

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS)

**İZOLE SIÇAN KALPLERİNDE, ANTIEMETİK 5-HT3
RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİNİN KALBİN
FONKSİYONEL PARAMETRELERE ETKİLERİ**

CEREN EYİLETEN

**DANIŞMAN
PROF. DR. ÖNER SÜZER**

**TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI
TIBBİ FARMAKOLOJİ VE KLİNİK FARMAKOLOJİ
PROGRAMI**

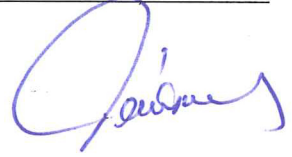
İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Lisansüstü Programında Ceren Eyileten tarafından hazırlanan İzole Sıçan Kalplerinde, Antiemetik 5-HT₃ Reseptör Antagonistlerinin Kalbin Fonksiyonel Parametrelere Etkileri başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

17 / 04 / 2015

Tez Sınav Jürisi

<u>Ünvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)</u>	<u>İmzası</u>
1.Prof. Dr. A. Gökhan AKKAN İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	
2.Prof. Dr. Öner SÜZER (Danışman) İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	
3.Prof. Dr. Ece GENÇ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	
4.	
5.	

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ceren EYİLETEN



İTHAF

Çok değerli aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Öncelikle ilkokuldan lisansüstü eğitimimin sonuna kadar kadın olarak özgür ve medeni bir eğitim almama olanak sağlayan Başöğretmen Mustafa Kemal ATATÜRK'e sonsuz şükranlarımı iletirim.

Farmakoloji lisansüstü eğitimim süresince sadece medikal alanda paylaştığı bilgisi dışında ayrıca bir baba gibi sıcak ve sevecen davranan, yardım ve tavsiyelerini eksik etmeyen, bana çok fazla emeği geçen canım tez danışmanım, öğretmenim Prof. Dr. Öner Süzer'e teşekkürlerimi sunarım. Deneylerimin başından sonuna kadar uzak mesafelerden bile yardımını esirgemeyen Uzman Dr. Ali Boray Başcı'ya teşekkür ederim.

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Ahmet Gökhan Akkan ve değerli hocalarım Prof. Dr. Cihat Küçük hüseyin, Prof. Dr. Zeliha Yazıcı, Prof. Dr. M. Aydın Barlas, Prof. Dr. D. Okan Yıllar ve Prof. Dr. Sibel Özyazgan'a eğitim sürecimde bana aktardıkları bilgi ve birikimlerinden dolayı teşekkür ederim.

Uzun tez yazım sürecinde benden maddi ve manevi yardımını esirgemeyen, yüksek öğrenimin her zaman destekçisi olan aydın fikirli babam Aykut Eyileten'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yaşamım boyunca ve tüm eğitimim süresince benden manevi desteğini esirgemeyen fedakar annem Bilge Eyileten'e, can yoldaşım ablam Buket Eyileten'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim sürecinde mesleki olarak bilgi ve tecrübe sahibi olmamı sağlayan çalışma fırsatı bulduğum öğretmenlerim Vet. Hek. Tülin Özkara, Vet. Hek. Tamer Özdoğan ve Vet. Hek. Göknil Sezer'e teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca çalışma arkadaşım Vet. Hek. Erdal Seydi'ye ve bu süreçte tanıştığım, dostluğunu benden esirgemeyen Ceren Erturan'a teşekkür ederim.

Yurtdışı eğitimim sırasında çalışma olanağı bulduğum, bilgisini paylaşan, ufkumu genişleten ve bana yeni fırsatlar sunan Dr. Marek Postula'ya teşekkür ederim.

Son olarak anabilim dalımızda eğitim görmekte olan arkadaşlarım Andleeb Shahzadi, Tuğçe Uskur ve Çağla Karakulak'a teşekkür ederim. Anabilim dalımızda beraber çalıştığım Esmâ Karaaslan, Necmi Türker, Faruk Çağman, İbrahim Koçer ve Osman Tatlı'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İİ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ	İX
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	X
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bulantı ve Kusma Hakkında Genel Bilgi.....	3
2.1.1. Kusma Fizyolojisi	3
2.1.2. Serotonin	7
2.2. Bulantı ve Kusmada Farmakolojik tedavi.....	8
2.3. Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve Kusma	9
2.4. Postoperatif Bulantı ve Kusma	11
2.5. QT Aralığı ve 5-HT ₃ Reseptör Antagonistleri ile İlişkisi	11
2.6. 5-HT ₃ Reseptör Antagonistleri.....	13
2.6.1. Ondansetron	13
2.6.2. Granisetron.....	14
2.6.3. Tropisetron	15
2.6.4. Palonosetron.....	16
2.7. Langendorff Düzenegi ve Çalışma Prensipleri	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Deney Grupları.....	21
3.2. İlaçlar	21
3.3. Deney Protokolü	22
3.3.1. Çalışma Prosedürü	23

3.4. Langendorff Düzeneginde Ölçülen ve Hesaplanan Parametreler	24
3.5. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Ortalama Perfüzyon Basıncı	26
4.2. Kalp Atım Hızı.....	28
4.3. Sol Ventrikül Gelişen Basınç	30
4.4. $+dp/dt_{max}$	32
4.5. $-dp/dt_{max}$	34
4.6. Ejeksiyon Süresi.....	36
4.7. Kontraksiyon Süresi.....	38
4.8. Kontraksiyon-Zaman Eğrisi Altında Kalan Alan	40
4.9. İkili Çarpan (Sol ventrikül gelişen basınç x kalp atım hızı)	42
5. TARTIŞMA	44
5.1. Ondansetron	44
5.2. Granisetron.....	46
5.3. Tropisetron.....	47
5.4. Palonosetron.....	48
5.5. 5-HT ₃ reseptör antagonistleri için ortak yorum.....	49
KAYNAKLAR	51
ETİK KURUL KARARI	65
ÖZGEÇMİŞ	66

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1: Deney Grupları	21
Tablo 2: İlaçların Konsantrasyonları	23
Tablo 3: Deney Protokolü	24
Tablo 4: Grupların dönemlere göre ortalama perfüzyon basıncı değerleri (mmHg).....	27
Tablo 5: Grupların dönemlere göre kalp atım hızı değerleri (atım/dakika).....	29
Tablo 6: Grupların dönemlere göre sol ventrikül gelişen basınç değerleri (mmHg)	31
Tablo 7: Grupların dönemlere göre +dp/dtmax değerleri (mm Hg/sn).....	33
Tablo 8: Grupların dönemlere göre -dp/dtmax değerleri (mm Hg/sn); tabloda verilen değerlerin tümü, negatif değerlerde olan verilerin mutlak değerleridir. ...	35
Tablo 9: Grupların dönemlere göre ejeksiyon süresi değerleri (ms)	37
Tablo 10: Grupların dönemlere göre kontraksiyon süresi değerleri (ms)	39
Tablo 11: Grupların dönemlere göre kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerleri (mm Hg x sn).....	41
Tablo 12: Grupların dönemlere göre ikili çapan değerleri (mm Hg x atım/dakika)	43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Kusma fizyolojisi	5
Şekil 2: Reseptör düzeyinde kusma fizyolojisi	6
Şekil 3: Langendorff deney düzeneği. Prof. Dr. Öner Süzer'in laboratuvarından.	20
Şekil 4: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak ortalama perfüzyon basıncı değerleri.	27
Şekil 5: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak kalp atım hızı değerleri	29
Şekil 6: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak sol ventrikül gelişen basınç değerleri	31
Şekil 7: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak +dp/dtmax değerleri.	33
Şekil 8: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak -dp/dtmax değerleri. .	35
Şekil 9: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak ejeksiyon süresi değerleri	37
Şekil 10: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak kontraksiyon süresi değerleri.	39
Şekil 11: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerleri.	41
Şekil 12: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak ikili çarpan değerleri.	43

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

5-HT	: 5-Hidroksitriptamin
AbD	: Anabilim Dalı
AD	: Anlamlı değil
cm	: Santimetre
D2	: Dopamin
dk	: Dakika
FDA	: Food and Drug Administration
g	: Gram
GI	: Gastro intestinal
hERG	: human Ether-a-go-go-Related Gene
I_{Kr}	: Gecikmiş düzenleyici potasyum kanalının hızlı komponenti
İM	: İntramuskuler
İV	: İntravenöz
K	: Potasyum
KBBK	: Kusmaya bağlı bulantı ve kusma
kg	: Kilogram
KM	: Kusma merkezi
Kons	: Konsantrasyon
KTZ	: Kemoreseptör Trigger Zone
L	: Litre
mcg	: Mikrogram
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
mm	: Milimetre
ms	: milisaniye
MSS	: Merkezi Sinir Sisitemi
Na	: Sodyum
ng	: Nanogram
NTS	: Nukleus Traktur Solitarius
POBK	: Post operatif bulantı ve kusma
QT_c	: Düzeltilmiş QT intervalı
SE	: Standart Error
Sn	: Saniye

ÖZET

Eyileten, C. (2015). İzole Sıçan Kalplerinde, Antiemetik 5-HT₃ Reseptör Antagonistlerinin Kalbin Fonksiyonel Parametrelere Etkileri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Giriş ve Amaç: Bu çalışmanın amacı; 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin (ondansetron, granisetron, tropisetron ve palonosetron) izole sıçan kalplerinde konsantrasyona bağlı olarak fonksiyonel parametrelere etkilerini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada erkek Wistar albino sıçanlar kullanıldı. Deney hayvanları her bir grupta 7 tane sıçan olacak şekilde 5 gruba ayrıldı. İzole sıçan kalpleri Langendorff sisteminde perfüze edildi ve ilaç uygulamaları her bir konsantrasyon için 5'er dakika süre ile artan bir şekilde toplam 6 konsantrasyonda uygulandı. Ondansetron için; 1×10^{-7} Mol/L, 3×10^{-7} Mol/L, 1×10^{-6} Mol/L, 3×10^{-6} Mol/L, 1×10^{-5} Mol/L, 3×10^{-5} Mol/L şeklindedir. Granisetron, tropisetron ve palonosetron için ise; 1×10^{-8} Mol/L, 3×10^{-8} Mol/L, 1×10^{-7} Mol/L, 3×10^{-7} Mol/L, 1×10^{-6} Mol/L, 3×10^{-6} Mol/L; konsantrasyonları uygulandı. Artan ilaç konsantrasyonları, subterapötik düzeylerden başlayıp, terapötik ve supratrapötik değerlere ulaşacak şekilde ayarlandı. Bu protokoller sonrasında 10 dakika süre ile ilaç içermeyen perfüzyon (yıkama periyodu) uygulandı. Fonksiyonel parametreler ve bipolar elektrokardiyogram deney boyunca kaydedildi. İstatistiksel değerlendirmede; verilerin analizinde gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi (One way ANOVA) post hoc Tukey, grup içi karşılaştırmalarda tekrarlamalı ANOVA post hoc Dunnett kullanıldı.

Bulgular: Gruplarda sol ventrikül gelişen basıncını, ondansetron 2. konsantrasyondan itibaren ($70 \pm 5,4$ mm Hg); granisetron 3. konsantrasyondan itibaren ($63,3 \pm 3,3$ mm Hg); tropisetron 4. konsantrasyondan itibaren ($66,3 \pm 3,9$ mm Hg) ve palonosetron 2. konsantrasyondan itibaren ($60,7 \pm 6,7$ mm Hg) kendi başlangıç değerlerine kıyasla anlamlı olarak düşürmüştür (ondansetron için başlangıç değeri: $75,1 \pm 5,6$ mm Hg; granisetron için başlangıç değeri: $68,9 \pm 2,8$ mm Hg; tropisetron için başlangıç değeri: $72,6 \pm 4,8$ mm Hg; palonosetron için başlangıç değeri: $67,1 \pm 6,7$ mm Hg). Tropisetron grubunda yıkama periyodunda ($68 \pm 4,7$ mm Hg) başlangıç değerine ($72,6 \pm 4,8$ mm Hg) kıyasla anlamlılık tespit edilmemiştir.

Sonuç: Deneyimizde kullandığımız 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin in vitro ortamda kardiyak mekanik fonksiyonlar üzerindeki negatif etkileri bu çalışmamızda gösterilmiştir. Özellikle ondansetron ve palonosetronun bu etkileri insan terapötik aralığındaki konsantrasyonlarda göstermeye başlaması deneyimizin önemli bulgularıdır. Tropisetron için ise hiçbir kardiyak parametrede terapötik aralıkta anlamlılık tespit edilmemesi, kalp fonksiyonları değerlendirilen 5-HT₃ reseptör antagonistleri içinde kullanımı güvenli bir antiemetik ilaç olabileceğini göstermektedir. 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin kardiyak mekanik fonksiyonlardaki direk etkisinin mekanizmalarının, ileride yapılacak çalışmalar ile daha detaylı araştırılmasının bu konudaki kısıtlı bilgilerimizi geliştirerek, klinik uygulamalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: 5-HT₃, Langendorff, kardiyotoksisite

ABSTRACT

Eyileten, C. (2015). Effect of antiemetic 5-HT₃ reseptor antagonists on functional parameters in isolated perfused rat hearts. İstanbul University, Institute of Health Science, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Medical Pharmacology. Thesis of Master of Science. İstanbul.

Objective: The aim of the present study was to compare the concentration dependent effects of 5-HT₃ receptor antagonists (ondansetron, granisetron, tropisetron, and palonosetron) on the functional parameters of isolated rat hearts.

Materials & Methods: Male Wistar Albino rats were used in the present study. Experimental animals were divided into 5 groups having 7 rats in each group. Isolated hearts were perfused on Langendorff System and drugs were administered with 5 min interval followed by 6 cumulative concentrations. Ondansetron followed 1×10^{-7} Mol/L, 3×10^{-7} Mol/L, 1×10^{-6} Mol/L, 3×10^{-6} Mol/L, 1×10^{-5} Mol/L, 3×10^{-5} Mol/L concentrations. Whereas, for granisetron, tropisetron and palonosetron 1×10^{-8} Mol/L, 3×10^{-8} Mol/L, 1×10^{-7} Mol/L, 3×10^{-7} Mol/L, 1×10^{-6} Mol/L, 3×10^{-6} Mol/L concentrations were used. Cumulative drug concentrations were set to achieve the sub-therapeutic, therapeutic and supra-therapeutic levels. Soon after 6th concentration, the hearts were perfused for 10 min without drug (washout period). Functional parameters and bipolar electrocardiogram was recorded throughout the experiment. Statistical analysis was carried out using one-way analysis of variance (One-way ANOVA) followed by post hoc Tukey test, for in-group comparison repeated measured ANOVA with post hoc Dunnett's was used.

Results: Left ventricular developed pressure followed by ondansetron 2nd concentration (70 ± 5.4 mm Hg), granisetron 3rd concentration (63.3 ± 3.3 mm Hg), tropisetron 4th concentration (66.3 ± 3.9 mm Hg) and palonosetron 2nd concentrations (60.7 ± 6.7 mm Hg) was significantly reduced compared to their baseline value (Ondansetron baseline value: 75.1 ± 5.6 mm Hg; granisetron baseline value: 68.9 ± 2.8 mm Hg; tropisetron baseline value: 72.6 ± 4.8 mm Hg; palonosetron baseline value: 67.1 ± 6.7 mm Hg). Non-significant difference was observed when washout period of tropisetron (68 ± 4.7 mm Hg) was compared with its baseline value (72.6 ± 4.8 mm Hg).

Conclusion: The study depicted the negative effects of 5-HT₃ receptor antagonist on cardiac mechanical functions in vitro. In particular, these negative effects were observed at the human therapeutic dose of ondansetron and palonosetron which is one of the important finding of our experiment. However, non-significant changes in cardiac parameter were observed at the therapeutic doses of tropisetron and may be the safest among 5-HT₃ receptor antagonist antiemetics. 5-HT₃ receptor antagonists have a direct effect on the cardiac mechanics and further research with detailed investigation will improve our knowledge and contribute in clinical practice.

Key Word: 5-HT₃, Langendorff, cardiotoxicity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik kemoterapi alan hastaların yaklaşık %70-80'inde bulantı ve/veya kusma gelişebilir (Basch E ve ark. 2011). Bulantı ve kusma kemoterapötik ilaçların en erken toksisite bulgusudur. Şiddet ve süresi ile ilişkili olarak dehidratasyon, elektrolit dengesizliği, halsizlik ve kilo kaybına neden olabilir, hastanın beslenme, performans ve yaşam kalitesini etkileyebilir. Hatta yoğun bir parenteral beslenme desteği sağlanmaz ise hastanın genel durumunda ciddi bozukluklar gözlenebilir (Basch E ve ark. 2011). Bulantı ve kusmanın engellenmesi veya en aza indirilmesi açısından kullanılan antiemetik tedavi seçeneklerinden en yaygın olanları 5-HT3 reseptör antagonistleridir (Plosker ve Benfield 1996; Navari ve Koeller 2003). Kanseri hastalarının yaşlarına, kanserin evresine ve hastalara uygulanan kemoterapi rejimlerine bağlı olarak hastalarda komorbidite gözlenmektedir. Kanseri hastalarının büyük bir bölümü 65 yaş üstünde olduğundan bu hastalar kardiyak toksinlere daha duyarlıdır ve kardiyak sorunlarla daha çok karşılaşmaktadır (Lindsey ve ark. 1994; Fleming ve ark. 1999). Yaşla beraber ilerleyen miyosit hipertrofisi ve miyosit kaybı antineoplastik ilaçlara bağlı olarak kardiyak toksisite riskini artırmakta; bunun yanı sıra elektrolit bozuklukları, radyoterapi, kusma ve malnütrisyon kardiyak toksisiteye ek risk oluşturmaktadır (Yavaş ve ark. 2008). Kardiyak hastalıklar; kanseri hastalarında ya komorbid bir durum olarak veya kanserin kendisine bağlı ya da uygulanan kemoterapi sırasında ortaya çıkabilir. Onkolojik tanıli hastaların kardiyak riskini, ileri yaş, daha önce de var olan kardiyak hastalık ve hipertansiyon artırmaktadır (Doğan ve ark. 2012). Hastalardaki kardiyak sorunların başarılı bir şekilde tedavi edilebilmesi için antineoplastik ilaçların ve hatta hastaya destek açısından kusmayı önlemek için verilen antiemetik ilaçların kardiyak yan etkileri, toksisitelerinin ve kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerinin iyi bilinmesi gerekmektedir (Keefe 2002).

Klinik kullanımda 5-HT3 reseptör antagonistleri uygulanmasında geri dönüşümlü asemptomatik aritmiler ve elektrokardiyografik parametrelerde değişiklikler rapor edilmiştir (Büyükavci ve ark. 2005). Buna ek olarak; çalışmalarla setron grubu bazı ajanların QRS kompleksini genişlettiği, QT ve PR aralığını uzattığı bildirilmiştir (Kuryshv ve ark. 2000).

5-HT₃ reseptör antagonistleri ile günümüze kadar klinik çalışmalar ve vaka bildirimleri dışında yeterli in vitro çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca şu anki veriler advers etki risk faktörlerini, bu ilaçların kardiyovasküler etkisinin riski açısından net olarak değerlendirilmesinde yeterli değildir.

Biz de bu çalışmamızda araştıracağımız konunun önemli ve aynı zamanda bu güne kadar araştırılmamış olmasından yola çıkarak; 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin (Ondansetron, granisetron, tropisetron ve palonosetron) subterapötik-terapötik-supraterapötik konsantrasyonlarının izole sıçan kalbinde fonksiyonel parametrelere etkilerini karşılaştırmalı olarak değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bulantı ve Kusma Hakkında Genel Bilgi

Bulantı, kusma ile birlikte veya kusma olmadan meydana gelebilen ve kişide hoş olmayan hisler uyandıran, subjektif bir duygudur. Bu deneyimi yaşayanların çoğunun aktardığı ortak noktalar ise boğaz veya yemek borusundaki rahatsız edici his, midede kasılma ve bazen de mide içeriğinin ağza doğru hareket etmesidir (Watcha ve White 1992; Watcha 2000).

Öğürme, ağız ve glottis kapalı iken, gastrik içerik atılmaksızın; diyafram, eksternal interkostal kaslar ve abdominal kasların ritmik kasılmalarıyla karakterize bir eylemdir (Watcha 2000; Horn 2008).

Kusma, gastroözefegal sfinkterin gevşemesi, diyaframın ve abdominal kasların güçlü bir şekilde kasılmasıyla birlikte gastrik içeriğin ağızdan atılmasıdır (Watcha 2000; Tramer 2001).

Bulantı ve kusmanın görüldüğü durumlar şu şekilde sınıflandırılabilir;

- Kemoterapiye bağlı bulantı ve kusma (KBBK),
- Postoperatif bulantı ve kusma (POBK),
- Radyoterapiye bağlı bulantı ve kusma,
- Psikolojik bulantı ve kusma,
- Gebeliğe bağlı bulantı ve kusma,
- Taşıt tutmasına bağlı bulantı ve kusma.

2.1.1. Kusma Fizyolojisi

Kusma, birçok canlı türünde bulunan ve organizmaya giren zararlı maddeleri uzaklaştırmayı amaçlayan koruyucu bir reflekstir. Birbirini zincirleme takip eden 3 fazdan oluşur. Bunlar; preeksiyon, ejeksiyon ve postejsiyon fazlarıdır (Andrews 1992).

