



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



Fizyoloji Anabilim Dalı  
Fizyoloji Programı

[Yüksek Lisans Tezi]

**SERTRALİN ENDOTEL HASARLI AORTTA KONTRAKSİYONU ETKİLER Mİ?**

Cahit Burkay EKER  
ORCID: 0000-0001-8168-2426

Danışman  
Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ  
ORCID: 0000-0001-6762-6225

Konya – 2023



## TEŞEKKÜR

Bu tezi yazma aşamasında her zaman bana desteğini sunan, yanımda olmasından güven duyduğum, eğitimim sürecinde bana her koşulda bilgi ve becerilerini sevgi ile anlatan değerli danışman hocam Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ' e saygılarımı sunar ve teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Çalışma süresince her ihtiyaç duyduğumda bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Hatice SOLAK ve Arş. Gör. Dr. Raviye Özen KOCA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve becerilerini her zaman bana aktarmaya çalışan ve eğitimimde her zaman güven duyduğum, beni bilime ve çalışmaya yönelten, her koşulda hiç çekinmeden kapılarını çalmama olanak veren değerli hocalarıma, eğitim hayatım boyunca bana koşulsuz olarak her desteği sunan ve şüphesiz ki bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Cahit Burkay Eker

Nisan 2023

## İÇİNDEKİLER

Teşekkür .....	ii
İçindekiler.....	iii
Tez Onay Sayfası .....	v
Tez Çalışması Orijinallik Raporu.....	vi
Bilimsel Etik Beyannamesi .....	vii
Tablolar Dizini .....	viii
Şekiller Dizini .....	ix
<b>ÖZET.....</b>	<b>X</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1 Giriş ve Amaç .....	1
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>3</b>
2.1 Aort.....	3
2.1.1 Aort anatomisi.....	3
2.1.2 Aorta embriyolojisi .....	5
2.1.3 Aort histolojik yapısı .....	5
2.1.4 Aort fizyolojisi .....	14
2.1.5 Fizyolojik varyantlar .....	14
2.1.6 Aort hastalıkları .....	15
2.2 Kardiyovasküler Hastalıklar .....	16
2.2.1 Kardiyovasküler hastalıklara genel bakış .....	16
2.2.2 Kardiyovasküler hastalıkların genel patofizyolojisi .....	16
2.2.3 Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri .....	18
2.3 Depresyon .....	19
2.3.1 Depresyon .....	19
2.4 Anti-Depresan İlaçlar .....	24
2.4.1 Selektif serotonin geri alım inhibitörleri.....	25
2.4.2 Sertralin.....	35
2.4.3 Sertralin - kardiyovasküler sistem etkileri .....	39
2.5 Nitrik Oksit (NO) Aracılı Vazodilatasyon.....	39
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>41</b>
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>43</b>

<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER .....</b>	<b>53</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>55</b>



## TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **CAHİT BURKAY EKER**'in “*Sertralin Endotel Hasarlı Aortta Kontraksiyonu Etkiler mi?*” başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

KONYA / .../.../20..

Tez Danışmanı	Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ Necmettin Erbakan Üniversitesi/ Meram Tıp Fakültesi/Fizyoloji Anabilim Dalı	İmzası
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Selim KUTLU Necmettin Erbakan Üniversitesi/ Meram Tıp Fakültesi/Fizyoloji Anabilim Dalı	İmzası
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Hatice SOLAK Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi/ Tıp Fakültesi/Fizyoloji Anabilim Dalı	İmzası

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun .../.../20.. tarih ve .....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK  
Enstitü Müdürü

## TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

*Sertralin Endotel Hasarlı Aortta Kontraksiyonu Etkiler mi?* başlıklı tez çalışmamın toplam **51** sayfalık kısmına ilişkin, 04.04.2023 tarihinde tez danışmanım tarafından **Turnitin** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı **%13** olarak belirlenmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Tez kabul sayfası hariç
2. Tez çalışması orijinallik raporu sayfası hariç
3. Bilimsel etik beyannamesi sayfası hariç
4. Önsöz hariç
5. İçindekiler hariç
6. Simgeler ve kısaltmalar hariç
7. Materyal ve metot hariç
8. Kaynaklar hariç
9. Alıntılar dahil
10. 7 kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tez Çalışması Orijinallik Raporu Uygulama Esaslarını inceledim ve tez çalışmamın, bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranının (%30) altında olduğunu ve intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

04.04.2023

İmza  
Cahit Burkay EKER

İmza  
Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

## **BİLİMSEL ETİK BEYANNAMESİ**

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarında bilimsel etiğe ve akademik kurallara özenle riayet edildiğini, tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez hazırlama kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel kurallara uygun olarak atıf yapıldığını ve bu kaynakların kaynaklar listesine eklendiğini beyan ederim.

04.04.2023

Cahit Burkay EKER



## TABLULAR DİZİNİ

<b>Tablo 4.1:</b> Sağlam aorta ait doz bağımlı kasılma gücü .....	43
<b>Tablo 4.2:</b> Sağlam aorta ait ikili sonuçların karşılaştırılması (P-anlamlılık düzeyleri).....	45
<b>Tablo 4.3:</b> Hasarlı aorta ait doz bağımlı kasılma gücü.....	46
<b>Tablo 4.4:</b> Hasarlı aortaya ait ikili sonuçların karşılaştırılması.....	47



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1:</b> Aort Anatomisi (Önden Bakış) (Sobotta Anatomi Atlası'ndan alınmıştır) .....	4
<b>Şekil 2.2:</b> Aorta Embriyolojisi .....	5
<b>Şekil 2.3:</b> Lamellar Ünite .....	6
<b>Şekil 2.4:</b> Aort Duvarı Katmanları.....	7
<b>Şekil 2.5:</b> Aort Duvarının Mikroskopik Görüntüsü .....	7
<b>Şekil 2.6:</b> Kistik Medial Nekroz.....	9
<b>Şekil 2.7:</b> Elastin Fragmantasyonu .....	11
<b>Şekil 2.8:</b> Fibrozis.....	12
<b>Şekil 2.9:</b> Tunica Medyada .....	13
<b>Şekil 2.10:</b> Depresyon ile İlişkili Moleküller .....	21
<b>Şekil 2.11:</b> SSRI'ların Moleküler Yapısı .....	28
<b>Şekil 2.12:</b> Major Depresyonda Moleküler Mekanizma ve SERT .....	30
<b>Şekil 2.13:</b> Anti Depresan İlaçların Farmakokinetik Özellikleri .....	31
<b>Şekil 2.14:</b> Anti Depresan İlaçların Etki Ettiği Reseptör ve Transporterlar .....	32
<b>Şekil 2.15:</b> Anti Depresan İlaçların Önerilen Kullanım Dozları .....	34
<b>Şekil 2.16:</b> Serotonin Reseptörleri ve Presinaptik Nöron .....	36
<b>Şekil 4.1:</b> Sağlam aorta ait ilaç dozları bağımlı kasılma güçleri.....	44
<b>Şekil 4.2:</b> Hasarlı aorta ait ilaç dozları bağımlı kasılma güçleri .....	47
<b>Şekil 4.3:</b> Her iki gruba ait doz bağımlı kasılma durumları.....	48

## ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalı

Yüksek Lisans Tezi

### SERTRALİN, ENDOTEL HASARLI AORTTA KONTRAKSİYONU ETKİLER Mİ?

Cahit Burkay EKER

KONYA-2023

Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü (SSRI) grubu antidepresan ilaçlar kardiyovasküler rahatsızlığı olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak özellikle damar üzerindeki etkileri deneysel bir çalışmada araştırılmamıştır. Bu çalışmada sertralinin (SE) aort kontraksiyonu üzerine etkilerini hem sağlıklı hem de hasarlı sıçan aortu üzerinde araştırmayı amaçladık.

Bu çalışmada 2 grup (n=24) halinde 24 Wistar albino rat kullanıldı. Grup 1; aort- sağlam endotel (n=12), grup 2 aorta- hasarlı endotel (n=12). İnen torasik aort, yetişkin Wistar albino sıçanın servikal dislokasyonundan sonra hızla izole edildi. Aort dokuları temizlendi ve 3-4 mm uzunluğunda halkalar halinde kesildi. Daha sonra halkalar, 37°C'de termoregüle edilmiş ve havalandırılmış (%95 O<sub>2</sub> ve %5 CO<sub>2</sub>) Krebs-Henseleit solüsyonu içeren organ banyolarına yerleştirildi. Aort halkalarının izometrik gerilimindeki değişiklikler, dört kanallı bir kuvvet yer değiştirme transdüseri kullanılarak kaydedildi. Çalışmanın ilk bölümünde sağlam endotel halkaları, ikinci bölümünde ise mekanik olarak hasar görmüş endotel halkaları kullanıldı. Fenilefrin (FE 10<sup>-6</sup>M) uygulandı ve her iki grupta da kasılmalar kaydedildi. Daha sonra grup 1'e kümülatif (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M) Sertralin (50 mg) verildi. Grup 2'de endoteli iğne ile yırtarak aort endotel hasarı oluşturuldu. Asetilkolin (Ach 10<sup>-6</sup>M) uygulanarak endotel hasarı kontrol edildikten sonra hasarlı stripler bir saat süreyle organ banyolarında yıkandı ve ikinci doz FE 10<sup>-6</sup>M verildi, ardından kümülatif olarak Sertralin (50 mg) verildi (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M) 2. gruba ve kasılmaları kaydedildi.

Grup 1'e kümülatif (10<sup>-9</sup>-10<sup>-4</sup> M) sertralin (50 mg) verildikten sonra ilk üç sertralin dozunda (10<sup>-9</sup>, 10<sup>-8</sup>, 10<sup>-7</sup>) spontan kasılmalarda belirgin inhibisyon saptandı. (p<0.05), geri kalan sertralin dozlarında kasılma inhibisyonu devam etti. Sertralin 10<sup>-6-5-4</sup> de 10<sup>-9-8-7</sup> doza göre kasılmalarda belirgin inhibisyon yaptı. Grup 2'de ikinci FE kasılmalarının inhibisyonu sertralin dozlarından sonra da devam etti ancak grup 1'e göre daha az anlamlıydı.

Sertralin, sıçan izole aortunda FE kaynaklı düz kas kontraksiyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Endotel hasarlı aort dokusunda FE kaynaklı düz kas kontraksiyonları daha yavaş inhibe olmuştur. Endotel hasarı sonucunda aortta NO salınımı azalmış ve NO' ya bağlı vazodilatasyon etkinin de azaldığı düşünülmektedir. Sertralinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin daha iyi anlaşılması için ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Aort, Endotel, Sertralin, Kontraksiyon, Vazorelaksasyon

## ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Graduate School of Health Sciences

Department of Physiology

Thesis Master Degree

### DOES SERTRALIN AFFECT CONTRACTION IN THE ENDOTEL DAMAGED AORTA?

Cahit Burkay EKER

KONYA-2023

Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) group antidepressant drugs are widely used in patients with cardiovascular disorders. However, its effects on the veins have not been investigated in an experimental study. In this study, we aimed to investigate the effects of sertraline on aortic contraction in both healthy and damaged rat aorta.

In this study we used 24 Wistar albino rats in 2 groups (n=24). Group 1; aorta- intact endothelium (n=12), group 2 aorta- damaged endothelium (n=12). The descending thoracic aorta was quickly isolated after cervical dislocation of adult Wistar albino rat. Aorta tissues were cleaned and sectioned into 3-4 mm long rings. Then the rings were placed in organ baths containing Krebs–Henseleit solution, which was thermoregulated at 37°C and aerated (95 % O<sub>2</sub> and 5% CO<sub>2</sub>). Changes in isometric tension of aorta rings were recorded using a four channel force displacement transducer. Endothelium intact rings were used in the first part of the study and mechanically damaged endothelial rings were used in the second part. Phenylephrine (PE 10<sup>-6</sup> M) was applied and contractions were recorded in both groups. Then Sertraline (50 mg) was given cumulatively (10<sup>-9</sup> -10<sup>-4</sup> M) to group 1. In group 2 aorta injury was achieved by tearing the endothelium with a needle. After controlling endothelial damage by applying acetylcholine (Ach 10<sup>-6</sup>M), all damaged strips were washed for one hour in organ baths and second dose of phenylephrine (PE 10<sup>-6</sup> M) was administered, then Sertraline (50 mg) was given cumulatively (10<sup>-9</sup> -10<sup>-4</sup> M) to group 2 and contractions were recorded.

After sertraline (50 mg) was given cumulatively (10<sup>-9</sup> -10<sup>-4</sup> M) to group 1, significant inhibition of spontaneous contractions was noticed in the first three doses of sertraline (10<sup>-9</sup>, 10<sup>-8</sup>, 10<sup>-7</sup>) (p<0.05), inhibition of contractions kept on in the rest of the sertraline doses. Sertraline 10<sup>-6</sup> -10<sup>-4</sup> made also significant inhibition in contractions according to 10<sup>-9</sup> -10<sup>-7</sup> doses. In group 2, inhibition of second PE contractions continued after sertraline doses, but it was less significant when compared with group 1.

Sertraline was found to inhibit PE-induced smooth muscle contraction in rat isolated aorta. PE-induced smooth muscle contractions were inhibited more slowly in endothelium damaged aortic tissue. It is thought that as a result of endothelial damage, NO secretion in the aorta decreases and the vasodilation effect due to NO is also reduced. Further studies are needed to better understand the effects of sertraline on the cardiovascular system.

**Keywords:** Aorta, Endothelium, Sertraline, Contraction, Vasorelaxation

# 1. GİRİŞ

## 1.1 Giriş ve Amaç

Trisiklik antidepresanlar (TCA'lar) 40 yılı aşkın süredir depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, terapötik değerlerini potansiyel olarak sınırlayabilecek ciddi kardiyovasküler yan etkiler de ortaya çıkardılar. TCA'ların en sık görülen yan etkisi ortostatik hipotansiyondur. Bu, bozulmuş vazokonstriksiyon ve azalmış miyokard kontraktilitesinden kaynaklanabilir. Yan etki, psikiyatrik tedavi için gerekli terapötik dozlarda ortaya çıkmıştır, bu nedenle yaşlı hastalara veya önceden kalp hastalığı olan hastalara uygulandığında tehlikeli olabilir. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), TCA'lardan önemli ölçüde daha az yan etki nedeniyle depresyon tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar haline gelmiştir. Bununla birlikte, SSRI'ların yan etkilerine yönelik hayvan çalışması geniş çapta yapılmamıştır. Yakın zamana kadar, antidepresan tedavinin kardiyovasküler yan etkileriyle ilgili çalışmaların çoğu klinik raporlar olup, çoğu araştırma TCA'lara odaklanmıştır. TCA'ların izole aortta norepinefrin kaynaklı vazokonstriksiyonu inhibe ettiği bildirilmiştir. Bu etki, kan basıncını korumak için telafi edici mekanizmayı engelleyen  $\alpha$ 1-adrenerjik bloke etme etkisine bağlı olabilir. Ek olarak, birkaç rapor, kalsiyum girişi için bloke edici bir etkiye sahip olduklarını ve depolarizasyona bağlı vazokonstriksiyonu inhibe ettiğini ileri sürmüştür. Çalışmamızın amacı, SSRI grubu ilaç olan Sertralin ilacının endotel hasarlı aorta kontraksiyonunu etkileyip etkilemediğini hayvan çalışmasında ortaya koymaktır.



## 2. GENEL BİLGİLER

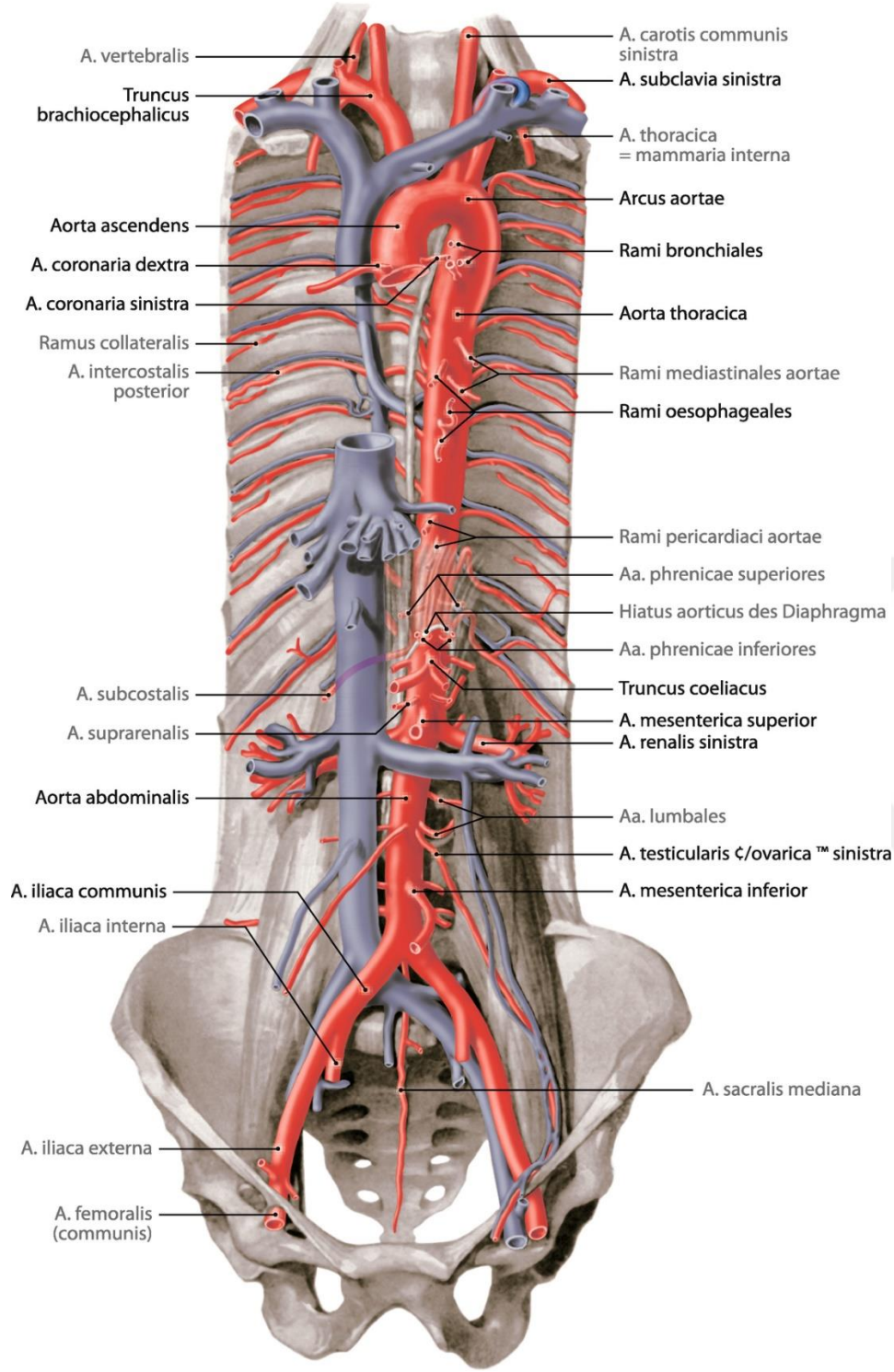
### 2.1 Aort

#### 2.1.1 Aort anatomisi

Aort, vücuttaki ilk ve en büyük arterdir. Kalbin sol ventrikülünden atıldıktan sonra besin açısından zengin kanın sistemik dolaşıma taşınmasından sorumludur. Aort, aort kapağından kan atıldıktan sonra sol ventrikülden besin açısından zengin kan alır. Üç yaprakçıklı tek yönlü bir valf olan aort kapağı, kanın kalpten sistemik sisteme anterograd akışını sürdürmesini sağlar (Komutrattanant 2019). Bu noktadan itibaren aort, T4 vertebra seviyesinin yaklaşık 5 cm yukarısına uzanır ve çıkan aort olarak bilinir. Aort kapağının tepesinde bulunan koroner arterler, aortun ilk dallarıdır (Şekil 2.1) (Collins ve ark. 2014; Loukas ve ark. 2014).

Çıkan aort daha sonra arkaya, sola doğru kıvrılırken, sol akciğerin kökünün üzerinden geçerek ve trakeanın önünden geçerek aort kemerini oluşturur. Aortik arkın üstü yönü, yaygın olarak, T4 omurları ile ikinci sternokostal eklem arasındaki enine kesit olan ve genellikle sternal açı ile sınırlanan Ludwig Düzlemi'nde bulunur. Brakiyosefalik, sol ortak karotis ve sol subklavyen arterlerin tümü aortik arkta ayrılır. Aortik ark, vertebral kolona doğru aşağı ve arkaya doğru kıvrılmaya devam eder. Aortik ark, torasik ve abdominal aortaya bölünebilen inen aorta geçiş yapar. Torasik aort, inen aortun posterior mediastinal boşluk içinde yer alan kısmıdır. Aortun bu kısmı, vertebral kolonun hemen solunda yer alır ve T12 aortik boşluğunda diyaframı geçene ve abdominal aort olarak devam edene kadar toraks boyunca aşağı doğru hareket etmeye devam ederken hafif mediale doğru yol alır (Feller ve ark. 1962; Dagenais ve ark. 2011).

Torasik aort birden fazla dala yol açar. Viseral dallar, perikardiyal, bronşiyal, özofagus ve mediastinal dalları içerir. Perikardiyal dallar, perikardın arka yüzeyine giden küçük damarlardır. Tipik olarak iki adet olan sol bronşiyal arterler de torasik aorttan çıkar. Bu arterler bronşiyal hava yollarını, akciğerlerin areolar dokusunu ve özofagusu besler. Özofagus arterleri, aortun ön kısmından çıkar ve altta, diğer birkaç arterle anastomoz yaparak özofagusa doğru ilerler. Torasik aortun mediastinal dalları, posterior mediastende bulunan lenf bezlerini ve areolar dokuyu beslemeye devam eder. Parietal dallar, interkostal, subkostal ve superior frenik dalları içerir. Aortun arka kısmından çıkan toplam dokuz çift interkostal arter vardır. Superior frenik arterler ayrıca torasik aortadan çıkar, daha sonra perikardiyofrenik ve muskulofrenik arterlerle anastomoz yapar. Torasik aortun en alt dallanan arterleri, daha sonra bir posterior dal verecek olan subkostal arterlerdir (Peidro ve ark. 2018).



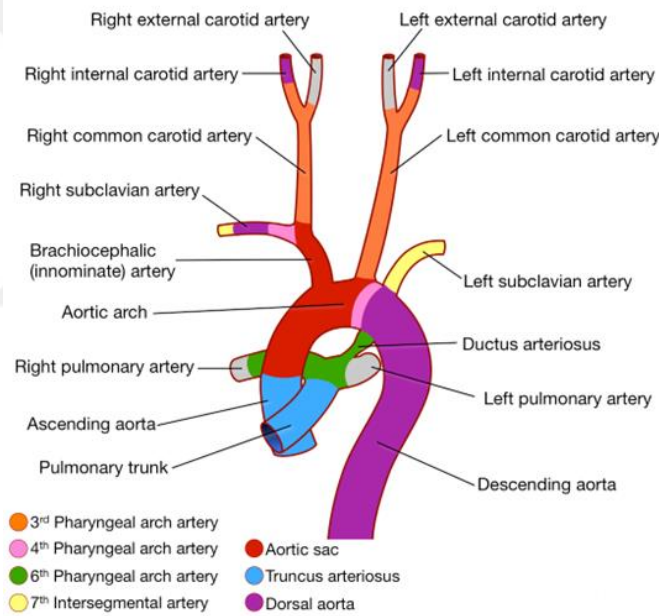
**Şekil 2.1:** Aort Anatomisi (Önden Bakış) (Sobotta Anatomi Atlası'ndan alınmıştır)

Abdominal aort beş ana dala ayrılır: çölyak trunkus, superior mezenterik arter, sol ve sağ renal arterler ve inferior mezenterik arter. Çölyak trunkus esas olarak ön bağırsak organlarını beslerken, süperior ve inferior mezenterik arterler sırasıyla orta ve son bağırsak organlarını besler. Abdominal aortun diğer önemli dalları, inferior frenik, orta böbrek üstü, gonadal, lomber ve medyan sakral arterleri içerir. Superior suprarenal arterlerin inferior frenik

arterlerden, inferior suprarenal arterlerin ise renal arterlerden çıktığını not etmek önemlidir (Feller ve ark. 1962).

