0.001
Trazodon	18385.0 ± 1239.9	17831.7 ± 1440.5	17189.6 ± 1373.1	16000.0 ± 1305.7	16100.0 ± 983.3	13391.0 ± 1292.8 ** †† xx	8714.1 ± 1645.6 ** ### ††† †† xx	12350.5 ± 1075.0 ** ### ††† ††† xxx	<0.001
p	AD	0.007	0.016	0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

Sütunların sağındaki p değerleri, yazıldığı satır için tekrarlamalı ANOVA sonuçlarıdır. En alt satırdaki p değerleri yazıldığı sütun için tek yönlü ANOVA sonuçlarıdır. Değerler ortalama ± SE olarak belirtilmiştir. Başlangıç değerleri, reperfüzyonun 30. dakikasında henüz ilaç uygulamadan önceki ölçümleri gösterir. Kontrol grubunda ilaç uygulanmamıştır ancak belirtilen konsantrasyonların uygulandığı zamana ait ölçümler sunulmuştur.

AD, anlamlı değil; \*, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eşzamanlı kontrol grubuna göre anlamlı; †, eşzamanlı maprotilin grubuna göre anlamlı; ‡, eşzamanlı fluoksetin grubuna göre anlamlı; x eşzamanlı amitriptilin grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p<0.05; iki sembol, p<0.01; üç sembol, p<0.001



**Şekil 23:** İskemi reperfüzyon uygulanmış grupların dönemlere göre ortalama ikili çarpan seviyeleri.

## 7. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Bu çalışmada, farklı ilaçların, normoksik ve iskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde, kardiyak parametreler üzerindeki, doza bağlı etkileri ve kardiyotoksisite potansiyelleri incelenmiştir.

Ölçümlerde kullanılan bütün parametreler değerlendirildiğinde, tüm ilaçlar için ortalama olarak  $10^{-5}$  Mol/L konsantrasyonundan sonra beklenen toksik etkiler belirgin düzeye çıkmaktadır. Bu etkilerin ortaya çıktığı konsantrasyon, klinikte önerilen doz aralığının oluşturduğu plazma konsantrasyonunun oldukça üzerindedir. Deney sonlandırılmadan önce kalplere uygulanan en yüksek konsantrasyon olan  $10^{-4.5}$  Mol/L ise tüm ilaçlar için, önerilen serbest plazma konsantrasyonunun 1000 kattan daha fazla üzerindedir. Bu konsantrasyon, ilaçların proteinlere bağlanması hesaba katıldığında, tüm ilaçlar için letal dozu oluşturan serbest konsantrasyonlara denktir. Kullandığımız doz aralığı klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda başlamıştır ve ilaçların letal dozlarına kadar çıkmıştır, yani başka bir deyişle deneylerimiz oldukça anlamlı ve geniş bir konsantrasyon aralığını taramamıza olanak sağlamıştır.

### Amitriptilin

Noradrenalin ve serotonin geri alımını inhibe eder. Antidepresan etkisini monoamin reuptake inhibisyonu yoluyla yaptığı düşünülmektedir. %94.8 oranında plazma proteinlerine bağlanır (50). Klinikte 75-200 mg/gün doz aralığında kullanım önerilmektedir. Amitriptilin ve aktif metaboliti nortriptilin 80-220  $\mu\text{g/L}$  ( $2.5 \times 10^{-7}$ - $7 \times 10^{-7}$  Mol/L) plazma konsantrasyonu ile antidepresan yanıt elde edilir (51).

Bu çalışmada amitriptilin kardiyak etkileri  $10^{-5}$  Mol/L konsantrasyonundan sonra ortaya çıkmıştır. Bu etkilerin ortaya çıktığı konsantrasyon, klinikte önerilen günlük dozla ulaşılan plazma konsantrasyonunun oldukça üzerindedir. Deney sonlandırılmadan önce kalplere

uygulanan en yüksek konsantrasyon  $10^{-4.5}$  Mol/L ise insanlarda etkinliğin ortaya çıkması için gereken serbest plazma konsantrasyonunun 1000 katından daha fazladır. Fareler için öldürücü olan yaklaşık  $1.1 \times 10^{-3}$  Mol/L plazma konsantrasyonuna yakındır (fare için, amitriptilin LD<sub>50</sub> değeri, 350 mg/kg). Elimizde her ne kadar sıçanlar için değerler olmasa da, fareler ve sıçanlar için LD<sub>50</sub> değerlerinin birbirine yakın olması beklenir.

