

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SERTRALİN UYGULANMASININ KALBİN KASILMA GÜCÜ
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: İN VİTRO MODEL**

ESRA FİDAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

KONYA 2019

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SERTRALİN UYGULANMASININ KALBİN KASILMA GÜCÜ
ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: İN VİTRO MODEL**

Esra FİDAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

Bu araştırma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
181318014 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA 2019

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi **Esra FİDAN**'ın '**Sertralin Uygulanmasının Kalbin Kasılma Gücü Üzerine Etkisinin Araştırılması: İn Vitro Model**' başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Konya, Türkiye/ 10.07.2019

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Z.İşık SOLAK GÖRMÜŞ

N.E.Ü. Meram Tıp Fak. Fizyoloji AD.

Jüri Üyesi

Prof.Dr. Neyhan ERGENE

K.T.O Karatay üni. Tıp Fak.

Fizyoloji AD.

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Selim KUTLU

N.E.Ü. Meram Tıp Fak.

Fizyoloji AD.

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 01/07/2019 ve ...16.../18...sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü



APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled '**Investigation of the effect of sertraline application on contraction strength of the heart: In vitro model**' by '**Esra FİDAN**' that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of Master of Science in the Department of 'Physiology', Institute of Health Sciences University of Necmettin Erbakan.

Konya, Turkey / 10.07.2019

Principal Advisor

Doç. Dr. Z.İşık SOLAK GÖRMÜŞ

N.E.Ü. Meram Medical Faculty Department of Physiology

Examination Committee

Prof. Dr. Neyhan ERGENE

K.T.O Karatay University Medical
Faculty Department of Physiology

Examination Committee

Prof. Dr. Selim KUTLU

N.E.Ü. Meram Medical
Faculty Department of Physiology

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK

Director of Institute of Health Sciences

BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar lisesinde aldığımı, tez çalışması ve yazım sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

17/ 06/ 2019

Esra FİDAN

TURNİTİN RAPORU

[Işık Solak Gormüş](#) | [Kullanıcı Bilgisi](#) | [Mesajlar](#) | [Öğretmen](#) | [Türkçe](#) | [Topluluk](#) | [Yardım](#) | [Çıkış](#)



[Ödevler](#) | [Öğrenciler](#) | [Not Defteri](#) | [Kütüphaneler](#) | [Takvim](#) | [Tartışma](#) | [Tercihler](#)

GÖRÜNTÜLENİYOR: ANASAYFA > ESRA VE TUBA > SERTRALİN UYGULANMASININ KALBİN KASILMA GÜCÜ ÜZERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI: IN VITRO MODEL-ESRA FİDAN

Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

SERTRALİN UYGULANMASININ KALBİN KASILMA GÜCÜ ÜZERİ...

GELEN KUTUSU | GÖRÜNTÜLENİYOR: YENİ ÖDEVLER

Dosyayı Gönder

[Çevrimiçi Derecelendirme Raporu](#) | [Ödev ayarlarını düzenle](#) | [E-posta bildirmeyenler](#)

<input type="checkbox"/>	YAZAR	BAŞLIK	BENZERLİK	PUANLA	CEVAP	DOSYA	ÖDEV NUMARASI	TARİH
<input type="checkbox"/>	Esra Fidan	SERTRALİN UYGULANMASININ KALBİN KASILMA...	%7	■	--	--	1152044064	15-Tem-2019

Telif Hakkı © 1998 – 2019 Turnitin, LLC. Tüm Hakları Saklıdır.

[Gizlilik Politikası](#) | [Gizlilik Sözleşmesi](#) | [Hizmet Koşulları](#) | [AB Veri Koruma Uyumluluğu](#) | [Telif Hakkı Koruması](#) | [Yasal SSS'ler](#) | [Yardım Masası](#)

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilimsel ve akademik tecrübeleriyle daima yol gösteren, tezin planlanmasında ve yürütülmesi aşamalarında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen Saygıdeğer Danışman Hocam Doç. Dr. Z. Işık SOLAK GÖRMÜŞ'e, eğitimim süresince her konuda yardım ve desteğini esiremeyen Kıymetli Hocam Prof. Dr. Selim KUTLU'ya ve asistan arkadaşlarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Çalışmamın biyoistatistik kısmını hazırlamakta yardımcı olan Sayın Hocam Öğrt. Gör. Sinan İYİSOY ve biyokimyasal verilerin elde edilmesinde emeği geçen Sayın Hocam Dr. Öğrt. Üy. İbrahim KILINÇ'a teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında maddi ve manevi desteklerini esirgmeden hayatımın her anında yanımda olan en büyük varlığım Deđerli Aileme sonsuz teşekkür ederim.

Tezimi 181318014 no'lu proje ile destekleyen NEÜ Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü'ne teşekkür ederim.

Esra FİDAN

KONYA, 2019

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<i>İç Kapak</i>	<i>i</i>
<i>Tez Onay Sayfası</i>	<i>ii</i>
<i>Approval</i>	<i>iii</i>
<i>Beyanat</i>	<i>iv</i>
<i>Turnitin Raporu</i>	<i>v</i>
<i>Teşekkür</i>	<i>vi</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>vii</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i>	<i>x</i>
<i>Şekiller Listesi</i>	<i>xiii</i>
<i>Resimler Listesi</i>	<i>xiv</i>
<i>Tablolar Listesi</i>	<i>xv</i>
<i>Özet</i>	<i>xvi</i>
<i>Abstract</i>	<i>xviii</i>
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. <i>Kas</i>	<i>4</i>
2.1.1. <i>Kas Kasılmasının Genel Mekanizması</i>	<i>4</i>
2.1.2. <i>İskelet Kasları</i>	<i>5</i>
2.1.3. <i>Düz Kaslar</i>	<i>5</i>
2.1.4. <i>Kalp Kası</i>	<i>6</i>
2.1.4.1. <i>Kalp Kasının Özellikleri</i>	<i>7</i>
2.1.4.2. <i>Kalp Yetmezliği</i>	<i>10</i>
2.2. <i>Depresyon</i>	<i>12</i>
2.3. <i>Serotonin</i>	<i>12</i>
2.4. <i>Depresyon Tedavisinde Kullanılan Antidepresan İlaçlar</i>	<i>15</i>
2.4.1. <i>Enzim İnhibitör Etkili Antidepresanlar</i>	<i>16</i>
2.4.1.1. <i>Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI)</i>	<i>16</i>

2.4.2. Geri Alım İnhibitör Etkili Antidepresanlar	16
2.4.2.1. Trisiklik Antidepresanlar (TSA)	16
2.4.2.2. Seçici Serotonin Geri Alım İnhibitörleri(SSRI).....	17
2.4.2.2.1. Sertralin.....	17
2.4.2.3. Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri.....	19
2.4.2.4. Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI).....	19
2.4.3. Reseptör Bloker Etkili Antidepresanlar	19
2.4.3.1. Noradrenerjik (alfa2 antagonizması yoluyla) ve Serotonerjik Antidepresanlar.....	19
2.4.3.2. Serotonin 2A Antagonistleri / Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SAGI).....	20
2.5. Magnezyum.....	20
2.5.1. Mg nin Klinik Önemi.....	20
2.5.2. Magnezyum Vücuttaki İşlevleri.....	22
2.5.3. Magnezyumun Kalp ve Kasılma Üzerine Etkisi.....	23
2.6. Magnezyum ve Sertralin'in Oksidatif Hasara Etkisi.....	24
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	26
3.1. Krebs Solüsyonu.....	26
3.2. İzole Organ Banyosu Sistemi.....	27
3.2.1. Organ banyosu.....	27
3.2.2. O ₂ -CO ₂ karışım tüpü(HABAS).....	27
3.2.3. Termostatlı Dolaşım Pompası.....	27
3.2.4. Amplifikatör.....	28
3.2.5. Kayıt Ünitesi.....	28
3.3. Atriyum Şeritlerinin Hazırlanması ve Haznelere Asılması.....	29
3.4. Etken Maddelerin Uygulanması İçin Deney Protokolü.....	29
3.4.1. Kontrol Grubu.....	29
3.4.2. Postoperatif Kümülatif Sertraline Uygulanması İçin Deney Protokolü.....	30
3.4.3. Postoperatif Kümülatif Magnezyum Sülfat Uygulanması İçin Deney Protokolü.....	30

3.4.4. Postoperatif Kümülatif Sertralin ve Kümülatif Magnezyum Sülfat Uygulanması İçin Deney Protokolü.....	30
3.4.5. Preoperatif Sertralin Uygulanması İçin Deney Protokolü.....	31
3.4.6. Preoperatif Magnezyum Sülfat Uygulanması İçin Deney Protokolü.....	31
3.5. Kan Örneklerinin İncelenmesi.....	32
3.6. İstatistiksel Metod.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR.....	49
7. KAYNAKLAR.....	51
8. ÖZGEÇMİŞ.....	61
9. EKLER.....	62
9.1. Etik Onay.....	62

KISALTMALAR VE SİMGELER

5'AMP	: 5- Adenozin Monofosfat
5-HT	: Serotonin
Al	: Alüminyum
ANP	: Atriyal Natriüretik Peptid
AO	: Aritmetik Ortalama
ATP	: Adenozin Trifosfat
AV	: Atrioventriküler Düğüm
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
Ca⁺²	: Kalsiyum
CaCl₂	: Kalsiyum Klorür
cAMP	: Siklik Adenozin Mono Fosfat
CHD	: Koroner Kalp Hastalığı
CNP	: C-Tipi Natriüretik Peptid
CO₂	: Karbondioksit
CPB	: Kardiyopulmoner Baypass
CPK (CK)	: Kreatin Kinaz Enzimi
Cu	: Bakır
DAG	: Diaçil Gliserol
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
EKG	: Elektrokardiyografi
ER	: Endoplazmik Retikulum
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
GABA	: Gama Aminobütirik Asit
GIS	: Gastrointestinal Sistem
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit

HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HF	: Konjestif Kalp Yetmezliği
Hg	: Civa
HOMO-IR	: Homeostatic Model Assessment For İnsulin Resistance
IP	: Inositol Fosfat
IP₃	: İnositol Trifosfat
K⁺	: Potasyum
KCl	: Potasyum Klorür
KH₂PO₄	: Potasyum Di Hidrojen Fosfat
KY	: Kalp Yetmezliği
LDH	: Laktat Dehidrogenaz Enzimi
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAO	: Monamin Oksidaz
MAOI	: Monoaminoksidaz Enzim İnhibitörü
MDCK	: Renal Tübül Hücreler
Mg⁺²	: Magnezyum
MgSO₄	: Magnezyum Sülfat
MI	: Miyokard Enfarktüs
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
Na⁺	: Sodyum
NaCl	: Sodyum Klorür
NaHCO₃	: Sodyum Bikarbonat
Ni	: Nikel
NMDA	: N-Metil d-Aspartat
NT-proBNP	: N-Terminal Pro Brain Natriüretik Peptid
O₂	: Oksijen
P	: Fosfor
PLA	: Fosfolipaz A
PLC	: Fosfolipaz C

ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SA	: Sinoatriyal Düğüm
SAGI	: Serotonin 2A Antagonistleri / Serotonin Gerialım İnhibitörleri
SERT	: Serotonin Taşıyıcısı
SH	: Standart Hata
SNRI	: Serotonin ve Noradrenalin Gerialım İnhibitörleri
SR	: Stoplazmik Retikulum
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TSA	: Trisiklik Antidepresanlar
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
<i>Şekil 2.1.Kasılma Fizyolojisi</i>	4
<i>Şekil 2.2.Kas Dokusunda Aksiyon Potansiyeli</i>	5
<i>Şekil 2.3.Kalbin Anatomisi</i>	6
<i>Şekil 2.4.Platolu Aksiyon Potansiyeli</i>	8
<i>Şekil 2.5.Kalbin EKG sinde P; atriyal depolarizasyon, QRS; ventriküler depolarizasyon, T; ventriküler repolarizasyon, U; ara sıra olan uzun etkili ventriküler miyosit potansiyelleri</i>	9
<i>Şekil 2.6.Serotoninin Kimyasal Yapısı</i>	13
<i>Şekil 2.7.Serotonerjik Nöronda Serotonin Sentezi ve Salınımı</i>	13
<i>Şekil 2.8.Serotonin Yıkımı</i>	14
<i>Şekil 2.9.Trombosit Aktivitesinde Serotonin İşlevi</i>	15
<i>Şekil 2.10.Sertralinin Kimyasal Yapısı</i>	17
<i>Şekil 2.11.Magnezyum İyon Molekülü</i>	20
<i>Şekil 2.12.Adenilat Siklaz Aktivitesi</i>	22
<i>Şekil 4.1.Kümülatif Magnezyum Sülfat Verilen Kasların Gerimi</i>	33
<i>Şekil 4.2.Kontrol grubu, Kümülatif Sertralin ve Kümülatif Magnezyum Sülfatın Kasın Gerimi Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması</i>	33
<i>Şekil 4.3.Kontrol grubu ile art arda verilen Kümülatif Sertralin ve Kümülatif Magnezyum Sülfatın Kasın Gerimi Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması</i>	34
<i>Şekil 4.4.Kümülatif Sertralin ve Kümülatif Magnezyum Sülfatın Verildiği Kaslarda Meydana Gelen Gerimleri</i>	35
<i>Şekil 4.5.Kontrol grubu, Sertralin ve Magnezyum Sülfat Enjeksiyonu Yapılan Ratlarda Kasın Geriminde Oluşan Etkinin Karşılaştırılması</i>	35
<i>Şekil 4.6. Sertralin Enjeksiyon Sonrası Kasların Gerimi</i>	36
<i>Şekil 4.7.Magnezyum Sülfat Enjeksiyonu Yapılan Kasların Gerimleri</i>	37
<i>Şekil 4.8.Sertralin Enjeksiyonu Yapılan Ratlardaki Ağırlık Değişimleri</i>	37
<i>Şekil 4.9.Sertralin ve Magnezyum Sülfat Enjeksiyonu Yapılan Ratlarda İlk 15 Günde Meydana Gelen Ağırlık Değişimleri</i>	38

Resimler Listesi

Sayfa No

<i>Resim 3.1. Rat atriyum açma işlemi.....</i>	<i>28</i>
--	-----------

Tablo Listesi

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1. Antidepresanların sınıflandırılması	16
Tablo 3.1. Krebs solüsyonu içeriği	25
Tablo 4.1. Kan Pıhtılaşma Süreleri	38
Tablo 4.2. Plazma Enzimleri	39
Tablo 4.3. Plazma Biyokimyasal Parametreleri	39

ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sertralin Uygulanmasının Kalbin Kasılma Gücü Üzerine Etkisinin

Araştırılması: İn Vitro Model

Esra Fidan

Fizyoloji Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA 2019

Bu çalışmanın amacı, postoperatif erken dönem kalp hastalarında sık karşılaşılan depresyonun önlenmesi / tedavisinde ve kalbin kontraksiyon gücünün düzenlenmesinde, sertralinle kombine edilen ve antioksidan bir iyon olan Mg^{+2} 'nin sinerjik etkilerinin tespit edilmesidir.

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen deney hayvanları kullanılarak, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılmıştır. Araştırmamızda erişkin (10 aylık, 200-350 gram ağırlığında) erkek Wistar Albino cinsi ratlar kullanılmıştır. Toplam 40 adet rat olmak üzere rastgele 6 gruba ayrılmıştır ve dağılımları rastgele belirlenmiştir. İlk 4 grupta hafif eter anestezisi altında hayvanların kalplerinden alınan kanın plazması ayrılarak $-20^{\circ}C$ saklanmıştır. Aynı zamanda lanset yardımıyla pıhtılaşma zamanlarına bakılmıştır. Atriyumdan kesilen 3-4 milimetre uzunluğundaki şeritler transvers düzlemde içinde krebs solüsyonu olan izole organ banyosundaki kancalara yerleştirilmiş ve gerim 2 g olarak ayarlanmıştır. İzometrik kontraksiyonlar 0,001 M adrenalin ile indüklenip, 1. grup sadece gözlemlenmiş. 2. gruba kümülatif sertralin (10^{-9} ve 10^{-4} M), 3. gruba kümülatif Magnezyum Sülfat ($MgSO_4$) (0.1, 1, 2, 4, 8,10 mmol/L), 4. gruba kümülatif sertralin ve kümülatif $MgSO_4$ 10'ar dakika arayla ilave edilerek kasılmalarında meydana gelen değişiklikler kaydedilmiştir. 5. gruba dekapitasyon öncesi 29 gün 10 mg/kg/gün sertralin enjeksiyonu, 6. gruba da 14 gün

boyunca 20 mg/kg/gün MgSO₄ enjeksiyonu yapılmış, bu sürede ağırlıklarda meydana gelen değişimler kaydedilmiştir. 5. ve 6. grup dekapitasyon sonrası kontrol grubu ile aynı işlemlere tabi tutulmuştur. Ağırlık, pıhtılaşma süresi, biyokimyasal bulgularda ve gerimlerde meydana gelen değişimler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol grubu ile kümülatif MgSO₄ arasındaki gerimler arası ilişki 4 mmol/L MgSO₄ verildiği anda anlamlı olmaya başlamıştır (p<0.05). Kontrol grubu ile kümülatif sertralin grubu arasında gerimler arası ilişkide anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kümülatif sertralin ve kümülatif MgSO₄ grupları arasındaki gerim ilişkisi sertralinin 10⁻⁵ M ve MgSO₄'ün 8 mmol/L verildiği anda anlamlı olmaya başlamıştır. Kümülatif sertralin ve kümülatif MgSO₄ 'ın art arda verildiği izole organ banyosunda gerimde hızlı bir inhibasyon gözlenmiştir. Sertralinin yirmidokuz gün ve magnezyumun ondört gün enjeksiyonu sonrası spontan kasılmalar üzerine etkileri birbirine yakın değerlerde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05). Enjeksiyon yapılan ratların ağırlıkları arasında başlangıç durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Kan pıhtılaşma süreleri gruplar birbiriyle kıyaslandığında MgSO₄ verilen grupta pıhtılaşma sürelerinin saniyelerle sınırlı olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı bir azalış gösterdiği bulunmuştur. Kontrol grubuna kıyasla kan yağlarında olumlu bir düşüş olduğu sadece trigliseritlerin sertralin uygulanan grupta biraz yükseldiği belirlenmiştir. Plazma enzimlerinin bazılarında yükselme gözlenirken, Nt-BNP ve inflamatuvar yanıtta büyük bir değişim gözlenmemiştir.

Postoperatif depresyon tedavisinde antidepresanlar eşliğinde MgSO₄ kullanımı pıhtılaşma süresini kısalttığı için ölümcül riskler doğurabilir. Bu nedenle antidepresanlarla MgSO₄' ün birlikte kullanımına dikkat edilmelidir. Magnezyum koroner bypass ameliyatı sonrası arteriol greftlerde vazospazmı inhibe etmek için sertraline yardımcı olabilir. Ancak pıhtılaşma süresini kısaltması emboli riskini artırabilir. Ameliyat öncesinde postoperatif depresyon riskini azaltmak için preoperatif dönemde antidepresanlar yerine doğal bir destek olarak düşünülebilmeleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Atriyum; İzole organ banyosu; Magnezyum Sülfat; Rat; Sertralin

Abstract

REPUBLIC OF TURKEY
NECMETTİN ERBAKAN UNIVERSITY
HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Investigation Of The Effect Of Sertraline Implementation On The Heart Treatment Strength: In Vitro Model

Esra Fidan

Department of Physiology

MASTER THESIS / KONYA 2019

The aim of this study was to determine the synergistic effects of Mg^{+2} , an antioxidant ion, combined with sertraline, in the treatment or prevention of major depression in early postoperative period and in regulation of contraction strength of the heart.

The study was conducted in Necmettin Erbakan University, Meram Medical Faculty, Department of Physiology, using experimental animals obtained from Experimental Medicine Research and Application Center of KONUDAM. In our study adult Wistar Albino rats (10 months old, weighing 200-350 grams) were used. There were 6 groups including 40 animals and their distribution was randomly determined. In the first 4 groups, blood plasma taken from the heart tissues of rats under mild ether anesthesia was separated and stored at $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. At the same time, clotting times were also examined with the help of lancet. The 3- 4 millimeter long strips cut from rat atriums were placed in hooks of isolated organ bath with crebs solution in the transverse plane and the tension was adjusted to 2 g. Isometric contractions were induced with 0.001 M adrenaline and observed only in group 1. The second group was cumulative sertraline (10^{-9} and 10^{-4} M), the third group was cumulative Magnesium Sulphate ($MgSO_4$) (0.1, 1, 2, 4, 8, 10 mmol/L), the fourth group was cumulative sertraline and cumulative $MgSO_4$, changes in contractions were recorded in every 10 minutes intervals. The fifth group received 10 mg/kg/day sertraline injection for twenty-nine days before decapitation and the sixth group

received 20 mg/kg/day MgSO₄ injection for fourteen days, during which time changes in weights were recorded. The 5th and 6th groups were subjected to the same procedures as the control group after decapitation. Changes in weight, clotting time, biochemical findings and strains were evaluated statistically.

The relationship between the stresses between control group and cumulative MgSO₄ started to be significant when 4 mmol/L MgSO₄ was given ($p < 0.05$). There was no significant difference between the control and cumulative sertraline groups in the relationship between strains. Strain relationship between cumulative sertraline and cumulative MgSO₄ groups started to be significant when sertraline 10⁻⁵ M and MgSO₄ were given 8 mmol/L. A rapid inhibition of strain was observed in isolated organ bath, where cumulative sertraline and cumulative MgSO₄ were given consecutively. The effects of sertraline on spontaneous contractions of 29 days and magnesium after 14 days of injection were found to be statistically significant ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference observed between the weights of injected rats according to baseline. When clotting times were compared with each other, it was found that clotting times were limited to seconds and statistically significant decrease was observed in MgSO₄ treated group. There was a significant decrease in blood fats compared to control group, but only triglycerides increased slightly in sertraline treated group. An increase in cardiac enzymes was observed, while no significant change was observed in Nt-BNP and inflammatory response.