### 2.1.2 Aorta embriyolojisi

Aort, endokardiyal tüp ile eş zamanlı olarak üçüncü gebelik haftasında gelişir. Bu erken gelişim evresi sırasında, ilkel aort, birinci aortik ark boyunca sürekli olan dorsal ve ventral segmentleri gösterir. İlk aortik ark, sonraki gelişim aşamasında kaybolacaktır. İlkel aortun ventral bölümleri birleşecek ve aort kesesini oluşturacak, dorsal bölümler birleşecek ve orta hat inen aortu oluşturacaktır. Ventral ve dorsal aort arasında altı çift aortik ark gelişecektir ve bunlar brankial ark arterleri olarak bilinir. Aort gelişiminin sonuna doğru, sağ dorsal aort kökünün sağ duktus arteriosus ile birlikte gerilemesi, fizyolojik olarak normal sol aort arkının oluşumuna neden olacaktır (Kau ve ark. 2007).



Şekil 2.2: Aorta Embriyolojisi (Kau 2007'den alınmıştır)

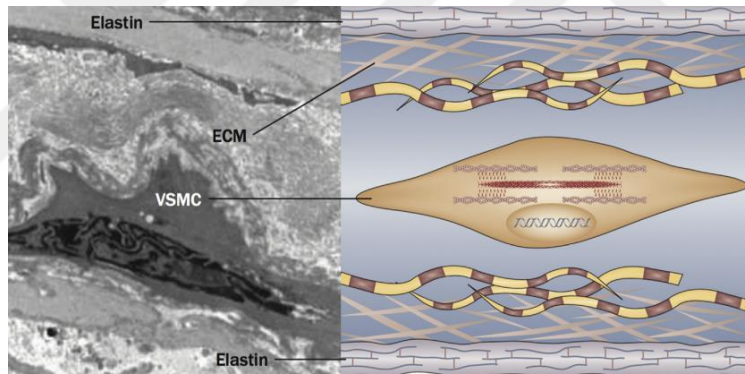
### 2.1.3 Aort histolojik yapısı

Aort, yapısal olarak elastik bir arter olarak sınıflandırılır ve işlevsel olarak bir dağıtıcı veya iletken arter olarak sınıflandırılır. Aort duvarı üç katmandan oluşur: intima, medya ve adventisya (Standring ve ark. 2016).

**Tunika İntima:** Bazal membran ve subendotelyal bağ dokusu üzerine oturan basit yassı epitel, endotelden oluşan en içteki, en dar tabakadır. Endotel, poligonal, yassı ve uzun endotel hücrelerinden oluşan soliter bir tabakadan oluşur ve önemli fizyolojik süreçlerde yer alır. Bazal

membran, üstteki endoteli sınırlayan bazal lamina ve alttaki bağ dokusu ile karışan retiküler laminadan oluşur. Gevşek bağ dokusunun subendotelyal tabakası, kollajen lifleri, fibroblastlar, elastik lifler ve miyointimal hücreler olarak adlandırılan düz kas hücrelerine benzeyen hücreler içerir. İlerleyen yaşla birlikte, miyointimal hücrelerde artan miktarlarda lipid birikir ve sonunda ateroskleroz gelişimine yol açar (Mescher ve ark. 2016).

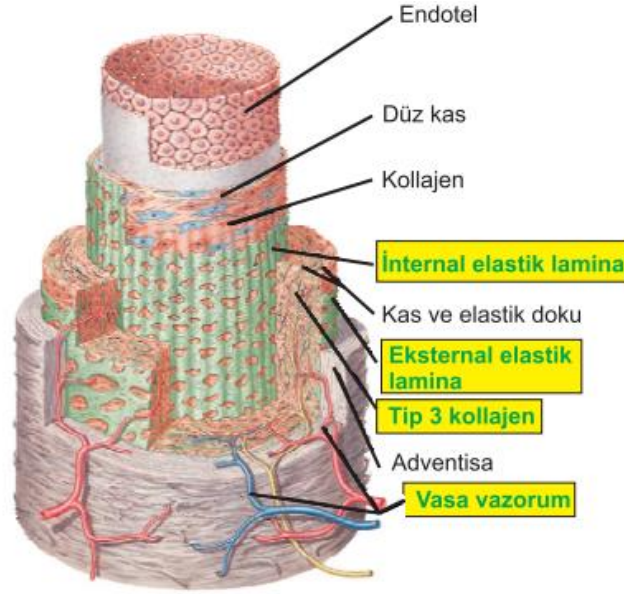
**Tunica Media:** Bu, aort duvarının en kalın ve en belirgin orta tabakasıdır. Aortta, özellikle torasik segmentte, düz kas hücrelerine göre bol miktarda elastik materyal içerir, bu nedenle elastik arter olarak sınıflandırılır. Elastin, kollajen, düz kas hücreleri ve temel maddeden oluşan katmanlı bir yapıya sahiptir. Ortamdaki elastik lifler, elastik lamellere yol açacak şekilde bir araya gelir. Bu pencereci elastik lameller eş merkezli katmanlar halinde düzenlenir. Ortamın bu yapısal bileşenleri, aortik ortamın bir "lamellar birimi", bir düz kas hücrelerini, kollajen liflerini, ince elastik lifleri ve hücre dışı matris bileşenlerini çevreleyen iki paralel elastik lamelden oluşan bir yapı olarak tanımlanabilecek şekilde düzenli olarak konumlanır (şekil 2.3) (El-Hamamsy ve ark. 2009).



**Şekil 2.3:** Lamellar Ünite (VSCM: Vascular Smooth Muscle Cell, ECM: Extracellular Matrix)

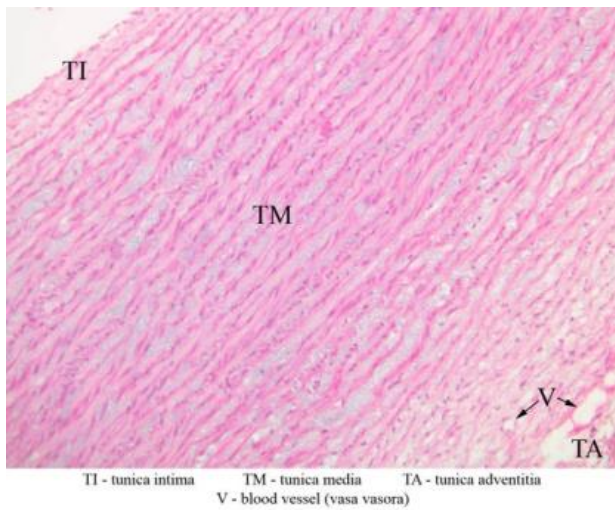
(El-Hamamsy, 2009.)

Torasik aortik medya yaklaşık 53-78 lameller ünite içerir, buna karşın abdominal aortik medya yaklaşık 28 lameller ünite içerir. Çok sayıda elastik lamel, aortun sistol sırasında sol ventrikül tarafından dışarı itilen kanı alması ve diyastol sırasında geri tepmesi ve geri tepmesi için aortun (adventisyadaki kollajen tarafından verilen gerilme kuvveti sayesinde uygulanan fizyolojik sınırlar dahilinde) gerilmesine ve genişlemesine izin verir. Böylece aort, sol ventrikül ile iş birliği yaparak ve arter basıncını koruyarak, sabitleyerek ve düzelterek atım hacmini yakalama serüvenine girer (şekil 2.4) (Dingemas ve ark. 2000).



**Şekil 2.4: Aort Duvarı Katmanları** (El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. Nat Rev Cardiol 2009;6:771–86.)

**Tunica Adventisya:** Bu tabaka, aort duvarının en dış tabakasıdır ve başta kollajen olmak üzere gevşek bağ dokusundan oluşur. Aort duvarına oksijen ve besin sağlayan küçük arterler olan vasa vasorum, lenfatikler ve nervi vasorumları içerir, çünkü lümeden difüzyon, aort duvarı kalın olması nedeniyle metabolik ihtiyaçları karşılamak için yetersizdir. Vasa vasorum, torasik aortun tunika mediasının dış kısmında da bulunur, ancak abdominal aort medyasında yoktur (şekil 2.5) (Wolinsky ve ark. 1970).



**Şekil 2.5: Aort Duvarının Mikroskopik Görüntüsü** (El-Hamamsy I, 2009.)

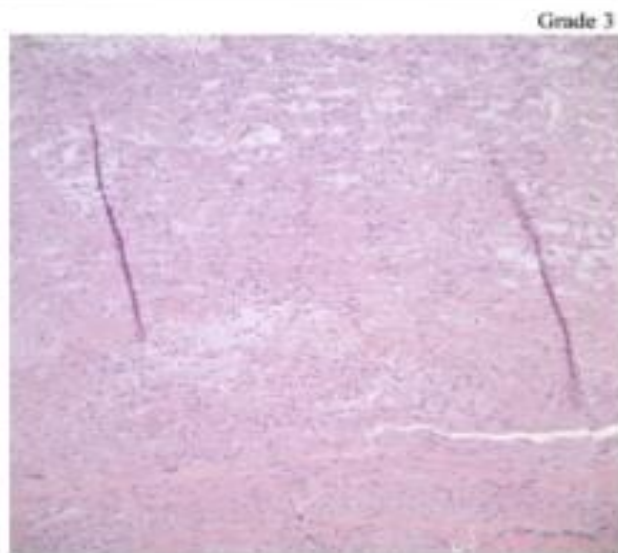
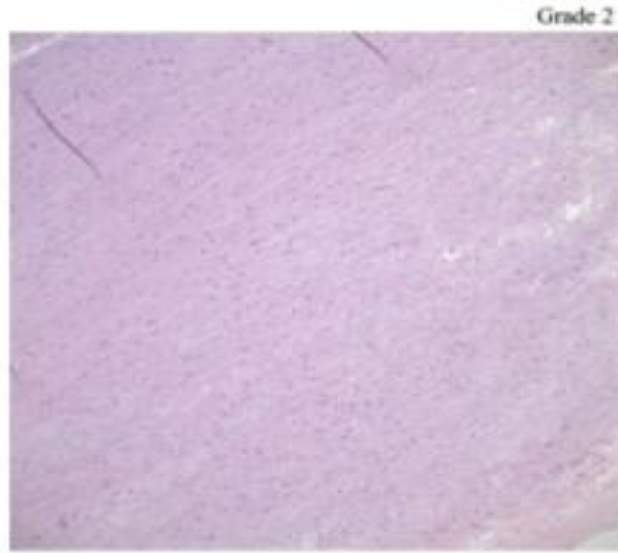
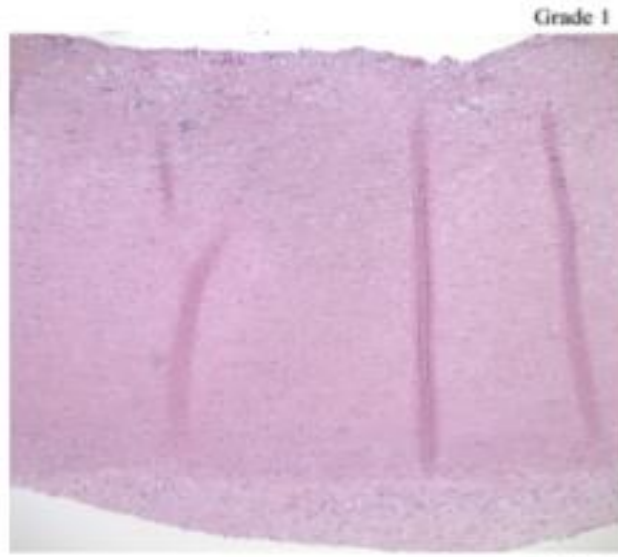
Anevrizma oluşumunun ve diseksiyon oluşumunun temelinde aort duvarı dejenerasyonu yatmaktadır. Her iki durumda da gözlenen histopatolojik değişiklikler öncelikle aort medyasını, özellikle aort duvarının temel yapısal ve fonksiyonel birimi olan lameller birimi etkiler. Bu değişiklikler kistik medial nekroz, elastin fragmentasyonu, fibroz ve medionekrozu içerir. Bu özelliklerin her biri için derecelendirme sistemi Schlatmann ve Becker tarafından tanımlanmıştır (Schlatmann ve ark. 1977).

***Kistik Medial Nekroz:*** Bu terim, kistik medial dejenerasyon terimi ile birbirinin yerine kullanılır. Tunika mediada amorf ve aselüler bazofilik maddenin birikmesini ifade eder. Bu materyalin bir araya toplanması, aortik medyanın lamellar mimarisini bozar ve içinde kist benzeri boşluklar oluşturur (bunlar, belirgin bir şekilde yer kaplayan gerçek kistler değildir). Popüler terminolojinin aksine nekroz genellikle eşlik eden bir özellik değildir (Şekil 2.6) (Mitchell ve ark. 2015).

*Grade 1:* Tek lameller birim içinde mevcut olan kistler

*Grade 2:* Tek lameller birim içinde birden fazla kist olması veya ömevcut tek kistin boyutunda artış olması.

*Grade 3:* Birden fazla lameller birime yayılan büyük kistler



**Şekil 2.6:** Kistik Medial Nekroz (*H&E boyaması*) (El-Hamamsy I, 2009.)

**Elastin Fragmentasyonu:** Bu, aort tunica media tabakasında elastik liflerin kaybolması ve parçalanmasıdır. Düzenli ve katmanlar halinde dizilmiş olan modelin bozulduğunu göstermektedir (şekil 2.7) (Schlatmann ve ark. 1977).

**Grade 1:** Bir mikroskobik alanda (200x büyütme) beşten az elastin parçalanma odağının varlığı, her odak iki ila dört bitişik elastik lamelden oluşur. Düz kas hücrelerinin oryantasyonu korunur.

**Grade 2:** Soliter bir mikroskobik alanda (200x büyütme) elastin fragmentasyonlu beş veya daha fazla odak varlığı, her odak iki ila dört bitişik elastik lamelden oluşur. Düz kas hücrelerinin oryantasyonu korunur.

**Grade 3:** Her bir mikroskobik alandaki odak sayısına bakılmaksızın, beş veya daha fazla bitişik elastik lamelde elastin parçalanmalı odakların varlığı. Düz kas hücrelerinin oryantasyonu bozular (Schlatman ve ark. 1977; Mitchell ve ark. 2015).

**Fibrozis:** Bu, düz kas hücrelerinin yerini alabilen ve lameller birimlerin paralel düzenini bozabilen aortik ortam içinde artan kollajen birikimini ifade eder (şekil 2.8). (Schlatmann ve ark. 1977).

**Grade 1:** Tunica medyanın toplam genişliğinin üçte birinden daha az bir alanda kollajen miktarında artış.

**Grade 2:** Tunica medyanın toplam genişliğinin üçte biri ile üçte ikisi arasındaki bir alanda kollajen miktarında artış.

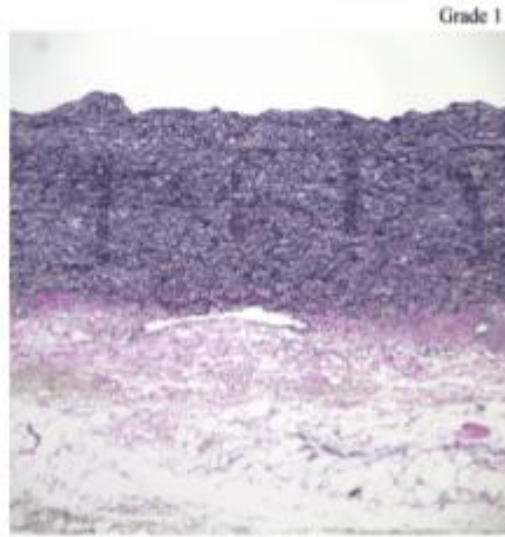
**Grade 3:** Tunica medyanın toplam genişliğinin üçte ikisinden daha büyük bir alanda kollajen miktarında artış.

**Medionekroz:** Tunika medyadaki düz kas hücre çekirdeklerinin fokal kaybı olarak tanımlanır (şekil 2.9) (Schlatmann ve ark. 1977).

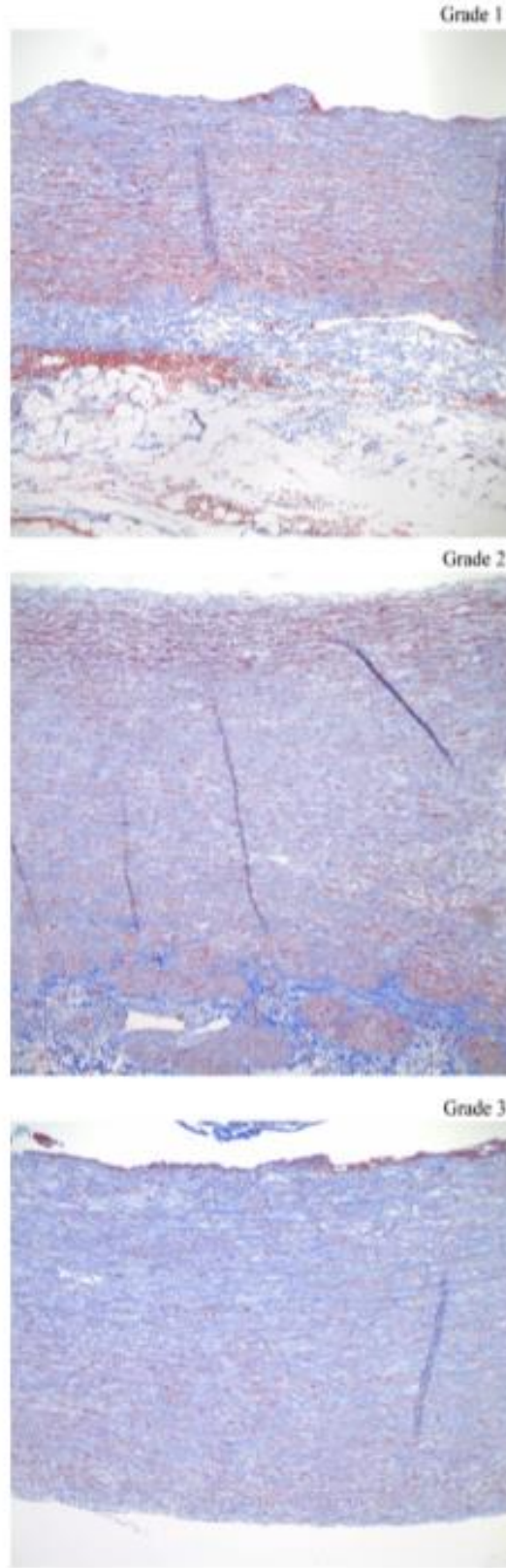
**Grade 1:** Tunica medyanın toplam genişliğinin üçte birinden daha az bir alanda düz kas hücre çekirdeklerinin odak kaybı.

**Grade 2:** Tunica medyanın toplam genişliğinin üçte biri ile üçte ikisi arasındaki bir alanda düz kas hücre çekirdeklerinin odak kaybı.

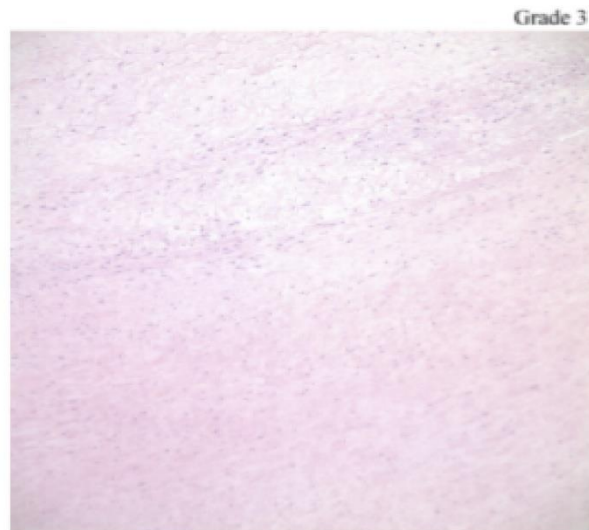
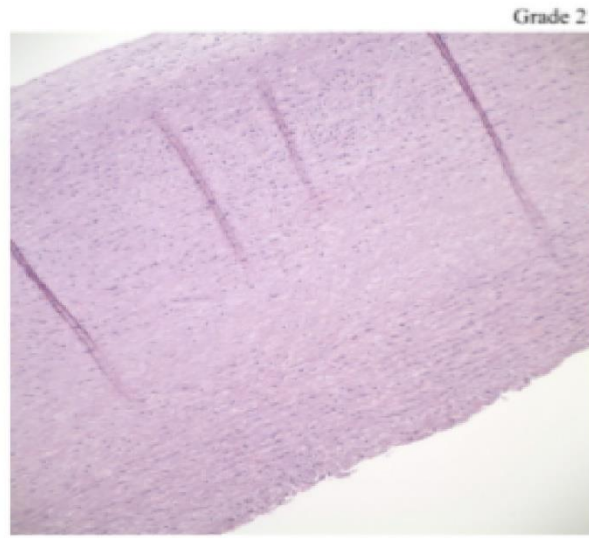
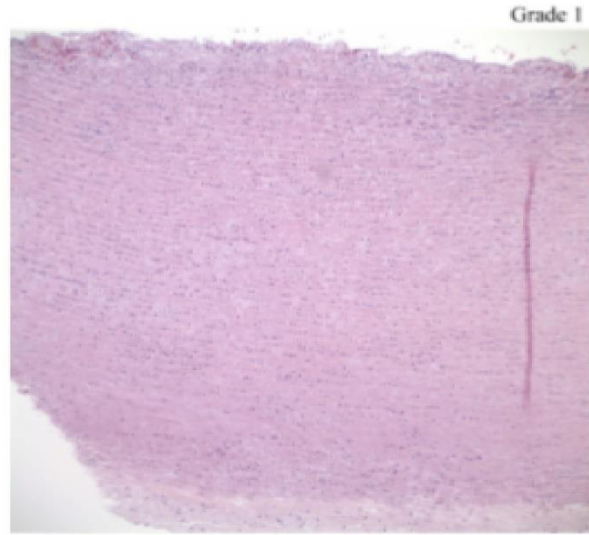
**Grade 3:** Tunica medyanın toplam genişliğinin üçte ikisinden daha büyük bir alanda düz kas hücre çekirdeklerinin odak kaybı.



**Şekil 2.7:** Elastin Fragmentasyonu (*Elastin-Verhoef-van Greson Boyası*) (El-Hamamsy I, 2009.)



**Şekil 2.8:** Fibrozis (*Trichrome Boyası*) (El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. Nat Rev Cardiol 2009;6:771–86.)



**Şekil 2.9:** Tunica Medyada Medionekroz (El-Hamamsy I, 2009.)

#### 2.1.4 Aort fizyolojisi

Aort, doğrudan kalbe bağlı proksimal arterdir ve hem kanal hem de elastik oda görevi görür. İkinci rolünde, aortun esnekliği, kalbin pulsatil akışını periferik damarlarda neredeyse sabit akışa dönüştürmede oldukça önemlidir. Stephen Hales 1733 yılında yayınladığı çalışmasında, aortun, atım hacminin büyük bir bölümünü barındırmak için genişlediğine dair gözlemlerini bildirdi. Hales, aortun, kalbin kasılması sırasında kanla genişleyen ve kalp yeniden dolarken elastik geri tepme ile periferik direnç yoluyla kanı boşaltan elastik bir rezervuar görevi gördüğünü düşündü. Onun açıklaması, aortun kalbin pulsatil akışını kan damarlarındaki pürüzsüz akışa dönüştürmedeki yumuşatıcı etkisini açıklar. Bir pompanın pulsatil su akışını yumuşatan bir el pompalı itfaiye aracıyla bir benzetme yapıldı. 1899'da Otto Frank, iyi bilinen Windkessel teorisini formüle etmek için bu benzetmeyi kullandı (Kassab ve ark. 2006).