Amitriptilinin, klinikte aritmi ve taşikardiye yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmada, hem normoksik hem de iskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde  $10^{-5}$  Mol/L konsantrasyonundan sonra belirgin düzeyde kardiyotoksik etkiler gözlemlenmiştir.

Amitriptilinle, koroner arter rezistansı, diyastol sonu basınç artarken, pik sistolik basınç,  $+dp/dt_{maks}$ ,  $-dp/dt_{maks}$  ve kalp hızı azalmış, iskemik kalplerde ejeksiyon ve kontraksiyon süreleri uzamış ve kalplerin bir kısmı deney sonunda durmuştur. Değerlendirilen parametrelerin çoğunda ilacın direkt kardiyak etkisi yıkama sonrasında azalma eğilimindedir, ancak yıkama ile ilaç perfüzyondan temizlenmiş olsa da etki ortadan kalkmamış ve elde edilen veriler başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Trisiklik antidepresanların toksik etkisi, santral sinir sistemi toksisitesi ve kardiyovasküler toksisite olarak ortaya çıkar (52). Genel otonomik ve kardiyovasküler etkileri antikolinoseptör etkilerine bağlı iken, kalpteki etkileri adrenoseptör mekanizmaları da içeriyor olabilir. Ventriküler  $\beta$  reseptörlerin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisi iyi bilinmektedir. Chouhury ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, amitriptilinin kardiyak depresan etkisini bu reseptörler üzerinden yapmadığını ortaya koymuş olmalarına karşın (53) kronik amitriptilinin uygulanmasının bu reseptörlerin yapısına etki etme olasılığı da vardır.

Amitriptilin, ani kardiyak ölüme neden olabilen QT uzaması ve *torsades de point* de yapmaktadır. hERG kanallarının blokajı ile amitriptilinin aritmojenik etkisi arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmektedir. hERG, (*human ether-a-go-go gen*) 1994 yılında Warmke ve Ganetzky tarafından tanımlanmıştır (54). Bu gen, Kalp aksiyon potansiyelinde, repolarize potasyum akımından sorumlu kanalı kodlayan bir gendir. Bu kanaldaki

anormallikler, ölümcül aritmilere yol açan aksiyon potansiyeli bozukluklarına yol açar. Fonksiyon kaybında uzun QT, fonksiyon artışında ise kısa QT sendromu oluşur. Deney sonunda kalplerin durması amitriptilinin bu etkilerine bağlanabilir.

Trisikliklerin aynı zamanda antiaritmik etkileri de vardır ve sınıf 1A antiaritmikler sınıfına dahil edilebilirler. Trisiklik antidepresanların kardiyak toksisite etkisini Na<sup>+</sup> kanalı yoluyla yaptığı da düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmanın sonucunda, amitriptilin ve lokal anestetiklerin sodyum kanallarında ortak bir reseptöre bağlandığı bulunmuştur. Bunların dışında antiaritmik ve antikonvülsan ilaçlar da bu reseptöre bağlanmaktadır (55). Trisiklik antidepresanlar, iskemik kalp hastalığı olanlarda sınıf 1A antiaritmiklerin oluşturduğuna benzer oranlarda mortalite oluşturabilmektedirler (56).

Kardiyak adreno reseptörlerdeki katekolaminlerin nöronal geri alımının, nöropati, kalp yetmezliği, iskemi, dijital glikozitlerin varlığı ve trisiklik antidepresanlar tarafından bozulması, adrenalin ve noradrenalinin kardiyak etkilerini potansiyalize etmektedir (57). Bu hipotez de trisiklik antidepresanların direkt kardiyak etkilerini kısmen açıklamaktadır.

Tüm bu veriler değerlendirildiğinde trisiklik antidepresanlar kardiyak problemlerin eşlik ettiği depresyon hastalarında kullanım açısından uygun bir grup olmadığı söylenebilir.

## **Fluoksetin**

Fluoksetin ve majör aktif metaboliti norfluoksetin güçlü ve selektif bir serotonin reuptake inhibitörüdür. Adrenerjik, histaminerjik, muskarinik ve diğer reseptörlere çok az bağlanır. Fluoksetin kullanan hastalarda hipertansiyon, anjina pectoris, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, hipotansiyon, miyokard infarktüsü, senkop ve taşikardi gibi yan etkiler gözlenmektedir (29).

Klinikte 20-80 mg/gün doz aralığında kullanımı önerilmektedir. 0.02-0.05 mg/L ( $5.8 \times 10^{-8}$ - $1.4 \times 10^{-7}$  Mol/L) plazma konsantrasyonu ile antidepresan

yanıt elde edilir (58). Proteinlere %94 oranında bağlanır (50). Bu çalışmada kullanılan en yüksek konsantrasyon ( $10^{-4.5}$  Mol/L), ilacın sıçanlar için öldürücü dozu ( $LD_{50}$ ) olan 452 mg/kg'a (yaklaşık  $1.3 \times 10^{-3}$  Mol/L) yakındır.