The use of MgSO₄ with antidepressants in the treatment of postoperative depression may lead to fatal risks as it shortens the clotting time. Therefore, the use of antidepressants and MgSO₄ should be considered. Magnesium may help sertraline to inhibit vasospasm in arteriole grafts after coronary bypass surgery. However, shortening clotting time may increase the risk of embolism. In order to reduce the risk of post-operative depression preoperatively, more studies are needed to be thought as a natural antioxidant rather than antidepressants in the preoperative period.

Keywords: Atrium; Isolated organ bath; Magnesium Sulfate; Rat; Sertraline.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp ameliyatı geçiren hastalarda erken dönemde depresyon gelişimi sık rastlanan bir problemdir. Kardiyovasküler sistem üzerinde depresyonun etkileri; kan basıncının artışı, kardiyak ritim bozukluğu, trombosit agregasyonu ve inflamasyonda negatif etkiler olarak sıralanabilir (Goldston ve Baillie 2008). Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanların bazılarının antikoagülan özellikleri, kalp atış hızı üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle kalp morbidite ve mortalitesini azaltabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır (Carney ve ark 2000; Glassman ve ark 2002; Sauer ve ark 2003; Taylor ve ark 2005).

Depresyon ile serotonin düzeyindeki azalma arasında, negatif bir ilişki olduğu bilinmektedir (Baldwin ve Rudge 1995). Serotonerjik proteinlerin taşınmasında oluşan fonksiyonel bozuklukların, serotoninin taşınması ve seviyesinin düzenlenmesi üzerinde etkili olan çoğu antidepresanla giderilebilmesi, bu hipotezi doğrulamaktadır (Owens ve Nemeroff 1994; Alvarez ve ark 1999; Schins ve ark 2004). Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI); depresyon tedavisinde yaygın olarak kullanılan antidepresan türleridir (Serebruany ve ark 2003; Pratt 2011). SSRI vasıtasıyla serotonin'in, sinaptik boşluktan geri alımı engellenerek, normalde kaldığından daha uzun süre bu alanda kalması ve postsinaptik nöronu daha fazla aktive etmesi sağlanmaktadır (Pai ve Kelly 1996; Yüce 2012).

Sertralin; serotonin geri alım bölgelerine bağlanarak, serotonin tutulumunu engelleyen SSRI'lardandır (Heimke ve Hartter 2000, <http://cozumpedia.com/sertralin-iceren-ilaclar> 21.02.2018) ve SSRI sınıfının en çok kullanılan antidepresanlarından biridir (Lee ve ark 2012). Piyasada Lustral, Lusitin, Lustral special, Selectra, Seralin, Serotop, Serteva, Zeleft markalarıyla bulunmaktadır (Ronfeld ve ark 1997). Ortalama eliminasyon süresi 22-36 saattir (https://www.pfizer.com.tr/sites/g/files/g10040316/f/201707/KISA%20URUN%20BILGISI_2.pdf 22.02.2018). Sertralinin rat ventriküllerinde, miyositlerde ve kas hücrelerinde membrandaki potasyum (K^+) kanallarını ve L-tipi kalsiyum (Ca^{+2}) kanallarını bloke ettiği bilinmektedir (Weiss ve ark 2003; Solak Görmüş ve Ergene 2004; Becker ve ark 2004). Ayrıca platelet sayısının azalması ve hacminin artışı, platelet agregasyonu ve yapışkanlığının artışına bağlı nedenlerle oluşan miyokard

infarktüsün (MI) tedavisinde sertralinin pozitif etkili olduğu görülmüştür (Goodnick ve Hernandez 2000; Serebruany ve ark 2003; Basterzi ve ark 2005).

Magnezyum (Mg^{+2}) kasların güçlenmesi, protein sentezi, enzim sistemi aktivitesi, hücre büyümesi ve yenilenmesinde önemli rol oynayan esansiyel bir mineraldir (Solak Görmüş ve Ergene 2004). Hücre içi sinyal sisteminde görevli fosfodiesteraz enziminin kofaktörüdür (Spasov ve ark 2008; Nechifor 2009). Mg^{+2} yetersizliğinde inaktive olan fosfodiesteraz enzimi, ikinci haberci olan siklik adozin monofosfatı (cAMP) inhibe edemediği için, hücre içi proteinlerin, hormonların ve nörotransmitter maddelerin aktivasyonlarını sağlayamaz (Barbour ve ark 1992). Ayrıca Mg^{+2} 'un kardiyak dokular üzerinde Ca kanal blokeri olarak negatif inotropik etkide olduğu da bilinmektedir (Mubagwa ve ark 2007; Jin ve ark 2007). İskemik kalp hastalıklarında, kardiyak aritmide ve koroner bypass sonrasında serum Mg seviyelerinde düşüş gözlenmektedir (Şahin ve ark 2010; Doğan ve ark 2012) Ve bu durumun kalp aritmisini, kardiyak apoptozu ve hipertansiyonu tetikleyebileceği düşünülmektedir (<https://supplementansiklopedisi.com/magnezyum-nedir/> 02.08.2018).

Sertralinin elektrokardiyografi (EKG) üzerindeki etkisi incelendiğinde RR, QRS, PR ve QT aralıkları gibi parametreler üzerinde önemli bir etkisi olmazken, bazı klinik çalışmalar yüksek dozda sertralin tedavisinin QT aralığında önemli değişmelere neden olduğunu (Amin ve ark 1989; Fisch ve Knoebel 1992; Splawski ve ark 2005; de Boer ve ark 2005), buna ek olarak repolarizasyon üzerindeki olumsuz etkisi, uzamış QT oluşumu ve ani kardiyak ölümleri tetikleyebileceğini düşündürmüştür (Lee ve ark 2012).

Normal eritrositik Mg^{+2} düzeyine sahip olan sağlıklı kontrol gruplarına göre, depresyonlu kişilerce kullanılan farklı grup ve farklı etki mekanizmasına sahip antidepressanların (amitriptilin ve sertralin), eritrositlerdeki Mg^{+2} konsantrasyonunu artırdığı gözlenmiş (Nechifor 2009), ancak bunun neden kaynaklandığı konusunda yeterince bilgi sahibi olunamamıştır.

Mevcut çalışmanın amacı kalp hastalarında postoperatif dönemde, sertralin'le kombine edilen ve antioksidan bir iyon olan Mg^{+2} nin erken dönemde sık karşılaşılan depresyonun tedavisi ya da önlenmesinde ve kalbin kontraksiyon gücünün

düzenlenmesinde, sinerjistik etkilerinin tespit edilmesidir. Projenin anlamlı çıkması neticesinde; postoperatif kalp hastalarının hem psikolojik açıdan uyumlu ve sıkıntısız, hem de fizyolojik olarak kalp kasılma gücünde azalma olmaksızın hayatlarını idame ettirebilmeleri sağlanabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

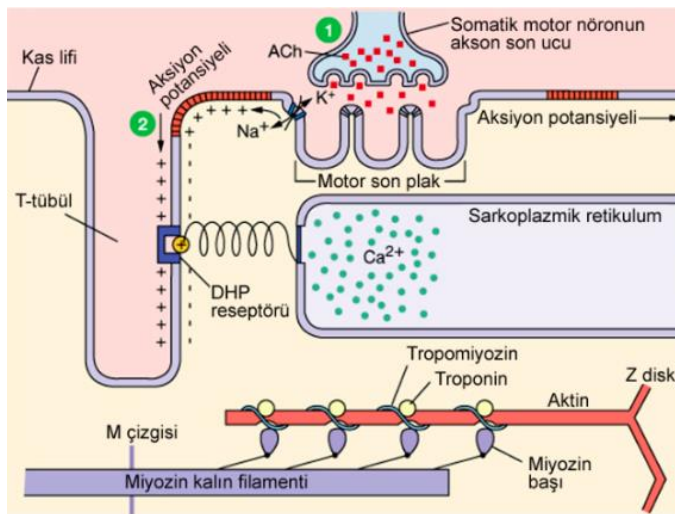
2.1. Kas

İnsan vücudunun yaklaşık %40' ı iskelet, %10 u düz kas ve kalp kasından oluşmaktadır.

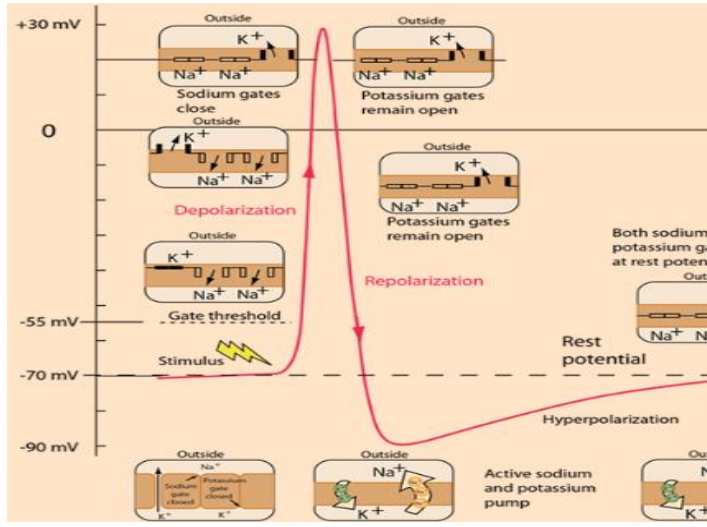
2.1.1. Kas Kasılmasının Genel Mekanizması

Aksiyon potansiyeli motor sinir boyunca (kas liflerindeki sonlanmalarına kadar) yayılır. Her sinir ucundan nörotransmitter olarak asetilkolin salınır. Kas lifi zarında belli bir bölgede etki gösteren asetilkolin, zaradaki diğer asetilkolin kapılı kation kanallarının açılmasını sağlar. Bu şekilde çok miktarda Na⁺ iyonu, lif zarının dışından içine akar ve voltaj kapılı Na⁺ kanallarının açılmasıyla depolarizasyon gerçekleşir. Bu şekilde kas lif zarında aksiyon potansiyeli başlamış olur. Aksiyon potansiyeli kas lif zarı boyunca yayılır. Kas lifini tamamen depolarize eden aksiyon potansiyeli sarkoplazmik retikulumu (SR) uyarır, burada depolanmış olan Ca²⁺ iyonlarının serbestlenmesine sebep olur. Ca²⁺ iyonları aktin ve miyozin iplikçiklerinin arasındaki elektrik çekim gücünün oluşmasını sağlar. Bir saniyeden daha kısa sürede gerçekleşen bu süreçten sonra, Ca²⁺ iyonları SR zar pompası ile yeniden SR içine pompalanır (Guyton 2013).

Şekil 2.1. Kasılma Fiziyojisi (<https://hemsirelersitesi.net/kas-fizyolojisi-hemsirelik-ders-notlari/>)



Şekil 2.2. Kas Dokusunda Aksiyon Potansiyeli.



2.1.2. İskelet Kasları

İskelet kası iyi gelişmiş çapraz çizgileri olan ve sinirsel uyarı olmadan kasılmayan bir kas türüdür. Lifleri arasında işlevsel bağlantılar olmadığı için istemli kontrol edilebilir. Her kas lifi çekirdekli, uzun, silindirik ve sarkolemma adındaki hücre zarı ile çevrilmiştir (Guyton 2013).

Hücreler arasında sinsisyal bağlantılar yoktur. Kasların birlikte kasılmasını sağlayan tendonlar vardır ve kaslar tendon uçları arasında birbirine paralel olarak uzanır (Ganong 2013). Kas lifleri o kadar büyüktür ki, aksiyon potansiyeli zar boyunca yayılır. Lifin derinliklerine akımın ulaşması ancak kas lifinin bir ucundan diğer ucuna giren transvers tübüller (T tübülleri) vasıtasıyla sağlanır. Bu tübüller miyofibrillerin hemen yanında Ca^{+2} iyonlarının serbestlenmesini sağlar ve kasılma sağlanmış olur (Guyton 2013).

2.1.3. Düz Kaslar

Düz kasta çapraz çizgilenmeler yoktur. Tek üniteli düz kas ve çok üniteli düz kas şeklinde bulunur. GİS kanalı, safra kanalları, uterus, damar çeperleri gibi iç organ çevrelerinde bulunan tek üniteli düz kaslar sinsisyum oluşturabilirler. Düzensiz olarak uyarılar oluşturan pacemaker hücreleri de içerirler. Göz gibi bazı bölgelerde bulunan çok üniteli düz kaslarda ise kendiliğinden kasılma oluşturma özelliği yoktur.

Düz kaslar diğer kas türlerinden daha az sayıda mitokondri içerir ve enerjisinin çoğunu glikoliz'den karşılar. Düz kasta miyozin iplikçikler 'yan kutup' adındaki çapraz köprülere sahiptir. Bu köprüler kasın iki farklı yöne doğru aynı anda kasılmasını sağlayarak, düz kasın iskelet kasından yaklaşık %50 daha fazla kasılmasını sağlar (Guyton 2013).

2.1.4. Kalp Kası

Kalp kasının çizgileri iskelet kasının çapraz çizgilerine benzemektedir. Çok sayıda mitokondri içerir. Kalp kası lifinin bir ucu bir diğerine bağlandığında her iki lifin zarları birbirine paralel yerleşir ve daima Z çizgileri hizasında görülen bu alanlara 'interkale diskler' denir. Bu aralıklardaki kaynaşmalardan geçiş bölgeleri (yarık bağlantı) oluşur. Protoplazmik köprüler bulunmamasına rağmen kalp kası bu geçit bölgelerinde düşük dirençli köprüler sayesinde sinsisyum benzeri işlev göerek kasın kasılmasını sağlar.

Kalp atımı, kendine özgü kalp iletim sistemiyle sağlanır. Bu ileti sistemi sinoatriyal düğüm (SA), internodal atriyal yollar, atrioventrikler düğüm (AV), his demeti ile Purkinje sisteminden meydana gelmiştir. Bu ileti sisteminde miyokardın bazı kısımları kendiliğinden deşarj yapabilir. En hızlı deşarj yapan SA düğüm kalbin pacemaker'ıdır ve kalbin atım hızını belirler (Ganong 2013).

Şekil 2.3. Kalbin Anatomisi



İleti sistemi pek çok bölümünde çizgili yapısı daha az olan ve sınırları belirsiz, değişime uğramış kalp kaslarından oluşmuştur. Atriyal kas lifleri, ventrikül kaslarından fibröz bir halka ile ayrılırlar ve normal atriyumlarla ventriküller arasında

iletiyi sağlayan tek doku his demetleridir. Özellikle purkinje lifleri, diğerlerine göre daha büyük olmasına rağmen az sayıda mitokondri ve belirgin olmayan çizgili yapısıyla diğer özelleşmiş kas hücrelerinden ayrılırlar (Ganong 2013).

Kalp, otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik bölümlerinden zıt olarak etkilenen organlardan biridir. Parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolinle nikotik reseptörler aktive olurlar ve kasılma hızı, kasılma gücü ve iletim hızı azalır. Sempatik sinir uçlarından salınan katekolaminlerde (adrenalin vb) kalp kasının kasılma gücünü artırır. Bu artış kas uzunluğunda değişim olmaksızın (izotonik) gerçekleşir. Kalbin SA düğümünde β_1 reseptörleri kalbin kasılma hızını artırırken, atriyumlarda ve ventriküllerde β_1, β_2 reseptörleri uyarılabilirliği artırır, AV düğüm ve purkinje liflerinde β_1 reseptörleri iletim hızını artırır. Bu etkiye β_1 adrenerjik reseptörler, uyarıcı Gs proteinini aktive ederek adenil siklazı ve dolayısıyla da cAMP'yi artırır. cAMP protein kinaz A'nın, protein kinaz A'da voltaj bağımlı Ca^{+2} kanallarının daha uzun süre açık kalmasını sağlar. Ayrıca Ca^{+2} iyonlarının SR de aktif taşınmasını da artırır, depolarizasyon evresinde gevşemeyi hızlandırır ve sistölü kısaltır. Bu durum kalp hızı (kronotropi), kalp iletim hızı (dromotropi) ve ventrikül kasılma gücünü (inotropi) artırır (Ganong 2013). α_1 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu postsinaptik hedefte uyarıcı etkidedir.

2.1.4.1. Kalp Kasının Özellikleri

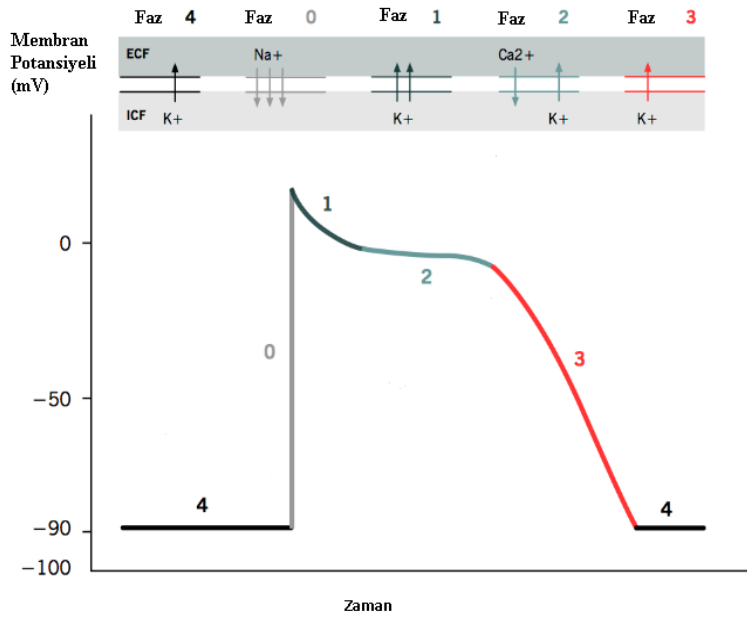
Miyokard kas liflerinin istirahat zar potansiyeli yaklaşık -90 mV'tur. Lifler birbirinden zarlar aracılığıyla ayrılmıştır. Ama sinsisyum gibi davranmalarına neden olan aralarındaki yarık bağlantılar nedeniyle depolarizasyon dalgası büyük bir hızla yayılır. Kalpte iki sinsisyum meydana gelir; atriyum sinsisyumu ve ventrikül sinsisyumu. Atriyumlar ve ventriküller arasındaki fibröz dokunun yarık bağlantıları daha az olması nedeniyle iletimin yavaşlaması atriyumların ventriküllerden kısa bir süre önce kasılmasını ve pompa etkinliğini sürdürebilmesini sağlamış olur (Guyton 2013).

Çeşitli iyon kanalları aksiyon potansiyelinde değişik işlevler yaparak depolarizasyon ve repolarizasyon oluşumunu sağlar. Na^+ ve Ca^{+2} kanalları hücre içine doğru, K^+ kanalları da hücre dışına doğru (hızlı ve yavaş iyon kanalları) iyon akımını sağlarlar. Başlangıç depolarizasyonu hücre içine hızlı açılan Na^+ kanalları

üzerinden Na^+ girişiyle başlar. Hızlı repolarizasyon fazından Na^+ kanallarının aktivitesini kaybetmesi sorumludur. Daha yavaş açılan Ca^{2+} kanallarından hücre içine Ca^{2+} girişi plato fazını oluşturur. Ve farklı tipteki K^+ kanalları kardiyak aksiyon potansiyelleri üzerinde oldukça etkilidir. K^+ kanalları üzerinden hücre dışına çıkan K^+ da repolarizasyona neden olur. Kalp kasında platonun varlığı, ventrikül kasılmasının kalp kasında iskelet kasındakine kıyasla 15 kat daha uzun sürmesine neden olmaktadır (Sanguinetti ve ark 1995; Keating ve Sanguinetti 2001; Tseng 2001; Guyton 2013)

Sarkoplazmik retikulumun sisternalarından sarkoplazmaya serbestlenen Ca^{2+} iyonlarına ek olarak T tübüllerinden de Ca^{2+} iyonu geçişleri meydana gelir. İskelet kasındakinin 25 katı büyüklükte bir hacme sahip olan T tübülleri ve bu tübüller üzerindeki voltaj bağımlı Ca^{2+} kanallarının açılmasıyla sarkoplazma içine Ca^{2+} serbestlenmesi gerçekleşir bu şekilde kasılma başlamış olur (Guyton 2013). T tübülleri, SA düğümlerde pacemaker potansiyelleri oluşturmada da yardımcıdır (Tsien 1998). Ancak T tübülleri atriyum ve ventriküllerde çok bulunmadığından SR'daki Ca^{2+} kanallarının açılmasında önemli bir etkisi bulunmamaktadır. Özellikle Na^+ kanallarının akım hızının fazla olması, T tübül akımlarının depolarizasyonda oluşturduğu etkiyi azaltır ya da yok eder (Bogdanov 1995).