#### 2.1.5 Fizyolojik varyantlar

Aort, gelişimin 21. gününde endokardiyal tüp ile birlikte oluştuğundan, gebelikte büyümesi sırasında yapıda değişiklikler meydana gelebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), aortik arkın görüntülenmesi için şu anda kabul edilen altın standarttır. Aortun değerlendirilmesi için kullanılacak ve aort patolojisini doğru bir şekilde değerlendirme yeteneği sağlayan diğer görüntüleme yöntemleri arasında transtorasik ekokardiyografi (TTE), bilgisayarlı tomografi (BT), göğüs radyografileri (CXR), transözofageal ekokardiyografi (TOE) ve anjiyografi yer alır (Weinberg ve ark. 2006).

**Aort koarktasyonu**, doğuştan kalp hastalığının (KKH) nispeten yaygın bir nedenidir. Bu özel anatomik varyasyon, tüm KKH vakalarının yüzde 5-7'sini oluşturur. Aort koarktasyonu, kan akışının azalmasına neden olan aort daralmasının olduğu bir anormalliktir. Semptomların ortaya çıkması ve tanıya kadar geçen süre, daralmanın şiddetine göre hastadan hastaya değişebilir. Tıkanmanın şiddeti, teşhis edilmesi genellikle daha uzun süren daha hafif bir daralmadan, genellikle erken bebeklik döneminde teşhis edilecek olan daha şiddetli tıkanıklıklara kadar değişebilir (Fox ve ark. 2019).

**Asendan aortun hipoplazisi**, kan akışının azalmasına neden olur ve tipik olarak hipoplastik sol kalp sendromu (HSKS) ile birlikte ortaya çıkar. HSKS şiddetlidir ve tedavi edilmezse ölümle sonuçlanabilir (Fox ve ark. 2019).

**Patent duktus arteriozus**, meydana gelebilecek başka bir potansiyel patolojik varyasyondur. Duktus arteriozusun doğumdan sonra kapanmaması sonucu ortaya çıkar. Duktus

arteriozus, intrauterin gelişim sırasında aort ve pulmoner arter arasındaki kan akışına izin verir ve tipik olarak doğumdan sonraki birkaç gün içinde kapanır (Fox ve ark. 2019).

***Kesintiye uğramış bir aort arkı*** da aortta meydana gelebilecek patolojik bir varyasyondur. Bu anormallikte, aortun bir kısmı eksiktir, bu da kan akışının kesilmesine neden olur ve bu nedenle önemli bir endişe kaynağıdır. Bu özel varyant, yüksek ölüm oranları ile ilişkilidir (Tchervenkov ve ark. 2005).

***Pulmoner sekestrasyon***, akciğer dokusunun bir bölümünün kan beslemesini aort veya dallarından birinden kaynaklanan sistemik bir arter gibi anormal bir kaynaktan aldığı aortta oluşabilen nadir bir anomalidir (Weinberg ve ark. 2006).

***Aortik duktus divertikülü***, torasik aorttan dışarı çıkan bir aort varyasyonudur. Bu durum bireylerin yaklaşık %9'unda görülür ve akut yaralanma ile karıştırılabilir. Duktus divertikülü en sık sol subklavyen arter çıkış noktasının distalinde aortik istmusta görülür. Bu varyant aort istmusunun psödoanevrizmasına benzeyebilir ve bu nedenle ikisi arasındaki ayırım özellikle önemlidir (Weinberg ve ark. 2006).

#### **2.1.6 Aort hastalıkları**

Aort, aort anevrizmaları, diseksiyon, koarktasyon, aortit ve aterosklerotik hastalık dahil olmak üzere belirli patolojilerle bilinir (Ernst ve ark. 1993). Asendan aort anevrizmaları ve diseksiyonları cerrahi tedaviyi içerir (Ernst ve ark. 1993). İnen torasik ve abdominal anevrizmalar, damar taban çapının %50'sinden daha büyük bir boyuta ulaşana kadar medikal tedavi uygulanır. Ve bu noktada stent veya greftlerin cerrahi olarak yerleştirilmesi gerekir. Sigara, hipertansiyon ve hiperlipidemi güçlü risk faktörleridir (Ernst ve ark. 1993).

Aort koarktasyonu genellikle yaşamın ilk birkaç yılında teşhis edilir. Kan basıncı genellikle üst ekstremitelerde alt ekstremitelere göre daha yüksektir. Şiddetli vakalar alt ekstremitelerde siyanozuna yol açabilir. İnterkostal arterler yoluyla kollateral akış, karına ve distal ekstremitelere besin açısından zengin kan sağlar. Bu durum genellikle cerrahi olarak tedavi edilir (Gonzales ve ark. 2018).

Aortit, sifiliz gibi enfeksiyöz bir etiolojiden veya arterit gibi otoimmün bir kökenden kaynaklanabilir (Bossone ve ark. 2016). Sebebe bağlı olarak aort genişleyebilir veya daralabilir. Aterosklerotik hastalık, periferik arter hastalığına yol açabilir ve bireyleri diseksiyon veya anevrizmaya yatkın hale getirebilir. Bununla birlikte, plaklar lümen yarıçapını basitçe azaltarak distal iskemiye yol açabilir. Leriche sendromu veya aortoiliak tıkalı hastalık, distal

abdominal aort ve iliak arterleri etkileyen önemli bir aterosklerotik hastalıktır (Wooten ve ark. 2014).

## **2.2 Kardiyovasküler Hastalıklar**

Kardiyovasküler hastalıklar, özellikle yaşlılarda, çoğunlukla bu hasta grubunun sıklıkla birden fazla komorbiditeye sahip olması nedeniyle halk sağlığı sistemleri üzerinde önemli bir yük oluşturmaktadır. Yaşamları boyunca biriken kardiyovasküler risk faktörleri, yaşlı bir yetişkinin sağlık durumu üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir. Değiştirilebilir ve değiştirilemez kardiyovasküler risk faktörleri çok çeşitlidir ve sıklıkla yaşlıların metabolik komorbiditeleri, özellikle obezite ve Diabetes Mellitus ile yakın ilişki içindedir (Galiuto ve ark. 2017).

### **2.2.1 Kardiyovasküler hastalıklara genel bakış**

Kardiyovasküler hastalık şu anda küresel mortalite ve morbidite açısından ilk sırada yer almaktadır (Galiuto ve ark. 2017). Yaşlı insanlar kardiyovasküler hastalıklara daha yatkındır, çünkü yaş kardiyovasküler sistemin işlevselliğini bozmada önemli bir rol oynar, bu nedenle bu hastalıkların prevalansı yaşla birlikte artar (Seco ve ark. 2014). Amerikan Kalp Derneği'nin Kalp Hastalığı ve İnme İstatistikleri 2019 güncellemesinde, 40 ila 60 yaş arasındaki hastalarda kardiyovasküler hastalık insidansı ortalama %35-40, 60 ila 80 yaş arasındaki hastalarda ise ortalama %75-78 idi. 80 yaş üzerindeki hastalarda ise insidans %85'i aşmıştır (Benjamin ve ark. 2019). Literatürde ayrıca, büyük olasılıkla cinsiyet hormonlarının etkisi ve kadınlarda metabolik sendrom prevalansının artması nedeniyle kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilgili olarak cinsiyetler arasında önemli bir fark bildirilmektedir (Benjamin ve ark. 2019).

### **2.2.2 Kardiyovasküler hastalıkların genel patofizyolojisi**

İleri yaş, sistolik ve diyastolik disfonksiyonlar gibi çok sayıda kardiyak fonksiyon değişikliği ve ayrıca farklı aritmi tipleri ile ortaya çıkan kalbin elektriksel aktivitesi ile ilgili disfonksiyonları ifade eder (Steamen ve ark. 2019). Zamanla, işlevsellikteki bu değişiklikler ve elektriksel kardiyak anormallikler, yaşlı popülasyonda kardiyovasküler hastalık insidansında bir artışa yol açar (Steamen ve ark. 2019).

Kardiyovasküler patolojileri olan yaşlı insan sayısının yüksek olması, yaşlanma süreciyle birlikte meydana gelen değişikliklerden etkilenir. Bunların en sık görülenleri arasında, diyabetik ve obez kişilerde yüksek serbest oksijen radikal üretimi (SOR), artmış oksidatif stres, kronik inflamasyon, apoptotik süreçler, miyokardiyal dejenerasyon ve insülin direnci sayılabilir

(Meschiari 2017). Reaktif oksijen türlerinin seviyesi yaşla birlikte artar ve bu artış, kronik sistemik inflamasyon durumunun kalıcılığını tetikler (Meschiari ve ark. 2017).

Yağ dokusu yüzdesi yüksek olan yaşlı hastalarda, normal vücut kitle indeksi (VKI) olan yaşlı kişilere göre önemli ölçüde daha fazla kronik sistemik inflamasyon vardır. Bunun açıklaması, yağ dokusunun bir dizi sitokin (TNF- $\alpha$ , IL-6) salgılama yeteneği olabilir; bunlar, resistin gibi, kronik inflamasyon ve insülin direncine neden olan araçlardır (Meschiari ve ark. 2017). Ayrıca metabolik sendromlu obez hastalarda düşük düzeyde adiponektin ve leptin direnci gözlemlendi. Adipositler tarafından sentezlenen bir peptid olan adiponektin, trombosit agregasyonunu azaltır ve anti-inflamatuar ve insülin duyarlılaştırıcı özelliklere sahiptir; Leptin, açlığın engellenmesinde rol oynayan ve böylece vücudun enerji dengesini düzenleyen bir hormondur. Bu değişiklikler yağ, karaciğer ve kas dokusu üzerinde etki ile artan insülin direncine yol açar ve bu durumda insülinin antilipolitik etkisi belirgin derecede azalır, bu da serbest yağ asitlerinin üretiminde ve bunların kan dolaşımına salgılanmasında artışa yol açar. Buna karşılık, yüksek konsantrasyonlarda serbest yağ asitleri, kronik inflamasyon durumunu beslemeye devam etmektedir (Zhou ve ark. 2021)

Sitokinler gibi proinflamatuvar faktörlerin artmış üretimi, esas olarak kardiyomyosit hücresel düzeyde hücre dışı matris (ECM) yeniden düzenlenmesi nedeniyle zamanla kardiyak remodelinge yol açacaktır. Kardiyak remodeling, metalloproteinaz ve matris metalloproteinazın doku inhibitörünün ekspresyonundaki değişikliklere ikincil olarak, kolajen liflerinin kardiyak birikimi yoluyla meydana gelir. Metalloproteinazlar, aktive edildiklerinde ECM'yi yok eden proteolitik enzimlerdir; bu nedenle, artırılmış bir metalloproteinaz ekspresyonu seviyesi, matrisin ciddi bir şekilde bozulmasına neden olacaktır. Kalpte kollajen liflerinin birikmesi, kalp kasının hipertrofisine ve nihayetinde kardiyak fibrozise neden olur (Meschiari ve ark. 2017). Bursenti ve arkadaşları, yaşlı hastalarda karşılaşılan ECM reorganizasyonuna sekonder gelişen fibrozis ve kardiyak hipertrofinin esas olarak atriyumda meydana geldiğini ve bu olayların atriyal fibrilasyonun ortaya çıkmasından sorumlu olduğunu göstermiştir (Burstein ve ark. 2009).

Normal kardiyak metabolizma, yeterli mitokondriyal ATP üretimine bağlıdır; yaşlılarda, artan oksidatif strese sekonder aşırı SOR üretimi, mitokondrinin normal işlevini engeller ve bu da kardiyak disfonksiyona neden olur. 2016 yılında Nakou ve arkadaşları mitokondriyal DNA'nın koruyucu histonların yokluğundan dolayı oksidatif bozulmaya karşı oldukça duyarlı olduğunu vurguladı. Yazarlar, yüksek SOR olması, mitokondriyal solunum

sürecini bozarak SOR seviyelerinde daha da büyük bir artışa neden olduğunu vurgulamıştır. Bu kısır döngü, yaşlıların miyokardındaki abartılı oksidatif stres seviyelerini açıklar (Nakou ve ark. 2016).

Oksidatif stresin kalp kası hücresinin normal işlevselliği üzerinde olumsuz bir etki uyguladığı başka bir mekanizma, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımında rol oynayan ana reseptör olan ryanodin tip 2 reseptörünün bozulmasıdır. Kalsiyum iyonları kas kasılması sürecinde önemli bir rol oynadığından, ryanodin reseptörü bir kez etkilendiğinde, sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonlarının çıkışını sınırlayacak ve verimsiz miyokardiyal kasılma ve kalp yetmezliği ile sonuçlanacaktır. Bu değişiklikler, kalp yetmezliği teşhisi konan yaşlıların büyük çoğunluğunda var olan hayatı tehdit eden önemli değişikliklerdir (Xie ve ark. 2015).

Artmış SOR üretimine bağlı mitokondriyal hasar, plazma lipidlerinin hızlandırılmış oksidasyonu ile ateroskleroz gelişiminde rol oynar. Bu, 2018'de doymamış yağlardan (omega 6) zengin bir diyetle beslenen bir grup yaşlı fare üzerinde deneysel bir çalışma ile gösterilmiştir. Yazarlar, yaşlanmadaki omega 6 yağ akışının metabolik düzensizlikleri ve düşük dereceli kronik inflamasyonu tetiklediği sonucuna varmışlardır (Kain ve ark. 2018).

Kardiyovasküler hastalıklara yol açabilen yaşlanmanın fizyolojik fenomeninde karşılaşılan olaylara ek olarak (artan oksidatif stres, kronik inflamasyonun kalıcılığı), kardiyovasküler olayların çökmesine yol açan birçok patolojik durum vardır. Daha önce de belirtildiği gibi, kardiyovasküler hastalık riskini artıran en yaygın patolojik durumlar Diabetes Mellitus ve obezitedir. Hem kardiyovasküler hastalık için risk faktörleri hem de gerçek kardiyovasküler durumlar (Diabetes Mellitus için ateroskleroz; iskemik kalp hastalığı ve proinflatuar durum hem obezite hem de miyokard enfarktüsü) için birçok ortak patofizyolojik yol vardır (Artasensi ve ark. 2020).

### **2.2.3 Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri**

Kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkması için risk faktörleri ile ilgili olarak, en sık görülenler hipertansiyon (iki ucu keskin kılıç: özünde bir kardiyovasküler hastalık ve diğer kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü), Diabetes Mellitus, dislipidemi, obezite, sigara ve yaş. Bunların tamamı ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde de rol oynayan faktörlerdir (Keto ve ark. 2016).

Yaş, değişmez bir risk faktörüdür ve ayrıca aterogenez ve daha ileri kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilir (Spanella ve ark. 2020). Bununla

birlikte, yaş ile aterosklerozun başlangıcı arasındaki ilişkiye ilişkin çok sayıda çalışma olmasına rağmen, bu durumun ortaya çıkmasında doğrudan rol oynayan mekanizma tam olarak bilinmemektedir (Spanella ve ark. 2020). Yaşlı erişkinlerde hipertansiyonun ortaya çıkmasının, fizyolojik yaşlanma meydana geldikçe, damar duvarlarında yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açan (arteriyel sertliğin artması gibi) vasküler düzeyde birtakım değişikliklerin meydana gelmesiyle ilişkili olabileceği varsayılmaktadır. Bu teori tartışmalıdır çünkü yukarıda bahsedilen değişiklikler hipertansiyon tanısı almış genç hastalarda da mevcuttur (Nilsson ve ark. 2008).

ABD Hastalık Kontrol Merkezi ve Amerikan Sağlık Derneği'ne göre, kronik inflamasyon durumunun (özellikle Tip 2 Diabetes Mellitus ve obezite) ve dış yatkinlik faktörlerinin (stres, hareketsiz yaşam tarzı, diyet ve sigara içme) yaşlılarda onları sadece hipertansiyonun ilerlemesi açısından değil, aynı zamanda diğer kardiyovasküler durumların ortaya çıkması açısından da risk altına sokar. Yukarıda belirtilen risk faktörleri, bireylerin farklı genetik profiline ve yaşlarına bağlı olarak etkilenebilir ve farklı şekilde sonuçlanabilir, bu nedenle bazı kişilerde kardiyovasküler hastalık geliştirme riski çok daha yüksektir (Iorga ve ark. 2017). Akut miyokard enfarktüsü ve inme (en sık iskemik kalp hastalığı olan hipertansif hastalarda tetiklenir) gibi yaşlılarda akut kardiyovasküler hastalıkların gelişimi, çok sayıda risk faktörünün dahil olduğu karmaşık bir süreçtir (Wang ve ark. 2021).

Yaşlılarda kardiyovasküler hastalığın fiziksel egzersizle önlenmesi sadece fiziksel işlevsellik üzerinde yararlı bir etki değil, aynı zamanda genel yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde de rol oynar (Buchner ve ark. 2019).

## **2.3 Depresyon**

### **2.3.1 Depresyon**

Depresyon ve depresif belirtilerin küresel yaygınlığı son yıllarda artmaktadır (GBD, 2015). Depresyonun yaşam boyu yaygınlığı kadınlarda %20 ila %25 ve erkeklerde %7 ila %12 arasında değişmektedir (Wang ve ark. 2017). Özellikle, hastalarda depresyon veya depresif semptomların prevalansı genel halka göre daha yüksektir. Altta yatan nedenler arasında hastalığın kendisi ve ağır tıbbi maliyet, yetersiz tıbbi bakım hizmeti ve zayıf doktor-hasta ilişkisi olabilir (Wang ve ark. 2017). Belirli ayaktan hasta grupları hakkında çeşitli bilgilendirici sistematik incelemeler yayınlanmıştır. Örneğin, Mitchell ve arkadaşları onkoloji ve hematoloji hastalarında depresyon prevalansının %9.6-16.5 olduğunu tahmin etmiştir (Mitchell ve ark. 2011). Depresyon, kronik tıbbi bozuklukların önemli bir komorbiditesidir. Kronik tıbbi

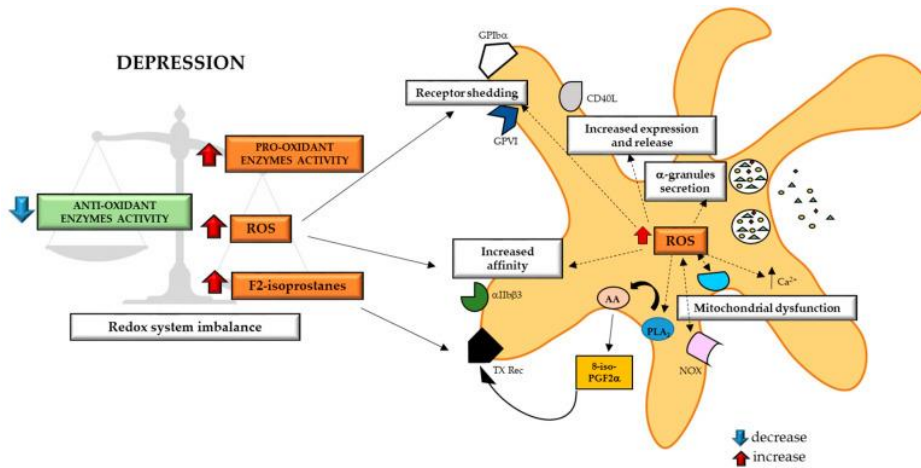
durumlarda depresyon prevalansı şu şekildedir: astım (%27), atopik dermatit (%5),1 kronik obstrüktif akciğer hastalığı (%24,6), gut artriti (%20), romatoid artrit (%15) ), sistemik lupus eritematosus (%22) ve inme (%30) (Wang, 2017). İsmail ve arkadaşları 57 çalışmanın meta-analizi çalışması yapmışlar ve hafif bilişsel bozukluğu olan hastalarda genel depresyon prevalansının %32 olduğunu bulmuşlardır (İsmail ve ark. 2017). Depresyon ve depresif belirtilerin yaygınlığına ilişkin tahminler, özellikle uzmanlık, hastanın yaşı ve ikamet yeri ile ilgili olarak yayınlanmış çalışmalar arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Farklı çalışmalar arasındaki tutarsızlık, depresyon ve depresif semptomların teşhisi için net bir tanım veya altın standart olmamasından kaynaklanabilir. Önceki birçok çalışma, yatan hasta ortamlarında depresyon ve depresif belirtilere odaklanmıştır; ancak ayaktan tedavi gören hastalarda ruhsal bozukluklar büyük ölçüde hafife alınmaktadır (Reuter ve ark. 2007). Ayaktan tedavi gören hastalarda depresyon, verimlilik kaybı ve işsizlik nedeniyle yüksek maliyetlerle ilişkilidir. Kronik tıbbi hastalıklar ve depresyonun birlikteliği önemli ekonomik yüke yol açmaktadır. Ayrıca, Ruhsal durumlar doktor-hasta ilişkisini etkileyebileceğinden ve tıbbi bakımdan hastanın memnuniyetini etkileyebileceğinden, sağlık çalışanlarının ayakta tedavi gören hastalardaki zihinsel durum değişikliklerini belirlemesi önemlidir (Danesh ve ark. 2008).

Wang ve arkadaşları tarafından 2017 yılında toplam 41,344 bireyi içeren seksen üç kesitsel çalışmanın dahil edildiği oldukça geniş ve yararlı bilgiler veren bir meta analizi yayınlamışlardır Çalışma katılımcıları 11 departmandan alınmıştır: 22 çalışmada dahiliye kliniklerinden, 12'si birinci basamak, 10'u nöroloji, 8'i dermatoloji, 7'si kadın doğum/jinekoloji, 6'sı oftalmoloji, 6'sı onkoloji, 5'i bulaşıcı hastalıklardan, 4'ü cerrahiden, 3'ü pediatriken ve 3'ü kulak burun boğaz bölümlerinden idi. Çalışmaların çoğu Avrupa'da yapılmıştır; 21'i Asya'da, 19'u Kuzey Amerika'da, 4'ü Güney Amerika'da, 4'ü Okyanusya'da, 3'ü Orta Doğu'da ve 1'i Afrika'da yapılmıştır On yedi çalışmada depresyonu değerlendirmek için Beck Depresyon Envanteri (BDI) kullanıldı; 10 Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADS); 7 Hasta Sağlığı Anketi; 6 Hamilton Depresyon Ölçeği, 43 diğer yöntemler kullanıldı. Metaanalizine dahil edilen bu 83 çalışmanın ortak sonucuna göre depresyon veya depresif belirtilerin genel prevalansı %27 olarak kaydedilmiştir (Wang ve ark. 2017).

Depresyon ve tıbbi hastalık arasında psikonöroimmünolojik bir bağlantı vardır. Atopik dermatitli hastalarda proinflamatuvar sitokin üretiminin (örn. IL-6) daha yüksek olduğu ve depresyon hastalarında IL-6'nın yükseldiği bulundu. Genetik faktörler ve otoantikorlar, depresyon da dahil olmak üzere nöropsikiyatrik komplikasyonların oluşmasında önemli rol oynamaktadır (Liu ve ark. 2012).

Benzer şekilde Liu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya yirmi dokuz çalışma dahil edilmiştir. Bu çalışmada major depresyon hastalarında sIL-2R, TNF- $\alpha$  ve IL-6 seviyeleri sağlıklı kontrollerinkinden önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (Liu ve ark. 2012).

Majör depresif bozukluklar (MDD) sırasında ortaya çıkan artan oksidatif stres, trombositleri aktive edebilir. Depresyondaki hastalar, antioksidan enzim tarafından dengelenmeyen artan pro-oksidan enzim aktivitesi ile redoks sisteminde bir dengesizlik ile karakterize edilir. Bu dengesizlik, aşırı ROS üretimini ve dolaşımdaki F2 izoprostan seviyelerinde bir artışı teşvik eder. Ekstrasellüler ROS daha sonra trombositleri aktive ederek GPIIb/IIIa reseptör afinitesini artırır ve GPI $\alpha$  ve GPVI reseptörlerinin dökülmesini indükler ve bunun sonucunda aşağı akış yollarının aktivasyonu gerçekleşir. Aynı zamanda, pro-oksidan ortam nedeniyle trombositlerin aktivasyonu, trombosit içi ROS üretimini desteklemektedir. Trombosit içi ROS,  $\alpha$ -granül ekzositozu teşvik eden trombosit aktivasyonunu destekler, trombosit reseptörlerinin duyarlılığını artırır, trombin veya kollajen ile aktive olan trombositlerde ikinci haberci olarak görev yapar, kalsiyum mobilizasyonunu indükler, CD40L yüzey ekspresyonunu ve salınımını yukarı regüle eder ve 8-iso-PGF2 $\alpha$  üretir. PGF2 $\alpha$ , trombosit aktivasyonunu desteklemenin ötesinde tromboksan reseptörünü aktive edebilir. Son olarak, redoks dengesizliği ayrıca NOX enziminin aktivasyonu ve trombosit mitokondriyal fonksiyonunun değişmesi nedeniyle ROS üretiminin kısır döngüsü ile beslenir (Amadio ve ark. 2020)



**Şekil 2.10: Depresyon ile İlişkili Moleküller (Özetle)** (Amadio, P., Zarà, M., Sandrini, L., Ieraci, A., & Barbieri, S. S. (2020).