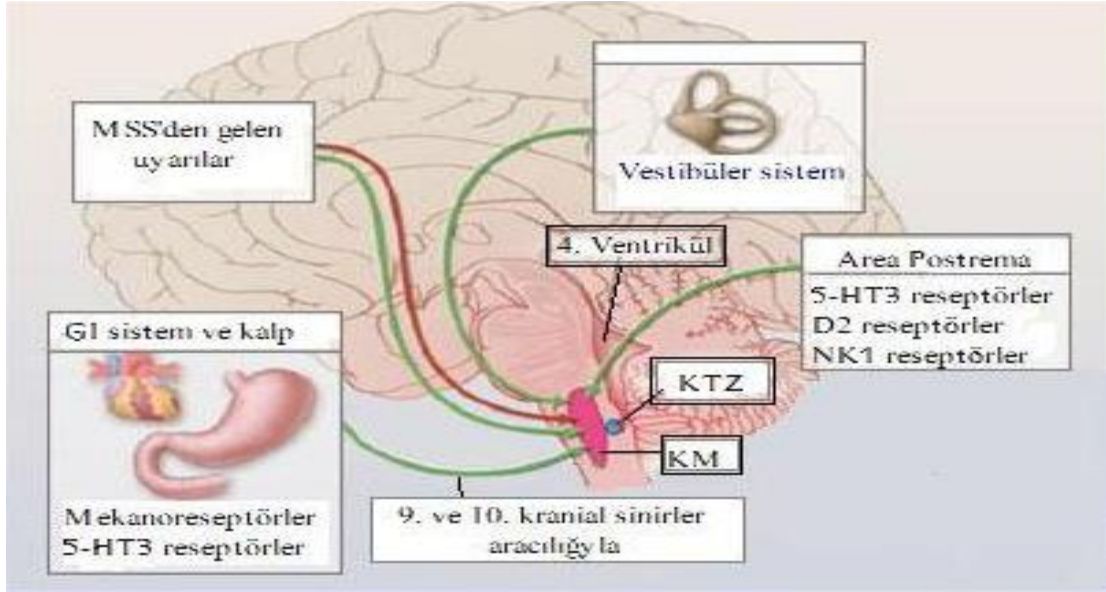
Preeksiyon fazı; salivasyon, yutkunma, solukluk, taşikardi gibi belirtilerle birlikte bulantının prodromal septomlarından oluşur. **Ejeksiyon fazı**; öğürme ve kusmayı içerir. Öğürme, ağız ve glottis kapalıyken diyafram ile abdominal ve eksternal interkostal

kasların ritmik senkronize hareketleri ile karakterizedir. Midenin antrumu kasılırken proksimal kısım gevşer ve gastrik içerik mide ile özafagus arasında gidip gelir. Ön karın duvarının eksternal oblik ve rektus abdominus kaslarının kasılması, özofagial sfinkterin gevşemesi, torosik ve intragastrik basıncın artması ve peristaltizmin geri dönüşümü ile glottisin ve ağzın açılması, mide içeriğinin atılması ile sonlanır. **Postejeksiyon fazı;** vücudu dinlenme durumuna geri döndüren otonomik ve visseral yanıtlardan oluşur. Buna bulantı eşlik edebilir ya da etmeyebilir (Andrews 1992; Watcha 2000).

Kusma refleksi, karmaşık nöral bir iletişim ağıyla kontrol edilir. Kusmaya neden olan uyarılar, başlıca iki bölgeden kaynaklanır;

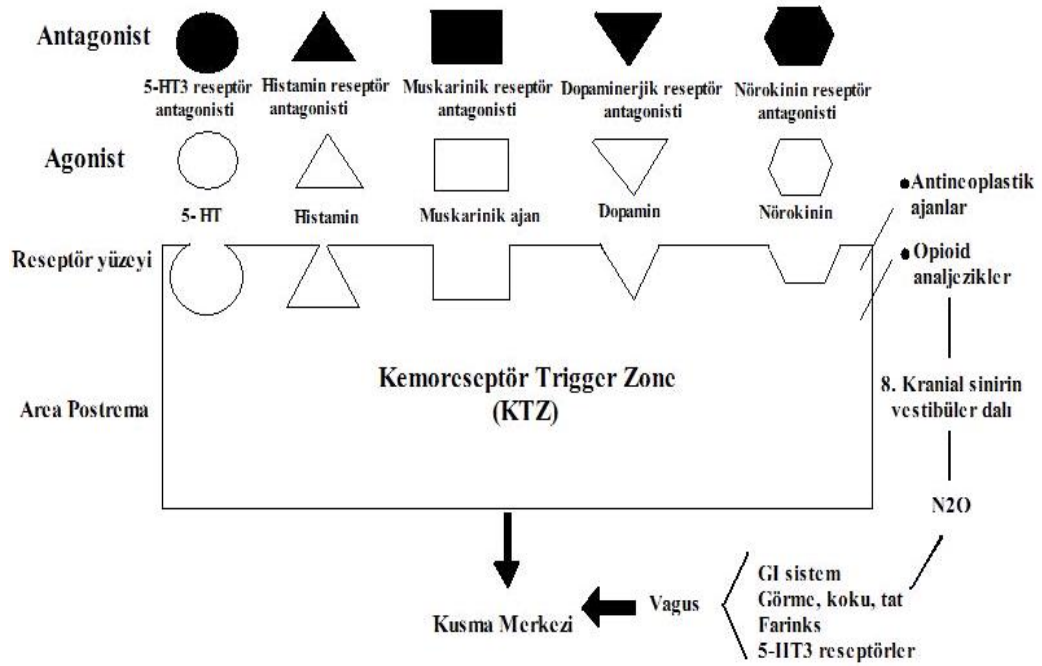
1. Gastrointestinal (GI) traktüs;
2. Kemoreseptör Trigger Zone (KTZ).

Vücuda ağız yoluyla alınan toksik maddeler, mide ve duodenumda toksinleri algılayan reseptörleri etkiler. Bu bölgenin venöz drenajı portal ven aracılığı ile olduğu için toksik maddeleri içeren kan öncelikle karaciğere gelir. Karaciğerde toksinleri tanıyan reseptörlerce uyarı alınır. Bu aşamadan sonra sistemik dolaşıma geçen toksik maddeler KTZ tarafından tanınır. KTZ, 4. ventrikülün tabanında, area postrema bulunan bir kemoreseptör bölgesidir. Bu bölgede kan beyin bariyeri yoktur. KTZ, Merkezi sinir sistemi (MSS)’den alınan duyuşsal uyarılar ile periferden gelen uyarıların çoğunu kusma merkezi (KM)’ne gönderen bir istasyon görevi yapar (Ku ve Ong 2003; Hsu 2010). Ayrıca, KTZ yerleşimi nedeniyle beyin omurilik sıvısı ile de ilişkili olup, bu alandaki toksik maddeler tarafından da etkilenir. Bu mekanizmalar dikkate alındığında ağızdan alınan toksik maddeler; bağırsak, karaciğer ve KTZ’da olmak üzere en az üç bölgede toksik olarak algılanır. Toksik madde enjeksiyonla verilirse KTZ’a ulaşır. Üst GI sistemin ana afferent sistemi olan vagus aracılığı ile iletilen mesajlar, nukleus traktus solitarius (NTS) bölgesine gelir. NTS, area postrema ile doğrudan ilişkilidir. Böylece area postrema, hem vagusu innerve ettiği bölgelerden, hem de sistemik dolaşımdan gelen afferent uyarılar tarafından etkilenir. Bu karmaşık ileti sistemi sayesinde toksik bir ajan, KTZ’u doğrudan veya GI sistemden gelen afferentler aracılığı ile etkileyebilir. Bu basamaktan sonra uyarılar KM’ne ulaşır (Bellville 1961).



Şekil 1: Kusma fizyolojisi. MSS, Merkezi sinir sistemi; GI, Gastrointestinal; KTZ, Kemoreseptör trigger zone; KM, Kusma merkezi. *Kaynak:* Krakauer, E.L., Zhu, A.X., Bounds, B.C., Sahani, D., McDonald, K.R., Brachtel, E.F. (2005). Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 6-2005. A 58-year-old man with esophageal cancer and nausea, vomiting, and intractable hiccups. *The New England Journal of Medicine*, **24**: 817-825. (orijinal resim Türkçeleştirilmiştir)

MSS’de bulunan çeşitli alanların uyarılmaları KM’ni etkileyebilir. Bu uyarılar; yüksek kortikal merkezlerde ve area postremada bulunan KTZ’den kaynaklanan afferent uyarılar olabileceği gibi, farinks, GI yol ve mediastenden gelen uyarılar da olabilir. KM’nin uyarılması sonucu gelişen efferent yanıtlar 5., 7., 9., 10. ve 12. kranial sinirler ile diyafram ve solunum kaslarını innerve eden spinal sinirler boyunca iletilir (Brown 1963). Birçok nörotransmitterler (dopamin, serotonin, histamin, norepinefrin, apomorfın, nörotensin, anjiyotensin- II, vazoaktif intestinal peptid, gastrin, vazopressin, tirotropin-salıcı hormon, lösin-enkefalin ve substans-P gibi) area postremada bulunurlar (O’Brien ve ark. 1993). Beyin sapındaki area postrema; dopamin, opioid, serotonin ve 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörlerini içerir. NTS, enkefalinler, histaminik, muskarinik ve kolinerjik reseptörlerden zengindir. Bu reseptörler uyarıların KM’ne iletilmesinde önemli rol oynarlar (Ku ve Ong 2003; Sanger ve Andrews 2006; Navari 2009; Trigg ve Higa 2010).



Şekil 2: Reseptör düzeyinde kusma fizyolojisi. Kaynak: Krakauer, E.L., Zhu, A.X., Bounds, B.C., Sahani, D., McDonald, K.R., Brachtel, E.F. (2005). Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 6-2005. A 58-year-old man with esophageal cancer and nausea, vomiting, and intractable hiccups. *The New England Journal of Medicine*, **24**: 817-825. (orijinal resim Türkçeleştirilmiştir)

Kısaca özetlersek; KM'ine gelen afferent uyarılar 1. KTZ; 2. visseral yapılardan gelen vagal ve diğer sempatik afferentler; 3. orta beyinde yer alan intrakranial basınç reseptörleri; 4. labirent; 5. yüksek MSS yapıları (örneğin limbik sistem) olmak üzere 5 kaynaktan köken alır. Bu afferent yollarla gelen bilgi KM'nde değerlendirilir ve vücudun ilgili alanlarına efferent uyarılar gönderilir. KM'nin efferent yolları ise; sempatik sinirler olan abdominal spinal sinirleri, mide ile özefagusun visseral sinirleri, periferik vazokonstriksiyon ve salivasyon sinirleri ile diyaframın frenik sinirlerini içerir. Bu efferent yollar, KM'de santral olarak düzenlenen uyarılara yanıt olarak kusma işleminin gerçekleşmesine neden olur (Kris ve Pizzo 1997).

2.1.2. Serotonin

5-HT olarak da bilinen serotonin, vücutta temel olarak GI sistemin enterokromafin hücrelerinde, trombositlerde ve beyinde bulunan, periferik sinir sisteminde önemli rol oynayan bir monoamin nörotransmitterdir (Burkhalter ve Katzung 1998). MSS üzerine değişik etkilerinin yanı sıra kardiyovasküler sistem, GI sistem ve solunum sistemi üzerinde de etkileri vardır (Richardson ve ark. 1985; Killpatrick ve ark. 1987). Memelilerde MSS'deki serotonerjik nöronlar sıklıkla beyin sapındaki raphe nükleusta bulunurlar. Serotonin % 90'dan fazlası bağırsak mukozasındaki enterokromafin hücrelerinde esansiyel bir aminoasit olan triptofandan, triptofan hidroksilaz enzimi yardımı ile sentezlenerek serbest hale gelir ve kanda trombositlerde depolanır (Burkhalter ve Katzung 1998; Veenstra-VanderWeele ve ark. 2000; Wood 2001; Richard ve ark. 2008). Böbrek ve karaciğerde monoamin oksidaz ve aldehit dehidrojenaz enzimleri ile 5-hidroksiindolasetik aside dönüştürülerek idrarla atılır (Sikander ve ark. 2009; Portas ve ark. 2000). Serotonin, vücutta ruhsal durum, öğrenme, uyku döngüsü, vasküler tonus, hücre proliferasyonu, platelet agregasyonu ve GI motilite gibi birçok faaliyetin düzenlenmesinde görev alır (Portas ve ark. 2000; Richard ve ark. 2008).

Serotonin reseptörlerinin bulunmasıyla tedavide önemli gelişmeler olmuştur. Reseptörlerin uyarılmasıyla efektör hücre nöronlar üzerinde periferik ve santralde olmak üzere çeşitli etkiler ortaya çıkmaktadır. Günümüze kadar MSS'de ve periferde 7 tip serotonin reseptörü varlığı gösterilmiştir. Bunlar; 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ reseptörlerdir. Bunların da 4 alt tipi bulunur. Örneğin; 5-HT_{1a}, 5-HT_{1b}, 5-HT_{1c}, 5-HT_{1d} gibi. 5-HT'lerden, 5-HT₃ reseptör ailesi hariç diğer hepsi G proteini üzerinden adenilat siklazla, fosfoinositole ya da potasyum (K) kanallarıyla ilişkili membran reseptörleri niteliğindedir. Yalnız 5-HT₃ reseptörleri iyon kanalı niteliğindedir ve 5-HT₃ reseptörlerinin kusma fizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (Kayaalp 2012). Bu reseptörler bağırsağın vagal afferent uçlarında, KTZ'da, NTS ve area postrema gibi beynin kusma refleksi ile ilişkili alanlarında yaygın olarak bulunur (Richardson ve ark. 1985; Killpatrick ve ark. 1987; Burkhalter ve Katzung 1998).

2.2. Bulantı ve Kusmada Farmakolojik tedavi

Bulantı ve kusma mekanizmasında rol alan önemli dört majör nörotransmitter bulunur. Bunlar; dopaminerjik, histaminik, kolinerjik muskarinik ve 5-HT₃ nörotransmitterleridir. Antiemetik ilaçlar birden fazla reseptörü etkileyebilirler fakat en fazla etkiyi bir ya da iki reseptörde gösterme eğilimindedirler. Bundan dolayı ilaçların kombinasyonu, tek ilaçtan daha fazla antiemetik etkiye sahiptir. Günümüzde hala bu reseptörlerin tamamını birden antagonize edebilen tek bir antiemetik ajan mevcut değildir (Watcha 1992; Rose ve Watcha 1999; Scholz 1999; Lipp 2007).

Dopamin (D₂) reseptör antagonistleri: Bu grupta bulunan başlıca ilaçlar fenotiazinler (tietilperazin, proklorperazin, klorpromazin, flufenazin), butirofenonlar (droperidol, haloperidol) ve benzamidler (domperidon, metoklopramid) olarak sıralanabilir (Harter 2000; Golembiewski ve Tokumaru 2006; Sanger ve Andrews 2006). Antiemetik etkileri klinik uygulama dozlarında nisbeten kısadır. Bunun yanında ekstrapiramidal yan etkiler, sedasyon, disforik reaksiyonlar görülebilmektedir (Rose ve Watcha 1999; Golembiewski ve Tokumaru 2006).

Antihistaminikler: Etkilerini KTZ ve labirent aparatındaki H₁-reseptörlerini inhibe ederek gösterirler. Etki sürelerinin kısa olmasının yanı sıra, sedasyon, taşikardi, ağız kuruluğu ve üriner retansiyon gibi antikolinerjik yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir (Rose ve Watcha 1999; Golembiewski ve Tokumaru 2006; Kreis 2006; Lipp 2007).

Antikolinerjikler: Skopolamin, antiemetik etkisi bilinen fakat yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlı olan eski bir ilaçtır. Başlıca yan etkileri ağız kuruması, sedasyon, disfori, bellek disfonksiyonu, konfüzyon ve halüsinasyonlar olarak sıralanabilir. Son zamanlarda bu yan etkileri azaltmak amacıyla intravenöz İV formu yerine geliştirilen transdermal preparatlarla plazma pik düzeyinin düşürülmesi sağlanmıştır. Buna rağmen özellikle pediatrik ve yaşlı hastalarda daha sık görülebilen istenmeyen etkiler, skopolaminin kullanımının sınırlı kalmasına neden olmaktadır (Watcha 1992; Golembiewski ve Tokumaru 2006).

Kortikosteroidler: Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte deksametazon KBBK tedavisinde kullanılmaktadır. Son yıllarda ise POBK'nın tedavisinde tek başına ya da diğer bazı antiemetiklerle kombine edildiğinde olumlu etki ettiği gözlenmiştir. Bu etkisinin tek başına kullanıldığında yetersiz kalışı,

deksametazonu POBK tedavisinde kombinasyonlarda kullanılabilecek bir seçenek haline getirmiştir (Harter 2000).

5-HT₃ Reseptör Antagonistleri: Selektif 5-HT₃ reseptör antagonistleri; ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, ramosetron, azasetron ve palonosetron olarak sıralanabilirler. Bu ajanlar bulantı ve kusma tedavisinde önemli rol oynarlar. Diğer antiemetik ilaçlarla kıyaslandığında yüksek etkinlik ve düşük yan etki profiline sahiptirler. 5-HT₃ reseptörleri KTZ ve periferde vagal sinir terminallerinde bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması sonucu KM'i uyarılır. Bu durumu takiben bulantı ve kusma tetiklenir. Benzer şekilde vagal afferentler NTS aracılığı ve KM'i ile bağlantı halindedir. 5-HT₃ reseptör antagonistleri selektif ve kompetitif olarak bu reseptörlere bağlanarak KM'ne emetojenik sinyallerin ulaşmasını engellerler (Jordan ve ark. 2007; Trigg ve Higa 2010).

5-HT₃ reseptör antagonistleri oral alımdan sonra hemen absorbe olur, kan beyin bariyerini kolayca geçer ve MSS'de maksimum konsantrasyonuna İV enjeksiyondan 5 dk sonra ulaşır (Wolf 2000). 5-HT₃ reseptör antagonistleri karaciğerde bulunan, endojen maddelerin ve ksenobiyotiklerin metabolize edilmesinden sorumlu sitokrom P 450 enzim sistemi tarafından metabolize edilmektedir. İlk kullanılmaya başlanan 5-HT₃ reseptör antagonisti ondansetrondur ve KBBK tedavisi için geliştirilmiştir. Daha sonraları ise ondansetronun POBK için de etkili olduğu gösterilmiş ve bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır (Gan ve ark. 2003; Ho ve Gan 2006; Lipp 2007; Neufeld ve ark. 2007). KBBK tedavisinde en son kullanılmaya başlanan 5-HT₃ reseptör antagonisti palonosetrondur ve gerek reseptör afinitesi ve gerekse yarılanma ömrü aynı gruptaki diğer ajanlardan daha fazladır (De Leon 2006).

2.3. Kemoterapiye Bağlı Bulantı ve Kusma

Nörofarmakolojik çalışmalar kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmadan belli bir nörotransmitterin sorumlu olduğunu göstermemesine rağmen, özellikle akut bulantı ve kusma patofizyolojisinde 5-HT₃ reseptörlerinin önemini vurgularlar (Rubenstein ve ark. 1997; Navari ve Koeller 2003). Kemoterapötik ajanların emetojenik potansiyeli oldukça değişkenlik gösterirken hasta ile ilgili etkenler örneğin; hastanın yaşı, cinsiyeti, alkol alım hikayesi gibi bir çok faktör emezis gelişimine ve şiddetine katkıda bulunabilir (Yavas ve ark. 2008). 5-HT₃ reseptör antagonistleri KBBK

tedavisinde yüksek tedavi indeksine sahiptirler. Tek başına 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin, yüksek doz metoklopramide göre KBBK tedavisinde daha etkili olduğu; ayrıca 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin tek ajan olarak kullanımının yüksek doz metoklopramid ve kortikosteroid kombinasyon tedavisi kadar efektif olduğu gösterilmiştir (Hesketh ve ark. 1996; Coop 2003; Basch ve ark. 2011). Buna ek olarak; 5-HT₃ reseptör antagonistleri ile kortikosteroid kombinasyon tedavisinin yüksek doz metoklopramid ve kortikosteroid kombinasyon tedavisine üstün olduğu; daha kolay uygulanabildiği, daha az yan etki oluşturduğu ve daha az serotonin inhibisyonuna bağlı yan etki geliştirdiği gösterilmiştir (Heron ve ark. 1994; Chevallier ve ark. 1997).

Bulantı ve kusmanın süresi hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Günümüzde birçok kemoterapi protokolünün kombinasyon kemoterapisi şeklinde uygulanması, durumu daha da karmaşık hale getirmektedir. Bütün bu farklılıklara rağmen KBBK’de şu aşamalar gözlenir: Kusma, genellikle kemoterapinin verilmesinin ardından 4 saat içinde başlar. 4-10 saatte tepe noktaya ulaşır. 12-24 saat sonra hafiflemeye başlasa da bazen etkisi günler boyunca sürebilir (Jordan ve ark. 2007).

Akut kusma; kemoterapinin verilmesini takiben ilk 24 saatte ortaya çıkan bulantı ve kusmadır. Örneğin; sisplatin, doksorubisin ve dakarbazin gibi birçok kemoterapötik ajanlar uygulamadan sonraki ilk 4-6 saat içerisinde sıklıkla ciddi kusmaya sebep olurlar (Jordan ve ark. 2007).

Gecikmiş kusma; kemoterapinin ilk 24 saatinden sonra ortaya çıkar, 120 saate kadar uzayabilir. Gecikmiş bulantı ve kusma sisplatine bağlı olarak hemen hemen tüm hastalarda görülürken, siklofosfamid uygulaması sonrasında da görülebilmektedir. Gecikmiş kusma, akut kusma kadar şiddetli olmasa da, hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde olumsuz etkilemektedir (Wilcox ve ark. 1982; Dolgin ve ark. 1986).

Psikojenik kusma; kemoterapi verilmeden önce görülen kusmadır ve kemoterapi alan hastalarda % 25’e kadar çıkan oranlarda görülmektedir (Wilcox ve ark. 1982). Eğer hastalar birkaç kemoterapi kürü alıp kusma yönünden olumsuz deneyimler yaşamışlarsa tedavisi oldukça güç olan koşullandırılmış kusma söz konusu olabilmektedir (Wilcox ve ark. 1982; Dolgin ve ark. 1986).