Şekil 2.4. Platolu Aksiyon Potansiyeli (Wong 2013)

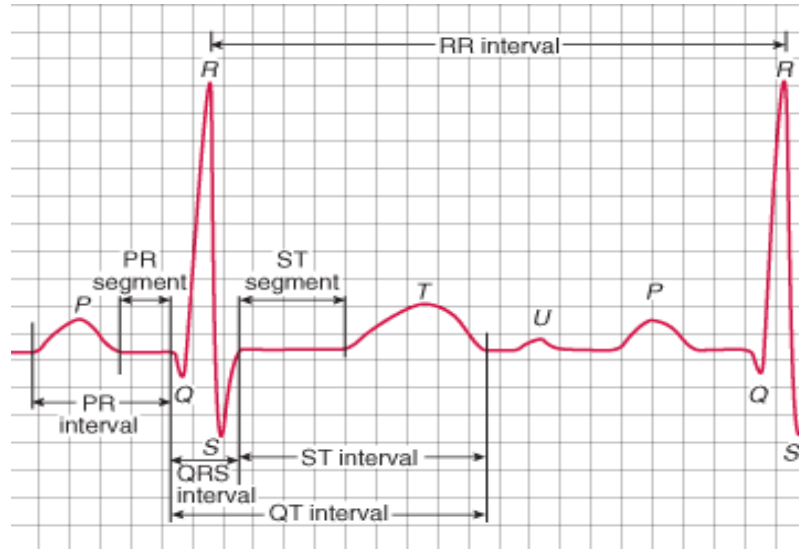


Ca²⁺ kanal blokerleri stoplazma membranındaki L-tipi voltaj bağımlı Ca²⁺ kanallarının özel bağlanma bölgelerine yüksek afinite ile bağlanır ve bu kanalları inhibe ederler. Bu şekilde hücre için Ca²⁺ girişini azaltırlar. Kalbin hücresel depolarizasyonunda Faz 2 (Şekil 2.4.) platosundan sorumlu olan bu kanallarda, etkinin geriye dönmesinin gecikmesi ve kardiyak ileti döngüsünde faz 4 ün (Şekil 2.4.) uzaması ile meydana gelir (Hedge 2005).

Elektrokardiyografi (EKG)

Bütün kalp kası liflerine ait elektriksel aktivitenin toplamının hücre dışından belirlenmesidir. SA düğümde başlayarak atriyumda yapılan depolarizasyon, AV düğümde yeniden birleşir. Atriyum depolarizasyonu 0,1 saniyede tamamlanmış olur. Depolarizasyon AV düğümde 0,1 saniyelik gecikmeden sonra 0,08-0,1 saniye içinde purkinje lifleri sayesinde ventriküllerin tamamına iletilir. Septumun üzerinden kalbin apeksine doğru yayılır. Sıcaklık ve bazı ilaçlar, SA düğüm ve diğer düğüm oluşturan dokuların deşarjını etkileyebilir (Ganong 2013).

Şekil 2.5. Kalbin EKG sinde P; atriyal depolarizasyon, QRS; ventriküler depolarizasyon, T; ventriküler repolarizasyon, U; ara sıra olan uzun etkili ventriküler miyosit potansiyelleri (<https://www.acilci.net/pr-araligi-3/>)



Ekokardiyografi (EKO) Nedir ?

Yüksek frekanslı ses dalgaları (ultrason) ile kalbin görüntülenmesidir. Ultrasondan yararlanır. Ses dalgaları, tüp şeklinde elle tutulan ve hastanın göğsünde gezdirilen sesi oluşturan duyarlı bir alet yardımıyla kalbe gönderilir. Ses dalgaları kalp duvarlarından, kaslarından, kapakçıklardan alete geri gönderir. Farklı dokular

ses dalgalarını farklı şekillerde yansıtır. Böylece kalpten geri dönen ses dalgaları bilgisayar programı yardımı ile resme çevrilir ve bu görüntüler monitörden izlenir. Aort damarlarındaki patolojik değişimler (anevrizma-balonlaşma ve yırtılma) Kalp romatizması, kapak hastalıkları, kalp yetersizliği, kalp krizi, doğumsal kalp hastalıkları gibi hastalık tanılarında eko çekiminden faydalanılır (<http://www.anakalp.com.tr/uniteler/-ekg-eko-ve-holter> 06.05.19).

2.1.4.2. Kalp Yetmezliği

Kalp yetmezliği, sıklığı giderek artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Vücudun oksijen ve metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için gerekli miktardaki kanı, kalbin dokulara gönderme yeteneğinin azalması sonucu ortaya çıkar (Dede 2009). Sağ kalp yetmezliğinde periferik dokularda konjesyona bağlı ödem, asit, karaciğer fonksiyon bulgularında ve GİS te bozulmalar meydana gelebilirken, sol kalp yetmezliği sonucu pulmoner konjesyonla birlikte bozulmuş gaz değişimine ve doku perfüzyonunda azalmalara neden olabilir.

Kalp yetmezliği tanısında birçok biyokimyasal parametreden faydalanılmaktadır. Bu parametreler süre, maliyet ve yöntem kolaylığı gibi nedenlerden dolayı birbirinden farklılık gösterebilir. Günümüzde bu parametrelerden tanı koymakda en çok kullanılan yöntem ekokardiografidir. Ancak plazma NT pro-BNP, CRP, LDH, CK'nın ölçümü ve birlikte değerlendirilmesi, ucuz maliyeti, kısa sürede ve kolay ölçülebilmesi, değerlendirilebilirliğinin kolay olması nedeniyle ekokardiografiye göre daha avantajlı görünmektedir (Dede 2009).

Kalbin atriyum ve ventrikül duvarlarındaki miyosit hücrelerinin gerimi neticesinde, atriyumdan atrial natriüretik peptid (ANP), ventrikülden brain natriüretik peptid (BNP) salgılanır. Pro-B tipi natriüretik peptid (pro-BNP) ventrikül miyokardında sentezlenen 32 aminoasit (aa)'ten oluşan bir nörohormondur. Sadece ventrikül içi volümü, duvar gerginliği, diastol sonu basınç artışı gibi sol kalp yetmezliği durumunda ventriküllerden çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısına cevap olarak plazmaya salınır (Dede 2009). 20 dakika yarılanma ömrüne sahiptir. N-terminal proBNP 76 aa'ten oluşan inaktif formudur. Kalpteki etkisi periferik arter dilatasyonuna yol açarak kardiyak dolum basınçlarını azaltmaktır. İnsanda normal aralığı BNP < 100 pg/ml, Nt-proBNP < 125 pg/ml şeklindedir. Kalp yetersizliği ve

akut koroner sendromlarda plazmada miktarında yükselme gözlenir. ESC kılavuzu, kalp yetmezliği tanısında BNP için >400 pg/ml, NT-proBNP için >2000 pg/ml düzeyini esas almıştır. Atriyal fibrilasyon, hipertansiyon, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluklarında da yükselme gözlemlenir (İlerigelen 2008; Yılmaz 2010).

Laktat dehidrogenaz (LDH) laktat ile piruvatın birbirlerine dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. En yüksek konsantrasyonda kalp, karaciğer, kas, böbrek, akciğer ve eritrositlerde bulunur ve bu organlarda meydana gelen hasar sonucunda yükselişe geçer. Serum konsantrasyonunun artışı diğer parametrelerle birlikte kalp yetmezliği tanısında anlamlıdır.

Kreatin kinaz (CK) iskelet kası, kalp kası ve beyinde bulunan bir enzimdir. CK, fosfatın fosfokreatininden ADP'ye transferini katalizler. Doku hasar ve enflamasyonun teşhisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen, son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde diğer parametrelerle birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Sağlıklı kişilerde yükselen bazal CK düzeylerinin miyokard infarktüsü, periferik damar hastalıkları, anstabil anjina ve serebrovasküler olaylarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Miyokard infarktüsü esnasında hasarlı kalp kası hücrelerinden CK salınımı meydana gelir. MI sonrası artış 4-8 saat sonra ortaya çıkar ve 12-24 saat sonra maksimum seviyeye ulaşır. 3-4 gün sonra da normal seviyesine döner.

İyon kanalları ve uzamış QT sendromu;

Uzun QT sendromu, düzensiz kalp atımlarına ve takibinde bayılma, inme, kalp krizi ve hatta ölüme neden olabilen anormal bir durumdur. Bazı ilaçlar uzun QT sendromuna yol açabilmesine rağmen çoğunlukla kalpte eksprese edilen çeşitli iyon kanallarındaki genetik mutasyonlarla ilişkilidir. Mutasyon sonucunda ortaya çıkan QT sendromu vakalarının büyük kısmından kalpteki voltaj kapılı kanal genlerinin mutasyonu sorumludur. Kalpteki voltaj kapılı Na⁺ kanalları veya Ca⁺² kanallarındaki mutasyonlar bu hastalıkla ilişkilidir. K⁺ ve Mg⁺² eksikliği de uzamış QT sendromu ile ilişkilidir (Ganong 2013).

Voltaj bağımlı Na⁺ kanalları, hücrelerdeki aksiyon potansiyelinin sabit kalması ve uzun QT sendromunun oluşumuna neden olan Na⁺ iyon kanallarının inhibe olmaması için önemlidir (Grant 2002). Ve iyon kanalları aracılığıyla repolarizasyon üzerindeki etkisiyle, uzamış QT oluşumuna neden olarak kalpteki

aksiyon potansiyelini azaltarak ani kardiyak ölümlerini tetikleyebileceği düşünülmektedir (Lee ve ark 2012).

2.2. Depresyon

Kalp ameliyatı geçiren hastalarda erken dönemde depresyon gelişimi sık rastlanan bir problemdir. Psikolojik sorunlar insanların, kardiyovasküler hastalıklarının oluşumuna neden olduğu gibi, kardiyovasküler hastalıkların varlığında da hastalarda yoğun ölüm korkusu ve çaresizlik hissiyle birlikte anksiyete ve depresyon oluşabilmektedir (Von Kanel ve Begre 2006; Bulduk 2017).

Koroner arter hastalarının yaklaşık %19-23'ünde major depresyon gözlenmektedir (Bulduk 2017; <http://cozumpedia.com/sertralin-iceren-ilaclar> 21.02.2018). Depresyon, düşük barorefleks duyarlılığı, düşük kalp hızı değişkenliği, bozulmuş vasküler endotelial fonksiyon, artmış trombosit aktivasyonu ve artmış inflamasyonu da içeren kardiyovasküler risk belirteçleriyle birebir ilişkili bulunmuştur (Carney ve ark 1995; Watkins ve Grossman 1999; Kop 2002; Sherwood ve ark 2005) MI sonrası bilişsel davranış terapisinin depresyon tedavisinde tek başına yeterli olmadığı görülmüştür (Berkman 2003). Bu nedenle depresyon tedavisi için klinik araştırmalar yapılmaktadır ve ek olarak ilaç tedavileri kullanılmaktadır.

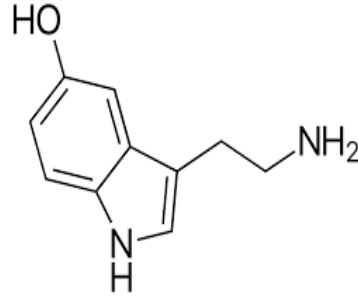
Depresyon ile serotonin düzeyindeki azalma arasında, negatif bir ilişki olduğu bilinmektedir (Baldwin ve Rudge 1995). Serotonerjik proteinlerin taşınmasında oluşan fonksiyonel bozuklukların, serotoninin taşınması ve seviyesinin düzenlenmesi üzerinde etkili olan çoğu antidepresanla giderilebilmesi, bu hipotezi doğrulamaktadır (Owens ve Nemeroff 1994; Alvarez ve ark 1999; Schins ve ark 2004).

2.3. Serotonin

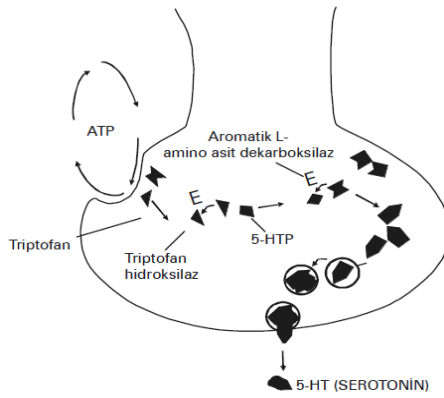
Serotonin ilk defa 1948 yılında kandan, trombositlerden ve santral sinir sisteminden (SSS) izole edilerek bulunmuş nörotransmitter bir hormondur (Tamam ve Zeren 2002). Serotonin merkezi sinir sisteminde ve gastrointestinal sistemde (enterokromaffin hücrelerde ve miyenterik pleksusta) üretilir (http://www.gvntip.com/panel/r_dosya/serotonin.pdf 10.11. 2018). GİS'te yaklaşık %80'i bağırsaklarda üretilir ve bağırsak hareketlerinin düzenlenmesinden sorumludur. Merkezi sinir sisteminde (MSS) üretilen %20'lik kısmı ise iştah, uyku,

hafıza, öğrenme ve ruh halinin düzenlenmesinden sorumludur (http://www.gvntip.com/panel/r_dosya/serotonin.pdf 10.11. 2018). Serotoninin etken maddesi diyetle alınan ve esansiyel bir aminoasit olan triptofandır (Bayraktar ve Saygılı 1993).

Şekil 2.6. Serotoninin Kimyasal Yapısı (<https://inovatifkimyadergisi.com/mutlulugun-hormonu-serotonin>)

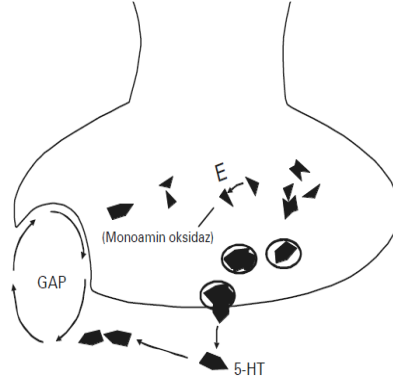


Şekil 2.7. Serotonerjik Nöronda Serotonin Sentezi ve Salınımı (Toraman 2013)



Aktif taşınmayla sinir hücresi içine taşınan triptofan, aromatik L-aminoasit dekarboksilaz enzimi sayesinde serotonin'e dönüştürülür. Serotoninler sinir uyarısı için sinaptik boşluğa salındıktan sonra bir kısmı yeniden taşıyıcı moleküle Na⁺ iyonu ile bağlanır ve presinaptik nöron terminaline geri emilir. Serotonin, Na⁺ iyonundan ayrılır ve tekrarında taşıyıcı K⁺ iyonu ile bağlanarak onu hücre dışına çıkarır (Dedeoğlu ve Fisher 1991). Presinaptik nöron içinde monamin oksidaz (MAO) ve aldehid dehidrogenaz enzimi ile serotonin yıkımı gerçekleşir. Ana metaboliti beyin omurilik sıvısına (BOS) geçer, daha sonra kana ve idrara geçerek vücuttan atılır (Heninger ve ark 1984; Ganong 2013)

Şekil 2.8. Serotonin Yıkımı (Toraman 2014)



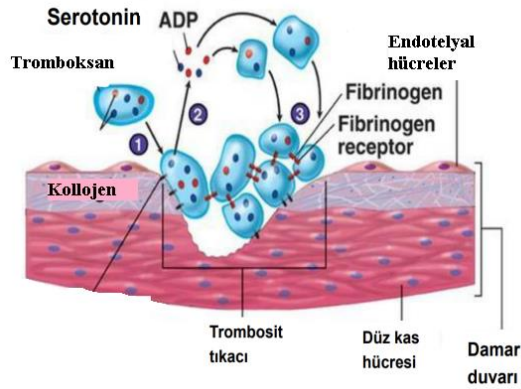
İnsan vücudunda serotoninin (5-HT) çok sayıda reseptörü bulunmaktadır (Mann 1999). Serotonerjik reseptörlerden bazılarının görevleri;

- 5-HT_{1A} reseptörünün doğrudan antidepresan etki,
- 5-HT_{2A}'nın trombosit agregasyonu, düz kas kasılmasında aracılık,
- 5-HT_{2C}'nin besin alımının kontrolü,
- 5-HT₃'ün gastrointestinal sistem üzerinde düzenleyici etki,
- 5-HT₄'ün GİS'te salınım ve peristaltizmi düzenleme ve beyinde kusma ile ilişkili alanları kontrol,
- 5-HT₆₋₇'nin limbik sistemde yaygın ve antidepresanlarla yüksek afinite şeklinde sıralanabilir (Ganong 2013).

Bazı 5-HT alt tipleri ise seçici bağlanmalarla siklik adenozin monofosfat (cAMP), fosfotidil-inositol (IP) ve Ca⁺² gibi hücre içi ikincil transfer yolaklarının işlevlerini düzenlerler (Yüce 2012). Endoplazmik retikulumda kimyasal kapılı bir kanal olan IP3 reseptörü, kanalı doğrudan aktive ederek sitoplazma içine Ca⁺² serbestlenmesine ve stoplazmik Ca⁺² konsantrasyonunda ani bir artış görülmesine neden olan habercidir (Clapham 1995; Bootman ve ark 2002; Ganong 2013). Serotonerjik reseptörlerin kasılma üzerine etkisi bu yolla sağlanmış olur.

Kanda dolaşan serotoninin büyük bir kısmı, koagülasyon esnasında trombosit agregasyonunu hızlandırmak üzere trombositler tarafından tutulur (Arıhan 2013; http://www.gvntip.com/panel/r_dosya/serotonin.pdf 10.11.2018). Trombositler serotoninin depolanması ve taşınmasında etkiliyken, sentezinde görevli değildir. Agregasyonun artması özellikle düşük kan akımının olduğu damarlarda kan akışkanlığının azalmasına neden olur. Serotoninin vasküler dolaşımında serbest halde dolaştığında oluşturabileceği olumsuz etkileri engellemek için serotonin taşıyıcısına (SERT) bağlanarak gerekli oldukları zaman sinaptik boşluklara salınırlar (Lesch ve ark 1993).

Şekil 2.9. Trombosit Aktivitesinde Serotonin İşlevi (<https://docplayer.biz.tr/7927501-Hemostaz-guher-saruhan-direskeneli-i-u-istanbul-tip-fakultesi-fizyoloji-ad.html>).



Serotonin kalpte pozitif inotrop ve kronotrop etkiye sahipken; damar düz kasında vasokonstrüktör, çizgili kasta ise vazodilatör etkiye sahiptir. Bu şekilde bronş kasılması, solunumun uyarılması, uterus ve mesane kasılmasında da etkili olduğu bilinmektedir (Li 1997; Yüce 2012).

2.4. Depresyon Tedavisinde Kullanılan Antidepresan İlaçlar

Uzun yıllardır depresyon tedavisine yardımcı etkide kullanılmak üzere birçok etken madde denenmektedir. Antidepresan olarak nitelendirilen bu maddeler etki mekanizmalarına göre tablo 2.1. deki gibi sınıflandırılabilir.

Tablo 2.1. Antidepresanların sınıflandırılması

SSRI	5-HT Geri Alım İnhibitörü	Atipik Anti-depresnrlr	TSA	MAO İnhibitörü	Mani Tedavisinde Kul. İlaçlar
Sitoloqram Essitoloqram Fluoksetin Fluvoksamin Paroksetin Sertralin	Venlafaksin Duloksetin	Bupropiyon Mirtazapin Nefazodon Trazadon	Amitriptilin Amoksepin Klomipramin Desipramin Doksepin İmipramin Maprotilin Nortriptilin Protriptilin Trimipramin	Fenelzin Tranilisipromin	Karbamazapin Lityum Valproik asit

Antidepresanlar; enzim, reseptör veya geri alım inhibitörü etkisi gösterirler. Antidepresanlar en çok kullanılan ilaçlar arasında 3. sırada yer alırlar.

2.4.1. Enzim inhibitör Etkili Antidepresanlar

2.4.1.1. Monoamin Oksidaz İnhibitörleri (MAOI) :

Bu antidepresan türü monoamin-oksidad α ve β enzimlerini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder (Örsel 2004). Bunun sonucunda biyojenik aminlerin yıkımlarını yavaşlatarak, diyetle alınan aminlerin kan basıncında tehlikeli şekilde yükselmesine neden olmakta bu nedenle kullanımını sınırlandırılmaktadır (Örsel 2004; Özpoyraz ve ark 2008).

Monamin-oksidad inhibitörlerinin kan basıncı üzerinde hipertansif kriz riski gibi bilinen olumsuz etkileri nedeniyle kalp yetmezliklerinde de kullanılması sakıncalıdır (Örsel 2004).

2.4.2. Geri alım inhibitör Etkili Antidepresanlar

2.4.2.1. Trisiklik Antidepresanlar (TSA) :

Bu antidepresanlar serotonin, noradrenalin ve dopaminin geri alım pompalarını inhibe ederek etki gösterir. Kolinerjik, $\alpha 1$ adrenerjik ve histamin reseptör blokajını etkilerler. TSA'nın doz aşımı AV bloğu ve ventrikül aritmilerini tetikleyebilir. Yan etki riski çok yüksek olduğundan kullanımları sınırlandırılmıştır.

2.4.2.2. Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SSRI) :

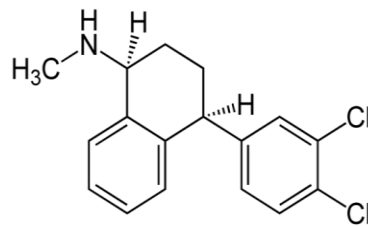
Serotonin geri alım inhibitör etkili antidepresanlardır. SSRI depresyonu da içeren ruh hastalıklarının tedavisinde %80 oranıyla yaygın olarak kullanılmaktadır (Serebrany ve ark 2005; Pratt ve ark 2011). Bununla birlikte obsesif kompulsif bozukluk, bulimia, aşırı yeme, ajitasyon, fibromiyalji, osteoartrit tedavilerinde de kullanılmaktadır (Serebrany ve ark 2005). SSRI antidepresanlar, trisiklik antidepresanlardan farklı olarak koroner arter hastalıklarda, diğer antidepresanların kardiyotoksik etkilerine göre daha avantajlıdır (Mycek 1998; Carney ve ark 1999; Heimke ve Hartter 2000; Eker ve ark 2005). Ancak SSRI antidepresanlar, depresyonun tedavisinde etkili olmasına rağmen kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılması durumu hala tartışmalıdır (Wozniak ve ark 2011).