Fluoksetin ve diğer antidepresanların kardiyak myozitler düzeyinde, elektrofizyolojik yollarla kardiyak etkiler yaptığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada SSRI'ların da en az trisiklikler kadar L tipi kalsiyum kanalları ve geçici dışarı (*transient outward*)  $K^+$  kanallarına etki ettiğini göstermiştir. Aritmi ve ortostatik hipotansiyon gibi kardiyak etkiler bu inhibitör etkiye bağlanabilir (59). Proaritmik etkileri aynı zamanda hERG potasyum kanallarını bloke ederek QT intervali uzamasına neden olması (19), kalsiyum ve sodyum kanallarını inhibe ederek repolarizasyon süresini kısaltması (41) ile de açıklanabilir.

Bu çalışmada,  $10^{-5}$  Mol/L fluoksetin uygulamasından sonra kardiyotoksik etkiler belirgin hale gelmiştir ve hemen tüm kardiyak parametrelerde bozulma görülmüştür. Hem normoksik hem de iskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde, kasılma ve gevşeme fonksiyonlarında bozulmaya neden olmuştur. Bu doz, antidepresan etkinin oluşması için gereken plazma konsantrasyonundan çok daha yüksek bir konsantrasyon sağlamaktadır.

Elde edilen veriler değerlendirildiğinde, diyastol sonu basınçta artış, koroner arter rezistansı, pik sistolik basınç,  $+dp/dt_{maks}$ ,  $-dp/dt_{maks}$  ve kalp hızında azalma, ejeksiyon ve kontraksiyon sürelerinde uzama görülmüştür.

Normal kardiyak parametrelere sahip hastalarda yapılmış bir çalışmada fluoksetin, kardiyak anlamda amitriptiline göre daha güvenli bulunmuştur (60). Miyokard enfarktüsü geçirmiş (42) ve kalp hastalığı olan (15) majör depresyon hastaları için fluoksetin kullanımını güvenli bulan çalışmalar da vardır, ancak bu çalışmalarda trazodonla karşılaştırma yapılmamıştır. Ayrıca bu çalışmada maprotilin ve amitriptilin ile karşılaştırıldığında, bu ilaçların etkileri yıkama ile azalma eğiliminde iken, fluoksetinin kardiyotoksik etkileri yıkamaya karşın artmaya devam etmektedir.

SSRI'ların *in vitro* ve *in vivo* nitrik oksit sentaz enzim inhibisyonu yaptığı ve endotel fonksiyonlarını etkilediğine dair bilgiler de mevcuttur (61).

Her ne kadar SSRI'ların kardiyak açıdan trisikliklere göre daha iyi bir yan etki profiline sahip olduğu söylene de, bulgularımız onların da kardiyak açıdan o kadar masum olmadıklarını göstermektedir. En azından fluoksetin trazodona göre daha az güvenli bir profil çizmiştir ve ilaç perfüzattan uzaklaştırılsa bile kardiyak etkileri akut dönemde sürmektedir.

## Maprotilin

Presinaptik aralıkta yüksek oranda noradrenalin ve kısmen serotonin gerilimini inhibe eder. Adrenerjik  $\alpha_1$  reseptörlere zayıf afinite gösterir. Antikolinergik aktiviteye sahiptir. Klinikte 100-200 mg/gün doz aralığında uygulanması önerilmektedir. 300  $\mu\text{g/L}$  ( $9.5 \times 10^{-7}$  Mol/L) plazma konsantrasyonu antidepresan etki oluşması için yeterlidir (62). Proteinlere bağlanma oranı %90'dır.

Maprotilin uygulanan normoksik ve iskemi reperfüzyon hasarına uğramış kalplerde, tüm parametreler değerlendirildiğinde, maprotilin uygulamasının kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğu görülmüştür. Bu etkiler antidepresan etkinin görüldüğü plazma konsantrasyonun çok üzerinde bir konsantrasyon sağlayan  $10^{-5}$  Mol/L maprotilin uygulanmasından sonra görülmeye başlanmıştır.

Maprotilin ile diyastol sonu basınçta artış, koroner arter rezistansı,  $+dp/dt_{\text{maks}}$ ,  $-dp/dt_{\text{maks}}$  ve kalp hızında azalma, ejeksiyon ve kontraksiyon süreleri uzama, ayrıca iskemik kalplerde pik sistolik basınçta da düşüş görülmüştür.