2.4. Postoperatif Bulantı ve Kusma

POBK, genel anestezi altında cerrahi girişimler sonrasında görülen; sıklıkla uygulanan anestezi türüne, cerrahi girişim çeşidine, hastanın yaşına vb. nedenlere bağlı olarak ameliyat sonrası hastalarda ortaya çıkan bulantı ve kusma problemi olarak tanımlanabilir. POBK şuuru kapalı, laringeal refleksleri yetersiz hastalarda aspirasyona neden olarak morbidite ve mortaliteyi artırabilir. POBK, cerrahi komplikasyonlara da neden olabilir. Ayrıca, ciddi ve uzun süreli inatçı kusmalar, çocuklarda ve yaşlılarda elektrolit imbalansı ve dehidratasyona sebep olabilir (Camu ve ark. 1992). Hasta uyanırken öksürük refleksinin geri dönüşü ve farengeal uyarılar kusmaya yol açabilir. Bu sırada hava yolunun korunması ve aspirasyonun önlenmesi anestezi açısından kritik iki durumdur. Dolayısıyla antiemetik ilaçlar; premedikasyonda, indüksiyon sırasında ya da operasyon sonlanırken profilaksi amacıyla veya operasyon sonrasında gelişen bulantı ve kusmanın tedavisinde kullanılabilirler. Bu sebeple, antikolinerjikler, antihistaminikler, fenotiyazinler, butirofenonlar, benzamidler kullanılmıştır (Palozzo ve Strunin 1984). Droperidol, metoklopramid ve proklorperazin sıklıkla antiemetik olarak kullanılmış, fakat her zaman POBK'da etkin oldukları gösterilememiştir (Booji 1988; Camu ve ark. 1992). 5-HT₃ reseptör antagonistleri tedavide ve profilaksiste ilk olarak antineoplastik ilaçlardan ileri gelen kusmalara karşı kullanıldılar. Ancak son yıllarda POBK'nın önlenmesinde ve tedavisinde, 5-HT₃ reseptör antagonistleri sıklıkla kullanılmaktadır (Harter 2000; Neufeld ve Newburn-Cook 2007). Yetişkinlerde POBK'yı önlemede, 4-8 mg ondansetronun plaseboya göre etkin olduğu saptanmıştır (Figueredo ve Canosa 1999). Bu ajanlar, POBK kontrolünde KBBK'da olduğu gibi İV 8 mg veya oral 16 mg olarak da kullanılabilirler (Figueredo ve Canosa 1999). Ancak, POBK'nın önlenmesinde ondansetronun uygulama zamanı ve dozu halen tartışmalıdır.

2.5. QT Aralığı ve 5-HT₃ Reseptör Antagonistleri ile İlişkisi

Elektrokardiyografi üzerindeki QT aralığı ventriküler aksiyon potansiyelinin depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarının toplam süresini temsil eder. Dolayısıyla QT aralığının uzaması, QRS kompleksinin uzaması demek değildir. Elektrokardiyografide QRS kompleksinin başlangıcından T dalgası sonuna kadar olan bölge, son aralık olan

QT aralığıdır. U dalgası T dalgasının içine karışabilir ve elektrokardiyografi bazal çizgisinde yer almayan bir TU bileşkesi ortaya çıkabilir. Bu durumda U dalgasının başlangıcı yaklaşık QT aralığının sonu olarak kabul edilir. Yüksek kalp atım hızında ise P dalgası T dalgası ile iç içe geçerek bazal çizgide yer almayan bir TP bileşkesi oluşturabilir. Bu durumda da P dalgasının başlangıcı yaklaşık QT aralığının sonu olarak kabul edilir (Booker ve ark. 2003). Kalp hızının artması QT aralığının kısalmasına sebep olurken, kalp hızının azalması QT aralığının uzamasıyla sonuçlanır. Bu nedenle QT aralığının normal değeri kalp hızı değerinin düzeltilmesi ile tespit edilebilir. Düzeltilmiş QT aralığı (Corrected QT: QTc) rutin elektrokardiyografi analizlerinde ölçülen QT aralığından çok daha fazla kullanılır. Bu düzeltmeyi gerçekleştirmek için *Bazett* formülü “Formül 2.5.1” ($QT = QT / RR \text{ aralığı}$) geliştirilmiştir (Booker ve ark. 2003). Sağlıklı bireylerde QTc değeri 420–440 ms düzeyindedir. Dolayısıyla; ilaç tedavisi almayan hastalarda 420 ms’nin altındaki QTc değerleri normal, 420–440 ms arasındaki değerleri sınırda, 440 ms üzerindeki QTc değerleri ise yüksek olarak kabul edilir (Beyazıt ve ark. 2005). QTc değerinin 440 ms üzerine çıkması kalbin dengesizliğine işaret eder. Ventriküler fibrilasyon eşiğini düşürerek ventriküler aritmilere sebep olabilir (Yıldırım ve ark. 2004). Uzamış QT aralığının altında yatan temel elektrofizyolojik mekanizma, repolarizasyon sürecinden sorumlu olan bazı akımların yokluğu veya blokajı durumudur. QT aralığının uzunluğu, ventriküler K akımı tarafından kontrol edilmektedir. Akımın hızlı komponentinin bazı ilaçlarca blokajı yaşamı tehdit eden Torsades de Pointes tipi aritmilerin (polimorfik ventriküler taşikardi) en önemli sebebi olarak gösterilmektedir (Witchel ve Hancox 2000; Booker ve ark. 2003).

5-HT3 reseptör antagonistlerinin elektrokardiyografik olarak aritmilere neden oldukları ve bunların sebep olduğu QT uzamasının hayatı tehdit edebileceği gösterilmiştir (Aapro ve Rabaeus 2005; Aapro ve ark. 2006). 5-HT3 reseptör antagonistlerinden ondansetron, granisetron ve dolasetronun elektrokardiyografi üzerine etkileri bilinmekte olup, çalışmalarla kardiyak aritmilere neden olabildikleri ve QTc aralığını uzattıkları rapor edilmiştir (Navari ve Koeller 2003; Pınarlı ve ark. 2006; Turner ve ark. 2007). Ancak palonosetron ile yapılan birçok çalışmada elektrokardiyografide QTc aralığında uzama tanımlanmamıştır (Eisenberg ve ark. 2003; Candiotti ve ark. 2008; Kovac ve ark. 2008; Yang ve Scott 2009; Wallenborn ve Kranke 2010). Food and Drug Administration (FDA)’nın 29.06.2012 tarihli internet sitesinde

yayınladığı güvenlik duyurusunda ondansetronun İV olarak 32 mg dozunda uygulanması halinde, QT aralığında uzamaya bağlı aritmi riski taşıyabildiği ve tek doz İV kullanımının 16 mg'dan fazla olmaması gerektiği bildirilmiştir (FDA safety communication 2012).

2.6. 5-HT₃ Reseptör Antagonistleri

2.6.1. Ondansetron

Açık formülü; 1,2,3,9-Tetrahidro-9-metil-3- [(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-karbazol-4-on, monohidroklorür, dihidrat olan ondansetron hidroklorür 2 hidrat, 365,86 g/mol ağırlığında, beyaz kristaller, zayıf bazik halinde olan ve asidik koşullarda suda çözünen bir moleküldür (Salem ve ark. 2001). Dolayısıyla bazik ilaçlar ile kombinasyonu sonucu ondansetronun çöktüğü görülmüştür (Jarosinski ve Hirschfield 1991). Ondansetronun partiyon katsayısı (log P değeri) literatüre 2,14 olarak geçmiştir (Lewis ve Dickins 2003). Ondansetronun etkili olması için MSS'ne geçmesi gerekmektedir. Kana geçen ondansetron molekülü kan beyin bariyerini pasif difüzyon ile geçmelidir. Bir molekül kan beyin bariyerini pasif difüzyon ile geçebilmesi için küçük molekül ağırlığına (<600 dalton) sahip olmalı ve lipofilik (Log P $\approx$ 0,9-2,5) özellikte olmalıdır (Elsinga ve ark. 2004). Ondansetron molekülü bu özelliklere sahiptir ve kan beyin bariyerini rahatlıkla geçebilir. İV uygulamadan sonra antiemetik özelliği bir kaç dakika içinde ortaya çıkar (Donnerer 2003).

Ondansetron, seçici serotonin antagonisti olarak tedaviye giren ilk ilaçtır. Bu antiemetik ajan, merkezi ve periferik aktivite gösterip, öncelikli olarak serotonin 5-HT₃ reseptörlerini bloke eder (Baber ve ark. 1992; Scarantino ve ark. 1992). Ondansetron, 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin prototipi olarak kabul edilmiştir. Hem KBBK tedavisinde, hem de POBK tedavisinde ilk kullanılan 5-HT₃ reseptör antagonistidir (Sweetman 2002; Donnerer 2003). Hem sisplatin hem de siklofosfamid temelli kemoterapilerde oluşan bulantı ve kusmalara karşı etkilidir (Salem ve ark. 2001). Ayrıca, kemoterapi sonrası izlenen 24 saatlik süreçteki bulantı ve kusmalarda güçlü antiemetik etkiye sahiptir. Akut ve ciddi kusmaların tedavisinde de 5-HT₃ reseptör antagonistleri, metoklopramidden daha güçlü olduğu kanıtlanmıştır (Donnerer 2003).

Ondansetronun mutlak oral biyoyararlanımı, karaciğerde ilk geçiş etkisine uğraması sebebiyle % 60-67'dir (Ye ve ark. 2001; Sweetman 2002). Bunun sebebi

bağırsaklarda P-glikoprotein'in sekresyonu sonucu intestinal metabolizasyona uğramasıdır (Schinkel ve ark. 1996). Plazma proteinlerine bağlanma oranı orta derecede olup, yaklaşık % 70-75'tir (Ye ve ark. 2001; Sweetman 2002). Serebrospinal sıvıdaki ondansetron konsantrasyonu, plazma konsantrasyonunun %15'ten küçüktür (Ye ve ark. 2001). Ciddi karaciğer bozukluğu olan hastalarda ondansetron klirensi azalır ve sanal dağılım hacmi, plazma yarılanma ömrünün artışı sonucu artar. Bu nedenle bu tür hastalarda günlük 8 mg dozdan fazla kullanılmaması tavsiye edilmiştir (Ye ve ark. 2000; Salem ve ark. 2001).

Ondansetronun % 95'i öncelikle yapısındaki indol halkasından hidroksilasyona uğrar. Hidroksilasyon reaksiyonu karaciğerde gerçekleşir ve sitokrom P-450 izoenzimleri geniş bir role sahip değildir. Hidroksilasyon baskın olarak indol halkasının 8. konumunda ve daha az miktarda 7. konumunda gerçekleşir ve sırasıyla 8-hidroksiondansetron ve 7-hidroksi-ondansetron oluşur (Faz 1), ardından karaciğerde glukuronid veya sülfat konjugasyonuna uğrar (Faz 2). CYP 1A2, CYP 2D6 ve CYP 3A enzimlerinin ondansetronun faz 1 hidroksilasyonunda rol aldığı saptanmıştır (Salem ve ark. 2001; Ye ve ark. 2001). N-demetilasyon ondansetronun minor metabolizma yolıdır. 8-hidroksiondansetron, ondansetronun aktif metabolitidir ve ana bileşik kadar antiemetik aktiviteye sahiptir. Ondansetronun ana metabolizasyon yolu hepatik hidroksilasyon olmakla birlikte, uygulanan dozun yaklaşık % 5'i değişmeden idrar ile atılır (Salem ve ark. 2001; Sweetman 2002), inaktif metabolitleri ise idrar ve feçes ile atılır (Salem ve ark. 2001; Ye ve ark. 2001). En sık görülen yan etkiler diyare (%22) ve baş ağrısıdır (%16). Ondansetron ve diğer 5-HT₃ reseptör antagonistleri yüksek dozlarda bağırsakların boşalma hızını azaltır ve bu durum konstipasyona neden olur. Nadiren kramp ve abdominal ağrıya yol açmıştır (Donnerer 2003).

2.6.2. Granisetron

Granisetron güçlü ve yüksek derecede selektif bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir. Kimyasal formülü; C₁₈H₂₄N₄ şeklindedir. Granisetron N-demetilasyon, konjugasyon ve aromatik halka oksidasyonu yoluyla metabolize olur. Majör bileşikler 7-OH-granisetron ile bunun sülfat ve glukuronat konjugatlarıdır. Yapılan çalışmalar, granisetron metabolizmasının majör yolunun, CYP3A4 tarafından metabolize edildiğini göstermiştir (Herrstedt ve ark. 2007; Nielsen ve ark. 2008). Ortalama plazma yarılanma

ömrü oral ve İV yollarla verildiğinde sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 4,5 saattir, hastalarda ise 9 saate kadar uzayabilir. (Ho ve ark. 2006; Kayaalp 2012). Plazma proteinlerine % 65 oranında bağlanır. İdrarla atılan metabolitlerin doza göre oranı % 47 iken değişmemiş granisetronun oranı % 12'dir. Kalanı feçesle metabolitleri halinde atılır (Golembiewski ve ark. 2006). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda, deksametazon ile kombinasyonun akut kusmanın kontrolünü artırdığı, ancak gecikmiş kusmanın kontrolünde tek ajan deksametazona göre üstünlüğünün olmadığı rapor edilmiştir (Heron ve ark. 1994). Çeşitli çalışmalarla granisetronun EKG üzerine etkisi gösterilmiştir (Navari ve ark. 2003) Transdermal olarak uygulandığında EKG'de değişiklik gösterilmemiştir. Bu yan etkileri ilaç alımından sonraki birinci ve ikinci saatlerde en sık görülmektedir ve yirmi dört saat içinde bu etkileri kaybolmaktadır. EKG üzerine etkilerinin kardiyak aritmilere neden olduğu; QTc aralığını uzattıkları rapor edilmiştir (Pınarlı ve ark. 2006).

2.6.3. Tropisetron

Tropisetron % 71 oranında plazma proteinlerine (özellikle alfa₁-glikoproteinlere) non-spesifik olarak bağlanır. Erişkinlerdeki dağılım hacmi 400-600 litre arasındadır. Bununla birlikte, dağılım hacmi 3-6 yaş arası çocuklarda 145 litre iken 7-15 yaş arası 265 litredir. Tropisetronun metabolizması, indol halkasının 5, 6 veya 7 pozisyonlarında hidroksilasyonunu takiben glukuronid ya da sülfatla konjugasyonu ve idrar ya da safra ile atılımı (idrar/feçes oranı 5:1) şeklinde gerçekleşir. Metabolitlerin 5-HT₃ reseptörleri üzerine etkileri büyük oranda azalmıştır ve bu etki ilacın farmakolojik etkisine katkıda bulunmaz. Tropisetronun metabolizması genetik olarak belirlenen spartein/debrizokin polimorfizmi ile ilişkilidir. Beyaz nüfusun yaklaşık %8'inin spartein/debrizokin yolunda yavaş metabolizmaya sahip olduğu bilinmektedir. (Kytril Kısa Ürün Bilgisi). Karaciğerde, CYP2D6 enzim sistemi tarafından hidroksilasyona tabi tutularak inaktif metabolitlerine parçalanır. Normalde plazma yarılanma ömrü 6-8 saat olmasına rağmen CYP2D6 gen defekti olan kişilerde bu süre 30-40 saate kadar uzayabilmektedir. Potensi ve selektivitesi yüksek bir 5-HT₃ reseptör antagonistidir (Alon ve ark. 1998; Kees ve ark. 2001).

2.6.4. Palonosetron

Palonosetronun İV uygulanması takiben, plazma konsantrasyonlarındaki başlangıçtaki ani azalmayı takiben yaklaşık 40 saatlik eliminasyon yarı ömür ile vücuttan yavaş bir şekilde atılır. Palonosetron önerilen dozlarda vücutta yaygın olarak dağılır ve dağılım hacmi yaklaşık 6.9 - 7.9 L / kg' dır. Palonosetronun yaklaşık % 62'si plazma proteinlerine bağlanır. Yaklaşık % 40'ı böbrek yoluyla, yaklaşık % 50'si palonosetronun 5HT3 reseptör antagonist aktivitesinin %1'den daha azına sahip olan iki primer metabolite şekillenerek metabolize olduğu ikili bir yol ile elimine edilir. In vitro metabolizma çalışmaları CYP2D6'nın ve daha az olmak üzere, CYP3A4 ve CYP1A2 izoenzimleri ile palonosetron metabolize edildiği gösterilmiştir. Ancak, klinik farmakokinetik parametreler, CYP2D6 substratlarının yavaş ve hızlı metabolize edicileri arasında anlamlı derecede farklılık göstermemektedir. Palonosetron klinik olarak ilgili konsantrasyonlarda sitokrom P450 izoenzimlerini inhibe ya da indüke etmez. 10 mcg / kg palonosetronun tek bir İV dozundan sonra, dozun yaklaşık % 80'i 144 saat içinde idrar yoluyla değişmemiş aktif madde olarak atılmıştır. Bu da verilen dozun % 40'ına eşdeğerdir. Sağlıklı gönüllülerde tek doz İV bir bolus uygulamasından sonra, palonosetronun toplam vücut klerensi 173 ± 73 ml/dk. ve renal klerens 53 ± 29 ml/dk'dır. Düşük toplam vücut klerensi ve geniş hacimli dağılımı plazmada yaklaşık 40 saatlik eliminasyon yarı-ömür ile sonuçlanır. Hastaların %10'u 100 saatten daha fazla bir ortalama eliminasyon yarı ömrüne sahiptir (Votron Kısa Ürün Bilgisi).

2.7. Langendorff Düzeneği ve Çalışma Prensipleri

Memeli izole perfüze kalp preparatı 1897 yılında Oscar Langendorff tarafından tanımlanmıştır (Skrzypiec-Spring ve ark. 2007). Langendorff kalp modeli fizyolojik, farmakolojik ve biyokimyasal araştırmalarda çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Preparat en çok akut ilaç etkilerini araştırmak için kullanılsa da önceden belli bir uygulamaya tabi tutulmuş hayvanların kalplerindeki değişiklikler ve bu kalplere ilaçların akut etkileri de incelenebilmektedir (Süzer 1997).

Preparat pek çok izole organ preparatının aksine aynı anda çok sayıda parametrenin değerlendirilebilmesine olanak sağlamaktadır. Araştırmacı parametreleri kalbin doğal mekanizmasına bırakabileceği gibi (örn: atım hızı) her parametreyi ayrı

ayrı belirleyebilme olanağına da sahiptir (Süzer 1997). Langendorff tekniği kontraktıl fonksiyon, kalp atım hızı, koroner vasküler fonksiyon, kardiyak metabolizma, morfoloji ve kalbin elektriksel aktivitesini içeren biyokimyasal, fizyolojik, farmakolojik ve morfolojik parametrelerin değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Ayrıca bu teknik iskemi reperfüzyon hasarı, hücre temelli tedavi ve transplant için donör kalbinin korunması alanlarında önemli avantajlar sağlamıştır (Skrzypiec-Spring ve ark. 2007).

İn vitro olarak izole kalp preparatının avantajları vardır. Bu preparat in vivo etkileşimlerden yahut nöronal kontrol mekanizmalarından yoksun olduğu için kullanılan maddenin ya da denenen modelin kalp üzerinde ki direkt etkisini gösterir. Ayrıca in vivo koşullarda uygulandığında hayvanlar için tamamen letal olabilecek modellerin (örn: 15 dakika iskemi) uygulanmasına olanak sağlar. Tabi ki bunların yanında in vivo ortamda olan etkileşimler ile kliniğe ekstrapolasyon açısından her zaman olduğu gibi zorluklar da vardır (Bell ve ark. 2011).

Langendorff metoduyla perfüzyonun çeşitli modifikasyonları olsa da bunların ortak noktası perfüzyon sıvısının dolaşım yoludur. Preparat hazırlanırken assendan aorta izole ve kanüle edilir. Burdan verilen perfüzyon sıvısı sistolde sol ventrikül içi basınç yüksek olduğu için, diyastolde ise aort kapakları kapalı olduğu için ventrikül içine geçmez ve koroner arterlere girer. Perfüzyon sıvısı daha sonra koroner sinüsten sağ atriüma boşalır ve buradan yahut pulmoner venlerden dışarı atılır (Süzer 1997).

İyi bir preparat hazırlamak için öncelikle sağlıklı deney hayvanları seçilmelidir. Kötü koşullarda yaşayan, iyi beslenmeyen hayvanlardan iyi preparatlar elde edilemez çünkü bu hayvanların toraksı açıldığında çoğu kez akciğer ve kalp patolojileri ile karşılaşılır. Bu konuda bir başka hususta preparatın çok çabuk şekilde hazırlanarak perfüzyonun başlatılmasıdır. Deney koşullarında uzun süre iskemiye dayanabilen kalp preparatı, hazırlık aşamasında geçen sürelerde o denli dayanıklı değildir. Sürenin uzaması kalbin performansı ve ritmi açısından olumsuz değişikliklere neden olabilir. Kalp dokusu için depresan etkilerinden dolayı anestetik bir ajan kullanılmamalıdır. Servikal dislokasyon ve dekapitasyon ardından toraks kavitesi sağ sternotomi ile açılır. Kalp aortun yaklaşık 2 mm proksimalinden kesilerek çıkartılır. Kalbin durması ve içindeki kanın boşaltılması için heparinize soğuk perfüzyon çözeltisine konur ve ardından hızlıca aortadan kanüle edilerek perfüzyon başlatılır (Süzer 1994).