### Depresyon ve kardiyovasküler hastalık birlikteliği

Kardiyovasküler hastalık (KVH) ve depresyon şu anda yüksek gelirli ülkelerde yaşam kalitesini düşüren en yaygın iki nedenidir ve 2030'a kadar tüm gelir seviyelerindeki ülkelerde

de böyle olması beklenmektedir. KVH ve depresyon, kalp yetmezliği hastaları için daha da fazla olmak üzere genel yaşam kalitesini derinden etkiler. Depresyonun muhtemelen genel yaşam kalitesinin en önemli itici gücü olduğu iddia edilebilir (David ve ark. 2014).

Kalp hastalarında bilinmeyen depresyon prevalansı 60 yılı aşkın süredir araştırılmaktadır. Wynn tarafından yapılan bir çalışmada, miyokard enfarktüsünden sonra engelli olarak algılanan hastaların %40'ı depresyonda olduğu ve birçoğunda bu daha önce bilinmediği öne sürülmüştür (Wynn ve ark. 1967). Çay ve ark. kardiyak olaylar nedeniyle tedavisine başlanan hastaların üçte ikisinde depresyon ve anksiyete belirtileri bulmuşlardır (Cay ve ark. 1972).

Depresyon, kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan hastalarda oldukça yaygındır ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlara ve artan sağlık bakım maliyetlerinin habercisidir. Koroner arter hastalığı veya kalp yetmezliği olan her 5 hastadan biri depresyondadır, bu yaygınlık genel popülasyondan en az 3 kat fazladır. İnmeden kurtulanların daha da büyük bir oranı (yaklaşık 3'te 1'i) inmeden sonra depresyona girer. Koroner kalp hastalığı (KKH) ve depresif semptomları olan kalp yetmezliği hastalarının, kardiyak fonksiyonun objektif ölçümlerini hesaba kattıktan sonra bile, fiziksel kısıtlamalara ve düşük yaşam kalitesine sahip olma olasılığı daha yüksektir (David ve ark. 2014).

Komorbid KVH ve depresif semptomları olan hastalar da tekrarlayan kardiyovasküler olaylar ve mortalite açısından yüksek risk altındadır. Örneğin, akut koroner sendromlu depresif hastalar, azalan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve diyabet gibi geleneksel risk faktörlerine benzer bir düzeyde, gelecekteki majör olumsuz kardiyovasküler olay riskini iki katına çıkarır. Bu, depresyonun klinik bir tanı (yani majör depresif bozukluk) veya kişinin kendi bildirdiği semptom şiddeti ölçüsü ile tanımlanıp tanımlanmadığı doğrudur. Önceki çalışmalar, aynı zamanda, kötü prognoz ile ilişkili hafif derecede yüksek depresif semptomlarla birlikte, KKH'li hastalarda depresif semptomlar ve kardiyak olaylar arasında bir doz-yanıt ilişkisini göstermektedir. Kardiyovasküler müdahaleler, ilaçlar ve bakımdaki sürekli iyileşmeye rağmen, depresif semptomların kardiyotoksik etkileri tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir. Akut koroner sendromdan sonra depresyonu kötü prognozla ilişkilendiren kanıtların gücüne dayanarak, Amerikan Kalp Derneği, akut koroner sendromdan kurtulanlarda depresyonun bir risk faktörü statüsüne yükseltilmesini öneren bir bilimsel açıklama yayınlamıştır. Araştırmaların çoğu mevcut KVH'si olan hastalarda yürütülmüş olsa da depresyon aynı zamanda KKH ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Thombs ve ark. 2008).

Hem davranışsal hem de biyolojik mekanizmalar, depresyonu KVH riski ile ilişkilendiren potansiyel yollar olarak araştırılmıştır. Davranışsal faktörlerle ilgili olarak, depresyon, fiziksel aktivite, sigara içme ve kardiyovasküler ilaçlara bağlılık dahil olmak üzere çoklu risk azaltıcı sağlık davranışlarına zayıf bağlılıkla ilişkilendirilmiştir ve birkaç çalışma, bu faktörlerin, en azından kısmen, depresyon arasındaki ilişkiye aracılık ettiğini öne sürmektedir. Biyolojik mekanizmalarla ilgili olarak, depresyonu inflamatuvar süreçlerle (bu süreçlerin bir yan ürünü olarak ve/veya onları artırarak), otonom sinir sistemi disfonksiyonu ve miyokardiyal iskemi riskini artıran bozulmuş koroner akış rezervi ile ilişkilendiren artan sayıda kanıt vardır. Davranışsal ve biyolojik faktörleri birbirine bağlayan çift yönlü etkiler ve geri bildirim döngüleri için potansiyel de vardır. Örneğin, fiziksel aktiviteye ve anti-inflamatuvar ilaçlara zayıf uyum, inflamasyonu artırabilir ve bu da depresif semptomları artırabilir. Hipertansiyon ile ilgili olarak, bazı çalışmalar depresyonun gece kan basıncı düşüşünü azaltarak kardiyovasküler riski artırabileceğini düşündürmektedir. Bu biyolojik ve davranışsal mekanizmaların inandırıcılığına rağmen, bu mekanizmaların her biri için tutarsız sonuçlar rapor edilmiştir ve depresyon ile KVH riski arasındaki ilişkiyi en iyi hangi mekanizmaların açıkladığı konusunda bilgi eksikliği devam etmektedir (David ve ark. 2014).

Depresyonu tedavi etmek için birçok farmakolojik ve davranışsal terapi mevcut olsa da, KVH olayları ve depresyonla ilişkili ölüm riskini azaltmak için hangi tedavilerin en iyi olduğunu bilmiyoruz. Araştırmacılar, bilişsel davranışçı terapi, ilaçlar veya kombinasyon tedavisi gibi geleneksel antidepresan tedavilerle depresif semptomların geliştirilmiş tedavisinin hem depresif semptomları hem de KVH olaylarını azaltıp azaltamayacağını test etmek için çok sayıda randomize kontrollü çalışma yürütmüştür. Bu çalışmanın büyük çoğunluğu, yerleşik KVH'si olan hastalarda ikincil korumaya odaklanmıştır. Şimdiye kadar, geleneksel depresyon tedavileri, KKH veya inme öyküsü olan hastalarda depresif semptomları sadece orta derecede azaltmıştır; bununla birlikte, bu tür tedavilerin etkinliğinin, genel tıbbi hastalara sağlandığındakiyle aynı büyüklükte olduğu görülmektedir. KVH'li hastalarda depresif semptomları azaltmaya yönelik daha umut verici yaklaşımlardan biri, hasta tercihi, depresif hastaların ilaç ve/veya psikoterapiye başlama kararlarına katıldığı ve semptom düzeylerinin sık takip değerlendirmelerini aldığı aşamalı bakım yaklaşımını içermiştir. Ancak şimdiye kadar, bu daha güçlü müdahalelerin bile kardiyovasküler riski azalttığı kanıtlanmamıştır. Bu bulgular, depresif semptomları artıran, kardiyovasküler riski artıran veya hem KVH hem de depresif semptomları olan hastalarda bozulmuş yolları daha doğrudan hedef alan depresif semptomlar için alternatif tedavilerin belirlenmesinin önemini artırmaktadır (Meijer ve ark. 2011).

Bir başka aktif soru, KVH'li hastalar için geliştirilmiş depresyon tedavilerinin klinik uygulamaya en iyi nasıl yayılacağıdır. Yenilikçi bir yaklaşım, hastane kardiyak servislerine kabul edilen tüm hastalar arasında yalnızca depresyon değil, yaygın ruhsal bozukluklar için tarama yapan ve bunlar için gelişmiş ortak bakım sağlayan bir klinik hizmet geliştirmektir. Bu yaklaşım MOSAIC çalışma grubunun çalışmasında test edilmiş ve kalp yetmezliği ve KKH olan hastalarda depresif semptomlarda önemli azalmalar olduğunu göstermiştir. Takım tabanlı bakımı teşvik etmeyi amaçlayan yeni ortaya çıkan sağlık bakım sisteminde bu tür işbirlikçi bakım modellerini sürdürmek için yeterli kaynakların olup olmadığı görülecek. Son olarak, diğerleri, depresyonu KVH riski ile ilişkilendiren mekanizmaları daha doğrudan hedef alan müdahaleleri kullanarak depresyon tedavisine yönelik yeni yaklaşımları test etmek isterler. Örneğin, anti-inflamatuar tedaviler, depresif KVH hastalarında depresif semptomların azaltılmasına yönelik bir yaklaşım olarak umut vaat etmektedir (Huffman ve ark. 2014; Katon ve ark. 2010).

#### **2.4 Anti-Depresan İlaçlar**

Antidepresanlar, en sık reçete edilen ilaçlardan bazılarıdır. Ayrıca, klinik olarak görünen vakaların %2 ila %5'ini oluşturan ilaca bağlı karaciğer hasarının önemli nedenleridir. Antidepresanlar dört kategoriye ayrılabilir: monamin oksidaz inhibitörleri, trisiklik antidepresanlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve çeşitli ajanlar (Dopheide ve ark. 2006).

Monamin oksidaz inhibitörleri (MAO), 1950'lerde tüberküloz tedavisinde ilk kullanıldıklarında antidepresan aktiviteye sahip oldukları bulunan büyük bir hidrazid türevleri grubudur. Bu ajanlar, norepinefrin ve serotonin gibi birçok amin nörotransmitterinin inaktivasyonundan sorumlu olan monamin oksidaz enzimini inhibe ederek beyindeki seviyelerini ve aktivitelerini artırır. MAO inhibitörleri şu anda yaygın olarak kullanılmamaktadır, bunların yerini daha güçlü ve daha az olumsuz yan etkiye sahip trisiklik antidepresanlar ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri almıştır. MAO inhibitörleri serum aminotransferaz yükselmelerine neden olabilir ve nadiren klinik olarak belirgin karaciğer hasarına yol açabilir. Genellikle tedaviye başladıktan 1 ila 3 ay sonra hepatit benzeri bir klinik sunum tabloya neden olurlar (Thomas ve ark. 2015).

Trisiklik antidepresanlar, fenotiyazinlere biraz benzeyen bir trisiklik kimyasal yapıyı paylaşırlar. Trisikliklerin, serotonin ve norepinefrin geri alımının inhibisyonu yoluyla etki ettiğine ve dolayısıyla bu nörotransmitterlerin seviyelerini arttırdığına inanılmaktadır. Çeşitli

trisiklik antidepresanlar, değişen derecelerde geçici serum aminotransferaz yükselmelerine ve nadir durumlarda klinik olarak belirgin akut karaciğer hasarına neden olabilir. Farklı trisiklik antidepresanlar ile çeşitli karaciğer hasarı paterni ilişkilendirilmiştir (Anderson ve ark. 2000; Berger ve ark. 2007).

Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar), ortak bir etki mekanizması, beyin serotonin aktivitesinde bir artış ile sonuçlanan sinaptik yarıklarda serotonin geri alımının inhibisyonu ile karakterize edilen, yapısal olarak alakasız ajanlar grubudur. Bu ajanlar seçici olarak kabul edilir, çünkü norepinefrin veya diğer nörotransmitterlerin geri alımını bloke etmede çok az aktiviteye sahiptirler. SSRI'lar řu anda en yaygın kullanılan antidepresanlardır. Daha yakın zamanda onaylanmış iki serotonerjik ajan, tipik SSRI'lar gibi serotonin geri alımını inhibe eden, ancak aynı zamanda doğrudan serotonin reseptörlerine karşı kısmi agonist-antagonist aktiviteye sahip olan bimodal aktiviteye sahip olmaları bakımından benzersizdir: vilazodon (Viibryd ve ark. 2011) ve vortiooksetin (Brintellix ve ark. 2013). Konvansiyonel SSRI kullanan hastaların %10 kadarında serum aminotransferaz yükselmeleri meydana gelir. Akut karaciğer hasarının değişken paternleri çoğu ajanla tanımlanmıştır, ancak bu ajanlara bağlı klinik olarak belirgin karaciğer hasarı nadirdir (Anderson ve ark. 2000; Thomas ve ark. 2015).

Çoğu insan antidepresan sonrası kendilerini iyi hissettiklerinin ifade ederler. Her 10 kişiden altısı, denedikleri ilk antidepresanla kendini daha iyi hissetmiştir (Eisenberg ve ark. 2007). İnsanların geri kalanı, kendileri için doğru olan antidepresanı bulmadan önce diğer antidepresanları denemeleri gerektiğini düşünmüşlerdir (Eisenberg ve ark. 2007). Antidepresan alan çoğu insanda en az bir yan etki ortaya çıkmıştır. En sık görülen yan etkiler kabızlık, gündüz uyku hali, ishal, baş dönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı, mide bulantısı, cinsel sorunlar, titreme, uyku sorunu ve kilo alımıdır (Eisenberg ve ark. 2007).

#### **2.4.1 Selektif serotonin geri alım inhibitörleri**

SSRI'lar, diğer antidepresanlarla karşılaştırıldığında etkili oldukları ve genellikle daha iyi tolere edildikleri için, depresyonlu çoğu hasta için birinci basamak farmakoterapidir (Chu 2020). Başlangıçta depresyon tedavisi için onaylanmış olmasına rağmen, ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), SSRI'ları çeşitli diğer durumlar için de onaylamıştır (Chu ve ark. 2020). Klinik olarak, SSRI'ların onaylanmış endikasyonları dışında reçete edilmesi, SSRI'ların diğer birçok terapötik uygulamada etkinlik göstermesi nedeniyle artmaktadır (Hoffman ve ark. 2005). SSRI'ların endikasyon dışı kullanımı fibromiyalji, prematüre ejakülasyon ve nörokardiyojenik senkopu içerebilir (Hoffman ve ark. 2005).

Depresyonun bireysel ve toplumsal etkileri, etkili tedavilerin önemini vurgulamaktadır. Daha önce herhangi bir antidepressan ilaç kullanmamış hastalarda, SSRI'lar genellikle depresyon tedavisinde ilk seçenek olarak verilir. SSRI'lar, depresyonlu hastalarda farmakolojik tedavinin temel dayanağı olsa da, bazı hastalar ilk monoterapiye yanıt vermez ve diğer tedavilerin eklenmesini gerektirir (Malhi ve ark. 2018). Bir çalışmada, SSRI kullananların %30'una psikoterapi de yapılmıştır (Chung ve ark. 2005). Antidepressanların, psikoterapinin ve her ikisinin bir arada kullanıldığını inceleyen çalışmaları inceleyen bir meta-analiz, antidepressanlar ve psikoterapi kombinasyonunun kullanımının daha iyi tedavi sonuçları sunduğunu bulmuştur (Cuijpers ve ark. 2014).

Ek olarak, SSRI'lar, etkinliği artırmak için sıklıkla diğer farmakolojik ajanlarla birleştirilir. Gandara ve ark. araştırmasında, psikiyatristler tarafından sıklıkla kombinasyon tedavisi reçete edilmiş, SSRI ve mirtazapin en çok tercih edilen kombinasyon olmuştur (De La Gandara ve ark. 2005). Buna rağmen, bazı araştırmalar SSRI kombinasyon tedavisinin klinik yararlarını ve maliyet etkinliğini sorgulamaktadır ve hangi kombinasyon tedavilerinin hastalar için en yararlı olduğunu ve bunların ne zaman kullanılacağını tam olarak açıklamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Palaniyappan ve ark. 2009).

Bugün ABD'de pazarlanan altı ana SSRI, fluoksetin, sitalopram, esitalopram, paroksetin, sertralin ve fluvoksamin, benzer bir etki mekanizmasını paylaşan yapısal olarak farklı bir molekül grubudur. Birincil etki mekanizmaları benzer olsa da, her bir SSRI'nın benzersiz farmakokinetik, farmakodinamik, yan etki profili ve her birinin belirli bir klinik niş için aşağı yukarı uygun olmasını sağlayan etkinliği vardır. Doğru SSRI'nın seçilmesi hastaya ve yan etkilerin ikincil terapötik etkiler olarak kullanılıp kullanılmayacağına bağlıdır (David ve ark. 2016).

**Fluoksetin**, en yaygın olarak Prozac ve Sarafem markaları altında satılan SSRI'ların en eskisi ve en çok çalışılanıdır. Sarafem sadece adet öncesi disforik bozuklukta kullanım için FDA onaylıdır, ancak fluoksetinin diğer formları şu anda majör depresif bozukluk, dirençli depresyon, bipolar bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), panik bozukluk (PB) ve tedavide kullanım için onaylanmıştır (Bymaster ve ark. 2002). SSRI'lar arasında fluoksetin, SERT'e (Sert= simple inhibition of serotonin transporter) düşük özgül bağlanma sergiler ve yüksek dozlarda sinaptik norepinefrin ve dopamin düzeylerini artırabilir (Bymaster ve ark. 2002). Fluoksetin, diğer SSRI'lara kıyasla daha yüksek kilo kaybı, ajitasyon ve anksiyete oranları ile ilişkili olma eğilimindedir ve bu, biraz azalmış bağlanma spesifitesiyle ilişkili

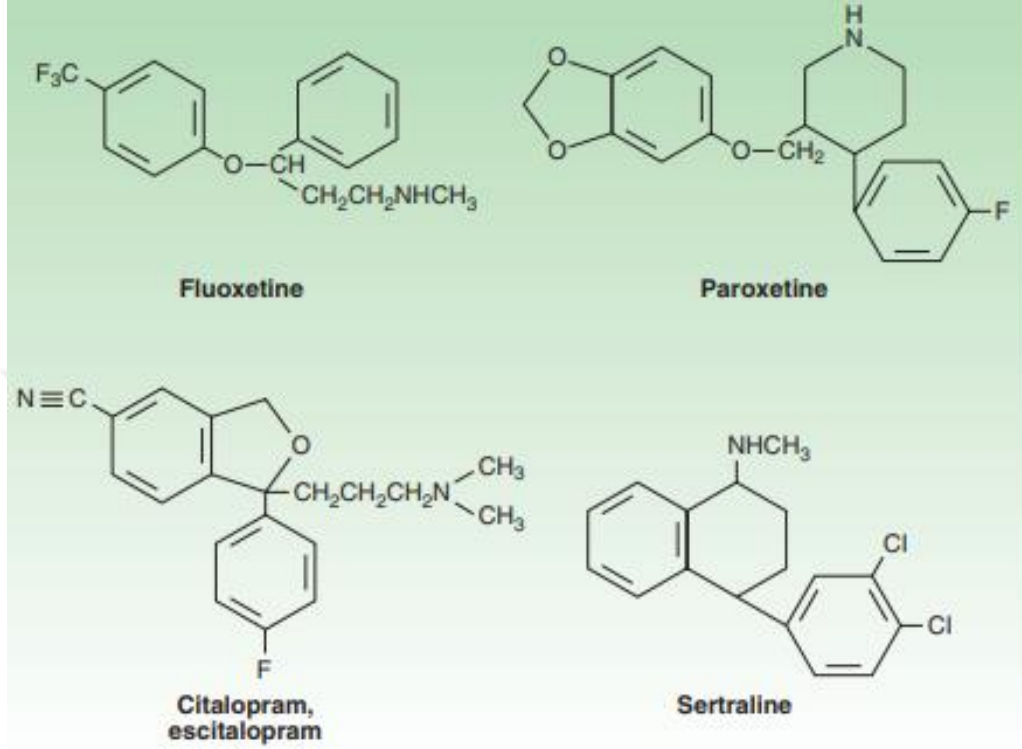
olabilir (Marken ve ark. 2000). SERT için en az spesifik SSRI olmasına rağmen, fluoksetin, TCA'lar ve MAOI'lerden çok daha yüksek bağlanma özgülüğü sergiler ve bu da çok daha uygun bir yan etki profili ile sonuçlanır (Marken ve ark. 2000).

**Sitalopram ve essitalopram**, Amerika Birleşik Devletleri'nde majör depresif bozukluğun (MDD) tedavisinde kullanım için FDA onaylıdır, essitalopram aynı zamanda GAD için onaylanmıştır. Sitalopram, sitalopramın hem R hem de S enantiyomerlerinin rasemik karışımıdır, esitalopram ise yalnızca S enantiyomeridir. S enantiyomeri, depresyon tedavisinde ilgi duyulan bileşik iken, R enantiyomerinin hiçbir etkisi yok gibi görünmektedir (Sanches 2004). R enantiyomerinin olmaması nedeniyle, esitalopram depresyon için sitalopramdan daha etkili olabilir ve SSRI'ların SERT'si için en yüksek özgülüğe sahiptir (Owens ve ark. 2001). Her iki ilaç da, özellikle sitalopram, diğer SSRI'lardan daha sıklıkla QT uzaması ile ilişkilidir ve bu ilişki doza bağımlı görünmektedir. Mart 2021 itibariyle FDA, QT uzaması hakkında bu iki ilaçla ilgili bir güvenlik bildirimini yayınladı. 40 mg sitalopramla başlayan QTc'de daha derin değişiklikler bulan bir çalışmayı alıntılıdı. 20 mg'da QTc, 8,5 ms ile değiştirildi. 40 mg'da QTc 12.6 ms değişti ve 60 mg'da QTc 18.5 ms değişti. Bu çalışma nedeniyle FDA, 40 mg'ın üzerinde sitalopram dozlarının verilmemesini tavsiye etmektedir (U.S. Food & Drug ve ark. 2021).

**Paroksetin** şu anda Major depresif bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu ve Post menoposal depresyon için onaylanmıştır. SSRI'lardan en güçlü şekilde SERT'yi inhibe eden ilaçtır (Bourin ve ark. 2001). Bir çalışma, hem paroksetin hem de fluoksetinin, tamoksifenin daha aktif metabolitlerine dönüştürülmesi için gerekli olan sitokrom P450 2D6 (CYP2D6) enzimini inhibe ettiğini ve bunun sonucunda bu metabolitlerin daha düşük seviyelerine ve potansiyel olarak ilacın antikanser etkilerinde bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (Desmarais ve ark. 2009).

**Fluvoksamin** en yaygın olarak Luvox markası altında satılır. Fluvoksamin, obsesif-kompulsif bozukluk ve depresyon tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanmıştır. Diğer SSRI'lar gibi, fluvoksamin de SERT için yüksek özgülük gösterir; bununla birlikte, diğer SSRI'ların aksine, aynı zamanda sigma-1 reseptöründe güçlü bir agonisttir (Hashimoto ve ark. 2009). Sigma-1 reseptörünün rolü tam olarak anlaşılmamıştır, ancak fluvoksamin tedavisi ile görülen bazı bilişsel gelişmelerde rol oynadığı düşünülmektedir (Hindmarch ve ark. 2010). Fluvoksamin aynı zamanda tek monosiklik SSRI'dır ve diğerleri kimyasal yapılarında iki ila dört halka içerir (Hindmarch ve ark. 2010).

**Sertralin**, majör depresif bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, adet öncesi disforik bozukluk ve sosyal anksiyete bozukluğunu yönetmek ve tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. SSRI ilaç sınıfındadır (Singh ve ark. 2022). SSRI'ların genel molekül yapısı şekil 2.11'de gösterilmiştir.