SSRI'ların antikolinergik ve antihistaminik yan etkileri daha düşüktür (https://www.pfizer.com.tr/sites/g/files/g10040316/f/201707/KISA%20URUN%20BILGISI_2.pdf 22.02.2018)

SSRI'ların akut etkileri serotoninin presinaptik nöronda geri alımını bloke etmeleri, bu şekilde serotonin hormonunun normalde kaldığından daha uzun süre bu alanda kalmasını ve postsinaptik nöronu daha fazla aktive etmesini sağlamaktadır (Pai ve Kelly 1996; Yüce 2012). İlacın kullanımının sürdürülmesiyle birlikte somatodentritik otoresptör olan 5-HT_{1A} reseptörü duyarsızlaşır. Akson terminalindeki 5-HT miktarı artar. Nöronal ateşleme hızı artarak serotonerjik iletim hızlanır. Bu süreçlerin sonucunda da terapötik etki gösterir ve yan etkilere karşı da tolerans gelişir. SSRI etkili etken maddeler fluvoksamin, sertralin, paroksetine, citalopram vb şeklinde sıralanabilir.

2.4.2.2.1. Sertralin

Şekil 2.10. Sertralinin Kimyasal Yapısı (<http://www.geocities.ws/cocukhayat/ssri.html>)



Sertralin etken maddesi SSRI sınıfının en çok kullanılan antidepresanlarından biridir (Lee ve ark 2012). Piyasada Lustral, Lusitin, Lustral special, Selectra, Seralin, Seralin çentikli Serdep, Serotop, Serteva, Zeleft markalarıyla bulunmaktadır (Ronfeld ve ark 1997). Ortalama eliminasyon süresi 26 saattir (Barbour ve ark 1992; Lee ve ark 2012) ve depresyon hastalarını tedavi ederken en az 6 ay kullanılmalıdır (Ronfeld ve ark 1997; <https://www.ilacrehberi.com/pdfs/lustral-50-mg-centikli-film-tablet-b04c/kub/> 01.08.2018). Sertralin tedavisine azaltılarak bırakma işlemi uygulandığı takdirde maksimum on gün sonra etkileri sona ermektedir (Arıhan O 2013).

Dolaşımında %98 plazma proteinlerine bağlanarak taşınır ve büyük oranda da karaciğerdeki CYP3A4, CYP2C19 ve CYP2B6 yolları aracılığıyla metabolize olur (Scotta ve ark 2006). Ancak temel yolağı N-demetilasyon'dur (Yüce 2012; <https://www.ilacrehberi.com/pdfs/lustral-50-mg-centikli-film-tablet-b04c/kub/> 01.08.2018)

Sertralin; serotoninin sinaptik aralıktan geri emilmesini sağlayan pompayı inhibe ederek serotoninin geri alımını engeller ve sinaptik boşlukta serotonin birikmesine neden olur (Heimke ve Hartter 2000; Costagliola ve ark 2008). Sertralinin noradrenalin ve dopamin gibi diğer nörotransmitter maddelerin geri alımlarındaki etkisi serotonin üzerindeki etkisi kadar güçlü değildir (<https://www.ilacrehberi.com/pdfs/lustral-50-mg-centikli-film-tablet-b04c/kub/> 01.08.2018).

Sertralin platelet sayısının azalması, pıhtılaşma süresinin ve kanama süresinin uzaması üzerinde pozitif etkiye sahiptir (Ceylan ve Alpsan-Omay 2005). Ayrıca serotoninin trombositler içine alımını engellemekte ve bu şekilde trombosit agregasyon hızında düşüş meydana getirmektedir (<https://www.ilacrehberi.com/pdfs/lustral-50-mg-centikli-film-tablet-b04c/kub/> 01.08.2018). Platelet agregasyonu ve yapışkanlığının artışına bağlı oluşan MI tedavisinde agregasyon hızında düşme ile pozitif etki oluşturabilir (Goodnick ve Hernandez 2000; Serebruanı 2003; Basterzi ve ark 2005).

Sertralin serotonin geri alım inhibitör etkisinden farklı olarak, ER'deki Ca^{+2} bağımlı fosfolipaz C (PLC)'nin ve düz kaslardaki L-tipi Ca^{+2} kanallardaki fosfolipaz

A (PLA)'nın neden olduğu Ca^{+2} iyon akımını azaltır (Clapham 1995; Kraus ve ark 2001; Huang 2011; Yeh ve ark 2015). Sertralin renal tübül hücrelerde (MDCK) fosfolipaz yolağından bağımsız olarak Ca^{+2} akımını indüklemektedir (Huang ve ark 2009). İntraselüler serbest Ca^{+2} iyon konsantrasyon artışı hücrede patofizyolojik durumların (apoptozis, gen ekspresyonu, protein disfonksiyonu, iyon kanallarının fonksiyonlarının bozulması) oluşumuna neden olabilmektedir (Clapham 1995). Sertralin böbrek tübül hücreleri ile kas ve miyosit hücrelerinin Ca^{+2} blokajı üzerinde farklı etkiler göstermektedir. Sertralin miyositlerde ve kas hücrelerinde ise intraselüler Ca depolarından Ca^{+2} salınımını azaltarak ve L-tipi Ca^{+2} kanallarını bloke ederek ekstraselüler Ca^{+2} 'nin azalışına neden olmaktadır (Park ve ark 1999; Becker ve ark 2004; Lin ve ark 2013). Bu durum sertralinin farklı hücrelerde farklı homeostatik dengeyi sağladığını gösterir (Lin ve ark 2013).

Sertralin presinaptik sinir sonlanmalarındaki Na^{+} kanallarını da inhibe etmekte, K^{+} iyonlarının hücre dışına doğru akmasına neden olmaktadır (Haduch ve ark 2006; Wang ve ark 2008; Aldana ve Sitges 2012).

2.4.2.3. Noradrenalin ve Dopamin Geri Alım İnhibitörleri:

Genellikle sigara bıraktırma tedavisinde kullanılmaktadır. Antidepresan olarak kullanımı sınırlıdır.

2.4.2.4. Serotonin ve Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri (SNRI):

TSA'lerden farklı olarak diğer reseptörleri daha az etkilemektedir ve daha az olumsuz etkilidir. Düşük dozlarda serotonerjik, orta-yüksek dozlarda noradrenerjik etkinliktedirler.

2.4.3. Reseptör Blokerleri Etkili Antidepresanlar

2.4.3.1. Noradrenerjik ve Serotonerjik Antidepresanlar

Monamin oksidaz etkili antidepresanlardan farklı olarak serotonin ve noradrenalin düzeylerini, monoaminleri ve monamin geri alım pompalarını inhibe etmeden yükseltmektedir.

2.4.3.2. Serotonin 2A Antagonistleri / Serotonin Geri Alım İnhibitörleri (SAGI) :

Bu grup hem 5HT_{2A} reseptörlerini, hem de serotonin geri alımını inhibe etmektedir (Westenberg ve ark 1999; Shelton 2004; Nutt 2006).

2.5. Magnezyum (Mg⁺²)

Magnezyum (Mg⁺²) kasların güçlenmesi, protein sentezi, enzim sistemi aktivitesi, hücre büyümesi ve yenilenmesinde önemli rol oynayan esansiyel bir mineraldir. İnsan vücudunda ana deposu (%60) kemikler olup kalsiyum ve fosfatla bileşik halinde, %40'da kan, kas ve diğer vücut sıvılarında yayılmış halde bulunmaktadır (Solak Görmüş ve Ergene 2004).

Şekil 2.11. Magnezyum kaynakları(<http://www.milliyet.com.tr/magnezyum-eksikligi-belirtileri-pembenar-detay-genelsaglik-2769033/>)



2.5.1. Magnezyumun Klinik Önemi

Günlük magnezyum ihtiyacı yaşa ve yaşam tarzına göre değişiklik gösterir. WHO'ya göre erişkin bir kadının 300 mg/gün, erişkin bir erkeğin 350 mg/gün magnezyum alması gerekmektedir. Magnezyumun intestinal sistemdeki emiliminin azalması ya da artışı, vücudun ihtiyaç durumuna göre enterositler ve eritrositler tarafından uyarılır. Mg⁺² topraktan, bitkilerden ve deniz suyundan hayvanlar vasıtasıyla alınır. Magnezyum klorofilin temel maddesi olduğundan özellikle yeşil yapraklı sebzelerde, tahıl ürünlerinde, balık, badem, fındık ve muz'da bol miktarda bulunmaktadır (Yılmaz 2008). Yeşil yapraklı sebzelerden magnezyum emilimi %40-

60 civarındadır. Karışık bir diyetle ise biyoyararlılığı %20-30'a kadar düşmektedir ve bu nedenle sebzelerin tek başına tercih edilmesi Mg alımı açısından daha uygun olabilir (Schwartz 1984; <https://supplementansiklopedisi.com/magnezyum-nedir/> 02.08.2018). Serum, eritrosit ve idrardaki Mg⁺² iyon konsantrasyonu, diyetteki Mg alımı ile doğrudan ilişkilidir (Klevay ve Milne 2002).

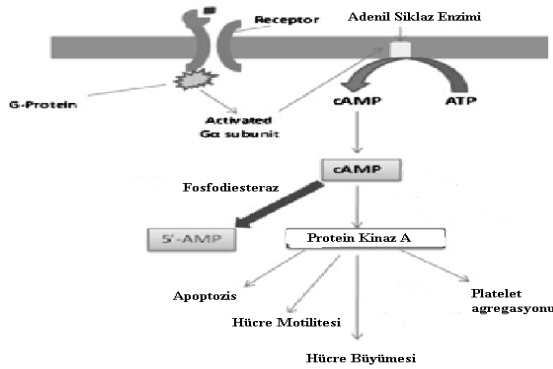
Mg⁺² tuzları, antiasitler veya purgatifler (magnezyum sülfat, magnezyum sitrat vb.) gibi Mg içeren ilaçların fazla kullanımları sonucunda **hipermagnezemi** oluşabilir (Whang ve Ryder 1990). Bu durumda nöromusküler kavşaktan asetilkolin salınımı azalır ve membran Ca⁺² iyonlarının oranında değişiklikler meydana gelir (Alvarez-Lefmans ve ark 1987). Normal plazma değeri 1,6-2,1 mEq/L arasında olması gereken Mg⁺²'nin serum konsantrasyonu 5-10 mEq/L olduğunda EKG'de uzamış P-R intervali, genişlemiş QRS kompleksi ve artmış T dalgası amplitüdünü görülebilir. Mg⁺²'nin serum seviyesi 12-15 mEq/L olduğunda ise atrioventriküler ve intraventriküler iletim duraklamasına bağlı olarak kardiyak arrest oluşabilir (Alvarez-Lefmans ve ark 1987).

Ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmalarda yetersiz Mg⁺² alımının kardiyak dokulardaki Mg oranını %40-60'a kadar azalttığı görülmüştür (Weglicki ve ark 1996; Krammer ve ark 2003). Besinlerden alınan Mg⁺² oranı çeşitli faktörler nedeniyle her zaman günlük alınması gereken miktarı karşılayamaz ve **hipomagnezemi** oluşabilir. Bitkilerin toprakta bulunan potasyum ve fosforu alması gerekenden daha fazla alması nedeniyle magnezyum alımını yeterince sağlayamaması; içme sularının derin kaynak suyu değil, yüzeysel yumuşak sulardan elde edilmesi (Lichton 1989; Shah ve Kirschenbaum 1991; Purvis ve Movahed 1992); yiyeceklerin hazırlanma aşamasında kızartma, kaynatma ve buğulama gibi pişirme yöntemleriyle besinlerin aşırı ısıya maruz bırakılarak mineral kaybına neden olunması; gastrointestinal hastalıklara bağlı emilimin azalması (White ve Hartzell 1989); aşırı miktarda okzalit ve fitat tüketimi (negatif değerlikleri nedeniyle) ve fazla tuz kullanımı (Solak Görmüş ve Ergene 2004) hipomagnezemi oluşumunda etkili olan faktörlerdendir.

2.5.2. Magnezyumun Vücuttaki İşlevleri

Magnezyum fosfat transferi yapan fosfodiesteraz enziminin kofaktörü olarak görev almaktadır (Li ve ark 2011). Hücre içi sinyal sisteminde ATP'yi cAMP'ye dönüştüren adenilat siklaz proteinini aktive eder (Şekil 2.12). Aktive olan cAMP protein kinaz A'yı, o'da hücre içi bazı protein ve enzimleri fosforilleyerek aktive ya da inaktive eder. cAMP fosfodiesteraz enzimi ile yıkıma uğrar ve 5'AMP'ye dönüştürülerek inaktive edilir. Mg⁺² iyon yetersizliğinde inaktive olan fosfodiesteraz enzimi, ikinci haberci olan cAMP'yi inhibe edemediği için, hücre içi proteinlerin, hormonların, nörotransmitter maddelerin aktivasyonlarını sağlayamaz (Stefano ve Emil 2008).

Şekil 2.12. Adenilat Siklaz Aktivitesi



Magnezyum, elektriksel olarak uyarılmayı sağlayan membran pompasındaki enzim sistemlerinin yapısında bulunur. Mesela kardiyak kontraktilite ve periferik damar basıncının düzenlenmesini sağlayan düz kasların çalışma sisteminde etkilidir (White ve Hartzell 1989)

Vücuttaki hormonların (insülin, testosteron vb.), nörotransmitter maddelerin (serotonin, dopamin, katekolamin vb), mineral ve elektrolitlerin iletilmesinde görevlidir (Alvarez-Lefmans ve ark 1987). Mg⁺² eksikliğinde hücrenin K⁺ iyonu tutma kabiliyeti azalır. Bu durumda Ca⁺² ve K⁺ iyonları idrarla vücuttan atılır ve elektrolit dengesizlikleri meydana gelir (Manju ve Renuka Nair 2005).

Sinirsel uyarıların iletiminde etkili tiamin-pirofosfatın kofaktör aktivitesini destekler (Reinhart 1988).

Hücreleri ağır metallerin korozyonik etkisinden korur (Ni, Hg, Cu, Al vb).

Mg antioksidan ve anti-trombotik amaçla da kullanılmaktadır (Hwang ve ark 1992; Garcia ve ark 1998; Miyoshi ve ark 2000).

2.5.3. Magnezyumun Kasılma ve Kalp Üzerine Etkisi

L-tipi Ca^{+2} kanallarının Mg^{+2} ve Ca^{+2} 'nin transmembran akımı üzerinde düzenleyici anlamda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir (Fry ve Proctor 1993). Magnezyum bir Ca^{+2} kanal blokeri olarak Ca^{+2} 'nin hücre içine girişini engelleyerek dolaylı olarak vazodilatör etki göstermektedir (Marinov ve ark 1996; Altura ve ark 1987; Mubagwa ve ark 2007; Jin ve ark 2007).

Mg^{+2} iyon konsantrasyonunun azalması kalp üzerinde bloke edici etkinin azalmasına ve pozitif inotropik etki göstermesine neden olmaktadır (James ve ark 1987; Barbour ve ark 1992; Hall ve Fry 1992; Silverman ve ark 1994). Bu şekilde kasılma gücünün artışı, SR'da Ca^{+2} salınımını indükleyen voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları yoluyla Ca^{+2} akımının artışı indükler (Manju ve Renuka Nair 2005). Mg^{+2} artışıyla da hücre içindeki Ca^{+2} iyonlarının bir miktar azalması, elektrokardiyografik değişiklikler üzerindeki oluşabilecek olumsuz etkileri önleyebilir.

Magnezyum sadece hücrel sinyal transdüksiyon potansiyelini değiştirmekle kalmayıp aynı zamanda hücrel K^{+} seviyelerini de düzenler. Mg^{+2} 'nin kalp kasında ATP bağımlı K^{+} kanallarını stabilize etmekle görevli Na-K-ATPaz enziminin kofaktörü olarak aktivasyon sağladığı ve bu şekilde membran depolarizasyonunu engellediği düşünülmektedir (Bazargan ve ark 2008; Faghihi ve ark 2008).

Kardiyopulmoner baypass (CPB) sonrası düşük magnezyum düzeyleri sık görülen bir bulgudur (Şahin ve ark 2010; Doğan ve ark 2012). Ameliyat sonrası meydana gelen hormonal değişiklikler, stresle ilişkili adrenalin salınımı, diyabet, digoksin, β -blokerler ve diüretiklerin kullanımı, postoperatif hipomagnezemi gelişmesine katkıda bulunan faktörlerdir (Karmy-Jones ve ark 1995). İntra ve ekstraselüler Mg^{+2} konsantrasyonunun düşüşüyle bağlantılı olduğu bilinen, MI ve aritmi gibi çeşitli kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde preoperatif dönemde magnezyum takviyesi kullanılmaktadır (Altura ve Altura 1985; Rasmussen ve ark 1986; Shechter ve ark 1990). Magnezyum eksikliğinin kalp aritmisini, kardiyak

apoptozu, hipertansiyonu, glikoz intoleransını, insülin direncini tetiklediği bilinmektedir (Altura ve ark 1992; Altura ve ark 1994; Marinov ve ark 1996; Lee ve ark 1999; <https://supplementansiklopedisi.com/magnezyum-nedir/> 02.08.2018).

Mg⁺²'nin doza bağlı olarak sistolik basınç, kalp hızı ve oksijen tüketimini azalttığı da bilinmektedir (Headrick ve ark 1998).

Mg⁺²'nin intravenöz olarak erken klinik tedavide kullanılmasıyla akut MI'da, aritmide ve gebelik hipertansiyonu gibi kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde mortalite oluşumunu azalttığı bilinmektedir (Horner 1992; James 2009).

Mg⁺²'nin diyetten uzaklaştırılması depresif ve anksiyete benzeri belirtilere neden olmaktadır (Spasov ve ark 2008). Depresyon hastalarının diyetlerine bakıldığında Mg⁺² alımı ile depresyon arasında ters bir ilişki olduğu belirlenmiştir (Jacka ve ark 2009). Hayvanlarda stres durumu esnasında verilen Mg⁺² takviyesinin de depresif belirtilerin azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür (Polezsak ve ark 2004; 2005; 2006; 2007).

2.6.Magnezyum ve Sertralin'in Oksidatif Hasara Etkisi

Oksidatif stres; oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki düzenin bozulması ve oksidanların biyolojik sistemde bir stres faktörü etkisi göstermesi durumudur. Oksidanlar hücre içi haberci olarak görev yapmaktadırlar. Ancak miktarları fazla olduğunda lipitler, proteinler, eritrosit agregasyonu ve DNA üzerinde yıkıcı etki göstermektedirler (Apel ve Hirt 2004; Kadiiska ve ark 2005).

Serotonin; monamin oksidaz enzimiyle hidrojen peroksit (H₂O₂) ve 5-hidroksiindol asetik asite metabolize edilmesi esnasında dokuya oksidatif bir yük oluşturur (Bortolato 2010). Antioksidan savunma sistemi üzerinde SSRI kullanımının, özellikle Sertralin'in, olumsuz yönde etki gösterdiği düşünülmektedir (Arıhan 2013).

Mg eksikliği ile oksidatif strese verilen miyokardiyal yanıtın arttığı, bunun iskemi reperfüzyon hasarının oluşmasında önemli bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Manju ve Nair 2006). Bu nedenle Mg iskemi sonrası kullanılan kardiyoprotektif etkili bir ajandır.

Kardiyak hipoksik bir model üzerinde MgSO₄'ün etkisi, kardiyomiyositlerde ATP üretiminin artışı, keton cisimlerinin ve laktik asidozun azalması şeklinde olmaktadır. MgSO₄ kardiyomiyositlerde nekroz oranını azaltmakta ve ventrikülde ektopik aritmileri önlemektedir (Abdellatif ve ark 2014). H₂O₂'ye karşı negatif inotropik etkinin, Mg eksikliğinde (0,48 mmol) anlamlı derecede yüksek olduğu bilinmektedir (Bortolato 2010).

Vücuttaki önemli minerallerden biri olan magnezyumun sayısız faydaları ile ilgili çalışmalar yapılmış, doğal bir anksiyete tedavisi alternatifi olabileceğine dair de bazı ipuçları bulunmuştur. Postoperatif kalp hastalarında oluşabilecek duygusal çökkünlüklerde psikoterapiye destek olarak serotonin ve/veya magnezyum tedavisinin hastanın fizyolojik ve psikolojik durumuna etkisi araştırılacaktır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma; Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden temin edilen deney hayvanları kullanılarak, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Araştırma ve Uygulama Merkezi Hayvan Deneyleleri Yerel Etik Kurulu'nun 2008-012 no'lu kararı ile onaylanarak Necmettin Erbakan Üniversitesi BAP birimi tarafından 181318014 numaralı proje ile desteklenmiştir.

3.1. Krebs Solüsyonu

Krebs solüsyonu in vitro koşullarda fizyolojik durumun devamını sağlayan bir çözeltilidir. Deneyleler öncesinde günlük hazırlanan Krebs solüsyonu pH'ı 7,4 olarak ayarlanmıştır.

Tablo 3.1. Krebs solüsyonu içeriği.