Preparatın iyi çalışması izolasyonda gösterilen titizlik kadar perfüzyon solüsyonunun kalitesine de bağlıdır. Solüsyon hiç bir partikül içermemelidir. Bunun için

solüsyon hazırlama aşamasında kaplar çok temiz olmalı, mümkünse deiyonize edilmiş distile su ve en yüksek saflıkta tuzlar tercih edilmelidir. Solüsyon hazırlandıktan sonra mutlaka uygun filtreler ile süzülmalıdır. Perfüzyon solüsyonu sistemin içine konduktan sonra %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımı ile oksijenizasyonu sağlanmalıdır (Süzer 1997).

Kardiyak kontraktıl fonksiyonlar ve atım hızı ile ısı arasında kuvvetli bir bağlantı vardır. Bu nedenle kalbin vücut ısısına yakın şekilde olması için perfüzyon sıvısı rezervuarı ve sistemde perzüfyon sıvısının geçtiği alanlar dış çeperde dolaşan 37°C ısındaki su ile ısıtılmalı ayrıca kalp kurummasının ve ısı kaybının engellenmesi için yine bu şekilde ısıtılan bir kalp odacığı ile çevrelenmesi gerekmektedir (Süzer 1997; Skrzypiec-Spring ve ark. 2007).

Langendorff metoduyla perfüzyon sabit basınç ve sabit akım olmak üzere iki ayrı şekilde yapılabilir. Sabit basınçla perfüzyonda koroner akımı, sabit akımla perfüzyonda koroner perfüzyon basıncını kaydetmek mümkündür. Eğer yeterli basınç veya akımda perfüzyon yapılırsa, preparatın viabilitesi açısından iki metodun birbirine üstünlüğü yoktur. Elde edilen parametreler (basınç veya akım) birbirleriyle ters orantılı olduğu için herhangi birinin ölçülmesi diğeri hakkında da fikir sahibi olmamızı sağlar (Süzer 1997). Ancak sabit akım ile hazırlanan deney protokollerinde perfüzyon sıvısı daha az harcanmaktadır. Bu durum özellikle perfüzyon sıvısı içine eklenerek denenecek etken maddelerin maliyeti açısından yahut normal solüsyonlardan daha farklı olan eritrosit ile kuvvetlendirilmiş solüsyonların değeri açısından öne çıkmaktadır (Bell ve ark. 2011). Bununla birlikte sabit basınçta koroner akımdaki değişimleri devamlı olarak kontrol etmeye kıyasla sabit akımda basınç transdüseri ile devamlı olarak perfüzyon basıncını değerlendirmek hem daha kolay hem de daha sensitiftir. Ayrıca ilaçların belirli ve yeterli konsantrasyonlarda uygulanması koroner akım hızının sabit olduğu preparatlarda daha kolaydır ve vazoaaktif maddelerin etkileri sabit akım tekniğinde daha rahat değerlendirilebilir (Skrzypiec-Spring ve ark. 2007).

Kalbin kasılmalarının mekanik kaydı içinde iki ayrı yöntem izlenebilir. Birincisi kalbin apeksine bağlanan bir iplikle belirli bir gerim uygulayarak izometrik transdüser yoluyla gram kasılma şeklinde kayıtlar yapılabilir. Bu değer kalp ağırlığına bölünerek ifade edilirse daha hassas bir ölçüm yapılmış olur. Bir diğeri yöntem ise sol ventrikül içine sol atrium yoluyla bir balon yerleştirilmesidir. Bu yöntemle kalbin gücü mm Hg şeklinde ifade edilir (Süzer 1997). Balon sol ventrikül içinde uygun pozisyona getirildikten sonra ventrikülde preload gerimi ile düzgün izovolümetrik sistolik gelişen

basıncı elde etmek için 5-10 mm Hg'da sabitlenir. Sol ventriküle yerleştirilen balonun iyi ayarlanması gerekmektedir çünkü çok küçük bir hacim ile düşük basınçta olursa ventriküler fonksiyonun olağan gidişatını bozabilir yahut çok büyük basınçta yüksek volümde olursa bası ile endokardiyal nekroza yol açabilir. Balonun kalibrasyonu sağlandıktan sonra birçok kontraktıl parametre ve derivasyonları hesaplanabilir (Bell ve ark. 2011). Her iki yönteminde ileri analizleri yapılabilir. Birinci yöntemin uygulanması daha basittir ancak ikinci yöntemin verinin basınç birimi ile ifade edilerek in vivo fizyolojiyi daha iyi temsil etmesinden dolayı bazı üstünlükleri vardır (Süzer 1997).

Langendorff ile kaydedebileceğimiz bir diğer parametre kalbin elektriksel aktivitesidir. Bu iki elektrotla bipolar elektrogram şeklinde gerçekleştirilebilir. Aortada kullanılan kanül metal ise burası birinci elektrot olarak alınabilir ve kalbin apeksine ikinci elektrot yerleştirilerek elektrogram kaydı yapılabilir. Başka bir yöntem olarakta sağ aurikulaya bir elektrot yerleştirilerek apekteki elektrot ile bu elektrottan kayıt almaktır. Preparatta çalışırken karşımıza çıkan pek çok kontraktıl fonksiyon bozukluğu, kalbin bu dönemde sinus ritminde bulunmamasından kaynaklanabilir. Bu durumlarda ortaya çıkan en sık ritim bozukluğu ventriküler taşikardidir. Bu nedenlerden dolayı araştırılacak konu kalbin elektriksel aktivitesi veya aritmilerle ilgili olmasa dahi elektrogram kaydı yapılması deneyin hassasiyeti açısından araştırmacıya fayda sağlar. Ayrıca kalpten monofazik aksiyon potansiyelinin kaydı için özel cihazlarda bulunmaktadır (Süzer 1997).

Langendorff düzeneğinde kaydedilen parametrelerden analiz yapılarak yeni parametreler de elde edilebilir. Bunlara örnek olarak $+dp/dt_{max}$, $-dp/dt_{max}$, slope indeks ($+dp/dt_{max} / -dp/dt_{max}$), ikili çarpan, koroner rezistans, oksijen kullanımı verilebilir (Süzer 1997).

Langendorff düzeneği ile fare, sıçan, tavşan, kobay, köpek ve domuz gibi birçok türde izole kalp perfüzyonu çalışması yapılabilir (Bell ve ark. 2011). En sık olarak kullanılan ve en iyi tanımlanmış izole kalp modeli sıçan kalbidir. Ancak sıçan kalbinin aksiyon potansiyeli süresinin kısa olması, bu preparatta aritmi gelişimi ve antiaritmik ilaçlar üzerine çalışmalar da kısıtlamalar getirmektedir. Buna rağmen iskeminin indüklediği aritmi modellerinde öne çıkan sıçan kalbi çalışmalarıdır çünkü bu preparat kısa aksiyon potansiyeline rağmen yüksek insidansta iskeminin indüklediği ventriküler fibrilasyonlara neden olmaktadır. Sıçan haricinde kullanılan diğer türlerin de birbirine göre dezavantajları ve avantajları vardır. Çalışmanın içeriğine göre bu avantaj ve

dezavantajlar göz önünde bulundurularak hayvan türü seçilmelidir (Skrzypiec-Spring ve ark. 2007).



Şekil 3: Langendorff deney düzeneği. Prof. Dr. Öner Süzer'in laboratuvarından.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Deney Grupları

Araştırmaya İstanbul Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunun 2013/38 sayılı ve 28/03/2013 tarihli kararından sonra başlandı. Çalışmada kullanılan 200-250 g 35 adet erkek Wistar Albino sıçan İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü’den temin edildi. Deney hayvanları İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Laboratuvarı’nda 4’erli gruplar halinde ayrı kafeslerde herhangi bir besin yahut su kısıtlaması yapılmadan, 12 saat aydınlık ve 12 saat karanlık ritminde barındırıldı. Gerekli havalandırma ve nem koşulları sağlandı. Hayvanlar deney yapılacağı zaman Tıbbi Farmakoloji AbD. Laboratuvarı’na getirildi, kalpleri Langendorff düzeneğinde perfüze edilerek gruplarına göre deney protokolü uygulandı.

Tablo 1: Deney Grupları

Deney Grupları
1. Kontrol Grubu (n=7)
2. Ondansetron Grubu (n=7)
3. Granisetron Grubu (n=7)
4. Tropisetron Grubu (n=7)
5. Palonosetron Grubu (n=7)

1. grup herhangi bir ilaç kullanılmayan, bazal ölçümlerin alınacağı kontrol grubu, 2.-3.-4.-5. gruplar izole kalpte artan konsantrasyonlarda ilaçların uygulandığı gruplardır.

3.2. İlaçlar

Deneyimizde kullandığımız ondansetron (Zofran 8 mg / 4 mL Ampul İM./İV), granisetron (Kytrel 3 mg / 3 mL Ampul İM./İV), tropisetron (Navoban 5 mg / 5 mL Ampul İM./İV) ve palonosetron (Aloxi 250 mcg / 5 mL İnjesiyonluk Solüsyon İçin Toz İM./İV) talimatlara uygun şekilde muhafaza edilmiş ve hazırlanmışlardır.

3.3. Deney Protokolü

Anestezik maddelerin miyokart ile etkileşeceği düşünülerek sıçanlar herhangi bir anestezik madde kullanılmadan servikal dislokasyonla öldürüldü. Daha sonra dekapitize edilen sıçanların, sağ sternotomi ile toraks boşluğuna ulaşıldı. Kalp herhangi bir mekanik hasar oluşturmaktan sakınılarak assendan aortadan kesilip izole edildi. Ardından hızlı bir şekilde heparinize (10000 IU litre-1) edilmiş, soğuk modifiye Tyrode solüsyonuna (NaCl: 128 mmol litre-1, KCl: 4.7 mmol litre-1, CaCl₂: 1.36 mmol litre-1, NaHCO₃: 20 mmol litre-1, NaH₂PO₄: 0.36 mmol litre-1, MgCl₂: 1 mmol litre-1 ve glukoz: 10 mmol litre-1) alındı ve çevre dokulardan temizlenme işlemi ile kalp preparatı hazırlanmış oldu. Assendan aorta 18 numaralı kanüle, 4/0 ipek iplikle sağlam bir şekilde bağlandı. Hemen ardından, Miniplus 3 peristaltik pompa (Gilson Medical Electronics Middleton WI USA) aracılığıyla, modifiye Tyrode solüsyonu ile 73 mm Hg (100 cm H₂O) sabit basıncında perfüzyona başlandı. Dekapitasyon ve Langendorff düzeneğinde perfüzyonun başlatılması arasındaki süre 1 dakikayı aşan kalpler deneye alınmadı.

Deiyonize su ile doldurulmuş, kalp kontraktilesi ile ilişkili parametreleri ölçmek için 3 numara lateks balon (Commat Ltd. Ankara Türkiye) sol atriyumdan doğru sol ventrikül içine yerleştirildi ve hareket etmemesi için sabitlendi. Sol ventriküle yerleştirilen lateks balonunun basıncı diyastol sonu basıncı standardize etmek için ortalama 5 mm Hg olarak ayarlandı. Bipolar elektrokardiyogram, apekse yerleştirilen elektrot (EL451 Unipolar Needle) ve lateks balon-transdüser arasındaki bütünlüğü sağlayan iletken çubuğa bağlanan tel ile kaydedildi.

Kalpler, kurumasının ve ısısının 37°C 'nin altına düşmesinin engellenmesi amacı ile kapalı bir kalp odacığı ile muhafaza edildi. Çalışma boyunca, %95 O₂ ve %5 CO₂ ile gazlandırılmış modifiye Tyrode solüsyonunun ve kalbi muhafaza için kullanılan odacığın ısıları çift cidarlı cam düzeneğin içinden sürekli sıvı devirdaim ettirmek suretiyle 37°C 'de sabit tutuldu.

3.3.1. Çalışma Prosedürü

İlaç uygulanan gruplar: Antiemetik ilaç kullanılan bu gruplarda, perfüzyonun başlamasından sonra 30 dakikalık bir stabilizasyon süresi için beklenilmiştir. Perfüzyon devam ederken 30. dakikanın sonunda Langendorff düzeneğinin son kısmındaki üçlü musluğa bağlanan infüzyon pompası (Micropump MLH Micrel Medical Devices Atina Yunanistan) aracılığı ile beşer dakikalık periyodlar halinde her seferinde artırılarak toplamda 6 farklı konsantrasyondaki ilaç uygulaması tamamlanmıştır. Daha sonra preparat 10 dakika süreyle ilaç içermeyen modifiye Tyrode solüsyonu ile perfüze edilerek yıkama dönemi de tamamlanmıştır. Son olarak kalplerin kuru ağırlığı tartılarak deneye son verilmiştir. Gruplarda “Başlangıç Değeri” olarak 30 dakikalık stabilizasyon sonrasında elde edilen değerler kullanılmıştır.

Kontrol grubu: Kalpler herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan 70 dakika perfüze edilmişlerdir.

Tablo 2: İlaçların Konsantrasyonları

İlaçlar	1	2	3	4	5	6
Ondansetron	1×10^{-7} Mol/L	3×10^{-7} Mol/L	1×10^{-6} Mol/L	3×10^{-6} Mol/L	1×10^{-5} Mol/L	3×10^{-5} Mol/L
Granisetron	1×10^{-8} Mol/L	3×10^{-8} Mol/L	1×10^{-7} Mol/L	3×10^{-7} Mol/L	1×10^{-6} Mol/L	3×10^{-6} Mol/L
Tropisetron	1×10^{-8} Mol/L	3×10^{-8} Mol/L	1×10^{-7} Mol/L	3×10^{-7} Mol/L	1×10^{-6} Mol/L	3×10^{-6} Mol/L
Palonosetron	1×10^{-8} Mol/L	3×10^{-8} Mol/L	1×10^{-7} Mol/L	3×10^{-7} Mol/L	1×10^{-6} Mol/L	3×10^{-6} Mol/L

Tablo 3: Deney Protokolü

0-30. dakika	Stabilizasyon periyodu
30.- 35. dakika	1. konsantrasyon ilaç uygulaması
35.- 40.dakika	2. konsantrasyon ilaç uygulaması
40.- 45. dakika	3. konsantrasyon ilaç uygulaması
45.- 50. dakika	4. konsantrasyon ilaç uygulaması
50.- 55. dakika	5. konsantrasyon ilaç uygulaması
55.- 60. dakika	6. konsantrasyon ilaç uygulaması
60.- 70. dakika	Yıkama periyodu

3.4. Langendorff Düzeneginde Ölçülen ve Hesaplanan Parametreler

Sol ventrikül içine yerleştirilen balona ortalama 5 mm Hg basınç uygulanarak diyastol sonu basınç standardize edilmeye çalışıldı. İntraventriküler basınç, Biopac System TSD 104A (Biopac System Kaliforniya, ABD) basınç transdüseri ile ölçüldü. Veriler Biopac System MP 100 veri toplama sistemi ile dijital sisteme aktarıldı. Ardından Windows işletim sistemli bir bilgisayarda “Acq Knowledge Software Version 3.2.6” programı ile saniyede 200 veri alınarak ham veriler elde edildi. Kalbin apeksine yerleştirilen elektrot ve lateks balon ile basınç transdüseri arasındaki devamlılığı sağlayan iletken boruya bağlanan tel sayesinde diğer kayıtlarla eş zamanlı olarak bipolar elektrokardiyogram kaydı yapıldı. Bipolar elektrokardiyogram kayıtları MP 100 sistemine eklenen ECG 100B elektrokardiyogram amplifikatörü aracılığıyla ayrı bir kanalda izlendi.

Deneylerden sonra elde edilen ham veriler BSL PRO 3.7 programı ile analiz edildi. İntraventriküler basınç kayıtlarından; sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP: *left ventricular end diastolic pressure*), sol ventrikül gelişen basıncı [(=pik sistolik basınç – sol ventrikül diyastol sonu basıncı) LVDP: *left ventricular developed pressure*], kasılma ve gevşeme gücünün zamana göre değişimi (+dp/dtmax, -dp/dtmax), pik sistolik basınca ulaşma süresi (TTP: *time to peak*), ejeksiyon süresi (ET: *ejection time*) ve kontraksiyon süresi (CT: *contraction time*) hesaplandı. Langendorff düzeneğinin son kısmındaki üçlü musluğa bağlanan TSD 104A basınç transdüseri

aracılığı ile ortalama koroner arter perfüzyon basıncı (meanP: mean perfusion pressure) ölçüldü. Bipolar elektrokardiyogram kayıtlarına göre dakikadaki kalp atım sayısı (bpm: *beat per minute*) hesaplandı ve olası aritmiler izlendi (Başcı 2013).

3.5. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama $\pm$ SE (standart hata: *standard error*) olarak ifade edildi. Verilerin analizinde gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü ANOVA *post hoc* Tukey, grup içi karşılaştırmalarda tekrarlamalı ANOVA *post hoc* Dunnett kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Ortalama Perfüzyon Basıncı

Grupların ortalama perfüzyon basıncı değerleri Tablo 4’de verilmiştir.

Kontrol grubunda, ortalama perfüzyon basıncı değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Ondansetron grubunda, 3. ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen ortalama perfüzyon basıncı değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi (tüm değerler için $p<0,05$). 4., 5. konsantrasyonlarda ve yıkama periyodu sonrasında elde edilen ortalama perfüzyon basıncı değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı düşüşünü sürdürdü (tüm değerler için $p<0,01$).

Granisetron grubunda, 4. konsantrasyonlarda ortalama perfüzyon basıncı anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,01$). 2., 5. konsantrasyonlarda ve yıkama periyodu sonrasında elde edilen ortalama perfüzyon basıncı değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (tüm değerler için $p<0,05$).

Tropisetron grubunda, ortalama perfüzyon basıncı değerinde başlangıçtan yıkama sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

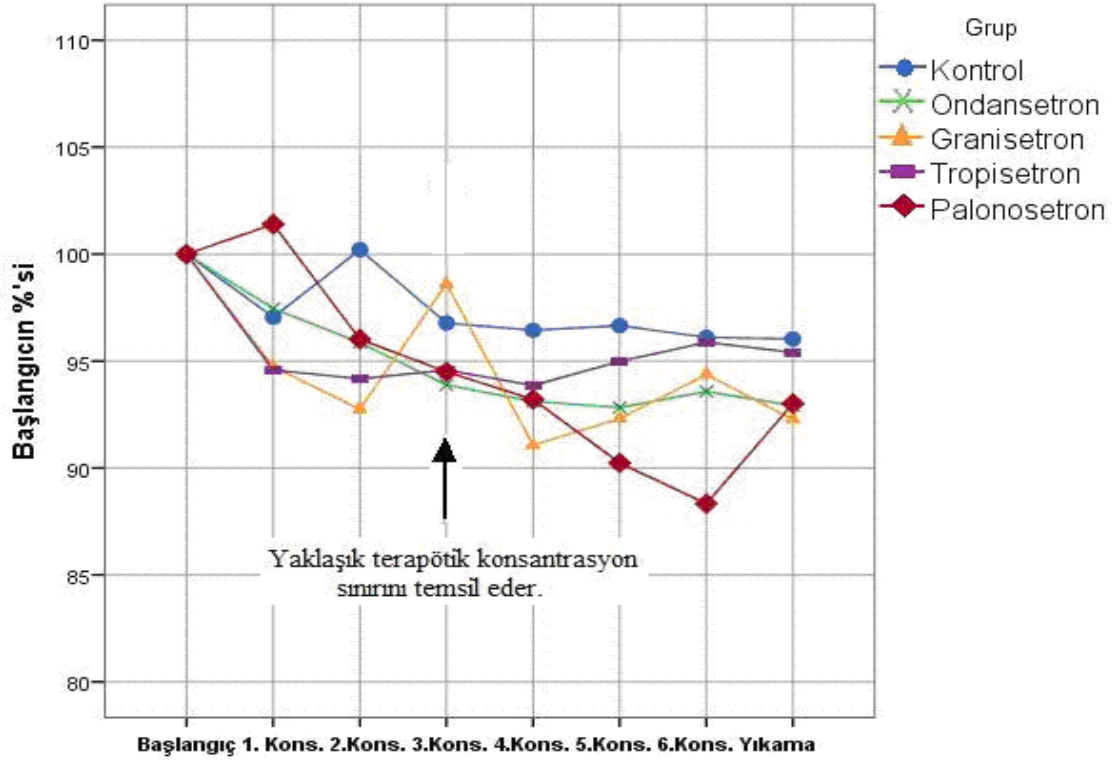
Palonosetron grubunda, ortalama perfüzyon basıncı değerinde başlangıçtan yıkama sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tablo 4: Grupların dönemlere göre ortalama perfüzyon basıncı değerleri (mmHg)

	Başlangıç	1.Kons.	2.Kons.	3.Kons.	4.Kons.	5.Kons.	6.Kons.	Yıkama	p
Kontrol	84,7±2,3	82,2±2,2	85±3,3	82±2,6	81,7±2,8	81,9±3,3	81,4±3,1	81,4±2,9	AD
Ondansetron	85,9±3,9	83,4±2,8	82±2,5	80,2±2,2	79,4±1,8	79,2±1,8	79,9±2,1	79±1	0,0044
				*	**	**	*	**	
Granisetron	80,7±3,5	76,4±3,4	74,7±3,1	79,3±3,9	73,3±3,1	74,4±3,8	76,1±4,3	74,1±3,5	0,005
			*		**	*		*	
Tropisetron	75±5	70,6±4,2	70,3±4,6	70,6±5	70,6±7,1	71,3±6,5	72±6,7	71,4±6,3	AD
Palonosetron	91,9±2,5	93,1±3,7	88,1±6,2	86,7±5,2	85,6±6,6	82,9±6,5	81,1±6,5	85,3±6,3	AD
p	0,030	<0,001	0,029	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 $\pm$ SE olarak belirtilmiştir. AD, anlamlı değil; *, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; Tek sembol, $p < 0,05$; iki sembol, $p < 0,01$; Kons.: Konsantrasyon

Ortalama Perfüzyon Basıncı Grafiği:



Şekil 4: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak ortalama perfüzyon basıncı değerleri.