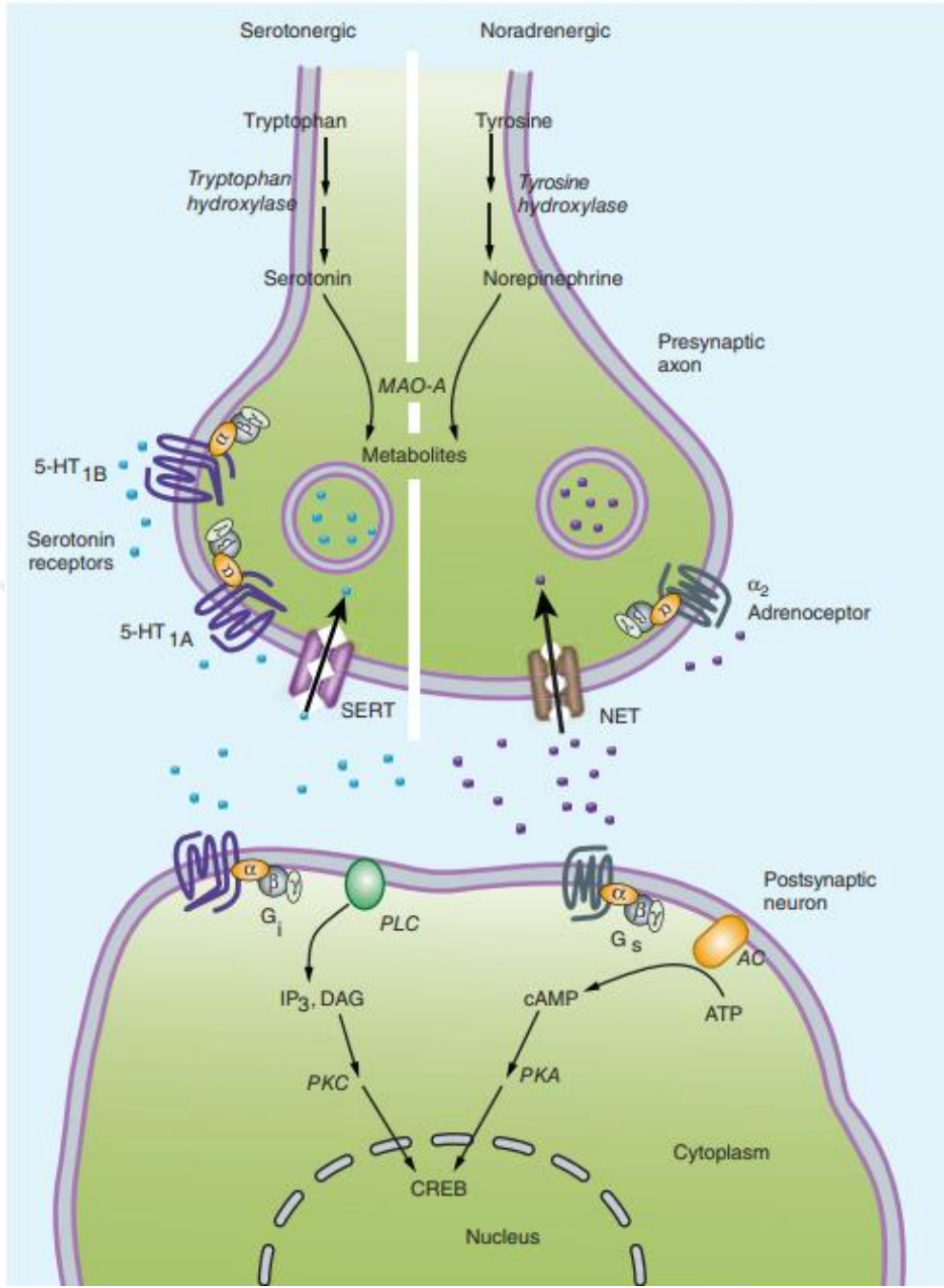


**Şekil 2.11:** SSRI'ların Moleküler Yapısı ([https://eg.uc.pt/bitstream/10316/40792/1/M\\_Ana%20Cristovao.pdf](https://eg.uc.pt/bitstream/10316/40792/1/M_Ana%20Cristovao.pdf))

**Kısaca Etki Mekanizmaları:** Presinaptik SERT'nin inhibisyonu, kısmen SSRI'ların ve diğer antidepresanların terapötik etkilerine yol açan sinaptik yarıқта serotoninde bir artışa neden olur. SSRI'lar, özellikle bağlanma özgüllükleri başta olmak üzere, birçok nedenden dolayı depresyon tedavisinde büyük bir gelişmeye işaret etti. MAOI'ler ve TCA'lar ile karşılaştırıldığında, SSRI'lar SERT için çok daha yüksek özgüllüğe sahiptir, bu da onların TCA'ların antimuskaridik, antihistaminergik ve antiadrenergik yan etkilerinin çoğundan kaçınmalarını sağlar (Xue ve ark. 2015). SSRI'lar arasında, esitalopram, hepsinden daha yüksek özgüllüğe sahiptir ve SERT'yi inhibe etmede, sitalopramdan neredeyse iki kat daha etkilidir (Rao ve ark. 2007).

Kararlı durum koşulları altında SSRI'ların yarı ömürleri, ilaca bağlıdır. Örneğin fluoksetinin yarı ömrü bir ile dört gün arasındadır. Paroksetinin yaklaşık 21 saat yarılanma ömrü vardır ve sitalopramın yarılanma ömrü 26 saat civarındadır. Sertralin ve sitalopram lineer farmakokinetik gösterirken fluoksetin, fluvoksamin ve paroksetin lineer olmayan farmakokinetik gösterir (Edinoff ve ark. 2021).

SSRI'lar karaciğerdeki sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir. Fluvoksamin, fluoksetin ve sertralin, sitalopram ve esitalopram ile bulunandan daha fazla ilaç-ilaç etkileşimine neden olabilen belirli sitokrom P450 enzimlerini büyük ölçüde inhibe eder (Schmider ve ark. 1997). Bir çalışma fluoksetin, paroksetin ve muhtemelen fluvoksaminin kendi metabolizmalarını inhibe ettiğini ve bunun da daha yüksek dozlarda lineer olmayan kinetikle sonuçlanabileceğini göstermiştir (Catterson ve ark. 1996) Bu, yan etki oranlarını artırmaz, ancak karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı veya ileri yaş nedeniyle ilaç eliminasyonu bozulmuş bir hastaya bu ilaçlar reçete edilirken dikkatli olunmalıdır (Dalhoff ve ark. 1991). Fluoksetin, SSRI'lar arasında en uzun yarı ömre sahiptir - bileşiğin kendisi için dört ile altı gün ve aktif metaboliti norfluoksetin için yedi ile on beş gün arasında- (Rossi ve ark. 2004). Sertralin ve sitalopram lineer kinetik sergiler ve bu nedenle ilaç eliminasyonu bozukluğu olan bir birey için tedaviyi başlatırken daha iyi seçenekler olabilir (Marken ve ark. 2000). Tüm SSRI'lar CYP2D6'yı inhibe eder, fluoksetin ve paroksetin en güçlü inhibitördür (Brosen ve ark. 1998). CYP3A4 ile etkileşimlerin SSRI'lar ile anlamlı olmadığı görülmektedir (Brosen ve ark. 1998). Şekil 2.12'de SERT ve ilişkili diğer moleküller gösterilmiştir. Şekil 2.13'te ise Antidepresan ilaçların farmakokinetik etkileri gösterilmiştir.



Şekil 2.12: Major Depresyonda Moleküler Mekanizma ve SERT (Brosen 1998)

Class, Drug	Bioavailability (%)	Plasma $t_{1/2}$ (hours)	Active Metabolite $t_{1/2}$ (hours)	Volume of Distribution (L/kg)	Protein Binding (%)
<b>SSRIs</b>					
Citalopram	80	33-38	ND	15	80
Escitalopram	80	27-32	ND	12-15	80
Fluoxetine	70	48-72	180	12-97	95
Fluvoxamine	90	14-18	14-16	25	80
Paroxetine	50	20-23	ND	28-31	94
Sertraline	45	22-27	62-104	20	98
<b>SNRIs</b>					
Duloxetine	50	12-15	ND	10-14	97
Milnacipran	85-90	6-8	ND	5-6	13
Venlafaxine <sup>1</sup>	45	8-11	9-13	4-10	27
<b>Tricyclics</b>					
Amitriptyline	45	31-46	20-92	5-10	90
Clomipramine	50	19-37	54-77	7-20	97
Imipramine	40	9-24	14-62	15-30	84
<b>5-HT modulators</b>					
Nefazodone	20	2-4	ND	0.5-1	99
Trazodone	95	3-6	ND	1-3	96
Vortioxetine	75	66	ND	ND	98
<b>Tetracyclics and unicyclic</b>					
Amoxapine	ND	7-12	5-30	0.9-1.2	85
Bupropion	70	11-14	15-25	20-30	85
Maprotiline	70	43-45	ND	23-27	88
Mirtazapine	50	20-40	20-40	3-7	85
Vilazodone	72	25	ND	ND	ND
<b>MAOIs</b>					
Phenelzine	ND	11	ND	ND	ND
Selegiline	4	8-10	9-11	8-10	99

**Şekil 2.13:** Anti Depresan İlaçların Farmakokinetik Özellikleri (Basic&clinic pharmacology 13.baskı 2015)

Her antidepresan ilacın etkinliği, etki mekanizması ve etki ettiği reseptör ile transporter (SERT) farklıdır. Bu durum yan etkilerin ortaya çıkma olasılığı ve yan etki mekanizmasını da açıklar. Şekil 2.14'te antidepresan ilaçların etkilediği reseptörler ve transporterlar özetlendi.

Antidepressant	ACh M	$\alpha_1$	H <sub>1</sub>	5-HT <sub>2</sub>	NET	SERT
Amitriptyline	+++	+++	++	0/+	+	++
Amoxapine	+	++	+	+++	++	+
Bupropion	0	0	0	0	0/+	0
Citalopram, escitalopram	0	0	0		0	+++
Clomipramine	+	++	+	+	+	+++
Desipramine	+	+	+	0/+	+++	+
Doxepin	++	+++	+++	0/+	+	+
Fluoxetine	0	0	0	0/+	0	+++
Fluvoxamine	0	0	0	0	0	+++
Imipramine	++	+	+	0/+	+	++
Maprotiline	+	+	++	0/+	++	0
Mirtazapine	0	0	+++	+	+	0
Nefazodone	0	+	0	++	0/+	+
Nortriptyline	+	+	+	+	++	+
Paroxetine	+	0	0	0	+	+++
Protriptyline	+++	+	+	+	+++	+
Sertraline	0	0	0	0	0	+++
Trazodone	0	++	0/+	++	0	+
Trimipramine	++	++	+++	0/+	0	0
Venlafaxine	0	0	0	0	+	++
Vortioxetine <sup>1</sup>	ND	ND	ND	ND	+	+++

**Şekil 2.14:** Anti Depresan İlaçların Etki Ettiği Reseptör ve Transporterler (Basic&clinic pharmacology 13.baskı 2015)

**Özetle Yan Etkiler;** SSRI'ların popülaritesi ve yaygın kullanımı, kısmen TCA'lar ve MAOI'ler gibi daha önce yaygın olarak kullanılan antidepresanlardan nispeten daha az yan etkilerinden kaynaklanmaktadır. SSRI'ların dopamin, norepinefrin, histamin veya asetilkolin (paroksetin hariç) üzerinde çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur. Bu özellik ağız kuruluğu, sedasyon, kabızlık, idrar retansiyonu ve bilişsel bozukluklar gibi yan etkilerle ilgili daha az şikâyete yol açar (Kocsis ve ark. 2013). Diğer ilaç sınıflarına kıyasla artan tolere edilebilirlik, belirtilen kullanımları için SSRI'ları birinci basamak seçenekler haline getirir. Serotonin için seçici olmaları nedeniyle nispeten daha güvenli olmalarına rağmen, SSRI'lar risksiz değildir. 2004 yılında FDA, pediatrik ve genç yetişkin (25 yaşına kadar) popülasyonları arasında olası artan intihar riski nedeniyle SSRI'lar ve diğer antidepresan ilaçlar için bir kara kutu uyarısı yayınladı. Akut intihara meyilli hastalarda SSRI tedavisine başlamanın risk ve yararları, depresyonun kendisinin intihar için büyük bir risk faktörü olduğu ve tedavi gerektirdiği akılda tutularak tartılmalıdır. SSRI'ların yaygın yan etkileri arasında cinsel işlev bozukluğu, uyku bozuklukları, kilo değişiklikleri, kaygı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, baş ağrısı ve mide-bağırsak rahatsızlığı yer alır (David ve ark. 2016). SSRI'lar ayrıca ölümcül aritmiye, torsade de pointes'e yol açabilen QT aralığını uzatma potansiyeline sahiptir. Sitalopram, bu sınıftaki diğer ilaçlardan daha uzun bir QT süresi ile korelasyona sahiptir (Bech ve ark. 2014). Koagülopati ayrıca SSRI

kullanımıyla da ilişkilidir (Laporte ve ark. 2017). Nadir olmakla birlikte, serotonin aktivitesini artıran tüm ilaçlarda olduğu gibi, özellikle serotonerjik etkileri olabilecek birden fazla ilaç reçete edilirken, serotonin sendromu riskinin farkında olmak önemlidir (Chu ve ark. 2022). SSRI'lar sitokrom P450 sistemi tarafından metabolize edilir ve bunlar üzerinde etkileri vardır. Fluoksetin, paroksetin, sertralin, sitalopram ve esitalopram CYP2D6'nın inhibitörleridir. Fluoksetin ve fluvoksamin, CYP2C19'un inhibitörleridir. Fluvoksamin, bir CYP1A2 inhibitörüdür (Prescon ve ark. 1991).

**SSRI yüksek doz toksisitesi**, diğer antidepresan sınıflarına kıyasla artan güvenlik profilleri ve tolere edilebilirlikleri nedeniyle nispeten nadirdir. SSRI doz aşımı nadiren ölümcüldür ve genellikle ciddi sonuçları yoktur. Tüm SSRI'lardan sitalopram ve essitalopramın yapılarındaki farklılıklar nedeniyle aşırı doza neden olma olasılığı daha yüksektir. Sitalopram ve essitalopram, Torsades gibi ciddi aritmilere ilerleyebilen QT uzaması nedeniyle artmış kardiyotoksosite riskine sahiptir (Chu ve ark. 2022).

Serotonin sendromu, artan serotonerjik aktivitenin hayatı tehdit eden bir sonucudur. SSRI'lara aşırı doz verilmesinden veya serotonin seviyelerini artıran birden fazla ilacın birleştirilmesinden kaynaklanabilir. Serotonin sendromu mental durum değişiklikleri, otonomik disfonksiyon ve distoniler ile karakterizedir. Bulgular ajitasyon, taşikardi, hipertansiyon, hipertermi, hiperrefleksi, tremor, bulantı, kusma ve klonusu içerebilir (Perry ve ark. 2012). Serotonin sendromu, nöroleptik malign sendrom ve malign hipertermiye benzer şekilde ortaya çıkabilir. Yaygın olarak reçete edilen psikiyatrik ilaçlar hem serotonin sendromuna hem de nöroleptik malign sendroma neden olabileceğinden, bunu akılda tutmak özellikle önemlidir. Genel olarak, serotonin sendromu ayrıntılı bir öykü alarak ayırt edilebilir. Serotonin sendromunun da hızlı bir başlangıcı ve çözünürlüğü vardır. Serotonin sendromu için, rahatsız edici ajanın kesilmesi, destekleyici önlemler ve ajitasyon için benzodiazepinler dışında kesin bir tedavi yoktur (Perry ve ark. 2012). Yaygın olmamakla birlikte, SSRI'larla tedavi edilen hastalarda Ekstrapiramidal semptomlar çok sayıda çalışmada gözlenmiştir. Bir çalışma, SSRI'ların kullanımını distoni, parkinsonizm, diskinezi ve akatizi gelişimi ile ilişkilendiren 86 vaka raporu tanımladı. Bu vakaların çoğu, en sık olarak sitalopram, esitalopram, fluoksetin ve sertralin dahil olmak üzere, tedavinin başlamasından veya doz artışından sonraki 30 gün içinde meydana geldi. Bu ilişki, EPS gelişimi için SSRI tedavisi sırasında hastaları izlemenin önemini vurgulamaktadır (Hawthorne ve ark. 2015).

SSRI ve diğer anti depresanların erişkin hastalar için önerilen kullanım doz ve sınırları şekil 2.15'te verilmiştir.

Drug	Usual Therapeutic Dosage (mg/d)
<b>SSRIs</b>	
Citalopram	20–60
Escitalopram	10–30
Fluoxetine	20–60
Fluvoxamine	100–300
Paroxetine	20–60
Sertraline	50–200
<b>SNRIs</b>	
Venlafaxine	75–375
Desvenlafaxine	50–200
Duloxetine	40–120
Milnacipran	100–200
<b>Tricyclics</b>	
Amitriptyline	150–300
Clomipramine	100–250
Desipramine	150–300
Doxepin	150–300
Imipramine	150–300
Nortriptyline	50–150
Protriptyline	15–60
Trimipramine maleate	150–300
<b>5-HT<sub>2</sub> antagonists</b>	
Nefazodone	300–500
Trazodone	150–300
<b>Tetracyclics and unicyclics</b>	
Amoxapine	150–400
Bupropion	200–450
Maprotiline	150–225
Mirtazapine	15–45
<b>MAOIs</b>	
Isocarboxazid	30–60
Phenelzine	45–90
Selegiline	20–50
Tranylcypromine	30–60

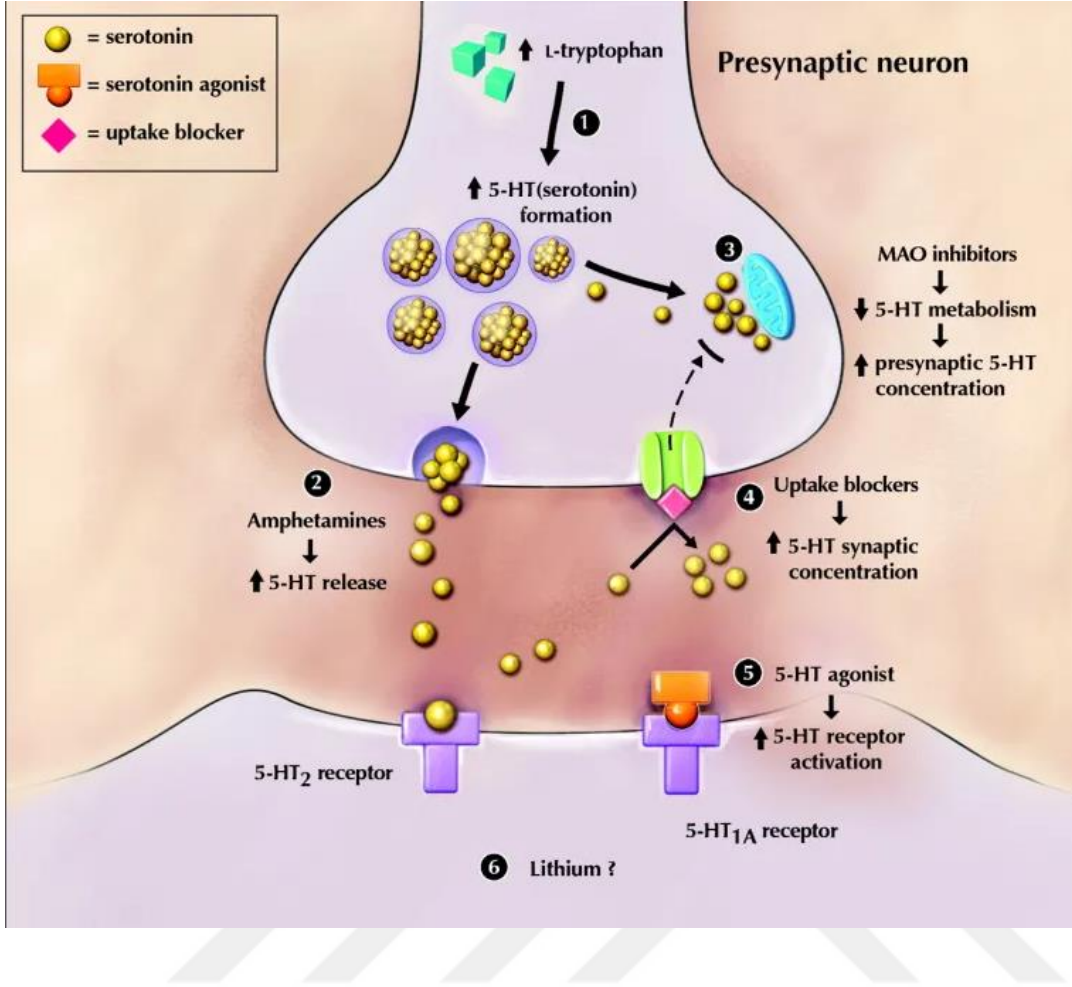
Şekil 2.15: Anti Depresan İlaçların Önerilen Kullanım Dozları (Basic&clinic pharmacology 13.baskı 2015)

## 2.4.2 Sertralin

Sertralin, majör depresif bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluk, travma sonrası stres bozukluğu, adet öncesi disforik bozukluk ve sosyal anksiyete bozukluğunu yönetmek ve tedavi etmek için kullanılan bir ilaçtır. SSRI ilaç sınıfındadır (Cipriani ve ark. 2010).

Sertralin, seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) sınıfında yer alan bir antidepresan ilaçtır. Sertralin, öncelikle presinaptik serotonin geri alımı üzerinde inhibitör etkileri olan bir antidepresandır. Serotonin geri alımının bu inhibisyonu, serotonin birikimine neden olur. Merkezi sinir sistemindeki serotonin ruh hali, kişilik ve uyanıklığın düzenlenmesinde rol oynar, bu nedenle serotonin geri alımını bloke etmek majör depresyon gibi rahatsızlıklarda faydalıdır. Sertralin ayrıca norepinefrin ve dopamin alımı üzerinde minimum etkiye sahiptir ve araştırmalar, aynı SSRI sınıfındaki diğer ilaçlardan daha fazla dopaminerjik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Sertralin'in etki mekanizması, onu çeşitli psikiyatrik durumların tedavisinde kullanıldığında oldukça etkili kılar (Cipriani ve ark. 2010).

**Farmakodinamik;** Sertralinin etki mekanizmasının, onun CNS nöronal serotonin alımını (5HT) inhibisyonuyla bağlantılı olduğu varsayılmaktadır. İnsanda klinik olarak anlamlı dozlarda yapılan çalışmalar, sertralinin insan trombositlerine serotonin alımını bloke ettiğini göstermiştir. Hayvanlarda yapılan in vitro çalışmalar, sertralinin nöronal serotonin geri alımının güçlü ve seçici bir inhibitörü olduğunu ve norepinefrin ve dopamin nöronal geri alımı üzerinde yalnızca çok zayıf etkileri olduğunu göstermektedir. In vitro çalışmalar sertralinin adrenerjik (alfa1, alfa2, beta), kolinerjik, GABA, dopaminerjik, histaminerjik, serotonerjik (5HT1A, 5HT1B, 5HT2) veya benzodiazepin reseptörleri için önemli bir afinitesi olmadığını göstermiştir; bu tür reseptörlerin antagonizminin, diğer psikotrop ilaçlar için çeşitli antikolinerjik, yatıştırıcı ve kardiyovasküler etkilerle ilişkili olduğu varsayılmıştır. Majör depresif bozukluğun tedavisinde etkili olan diğer ilaçlarla gözlemlendiği gibi, hayvanlarda kronik sertralin uygulamasının beyin norepinefrin reseptörlerini azalttığı bulunmuştur Sertralin monoamin oksidazı inhibe etmez (Şekil 2.16) (Food ve ark. 2009; Cipriani ve ark. 2010).