Deney sonlandırılmadan önce kalplere uygulanan en yüksek konsantrasyon olan  $10^{-4.5}$  Mol/L ise etkinliğin ortaya çıkması için gereken serbest plazma konsantrasyonunun 1000 katından daha yüksektir. Bu değer ilacın, sıçanlar için öldürücü olan dozla ulaşılan konsantrasyonuna yakındır (sıçan için maprotilin  $LD_{50}$  760-900 mg/kg, yaklaşık  $2.4 \times 10^{-3}$ - $2.8 \times 10^{-3}$ ).

Klinikte ortaya çıkan hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, aritmi, senkop ve kardiyak iletim bozuklukları gibi kardiyovasküler yan etkiler (43),

deney sonucunu destekler niteliktedir. Noradrenalin gerilimini bloke eden antidepresanların, bu katekolaminin kalp üzerine etkisi sonucu ritm bozuklukları oluşturduğu düşünülmektedir (44) Selektif noradrenalin reuptake inhibitörü reboksetin ile yapılan bir çalışmada, noradrenalin reuptake fonksiyonunun, insanlarda kalp, damarlar ve böbrekler arasındaki sempatik aktivite dağılımını etkilediği ve bu etkinin organ fonksiyonlarında değişikliğe neden olduğu belirtilmiştir (45).

Yan etki profilinin fazla sorun yaratmaması nedeni ile sık tercih edilen bir antidepresan olan maprotilinin proaritmik etkileri olduğu kaydedilmiştir. Bu etkiyi, trisiklikler ve SSRI'larda olduğu gibi hERG potasyum kanalları üzerinden yaptığı düşünülmektedir (21). Ancak çalışmamızdaki hiçbir deneyde maprotilin hiçbir dozda belirgin aritmiye yol açmamıştır.

### **Trazodon**

Serotonin gerilimini zayıfça inhibe eder. Ayrıca 5HT<sub>2</sub> ve  $\alpha$ <sub>2</sub> reseptör blokeridir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %93'dür (50). Plazma konsantrasyonu ile elde edilen etki arasında kesin bir bağlantı kurulamamıştır. 100-600 mg/gün doz aralığında kullanımı önerilmektedir (63).

Trazodon, hERG kanallarını temel olarak açık veya inaktive durumlarda bloke eder ve QT intervalini uzatır (22, 23). Sık görülen kardiyovasküler yan etkileri, iletim bloğu, ortostatik hipotansiyon, senkop, palpasyon, bradikardi, atriyal fibrilasyon, miyokard infarktüsü, aritmi, kardiyak arrest ve ventriküler taşikardi olarak sıralanabilir (29). En sık kardiyovasküler yan etkisi, senkopun eşlik ettiği veya tek başına görülen postural hipotansiyondur (35). Buna karşın kardiyotoksik etkilerinin trisikliklere göre daha düşük olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler de bu düşüncüyü desteklemektedir.

Klinik antidepresan etkilerin ortaya çıktığı plazma konsantrasyonunun 1000 katı kadar yüksek bir serbest plazma konsantrasyonu oluşturan 10<sup>-4.5</sup> Mol/L konsantrasyonda kullanıldığında bile ortaya çıkan kardiyotoksik etkiler

diğer ilaçlara göre anlamlı derecede daha düşüktür ve kontrol grubunda elde edilen verilere daha yakındır. Bu konsantrasyon sıçanlar için öldürücü olan dozla oluşan  $1.2 \times 10^{-3}$  Mol/L konsantrasyonuna yakındır (sıçan için trazodon  $LD_{50}$  486 mg/kg). Bu dozda bile elde edilen kardiyak verilerin, diğer ilaçlar kadar toksik etki olmadığını göstermesi, trazodonun öldürücü etkilerini kalp dışı yollarla yapıyor olabileceğini düşündürmektedir. Yüksek doz trazodon kullanımı sonucu ortaya çıkabilecek diğer klinik durumlar için, priapizm, nöbetler, respiratuar stres sayılabilir. Bu yan etkilerden nöbetler ve solunum sıkıntısı ölümcül olabilir.

Sol ventrikülün kasılma kapasitesini yansıtan pik sistolik basınç ve  $+dp/dt_{maks}$  değerleri normal kalplerde, diğer ilaçlarla bozulurken trazodonla değişiklik görülmemiştir. İskemik kalplerde iskeminin doğal bir nedeni olarak kontrol grubu dahil tüm kalplerde daha düşük değerler elde edilmiş, trazodon değerleri diğer ilaçlardan farklı olarak kontrol değerlerine yakın bulunmuştur.