4.2. Kalp Atım Hızı

Grupların dönemlere göre kalp atım hızı değerleri Tablo 5’de verilmiştir.

Kontrol grubunda, kalp atım hızı değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Ondansetron grubunda, 5. ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen kalp atım hızı değerleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında kalp atım hızı değerinde artma gözlemlendi ve başlangıç değerine göre anlamlılık bulunmadı. Ayrıca ondansetron grubu 6. konsantrasyonda eş zamanlı kontrol grubunun kalp atım hızı değerine göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$).

Granisetron grubunda, 6. konsantrasyonda elde edilen kalp atım hızı değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında kalp atım hızı değerinde artma gözlemlendi ve başlangıç kalp atım hızı değerine göre anlamlılık tespit edilmedi.

Tropisetron grubunda, 5. ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen kalp atım hızı değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında tropisetron grubunda kalp atım hızı değerinde artma gözlemlenmiş olmasına rağmen, başlangıç kalp atım hızı değerine kıyasla hala anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$).

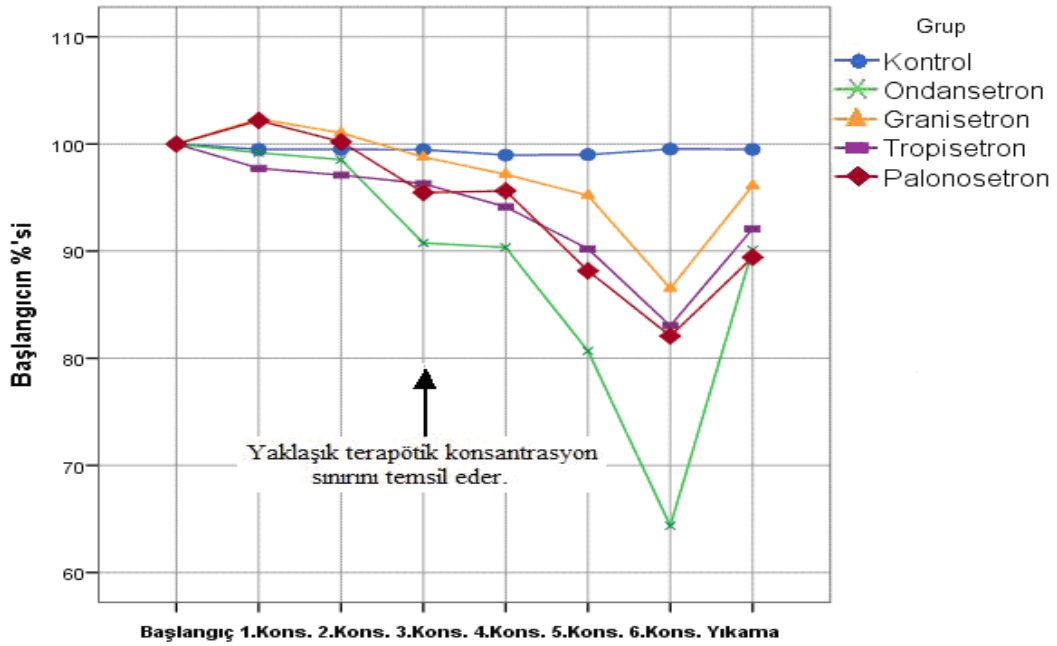
Palonosetron grubunda, 5. konsantrasyonda elde edilen kalp atım hızı değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$). 6. konsantrasyonda kalp atım hızı değeri düşmeye devam ederek başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında ise kalp atım hızı değerinde artma gözlenmesine rağmen, başlangıç değerine kıyasla hala anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 5: Grupların dönemlere göre kalp atım hızı değerleri (atım/dakika)

	Başlangıç	1.Kons.	2.Kons.	3.Kons.	4.Kons.	5.Kons.	6.Kons.	Yıkama	p
Kontrol	274,3 ±4,8	272,9 ±4,7	272,9 ±4,7	272,9 ±5,2	271,4 ±5,1	271,4 ±4	272,9 ±4,2	272,9 ±4,7	AD
Ondansetron	270,7 ±17,9	269,3 ±19,4	268,6 ±21,9	250 ±26,4	249,3 ±26,7	223,6 ±26,7 **	177,1 ±21,1 **, #	246,4 ±22,2	<0,0001
Granisetron	284,3 ±22,1	287,1 ±18,2	285,7 ±21,1	282,9 ±26,8	277,1 ±24,1	272,9 ±26,6	248,6 ±27,3 **	274,3 ±23,9	=0,0001
Tropisetron	304,3 ±14,1	297,1 ±13,2	295,7 ±14,9	292,9 ±13,2	285,7 ±12,1	274,3 ±13,2 **	252,9 ±16,7 **	278,6 ±9,1 **	<0,0001
Palonosetron	320 ±19,4	325,7 ±18,9	318,6 ±16,5	302,9 ±15,4	302,9 ±15,5	280 ±22,6 *	262,9 ±21,3 **	282,9 ±19,5 *	<0,0001
p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	0,015	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 $\pm$ SE olarak belirtilmiştir. AD, anlamlı değil; *, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eş zamanlı kontrol grubuna göre anlamlı. Tek sembol, $p < 0,05$; iki sembol, $p < 0,01$; Kons.: Konsantrasyon

Kalp Atım Hızı Grafiği:

**Şekil 5: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak kalp atım hızı değerleri.**

4.3. Sol Ventrikül Gelişen Basınç

Grupların sol ventrikül gelişen basınç değerleri Tablo 6’da verilmiştir.

Kontrol grubunda, sol ventrikül gelişen basınç değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Ondansetron grubunda, 2. konsantrasyonda sol ventrikül gelişen basınç değerinde başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi ($p<0,05$). 3., 4., 5. ve 6. konsantrasyonlarda sol ventrikül gelişen basınç değerlerinde düşme devam ettiği gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı bulundu (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında sol ventrikül gelişen basınç değerinde artma gözlenmesine rağmen başlangıç değerine kıyasla hala anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0,01$).

Granisetron grubunda, 3., 4., 5. ve 6. konsantrasyonlarda sol ventrikül gelişen basınç değerlerinde düşme gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı bulundu (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında sol ventrikül gelişen basınç değerinde artma gözlenmesine rağmen başlangıç değerine kıyasla hala anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0,01$).

Tropisetron grubunda, 4. konsantrasyonda sol ventrikül gelişen basınç değerinde başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düştüğü gözlemlendi ($p<0,05$). 5. ve 6. konsantrasyonlarda sol ventrikül gelişen basınç değerlerinde düşme devam etti ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı bulundu (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında sol ventrikül gelişen basınç değerinde artma olduğu gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla anlamlılık bulunmadı.

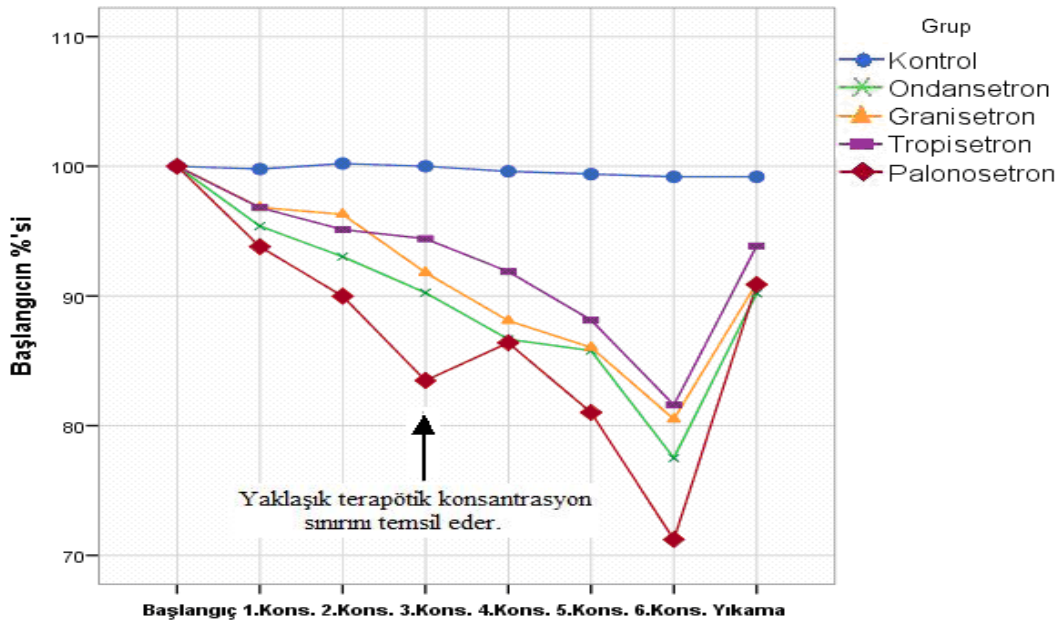
Palonosetron grubunda, 2., 3., 4., 5. ve 6. konsantrasyonlarda sol ventrikül gelişen basınç değerlerinde sürekli olarak düşme gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı bulundu (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında sol ventrikül gelişen basınç değerinde artma gözlenmesine rağmen, başlangıç değerine kıyasla hala anlamlı olarak düşük olduğu bulundu ($p<0,01$). Ayrıca 6. konsantrasyonda kontrol grubuna göre eş zamanlı olarak sol ventrikül gelişen basınç değerinde anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 6: Grupların dönemlere göre sol ventrikül gelişen basınç değerleri (mmHg)

	Başlangıç	1.Kons.	2.Kons.	3.Kons.	4.Kons.	5.Kons.	6.Kons.	Yıkama	p
Kontrol	69 ±1,3	68,9 ±1,4	69,4 ±1,3	69,3 ±1,3	69 ±1,2	68,9 ±1,2	68,7 ±1,2	68,7 ±1,2	AD
Ondansetron	75,1 ±5,6	71,7 ±5,4	70 ±5,5 *	67,8 ±5,1 **	65,4 ±5,7 **	64,8 ±6 **	58,3 ±4,8 **	68,1 ±5,9 **	<0,0001
Granisetron	68,9 ±2,8	66,7 ±3,1	66,3 ±3 *	63,3 ±3,3 **	60,7 ±3,2 **	59,3 ±3 **	55,4 ±3,2 **	62,6 ±2,7 **	<0,0001
Tropisetron	72,6 ±4,8	70,3 ±4,8	69 ±4,5 *	68,4 ±4,4 *	66,3 ±3,9 *	63,6 ±3,6 **	58,4 ±2,9 **	68 ±4,7 **	<0,0001
Palonosetron	67,1 ±6,7	63,3 ±6,9	60,7 ±6,7 **	56,7 ±7 **	58,6 ±7,3 **	54,7 ±6,5 **	48,4 ±6,3 **,#	61 ±6,8 **	<0,0001
p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	0,027	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 $\pm$ SE olarak belirtilmiştir. AD, anlamlı değil; *, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eş zamanlı kontrol grubuna göre anlamlı. Tek sembol, $p < 0,05$; iki sembol, $p < 0,01$; Kons.: Konsantrasyon

Sol Ventrikül Gelişen Basınç Grafiği:



Şekil 6: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak sol ventrikül gelişen basınç değerleri.

4.4. $+dp/dt_{max}$

Grupların dönemlere göre $+dp/dt_{max}$ değerleri Tablo 7’de verilmiştir.

Kontrol grubunda, $+dp/dt_{max}$ değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Ondansetron grubunda, 2., 3., 4., 5. ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen $+dp/dt_{max}$ değerlerinde sürekli olarak düşme gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı bulundu (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen $+dp/dt_{max}$ değerinde artma gözlenmesine rağmen başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$).

Granisetron grubunda, 3. konsantrasyonda elde edilen $+dp/dt_{max}$ değerinde başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi ($p<0,05$). 4., 5. ve 6. konsantrasyonlarda $+dp/dt_{max}$ değerleri sürekli olarak düşmeye devam etti ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı bulundu (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında ise $+dp/dt_{max}$ değerinde artma gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı farklılık bulunmadı.

Tropisetron grubunda, 5. konsantrasyonda elde edilen $+dp/dt_{max}$ değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). 6. konsantrasyonda $+dp/dt_{max}$ değerinde düşme devam etti ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı farklılık bulundu ($p<0,01$).

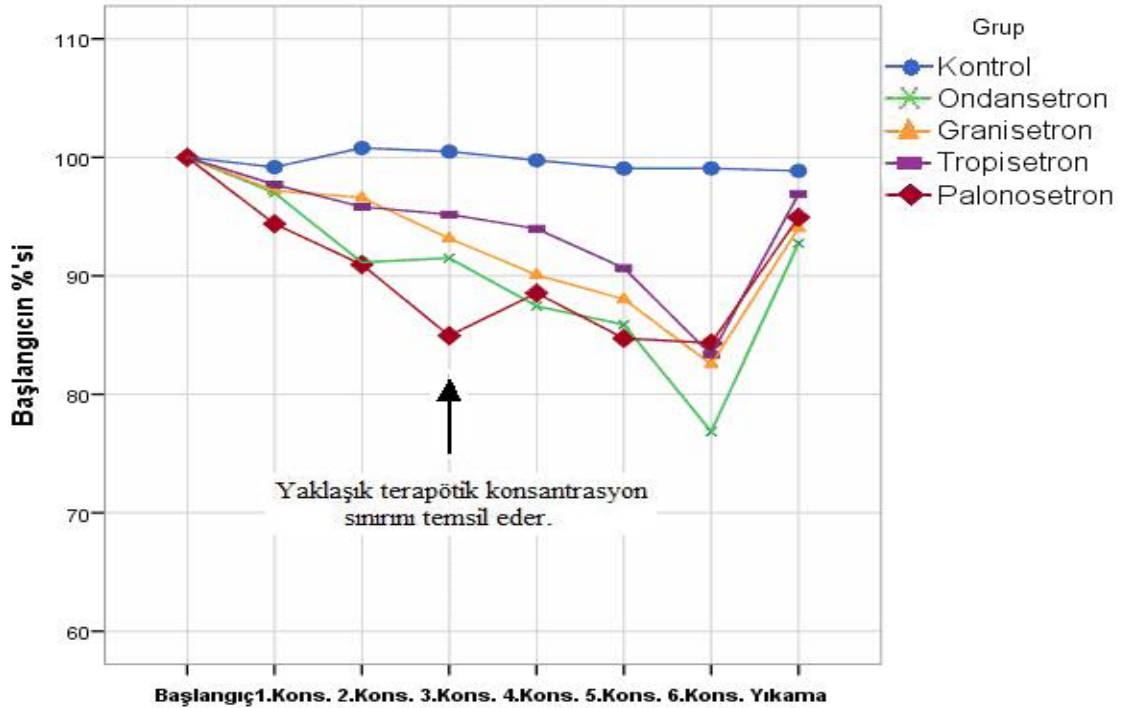
Palonosetron grubunda, deney süreci boyunca başlangıç değerine kıyasla $+dp/dt_{max}$ değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı. Ancak, 3. ve 5. konsantrasyonlarda eş zamanlı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu (tüm değerler için $p<0,05$).

Tablo 7: Grupların dönemlere göre +dp/dtmax değerleri (mm Hg/sn)

	Başlangıç	1.Kons.	2.Kons.	3.Kons.	4.Kons.	5.Kons.	6.Kons.	Yıkama	p
Kontrol	1456,3 ±22,6	1444,3 ±23,9	1467,4 ±19,3	1463 ±19,1	1452,4 ±20,7	1442,3 ±19,3	1443,1 ±27	1440 ±26,6	AD
Ondansetron	1525,9 ±91,2	1474,9 ±78,5	1390,6 ±97,8 **	1395,3 ±85,1 **	1337,4 ±91,9 **	1315,6 ±104,2 **	1171,1 ±80,8 **	1419,1 ±99,2 *	<0,0001
Granisetron	1372,9 ±51,1	1334,7 ±55,4	1323,6 ±46,3	1278,6 ±53,5 *	1235,7 ±52,7 **	1207 ±49,8 **	1130 ±52,1 **	1289,9 ±54,7	<0,0001
Tropisetron	1478,1 ±94,3	1444,3 ±94,9	1415,6 ±89,9	1407 ±92,6	1383,6 ±87,5	1334,7 ±83,3 *	1221,6 ±75,2 **	1432,4 ±103,6	<0,0001
Palonosetron	1285,1 ±107,4	1217 ±111,8	1172,4 ±108	1100,1 ±113,4 #	1146,6 ±122,9	1091,6 ±106,3 #	1102,4 ±171	1219,1 ±116,5	AD
p	AD	AD	AD	0,024	AD	0,044	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; #, eş zamanlı kontrol grubuna göre anlamlı. Tek sembol, p <0,05; iki sembol, p <0,01; Kons.: Konsantrasyon

+dp/dtmax Grafiği:

**Şekil 7: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak +dp/dtmax değerleri.**

4.5. $-dp/dt_{max}$

Grupların dönemlere göre $-dp/dt_{max}$ değerleri Tablo 8’de verilmiştir.

Kontrol grubunda, $-dp/dt_{max}$ değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Ondansetron grubunda, 4., 5., ve 6. konsantrasyonlardan sonra elde edilen $-dp/dt_{max}$ değerleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen $-dp/dt_{max}$ değerinde artma gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla bir anlamlılık tespit edilmedi.

Granisetron grubunda, 4., 5., ve 6. konsantrasyonlardan sonra elde edilen $-dp/dt_{max}$ değerleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen $-dp/dt_{max}$ değerinde artma gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tropisetron grubunda 5., ve 6. konsantrasyonlardan sonra elde edilen $-dp/dt_{max}$ değerleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi (tüm değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen $-dp/dt_{max}$ değerinde artma gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla bir anlamlılık tespit edilmedi.

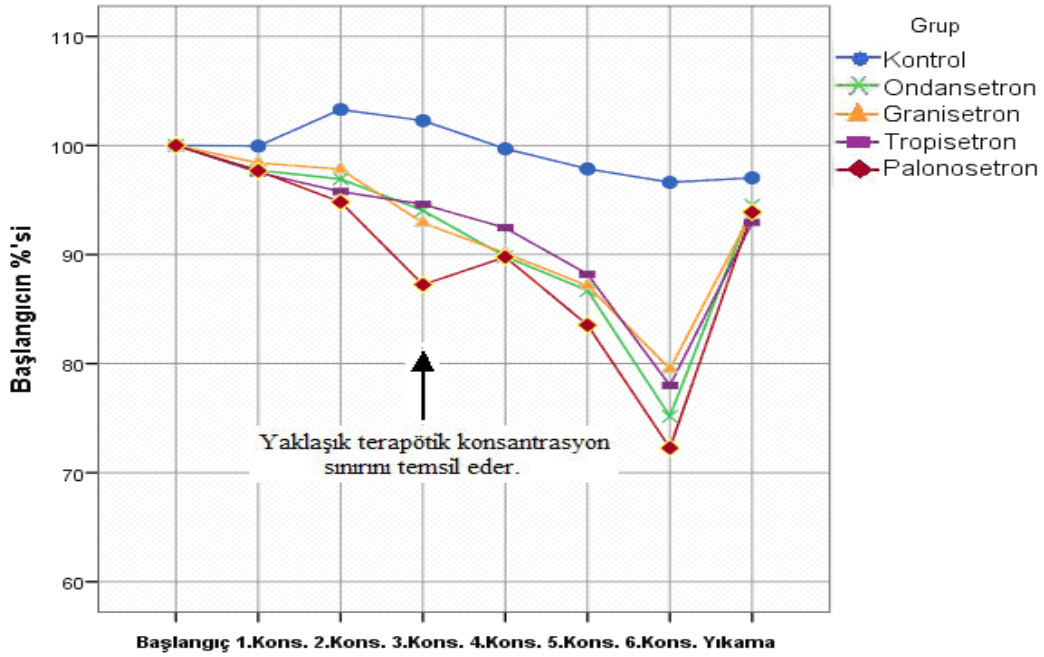
Palonosetron grubunda 3., 4., 5., ve 6. konsantrasyonlardan sonra elde edilen $-dp/dt_{max}$ değerleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi (4. konsantrasyon için $p<0,05$; diğer değerler için $p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen $-dp/dt_{max}$ değerinde artma gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tablo 8: Grupların dönemlere göre -dp/dtmax değerleri (mm Hg/sn); tabloda verilen değerlerin tümü, negatif değerlerde olan verilerin mutlak değerleridir.

	Başlangıç	1.Kons.	2.Kons.	3.Kons.	4.Kons.	5.Kons.	6.Kons.	Yıkama	p
Kontrol	1168,9 ±17,3	1168,1 ±16,9	1207 ±14	1195 ±13,3	1165 ±13,9	1143 ±9,7	1128,3 ±17	1131,6 ±10,8	AD
Ondansetron	1186,9 ±77,3	1160,7 ±77,8	1151,1 ±78,9	1114,6 ±72,8	1071,3 ±85,1 **	1034,7 ±84,3 **	891 ±65,6 **	1127,8 ±89	=0,0001
Granisetron	1136,4 ±29,6	1118,4 ±36,9	1110,9 ±35,4	1056,4 ±42,7	1024,9 ±42,4 **	990,4 ±38,8 **	901,7 ±40,9 **	1067,1 ±38	
Tropisetron	1342,3 ±104,8	1311,3 ±107,8	1288,6 ±106,9	1272,3 ±107,8	1233,6 ±100,5	1176,6 ±91,2 **	1035,4 ±85,2 **	1249 ±112,6	<0,0001
Palonosetron	1172 ±130,8	1150,9 ±140	1119,6 ±141,7	1039,3 ±149,8 **	1065,3 ±147,3 *	986,6 ±129,8 **	857,9 ±119,5 **	1101,9 ±140,6	<0,0001
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; Kons.: Konsantrasyon

-dp/dtmax Grafiği:



Şekil 8: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak -dp/dtmax değerleri.