Krebs-Henseleit Tampon Solüsyonu İçeriği	
NaCl	118 mM/L
KCl	4,7 mM/L
MgSO ₄	1,2 mM/L
Glikoz	1,5 mM/L
CaCl ₂	2,4 mM/L
KH ₂ PO ₄	1,18 mM/L
NaHCO ₃	15,8 mM/L
EDTA	0,016 mM/L

3.2. İzole Organ Banyosu Sistemi

Çalışmada kullanılan izole organ banyosu sistemi dört ayrı kas şeridi ile aynı anda çalışabilme özelliğine sahiptir. Sistemin üniteleri şu şekildedir:

- Organ banyosu

- O₂-CO₂ karışım tüpü
- Termostatlı dolaşım pompası
- Amplifikatör
- Kayıt ünitesi

3.2.1. Organ banyosu

Çift çeperli yapıya ve dört adet hazneye sahip izole organ banyosu sistemi (MAY IOBS 99 ISOLATED TISSUE BATH STAND SET) nin tüm haznelerinin dış çeperlerinde termosirkülatörde (MAY WBC 3044- PR HEATING CIRCULATOR) ısıtılmış distile su sirküle olmaktadır. Bu su haznedeki Krebs solüsyonunu gerekli sıcaklıkta tutmak için kullanılır. İç çeperde ise Krebs solüsyonu yer almaktadır. Atriyum şeritleri bir ucu hazne içinde diğer ucu hazne dışında olan iki farklı çengel arasına ipek iplikle bağlanarak asılır.

Sıvı-gaz taşıma aparatları, Krebs solüsyonunun tüm organ banyosu boyunca dolaşımını ve karışımın haznelere ulaşmasını sağlamaktadır.

3.2.2. O₂-CO₂ karışım tüpü (HABAS)

Organ banyosu haznesinde çalışma süresince %95 O₂ ve %5 CO₂ karışımı sağlayarak Krebs solüsyonunun havalandırılmasını sağlayan düzenektir.

3.2.3. Termostatlı Dolaşım Pompası

İzole organ banyosunun çift çeperli bütün alanlarında bulunan distile suyun sirküle olarak istenilen sıcaklıkta kalmasını sağlayan bir cihazdır.

3.2.4. Amplifikatör

Transduserden alınan elektriksel sinyalleri amplifiye ederek (büyüterek) data analiz sistemine aktaran, elektriksel sinyalleri orijinal transduserdekilerle uyumlu genlik parametreleri olarak kayıt sistemine ileten elektronik devre sistemidir.

3.2.5. Kayıt Ünitesi

Verileri kayıt etmek için kullanılan yazılım programı ve bilgisayardan oluşmaktadır. Kayıt ünitesinde, izole organ banyosu haznelinde kasılmakta olan atriyumların oluşturduğu genlik parametreleri eş zamanlı olarak kaydedilmektedir. Bu kayıtlar daha sonra analiz edilerek, her bir kas şeridinde meydana gelen kasılma parametreleri genlik olarak belirlenmiştir.

3.3. Atriyum Şeritlerinin Hazırlanması ve Haznelere Asılması

Araştırmada erişkin (200-300 gram ağırlığında) Wistar Albino cinsi erkek ratlar kullanılmıştır. Dağılımları rastgele belirlenen hayvanlar deney süresince sabit sıcaklık (21 ± 2 °C) ve 12 saat gece/12 saat gündüz (ışık açılışı 07.00) ortamda tutulmuştur. Ratlar omnivor hayvanlardır. Bu nedenle hem bitkisel hem de hayvansal kökenli yem maddeleri kullanılmaktadır. Deneyde kullanılan yemlerin içeriği; soya fasulyesi küspesi, mısır, buğday kepeği, arpa, tam yağlı soya, yonca unu, dcp, pelet bağlayıcı, toksin bağlayıcı mineral, methionine, kolin klorid, kanatlı minerali, E vitamini (Ham yağ %3.75, Ham kül % 6.48, Lysine % 1.32, P % 0.98, Ham protein % 24.00, Ham selüloz % 5.50, methionine % 0.44, Ca % 0.87, Na % 0.05) şeklindedir.

Deney gruplarındaki tüm hayvanlardan atriyum alma işlemi sabah 08:00-09:00 arasında gerçekleştirilmiştir. Hayvanlara hafif eter anestezisi altında servikal dislokasyon uygulanarak atriyumlar krebs solüsyonu içerisine alınmıştır. Doku ve kan artıklarının temizlenmesinden sonra, atriyumdan kesilen 3-4 milimetre uzunluğundaki şeritler transvers düzlemde sıcaklığı 37°C olan ve sürekli gazlandırılan (%95 O₂ ve %5 CO₂), içinde krebs solüsyonu olan izole organ banyosundaki kancalara yerleştirilmiş ve gerim 2 g olarak ayarlanmıştır.

Resim 3.1. Rat atriyum açma işlemi



3.4. Etken Maddelerin Uygulaması İçin Deney Protokolü

Deneyde 40 hayvandan çıkarılan atriyum şeritlerine altı farklı protokol halinde uygulamaları yapıldı.

Kan parametrelerine dair en tutarlı değerlerin sağ kalpten ya da atriyumlardan alınan kanda yapılan ölçümlerde elde edildiği bilinmektedir (Smith ve ark 1986). Bu nedenle giyotinle kesimden önce kalpten alınan kanın plazması kullanılmıştır.

3.4.1. Kontrol Grubu

Birinci protokolde servikal dislokasyon öncesi EDTA'lı tüplere kalpten kan alma işlemi yapıldı. Bu esnada lam üzerine damlatılan iki damla kan örneğinden lanset yardımıyla pıhtılaşma sürelerine bakıldı. Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka soğutmalı santrifüj cihazında 4 °C, 5000 devirde 3 dakika santrifüj edilen kanların plazmaları binlik pipetlerle alınarak -20 °C de saklandı. 8 rat ve toplamda 12 doku örneğine organ banyosunda 10 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık bir uyum periyodundan sonra spontan olarak kasılmaya başlayan atriyum stripleri 0,001 M adrenalin çözeltisiyle indüklendi. Protokole işlem süresince tekrar müdahale edilmedi. 120 dakika süresince oluşan etki kayıt altına alındı. Gruplardan birinin krebs solüsyonu tamamlanarak toplamda 22 saat kasılması gözlemlendi.

3.4.2. Postoperatif Kümülatif Sertraline Uygulaması İçin Deney Protokolü

İkinci protokolde 3 rat ve toplamda 12 doku örneğine organ banyosunda 10 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık bir uyum periyodundan sonra spontan olarak kasılmaya başlayan atriyum stripleri 0,001 M adrenalin çözeltisiyle indüklendi. Kasılmaların oluştuğu platonun gözlenmesinin ardından (yaklaşık 30 dakika) onbeş dakika arayla ve sırasıyla krebste çözdürülmüş sertralin 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M dozlarda kümülatif olarak ilave edildi. 180 dakika süresince oluşan etki kayıt altına alındı. Gruplardan birinin krebs solüsyonu tamamlanarak toplamda 18 saat kasılması gözlemlendi.

3.4.3. Postoperatif Kümülatif Magnezyum Sülfat Uygulaması İçin Deney Protokolü

Üçüncü protokolde 2 rat ve toplamda 8 doku örneğine organ banyosunda 10 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık bir uyum periyodundan sonra spontan olarak kasılmaya başlayan atriyum stripleri 0,001 M adrenalin çözeltisiyle indüklendi. Kasılmaların oluştuğu platonun gözlemesinin ardından (yaklaşık 30 dakika) on dakika arayla ve sırasıyla 0.1, 1, 2, 4, 8, 10 mmol/L $MgSO_4$ kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan etki kayıt altına alındı. Grupların krebs solüsyonu tamamlanarak toplamda 240 dakika kasılması gözlemlendi.

3.4.4. Postoperatif Kümülatif Sertralin ve Kümülatif Magnezyum Sülfat Uygulaması İçin Deney Protokolü

Dördüncü protokolde 3 rat ve toplamda 12 doku örneğine organ banyosunda 10 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık bir uyum periyodundan sonra spontan olarak kasılmaya başlayan atriyum stripleri 0,001 M adrenalin çözeltisiyle indüklendi. Kasılmaların oluştuğu platonun gözlemesinin ardından (yaklaşık 30 dakika) onbeş dakika arayla ve sırayla krebste çözdürülmüş sertralin 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} M dozlarda kümülatif olarak ilave edildi. Yirmi dakika sonrasında onar dakika arayla ve sırasıyla 0.1, 1, 2, 4, 8, 10 mmol/L $MgSO_4$ kümülatif olarak ilave edildi. Oluşan etki kayıt altına alındı. Grupların krebs solüsyonu tamamlanarak toplamda 240 dakika kasılması gözlemlendi.

3.4.5. Preoperatif Sertralin Uygulaması İçin Deney Protokolü

Beşinci protokolde ratlar 1., 15. ve 29. gün tartıldı. İlk tartım sonrası kuyruk işaretlemeleri yapıldı. Sertralin ve %0.9'luk NaCl ile çözelti karışımı hazırlandı. Doz ayarlaması kilolarına göre yapıldı. 11 rata 29 gün boyunca 08.00-09:00 saatleri arasında intraperitoneal enjeksiyon yoluyla 10 mg/kg/gün sertralin verildi. 30. gün servikal dislokasyon öncesi EDTA'lı tüplere kalpten kan alma işlemi yapıldı. Bu esnada lam üzerine damlatılan iki damla kan örneğinden lanset yardımıyla pıhtılaşma sürelerine bakıldı. 5000 devirde 3 dakika santrifüj edilen kanların plazmaları binlik pipetlerle alınarak -20 °C de saklandı. 11 rat ve toplamda 44 doku örneğine organ banyosunda her 10 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık bir uyum periyodundan sonra spontan olarak kasılmaya başlayan atriyum stripleri 0,001 M adrenalin çözeltisiyle indüklendi. Protokole işlem süresince tekrar müdahale edilmedi. 120 dakika süresince oluşan etki kayıt altına alındı. Gruplardan birinin krebs solüsyonu tamamlanarak toplamda 16 saat kasılması gözlemlendi.

3.4.6. Preoperatif Magnezyum Sülfat Uygulaması İçin Deney Protokolü

Altıncı protokolde ratlar 1. ve 14. gün tartıldı. İlk tartım sonrası kuyruk işaretlemeleri yapılarak magnezyum sülfat ve %0.9'luk NaCl ile çözelti karışımı hazırlandı. Doz ayarlaması kilolarına göre yapıldı. 13 rata 14 gün boyunca 08.00-09:00 saatleri arasında intraperitoneal enjeksiyon yoluyla 20 mg/kg/gün MgSO₄ verildi. 15. gün servikal dislokasyon öncesinde kalpten EDTA'lı tüplere kan alma işlemi yapıldı. Bu esnada lam üzerine damlatılan iki damla kan örneğinden lanset yardımıyla pıhtılaşma sürelerine bakıldı. 5000 devirde 3 dakika santrifüj edilen kanların plazmaları binlik pipetlerle alınarak -20 °C de saklandı. 13 rat ve toplamda 52 doku örneğine organ banyosunda her 10 dakikada bir yıkama yapılarak 45 dakikalık bir uyum periyodundan sonra spontan olarak kasılmaya başlayan atriyum stripleri 0,001 M adrenalin çözeltisiyle indüklendi. Protokole işlem süresince tekrar müdahale edilmedi. 120 dakika süresince oluşan etki kayıt altına alındı. Gruplardan birinin krebs solüsyonu tamamlanarak toplamda 13 saat kasılması gözlemlendi.

3.5. Kan Örneklerinin İncelenmesi

-20 °C derecede New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) buzdolabında saklanan plazmalarda kalp kasında dejenerasyon, hücre hasarı ve yıkımının tespiti amacıyla Kreatin kinaz enzimi (CK-CPK), Laktat dehidrogenaz enzimi (LDH), N-terminal pro-brain natriüretik peptid (NT-proBNP), C-reaktif protein (CRP), kan yağlanmalarının tespiti için Trigliserit, Total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol parametrelerine bakıldı. CK, LDH, Trigliserit, Total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol parametreleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp fakültesi Tıbbi Biyokimya rutin ve araştırma laboratuvarlarında çalışıldı. Roche c501 rutin biyokimya otoanalizörü (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Almanya) ve Roche Diagnostics firmasının orijinal kitleri kullanılmıştır. Kitlerin kalibrasyon ve iç kalite kontrol çalışmalarında Roche Diagnostics marka orijinal kalibratör ve kontrol örnekleri kullanıldı. NT-proBNP ve CRP parametreleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Morfoloji Anabinası Biyokimya Ana Bilim Dalı'nda çalışıldı.

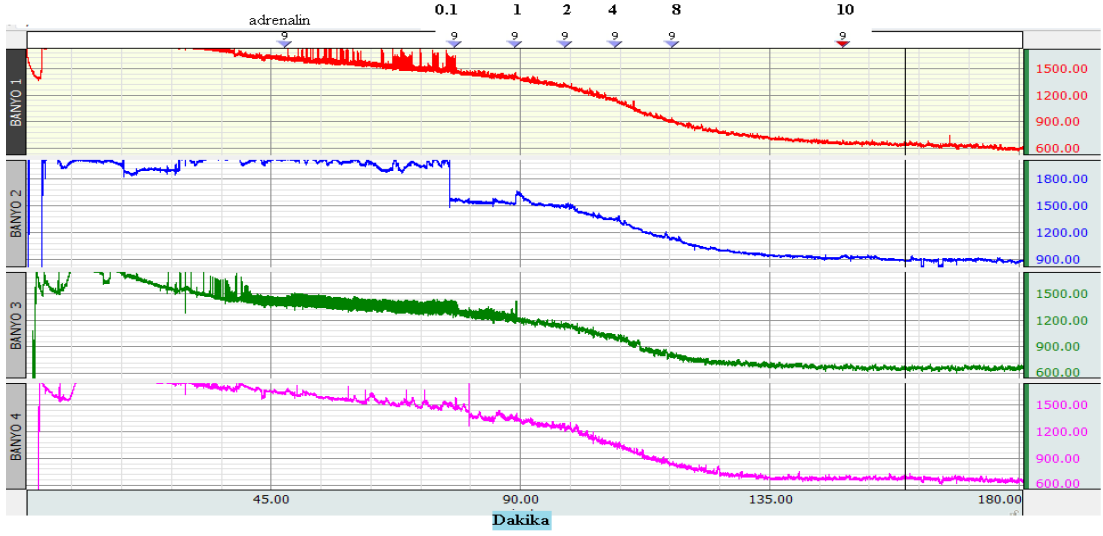
Plazma C-reaktif protein düzeyinin ölçümü için BT Laboratory Rat C-Reaktif Protein ELISA (Bioassay Technology Laboratory, Shanghai, China) kitleri kullanıldı. Rat C-reaktif protein ve NT BNP düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, California, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre C-reaktif protein sonuçları “ng/ml” olarak, N-terminal pro-Beyin Natriüretik Peptid sonuçları “ng/L” olarak hesaplandı. Bu yöntem ile bakılan BNP sonucu 5-5000 pg/ml aralıkta rapor edilmektedir. Bu kit ile ölçülen BNP seviyesinin 100 pg/ml'nin üzerinde olması anormal kabul edilmekte ve konjestif kalp yetmezliği ile uyumlu olduğu varsayılmaktadır.

Biyokimya parametreleri aritmetik ortalama (AO) ± standart hata (SH) değerleri olarak belirlendi.

3.6. İstatistiksel Metod

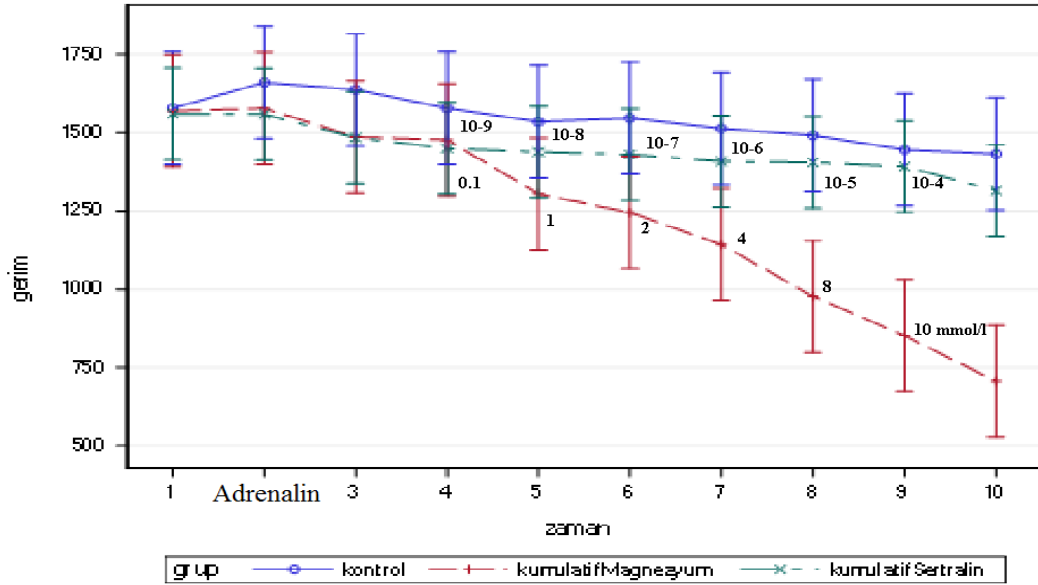
Atriyum kesitlerinin uygulamalarla elde edilen kasılma veya gevşeme yanıtları, biyokimyasal bulgular, pıhtılaşma zamanları ve ağırlıkta meydana gelen değişimlerin tamamı değerlendirmeye alındı. Gerim değerleri için ortalama ve standart sapmalar verildi. Gerim değerlerinin zaman içerisinde ve gruplar arasında değişimini analiz etmek için bir karma etki modeli kuruldu. Bu model sonucunda grup, zaman ve grup×zaman etkileri araştırıldı. Grupların farklı zaman noktalarındaki gerim değerlerini karşılaştırmak için Tukey-Kramer düzeltmesi kullanılarak en küçük kareler ortalamaları karşılaştırıldı. Analizler SAS University Edition 9.4 programı kullanılarak yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR



Şekil 4.1. Kümülatif Magnezyum Sülfat Verilen Kasların Gerimi.

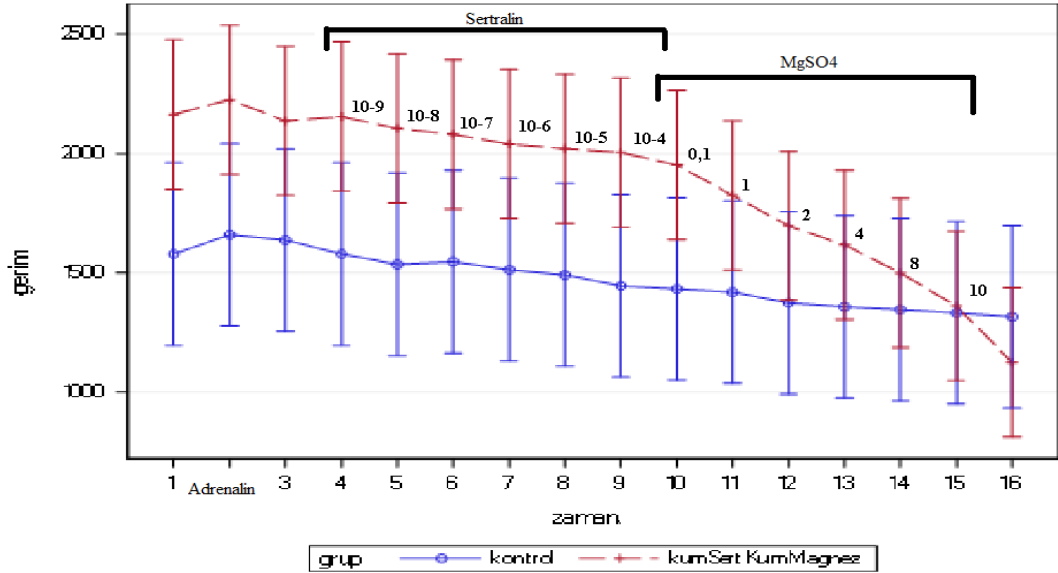
0.1 mmol/L'dan 10 mmol/'a kadar kümülatif MgSO₄ uygulaması sonrası kas geriminde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir inhibisyon gözlenmiştir. Özellikle 3. doz olan 2 mmol/L dozundan sonra kasılma riskli seviyede bir düşüş göstermiştir.