Kalbin diyastol sırasında gevşeme kapasitesini belirten sol ventrikül diyastol sonu basıncı değerleri iskemik kalplerde, maprotilin, fluoksetin ve amitriptilinle artarken, kontrol ve trazodon grubunda değişmemiştir.  $-dp/dt_{maks}$  verileri de sol ventrikül diyastol sonu basıncı değerlerini desteklemektedir.

Kalp atım hızı hem normal hem de iskemik kalplerde ilaç uygulaması ardından düşmesine karşın kontrol grubunda değişiklik görülmemiştir. İskemik kalplerde trazodon uygulamasıyla meydana gelen düşüş, diğer ilaç gruplarından anlamlı derecede farklı olarak kontrole daha yakın bulunmuştur. Trazodonun kalp atım hızını diğer ilaçlara göre daha az değiştirmesi, kardiyotoksik etkilerinin önemsenecek düzeyde daha az olduğu konusundaki diğer verileri desteklemektedir. Daha önce yapılan izole kalp çalışmalarında trazodon kullanımının kalp hızını değiştirmediğine dair veriler elde edilmiştir (64).

Pik sistolik basına ulaşma süresi, ejeksiyon süresi, kontraksiyon süresi verileri benzer sonuçları ortaya koymuştur. Diğer ilaçlarla kalp hasarını destekleyecek şekilde başlangıca göre değişim görülürken trazodonla tüm parametreler için hem normal hem de iskemik kalplerde değişiklik olmamıştır.

Hesaplanan parametrelerin analizi sonucunda, iskemi reperfüzyon uygulanan ve uygulanmayan sıçanlarda, trazodon uygulanan gruplardan elde edilen verilerin, kontrol gruplarından elde edilen verilere benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Normal kalplerde hasar yapmadığı ve iskemik kalplerde kullanımı ile de iskemi ve reperfüzyondan kaynaklanan kardiyak hasara karşı kalbi kısmen koruduğu görülmüştür. Trisiklik antidepresanlar ve SSRI'ların kardiovasküler depresyona neden olduğu (40) trazodonun ise kardiyotoksik etkilerinin daha düşük olduğu birçok çalışmayla desteklenmektedir (23). Kardiyak açıdan güvenli kabul edilen maprotilin ile yapılan çalışmalar, kardiyak etkiler açısından bu çalışmayı destekler niteliktedir (21).

Hemen tüm veriler için yıkama sonrası değerler başlangıç değerlerine göre farklılık göstermektedir. Bu da kullanılan ilaçların kardiyak etkilerinin yıkama döneminden daha uzun süre devam ettiğini, yani perfüzyon sıvısından uzaklaştırılmış olmalarına rağmen etkilerinin devam ettiğini göstermektedir.

Deney dizaynı sırasında planlanan süre içinde, yüksek doz ilaç kullanımı ile elde edilen kardiyotoksik etkilerin ne kadar süre kaldığı ve kalıcı olup olmadığı konusunda değerlendirme yapılamamıştır. Antidepresan ilaç alımından sonra ortaya çıkan miyokard infarktüsü riskinin geçici olduğu ve 28. günden sonra bu riskin azaldığına dair çalışmalar vardır (17).

## **Sonuç**

Çalışmamızın sonucunda trazodonun kalp fonksiyonlarını diğer antidepresan gruplara göre daha az bozduğu ortaya çıkmıştır. Hem iskemi reperfüzyon uygulanan kalplerde hem de normoksik kalplerde kasılma ve gevşeme fonksiyonlarında anlamlı değişiklikler olmamıştır. Trazodonun emniyet profili, kullandığımız deney modelinde diğer ilaçlara göre daha iyi bulunmuştur. Bu konudaki bulgularımız bugüne kadar trazadonla elde edilen klinik verilerle de uyumludur.