**Şekil 2.16:** Serotonin Reseptörleri ve Presinaptik Nöron (Basic&clinic pharmacology 13.baskı 2015)

**Sistemik Biyoyararlanım** – İnsanda, 14 gün boyunca 50 ila 200 mg aralığında günde bir kez oral doz uygulamasını takiben, sertralinin ortalama doruk plazma konsantrasyonları (C<sub>max</sub>) dozdan sonra 4.5 ila 8.4 saat arasında meydana gelir. Plazma sertralinin ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 26 saattir. Bu farmakokinetik parametreye dayalı olarak, kararlı durum sertralin plazma seviyelerine yaklaşık bir haftalık günde bir doz uygulamasından sonra ulaşılmalıdır. Doğrusal dozla orantılı farmakokinetiği, sertralinin C<sub>max</sub> ve plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki alanın (EAA) 50 ila 200 mg aralığındaki dozla orantılı olduğu bir tek doz çalışmasında gösterilmiştir. Terminal eliminasyon yarı ömrü ile uyumlu olarak, 50 ila 200 mg'lık bir doz aralığında tekrarlanan dozlarda sertralin tek doza kıyasla yaklaşık iki kat birikmektedir. Sertralin tabletlerinin tek doz biyoyararlanımı yaklaşık olarak eşdeğer bir solüsyon dozuna eşittir. 16 sağlıklı yetişkinde oral solüsyon olarak 100 mg sertralinin farmakokinetiğini 100 mg sertralin tabletiyle karşılaştıran nispi bir biyoyararlanım çalışmasında, geometrik ortalama EAA ve C<sub>max</sub> değerlerinin solüsyon/tablet oranı sırasıyla

%114.8 ve %120.6 idi. %126.5 olan Cmax için üst %90 GA limiti dışında %90 güven aralığı (CI) %80-125 aralığında gösterilmiştir. Yiyeceklerin sertralin tabletinin ve oral konsantrenin biyoyararlanımı üzerindeki etkileri, aç ve tok karnına tek doz uygulanan deneklerde incelenmiştir. Tablet için, ilaç gıda ile birlikte uygulandığında EAA hafifçe arttı, ancak Cmaks %25 daha yüksekti, doruk plazma konsantrasyonuna (Tmaks) ulaşma süresi dozlamadan sonra 8 saatten 5.5 saate düştü. Oral konsantre için, Tmax, yemekle birlikte 5,9 saatten 7,0 saate hafifçe uzamıştır (Food ve ark. 2009).

**Metabolizma** – Sertralin kapsamlı ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Sertralin için başlıca başlangıç metabolizma yolu, N-desmetilasyondur. N-desmetilsertralin, 62 ila 104 saatlik bir plazma terminal eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Hem in vitro biyokimyasal hem de in vivo farmakolojik testler, N-desmetilsertralinin sertralinden önemli ölçüde daha az aktif olduğunu göstermiştir. Hem sertralin hem de N-desmetilsertralin, oksidatif deaminasyona ve ardından indirgemeye, 3 hidroksilasyona ve glukuronid konjugasyonuna maruz kalır. İki sağlıklı erkek denek üzerinde radyoetiketli sertralin üzerinde yapılan bir çalışmada, sertralin plazma radyoaktivitesinin %5'inden azını oluşturmuştur. Uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %40-45'i 9 gün içinde idrarda geri kazanılmıştır. Değişmemiş sertralin idrarda saptanmamıştır. Aynı dönem için, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %40-45'i, %12-14'ü değişmemiş sertralin dahil olmak üzere dışkıda hesaplanmıştır. Desmetilsertralin, 1. gün ile 14. gün arasında bu farmakokinetik parametrelerde yaklaşık 5-9 kat artışla birlikte EAA (0-24 saat), Cmax ve Cmin'de zamana bağlı, doza bağlı artışlar sergilemiştir (Food ve ark. 2009).

***Sertralin FDA Onaylı Endikasyonları:*** (Food ve ark. 2009)

- Sertralin, majör depresif bozukluğun birinci basamak tedavisi olarak kullanılan bir antidepressandır.
- Obsesif-kompulsif bozukluk (OKB)
- Panik atak
- Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB)
- Dismenore
- Sosyal anksiyete bozukluğu (SAD)

***Sertralin FDA Onaylı Olmayan Endikasyonları:***

- Aşırı yeme bozukluğu
- Vücut dismorfik bozukluğu
- Bulimia nervoza(BN)

- Yaygın anksiyete bozukluğu (GAD)
- Prematüre Ejakülasyon

Sertralin sabah veya akşam günde bir kez oral olarak uygulanır. Hasta sertralin ile uyumsuzluk yaşarsa, akşamları uygulanır. Sertralinin emilimi, yemekle birlikte alındığında iyileştirilebilir. Oral tablet formundaki mevcut dozajlar, 150 mg, 200 mg'lık kapsüllerde 25 mg, 50 mg, 100 mg ve çözelti formunda 20 mg/ml'dir (Hicks ve ark. 2015).

**Sertralin Yan Etkileri;** Daha yeni bir antidepresan sınıfı olarak kabul edilen SSRI'lar, trisiklik antidepresanlardan veya monoamin oksidaz inhibitörlerinden daha iyi tolere edilir. Sertralinin birincil yan etkileri arasında senkop, sersemlik, ishal, mide bulantısı, terleme, baş dönmesi, ağız kuruluğu, konfüzyon, halüsinasyonlar, titreme, uyuklama, iktidarsızlık, boşalma bozukluğu, yorgunluk, rinit ve kadın cinsel bozukluğu yer alır (Sanchez ve ark. 2014). Trombosit agregasyonunu engelleyebileceğinden sertralin ile ilişkili kanama riski vardır. Sertralin, QT aralığını uzatabilir; bununla birlikte, uzama doza bağımlıdır ve çok mütevazıdır. Ayrıca bu risk, sertralin veya diğer SSRI'lardan ziyade sitalopramda daha yüksektir (Beach ve ark. 2014).

Sertralin nadiren serotonin sendromu semptomları üretebilir, ancak bu genellikle başka bir serotonerjik ilaçla birleştirildiğinde olur. Bu semptomlar arasında miyoklonus, kas sertliği, terleme, tremor, hiperrefleksi, ajite deliryum ve hipertermi sayılabilir (Duignan ve ark. 2020).

Sertralin, diğer antidepresanlar gibi, majör depresyonu olan çocuklarda, ergenlerde ve genç erişkinlerde intihar düşüncesi ve davranışı riskini artırabilir (Food ve ark. 2009). Sertralin kullanımı 65 yaş ve üzeri hastalarda dikkatli olunmasını gerektirir. Uygunsuz antidiüretik hormon veya hiponatremi sendromunu indükleyebileceğinden, geriatric hastalarda yüksek riskli bir ilaç olarak Beers Kriterlerinde tanımlanmıştır (Varela ve ark. 2007).

Gebeliğin ilk trimesterinde sertralin kullanımı bebeklerde atriyal ve/veya ventriküler septal defektler gibi kardiyovasküler ilişkili malformasyon riskini artırır (Shen ve ark. 2017). Üçüncü trimesterin sonlarında sertraline maruz kalan yenidoğanlarda uzun süreli hastanede yatış, tüple beslenme ve solunum desteği gerektiren komplikasyonlar bildirilmiştir (Shen ve ark. 2017).

### 2.4.3 Sertralin - kardiovasküler sistem etkileri

Majör depresyon veya önceki duygu durum bozukluklarının kötüleşmesi, koroner kalp hastalığı (KKH), kalp yetmezliği ve kardiyak revaskülarizasyon prosedürlerinin yaygın bir olumsuz sonucudur (Fan ve ark. 2014). Bu nedenle, depresyon tedavisinin bu hastalarda duygu durum durumunda iyileşme ile sonuçlanması beklenir. Kalp hastalığı olan hastalarda anti-depresif tedavinin kanıtlanmış etkilerine rağmen, bazı antidepresanların kullanımının, hastaların sağ kalımını düşürmenin yanı sıra yüksek mortalite ve morbiditeye bile yol açabilen bazı olumsuz kardiyak ve kalp dışı olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Ramamurthy ve ark. 2013). Özellikle yeni antidepresan nesillerine odaklanmak, bu yan etkileri en aza indirmek için tedaviyi bireyselleştirmeyi vurgulayan bazı dikkate değer olumsuz olaylar göstermektedir. Shanmugasegaram ve arkadaşları tarafından 2012 yılından yayınlanan meta-analizlerde, koroner arter hastalığı hastalarında majör depresyonun genel prevalansının kadınlarda %18.7 ve erkeklerde %12.0 olduğu tahmin edilmektedir (Shanmugasegaram ve ark. 2012).

Hamer ve arkadaşları tarafından koroner arter hastalığı olmayan 14784 kişi üzerinde bir kohort çalışması yapılmıştır. Çalışmanın sonuçları TCA'ların kullanımı, yüksek KVH riski ile ilişkilendirildi. SSRI'ların kullanımı KVH ile ilişkili değildi. Hiçbir ilaç sınıfı, tüm nedenlere bağlı ölüm riski ile ilişkili değildi (Hamer ve ark. 2011).

Santangelo ve arkadaşları da İtalyada sertraline ve sitalopram ilacının kardiyovasküler etkilerini araştırmak üzere 110 yetişkin üzerinde bir çalışma yaptı. 4-6-14 aylık tedavi sonrası, kardiyovasküler hastalıkların insidansında azalma gözlemlenildi (Santangelo ve ark. 2009).

Glassman ve arkadaşları 2002 yılında JAMA da yayınladıkları çalışmalarında MI veya unstabil anjinası olan hastalarda sertralinin etkilerini değerlendirdi. Hastalara 50-200 mg/gün esnek dozlarında sertralin ve plasebo 6 ay boyunca uyguladılar. Çalışmalarında, depresif hastalar, sol ventrikül fonksiyonunda, ventriküler aritmilerde, EKG düzenlerinde ve kardiyovasküler majörde yan etki açısından gruplar arası farklılıklar olmadığını gösterdiler (Glassman ve ark. 2002).

### 2.5 Nitrik Oksit (NO) Aracılı Vazodilatasyon

Furchgott ve Zawadzki (1980) ilk olarak endotelyumun, asetilkolinin vasküler düz kas üzerindeki vazokonstriksiyon etkilerini NO salınım yoluyla tersine çevirdiğini göstermiştir. Son zamanlarda yapılan çok sayıda deneysel ve klinik çalışma, tüm arteriyel endotelyumun ve daha az ölçüde ven endotelyumunun NO salınımı doğrulamıştır. Birkaç patofizyolojik durum,

esas olarak endotele bağılı vazodilatasyonda bir azalma yoluyla endotel disfonksiyonuna neden olur. NO salınımının ortadan kalkmasına yol açacak şekilde endotel disfonksiyonu şiddetli olduğunda, agonistler endotele bağımlı bir vazodilatasyona neden olmak yerine düz kas reseptörlerinin doğrudan aktivasyonu yoluyla bir vazokonstriksiyona neden olurlar (Ludmer ve ark. 1986). Düz kas hücrelerinde hücre içi serbest  $Ca^{2+}$ 'daki artış onların kasılmasını sağlar. Endotel normal olduğunda, bu sonuncu etki NO'nun güçlü damar gevşetici etkisi ile dengelenir. Bu, asetilkolin, bradikinin, serotonin, adenozin, ADP, ATP, histamin ve trombin gibi çok sayıda agonist için geçerlidir. Anjiyotensin II bile, anjiyotensin II'nin düz kas hücreleri üzerindeki vazokonstriktör etkisini modüle edebilen makrovasküler endotelden NO salınımını uyarır. Bununla birlikte, bu yararlı etki, vasküler duvardaki çeşitli patolojik süreçlere katkıda bulunabilen peroksinitritin (ONOO-) eş zamanlı üretimi ile etkisiz hale getirilebilir (Pueyo ve ark. 1998; Tousoulis ve ark. 2012).

Nitrik oksidin, doğrudan vasküler düz kasın gevşemesine neden olarak vazodilatasyona neden olarak ya da sempatik sinir uçlarından norepinefrin salınımını azaltan merkezi sempatik çıkışı azaltmak için rostral beyin sapında etki ederek dolaylı olarak kan basıncını düşürdüğü düşünülmektedir (Linder ve ark. 1990). Hipertansiyonun genetik ve deneysel modellerinde endotelyal vasküler tonus regülasyonunun çeşitli anormallikleri ortaya konmuştur. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda endotele bağımlı gevşeme azalır. Bu hastalarda ön kol kan akışının NG-monometilLarginin'e yanıtı da azalır, bu da nitrik oksit üretiminin bozulmasının hipertansiyonlarına katkıda bulunabileceğini düşündürür. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda endotel fonksiyonundaki bu anormallik, tek yüzeyle reseptör tipi agonistlerle sınırlı değildir ve nitrik oksit sentaz için substrat mevcudiyetinin artırılmasıyla düzeltilmez (Zeiher ve ark. 1993; Tousoulis ve ark. 2012). Vanhoutte ve arkadaşları (1988), endotel hücreleri tarafından endotele bağımlı bir kasılma faktörünün üretilmesinin, endotele bağımlı dilatör tepkilerini azalttığını öne sürmektedir. Aslında, birkaç araştırmacı insan hipertansiyonunda plazma endotelin konsantrasyonlarının yükseldiğini bildirmiştir. Endotele bağımlı gevşeme ve kasılma arasındaki dengesizlikle birlikte bu anormal endotel fonksiyonu, hipertansiyonda merkezi hemodinamik anormallik olan artmış periferik vasküler direnç ile anormal vasküler tepkilere katkıda bulunabilir (Stauffer ve ark. 2008; Toussolis ve ark. 2012).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu tarafından 2021 tarihli ve 035 karar sayısı ile onaylanmıştır ve çalışmadaki bütün uygulamalar etik kurul protokolüne uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Araştırma için, erişkin (250-300 gram ağırlığında) Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar KONÜDAM'dan temin edilerek kullanılmıştır. Deneyde iki grup olacak, her iki grupta da 12'şer adet hayvan olacak şekilde ve dağılımları rastgele belirlenmiştir. Deney süresince hayvanlar yiyeceklerine ve suya ad libidum erişime sahip olacak ve kontrollü koşullar altında sabit sıcaklık ( $21 \pm 2^\circ\text{C}$ ) ve 12 saat gece/ 12 saat gündüz (ışık açılışı 07.00) periyodu olan ortamda tutulmuştur. Deney gruplarındaki tüm hayvanlardan aort alma işlemi sabah 09:00-10:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Gruplar;

- Grup 1=12 (intakt endotel grubu)
- Grup 2=12 (hasarlı endotel grubu) şeklinde gruplandırıldı.

Hayvanlara ketamin/ xylazin (80mg/kg- 20mg/kg) anestezisi altında servikal dislokasyon uygulandı. Servikal dislokasyondan sonra inen torasik aorta hızlı bir şekilde izole edildi ve Krebs solüsyonu içerisine alındı, doku ve kan artıklarının temizlenmesinden sonra aort 3-4 mm uzunluğunda halkalara bölündü. Halkalar transvers düzlemde, Krebs çözültisi içeren,  $37^\circ\text{C}$ 'de termoregüle edilen ve sürekli gazlandırılan (%95  $\text{O}_2$  ve %5  $\text{CO}_2$ ) izole organ banyosu kancalarına takılarak yerleştirildi ve gerim 2 gram olarak ayarlandı. Aort halkalarının izometrik gerimindeki değişiklikler, dört kanallı güç değiştirici transdüser kullanılarak kaydedildi. Dokular asıldıktan sonra 15'er dakikalık periyodlarla 1 saat yıkanarak anestezik ajanların etkisinin azalması beklendi. İzole organ banyosu haznelere fenilefrin ( $\text{FE } 10^{-6} \text{ M}$ ) uygulandı ve her iki grupta da kasılmalar kaydedildi. Daha sonra grup 1'e Sertralin (SE 50 mg) kümülatif dozlarda ( $10^{-9}$  - $10^{-4} \text{ M}$ ) verildi. Grup 2'deki aortlarda iğne ucu ile endotel çizilerek endotel hasarı oluşturuldu. Asetilkolin (Ach)  $10^{-6} \text{ M}$  uygulanarak endotel hasarı kontrol edildikten sonra, hasarlı stripler de anestezik ajanların etkisinin azalması için bir saat boyunca yıkandı ve ikinci doz FE uygulandı, ardından grup 2'ye de kümülatif dozlarda ( $10^{-9}$  - $10^{-4} \text{ M}$ ) SE verildi ve kasılmalar kaydedildi.

Kontraksiyonlar frekans ve gerim olarak izole organ banyosu sisteminde kayıt altına alındı. İstatistiksel analizler için Friedman ve Kruskal Wallis testleri kullanıldı. Aort kesitlerinin uygulamalarla elde edilen kasılma veya gevşeme yanıtları kaydedildi.



#### 4.BULGULAR

Çalışmamıza grup 1 (n=12) ve grup 2 (n=12) olmak üzere toplam 24 deney hayvanı dahil edilmiştir.

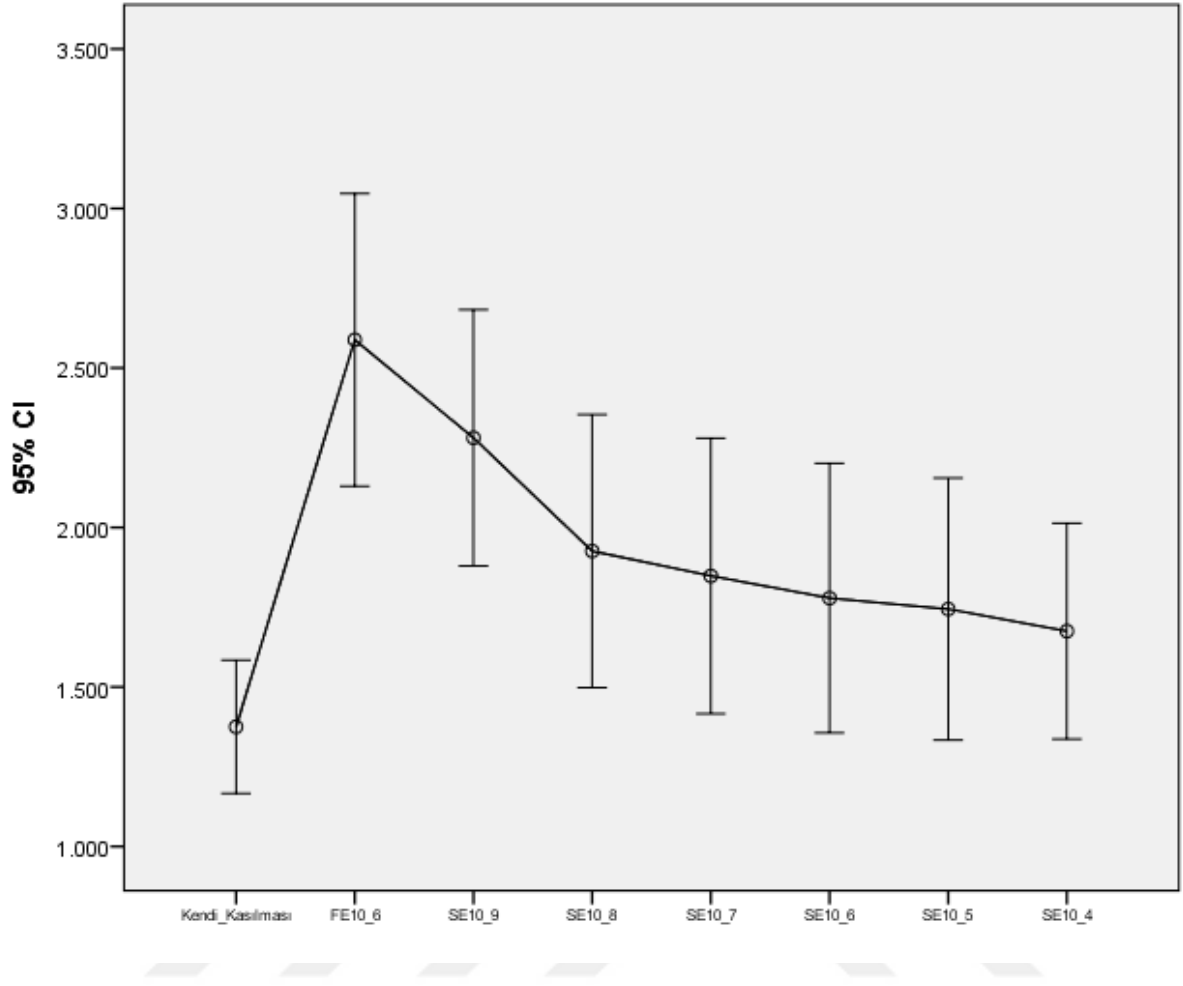
Sağlam aorta ait bazal kasılma ortalama 1376 gerim-mg olarak kaydedilmiştir. Fenilefrin  $10^{-6}$  M doz uygulamasından sonra bu kasılma ortalama 2588 gerim-mg'ye çıkmıştır. Daha sonra kümülatif dozlarda sertralin uygulaması yapılmıştır. Sertralin  $10^{-9}$  M uygulandığında 2281 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-8}$  M uygulandığında 1926 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-7}$  M uygulandığında 1848 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-6}$  M uygulandığında 1778 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-5}$  M uygulandığında 1744 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-4}$  M uygulandığında 1675 gerim-mg elde edilmiştir. Elde edilen bu veriler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.001$ ) (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1:** Sağlam aorta ait doz bağımlı kasılma gücü

Dozlar	Kasılma gücü (gerim-mg)	P-değeri
Kendi kasılması	1376	
FE $10^{-6}$	2588	
SE $10^{-9}$	2281	
SE $10^{-8}$	1926	<b>p= 0.001*</b>
SE $10^{-7}$	1848	
SE $10^{-6}$	1778	
SE $10^{-5}$	1744	
SE $10^{-4}$	1675	

\* Freidman testi kullanılmıştır.

Sağlam aorta ait kasılma güçleri ile verilen ilaç dozları ilişkisini özetleyen grafik şekil 4.1'de verilmiştir.



**Şekil 4.1:** Sağlam aorta ait ilaç dozları bağımlı kasılma güçleri

Freidman testi sonucunda sağlam aortta kasılma güçleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Saptanan bu anlamlı farkın hangi gruplar arasında kaynaklandığını tespit etmek amacıyla ikili karşılaştırmalar yapıldı. Bu ikili karşılaştırmalar Man-Whitney U testiyle yapıldı.