Şekil 4.2. Kontrol grubu, Kümülatif Sertralin ve Kümülatif Magnezyum Sülfatın Kasın Gerimi Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması

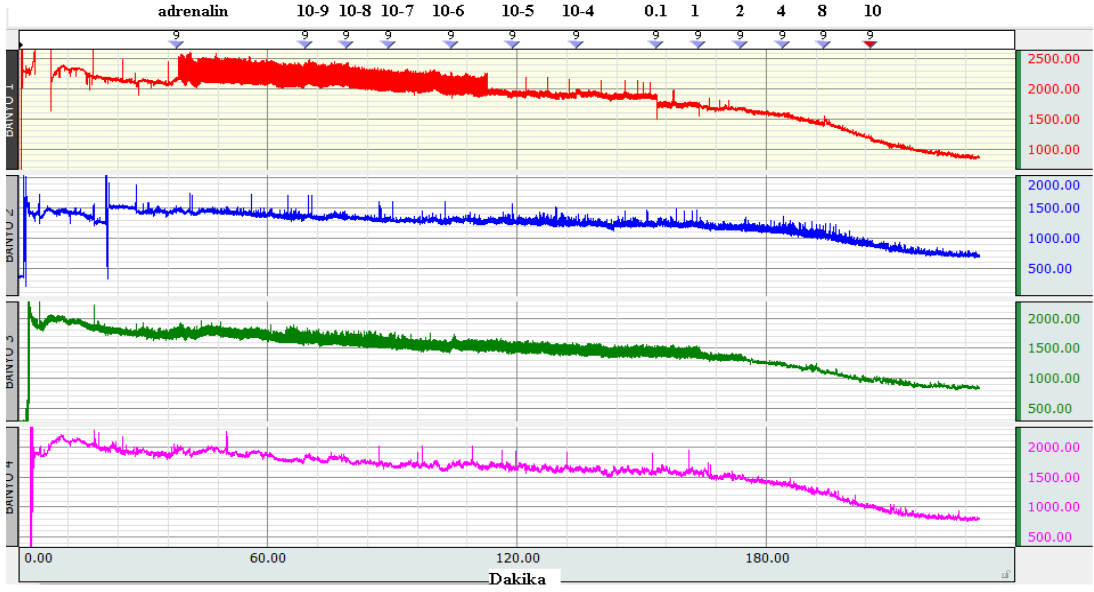
Kontrol grubu ile kümülatif MgSO₄ gerimleri arası ilişki 4 mmol/L MgSO₄ verildiği andan itibaren anlamlı bir farklılık göstermeye başlamıştır ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile kümülatif Sertralin grubunda gerimler arası ilişkide anlamlı bir farklılık

gözlenmemiştir. Kümülatif Sertralin ve kümülatif MgSO₄ grupları arasındaki gerimler arası farklılığın, Sertralinin 10⁻⁵ M ve MgSO₄'ün 8 mmol/L verildiği 145. dakikada anlamlı olmaya başladığı görülmüştür.



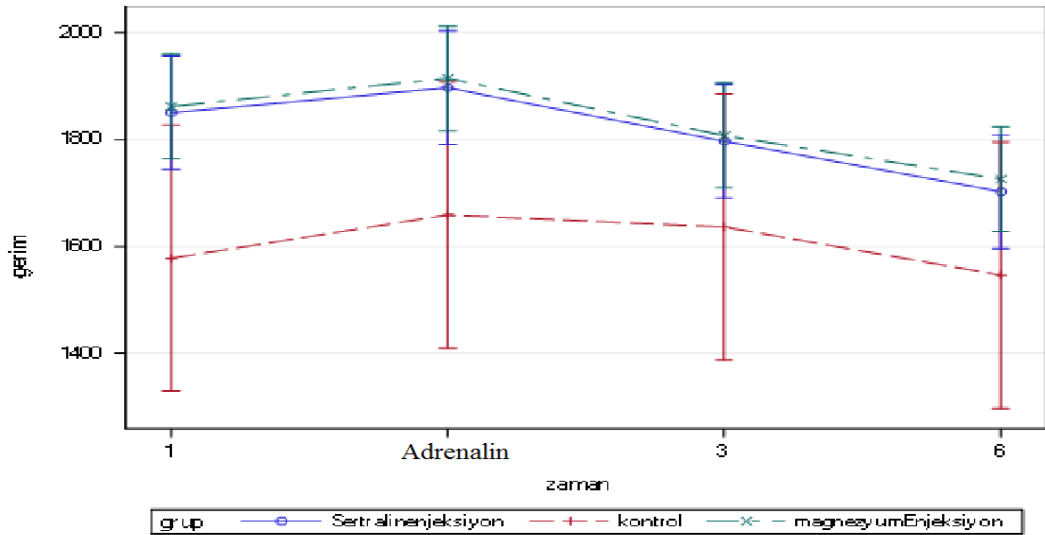
Şekil 4.3. Kontrol grubu ile art arda verilen Kümülatif Sertralin ve Kümülatif Magnezyum Sülfatın Kasın Gerimi Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması.

Kümülatif Sertralin ve kümülatif MgSO₄'ün art arda verildiği izole organ banyosunda gerimde hızlı bir inhibasyon meydana getirdiği gözlenmiştir (p<0.05). Kontrol grubu ile kümülatif Sertralin ve kümülatif MgSO₄ 'ün üst üste verildiği rat gruplarının gerimleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (p<0.05). Gerimler arasındaki farklılık kümülatif MgSO₄ 'ün 1 mmol/L verilmesi itibariyle anlamlı hale gelmeye başlamıştır.



Şekil 4.4. Kümülatif Sertralin ve Kümülatif Magnezyum Sülfatın Verildiği Kaslarda Meydana Gelen Gerimleri

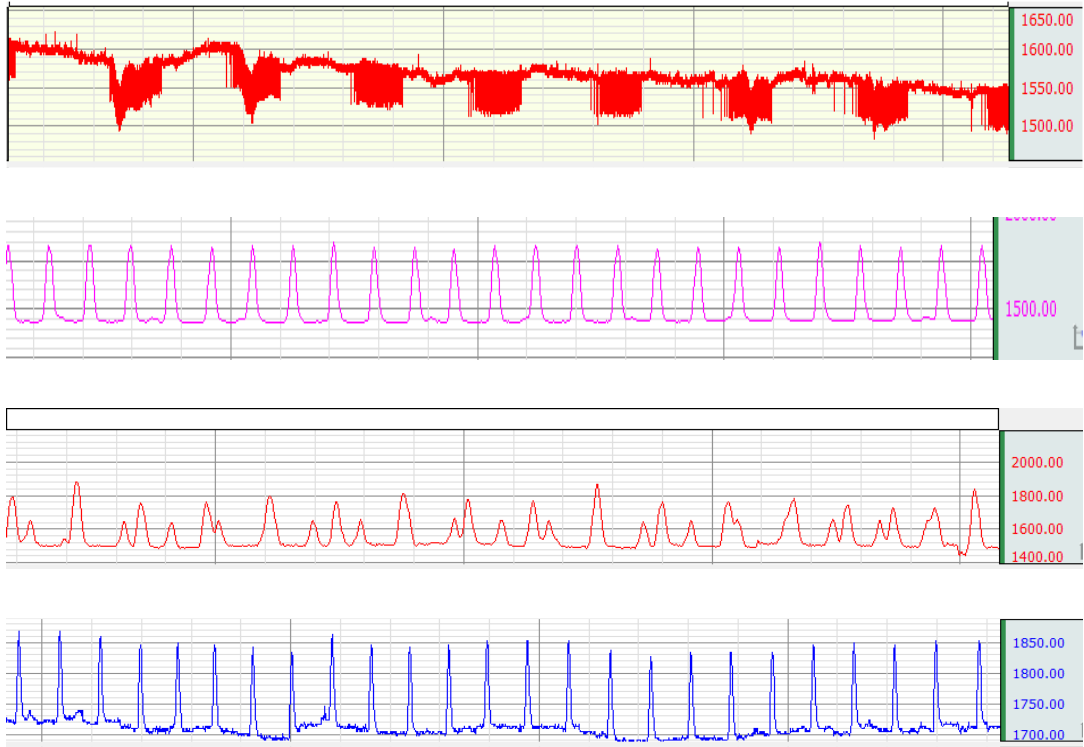
Kümülatif Sertralin sonrası verilen kümülatif Magnezyum Sülfatın kalbin geriminde meydana getirdiği ani düşüşün izole organ banyosunda meydana getirdiği görüntü istatistik tablosuyla oldukça benzemektedir. Sertralin dozları kümülatif dozlarda verilmesine rağmen Magnezyum Sülfatın gösterdiği inhibisyon kadar etki göstermediği gözlenmiştir.



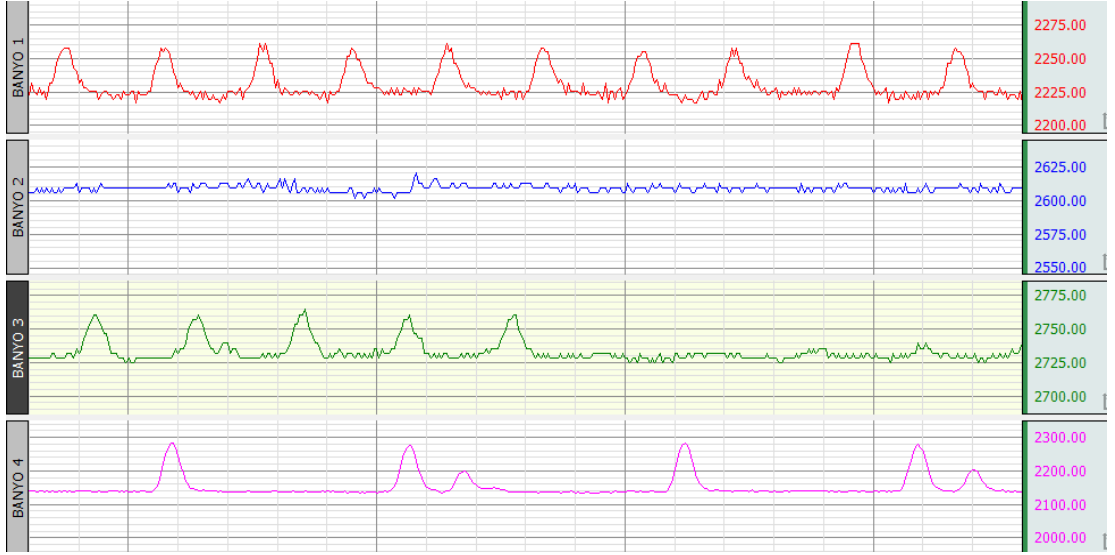
Şekil 4.5. Kontrol grubu, Sertralin ve Magnezyum Sülfat Enjeksiyonu Yapılan Ratlarda Kasın Geriminde Oluşan Etkinin Karşılaştırılması.

Enjeksiyon yapılan gruplarda organ banyosuna asma işleminin 40. dakikasındaki başlangıç gerimlerin ratların kas dokularının farklı olması kontrol grubu ile aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı görülmemesine neden olmuştur. Sertralinin 29 gün ve magnezyumun 14 günde spontan kasılmalar üzerine etkileri birbirine yakın değerlerde bulunmuştur. Ancak sertralin ve magnezyum enjeksiyonlu ratlardaki kasılmaların kontrol grubuna göre inhibisyonu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

29 gün boyunca sertralin verilen ratlarda adrenalin sonrası bazı rat kalplerinde vazodilatasyon gözlemlendi. Kontrol gruplarında böyle bir durum gözlenmezken kümülatif sertralin verilen ratların bir kısmında da vazodilatasyon yanıtları gözlenmiştir. Ancak bu durum anlamlı bulunmamıştır.

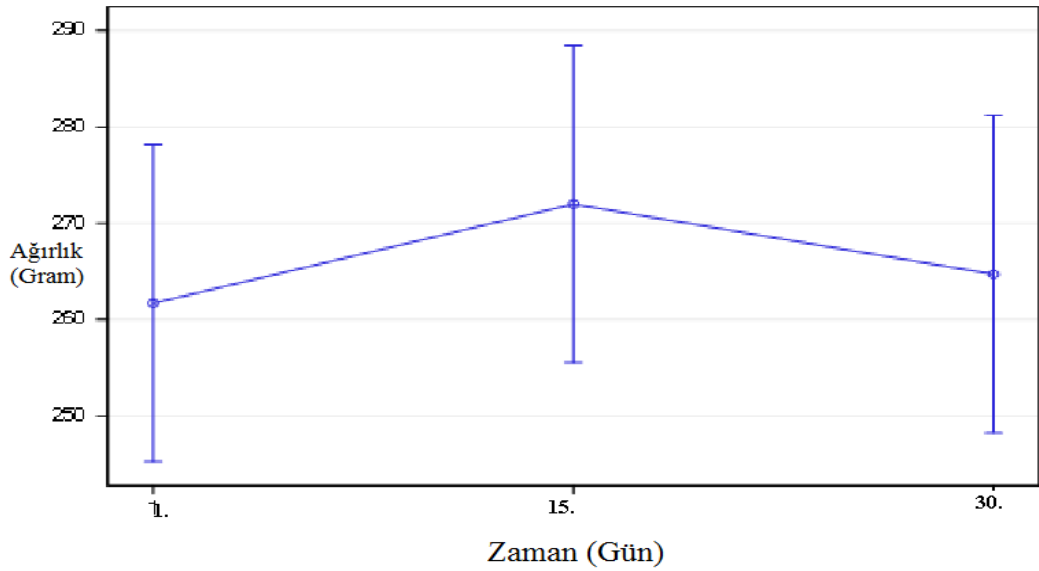


Şekil 4.6. Sertralin Enjeksiyonu Sonrası Kas Gerimleri

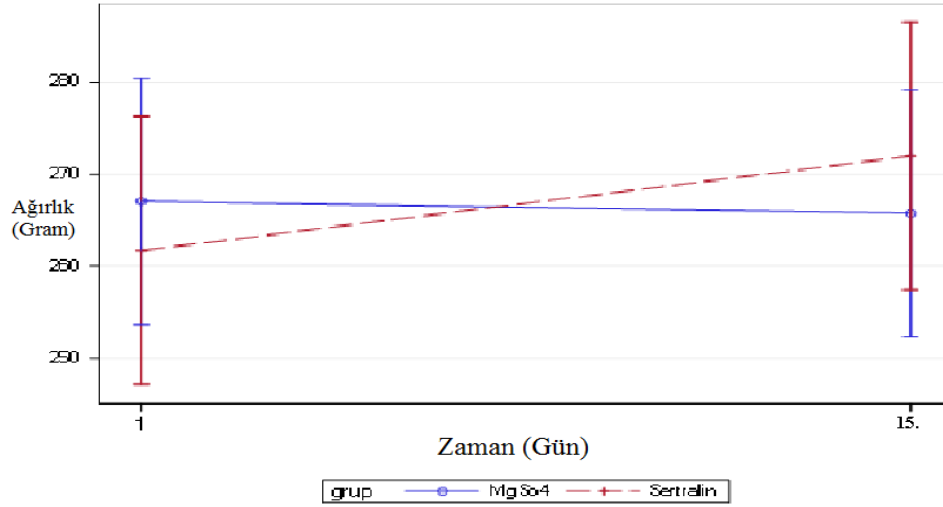


Şekil 4.7. Magnezyum Sülfat Enjeksiyonu Yapılan Kasların Gerimleri

Sertralin enjeksiyonu ve $MgSO_4$ enjeksiyonu yapılan gruplar dekapitasyon sonrası anderalinle indüklendikten yaklaşık 110 dakika sonra oluşan görsellerde $MgSO_4$ ile kasılan kaslardaki negatif inotropik ve kronotropik etkinin sertraline göre oldukça yüksek seviyede olduğu belirlenmiştir.



Şekil 4.8. Sertralin Enjeksiyonu Yapılan Ratlardaki Ağırlık Değişimleri.



Şekil 4.9. Sertralin ve Magnezyum Sülfat Enjeksiyonu Yapılan Ratlarda İlk 15 Günde Meydana Gelen Ağırlık Değişimleri.

İlk gün ve on beşinci gün sertralin ve MgSO₄ enjeksiyonu yapılan ratların ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. İlk 15 günde sertralin grubunun ağırlıklarında %5'lik bir artış kaydedilmiştir. Ancak 30. günde total ağırlık değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 4.1. Kan Pıhtılaşma Süreleri (aritmetik ortalama (AO) ± standart hata (SH) olarak hesaplanmıştır.

Gruplar	Pıhtılaşma süreleri (sn)
Kontrol	105 ± 20
Sertralin Enjeksiyon	125 ± 50
MgSO ₄ Enjeksiyon	60 ± 10

MgSO₄ enjeksiyonu yapılan grupta onuncu günden itibaren periferik dokularda soğuma gözlenmiştir. Kalp kontraksiyon gücünde ve hızındaki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Sertralin koagülasyon faktörlerinin katabolizmasını hızlandırarak sentezlerini yavaşlatıp pıhtılaşma zamanının uzamasına neden olabilmektedir (Başlar Z). Gruplar birbiriyle kıyaslandığında Sertralin grubunun MgSO₄ verilen gruptakilere göre pıhtılaşma süresinin oldukça uzun olduğu gözlenmiştir. MgSO₄ gruplarının

pıhtılaşma sürelerinin ise kontrol gruplarına kıyasla oldukça kısa sürdüğü, lamele alının kan örneklerinde fibril iplikçiklerin hızlı bir şekilde oluştuğu gözlemlenmiştir.

Tablo 4.2. Plazma Enzim Seviyeleri (aritmetik ortalama (AO) \pm standart hata (SH) olarak hesaplanmıştır.

	Kontrol G.	Sertralin G.	Magnezyum Sülfat G.
NT-BNP (ng/L)	78,74 \pm 6,12	65,86 \pm 11,73	69,56 \pm 15,2
CRP (ng/mL)	32,3 \pm 4,4	31,3 \pm 5,0	33,5 \pm 6,4
CK (μ kat/L)	39,7 \pm 17,3	113,1 \pm 57,3	126,8 \pm 50,2
LDH (U/L)	504,1 \pm 328,4	755,8 \pm 250	787,4 \pm 147,4

NT-BNP nörohormon ortalamaları kontrol grubu ile sertralin ve MgSO₄ grupları kıyaslandığında bir miktar düşüş belirlenmiştir. CRP’de ise kontrol grubu ile sertralin ve MgSO₄ grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Ancak CK ve LDH enzimlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükselmiş olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.3. Plazma Biyokimyasal Parametreleri (aritmetik ortalama (AO) \pm standart hata (SH) olarak hesaplanmıştır.

	Kontrol G.	Sertralin G.	Magnezyum Sülfat G.
Trigliserid (mg/dL)	100,2 \pm 25,2	123,7 \pm 60,4	113,3 \pm 29,4
T. Kolesterol (mg/dL)	67,5 \pm 15,3	59,5 \pm 5,7	58,7 \pm 16,8
LDL (mg/dL)	8,09 \pm 6,5	7,2 \pm 2,9	6,8 \pm 2,7
HDL (mg/dL)	46,5 \pm 14,6	36,9 \pm 10,6	37,7 \pm 8,3

Trigliserid seviyeleri kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında sertralin enjeksiyonu yapılan grubun ortalamalarında anlamlı şekilde yükseliş olduğu, MgSO₄ enjeksiyon grubunda anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir.

Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinin ortalamaları arasında anlamlı bir farklılık görülmezken, HDL kolesterol seviyelerinin ortalamalarında kontrol grubuna göre azalma belirlenmiştir.

Ratlarda magnezyum parametresinin biyokimyasal aralığı 2,24-3,81 mg/dl olmalıdır (<http://www.jcam.com.tr/files/KATD-481.pdf> 10.11.2018). Ancak elde

edilen bulgular tüm gruplarda anlamsız derecede düşük bulunmuş ve değerlendirmeye tabi tutulamamıştır.

5. TARTIŞMA

Kardiyopulmoner baypass sonrası oluşan nöropsikolojik fonksiyonlardaki bozulmalar hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Birçok mental durum değişiklikleri tamamen iyileşme gösterebileceği gibi bir kısmı da aylar hatta yıllarca kalıcı da olabilmektedir. Bu durum mortalitenin yaklaşık %10 artması ve bunun sonucunda da hastanede kalış sürelerinin uzamasıyla sonuçlanabilmektedir (Selnes ve ark 1999). Major depresyonda eritrositlerdeki Mg^{+2} seviyesinin arttığı, antidepresan kullanan hastalarda ise eritrosit Mg^{+2} konsantrasyonunda kontrol grubuna göre azalma olduğu bilinmektedir (Nechifor ve ark 2002; Nechifor 2009). Açık kalp cerrahisinde magnezyum sülfat aritmi riskine karşı kullanılan bir ajandır (Yılmaz 2008). Bu amaçla baypass sonrası antidepresana ek Mg kullanımının hastada nasıl bir sonuca neden olacağı bilinmemektedir.

Depresyon tedavisinde kullanılan antidepresanların kronik kalp hastalığı oluşum riskinin artışında azalmalara ve tedavisi üzerinde olumlu etkilere neden olduğu belirlenmiştir (Pizzi ve ark 2011; Gan ve ark 2014). Depresif maymunlarda yapılan çalışmalarda; kortizol seviyesinin artışına bağlı kalp atım hızının artışı, otonom fonksiyonların bozulmasına; total kolesterol seviyelerinin artışına bağlı dislipidemi oluşumu da kardiyovasküler hastalıkların artışına neden olduğu bilinmektedir (Shively ve Willard 2012). Bu nedenle 2000'li yıllarda koroner hastalıklara bağlı oluşan depresyon tedavisinde SSRI'lar kullanılmaktadır (Davidson ve ark 2006). Ancak trisiklik antidepresanların kullanımının hipertansiyon oluşumu, diastolik ve sistolik kan basıncının dengesizleşmesiyle bağlantılı olduğu bulunmuş bu nedenle daha az tercih edilmişlerdir (Licht ve ark 2009).

Epidemiyolojik çalışmalar iskemik kalp hastalığına bağlı ani hasta ölümlerini kalp dokusundaki Mg^{+2} ve K^{+} konsantrasyonlarının düşük olmasıyla ilişkilendirmiştir (Lichton 1989, Purvis ve Movahed 1992). Hipomagnezemi; hipertansiyon, diyabet, koroner kalp hastalıkları ve kardiyak aritmi gibi kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (Seeling ve ark 1980; Chetan ve ark 2002). Kardiyopulmoner baypas sonrası atriyal fibrilasyon gelişimi ve Mg^{+2} seviyelerine ilişkin yapılan bir çalışmada preoperatif ve postoperatif dönemde (24-96) diüretik kullanımı ve katekolamin salınımına bağlı olarak hipomagnezemi ve atriyal fibrilasyon arasında bir ilişki olduğu düşünülmüştür. İskelet kası ve kalp

kasındaki Mg^{+2} seviyeleri azalırken, kandaki Mg^{+2} seviyelerinde artış gözlenmiştir (Şahin ve ark 2010).