## 8. KAYNAKLAR

- 1 Agency for Health Care and Research. Treatment of Depression: Newer Pharmacotherapies. Rockville: AHCP, 1999. (<http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/deprsumm.htm>, erişim tarihi 24.06.2008).
- 2 Alves T, Rays J, Teles R, Junior RF, Wajngarten M, Romano BW, Watanabe C, Busatto GF. Effects of Antidepressant Treatment on Cognitive Performance in Elderly Subjects with Heart Failure and Comorbid Major Depression: An Exploratory Study. *Psychosomatics*, 2007; 48: 22-30.
- 3 Hayes D. Recent Developments in Antidepressant Therapy in Special Populations. *Am J Manag Care*, 2004;10: 179-185.
- 4 Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, Coupland Carol. Antidepressants as Risk Factor for Ischaemic Heart Disease: Case-Control Study in Primary Care. *BMJ*, 2001; 323: 666-669.
- 5 Cohen HW, Gibson G, Alderman MH. Excess Risk of Myocardial Infarction in Patients Treated With Antidepressant Medications: Association with Use of Tricyclic Agents. *Am J Med*, 2000;108: 2-8.
- 6 Roose PS, Miyazaki MI. Pharmacologic Treatment of Depression in Patients With Heart Disease. *Psychosomatic Medicine*, 2005; 67(1): 54-57.
- 7 Jurkiewicz BS, Duszańska A, Poloński L. Is Depression a Problem in Patients With Chronic Heart Failure? *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2008; 118: 1-2.
- 8 Empana JP, Jouven X, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Rea T, Raghunathan TE, Simon G, Siscovick S, Clinical Depression and Risk of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. *Arch. Intern Med*, 2006; 166: 195-200.
- 9 Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Myocardial Infarction. *Circulation*, 2001; 104: 1894-1898.
- 10 Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA Depression and Medication Adherence in Outpatients With Coronary Heart Disease Findings From the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med*, 2005; 165: 2508-2513.

- 11 Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet Inhibition by Sertraline and N-Desmethylsertraline: A Possible Missing Link Between Depression, Coronary Events, and Mortality Benefits of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Pharmacological Research*, 2001; 43: 5.
- 12 Jiang W, Davidson JRT. Antidepressant Therapy in Patients With Ischemic Heart Disease, *American Heart Journal*, 2005; 150: 871-81.
- 13 Hower W, Rost W, Gattz WF. Cardiovascular Effects of Fluvoxamine and Maprotiline in Depressed Patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1995; 246(1):1-6.
- 14 Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, Johnson KS, O'Connor CM, Adams KF, Dupree CS, Waugh RA, Bensimhon DR, Gauden L, Christenson RH, Koch GG, Hinderliter AL. Relationship of Depression to Death or Hospitalization in Patients with Heart Failure. *Arch Intern Med*, 2007; 167: 367-373.
- 15 Roose SP, Glassman AH, Ettia E, Woodring S, Giardina EGV, Bigger T. Cardiovascular Effects of Fluoxetine in Depressed Patients With Heart Disease. *Am J Psychiatry*, 1998; 155: 660-665.
- 16 Glassman AH, Preud'homme XA. Review of the Cardiovascular Effects of Heterocyclic Antidepressants. *J Clin Psychiatry*, 1993; 54: 16-22.
- 17 Tata LJ, West J, Smith C, Farrington P, Card T, Smeeth L, Hubbard. General Population Based Study of the Impact of Tricyclic and Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants on the Risk of Acute Myocardial Infarction. *Heart*, 2005; 91: 465-471.
- 18 Meier CR, Schlienger RG, Jick H. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Developing First-Time Acute Myocardial Infarction. *J Clin Pharmacol*, 2001; 52: 179-184.
- 19 Thomas D, Gut B, Wendt-Nordahl G, Kiehn J. The Antidepressant Drug Fluoxetine is an Inhibitor of Human Ether -A-Go-Go-related Gene (hERG) Potassium Channels. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002; 300: 543-548.
- 20 Taylor CB, Marston E, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS, for the ENRICH Investigators. Effects of Antidepressant Medication on Morbidity and Mortality in Depressed Patients After Myocardial Infarction. *Arch Gen Psychiatry*, 2005; 62: 792-798.