4.6. Ejeksiyon Süresi

Grupların dönemlere göre ejeksiyon süresi değerleri Tablo9’da verilmiştir.

Kontrol grubunda, ejeksiyon süresi değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Ondansetron grubunda, 6. konsantrasyonda ejeksiyon süresi değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak uzun tespit edildi ($p<0,05$). Diğer konsantrasyonlar ve yıkama periyodu sonrasında başlangıca kıyasla herhangi bir anlamlı farklılık bulunmadı.

Granisetron grubunda, ejeksiyon süresi değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tropisetron grubunda, ejeksiyon süresi değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

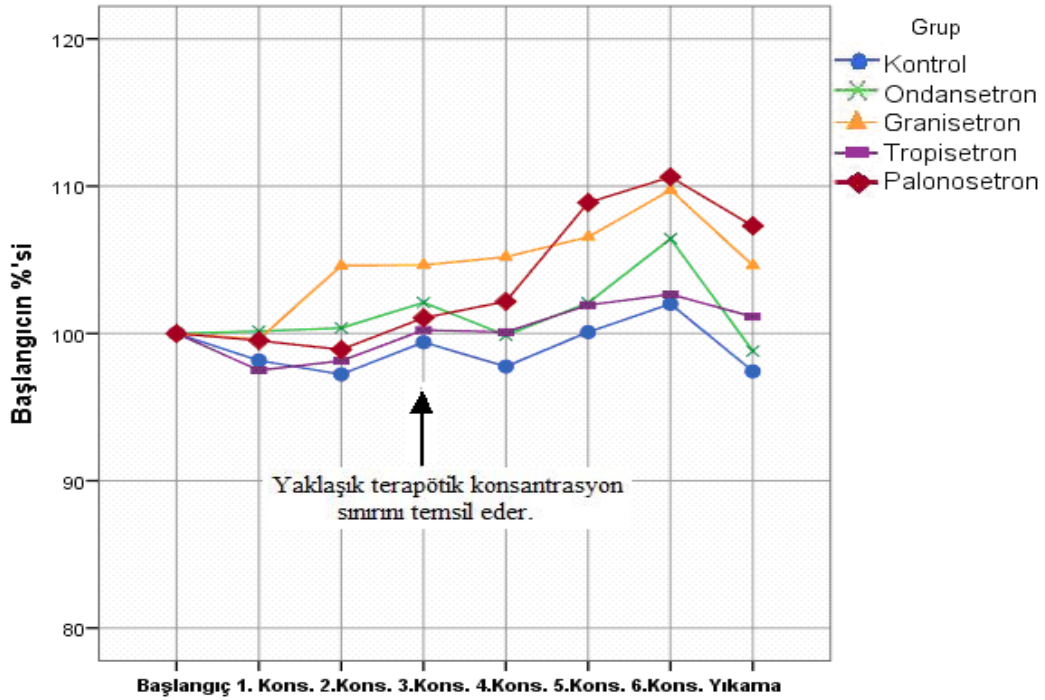
Palonosetron grubunda, ejeksiyon süresi değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tablo 9: Grupların dönemlere göre ejeksiyon süresi değerleri (ms)

	Başlangıç	1.Kons.	2.Kons.	3.Kons.	4.Kons.	5.Kons.	6.Kons.	Yıkama	p
Kontrol	0,131 ±0,0019	0,1286 ±0,0014	0,1273 ±0,0011	0,1302 ±0,0019	0,128 ±0,0016	0,1311 ±0,0018	0,1338 ±0,0034	0,1276 ±0,002	AD
Ondansetron	0,1385 ±0,0056	0,1385 ±0,0052	0,139 ±0,0063	0,1414 ±0,0067	0,1381 ±0,0064	0,1411 ±0,0053	0,1471 ±0,0055 *	0,1364 ±0,0053	<0,05
Granisetron	0,1378 ±0,006	0,1369 ±0,005	0,1456 ±0,0129	0,1459 ±0,0144	0,1465 ±0,0135	0,1485 ±0,0145	0,1529 ±0,0148	0,1453 ±0,0115	AD
Tropisetron	0,1328 ±0,0017	0,1294 ±0,002	0,1303 ±0,0017	0,1331 ±0,002	0,1328 ±0,0019	0,1353 ±0,0026	0,1364 ±0,004	0,1342 ±0,0018	AD
Palonosetron	0,13 ±0,0049	0,1293 ±0,0052	0,1281 ±0,0035	0,1305 ±0,0028	0,1321 ±0,0038	0,1405 ±0,0055	0,1429 ±0,0067	0,1383 ±0,0059	AD
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 $\pm$ SE olarak belirtilmiştir. AD, anlamlı değil; *, grubun başlangıç değerine göre anlamlı. Tek sembol, $p < 0,05$; Kons.: Konsantrasyon

Ejeksiyon Süresi Grafiği:



Şekil 9: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak ejeksiyon süresi değerleri.

4.7. Kontraksiyon Süresi

Grupların dönemlere göre kontraksiyon süresi değerleri Tablo10'da verilmiştir.

Kontrol grubunda, kontraksiyon süresi değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Ondansetron grubunda, 6. konsantrasyonda kontraksiyon süreleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak uzun tespit edildi ($p<0,01$). Diğer konsantrasyonlar ve yıkama periyodu sonrasında kontraksiyon sürelerinde başlangıç değerine kıyasla herhangi anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Granisetron grubunda, 6. konsantrasyonda kontraksiyon süreleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak uzun tespit edildi ($p<0,05$). Diğer konsantrasyonlar ve yıkama periyodu sonrasında kontraksiyon sürelerinde başlangıç değerine kıyasla herhangi anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Tropisetron grubunda, 6. konsantrasyonda kontraksiyon süreleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak uzun tespit edildi ($p<0,01$). Diğer konsantrasyonlar ve yıkama periyodu sonrasında kontraksiyon sürelerinde başlangıç değerine kıyasla herhangi anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

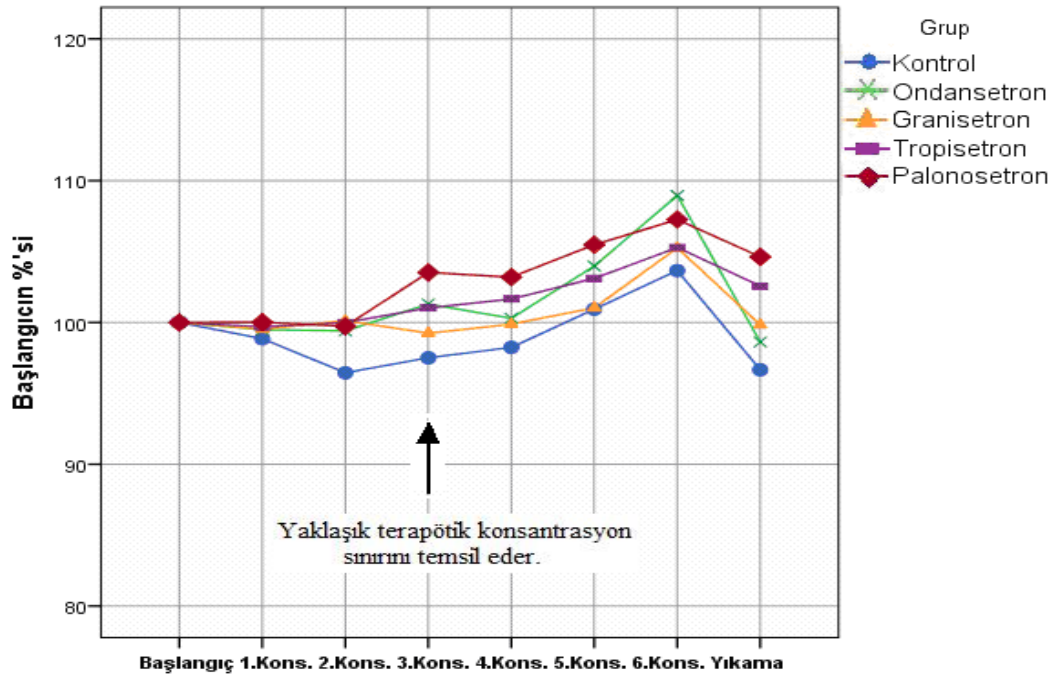
Palonosetron grubunda, kontraksiyon süresi değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Tablo 10: Grupların dönemlere göre kontraksiyon süresi değerleri (ms)

	Başlangıç	1.Kons.	2.Kons.	3.Kons.	4.Kons.	5.Kons.	6.Kons.	Yıkama	p
Kontrol	0,1947 ±0,0046	0,1923 ±0,0037	0,1875 ±0,0031	0,1897 ±0,0035	0,1912 ±0,0044	0,1966 ±0,006	0,2023 ±0,0101	0,188 ±0,0039	AD
Ondansetron	0,2007 ±0,0066	0,1995 ±0,006	0,1993 ±0,0066	0,2033 ±0,0088	0,2011 ±0,0079	0,2086 ±0,0076	0,2186 ±0,0087 **	0,1976 ±0,0065	0,0004
Granisetron	0,1949 ±0,0072	0,1936 ±0,0061	0,1951 ±0,0074	0,1937 ±0,0088	0,1947 ±0,0073	0,1971 ±0,0083	0,2054 ±0,0089 *	0,1943 ±0,0062	0,0106
Tropisetron	0,1842 ±0,0025	0,1836 ±0,0032	0,1842 ±0,0033	0,1861 ±0,0036	0,1872 ±0,0037	0,19 ±0,005	0,1942 ±0,0068 **	0,1889 ±0,004	0,0101
Palonosetron	0,1798 ±0,0058	0,1795 ±0,0062	0,1788 ±0,0046	0,1852 ±0,004	0,185 ±0,0059	0,189 ±0,006	0,1921 ±0,0043	0,1874 ±0,0044	0,048
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; Kons.: Konsantrasyon

Kontraksiyon Süresi Grafiği:



Şekil 10: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak kontraksiyon süresi değerleri.

4.8. Kontraksiyon-Zaman Eğrisi Altında Kalan Alan

Grupların dönemlere göre kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerleri Tablo11’de verilmiştir.

Kontrol grubunda, kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Ondansetron grubunda, 3. konsantrasyonda elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$). 4., 5. ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerlerinde sürekli olarak düşüş devam ettiği gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde artış gözlemlense de başlangıç değerine kıyasla hala anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p<0,01$).

Granisetron grubunda, 3. konsantrasyonda elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerin başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$). 4., 5. ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerlerinde sürekli olarak düşüş devam etti ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde artış gözlemlense de başlangıç değerine kıyasla hala anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir ($p<0,01$).

Tropisetron grubunda, 5. ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerlerinde başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında ise elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde artma gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı farklılık bulunmadı.

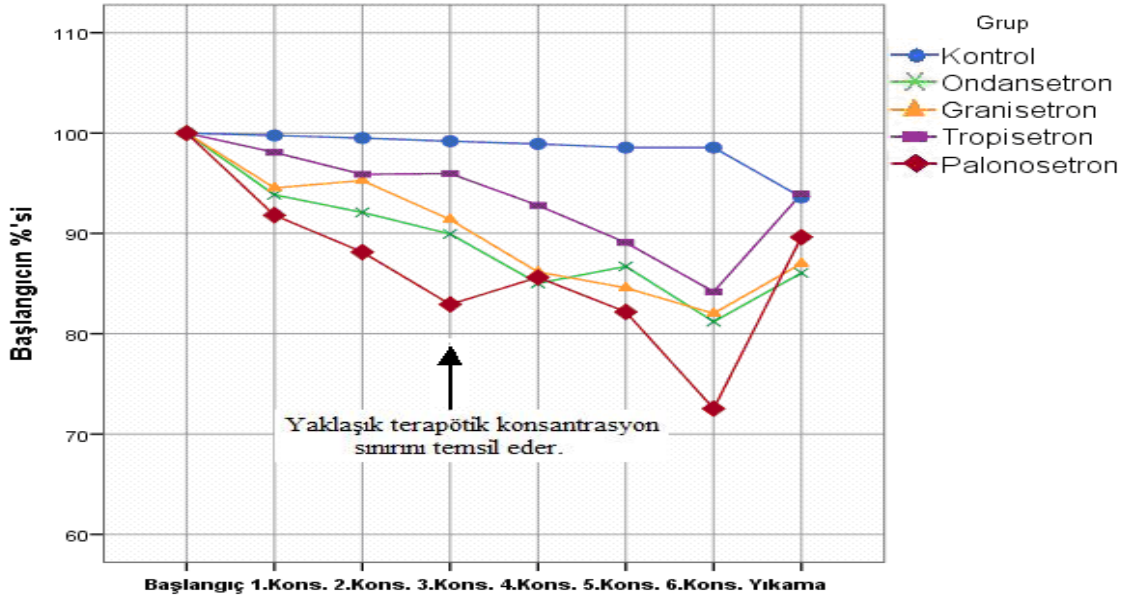
Palonosetron grubunda, 2., 3., 4., 5., ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerlerinde sürekli olarak düşüş gözlemlendi ve başlangıç değerine kıyasla anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında ise elde edilen kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde artış gözlemlendi. Ancak yine de kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerinde başlangıç değerine kıyasla anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0,05$).

Tablo 11: Grupların dönemlere göre kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerleri (mm Hg x sn)

	Başlangıç	1.Kons.	2.Kons.	3.Kons.	4.Kons.	5.Kons.	6.Kons.	Yıkama	p
Kontrol	5,937 ±0,144	5,923 ±0,145	5,908 ±0,146	5,889 ±0,142	5,873 ±0,143	5,851 ±0,144	5,851 ±0,141	5,564 ±0,358	AD
Ondansetron	6,651 ±0,641	6,248 ±0,625	6,152 ±0,641	6,025 ±0,718 *	5,716 ±0,692 **	5,826 ±0,746 **	5,43 ±0,59 **	5,772 ±0,686 **	<0,0001
Granisetron	6,157 ±0,484	5,815 ±0,463	5,866 ±0,492	5,652 ±0,524 *	5,309 ±0,456 **	5,217 ±0,449 **	5,066 ±0,497 **	5,312 ±0,362 **	<0,0001
Tropisetron	5,738 ±0,42	5,624 ±0,415	5,495 ±0,39	5,478 ±0,339	5,27 ±0,289	5,062 ±0,283 **	4,754 ±0,232 **	5,358 ±0,35	<0,0001
Palonosetron	5,657 ±0,655	5,217 ±0,652	4,972 ±0,561 **	4,726 ±0,63 **	4,87 ±0,641 **	4,667 ±0,63 **	4,162 ±0,617 **	5,028 ±0,602 *	<0,0001
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; Kons.: Konsantrasyon

Kontraksiyon-Zaman Eğrisi Altında Kalan Alan Grafiği:



Şekil 11: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak kontraksiyon-zaman eğrisi altında kalan alan değerleri.

4.9. İkili Çarpan (Sol ventrikül gelişen basınç x kalp atım hızı)

Grupların ikili çarpan değerleri Tablo 12’de verilmiştir.

Kontrol grubunda, ikili çarpan değerinde başlangıçtan yıkama periyodu sonuna kadar başlangıç değerine kıyasla herhangi bir anlamlılık tespit edilmedi.

Ondansetron grubunda, 3., 4., 5., ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen ikili çarpan değerleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen ikili çarpan değeri artmış olmasına rağmen başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$). Ayrıca 6. konsantrasyonda elde edilen ikili çarpan değeri eş zamanlı kontrol grubu değerine kıyasla ileri derecede anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,001$).

Granisetron grubunda, 4., 5., ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen ikili çarpan değerleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen ikili çarpan değeri artmış olmasına rağmen başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$).

Tropisetron grubunda, 3. konsantrasyonda elde edilen ikili çarpan değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$). 4., 5., ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen ikili çarpan değerleri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen ikili çarpan değeri artmış olmasına rağmen başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$).

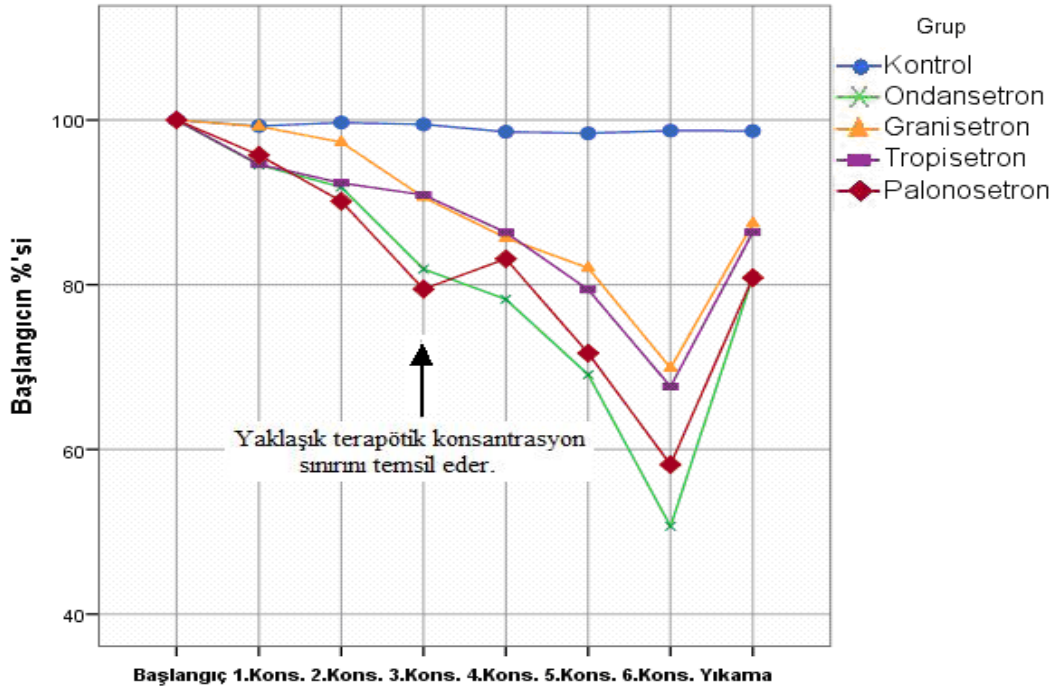
Palonosetron grubunda, 2. konsantrasyonda elde edilen ikili çarpan değeri başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$). 3., 4., 5., ve 6. konsantrasyonlarda elde edilen ikili çarpan değerleri sürekli düşmeye devam ederek, başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,01$). Yıkama periyodu sonrasında elde edilen ikili çarpan değeri artmış olmasına rağmen başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0,05$). Ayrıca yıkama periyodu sonrasında elde edilen ikili çarpan değeri eş zamanlı kontrol grubu ikili çarpan değerine kıyasla anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 12: Grupların dönemlere göre ikili çarpan değerleri (mm Hg x atım/dakika)

	Başlangıç	1.Kons.	2.Kons.	3.Kons.	4.Kons.	5.Kons.	6.Kons.	Yıkama	p
Kontrol	18974,3 ±213,8	18834,3 ±204,2	18914,3 ±214,8	18878,6 ±300,	18704,3 ±267,6	18662,9 ±128,7	18720 ±118,6	18718,6 ±163,3	AD
Ondansetron	20426,1 ±1854,2	19354,6 ±1830,7	18777,9 ±1744,4	16756,8 ±1724,5 **	16145 ±1891,1 **	14302,7 ±1775,6 **	10395 ±1267,8 **,###	16649,5 ±1763,8 **	<0,0001
Granisetron	19368,6 ±1333,2	18875, ±719,5	18695,7 ±1127,7	17598,6 ±1426,3	16655,7 ±1390,4 **	15985,7 ±1461,5 **	13598,6 ±1409,6 **	17087,1 ±1554 *	<0,0001
Tropisetron	22048,6 ±1772,5	20807,1 ±1597,7	20285,7 ±1517,4	20054,3 ±1653,8 *	19095,7 ±1729,3 **	17570 ±1604,4 **	14972,9 ±1626 **	19077,1 ±1742,1 **	<0,0001
Palonosetron	21297,1 ±2152,7	20154,3 ±1761,4	19058,6 ±1899,4 *	16928,6 ±1869,3 **	17494,3 ±1950,2 **	15154,3 ±1839,7 **	12408,6 ±1478,6 **	16997,1 ±1784,7 **,#	<0,0001
p	AD	AD	AD	AD	AD	AD	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 $\pm$ SE olarak belirtilmiştir. AD, anlamlı değil; *, grubun başlangıç değerine göre anlamlı; #, eş zamanlı kontrol grubuna göre anlamlı. Tek sembol, $p < 0,05$; iki sembol, $p < 0,01$; üç sembol, $p < 0,001$ Kons.: Konsantrasyon

İkili Çarpan Grafiği:

**Şekil 12: Gruplarda, ilaç uygulaması öncesinin %'si olarak ikili çarpan değerleri.**

5. TARTIŞMA

Torsades de pointes QT aralığı uzaması varlığında gelişen polimorfik ventriküler taşikardilerdir. Antiaritmik ilaçların proaritmik etkisine bağlı olarak gözlenirler (Barnes ve Hollands 2010). Torsades de pointes için mevcut olan en iyi parametreler düzeltilmiş QT aralığı (QTc) uzaması ve geçikmiş düzenleyici K kanalının hızlı bileşeni (I_{Kr}) inhibisyonudur, fakat bunlar da Torsades de pointesi öngörmede tam anlamıyla yararlı olmamaktadır (Schwoerer ve ark. 2007). Torsades de pointes oluşumunu, hipokalemi, hipokalsemi, hipomagnezemi, bradikardi ve QT aralığını uzatan ilaçların İV uygulanması kolaylaştırmaktadır. Dolayısıyla elektrokardiyografide QRS kompleksinin belirleyici faktörü hH1 iken, QT aralığının belirleyicisi human Ether-a-go-go-Related Gene (hERG) ve KvLQT1/minK'tir. K kanallarını bloke eden ilaçlar QT uzamasına yol açabilirken, Na kanallarını bloke eden ilaçlar QRS kompleksinin uzamasına sebep olabilirler ve bu her iki durum da ventriküler aritmi ile sonuçlanabilir (Drew ve ark. 2010).