Sağlam aorta ait kendi bazal değeri; SE  $10^{-9}$ , SE  $10^{-8}$ , SE  $10^{-7}$  ve FE  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı görüldü (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.004$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). SE  $10^{-4}$  dozu; SE  $10^{-9}$ , SE  $10^{-8}$ , ve FE  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı görüldü (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.001$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). SE  $10^{-5}$  dozu; SE  $10^{-9}$ , SE  $10^{-8}$ , ve FE  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı görüldü (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.050$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.000$ ). SE  $10^{-6}$  dozu; SE  $10^{-9}$  ve FE  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı görüldü (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.050$ ,  $p=0.001$ ) (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2:** Sağlam aorta ait ikili sonuçların karşılaştırılması (P-anlamlılık düzeyleri)

	Kendi kasılması	FE 10 <sup>-6</sup>	SE 10 <sup>-9</sup>	SE 10 <sup>-8</sup>	SE 10 <sup>-7</sup>	SE 10 <sup>-6</sup>	SE 10 <sup>-5</sup>
FE 10 <sup>-6</sup>	<b>0.000</b>						
SE 10 <sup>-9</sup>	<b>0.000</b>	1.000					
SE 10 <sup>-8</sup>	<b>0.000</b>	1.000	1.000				
SE 10 <sup>-7</sup>	<b>0.004</b>	0.129	1.000	1.000			
SE 10 <sup>-6</sup>	0.309	<b>0.001</b>	<b>0.050</b>	0.614	1.000		
SE 10 <sup>-5</sup>	1.000	<b>0.000</b>	<b>0.002</b>	<b>0.050</b>	0.940	1.000	
SE 10 <sup>-4</sup>	1.000	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.001</b>	0.057	1.000	1.000

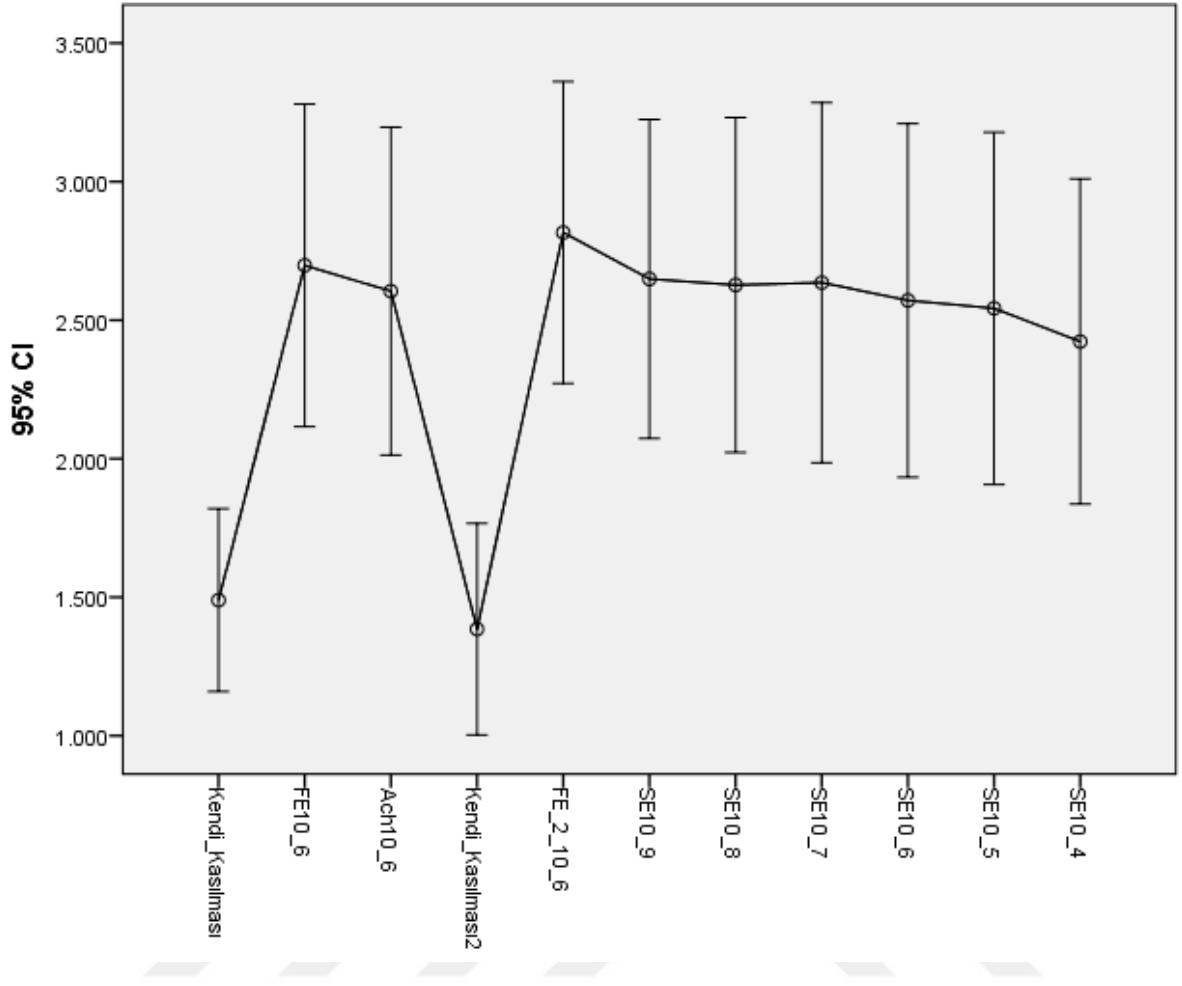
Hasarlı aorta ait bazal kasılma ortalama 1489 gerim-mg olarak kaydedilmiştir. Fenilefrin 10<sup>-6</sup> doz uygulamasından sonra bu kasılma ortalama 2697 gerim-mg'ye çıkmıştır. Ach 10<sup>-6</sup> dozunda uygulandığında ortalama 2604 gerim-mg elde edilmiştir. Akabinde kendi kasılması-2 olarak kaydedilen gerim 1384 olmuştur. Tekrardan ikinci doz Fenilefrin 10<sup>-6</sup> dozunda yapılmıştır. Fenilefrin ikinci dozu sonrası elde edilen gerim 2816 gerim-mg olarak kaydedilmiştir. Daha sonra kümülatif dozlarda sertralin uygulaması yapılmıştır. Sertralin 10<sup>-9</sup> M uygulandığında 2648 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin 10<sup>-8</sup> M uygulandığında 2626 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin 10<sup>-7</sup> M uygulandığında 2635 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin 10<sup>-6</sup> M uygulandığında 2571 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin 10<sup>-5</sup> M uygulandığında 2542 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin 10<sup>-4</sup> M uygulandığında 2422 gerim-mg elde edilmiştir. Elde edilen bu veriler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0.000) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3:** Hasarlı aorta ait doz bağımlı kasılma gücü

Dozlar	Kasılma gücü (gerim-mg)	P-değeri
Kendi kasılması	1489	
FE 10 <sup>-6</sup>	2697	
Ach 10 <sup>-6</sup>	2604	
Kendi kasılması -2	1384	
FE 10 <sup>-6</sup> -2	2816	
SE 10 <sup>-9</sup>	2648	<b>p= 0.000*</b>
SE 10 <sup>-8</sup>	2626	
SE 10 <sup>-7</sup>	2635	
SE 10 <sup>-6</sup>	2571	
SE 10 <sup>-5</sup>	2542	
SE 10 <sup>-4</sup>	2422	

\* Freidman testi kullanılmıştır

Hasarlı aorta ait kasılma güçleri ile verilen ilaç dozları ilişkisini özetleyen grafik şekil 4.2'de verilmiştir.



**Şekil 4.2:** Hasarlı aorta ait ilaç dozları bağımlı kasılma güçleri

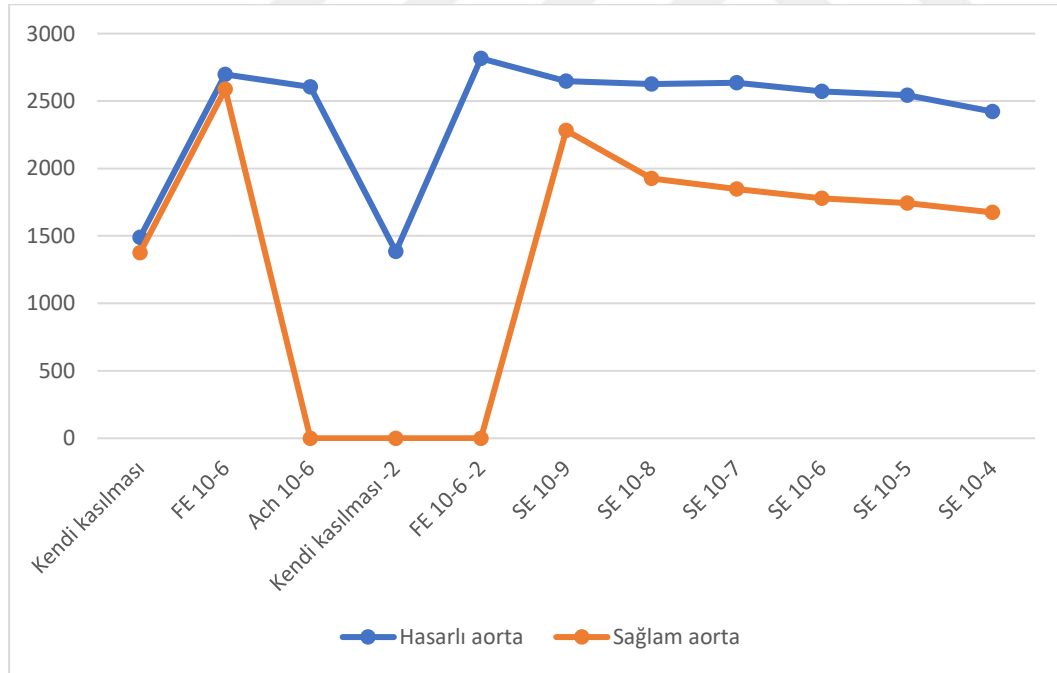
Freidman testi sonucunda hasarlı aortta kasılma güçleri arasında anlamlı fark saptanmıştır. Saptanan bu anlamlı farkın hangi gruplar arasında kaynaklandığını tespit etmek amacıyla ikili karşılaştırmalar yapıldı. Bu ikili karşılaştırmalar Man-Whitney U testiyle yapıldı.

Hasarlı aorta ait ilk kasılma ile ikinci kasılma arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ). Hasarlı aorta ait kendi bazal değeri;  $SE 10^{-9}$ ,  $SE 10^{-8}$ ,  $SE 10^{-7}$ ,  $SE 10^{-6}$ ,  $FE 10^{-6}$  ve  $FE-2$ .dozu  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı görüldü (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.004$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.031$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). Hasarlı aortanın kendine ait ikinci kasılması;  $SE 10^{-9}$ ,  $SE 10^{-8}$ ,  $SE 10^{-7}$ ,  $SE 10^{-6}$ ,  $FE 10^{-6}$  ve  $FE-2$ .dozu  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı görüldü (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.025$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ).  $SE 10^{-4}$  dozu;  $FE 10^{-6}$  ve  $FE-2$ .dozu  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı görüldü (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.002$ ,  $p=0.003$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4:** Hasarlı aortaya ait ikili sonuçların karşılaştırılması

	Kendi kasılması	FE 10 <sup>-6</sup>	Ach 10 <sup>-6</sup>	Kendi kasılması-2	FE 10 <sup>-6</sup> (2.doz)	SE 10 <sup>-9</sup>	SE 10 <sup>-8</sup>	SE 10 <sup>-7</sup>	SE 10 <sup>-6</sup>	SE 10 <sup>-5</sup>
FE 10 <sup>-6</sup>	<b>0.000</b>									
Ach 10 <sup>-6</sup>	0.093	1.000								
Kendi kasılması-2	1.000	<b>0.000</b>	0.075							
FE 10 <sup>-6</sup> (2.doz)	<b>0.000</b>	1.000	1.000	<b>0.000</b>						
SE 10 <sup>-9</sup>	<b>0.004</b>	1.000	1.000	<b>0.003</b>	1.000					
SE 10 <sup>-8</sup>	<b>0.002</b>	1.000	1.000	<b>0.002</b>	1.000	1.000				
SE 10 <sup>-7</sup>	<b>0.002</b>	1.000	1.000	<b>0.002</b>	1.000	1.000	1.000			
SE 10 <sup>-6</sup>	<b>0.031</b>	1.000	1.000	<b>0.025</b>	1.000	1.000	1.000	1.000		
SE 10 <sup>-5</sup>	0.309	0.539	1.000	0.256	0.760	1.000	1.000	1.000	1.000	
SE 10 <sup>-4</sup>	1.000	<b>0.002</b>	1.000	1.000	<b>0.003</b>	0.309	0.210	0.210	1.000	1.000

Şekil 4.3'te sağlam ve hasarlı aortadan elde edilen doz bağımlı kasılma durumları verilmiştir.



Şekil 4.3: Her iki gruba ait doz bağımlı kasılma durumları

## 5. TARTIŞMA

Sertralin, majör depresif bozukluk, obsesif-kompulsif bozukluk, panik bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, adet öncesi disforik bozukluk ve sosyal anksiyete bozukluğunu yönetmek ve tedavi etmek için kullanılan SSRI grubu bir ilaçtır. Sertralin, presinaptik serotonin geri alımı üzerinde başlıca inhibitör etkileri olan bir antidepresandır. Serotonin geri alımının bu inhibisyonu, serotonin birikimi ile sonuçlanır. Merkezi sinir sistemindeki serotonin ruh halini, kişiliği ve uyanıklığı düzenlemede rol oynar, bu nedenle serotonin geri alımını bloke etmek majör depresyon gibi bozukluklarda faydalıdır. Sertralin ayrıca norepinefrin ve dopamin alımı üzerinde minimum etkiye sahiptir ve araştırmalar, aynı SSRI sınıfındaki diğer ilaçlardan daha fazla dopaminerjik aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir (Nezafati ve ark., 2015; Ostuzzi ve ark., 2018).

Koroner arter hastalığı (KAH) ve depresyon, son yıllarda ciddi mali külfet olmaya başlamıştır. Üstelik her iki hastalık da sıklıkla aynı kişide bir arada bulunur. Bu nedenle KAH'lı hastalarda antidepresan girişimlere giderek daha fazla önem verilmektedir. 1987'de piyasaya sürülmelerinden bu yana, Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin (SSRI'ler) kullanımı önemli ölçüde artmıştır. Koroner arter baypas cerrahisi (KABC) sonrası hastalar da dahil olmak üzere KAH hastalarına SSRI'lar giderek daha fazla reçete edilmektedir (Fioranelli ve ark., 2018). Bununla birlikte, SSRI'ların kardiyovasküler etkilerine ilişkin bilgilerimiz esas olarak çeşitli vasküler yataklarda yapılan hayvan çalışmalarına dayanmaktadır. Ek olarak, SSRI'lar hem vazodilatör hem de vazokonstriktör yanıtlarla çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur (Edinoff ve ark., 2021). Ne yazık ki, ilaçların farklı arterler üzerindeki vazoaktif etkileri her zaman karşılaştırılabilir değildir.

Antidepresanların depresyon tedavisinde kullanıldıklarında kronik kalp hastalığı geliştirme riskini azalttığı ve buna zaten sahip olan hastaların tedavisinde olumlu etkileri olduğu bulunmuştur. Total kolesterol düzeylerindeki artışa bağlı dislipidemi oluşumunun da kardiyovasküler hastalık prevalansında artışa neden olduğu bilinmektedir. Bu bulgular, depresif maymunlar üzerinde yürütülen araştırmalardan elde edilmiştir (Edinoff ve ark., 2021). Sonuçlar, otonomik fonksiyonların bozulmasının yanı sıra kortizol seviyesindeki artışın bir sonucu olarak kalp atış hızında bir artış olduğunu göstermiştir. 2000'li yıllarda, koroner hastalıkların getirdiği depresyon tedavisi genellikle bu özel nedenden dolayı SSRI'ların kullanımını içerir. Bununla birlikte, trisiklik antidepresanların kullanımının, diyastolik ve

sistolik kan basıncının dengesizleşmesinin yanı sıra hipertansiyon oluşumu ile ilişkili olduğu keşfedilmiştir.

Mevcut kanıtlar, sertralinin ateroskleroz üzerinde hafifletici bir etkisi olduğunu göstermektedir. Sertralin, lipopolisakarit (LPS) ve fitohemaglutinin ile uyarılmış kanda proinflamatuvar sitokin interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) ekspresyonunu azaltmış ve antiinflamatuvar ve antiaterojenik sitokin interlökin-10'un (IL-10) ekspresyonunu arttırmıştır (Maes ve ark., 1999; Ouyang ve ark., 2011). Benzer şekilde, TNF-a ile uyarılan insan aort endotel hücrelerinde (HAEC), sertralin, VCAM-1 ve ICAM-1'in ekspresyonlarını azaltmıştır ve HAEC'lerin U937 monositlerine yapışmasını inhibe etmiştir. Sertralinin, hücre içi kalsiyum geçişlerine bağlı hücre yüzeyi reseptör moleküllerine bağlanarak konstitütif nitrik oksit sentaz (cNOS) ekspresyonunu ve NO üretimini indükleyerek NF- $\kappa$ B'yi stabilize ettiği ileri sürülmektedir (Lekaksik ve ark., 2010). Sertralinin vasküler etkileri, düz kas hücrelerine kalsiyum girişinin inhibisyonu yoluyla endotelden bağımsız mekanizmalar tarafından da aracılık edilebilir (Vila ve ark., 1999; Melle ve ark., 2014).

Bazı çalışmalarda fluoksetin gibi diğer SSR'ların aorta üzerindeki etkileri de araştırılmıştır. Bir çalışmada, endoteli sağlam ve hasarlı sıçanların torasik aort halkalarında fluoksetinin vazoaaktif etkileri araştırılmıştır. İlgili çalışmada, kümülatif olarak artan fluoksetin dozunun, fenilefrin ile ilaç öncesi uyarılan hem endoteli intakt hem de endoteli hasarlı gruplarında doza bağımlı vazorelaksasyonu önemli ölçüde indüklediği gösterilmiştir. Fluoksetin'in bu dilatasyon etkisi, nitrik oksit gibi endotel kaynaklı dilatör faktörlerden bağımsız olarak da meydana gelmiştir, çünkü gevşeme yanıtı ortalamasında gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (Bülent ve ark., 2022).

Seabrook ve Nolan, sıçan mezenterik arterlerinde bir 5-HT doz-yanıt eğrisinin fluoksetinin neden olduğu sağa kaymasını rapor etmişlerdir. Ungvari ve arkadaşlarının yakın tarihli bir raporu, fluoksetinin sıçan serebral arterlerinde genişlemeye yol açtığı bulgusunu açıklamaktadır. Bazı çalışmalarda, sertralin, önceden kasılmış mezenterik arter halkalarında konsantrasyona bağlı gevşeme sağlamıştır. Cohen ve Wiley tarafından yapılan bir çalışmada, fluoksetinin, norepinefrin ve 5-HT ile ön kasılmadan sonra sıçan aortunda vazodilatör bir etkiye sahip olduğu sonucuna varılabilir. Melle ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada sertralinin internal mamaryan arter üzerindeki etkisi araştırılmıştır. İlgili çalışmada, sertralinin hem insan internal mamaryan arterin hem de rat aortasının endotelini koruduğu ve vasorelaksasyon sağladığı saptanmıştır. Bizim çalışmamızda sıçan aortunda sertralinin

vazorelaksasyon etkisi deneysel olarak araştırılmıştır. Çalışmamızda endoteli sağlam ve endoteli hasarlı rastgele iki rat grubu hazırlanmıştır. İzole organ banyosu haznelerine fenilefrin (FE  $10^{-6}$  M) uygulanıp her iki grupta da kasılmalar kaydedilmiştir. Daha sonra grup 1'e Sertralin (SE 50 mg) kümülatif dozlarda ( $10^{-9}$  - $10^{-4}$  M) verilmiştir. Daha sonra grup 2'de de aynı prosedür + Ach  $10^{-6}$  M dozunda verilip kontraksiyonlar kaydedilmiştir. Elde edilen sonuçlar kaydedilip karşılaştırmalar yapılmıştır. Sağlam aorta ait bazal kasılma ortalama 1376 gerim-mg olarak kaydedilmiştir. Fenilefrin  $10^{-6}$  M doz uygulamasından sonra bu kasılma ortalama 2588 gerim-mg'ye çıkmıştır. Daha sonra kümülatif dozlarda sertralin uygulaması yapılmıştır. Sertralin  $10^{-9}$  M uygulandığında 2281 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-8}$  M uygulandığında 1926 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-7}$  M uygulandığında 1848 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-6}$  M uygulandığında 1778 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-5}$  M uygulandığında 1744 gerim-mg elde edilmiştir. Sertralin  $10^{-4}$  M uygulandığında 1675 gerim-mg elde edilmiştir. Elde edilen bu veriler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p=0.000$ ). Bu çalışmamızda kümülatif dozlarda verilen sertralinin vazorelaksif etki gösterdiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde hasarlanmış aorta üzerinde çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda aorta hasarlandıktan sonra yukarıda ayrıntılı açıkladığımız protokol çerçevesinde kümülatif dozlarda sertralin verilmiştir. Buna göre; hasarlı aorta ait ilk kasılma ile ikinci kasılma arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hasarlı aorta ait kendi bazal değeri; SE  $10^{-9}$ , SE  $10^{-8}$ , SE  $10^{-7}$ , SE  $10^{-6}$ , FE  $10^{-6}$  ve FE-2.dozu  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı saptandı (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.004$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.031$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). Hasarlı aortanın kendine ait ikinci kasılması; SE  $10^{-9}$ , SE  $10^{-8}$ , SE  $10^{-7}$ , SE  $10^{-6}$ , FE  $10^{-6}$  ve FE-2.dozu  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı saptandı (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.003$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.002$ ,  $p=0.025$ ,  $p=0.000$ ,  $p=0.000$ ). SE  $10^{-4}$  dozu; FE  $10^{-6}$  ve FE-2.dozu  $10^{-6}$  dozlarıyla karşılaştırıldığında vazorelaksasyonun anlamlı derecede arttığı saptandı (Sırasıyla p değerleri;  $p=0.002$ ,  $p=0.003$ ). Hem endoteli hasarlı aorta hem de endoteli intakt aorta üzerinde yapılan sertralin ilacının vazorelaksif etkinliği saptanmıştır. Endoteli hasarlı aortada endoteli intakt aortaya göre vazorelaksif etkinliğin daha az olduğu saptanmıştır, bunun NO salınımının azalmasına bağlı olduğu saptanmıştır.

SSRI'ların vazodilatör yanıtlarından sorumlu mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ungvari ve arkadaşları tarafından fluoksetin kullanılarak yapılan araştırmalar,  $Ca^{2+}$  girişini önlemek için bu SSRI'nın L-tipi kalsiyum kanallarıyla etkileşime girdiğini öne sürmektedir. Bu, sertralinin yüksek hücre dışı  $K^{+}$  tarafından indüklenen

kasılmaları, yani hücre dışı  $Ca^{2+}$  akışını teşvik ederek düz kas kasılmasını ortaya çıkaran bir durumu azalttır (Ungvari ve ark., 1999). Ayrıca sertralin, aynı zamanda (IP3 aracılı) kalsiyum mobilizasyonuna/hücre içi bölgelerden salınmasına bağlı olan FE- ve 5-HT'den sonra kasılmayı da azaltmıştır. Dolayısıyla, L-tipi kalsiyum kanalları yoluyla kalsiyum girişinin inhibisyonu birincil mekanizma olsaydı, sertralinin gözlemlendiği gibi bu reseptör aracılı kasılmaları azaltması beklenmezdi. Bu nedenle, fluoksetin ile yapılan çalışmalardan sonra önerildiği gibi, sertralinin dilatatör etkilerinin, L tipi kalsiyum kanallarından kalsiyum akışının blokajına ek olarak hücre içi kalsiyum sinyal yollarıyla etkileşimden kaynaklanmış olması mümkündür (Wu ve ark., 2021).



## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak;Bu çalışmada sertralin, sıçan izole aortunda FE kaynaklı düz kas kontraksiyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir. Endotel hasarlı aort dokusunda asetilkolin uygulaması sonucu FE kaynaklı düz kas kontraksiyonlarını daha yavaş inhibe olmuştur. Endotel hasarı sonucunda FE uygulanmış aortta NO salınımı azalmış ve NO' ya bağlı vazodilatasyon etki azalmıştır. Sertralinin, FE kaynaklı kontraksiyonları inhibe etmesini NO mekanizması üzerinden yaptığını düşündürmektedir.

Sertralinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkilerinin daha iyi anlaşılması için ileri düzeyde araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.