- 21 Kiesecker C, Alter M, Kathöfer S, Zitron E, Scholz EP, Thomas D, Kreuzer J, Katus HA, Bauer A, Karle CA. Atypical Tetracyclic Antidepressant Maprotiline is an Antagonist at Cardiac hERG Potassium Channels. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2006; 373: 212-220.
- 22 Zitron E, Kiesecker C, Scholz F, Lück S, Bloehs R, Kathöfer S, Thomas D, Kiehn J, Kreye VA, Katus HA, Schoels W, Karle CA. Inhibition of Cardiac hERG Potassium Channels by the Atypical Antidepressant Trazodone. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2004; 370(2):146-156.
- 23 Tarantino P, Appleton N, Lansdell K. Effect of trazodone on hERG Channel Current and QT-interval. *European Journal of Pharmacology*, 2005; 510: 75-85.
- 24 Slavicek J, Paclt I, Hamplova J, Kittnar O, Trefny Z, Horacek BM. Antidepressant Drugs and Heart Electrical Field. *Physiol Res*, 1998; 47: 297-300.
- 25 El-Demerdash E, Mohamadin AM. Does Oxidative Stress Contribute in Tricyclic Antidepressants-Induced Cardiotoxicity? *Toxicology Letters*, 2004; 152: 159-166
- 26 Vieveg WVR, Wood MA. Tricyclic Antidepressants, QT Interval Prolongation and Torsade de Pointes. *Psychosomatics*, 2004; 45: 371-377
- 27 Pentel PR, Benowitz NL. Tricyclic Antidepressant Poisoning. Management of Arrhythmias. *Med Toxicol*, 1986;1(2):101-121.
- 28 Hong WK, Mauer P, Hochman R, Caslowitz JG, Paraskos JA . Amitriptyline Cardiotoxicity . *Chest*, 1974; 66: 304-306.
- 29 RxList - The Internet Drug Index, 2008 (<http://www.rxlist.com>, erişim tarihi 24.06.2008).
- 30 Kalkan Ş, Aygören O, Akgün A, Gidener S, Güven H, Tunçok Y. Do Adenosine Receptors Play a Role in Amitriptyline-Induced Cardiovascular Toxicity in Rats? *J Toxicol Clin Toxicol*, 2004; 42 (7): 945-954.
- 31 Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson C, Bigger T, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I, Comparison of Paroxetine and Nortriptyline in Depressed Patients With Ischemic Heart Disease. *JAMA*, 1998; 279: 287-291.

- 32 Barbey JT, Roose SP. SSRI Safety in Overdose. *J. Clin Psychiatry*, 1998; 59: 42-48.
- 33 Zellweger MJ, Osterwalder RH, Langewitz W, Pfisterer ME, Coronary Artery Disease and Depression. *European Heart Journal*, 2004; 25: 3-9.
- 34 Das Gupta K. Treatment of Depression in Elderly Patients. *Arch Fam Med*, 1998; 7: 274-280.
- 35 Vieweg WVR, Julius DA, Fernandez A, Wulsin LR, Mohanty PK, Beatty-Brooks M, Hasnain M, Pandurangi AK. Treatment of Depression in Patients With Coronary Heart Disease. *The American Journal of Medicine* 2006;119(7): 567-573.
- 36 Glassman A. Cardiovascular Effects of Antidepressant Drugs: Updated. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59 (15): 13-8.
- 37 Fricchione GL, Woznicki RM, Klesmer J, Vlay SC. Vasoconstrictive Effects and SSRIs. *J. Clin Psychiatry*, 1991; 5(9): 377-382.
- 38 Alderman CP, Moritz CK, Ben-Tovim DI. Abnormal Platelet Aggregation Associated With Fluoxetine Therapy. *Ann Pharmacother*. 1992; 26 (12): 1517-1519.
- 39 Skop BP, Brown TM. Potential Vascular and Bleeding Complications of Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Psychosomatics*. 1996; 37(1): 12-6.
- 40 Pacher P, Magyar J, Szigligeti P, Banyasz T, Pankucsi C, Korom Z, Ungvari T, Kecskemeti V, Nanasi PP. Electrophysiological Effects of Fluoxetine in Mammalian Cardiac Tissues. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2000; 361: 67-73.
- 41 Pohl R, Balon R, Jayaraman A, Doll RG, Yeragani V. Effect of Fluoxetine, Pemoline and Placebo on Heart Period and QT Variability in Normal Humans. *Journal of Psychosomatic Research*, 2003; 55: 247– 251.
- 42 Strik JMH, Honig A, Lousberg R, Lousberg AHP, Cheriex EC, Tuynman-Qua HG, Kuijpers PMJC, Wellens J, Prag HMV. Efficacy and Safety of Fluoxetine in the Treatment of Patients With Major Depression After First Myocardial Infarction: Findings From a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Psychosomatic Medicine*, 2000: 62; 783-789
- 43 Üstünes L. Rx Media Pharma 2008. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (CD Rom).