Major depresyonda, serotonerjik proteinlerin taşınmasında fonksiyonel bozukluklar meydana geldiği bilinmektedir (Alvarez ve ark 1999; Schins ve ark 2004). Serotonin; dopamin, noradrenalin ve GABA arasındaki ilişkiyi ve depresyon hastalarındaki bozulmuş beyin serotonin işlevlerini düzenlemesi depresyonun da tedavisinde etkili olacağını düşündürmüştür (Balwin ve Rudge 1995). Buna rağmen depresyonda yalnızca beyindeki serotonin düzeyinin bozulması değil, başka nörotransmitter maddelerinde aynı yolları kullanması depresyon tedavisinde serotoninin tek başına etkili olmadığını da düşündürmektedir (Maes ve Meltzer 2000).

Sertraline tedavisi aktivite durumundan bağımsız olarak, kilo artışı, kolesterol, insülin ve HOMO-IR nin artışı engellemektedir (Carol 2017). Kontrollü klinik çalışmalarda depresyon tedavisi sırasında sertralinin vücut ağırlığında azalmayla ilişkili olduğu belirlenmiştir (<https://www.ilacrehberi.com/pdfs/lustral-50-mg-centikli-film-tablet-b04c/kub/> 01.08.2018). Ayrıca sertralinin karbonhidrat metabolizmasında bozulmayla oluşabilecek prediyabet riskine karşı koruyucu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Shively ve ark 2017). Çalışmamızda sertralin grubundaki ratların vücut ağırlığında başlangıçta bir miktar artış olmuş ancak anlamlı bir değişim olarak değerlendirilmemiştir. Magnezyum verilen gruplarda GİS fonksiyonlarının geçici süre hızlanması nedeniyle vücut ağırlığında bir düşüş meydana gelmesine rağmen totalde vücut ağırlığı üzerindeki değişim anlamlı bulunmamıştır.

Sertralin depresyon dışında başka rahatsızlarda yaygın olarak kullanılmaktadır ve depresyon üzerindeki görülen etkisi kadar depresyon dışındaki hastalıklar üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir (Groban ve ark 2014; Shively ve ark 2015). Beyazyüz ve arkadaşları çalışmalarında SSRI'nın kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin (kan glukoz, plazma total kolesterol seviyesi, LDL ve trigliserit konsantrasyonunun artışı gibi) azalmasında etkili olduğu gözlemiştir (Beyazyüz ve ark 2013). Bizim bulgularımızda da trigliserid düzeyleri yükselirken total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol seviyelerinde düşüş belirlenmiştir. HDL

kolesterol seviyesindeki azalma kardiyovasküler hastalık riski konusunda olumlu bir etki olarak değerlendirilmemektedir.

Ca^{+2} kanal blokerleri sitoplazmik membrandaki L-tipi voltaj bağımlı Ca^{+2} kanalları üzerinde bulunan özel bağlanma bölgelerine bağlanarak kanalları bloke ederler. ATP üretimi ve Ca^{+2} transportu arasındaki enerjik rekabeti azaltarak mitokondriyal Ca^{+2} transportunu inhibe ederler (Ferrari ve ark 1993; Tsukube ve ark 1994; Kodalak 2006). Ca^{+2} girişini azaltarak vazodilatasyona ve böylece kalp kasında ve diğer kalp hücrelerinde (SA ve AV nod arasındaki iletide) inhibisyona neden olurlar (Hedge 2005). Rat kalbine SSRI'nın, özellikle trisiklik antidepresanlar, verilmesi sonucu ventriküllerde Ca^{+2} iyon kanallarının inhibe olduğu ve K^{+} iyonunun hücre dışına çıkışının azalmasıyla kardiyak aksiyon potansiyelinde değişiklik olduğu bilinmektedir (Park ve ark 1999). Sertralinin hafif derecede sol ventrikül dolumunu etkileyebileceği, fakat bu durumun kalbin çalışması üzerinde olumsuz etki göstermediği düşünülmektedir (Groban ve ark 2014). Aynı şekilde çalışmamızda da sertralinin kalbin kontraksiyon gücü üzerinde belirgin olumsuz bir etki oluşturmadığı gözlenmiştir. Olumsuz sonuçlarla ilgili yapılan çalışmalar güvenilirlik açısından yetersizdir. Bununla birlikte çalışmamızda $MgSO_4$ 'ün kalbin kontraksiyon gücü üzerinde azalmaya neden olduğu gözlenmiştir.

Araştırmaların aksine 2013'te bir kohort analizinde SSRI'nın kullanımıyla kardiyovasküler morbidite ve mortalite artışı gözlemlenmiştir (Rieckmann 2013). Kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinden obezite, lipit metabolizması gibi faktörler üzerinde sertralinin olumsuz bir etkisi gözlemlenmemesine rağmen, depresyon nedeniyle sertralin tedavisinin maymunlarda depresyondan bağımsız olarak koroner kalp hastalığı oluşum riskinin artmasına neden olduğu düşünülmüştür (Hippisley-Cox ve ark 2001; Shively ve ark 2008; Nabi ve ark 2010).

Zahed ve arkadaşları araştırmalarında psikolojik problemleri olan hemodiyaliz hastalarına 12 hafta boyunca sertralin tedavisi uygulamış ve serum CRP düzeylerinde anlamlı şekilde düşüş olduğunu belirlemiştir (Zahed ve ark 2017). Bu şekilde sertralinin sistemik inflamasyonu, depresyon tedavisindeki etkinliğinden bağımsız olarak antieflamatuar özellik göstererek baskıladığı bu nedenle tedavi amacıyla kullanılabilmesi düşünülmüştür (Taraz ve ark 2013). Bir başka çalışmada

koroner arter hastalarında sertralinin inflamatuvar markerler üzerindeki etkisine bakılmış, 20 haftalık sertralin tedavisinin CRP düzeylerini anlamlı derecede düşürdüğü, depresyon semptomlarının inflamatuvar belirteçlerini (CRP, IL-6) azalttığı belirlenmiştir (Pizzi ve ark 2019). Komorbid major depresyonlu ve koroner arter hastalığı bulunan 122 hastaya uygulanan sertralin tedavisinin Tnf- α , IL-6'daki değişim çok anlamlı olmazken, CRP düzeylerinin anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir (Bot ve ark 2011). Bizim bulgularımızda enjeksiyon gruplarının CRP düzeyleri arasında kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir.

Ratlara 28 gün boyunca 5, 10, 20 mg/kg oral sertralin tedavisi uygulayarak kardiyotoksik etkisini gözleme amaçlı yapılan bir çalışmada 10 ve 20 mg'lık dozların kalbin hızını artırdığı, PR aralığını uzattığı belirlenmiştir (Ilgın ve ark 2018). 5 mg'lık dozun kalbin hızını azaltma etkisinin anlamlı olmadığı ancak kontrol grubu ile kıyaslandığında miyokart hasarının belirteçlerinden serum AST ve serum LDH'nin anlamlı artışına neden olduğu belirlenmiştir (Tonomura ve ark 2009; Bi ve ark 2016). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde LDH ve CPK düzeylerinde yükselme olduğu belirlenmiş, ancak diğer kardiyak hormonlarla birlikte değerlendirildiğinde kardiyak yetmezlik olarak değerlendirilememiştir. 2010'da yapılan bir çalışmaya göre ise sertralinin 12 haftalık tedavisi sonrası kalp yetmezliği olan hastalarda plaseboya göre farklı bir etkide olmadığı gözlenmiştir (O'Connor ve ark 2010).

Altınışık ve arkadaşlarının yaptığı in vitro çalışmada bir buçuk saat süresince her 15 dakikada bir krebsi yenilenen dokular üzerine 10^{-4} M'den başlanarak 10^{-1} M'ye kadar kümülatif MgSO₄ eklenmiş, 10^{-4} M'da etki göstermezken 10^{-2} ve 10^{-3} M'de kas dilatasyonu meydana geldiği belirlenmiştir (Altınışık ve ark 2016). Bizim çalışmamızda 10^{-3} M'den itibaren MgSO₄'ün gerimde azalmaya neden olduğu belirlenmiştir.

Mg⁺² nin ratlara intraperitoneal enjeksiyonu sonunda maksimum gevşeme 10 mmol/L konsantrasyonda iken başarıldığı, Mg⁺² nin 1, 2 ve 8 mmol/L kullandığı bir çalışmada, iskemik sıçan kalplerinde kalbin iş yükünü oksijen tüketimini ve Ca⁺² aktivasyonunu azaltarak kalbin enerji deposunu artırdığı gözlenmiştir (Headrick ve ark 1998). Bu değer insandaki ve ratlardaki normal Mg seviyelerinden (1,1-1,2

mmol/litre) çok yüksek bir seviyedir (Manju ve Nair 2006). Mevcut çalışmamızda ise 1 mmol/L MgSO₄ eklendikten sonra başlayan dilatasyon anlamlı görülmüştür.

Parantral yolla verilen Mg'nin renal atımla serumdan neredeyse tamamen temizlenebildiği bilinmektedir (Işıқтаş 2015). Ancak Magnezyum sülfat 1000 mg/kg/dl nin üzerinde verildiğinde ötenazi amacıyla kullanılan bir bileşik olduğundan ratlar üzerinde uzun süreli uygulama yapılmamıştır (<http://www.jcam.com.tr/files/KATD-481.pdf> 10.11.2018).

Depresyon durumunda dolaşımdaki katekolaminlerin artışı trombosit aktivitesini artırarak, koroner arter kaynaklı mortalite riskini artırabilir. SSRI'lar trombositlerin serotonin afinitesini düşürerek trombosit aktivasyonunu azaltıp, katekolaminlerin artışıyla oluşan olumsuz etkilerinin azalmasına ve MI'a karşı koruyucu özellik göstermesine yardımcı olmaktadır (Butler ve Leonar 1988; Roose ve Miyazaki 2005; Wozniak ve ark 2011; Reickman ve ark 2013). SSRI'lar antiplatelet etkiye sahip olduklarından (Taylor ve ark 2005; Serebruany 2006; Li 2013), platelet aktivasyonunu azaltıp kalp hastalıkları riskinin azalmasına ve koroner hastalıklarla ilişkili olabilecek koroner arter daralması durumlarına karşı koruyucu etkili olabilmektedirler (Fricchione ve ark 1993; Markovitz ve ark 2000).

SSRI'nın trombosit agregasyon üzerinde 2 yönlü etki ettiği; amplütüdünü düşürürken, agregasyon hızını artırarak agregasyon süresini kısalttığını (%30), agregasyon indeksini artırdığı bilinmektedir. Bu etkilerin metabolitleri aracılığıyla ya da MAO gibi endojen moleküllerin artışıyla sağlanmış olabileceği düşünülmektedir (Arıhan 2013).

SSRI oksidatif stresle ilişkilendirilebilecek değişikliklere neden olmaktadır. Lipit peroksidasyonuna etkisi plazmada dolaşan serotonin miktarını artışı ve bu artışın MAO aktivitesi sonucunda monamin yıkımıyla ROS'ların artışına neden olması, bu oksidan moleküllerin membran lipitlerinin yıkımındaki dolaylı mekanizma olabileceği düşünülmüştür (Arıhan 2013; Lin ve ark 2013). Akut MI'lı hastalarda Mg⁺², total glutatyon ve E vitamini seviyelerinde azalma, serum malondialdehid düzeyinde artış gözlenmiştir. Mg⁺² eksikliğinin post-iskemik miyokard oluşumuna neden olan oksidatif hasara neden olduğu ortaya konulmuştur (Kharb ve Singh 2000). Akut Mg desteğinin iskemik kardiyak disfonksiyon ve

oksidatif hasara karşı önemli bir koruma sağladığı bulunmuştur. Magnezyum yetersizliğinde lipoproteinlerin peroksidasyona olan duyarlılığının arttığı bildirilmiştir (Rayssiguier ve ark 1992; Rock ve ark 1995) Mg'den yetersiz beslenen ratlarda VLDL+LDL partiküllerinin, oksidatif hasara daha duyarlı olduklarını ve hiperlipideminin lipoproteinlerin kompozisyonundaki değişikliklerle ilişkili olduğunu ve oksidatif hasarın bu duyarlılıktan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Gueux ve ark 1993).

Depresyonlu hastalarda tedavi öncesi serumda ve BOS'ta Ca/Mg oranında önemli bir artış olduğu belirlenmiş. Hastaneye yatıştan önce antidepresan tedavisi alan major depresyonlu hastalarda cinsiyetten bağımsız olarak, eritrositik Mg konsantrasyonunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşüş gözlemlenmiş. (Levine ve ark 1999). Eritrositik Mg depresyonlu hastalarda sağlıklı kontrol gruplarına göre yaklaşık %20 daha düşük bulunmuş. 150 mg/gün sertralinle 21 gün tedavi edilen hastalarda ise Ca⁺² seviyelerinde herhangi bir değişim gözlenmezken, eritrositik Mg seviyelerinin yaklaşık %17 yükseliş göstererek normal bireyin eritrositik Mg seviyesine yaklaştığı gözlenmiş (Nechifor 2004; Nechifor ve ark 2004; Nechifor 2008).

1 hafta boyunca 75 mg/kg MgSO₄'ün intraperitoneal yolla ratlara uygulandığı bir çalışmada troponin, NT pro-BNP ve üre düzeylerindeki değişimler gözlemlenmiş ve anlamlı şekilde azalma belirlenmiş (Bora S ve ark 2018). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NTpro-BNP düzeylerinde olumlu anlamda bir miktar azalma olduğu belirlenmiştir.

96 adet hipertansiyonlu gebe hastaya MgSO₄'ün IV yolla 25 ml/kg/gün uygulandığı bir çalışmada kontrol grubuna göre kıyaslama yapıldığında CRP düzeylerinin anlamlı derecede düştüğü gözlenmiş (Ma ve ark 2019). Bizim çalışmamızda CRP düzeylerin arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Katholin ve arkadaşlarının çalışmalarında kalp hücrelerindeki elektriksel stabilite için Ca⁺² ve Mg⁺² kullanılmış; Ca⁺², elektriksel kararlılığı artıran ve kalp kontraksiyonunu başlatan etkideyken, Mg⁺² ise sarkolemmadan dışarı katyon (pozitif iyon) taşınımında aktivatör etkili bulunmuştur (Katholin ve ark 1979).

SSRI, trombosit zarındaki SERT'i bloke ederek plazma serotonin seviyesini artırırken, trombosit serotonin seviyesini azaltmaktadır (Ortiz ve Artigas 1992; Katzung ve ark 2011). Bu azalış trombosit aktivitesini azaltarak pıhtılaşma süresini uzatarak kalp operasyonları sonrası emboli riskini azaltabilir. Bizim çalışmamızda sertralin enjeksiyonlu grubun pıhtılaşma süresi kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzamış olarak gözlenmiştir.

Bir çalışmada protein kinaz C nin aktivite veya inaktive olmasına sertralin tarafından indüklenen serbest Ca^{+2} iyonunun neden olduğu bulunmuştur (Huang 2011). Normalde Ca^{+2} depolarının giriş çıkışı PKC enzimi tarafından düzenlenirken plateletlerde sertralin kaynaklı Ca^{+2} salınımının, protein kinaz C'den bağımsız şekilde hem Ca-ATPaz pompasını inhibe ederek hemde L-tipi olmayan Ca^{+2} kanallarını kullanarak plazma membranından sızma yoluyla olduğu belirlenmiştir (Zhang ve ark 2007; Huang 2011; Lin ve ark 2013).

ATP, hücre tiplerinde serbest Ca^{+2} iyon oranına karşı etkili bir PLC dir. PLC inhibitör etkili U73122 enziminin sertralinin Ca^{+2} indüklenmesinde etkili olup olmadığını gözlemlemek amaçlı yapılan bir çalışmada, 10 mM ATP ile indüklendiğinde Ca^{+2} iyon konsantrasyonunun 60 ± 2 nM olduğu görülmüş (Thompson ve ark 1991; Florenzano ve ark 2006). U73122 enzimi ve ATP tedavisi sonrası 150 mM sertralin eklendiğinde kontrol grubuna oranla PLC nin aktivitesini azaltarak % 80 daha az serbest Ca^{+2} iyon salınımına sebep olduğu belirlenmiştir (Huang 2011). Bu durumda da dilatasyon yanıtı oluşmaktadır.

Stresin hem mide asit salınımını artırdığı hem de mide dokusunun ülserasyonuna neden olduğu bilinmektedir (Akpınar ve ark 2003). SSRI grubu antidepresanların gastrointestinal bozukluklarda kullanımı da olumlu sonuçlar ortaya koymuştur (James ve ark 2005).

8 sağlıklı gönüllüde yapılan bir gözlemede günlük 3 su bardağı greyfurt suyunun sertralinle birlikte tüketiminin, sertralinin plazma seviyesini %100 artırdığı belirlenmiştir (<https://www.ilacrehberi.com/pdfs/lustral-50-mg-centikli-film-tablet-b04c/kub/01.08.2018>). Bu nedenle besin ilaç etkileşiminin doğurabileceği olumsuz risklerden dolayı diyetle dikkat edilerek verilmelidir.

6. SONUÇ

Mg, koroner bypass ameliyatı sonrası arteriol greftlerde vazospazmı inhibe etmek için sertraline yardımcı olabilir. Ancak pıhtılaşma zamanını kısaltması emboli riskini artırabilir. Postoperatif depresyon tedavisinde antidepresanlar eşliğinde MgSO₄ kullanımını ölümcül riskler doğurabilir. Dikkatli kullanımda özellikle kanama pıhtılaşma zamanı kısa olan / kanama riski yüksek hastalarda sertralin ve magnezyum uygun dozda kombine edilebilir. Bu nedenle birlikte kullanımına dikkat edilmelidir.

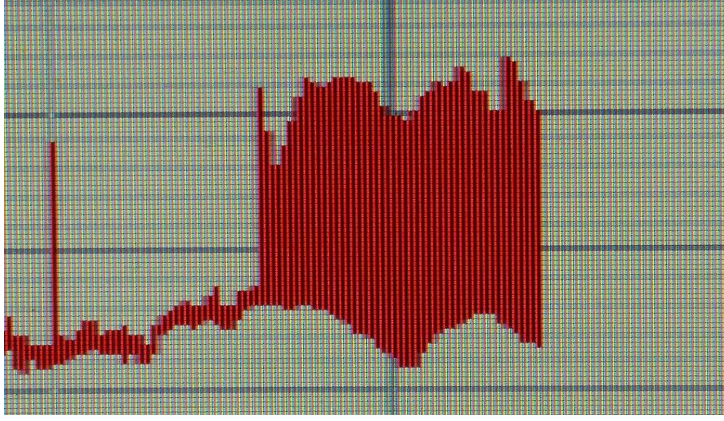
Sertralin büyük oranda karaciğerdeki CYP3A4, CYP2C19 ve CYP2B6 yolları aracılığıyla metabolize olduğu bilinmektedir (Scotta ve ark 2012). Kalsiyum kanal blokerleri CYP3A4 enzimi tarafından karaciğerde metabolize edilir. Bazı Ca⁺² kanal blokerleri bu enzimin etkisini artırırken bazıları bu enzimin plazma düzeyini azaltmaktadır. Bir ilacın Ca⁺² kanal blokeri ile birlikte kullanımı bu enzimin fazladan indüklenmesine ya da inhibe edilmesine de neden olarak toksik etki oluşabilir. Bu nedenle birlikte reçete edilen ilaçların CYP enzim aktivitesine olan etkisi iyi bilinmelidir (Kodalak F 2006).

Plazma enzim seviyelerinden CK ve LDH anlamlı olarak yükselmiştir. Diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik gözlenmezken bu iki enzimin miktarının yükselmesi, izole organ banyosuna asma aşamada kas hasarına neden olunmuş olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Postoperatif depresyon oluşumunu önlemek, iskemik reperfüzyon hasarını ve oksidatif stresin oluşumunu azaltmak için preoperatif MgSO₄ ve postoperatif sertralin tedavisi uygulanması konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Magnezyum ve anksiyete ile ilgili yapılan çalışmaların çoğunda, magnezyum laktat veya magnezyum oksit kullanılmıştır. Bununla birlikte, farklı magnezyum türlerinin anti-anksiyete etkilerini karşılaştıran daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çünkü hangi tür magnezyumun kaygı için en iyi olduğu net değildir. Magnezyumun doğal anti-stres, anti-anksiyete fonksiyonlarından faydalanabilmek için günlük diyetle yeşil yapraklı sebzeler, avokado, bitter çikolata, bakliyat, kepekli tahıllar, badem ve fındık kullanımını önerilebilir.

Çalışmamızda sertralin kullanımı sonrası kanın pıhtılaşma süresinde belirgin bir artışa neden olmuştur. Ancak verilerin daha uzun süreli uygulama yapılarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.