5-HT3 reseptör antagonistleri özellikle yüksek kalp hızı veya iskemik/depolarize doku varlığında, K kanallarının inaktivasyonu ile kardiyak Na kanallarını bloke ederler. Setronlar, miyokardial KCNH2 kodlu hERG K kanallarını engelleme yeteneğine sahiptir. hERG kanalları kalbin aksiyon potansiyelinin repolarizasyonunun 3. fazı için gerekli olan I_{Kr} 'ye aracılık ederler (Kuryshv ve ark. 2000). Klinik kullanımda 5-HT3 reseptör antagonistleri uygulanmasında geri dönüşümlü asemptomatik aritmiler ve elektrokardiyografik parametrelerde değişiklikler rapor edilmiştir (Buyukavci ve ark. 2005). Buna ek olarak; çalışmalarla setron grubu bazı ajanların QRS kompleksini genişlettiği, QT ve PR aralığını uzattığı bildirilmiştir (Kuryshv ve ark. 2000).

5.1. Ondansetron

Hesketh ve ark. ondansetron ile yaptıkları çalışmada elektrokardiyografide ondansetronun QRS kompleksini, PR ve QT aralığını uzattığını göstermişlerdir (Hesketh ve ark. 1996). Aynı şekilde ondansetron ve dolasetronu karşılaştıran faz 3 çalışmada her iki ajanın da QRS kompleksini, PR ve QT aralığını uzattığı ortaya konmuştur (Lofters ve ark. 1997). 2005 yılında 85 hastada yapılan çalışmada İV yolla verilen ondansetronun % 21 hastada QTc aralığını anlamlı olarak uzattığı gösterilmiştir

(Charbit ve ark. 2005). Boike ve ark. ondansetronun kardiyovasküler etkisini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, 13 sağlıklı erişkine ondansetron İV yoldan 32 mg, 15 dk süre ile uygulanmış ve QTc'de anlamlı bir uzama gözlenmiştir (Boike ve ark. 1997). Buna rağmen; Benedict ve ark. 30 sağlıklı erkek gönüllüler üzerinde yaptıkları çalışmalarında İV uygulanan 32 mg ondansetronu ve plaseboyu karşılaştırmışlar. Ondansetron alanlarda, plaseboya göre kalp atım hızı azalmış, istatistiksel olarak anlamlı biçimde JT ve QT aralığının arttığı gözlenmiş ancak QTc'de anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (Benedict ve ark. 1996). Bizim çalışmamızda da kalp atım hızının 5. ve 6. konsantrasyonlarda (sırasıyla; 293 ng/mL ve 880 ng/mL) anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu yüksek konsantrasyonlar insandaki terapötik aralığın aritmetik ortalamasının yaklaşık sırasıyla; 30 ve 90 katıdır. Yıkama periyodu sonrasında ise kalp atım hızı normale dönmüştür. Çalışmamızda ondansetronun insanda terapötik aralığa denk gelen 2. konsantrasyonunda (8,8 ng/mL) sol ventrikül gelişen basınç değerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu düşüklük 3., 4., 5., ve 6. dozlarda da sürekli olarak devam etmiştir. Yıkama periyodu sonrasında ise sol ventrikül gelişen basınç değeri artma göstermiş olmasına rağmen yine de anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Ayrıca bizim çalışmamızda, kalbin kasılma gücünün zamana göre değişimini gösteren $+dp/dt_{max}$ parametresinde de yine insanda terapötik aralığa denk gelen 2. konsantrasyonda (8,8 ng/mL) anlamlı olarak düşme olduğu gösterilmiştir. Bu durum supratherapötik dozlarda da devam etmiştir. Yıkama periyodu sonrası kalbin kasılma gücünün zamana göre değişiminde artma gözlenmesine rağmen normale dönmemiştir.

Ondansetron için günümüze kadar istenmeyen kardiyovasküler etkilerinden dolayı vaka bildirimleri de bulunmaktadır. 2003 yılındaki vaka bildiriminde; 47 yaşındaki kadın hastaya POBK'yı önlemek için operasyon öncesi 4 mg ve operasyon sonrası 4 mg İV olacak şekilde ondansetron uygulanmıştır. 2. dozdan sonraki 15 dakika içinde atrial fibrilasyon gözlenmiştir (Kasinath ve ark. 2003). Ayrıca 1997 yılında Baguley ve ark. vaka bildiriminde İV ondansetron uygulanması sonrasında ST segmentinde depresyon, sinus bradikardi ve devamında kardiyak disarritmi rapor edilmiştir (Baguley ve ark. 1997). Yine 2009 yılında POBK'yı önlemek amacıyla 8 yaşındaki hastaya 2 mg İV yolla ondansetron uygulanmasından sonraki 2-3 dakika içinde hastada, ciddi bradikardi ve apne gözlenmiştir. Hatta aynı yıl 60 yaşındaki erkek hastada POBK'yı önlemek amacıyla İV 4 mg ondansetron uygulanması sonrasında, hastanın kalp atım hızı 20/dk'

ya düştüğü rapor edilmiştir (Afonso ve ark. 2009). Son olarak 2011 yılındaki vaka bildiriminde de 43 yaşındaki kadın hastaya POBK'yı önlemek amacıyla İV yolla verilen 4 mg ondansetron uygulanması sonrasında semptomatik sinus bradikardi gözlenmiştir (Moazzam ve ark. 2011). Bu vaka bildirimlerinde olduğu gibi ondansetron uygulanmasına bağlı kalp atım hızındaki düşme, bizim çalışmamızla uyumluluk göstermektedir. Ancak bunlara zıt olarak; 2008 yılındaki vaka bildiriminde 4 mg ondansetronun İM yolla uygulanması sonrasında ölümcül (fatal) ventriküler taşıkardi rapor edilmiştir (Chandrakala ve ark. 2008).

5.2. Granisetron

Pınarlı ve ark. 2006 yılında, 38 onkolojik pediatrik hastada yaptıkları çalışmalarında granisetron İV yolla 10 mcg / kg dozunda 24 saat içinde 4 defa yavaş infüzyon olacak şekilde uygulanmış ve elektrokardiyografik sonuçları değerlendirilmiştir. 90. dakika ve 24. saatteki uygulama sonrasında QRS kompleksinde ve PR aralığında kısalma gözlenmiş ancak 90. dakikadaki ilaç uygulanması sonrasında QTca aralığında uzama tespit edilmiştir (Pınarlı ve ark. 2006).

Büyükavcı ve ark. 2005 yılında, 22 onkolojik pediatrik hastada yaptıkları çalışmalarında granisetron İV yolla 40 mcg / kg dozunda yavaş infüzyon olacak şekilde uygulanmış ve elektrokardiyografik sonuçları değerlendirilmiştir. İlaç uygulanmasının 1. ve 3. saatleri sonrasında kalp atım hızı değerinde anlamlı olarak düşme gözlenmiş ve ayrıca ortalama QT ve QTc dispersiyonu 1. saat sonrasında anlamlı olarak uzun bulunmuştur. Ancak bu parametreler 3. saat ve sonrasında başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (Büyükavcı ve ark. 2005). Ayrıca Çakır ve ark. 16 onkolojik pediatrik hastada yaptıkları çalışmalarında granisetron İV yolla 10 mcg / kg ve 40 mcg / kg dozunda uygulanmıştır. 10 mcg / kg dozunda granisetron verilen hastalarda PR aralığında azalma ve 40 mcg / kg dozu verilen hastalarda kalp atım hızında azalma gözlenmiştir (Çakır ve ark. 2012). Watanabe ve ark. 21 onkolojik hastada yaptıkları çalışmalarında ise granisetron İV yolla 50 mcg / kg dozunda uygulanmış ve sinus bradikardi gözlenmiştir (Watanabe ve ark. 1995). Bizim çalışmamızda da kalp atım hızının 6. konsantrasyonunda (93 ng/mL) anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Bu yüksek konsantrasyon insandaki terapötik aralığın

aritmetik ortalamasının yaklaşık; 30 katıdır. Yıkama periyodu sonrasında ise kalp atım hızı normale dönmüştür. Ayrıca bizim çalışmamızda granisetronun insanda terapötik aralığa denk gelen 3. konsantrasyonunda (3,1 ng/mL) sol ventrikül gelişen basınç değerinin anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu düşüklük 4., 5., ve 6. dozlarda da sürekli olarak devam etmiştir. Yıkama periyodu sonrasında ise sol ventrikül gelişen basınç değeri artma göstermiş ancak yine de başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Bunların yanı sıra, kalbin kasılma gücünün zamana göre değişimini gösteren $+dp/dt_{max}$ parametresinin insanda terapötik aralığa denk gelen 3. konsantrasyonunda (3,1 ng/mL) anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu düşüklük 4., 5., ve 6. dozlarda da sürekli olarak devam etmiştir. Yıkama periyodu sonrasında ise sol ventrikül gelişen basınç değeri artma göstermiş ve başlangıç değerine kıyasla anlamlılık gözlenmemiştir.

5.3. Tropisetron

Günümüzde setron gruplarından, tropisetronun kardiyolojik etkilerinin araştırıldığı çalışmalar oldukça azdır. 2008 yılında Yavaş ve ark., 55 onkolojik hastada yaptıkları çalışmalarında KBBK'yı önlemek amacıyla, tropisetron İV yolla 5 mg / kg dozunda uygulanmış ve elektrokardiyografik sonuçları değerlendirilmiştir. İlaç uygulaması öncesinde ve uygulamadan 30 dk sonrasında elektrokardiyografik kayıtlar alınmıştır. Çalışmalarında başlangıç değerine kıyasla P dalgası süresinde, QTc aralığında, P ve QTc dispersiyonunda anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş ancak kalp atım hızı değerinde başlangıç değerine kıyasla anlamlı olarak azalma olmuştur (Yavaş ve ark. 2008). Bizim çalışmamızda da 5. ve 6. konsantrasyonlarda (sırasıyla; 320 ng/mL, 960 ng/mL) kalp atım hızı değerinin anlamlı olarak azatlığı tespit edilmiştir. Bu yüksek konsantrasyonlar insandaki terapötik aralığın aritmetik ortalamasının yaklaşık sırasıyla; 100 ve 300 katıdır. Yıkama periyodu sonrasında kalp atım hızı değeri artma göstermiştir ancak anlamlı farklılık devam etmiştir. Ancak buna zıt olarak, Mitterschiffthaler G.'nin 2006 yılında yayınladığı vaka bildiriminde 31 yaşındaki kadın hastada POBK'yı önlemek amacıyla İV 5 mg tropisetron uygulamasından 3 dakika sonrasında supraventriküler taşikardi ve ST segmentinde depresyon gözlenmiştir (Mitterschiffthaler ve ark. 2006).

Bunların yanı sıra çeşitli çalışmalarla, tropisetronun immün modülatör ve antiinflatör özelliklerinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur (Fiebich ve ark. 2004). Dolayısıyla tropisetronun kardiyoprotektif özelliğinin olup olmadığı araştırılmıştır. 2012 yılında Alimoradi ve ark. çalışmalarında sıçanlarda doksorubisinden önce tropisetron enjeksiyonu uygulanmış ve doksorubisine bağlı kardiyotoksisitenin önlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmalarında doksorubisin öncesinde tropisetron uygulanan sıçanlarda ölüm oranında, vücut ve kalp ağırlığı kaybında azalma, ayrıca elektrokardiyografi değişimlerde ve kalp kontraktilesinde iyileşme gözlenmiştir. Dolayısıyla, tropisetronun doksorubisine bağlı kardiyotoksisitede güçlü bir kardiyoprotektif etkisi olduğunu ileri sürmüşlerdir (Alimoradi ve ark. 2012).

5.4. Palonosetron

2. jenerasyon 5-HT₃ reseptör antagonisti olan palonosetronla ilgili kardiyotoksiste çalışmaları oldukça azdır. 1. jenerasyon 5-HT₃ reseptör antagonistlerinin taşıdıkları QTc aralığında uzama riskinden dolayı palonosetron için de araştırmalar yapılmıştır. Birçok çalışmada QTc aralığında uzama tespit edilmemiştir (Eisenberg ve ark. 2003; Kovac ve ark. 2008; Candiotti ve ark. 2008; Yang ve Scott 2009; Wallenborn ve Kranke 2010). 2011 yılında, Yavaş ve ark., 76 onkolojik hastada yaptıkları çalışmalarında KBBK'yı önlemek amacıyla, palonosetron İV yolla tek doz 0,25 mg olacak şekilde uygulanmış ve elektrokardiyografik sonuçları değerlendirilmiştir. İlaç uygulaması öncesinde ve uygulamadan 30 dakika sonrasında elektrokardiyografik kayıtlar alınmıştır. Çalışmalarında başlangıç değerine kıyasla sistolik ve diastolik kan basıncında, QT min. değerinde ve kalp atım hızı değerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Yavaş ve ark. 2012). Bunlara rağmen 2010 yılında, Gönüllü ve ark. 50 onkolojik hastada yaptıkları çalışmalarında KBBK'yı önlemek amacıyla, palonosetron İV yolla tek doz 0,25 mg olacak şekilde uygulanmış ve elektrokardiyografik sonuçları değerlendirilmiştir. İlaç uygulaması öncesinde ve uygulamadan 30 dk sonrasında elektrokardiyografik kayıtlar alınmıştır. Çalışmalarında başlangıç değerine kıyasla sistolik ve diastolik kan basıncında, QRS kompleksinde, QT aralığında, QTmax, QTmin ve QTc değerlerinde anlamlılık gözlenmemiştir. Ancak PR aralığında anlamlı olarak uzama ve kalp atım hızı değerinde anlamlı olarak azalma gözlenmiştir (Gönüllü ve ark. 2012). Bizim çalışmamızda da 5. ve 6.

konsantrasyonlarda (sırasıyla; 296 ng/mL, 889 ng/mL) kalp atım hızı değerinin anlamlı olarak azatlığı tespit edilmiştir. Bu yüksek konsantrasyonlar insandaki terapötik aralığın aritmetik ortalamasının yaklaşık sırasıyla; 33 ve 100 katıdır. Yıkama periyodu sonrasında kalp atım hızı değeri artma göstermiştir ancak anlamlı farklılık devam etmiştir. Çalışmamızdaki sol ventrikül gelişen basınç, $+dp/dt_{max}$, $- dp/dt_{max}$ ve ikili çarpan parametrelerinde 3. konsantrasyonda beklenenden fazla düşme gözlenmesinin sebebinin, sistemimizdeki zamana bağlı kirlenme ve partikül birikiminden dolayı olduğunu düşünmekteyiz.

5.5. 5-HT3 reseptör antagonistleri için ortak yorum

5-HT3 reseptör antagonistlerinin kardiyak fonksiyonlar üzerine etkilerini mekanizmal düzeyde şu şekilde açıklayabiliriz; 5-HT3 reseptör antagonistlerinin uygulanması, teorikte kalbin vagusla innervasyonu sonucu kardiyak sorunlarla ilişkili risk taşımaktadır. Bu durum 5-HT3 reseptör antagonistlerinin, 5-HT3'ün pozitif kronotropik etkisini inhibe etmesi sebebiyle olabilir. Pozitif kronotropik etkinin inhibisyonu kalp atım hızının azalmasıyla sonuçlanabilir (Büyükavcı ve ark. 2005). Daha önceki çalışmalarla ondansetron ve granisetronun kardiyak Na kanallarını konsantrasyona bağlı olarak bloke etikleri gösterilmiştir (Kuryshv ve ark. 2000). Bu durum 5-HT3 reseptör antagonistlerinin bazı kardiyak repolarizasyon sorunlarına sebep olabileceğinin göstergesi olabilir.

Serotonin beyin ve kardiyovasküler sistemdeki 5-HT3 reseptörlerini stimüle eder. Ayrıca setronlar, sempatik aktivitedeki değişiklik sebebiyle oluşan bradikardide Bezold–Jarisch refleksinin aktivasyonunu module eder. Bu refleks, kalp ve solunum sistemindeki vagal afferentlerin kimyasal ve mekanik stimülasyonu yoluyla ya da bradikardi ve hipotansiyon sebebiyle ortaya çıkabilir. Bosek ve ark. 5-HT3 reseptör antagonistlerinin Bezold–Jarisch refleksini baskılayabileceklerini ve bu durumun da taşikardiye yol açabileceğini öne sürmüştür (Bosek ve ark. 2000). 5-HT reseptörlerinin blokajı, otonom sinir sistemindeki presinaptik aralıkta bulunan nörotransmitterlerin azalmasına sebep olduğu bulunmuştur (Aviado ve Aviado 2001). Bradikardi ayrıca, 5-HT3 reseptörler aracılığıyla kardiyak stimülasyona sebep olabilir. Bu durum taşikardi ve hipertansiyon oluşturabilir. Saxena ve Villalon çalışmalarında bu kompleks

bradikardi-taşikardi modelinin ayrıca koroner vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyona neden olabileceğini belirtmişlerdir (Saxena ve Villalon 1990; Saxena ve Villalon 1991).

Sonuç

Çalışmamızda kalbin fonksiyonel parametrelerine etkilerini incelemek için uyguladığımız ilaçlardan hiç birinde, hiçbir konsantrasyonda ortalama perfüzyon basıncı değeri, kabul edilebilir sınırın altına düşmemiş ya da üstüne çıkmamıştır. Terapötik aralığa denk gelen konsantrasyonlarda ise sol ventrikül gelişen basınç değeri; ondansetron, granisetron ve palonosetronda, $+dp/dt_{max}$ değeri; ondansetronda, kontraksiyon-zaman eğrisinin altında kalan alan değeri; palonosetronda ve ikili çarpan değeri; yine palonosetronda anlamlı olarak düşüklükler tespit edilmesi deneyimizin önemli bulgularıdır. Tropisetron grubunda ise hiçbir parametre için terapötik aralıkta anlamlılık tespit edilmemiştir. Üstelik tropisetronla terapötik konsantrasyon sınırlarının üstünde ortaya çıkan kardiyak etkilerin tümü, yıkama ile geri dönmüştür. Bu bulgularımıza, tropisetron için bugüne kadar insanlardan elde edilen veriler de paraleldir. Dolayısıyla gerek kendi çalışmamızdaki sonuçlar, gerekse daha önceki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, tropisetronun kardiyak parametrelerini değerlendirdiğimiz ilaçlar içinde en az olumsuz etki oluşturan 5-HT₃ reseptör antagonisti olduğunu ve bu sebeple tropisetronun, KBBK ve POBK' ya karşı kullanılabilecek kalp fonksiyonları açısından güvenli bir antiemetik ilaç olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

Aapro, M. ve Rabaeus, M.R. (2005). The effects of ondansetron and granisetron on electrocardiography in children receiving chemotherapy for acute leukemia. *American Journal of Clinical Oncology*, **28**, 634-635.

Aapro, M.S., Grunberg, S.M., Manikhas, G.M., Olivares, G., Suarez, T., Tjulandin, A. ve ark. (2006). A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology*, **17**, 1441-1449.

Afonso N., Dang A., Namshikar V., Kamat S. ve Rataboli P.V. (2009). Intravenous ondansetron causing severe bradycardia: two cases. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, **12**, 172-173.

Alimoradi, H., Barzegar-Fallah, A., Sanaz, G.H., Asadi M.R.F., Delfan, B., Abbasi, A. ve Dehpour. A.R. (2012). The Cardioprotective Effects of an Antiemetic Drug, Tropisetron, on Cardiomyopathy Related to Doxorubicin. *Cardiovascular Toxicology*, **12**, 318-325.

Alon, E., Buchser, E., Herrera, E., Christiaens, F., De, Pauw, C., Ritter, L. ve ark. (1998). Tropisetron for treating established postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Anesthesia & Analgesia*, **86**, 617-623.

Andrews, P.L.R. (1992). Physiology of nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*, **6**, 2-19.

Aviado, D.M. ve Aviado, G.D. (2001). The Bezold Jarisch reflex. A historical perspective of cardiopulmonary reflexes. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **940**, 48-58.

Baber, N., Palmer, J.L., Frazer, N.M. ve Pritchard, J.F. (1992). Clinical pharmacology of ondansetron in postoperative nausea and vomiting. *European Journal of Anaesthesiology*, **6**, 11-18.

Baguley, W.A., Hay, W.T., Mackie, K.P., Cheney, F.W. ve Cullen, B.F. (1997). Cardiac dysrhythmias associated with the intravenous administration of ondansetron and metoclopramide. *Anesthesia & Analgesia*, **84**, 1380-1381.

Barnes, B.J. ve Hollands, J.M. (2010). Drug-induced arrhythmias. *Critical Care Medicine*, **38**, 188-197.

Basch, E., Prestrud, A.A., Hesketh, P.J., Kris, M.G., Feyer, P.C., Somerfield, M.R. ve ark. (2011). Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, 4189-4198.

Başcı, A.B. (2013) İntakt ve iskemi/reperfüzyon hasarına uğramış izole sıçan kalplerinde antipsikotik ilaçların fonksiyonel parametrelere etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı.

Bell, R.M., Mocanu, M.M. ve Yellon, D.M. (2011). Retrograde heart perfusion: the Langendorff technique of isolated heart perfusion. *The Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **50**, 940-950.

Bellville, J.W. (1961). Postanesthetic nausea and vomiting. *Anesthesiology*, **22**, 773.