## 7. KAYNAKLAR

- Amadio, P., Zarà, M., Sandrini, L., Ieraci, A., & Barbieri, S. S. (2020). Depression and Cardiovascular Disease: The Viewpoint of Platelets. *International journal of molecular sciences*, 21(20), 7560. <https://doi.org/10.3390/ijms21207560>
- Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*. 2000;58(1):19-36.
- Artasensi A., Pedretti A., Vistoli G., & Fumagalli L. Type 2 Diabetes Mellitus: A Review of Multi-Target Drugs. *Molecules*. 2020;1987. doi: 10.3390/molecules25081987.
- Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, & Huffman JC. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(5):e441-9.
- Benjamin E.J., Muntner P., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S., Das S.R., & Delling F.N., et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139:e56–e528. doi: 10.1161/CIR.0000000000000659.
- Berger A, Dukes E, Edelsberg J, Stacey B, & Oster G. Use of tricyclic antidepressants in older patients with diabetic peripheral neuropathy. *Clin J Pain*. 2007;23(3):251-8.
- Bethesda, LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. (2012). National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- Bossone E, Pluchinotta FR, Andreas M, Blanc P, Citro R, Limongelli G, Della Corte A, Parikh A, Frigiola A, Lerakis S, Ehrlich M, & Aboyans V. Aortitis. *Vascul Pharmacol*. 2016;80:1-10.
- Bourin M., Chue P., Guillon Y. Paroxetine: A review. *CNS Drug Rev*. 2001;7:25–47. doi: 10.1111/j.1527-3458.2001.tb00189.x.
- Brøsen K. Differences in interactions of SSRIs. *Int. Clin. Psychopharmacol*. 1998;13:S45–S47. doi: 10.1097/00004850-199809005-00009
- Buchner D.M. Physical activity and prevention of cardiovascular disease in older adults. *Clin. Geriatr. Med*. 2009;25:661–675. doi: 10.1016/j.cger.2009.08.002.
- Burstein B., Nattel S. Atrial fibrosis: Mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51:802–809. doi: 10.1016/j.jacc.2007.09.064.
- Bülent, I. Ş. I. K., Raviye, Ö. Z. E. N., Görmüş, Z. I. S., Solak, H., Özdemir, A., & Emeksiz, A. (2022). Vasoactive effects of fluoxetine in rat thoracic aorta smooth muscle. *Cukurova Medical Journal*, 47(2), 729-737.
- Bymaster F.P., Zhang W., Carter P.A., Shaw J., Chernet E., Phebus L., Wong D.T., & Perry K.W. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology*. 2002;160:353–361. doi: 10.1007/s00213-001-0986-x.
- Catterson M.L., Preskorn S.H. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: Clinical relevance. *Pharmacol. Toxicol*. 1996;78:203–208. doi: 10.1111/j.1600-0773.1996.tb00206.x.
- Cay EL, Vetter et al Psychological status during recovery from an acute heart attack, *J Psychosom Res*, 1972 vol. 16 (pg. 425 - 435)
- Chu A, Wadhwa R. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554406/>
- Chung S. Does the Use of SSRIs Reduce Medical Care Utilization and Expenditures? *J. Ment. Health Policy Econ*. 2005;8:119.
- Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, & Barbui C. Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;14;(4):CD006117
- Cohen ML, Wiley KS. Neuronal uptake inhibitors, nisoxetine and fluoxetine on rat vascular contractions. *Eur J Pharmacol* 1977;44:219–229.
- Collins JA, Munoz JV, Patel TR, Loukas M, & Tubbs RS. The anatomy of the aging aorta. *Clin Anat*. 2014;27(3):463-6.

- Cuijpers P., Sijbrandij M., Koole S.L., Andersson G., Beekman A.T., & Reynolds C.F. Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: A meta-analysis. *World Psychiatry*. 2014;13:56–67. doi: 10.1002/wps.20089.
- Dagenais F. Anatomy of the thoracic aorta and of its branches. *Thorac Surg Clin*. 2011;21(2):219-27, viii.
- Dalhoff K., Almdal T.P., Bjerrum K., Keiding S., Mengel H., & Lund J. Pharmacokinetics of paroxetine in patients with cirrhosis. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 1991;41:351–354. doi: 10.1007/BF00314966
- Danesh DM VC, & Fottler MD. Hidden workplace violence: what your nurses may not be telling you. *Health Care Manag* 2008.
- David D.J., Gourion D. Antidépresseurs et tolérance: Déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *Encephale*. 2016;42:553–561. doi: 10.1016/j.encep.2016.05.006
- David L. Hare, Samia R. Toukhsati, Peter Johansson, & Tiny Jaarsma, Depression and cardiovascular disease: a clinical review, *European Heart Journal*, Volume 35, Issue 21, 2014, Pages 1365–1372, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh462>
- De La Gándara J., Agüera L., Rojo J.E., Ros S., & De Pedro J.M. Use of antidepressant combinations: Which, when and why? Results of a Spanish survey. *Acta Psychiatr. Scand*. 2005;112:32–35. doi: 10.1111/j.1600-0447.2005.00678.x
- Desmarais J.E., & Looper K.J. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6. *J. Clin. Psychiatry*. 2009;70:1688–1697. doi: 10.4088/JCP.08r04856blu.
- Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, & Becker AE. Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media. *Anat Rec* 2000;258:1–14
- Dopheide JA. Recognizing and treating depression in children and adolescents. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(3):233-43
- Duignan KM, Quinn AM, & Matson AM. Serotonin syndrome from sertraline monotherapy. *Am J Emerg Med*. 2020 Aug;38(8):1695.e5-1695.e6.
- Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., Kaye, A. D., Viswanath, O., Urits, I., Boyer, A. G., Cornett, E. M., & Kaye, A. M. (2021). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurology international*, 13(3), 387–401.
- Edinoff, A. N., Akuly, H. A., Hanna, T. A., Ochoa, C. O., Patti, S. J., Ghaffar, Y. A., Kaye, A. D., Viswanath, O., Urits, I., Boyer, A. G., Cornett, E. M., & Kaye, A. M. (2021). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Adverse Effects: A Narrative Review. *Neurology international*, 13(3), 387–401. <https://doi.org/10.3390/neurolint13030038>
- Eisenberg Center at Oregon Health & Science University. (2007). Antidepressant Medicines: A Guide for Adults with Depression . In *Comparative Effectiveness Review Summary Guides for Consumers*. Agency for Healthcare Research and Quality (US).
- El-Hamamsy I, Yacoub MH. Cellular and molecular mechanisms of thoracic aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:771–86
- Ernst CB. Abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med*. 1993;328(16):1167-72
- Fan H, Yu W, Zhang Q, Cao H, Li J, & Wang J, et al. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a metaanalysis. *Prev Med* 2014; 63: 36-42.
- FELLER I, WOODBURN RT. Surgical anatomy of the abdominal aorta. *Ann Surg*. 1961;154(6) Suppl:239-52.
- Fioranelli, M., Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., Bianchi, M., Rovesti, M., & Rocchia, M. G. (2018). Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Frontiers in immunology*.
- Food & Drug, American, 2009, [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2009/019839s070,020990s032lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/019839s070,020990s032lbl.pdf) (25.06.2022)
- Fox EB, Latham GJ, Ross FJ, Joffe D. Perioperative and Anesthetic Management of Coarctation of the Aorta. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;23(2):212-224.

- Furchgott, R. F., & Zawadzki, J. V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *nature*, 288(5789), 373-376.
- Galiuto L., & Locorotondo G. *Integrative Cardiology*. Volume 9. Springer; Cham, Switzerland: 2017. Cardiovascular Aging; pp. 109–120
- GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2016;388:1545–602. 10.1016/S0140-6736(16)31678-6
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, & Schwartz P, Bigger JT, Jr., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288(6): 701-9.
- González-Salvado V, Bazal P, & Alonso-González R. Aortic Coarctation With Extensive Collateral Circulation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):e007918.
- Hamer M, Batty GD, Seldenrijk A, & Kivimaki M. Antidepressant medication use and future risk of cardiovascular disease: the Scottish Health Survey. *Eur Heart J*. 2011; 32(4): 437-42
- Hashimoto K. Sigma-1 Receptors and Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: Clinical Implications of their Relationship. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2009;9:197–204. doi: 10.2174/1871524910909030197.
- Hawthorne J.M., Caley C.F. Extrapyramidal reactions associated with serotonergic antidepressants. *Ann. Pharmacother.* 2015;49:1136–1152. doi: 10.1177/1060028015594812
- Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Müller DJ, Ji Y, Leckband SG, Leeder JS, Graham RL, Chiulli DL, Llerena A, Skaar TC, Scott SA, Stingl JC, Klein TE, Caudle KE, & Gaedigk A., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther.* 2015;98(2):127-34.
- Hindmarch I., Hashimoto K. Cognition and depression: The effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Ex.* 2010;25:193–200. doi: 10.1002/hup.1106.
- Hoffman R. Off-Label Uses for Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Am. Fam. Physician.* 2005;71:43
- Holloway BJ, Rosewarne D, & Jones RG. Imaging of thoracic aortic disease. *Br J Radiol.* 2011;84 Spec No 3:S338-54.
- Huffman JC, Mastromauro CA, Beach SR, Celano CM, DuBois CM, Healy BC, Suarez L, Rollman BL, & Januzzi JL. Collaborative care for depression and anxiety disorders in patients with recent cardiac events: the Management of Sadness and Anxiety in Cardiology (MOSAIC) randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014; 174:927–935
- Iorga A., Cunningham C.M., Moazeni S., Ruffenach G., Umar S., & Eghbali M. The protective role of estrogen and estrogen receptors in cardiovascular disease and the controversial use of estrogen therapy. *Biol. Sex Differ.* 2017;8:33. doi: 10.1186/s13293-017-0152-8.
- Ismail Z, Elbayoumi H, & Fischer CE, et al.. Prevalence of depression in patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:58–67. 10.1001/jamapsychiatry.2016.3162
- Kain V., Ingle K.A., Kachman M., Baum H., Shanmugam G., Rajasekaran N.S., Young M.E., & Halade G.E. Excess ω-6 fatty acids influx in aging drives metabolic dysregulation, electrocardiographic alterations, and low-grade chronic inflammation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;314:H160–H169. doi: 10.1152/ajpheart.00297.2017
- Kassab G. S. (2006). Biomechanics of the cardiovascular system: the aorta as an illustratory example. *Journal of the Royal Society, Interface*, 3(11), 719–740. <https://doi.org/10.1098/rsif.2006.0138>
- Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, & McCulloch D. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010; 363:2611–2620.
- Kau T, Sinzig M, Gasser J, Lesnik G, Rabitsch E, Celedin S, Eicher W, Illiasch H, & Hausegger KA. Aortic development and anomalies. *Semin Intervent Radiol.* 2007;24(2):141-52
- Keto J., Ventola H., Jokelainen J., Linden K., Keinanen-Kiukaanniemi S., Timonen M., Ylisaukko-oja T., & Auvinen J. Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behavior and history: A population- based cohort study. *Open Heart.* 2016;3:e000358. doi: 10.1136/openhrt-2015-000358.

- Kocsis JH. Review: SSRIs and TCAs equally effective at treating chronic depression and dysthemia; SSRIs are associated with fewer adverse events than TCAs. *Evid Based Ment Health*. 2013;16(3):82
- Komutrattananont P, Mahakkanukrauh P, & Das S. Morphology of the human aorta and age-related changes: anatomical facts. *Anat Cell Biol*. 2019;52(2):109-114.
- Laporte S, Chapelle C, Caillet P, Beyens MN, Bellet F, Delavenne X, Mismetti P, & Bertolotti L. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res*. 2017;118:19-32.
- Lekakis J., Ikonomidis I., Papoutsi Z., Moutsatsou P., Nikolaou M., Parissis J., & Kremastinos D.T. Selective serotonin re-uptake inhibitors decrease the cytokine-induced endothelial adhesion molecule expression, the endothelial adhesiveness to monocytes and the circulating levels of vascular adhesion molecules. *Int. J. Cardiol*. 2010;139:150–158. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.10.010.
- Linder L, Kioski W, Buhler FR, & Luscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo: blunted response in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1762-7.
- Liu Y, Ho RC, & Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord* 2012;139:230–9. 10.1016/j.jad.2011.08.003
- Loukas M, Bilinsky E, Bilinsky S, Blaak C, Tubbs RS, & Anderson RH. The anatomy of the aortic root. *Clin Anat*. 2014;27(5):748-56
- Ludmer PL, Selwyn AP, & Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1046-51.
- Maes M., Song C., Lin A.H., Bonaccorso S., Kenis G., De Jongh R., Bosmans E., & Scharpé S. Negative immunoregulatory effects of antidepressants: Inhibition of interferon-gamma and stimulation of interleukin-10 secretion. *Neuropsychopharmacology*. 1999;20:370–379.
- Malhi G.S., & Mann J. Depression. *Lancet*. 2018;392:2299–2312. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- Marken P.A., & Stuart Munro J. Selecting a selective serotonin reuptake inhibitor: Clinically important distinguishing features. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry*. 2000;2:205–210. doi: 10.4088/PCC.v02n0602.
- Meijer, A., Conradi, H. J., Bos, E. H., Thombs, B. D., van Melle, J. P., & de Jonge, P. (2011). Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *General hospital psychiatry*, 33(3), 203–216. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2011.02.007>
- Mescher AL. Epithelial tissue. In: Junqueira's basic histology. 14th ed. New York (NY): McGraw-Hill Education; 2016
- Meschiari C.A., Ero O.K., Pan H., Finkel T., & Lindsey M.L. The impact of aging on cardiac extracellular matrix. *Geroscience* 2017;39:7–18. doi: 10.1007/s11357-017-9959-9.
- Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, et al.. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol* 2011;12:160–74. 10.1016/S1470-2045(11)70002-X
- Mitchell RN. Blood vessels. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Cotran RS, & Robbins SL, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease*. 9th ed. 2015. p. 1. Online resource (xvi, 1391 pages).
- Nakhaee, H., Zangiabadian, M., Bayati, R., Rahmanian, M., Ghaffari Jolfayi, A., & Rakhshanderou, S. (2022). The effect of antidepressants on the severity of COVID-19 in hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 17(10), e0267423.
- Nakou E.S., Parthenakis F.I., Kallergis E.M., Marketou M.E., Nakos K.S., & Vardas P.E. Healthy aging and myocardium: A complicated process with various effects in cardiac structure and physiology. *Int. J. Cardiol*. 2016;209:167–175. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.039.
- Nezafati, M. H., Vojdanparast, M., & Nezafati, P. (2015). Antidepressants and cardiovascular adverse events: A narrative review. *ARYA atherosclerosis*, 11(5), 295–304.

- Nilsson P.M. Early vascular aging (EVA): Consequences and prevention. *Vasc. Health Risk Manag.* 2008;4:547–552. doi: 10.2147/VHRM.S1094.
- Ostuzzi, G., Matcham, F., Dauchy, S., Barbui, C., & Hotopf, M. (2018). Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4(4), CD011006.
- Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K., Valdez P.A., & Hymowitz S.G. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu. Rev. Immunol.* 2011;29:71–109. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101312.
- Owens M.J., Knight D.L., & Nemeroff C.B. Second-generation SSRIs: Human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol. Psychiatry.* 2001;50:345–350. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01145-3
- Palaniyappan L., Insole L., & Ferrier I.N. Combining antidepressants: A review of evidence. *Adv. Psychiatr. Treat.* 2009;15:90–99. doi: 10.1192/apt.bp.107.004820.
- Peidro J, Boufi M, Loundou AD, Hartung O, Dona B, Vernet F, Bensoussan D, & Alimi YS. Aortic Anatomy and Complications of the Proximal Sealing Zone after Endovascular Treatment of the Thoracic Aorta. *Ann Vasc Surg.* 2018;48:141-150.
- Perry PJ, Wilborn CA. Serotonin syndrome vs neuroleptic malignant syndrome: a contrast of causes, diagnoses, and management. *Ann Clin Psychiatry.* 2012 May;24(2):155-62.
- Preskorn SH. Clinically relevant pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. An overview with emphasis on pharmacokinetics and effects on oxidative drug metabolism. *Clin Pharmacokinet.* 1997;32 Suppl 1:1-21.
- Pueyo ME, Arnal JF, Rami J, & Michel JB. Angiotensin II stimulates the production of NO and peroxynitrite in endothelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: C214-20.
- Ramamurthy G, Trejo E, Faraone SV. Depression treatment in patients with coronary artery disease: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord* 2013; 15(5).
- Rao N. The clinical pharmacokinetics of escitalopram. *Clin. Pharmacokinet.* 2007;46:281–290. doi: 10.2165/00003088-200746040-00002
- Reuter K, Raugust S, Marschner N, et al.. Differences in prevalence rates of psychological distress and mental disorders in inpatients and outpatients with breast and gynaecological cancer. *Eur J Cancer Care* 2007;16:222–30. 10.1111/j.1365-2354.2006.00744.x
- Rossi A., Barraco A., & Donda P. Fluoxetine: A review on evidence based medicine. *Ann. Gen. Hosp. Psychiatry.* 2004;3:2. doi: 10.1186/1475-2832-3-2.
- Sanchez C, Reines EH, & Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol.* 2014 ;29(4):185-96.
- Sánchez C., Bøgesó K.P., Ebert B., Reines E.H., & Braestrup C. Escitalopram versus citalopram: The surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology.* 2004;174:163–176. doi: 10.1007/s00213-004-1865-z.
- Santangelo A, Testai M, Barbagallo P, Crisafulli C, Grasso S, Manuele S, et al. Use of specific serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (Sertraline or Citalopram) in the treatment of depression reduces the cardiovascular risk in the elderly: evidence from a Sicilian population > 80 years recovered in the assisted sanitary residences (RSA). *Arch Gerontol Geriatr* 2009; 48(3): 350-2.
- Santos PVD, Barbosa ABM, Targino VA, Silva NA, Silva YCM, Barbosa F, & Oliveira ASB, Assis TO. ANATOMICAL VARIATIONS OF THE CELIAC TRUNK: A SYSTEMATIC REVIEW. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(4):e1403.
- Schlatmann TJM, & Becker AE. Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm. *Am J Cardiol* 1977;39:13–20
- Schmider J., Greenblatt D.J., Von Moltke L.L., Karsov D., & Shader R.I. Inhibition of CYP2C9 by selective serotonin reuptake inhibitors in vitro: Studies of phenytoin p-hydroxylation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997;44:495–498. doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.00601.x
- Seabrook JM, & Nolan PL. The vascular interaction of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine. *Eur J Pharmacol* 1983;89:131–135.

- Seco M., Edelman J.J.B., Forrest P., Nig M., Wilson M.K., Fraser J., Bannon P.G., & Valley M.P. Geriatric cardiac surgery: Chronology vs. biology. *Heart Lung Circ.* 2014;23:794–801. doi: 10.1016/j.hlc.2014.04.008.
- Shanmugasagaram S, Russell KL, Kovacs AH, Stewart DE, & Grace SL. Gender and sex differences in prevalence of major depression in coronary artery disease patients: a meta-analysis. *Maturitas* 2012; 73(4): 305-11.
- Shen ZQ, Gao SY, Li SX, Zhang TN, Liu CX, Lv HC, Zhang Y, Gong TT, Xu X, Ji C, Wu QJ, & Li D. Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(4):909-922.
- Singh HK, & Saadabadi A. Sertraline. [Updated 2022 May 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547689/>
- Spannella F., Di Pentima C., Giuliotti F., Buscarini S., Giordano P., & Sarzani R. Prevalence of Subclinical Carotid Atherosclerosis and Role of Cardiovascular Risk Factors in Older Adults: Atherosclerosis and Aging are Not Synonyms. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27:231–238. doi: 10.1007/s40292-020-00375-0
- Standring S. Smooth muscle and the cardiovascular and lymphatic systems. In: Standring S, editor. *Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice.* 41st ed. 2016. p. 1562. xviii.
- Stauffer BL, Westby CM, & DeSouza CA. Endothelin-1, aging and hypertension. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 350-5.
- Steeman M., Lande G. Cardiac aging and heart disease in humans. *Biophys. Rev.* 2017;9:131–137. doi: 10.1007/s12551-017-0255-9
- Tchervenkov CI, Jacobs JP, Sharma K, & Ungerleider RM. Interrupted aortic arch: surgical decision making. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2005:92-102.
- Thomas, S. J., Shin, M., McInnis, M. G., & Bostwick, J. R. (2015). Combination therapy with monoamine oxidase inhibitors and other antidepressants or stimulants: strategies for the management of treatment-resistant depression. *Pharmacotherapy*, 35(4), 433–449. <https://doi.org/10.1002/phar.1576>
- Thombs, B. D., de Jonge, P., Coyne, J. C., Whooley, M. A., Frasure-Smith, N., Mitchell, A. J., Zuidersma, M., Eze-Nliam, C., Lima, B. B., Smith, C. G., Soderlund, K., & Ziegelstein, R. C. (2008). Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA*, 300(18), 2161–2171. <https://doi.org/10.1001/jama.2008.667>
- Tousoulis, D., Kampoli, A. M., Tentolouris, C., Papageorgiou, N., & Stefanadis, C. (2012). The role of nitric oxide on endothelial function. *Current vascular pharmacology*, 10(1), 4–18.
- U.S. Food & Drug Administration FDA Drug Safety Communication: Revised Recommendations for Celexa (Citalopram Hydrobromide) Related to a Potential Risk of Abnormal Heart Rhythms with High Doses. Available online: 2021 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>
- Ungvari, Z., Pacher, P., Kecskeméti, V., & Koller, A. (1999). Fluoxetine dilates isolated small cerebral arteries of rats and attenuates constrictions to serotonin, norepinephrine, and a voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channel opener. *Stroke*, 30(9), 1949-1954.
- Van Melle J.P., Buikema H., van den Berg M.P., van Buiten A., van Veldhuisen D.J., Boonstra P.W., & van Gilst W.H. Sertraline causes strong coronary vasodilation: Possible relevance for cardioprotection by selective serotonin reuptake inhibitors. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2004;18:441–447. doi: 10.1007/s10557-004-6221-3.
- Vanhoutte PM. The endothelium. Modulator of vascular smooth muscle tone. *N Engl J Med* 1988; 319: 512-3.
- Varela Piñón M, & Adán-Manes J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Hyponatremia: Clinical Implications and Therapeutic Alternatives. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(4):177-179.
- Veale, D., Miles, S., Smallcombe, N., Ghezai, H., Goldacre, B., & Hodsoll, J. (2014). Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC psychiatry*, 14, 317.
- Vila J.M., Medina P., Segarra G., Lluch P., Pallardó F., Flor B., & Lluch S. Relaxant effects of antidepressants on human isolated mesenteric arteries. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1999;48:223–229. doi: 10.1046/j.1365-2125.1999.00002.x.

- Wang Y., Han H.R., Yang W., Zhang H., Zhang J., Ruan H., Tang N., Ren J., Sun X., Li C., et al. Association between risk factors for cardiovascular disease and frailty among community-dwelling older adults in Lanzhou, China. *Int. J. Nurs. Sci.* 2021;8:168–174.
- Wang, J., Wu, X., Lai, W., Long, E., Zhang, X., Li, W., Zhu, Y., Chen, C., Zhong, X., Liu, Z., Wang, D., & Lin, H. (2017). Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ open*, 7(8), e017173. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017173>
- Weinberg PM. Aortic arch anomalies. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8(4):633-43.
- Wolinsky H. Comparison of medial growth of human thoracic and abdominal aortas. *Circ Res* 1970;27:531–8.
- Wooten C, Hayat M, du Plessis M, Cesmebasi A, Koesterer M, Daly KP, Matusz P, Tubbs RS, & Loukas M. Anatomical significance in aortoiliac occlusive disease. *Clin Anat.* 2014;27(8):1264-74.
- Wu, S., Zhou, Y., Xuan, Z., Xiong, L., Ge, X., Ye, J., Liu, Y., Yuan, L., Xu, Y., Ding, G., Xiao, A., Guo, J., & Yu, L. (2021). Repeated use of SSRIs potentially associated with an increase on serum CK and CK-MB in patients with major depressive disorder: a retrospective study. *Scientific reports*, 11(1), 13365. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92807-7>
- Wynn A. Unwarranted emotional distress in men with ischemic heart disease (IHD), *Med J Aust* 1967 vol. ii (pg. 847 – 851)
- Xie W., Santulli G., Reiken S.R., Yuan Q., Osborne B.W., Chen B.X., & Mark A.R. Mitochondrial oxidative stress promotes atrial fibrillation. *Sci. Rep.* 2015;5:11427. doi: 10.1038/srep11427.
- Xue W., Wang P., Li B., Li Y., Xu X., Yang F., Yao X., Chen Y.Z., Xu F., & Zhu F. Identification of the inhibitory mechanism of FDA approved selective serotonin reuptake inhibitors: An insight from molecular dynamics simulation study. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2015;18:3260–3271. doi: 10.1039/C5CP05771J.
- Zhou M., Liu X.H., Liu Q.Q., Chen M., Bai H., Jiang C.Y., Guan L.B., & Fan P. Lactonase activity and status of paraoxonase-1 and oxidative stress in neonates of women with gestational diabetes mellitus. *Pediatr. Res.* 2021;89:1192–1199. doi: 10.1038/s41390-020-1023-2.
- Ziegelstein RC, Thombs BD, Coyne JC, & de Jonge P. Routine screening for depression in patients with coronary heart disease never mind. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:886–890.