- 44 Harper B, Hughes IE. A Comparison in Rabbit Isolated Hearts of the Dysrhythmogenic Potential of Amitriptyline, Maprotiline and Mianserin in Relation to Their Ability to Block Noradrenaline Uptake Br. J. Pharmac, 1977; 59: 651-660.
- 45 Mayer AF, Schroeder C, Heusser K, Tank J, Diedrich A, Schmieder RE, Luft FC, Jordan J. Influences of Norepinephrine Transporter Function on the Distribution of Sympathetic Activity in Humans. Hypertension, 2006; 48: 120-126.
- 46 Schroeder C, Tank J, Boschmann M, Diedrich A, Sharma AM, Biaggioni I, Luft FC, Jordan J, Selective Norepinephrine Reuptake Inhibition as a Human Model of Orthostatic Intolerance. Circulation, 2002; 105: 347-353.
- 47 Jayaram G, Rao P. Safety of Trazodone as a Sleep Agent for Inpatients Psychosomatics, 2005; 46: 367-369.
- 48 Süzer Ö. Langendorff İzole Perfüze Kalp Preparatı ve Kullandığımız Çalışma Modelleri. Türk Farmakoloji Derneği Farmakoloji Eğitiminde Kuşaklararası Bilimsel Etkileşme Seminerleri Programı, Prof. Dr. Reşat Garan Toplantısı. 3-5 Mart 1997, Uludağ. Türk Farmakoloji Derneği Yayınları No 14, Ankara, 1997 sayfa 40-47
- 49 Süzer Ö. İzole Sıçan Kalbinde Reperfüzyon Aritmileri. Türk Farmakoloji Derneği. Eğitim Sempozyumları Dizisi III. İzole Organ Preparatları. 2. İn vitro ve İn vivo İzole-Perfüze Preparatlar Türk Farmakoloji Derneği Yayınları No 6, Ankara 1994.
- 50 Thummel KE, Shen DD, Isoherranen N, Smith HE. Appendix II. Design and Optimization of Dosage Regimens: Pharmacokinetic Data. In: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Eleventh Edition, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (editörler), McGraw-Hill 2006; 1787-1888.
- 51 Therapeutic Drugs, Second Edition, Dollery C. (editör) Volume 1, Amitriptyline (hydrochloride) monograf, Churchill Livingstone, Adivision of Harcourt Brace and Company Limited. 1999; A145-A150
- 52 Hughes IE, Radwan S. The Relative Toxicity Of Amitriptyline, Imipramine, Maprotiline and Mianserin in Rabbits in Vivo. Br. J. Pharmac, 1979; 65: 331-338.
- 53 Choudhury L, O'Donnell JM. Effects of Chronic Administration of Amitriptyline or Mianserin on Rat Cardiac And Central Adrenoceptors. Br. J. Pharmac, 1985; 85: 635-638.

- 54 Jo SH, Youm JB, Lee CO, Earm YE, Ho WK., Blockade of the hERG Human Cardiac K<sup>+</sup> Channel by the Antidepressant Drug Amitriptyline. *British Journal of Pharmacology*, 2000; 129: 1474–1480.
- 55 Nau C, Seaver M, Wang SY, Wang GK. Block Of Human Heart Hh1 Sodium Channels By Amitriptyline. *JPET*,2000; 292:1015–1023.
- 56 Roose SP. Considerations for the Use of Antidepressants in Patients With Cardiovascular Disease. *Am Heart J*, 2000; 140: 84-8.
- 57 Petch MC, Nayler WG. Uptake of Catecholamines by Human Cardiac Muscle in vitro. *British Heart Journal*, 1979; 41: 336-339.
- 58 *Therapeutic Drugs, Second Edition, Dollery C. (editör) Volume 1, Fluoxetine (hydrochloride) monograf*, Churchill Livingstone, Adivision of Harcourt Brace and Company Limited. 1999; F109-F114
- 59 Park KS, Kong ID, Park KC, Lee JW. Fluoksetine inhibits L-Type Ca<sup>2+</sup> and Transient Outward K<sup>+</sup> Current in Rat Ventricular Myocytes. *Yonsei Medical Journal*, 1999; 40(2):144-151.
- 60 Upward JW, Edwards JG, Goldie A, Waller G. Comparative Effects of Fluoxetine and Amitriptyline on Cardiac Function. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 1988; 26: 399-402.
- 61 Strike PC, Steptoe A. Depression, Stress and the Heart. *Heart*, 2002; 88: 441–443.
- 62 *Therapeutic Drugs, Second Edition, Dollery C. (editör) Volume 2, Maprotiline (hydrochloride) monograf*, Churchill Livingstone, Adivision of Harcourt Brace and Company Limited. 1999; M9-M11
- 63 *Therapeutic Drugs, Second Edition, Dollery C. (editör) Volume 2, Trazodone (hydrochloride) monograf*, Churchill Livingstone, Adivision of Harcourt Brace and Company Limited. 1999; T158-T161
- 64 Boschmans A, Perkin MF, Terblanche SE, Opie LH. The Effects of Imipramine, Mianserin and Trazodone on the Chronotropic, Inotropic and Coronary Vascular Responses in The Isolated Perfused Rat Heart. *General Pharmacology: The Vascular System*, 1989; 20 (2): 233-237.