Benedict, C.R., Arbogast, R., Martin, L., Patton, L., Morrill, B. ve Hahne, W. (1996). Single-blind study of the effects of intravenous dolasetron mesylate versus ondansetron on electrocardiographic parameters in normal volunteers. *The Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **28**, 53-59.

Beyazıt, Y., Güven, G.S. ve Iskit, B.A. (2005). Uzun QT sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, **36**, 43-48.

Boike, S.C., Ilson, B., Zariffa, N. ve Jorkasky, D.K. (1997). Cardiovascular effects of IV granisetron at two administration rates and of ondansetron in healthy adults. *American Journal of Health-System Pharmacy*, **54**, 1172-1176.

Booji, L., Rachmat, S. ve Bulder, E. (1988). Alizapride in prevention of postoperative nausea and vomiting. *The Netherlands journal of surgery*, **40**, 6-9.

Booker, P.D., Whyte, S.D. ve Ladusans, E.J. (2003). Long QT syndrome and anaesthesia Review. *British Journal of Anaesthesia*, **90**, 349-366.

Bosek, V., Hu, P. ve Robinson, L.A. (2000). Acute myocardial ischemia after administration of ondansetron hydrochloride. *Anesthesiology*, **92**, 885-887.

Brown, H.G. (1963). The applied anatomy of vomiting. *British Journal of Anaesthesia*, **35**, 136.

Burkhalter, A., ve Katzung, B.G. (1998). Drugs with important actions on smooth muscle (Histamine, serotonin, the ergot alkaloids). In: Katzung BG, ed. Basic and Clinical Pharmacology, 7th edition. Connecticut, Stamford: *Appleton&Lange*, 276-279.

Buyukavci, M., Olgun, H. ve Ceviz, N. (2005). The effects of ondansetron and granisetron on electrocardiography in children receiving chemotherapy for acute leukemia. *American Journal of Clinical Oncology*, **28**, 201-204.

Cakir, F.B., Yapar, O., Canpolat, C., Akalin, F. ve Berrak, S.G. (2012). Cardiac effects of granisetron in a prospective crossover randomized dose comparison trial. *Support Care Cancer*, **20**, 2451-2457.

Camu, F., Lauwers, M.H. ve Verbessem, D. (1992). Incidence and etiology of postoperative nausea and vomiting. *European Journal of Anaesthesiology*, **9**, 25-31.

Candiotti, K.A., Kovac, A.L., Melson, T.I., Clerici, G. ve Joo Gan, T. (2008). Palonosetron 04-06 Study G. A randomized, double-blind study to evaluate the efficacy

and safety of three different doses of palonosetron versus placebo for preventing postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, **107**, 445-451.

Chandrakala, R., Vijayashankara, C.N., Kumar, K.K. ve Sarala, N. (2008). Ondansetron induced fatal ventricular tachycardia. *Indian Journal of Pharmacology*, **40**, 186-187.

Charbit, B., Albaladejo, P., Funck-Brentano, C., Legrand, M., Samain, E. ve Marty, J. (2005). Prolongation of QTc interval after postoperative nausea and vomiting treatment by droperidol or ondansetron. *Anesthesiology*, **102**, 1094-1100.

Chevallier, B., Cappelaere, P., Splinter, T., Fabbro, M., Wendling, J.L., Cals, L. ve ark. (1997). A double-blind, multicentre comparison of intravenous dolasetron mesilate and metoclopramide in the prevention of nausea and vomiting in cancer patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Support Care Cancer*, **5**, 22.

Coop, A.J. (2003). Comment: electrocardiographic and cardiovascular effects of the 5-hydroxytryptamine-3 resector antagonists. *Annals of Pharmacotherapy*, **37**, 1918.

Dogan, U., Yavas, G., Tekinalp, M., Yavas, C., Ata, O.Y. ve Ozdemir, K. (2012). Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **16**, 462-468.

Dolgin, M.J., Katz, E.R., Doctors, S.R. ve Siegel, S.E. (1986). Caregivers' perception of medical compliance in adolescents with cancer. *Journal of Adolescent Health Care*, **7**, 22-27.

Donnerer, J. (2003). Antiemetic Therapy. Basel, Switzerland: Karger Publishers.

De Leon, A. (2006). Palonosetron (Aloxi): a second-generation 5-HT(3) receptor antagonist for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*, **19**, 413-416.

Drew, B.J., Ackerman, M.J., Funk, M., Gibler, W.B., Kligfield, P., Menon, V. ve ark. (2010). Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*, **121**, 1047-1060.

Eisenberg, P., Figueroa-Vadillo, J., Zamora, R., Charu, V., Hajdenberg, J., Cartmell, A. ve ark. (2003). Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer*, **98**, 2473-2482.

Elsinga, P.H., Hendrikse, N.H., Bart, J., Vaalburg, W. ve Waarde, A. (2004). PET studies on P-Glycoprotein function in the Blood-Brain Barrier: how it affects uptake and binding of drugs within the CNS. *Current Pharmaceutical Design*, **10**, 1493-1503.

FDA, safety communication (2012): Erişim Tarihi: 13-02-2015 (www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm310190.htm)

Fiebich, B., Akundi, R., Lieb, K., Candelario-Jalil, E., Gmeiner, D., Haus, U. Ve ark. (2004). Antiinflammatory effects of 5-HT₃ receptor antagonists in lipopolysaccharide-stimulated primary human monocytes. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, **33**, 28-32.

Figueredo, E. ve Canosa, L. (1999). Prophylactic ondansetron for postoperative emesis. Meta analysis of its effectiveness in patients with previous history postoperative nausea and vomiting. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **43**, 637-644.

Fleming, S.T., Rastogi, A., Dmitrienko, A. ve Johnson, K.D. (1999). A comprehensive prognostic index to predict survival based on multiple comorbidities: a focus on breast cancer. *Med Care*, **37**, 601-614.

Gan, T.J., Meyer, T., Apfel, C.C., Chung, F., Davis, P.J., Eubanks, S. ve ark. (2003). Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*, **97**, 62-71.

Golembiewski, J. ve Tokumaru, S. (2006). Pharmacological prophylaxis and management of adult postoperative/postdischarge nausea and vomiting. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, **21**, 385-397.

Gonullu, G., Demircan, S., Demirag, M.K., Erdem, D. ve Yucel, I. (2012). Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Support Care Cancer*, **20**, 1435-1439.

Harter, R.L. (2000). Postoperative nausea and vomiting: prevention and therapy. *Current Opinion in Anaesthesiology*, **13**, 469-473.

Heron, J.F., Goedhals, L., Jordaan, J.P., Cunningham, J. ve Cedar, E. (1994). Oral granisetron alone and in combination with dexamethasone a double-blind randomized comparison against high-dose metoclopramide plus dexamethasone in prevention of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. *Annals of Oncology*, **5**, 579-584.

Herrstedt, J. ve Dombernowsky, P. (2007) Anti-emetic therapy in cancer chemotherapy: current status. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, **101**, 143-150.

Hesketh, P., Navari, R., Grote, T., Gralla, R., Hainsworth, J., Kris, M. ve ark. (1996). Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *Journal of Clinical Oncology*, **14**, 2242-2249.

Ho, K.Y. ve Gan, T.J. (2006). Pharmacology, pharmacogenetics, and clinical efficacy of 5- hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *Current Opinion in Anaesthesiology*, **19**, 606-611.

Horn, C.C. (2008). Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important? *Appetite*, **50**, 430-434.

Hsu, E.S. (2010). A review of granisetron, 5-hydroxytryptamine₃ receptor antagonists, and other antiemetics. *American Journal of Therapeutics*, **17**, 476-486.

Jordan, K., Hinke, A., Grothey, A., Voigt, W., Arnold, D., Wolf, H.H. ve ark. (2007). A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Support Care Cancer*, **15**:1023-1033.

Jordan, K., Sippel, C. ve Schmoll, H.J. (2007). Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist*, **12**, 1143-1150.

Jarosinski, P.F. ve Hirschfield, S. (1991). Precipitation of ondansetron in alkaline solutions. *The New England Journal of Medicine*, **325**, 1315-1316.

Kasinath, N.S., Malak, O. ve Tetzlaff, J. (2003). Atrial fibrillation after ondansetron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a case report. *Canadian Journal of Anesthesia*, **50**, 229-231.

Kayaalp, S.O. (2012). *Tıbbi Farmakoloji*. 13. baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık. 1302-1310

Keefe, D.L. (2002). The cardiotoxic potential of the 5-HT₃ receptor antagonist antiemetics: is there cause for concern? *Oncologist*, **7**, 65-72.

Kees, F., Farber, L., ve Bucher, M. (2001). Pharmacokinetics of therapeutic doses of tropisetron in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **52**, 705-707.

Killpatrick, G.J., Jones, B.J. ve Tyers, M.B. (1987). Identification and distribution of 5-HT₃ receptors in rat brain using radioligand binding. *Nature*, **330**, 746-748.

Kovac, A.L., Eberhart, L., Kotarski, J., Clerici, G. ve Apfel, C.A. (2008). Randomized, double-blind study to evaluate the efficacy and safety of three different doses of palonosetron versus placebo in preventing postoperative nausea and vomiting over a 72-hour period. *Anesthesia & Analgesia*, **107**, 439-444.

Krakauer, E.L., Zhu, A.X., Bounds, B.C., Sahani, D., McDonald, K.R., Brachtel, E.F. (2005). Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 6-2005. A 58-year-old man with esophageal cancer and nausea, vomiting, and intractable hiccups. *The New England Journal of Medicine*, **24**, 817-825.

Kreis, M.E. (2006). Postoperative nausea and vomiting. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, **129**, 86-91.

Kris, M.G. ve Pizzo, B. (1997). Chemotherapy-induced nausea and vomiting. In: Cancer Medicine, forth edition. Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR (Eds). *Williams&Wilkins, Baltimore*: 3111-3116

Ku, C.M. ve Ong, B.C. (2003). Postoperative nausea and vomiting: a review of current literature. *Singapore Medical Journal*, **44**, 366-74.

Kuryshv, Y.A., Brown, A.M., Wang, L., Benedict, C.R. ve Rampe, D. (2000). Interactions of the 5-hydroxytryptamine 3 antagonist class of antiemetic drugs with human cardiac ion channels. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **295**, 614-620.

KYTRİL Kısa Ürün Bilgisi: (3mg/3ml İV infüzyon çözeltisi içeren ampul).

Lewis, D.F.V. ve Dickins, M. (2003). Baseline lipophilicity relationships in human cytochromes p450 associated with drug metabolism. *Drug Metabolism Reviews*, **35**, 1-18.

Lindsey, A.M., Larson, P.J., Dodd, M.J., Brecht, M.L. ve Packer, A. (1994). Comorbidity, nutritional intake, social support, weight and functional status over time in order cancer patients receiving radiotherapy. *Cancer Nursing*, **17**, 113-124.

Lipp, A. ve Kaliappan, A. (2007). Focus on quality: Managing pain and PONV in day surgery. *Current Anaesthesia & Critical Care*, **18**, 200-207.

Lofters, W.S., Pater, J.L., Zee, B., Dempsey, E., Walde, D., Moquin, J.P. ve ark. (1997). Phase III double-blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron and an evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, **15**, 2966-2973.

Mitterschiffthaler, G. ve Putz, G. (2006). Supraventricular tachycardia and ST segment depression after intravenous administration of tropisetron. *European Journal of Anaesthesiology*, **23**, 86-87.

Moazzam, M.S., Nasreen, F., Bano, S. ve Amir, S.H. (2011). Symptomatic sinus bradycardia: A rare adverse effect of intravenous ondansetron. *Saudi Journal of Anaesthesia*, **5**, 96-97.

Navari, R.M. (2009). Antiemetic control: toward a new standard of care for emetogenic chemotherapy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **10**, 629-644.

Navari, R.M. ve Koeller, J.M. (2003). Electrocariographic and cardiovascular effects of the 5- hydroxytryptamine 3 receptor antagonists. *Annals of Pharmacotherap*, **37**, 1276-1286.

Neufeld, S.M. ve Newburn-Cook, C.V. (2007). The efficacy of 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of postoperative nausea and vomiting after craniotomy: a meta-analysis. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, **19**, 10-17.

Nielsen, M. ve Olsen, N.V. (2008) Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 system and efficacy of 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists for postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*, **101**, 441-445.

O'Brien, B.J., Rusthoven, J., Rocchi, A., Latreille, J., Fine, S., Vandenberg, T. ve ark. (1993). Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: survey of five Canadian centers. *Canadian Medical Association Journal*, **149**, 296-302.

Palozzo, M.G.A. ve Strunin, L. Anaesthesia and emezis. II. Prevention and management. *Canadian Journal of Anesthesia*, **31**:407-415.

Pinarli, F.G., Elli, M., Dagdemir, A., Baysal, K. ve Acar, S. (2006). Electrocardiographic findings after 5-HT₃ receptor antagonists and chemotherapy in children with cancer. *Pediatric Blood & Cancer*, **47**, 567-571.

Plosker, G.L. ve Benfield, P. (1996). Granisetron. A pharmacoeconomic evaluation of its use in the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharmacoeconomics*, **9**, 357-374.

Portas, C.M., Bjorvatn, B. ve Ursin, R. (2000). Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Progress in Neurobiology*, **60**, 13-35.

Richard, G.R., Derek, A. ve Grant, A. (2008). The function of serotonin within the liver. *Journal of Hepatology*, **48**, 666-675.

Richardson, B.P., Engel, G., Donatsch, P. ve Stadler, P.A. (1985). Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature*, **316**, 126-131.

Rose, J.B. ve Watcha, M.F. (1999). Postoperative nausea and vomiting in pediatric patients. *British Journal of Anaesthesia*, **83**, 104-117.

Rubenstein, E.B., Gralla, R.J., Hainsworth, J.D., Hesketh, P.J., Grote, T.H., Modiano, M.R. ve ark. (1997). Randomized, double blind, dose-response trial across four oral doses of dolasetron for the prevention of acute emesis after moderately emetogenic chemotherapy. Oral Dolasetron Dose-Response Study Group. *Cancer*, **79**, 1216-1224.

Salem, I. I., Ramos Lopez, J. M. ve Galan, A. C. (2001). Analytical Profiles of Drug Substance and Excipients. (Vol. 27). İçinde Brittain, H. G. (Ed.). Ondansetron Hydrochloride. New Jersey, USA: *Academic Press*: 301-338.

Sanger, G.J. ve Andrews, P. (2006). Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Autonomic Neuroscience*, **129**, 3-16.

Saxena, P.R. ve Villalon, C.N. (1990). Cardiovascular effects of serotonin agonists and antagonists. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **15**, 17-34.

Saxena, P.R. ve Villalon, C.N. (1991). 5-Hydroxytryptamin: a chameleon in the heart. *Trends in Pharmacological Sciences*, **12**, 223-227.

Scarantino, C.W., Ornitz, R.D., Hoffman, L.G. ve Anderson, R.F. (1992). Radiation induced emesis: Effects of ondansetron. *Seminars in Oncology*, **19**, 38-43.

Schinkel, A.H., Wagenaar, E., Mol, C.A. ve Van Deemter, L. (1996). P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *Journal of Clinical Investigation*, **97**, 2517-2524.

Scholz, J., Steinfath, M. ve Tonner, P.H. (1999). Postoperative nausea and vomiting. *Current Opinion in Anesthesiology*, **12**, 657-661.

Schwoerer, A.P., Blutner, C., Brandt, S., Binder, S., Siebrands, C.C., Ehmke, H. ve ark. (2007). Molecular interaction of droperidol with human ether-a-go-go-related gene channels: prolongation of action potential duration without inducing early afterdepolarization. *Anesthesiology*, **106**, 967-976.

Sikander, A., Rana, S.V. ve Prasad, K.K. (2009). Role of serotonin in gastrointestinal motility and irritable bowel syndrome. *Clinica Chimica Acta*, **403**, 47-55.

Skrzypiec-Spring, M., Grotthus, B., Szelag, A. ve Schulz, R. (2007). Isolated heart perfusion according to Langendorff-still viable in the new millennium. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **55**, 113-126.

Süzer, Ö. (1994). İzole Sıçan Kalbinde Perfüzyon Aritmileri. *Türk Farmakoloji Derneği Yayınları Ankara*, **6**, 69-72.

Süzer, Ö. (1997). Langendorff İzole Kalp Preparatları ve Kullandığımız Çalışma Modelleri. *Türk Farmakoloji Derneği Yayınları Ankara No*, **14**, 40-47.

Sweetman, S.C. (2002). Martindale: The Complete Drug Reference. (33rd ed.). London: Pharmaceutical Press.

Tramer, M.R. (2001). A rational approach to the control of postoperative nausea and vomiting: evidence from systematic reviews. Part II. Recommendations for prevention and treatment, and research agenda. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **45**, 14-19.

Trigg, M.E. ve Higa, G.M. (2010). Chemotherapy-induced nausea and vomiting: antiemetic trials that impacted clinical practice. *The Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **16**, 233-244.

Turner, S., Mathews, L., Pandharipande, P. ve Thompson, R. (2007). Dolasetron-induced torsades de pointes. *The Journal of Clinical Anesthesia*, **19**, 622.

Veenstra-VanderWeele, J., Anderson, G.M. ve Cook, E.H. (2000). Pharmacogenetics and the serotonin system: initial studies and future directions. *European Journal of Pharmacology*, **27**, 165-181.

VOTRON Kısa Ürün Bilgisi: (250 µg / 5 ml İV Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Flakon).

Wallenborn, J. ve Kranke, P. (2010). Palonosetron hydrochloride in the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*, **2**, 387-299.

Watanabe, H., Hasegawa, A., Shinozaki, T., Arita, S. ve Chigira, M. (1995). Possible cardiac side effects of granisetron, an antiemetic agent, in patients with bone and soft-tissue sarcomas receiving cytotoxic chemotherapy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, **35**, 278-282.

Watcha, M.F. ve White, P.F. (1992). Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. *Anesthesiology*, **77**, 162-184.

Watcha, M.F. (2000). The cost-effective management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology*, **92**, 931-934.

Wilcox, P.M., Fetting, J.H., Nettesheim, K.M. ve Abeloff, M.D. (1982). Anticipatory vomiting in women receiving cyclophosphamide, methotrexate and 5-FU(CMF) adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer treatment reports*, **66**, 1601-1604.

Witchel, H.J. ve Hancox, J.C. (2000). Familial and acquired long qt syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, **27**, 753-766.

Wolf, H. (2000) Preclinical and clinical pharmacology of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Scandinavian journal of rheumatology*, **113**, 37-45.

Wood, J.D. (2001). Enteric nervous system, serotonin, and the irritable bowel syndrome. *Current opinion in gastroenterology*, **17**, 91-97.

Yang, L.P.H. ve Scott, L.J. (2009). Palonosetron: in the prevention of nausea and vomiting. *Drugs*, **69**, 2257-2278.

Yavas, C., Dogan, U., Yavas, G., Araz, M. ve Ata, O.Y. (2012). Acute effect of palonosetron on electrocardiographic parameters in cancer patients: a prospective study. *Supportive Care in Cancer*, **20**, 2343-2347.

Yavas, O., Yazici, M., Eren, O., Boruban, C., Artac, M. ve Genc, M. (2008). The acute effect of tropisetron on ECG parameters in cancer patients. *Supportive Care in Cancer*, **16**, 1011-1015.

Ye, J.-H., Ponnudurai, R. ve Schaefer, R. (2001). Ondansetron: a selective 5-HT₃ receptor antagonist and its applications in CNS-related disorders. *CNS Drug Reviews*, **7**, 199-213.

Yildirim, H., Adanir, T., Atay, A., Katircioglu, K. ve Savaci, S. (2004). The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *European Journal of Anaesthesiology*, **21**, 566-570.

ETİK KURUL KARARI



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU



Sayı: 2013/ 38

28 / 03 / 2013

Sayın: Prof. Dr. Öner SÜZER
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Karar No :2013/38

Başvuru :19.03.2013

Sorumluluğunu üstlendiğiniz, aşağıda çalışma materyali belirtilen **Vet. Hek. Yüksek Lisans Öğrencisi Ceren EYİLETEN**'e ait "İzole Sıçan Kalplerinde, Antiemetik 5-HT3 Reseptör Antagonistlerinin Fonksiyonel ve Elektrokardiyografik Parametrelere Etkileri" isimli projeniz Kurulumuz tarafından incelenmiş ve Etik Kurul ilkelerine uygun bulunmuştur.

Çalışılacak Hayvanın	Türü	Sıçan
	Cinsiyeti	Erkek
	Sayısı	40
Proje Başlangıç/Bitiş Tarihi	15.04.2013/15.09.2013	

Prof. Dr. Alev AKDOĞAN KAYMAZ
İÜ HADYEK Başkanı

Prof. Dr. Mehmet YALTIRIK
İÜ HADYEK Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Pınar YAMANTÜRK ÇELİK
Üye

Prof.Dr.Ufuk ÇAKATAY
Üye

Doç.Dr.Alper OKYAR
Üye

Yard.Doç.Dr Altan ARMUTAK
Üye

Uzm.Vet.Hek.Fatma TEKELİ
Üye

Yard.Doç.Dr..Burak OLGUN
Üye

Avukat Selma DEMİR
Üye

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ceren	Soyadı	Eyileten
Doğ.Yeri	Izmit	Doğ.Tar.	07.08.1987
Uyruğu	TC.	TC Kim No	52441505668
Email	cereneyileten@gmail.com	Tel	05058671433

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. Tıbbi Farmakoloji Anabilimdalı	2015
Lisans	İ.Ü. Veteriner Fakültesi	2012
Lise	Antalya Anadolu Lisesi	2005

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Veteriner Hekim	Pet Corner Veteriner Polikliniği	-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	İyi	İyi	İyi	68	

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
LES Puanı			
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

Özel İlgi Alanları (Hobileri):