7. KAYNAKLAR

- Abdellatif MK, Khairy MA, Mabood HA. The effects of magnesium sulfate pretreatment on reperfusion injury after coronary artery bypass graft surgery 2014; 7: 3; 362-366.
- Akpınar H, Söytürk M, Şimşek İ. Gastrointestinal sistem hastalıkları. İliçin G, Ünal S, Biberöglü K (editörler), İç Hastalıkları. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 1512-1530.
- Aldana B ve Sitges M. Sertraline inhibits pre-synaptic Na⁺ channel-mediated responses in hippocampus-isolated nerve end- ings. J. Neurochem. 2012;121: 197-205.
- Altınışık HB, Kirdemir P, Altınışık U, Gökalp O. Effects of magnesium sulfate on airway smooth muscle contraction in rats. Department of pharmacology; Med Glas (zenica) 2016; 13(2):68-74.
- Altura BM, Altura BT, Carella A, Gebrewold A, Murakawa T, Nishio A. Mg²⁺- Ca²⁺ interaction in contractility of vascular smooth muscle: Mg²⁺ versus organic calcium channel blockers on myogenic tone and agonist-induced responsiveness of blood vessels. Can J Physiol Pharmacol 1987; 65: 729-745.
- Altura BM, Altura BT. New perspectives on the role of magnesium in the pathophysiology of the cardiovascular system. II. Experimental aspects. Magnesium, 1985, 4: 226-244.
- Altura BT, Shirey TL, Young CC, et al. A new method for the rapid determination of ionized Mg²⁺ in whole blood, serum and plasma. Methods Find Exp Clin Pharmacol 1992; 14: 297-304.
- Altura BT, Shirey TL, Young CC, et al. Characterization of a new ion selective electrode for ionized magnesium in whole blood, plasma, serum, and aqueous samples. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1994; 217: 21-36.
- Alvarez JC, Gluck D, Arnulf I, et al. Decreased platelet serotonin transporter sites and increased platelet inositol triphosphate levels in patients with unipolar depression: effects of clomipramine and fluoxetine. Clin Pharmacol Ther. 1999; 66: 617-624.
- Alvarez-Lefmans FJ, Giraldez F, Gamino SM. Intracellular free magnesium in excitable cells: Its measurement and its biologic significance. Can J Physiol Pharmacol 1987; 65: 915- 25.
- Amin M, Lehmann H, Mirmiran J. A double-blind, placebocontrolled dose-finding study with sertraline. Psychopharmacol Bull. 1989. 25: 164-167.
- Apel K, ve Hirt H. Reactive Oxygen Species: Metabolism, Oxidative Stress and Signal Transduction. Annual Review of Plant Biology, 2004. 55: 373-379.
- Arıhan O. Serotonin Geri Emilim Blokörlerinin Hemoreolojik Parametreler Üzerine Etkileri. T.C. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Fizyoloji Programı. Doktora tezi. Ankara. (2013) Tez danışmanı: Prof. Dr. Neslihan H. Dikmenoğlu Falkmarken).
- Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. Int Clin Psychopharmacol. 1995 Jan;9 Suppl 4: 41-5.
- Barbour RL, Altura BM, Reiner SD, Dowd TL, Gupta RK, Wu F, Altura BT. Influence of Mg²⁺ on cardiac performance, intracellular free Mg²⁺, and pH in perfused hearts as assessed with ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. Magnesium Trace Elem, 1992. 10: 99-116.
- Barragan-Rodriguez L, Rodriguez- Moran M, guerrero-Romero F. Efficacy and safety oral magnesium supplementation in the treatment of depression in the elderly with type 2 diabetes: a randomized, equivalent trial. Magnes Res 2008; 21: 218-23.
- Barrett KE, Barman SM, Boitana S, Brooks HL. Editör: Gökbel H. Ganong' un Tıbbi Fizyolojisi. 23rd Edition, Nobel Tıp Kitap Evleri. 2013.
- Basterzi AD, Aydemir Ç, Kisa C, Aksaray S, Tuzer V, Yazici K, Göka E. IL-6 levels decrease with SSRI treatment in patients with major depression. Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental Volume 20, Issue 7, 2005.
- Başlar Z. Sık Kullanılan ilaçların Hematolojik Yan Etkileri. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı. <http://www.thd.org.tr/thdData/userfiles/file/ilacilar.pdf> 08 Mayıs 2019

- Bayraktar E, Saygılı R. Depresyonun biyokimyası. Depresyon Monografaları Serisi 4, Hekimler Yayın Birliği, 1993 ; 157-174.
- Bazargan M, Faghihi M, Chitsaz M. Importance of timing of magnesium administration in the isolated ischemic-reperfused rat heart: role of K(ATP) channels. *Physiol Res* 2008; 57: 839-846.
- Becker B, Morel N, Vanbellinthen AM, et al. Blockade of calcium entry in smooth muscle cells by the antidepressant imipramine. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 833–842.
- Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) randomized trial. *JAMA* 2003;289: 3106–16.
- Beyazyuz M, Albayrak Y, Egilmez OB, Albayrak N, Beyazyuz E. Relationship between SSRIs and metabolic syndrome abnormalities in patients with generalized anxiety disorder: a prospective study. *Psychiatry Invest.* 2013; 10(2):148–154.
- Bi QR, Hou JJ, Qi P, Ma CH, Feng RH, Yan BP, Wang JW, Shi XJ, Zheng YY, Wu WY and Guo DA, TXNIP/TRX/NF- κ B and MAPK/NF- κ B pathways involved in the cardiotoxicity induced by Venenum Bufonis in rats, *Sci. Rep.*, 2016, 6, 22759.
- Bogdanov KY, Ziman BD, Spurgeon HA, Lakatta EG. L-, T-type calcium currents in finch and rat ventricular cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 2581-93.
- Bootman, MD, Berridge, MJ, Roderick, HL. Calcium signalling: more messengers, more channels, more complexity. *Cur Biol* 2002;12: 563–565.
- Bora S, Erdoğan MA, Yiğittürk G, Erbaş O, Parlak İ. Cardiovascular Toxicology. The Effects of Lipid Emulsion, Magnesium Sulphate and Metoprolol in Amitriptyline-Induced Cardiovascular Toxicity in Rats. *Cardiovascular Toxicology.* 2018. <https://doi.org/10.1007/s12012-018-9466-y>
- Bortolato, M., Chen, K., ve Shih, J. C. The Degradation of Serotonin: Role of MAO in: Behavioral Neurobiology of Serotonin. Elsevier. 2010. Pp 203-218.
- Bot M, Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, Rich MW, Steinmeyer BC and Mann DL. Inflammation and treatment response to sertraline in patients with coronary heart disease and comorbid major depression. *J Psychosom Res.* 2011 July; 71(1): 13–17. [doi:10.1016/j.jpsychores.2010.11.006](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.11.006).
- Bulduk B, Aktaş MC, Bulduk M. Akut Miyokard İnfarktüsü Sonrası Gelişen Ruhsal Bozukluklar. *G.O.P. Taksim E.A.H. Jaren* 2017;3(Ek sayı):24-27.
- Butler J ve Leonar BE. The tromboosit serotoninergic system in depression and following sertraline treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, 1988. 3, 343-347.
- Carney RM, Freedland KE, Rich MW, Jaffe AS. Depression as a risk factor for cardiac events in established coronary heart disease: a review of possible mechanisms. *Ann Behav Med.* 1995;17:142-149.
- Carney RM, Freedland KE, Veith RC, Jaffe AS. Can Treating Depression Reduce Mortality After an Acute Myocardial Infarction? *Psychosom Med*, 1999; 61: 666–75.
- Carney, R. M., Freedland, K. E., Stein, P. K., Skala, J. A., Hoffman, P., & Jaffe, A. S. Change in heart rate and heart rate variability during treatment for depression in patients with coronary heart disease. *Psychosomatic Medicine*, 2000. 62, 639–647.
- Carol A. Shively, Marnie Silverstein-Metzler, Jamie Justice, Stephanie L. Willard, The impact of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors on primate cardiovascular disease, behavior, and neuroanatomy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74: 433–443.
- Ceylan ME, Alpsan-Omay MH. Bleeding induced by SSRIs. *Eur Psychiatry.* 2005; 20: 570-571.
- Chetan P, Saily HR, Bansal DD. Magnesium deficiency and diabetes mellitus. *Curr Sci* 2002; 83: 1456-63.
- Clapham DE. Intracellular calcium. Replenishing the stores. *Nature* 1995;375:634–635.
- Costagliola C, Parmeggiani F, Semeraro F, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: A review of its effects on intraocular pressure. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 293-310.

- Davidson KW, Kupfer DJ, Bigger JT, Califf RM, Carney RM, Coyne JC, Czajkowski SM, Frank E, Frasure-Smith N, Freedland KE, Froelicher ES, Glassman AH, Katon WJ, Kaufmann PG, Kessler RC, Kraemer HC, Krishnan KR, Lesperance F, Rieckmann N, Sheps DS, Suls JM. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. Assessment and treatment of depression in patients with cardiovascular disease: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Report. *Psychosom Med.* 2006; 68(5):645–650.
- de Boer RA, van Dijk TH, Holman ND, van Melle JP. QT interval prolongation after sertraline overdose: a case report. *BMC Emerg Med.* 2005; 5: 5.
- Dede H. Kalp Yetmezliği Olan Hastalarda Plasma proBNP ve hs-CRP Düzeyinin Ekokardiografi Bulguları ile Karşılaştırılması. T.C Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 6. Dahiliye Kliniği Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2009, (Klinik Şefi: Uzm. Dr. Cüneyt Müderrisoğlu).
- Dedeoğlu A, Fisher LA. Central nervous actions of serotonin and a serotonin1A receptor agonist: cardiovascular excitation at low doses. *J Pharmacol Exp Ther.* 1991 Apr;257(1):425-32.
- Dogan M, Peker RO, Donmez S, Gokalp O. Magnesium and diltiazem relaxes phenylephrine-precontracted rat aortic rings. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 15 ; 2012; 1–4.
- Eker SS, Akaya C, Akgöz S ve ark. Majör depresif bozuklukta Sertralin ve Reboksetin'in etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2005; 16: 153-163.
- Faghihi M, Sukhodub A, Jovanovic S, Jovanovic A. Mg²⁺ protects adult beating cardiomyocytes against ischaemia. *Int J Mol Med* 2008; 21: 69-73.
- Ferrari R, Pedersini P, Bongrazio M, Gaia G, Bernocchi P, Di Lisa F, Visioli O. Mitochondrial energy production and cation control in myocardial ischaemia and reperfusion. *Basic Res. Cardiol.* 1993; 88: 495–512.
- Fisch C, Knoebel SB. Electrocardiographic findings in sertraline depression trials. *Drug Invest.* 1992; 4: 305-312.
- Florenzano F, Viscomi MT, Mercaldo V, Longone P, Bernardi G, Bagni C et al. P2X₂R purinergic receptor subunit mRNA and protein are expressed by all hypothalamic hypocretin/orexin neurons. *J Com Neurol* 2006; 498: 58–67.
- Fricchione GL, Woznicki RM, Klesmer J, Vlay SC. Vasoconstrictive effects and SSRIs. *J Clin Psychiatry.* 1993; 54: 71-72.
- Fry CH, Proctor AV. The effects of magnesium on excitable tissues. In: Birch NJ, ed. *Magnesium and the Cell.* London: Academic Press, 1993: 217-34.
- Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, Wang Y, Xu X, Yin X, Deng J, Li L, Cao S, Lu Z. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry.* 2014; 14: 371.
- Garcia LA, Dejong SC, Martin SM, Smith RS, Buettner GR, Kerber RE. Magnesium reduces free radicals in an in vivo coronary occlusion-reperfusion model. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 536–539.
- Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R., Swedberg, K., Schwatz, P., Bigger J. T., Jr., et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute myocardial infarction or unstable angina. *Journal of the American Medical Association*, 2002; 288(6), 701–709.
- Goldston K, Baillie AJ. Depression and coronary heart disease: A review of the epidemiological evidence, explanatory mechanisms and management approaches. *Clin Psychol Rev*, 2008; 28: 288–306.
- Goodnick PJ, Hernandez M. Treatment of depression in comorbid medical illness. *Expert Opin Pharmacother*, 2000; 1: 1367–84.
- Grant AO, Carboni MP, Neplioueva V, Starmer CF, Memmi M, Napolitano C, Priori S. Long QT syndrome, Brugada syndrome, and conduction system disease are linked to a single sodium channel mutation. *J Clin Invest.* 2002; 110: 1201-1209.
- Groban L, Kitzman DW, Register TC, Shively CA. Effect of depression and sertraline treatment on cardiac function in female nonhuman primates. *Psychosom Med.* 2014 Feb; 76(2):137–46.

- Gueux E, Cubizolles C, Bussiere L, Mazur A, Rayssiguier Y: Oxidative modification of triglyceride-rich lipoproteins in hypertriglyceridemic rats following magnesium deficiency. *Lipids* 28 (6): 1993; 573-575.
- Haduch A, Wójcikowski J, Daniel WA. The effect of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and newer antidepressant drugs on the activity and level of rat CYP3A. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16: 178-86.
- Hall JH, Editör; Çağlayan Yeğen B, Alican İnci, Solakoğlu Z. Guyton ve Hall Tıbbi fizyoloji. 12. Basım. inc Nobel Tıp Kitap Evi. 2013.
- Hall SK, Fry CH. Magnesium affects excitation, conduction, and contraction of isolated mammalian cardiac muscle. *Am. J. Physiol.* 1992. 263 (Heart Circ. Physiol. 32): H622- H633,
- Headrick JP, Mckirdy JC, Willis RJ. Functional and metabolic effects of extracellular magnesium in normoxic and ischemic myocardium. Rotary Centre for Cardiovascular Research, School of Health Science. 1998 the American Physiological Society. Mart 14 2019. Australia. www.physiology.org/journal/ajpheart
- Hedge M. Calcium Channel Blocker Toxicology. *Journal Of Pharmacy Practice.* 2005. 18; 3: 169-174.
- Heimke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitor. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 11-28.
- Heninger GR, Chamey DS, Stenberg DE. Serotonergic function in depression. *Arch Gen Psychiatry,* 1984; 41: 398-402.
- Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, Coupland C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. *BMJ (Clinical research ed)* 2001, 323(7314): 666-669.
- Horner SM. Efficacy of intravenous magnesium in acute myocardial infarction in reducing arrhythmias and mortality. Meta-analysis of magnesium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1992; 86: 774-779.
- <http://cozumpedia.com/sertralin-iceren-ilaclar> 21 Subat 2018
- http://www.gvntip.com/panel/r_dosya/serotonin.pdf 10 Kasım 2018
- <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-481.pdf> 10 Kasım 2018
- <https://supplementansiklopedisi.com/magnezyum-nedir/> 02 Ağustos 2018
- <https://www.dialogues-cns.org/wp-content/uploads/issues/09/DialoguesClinNeurosci-9-47.pdf> 02 Ağustos 2018
- <https://www.ilacrehberi.com/pdfs/lustral-50-mg-centikli-film-tablet-b04c/kub/> 01 Ağustos 2018
- https://www.pfizer.com.tr/sites/g/files/g10040316/f/201707/KISA%20URUN%20BILGISI_2.pdf 22 Şubat 2018
- Huang CJ, Kuo DH, Chang KH, Shieh P, Chen FA, Fang YC, Kuo CC, Jan CR. Effect of the antidepressant sertraline on Ca²⁺ fluxes in Madin-Darby canine renal tubular cells. *Journal of Receptors and Signal Transduction,* 2009; 29(6): 342-348.
- Huang JK, Chang HT, Chou CT, Shu SS, Kuo CC, Tsai JY, Liao WC, Wang JL, Lin KL, Lu YC, Chen IS, Liu SI, Ho CM and Jan CR. The Mechanism of Sertraline-induced [Ca²⁺]_i Rise in Human PC3 Prostate Cancer Cells. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2011; 109, 103-110.
- Hwang DL, Yen CF, Nadler JL. Effect of extracellular magnesium on platelet activation and intracellular calcium mobilization. *Am J Hypertens* 1992; 5: 700-706.
- İlgin S, Kilic V, Baysal M, Aydoğan-Kilic G, Ucarcan S, Dermencia B and Atli O. Evidence for cardiotoxicity associated with sertraline in rats. *Toxicology Research.* 2018, 7, 817-825.
- İşıktaş C, 2005, Termde Hafif Preeklampatik Kadınlarda Doğum Eylemi Sırasında Magnezyum Sulfat Tedavisinin Etkileri (plasebo kontrollu çift-kor çalışma), İstanbul, Uzmanlık tezi, T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Klinik Şefi Op.Dr. Vedat DAYICIOĞLU

- İlerigelen B. Kalp Yetersizliği Tanısında BNP. Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni Yıl: 1 Sayı: 1 / 2008. <https://www.tkd.org.tr/KYBulteni/?makale=6> 07 Şubat 2019.
- Jacka FN, Overland S, Stewart R, Tell GS, Bjelland I, Mykletun A. Association Between Magnesium Intake and Depression and Anxiety in Community-Dwelling Adults: The Hordaland Health Study, 2009. 43(1) 45-52. <https://doi.org/10.1080/00048670802534408>.
- James AN, Ryan JP, Parkman HP. Effect of the selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine, on regional gastric contractility. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 76-82.
- James MF, Cork RC, Dennett JE. Cardiovascular effects of magnesium sulphate in the baboon. 1987. *Magnesium* 6: 314–324.
- James MF. Magnesium: an emerging drug in anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009; 103: 465-467. PMID: 19749114.
- Jin Y-T, Hasebe N, Matsusaka T, Natori S, Ohta T, Tsuji S, et al. Magnesium attenuates isoproterenol-induced acute cardiac dysfunction and beta-adrenergic desensitization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H1593–1599.
- Kadiiska, M. B., Gladen, B. C., Baird, D. D., Germolec, D., Graham, L. B., Parker, C. E., Nyska, A. Wachsman, J. T., Ames, B. N., Basu, S., Brot, N., FitzGerald, G. A., Floyd, R. A., George, M., Heinecke, J. W., Hatch, G. E., Hensley, K., Lawson, J. A., Marnett, L. J., Morrow, J. D., Murray, D. M., Plastaras, J., Roberts, L. J., I, Rokach, J., Shigenaga, M. K., Sohal, R. S., Sun, J., Tice, R. R., Van Thiel, D. H., Wellner, D., Walter, P. B., Tomer, K. B., Mason, R. P., ve Barrett, J. C. Biomarkers of Oxidative Stress Study II. Are oxidation products of lipids, proteins and DNA markers of CCl4 poisoning. *Free Radical Biology and Medicine*, 2005. 38, 698-710.
- Karabekiroğlu K ve Taşkın B. Çocuk ve Ergen Farmakoterapisinde SSRI'lar. 10.10.2018.
- Karmy-Jones R, Hamilton A, Dzavik V, Allegreto M, Finegan BA, Koshal A. Magnesium sulfate prophylaxis after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 502-7.
- Katholi RH, Woods WT, Kawamura K, James TN. Dual dependence on both Ca²⁺ and Mg²⁺ for electrical stability in cells of canine false tendon. *J Mol Cell Cardiol* 1979; 11: 435-55.
- Katzung, B., Masters, S., ve Trevor, A. Basic and Clinical Pharmacology. 12th Edition. 2011. Lange.
- Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell*. 2001;104:569-580.
- Kharb S, Singh V. Magnesium deficiency potentiates free radical production associated with myocardial infarction. *J Assoc Physicians India* 2000; 48: 484-5.
- Klevay LM, Milne DB. Low dietary magnesium increases supraventricular ectopy. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 550-4.
- Kodalak F. Kalsiyum Kanal Blokerlerinin Metabolizma Düzeyindeki İlaç Etkilemeleri ve CYP3A4 İzoenziminin Önemi. Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Dönem Projesi. Ankara. 2006. (Danışman Prof. Dr. Mümtaz İŞCAN)
- Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, et al. Inflammation and coagulation factors in persons _ 65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 419 –24.
- Krammer JH, Mak IT, Philips TM, Weglicki WB. Dietary magnesium intake influences pro-inflammatory neuropeptide levels and loss of myocardial tolerance to post-ischemic stress. *Exp Biol Med* 2003; 228: 665-73.
- Kraus D, Kaiserman I, Frucht-Pery J and Rahamimoff R. Calcium an “all-round player” in the cornea. *Isr. Med. Assoc.* 2001. J. 3: 269-274.
- Lee EJ, Ayoub IA, Haris FB, Hassan M, Ogilvy CS, Maynard KI. Mexiletine and magnesium independently, but not combined, protect against permanent focal cerebral ischemia in Wistar rats *J Neurosci Res* 1999; 58: 442-48.
- Lee HA, Kim KS, Hyun SA, Park SG, Kim SJ. Wide Spectrum of Inhibitory Effects of Sertraline on Cardiac Ion Channels *Korean J Physiol Pharmacol* Kasım 2012, Vol 16: 327 – 332.

- Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, ve Reiderer, P. Primary structure of the human trombosit serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *Journal of Neurochemistry*, 1993. 60, 2319-2322.
- Levine J, Stedien D, Rpoport A, Kurtzman L. High Serum and cerebrospinal fluid Ca/Mg ratio in recently hospitalized acutely depressed patients. *Neuropsychobiology* 1999; 39: 63-70.
- Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, Cohen JI, Uzel G, Su HC, Lenardo MJ. Second Messenger Role for Mg²⁺ Revealed by Human T-cell Immunodeficiency. *Nature*. 2011 Jul 27;475(7357):471-6.
- Li N, Wallen NH, Ladjevardi M, Hjemdahl P. Effects of serotonin on platelet activation in whole blood. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1997; 8: 517-523.
- Li N. CD4⁺ T cells in atherosclerosis: regulation by platelets. *Thromb Haemost*. 2013; 109:980–90.
- Licht CMM, de Geus EJC, Seldenrijk A et al. Depression is associated with decreased blood pressure but antidepressant use increases the risk for hypertension. *Hypertension*, 2009; 53: 631–38.
- Lichten IJ. Dietary intake levels of requirements of Mg and Ca⁺² for different segments of the U.S. population. *Magnesium* 1989; 8: 117-23.
- Lin KL, Chi CC, Lu T, Tseng LL, Wang JL, Lu YC and Jan CR. Effect of sertraline on [Ca²⁺]_i and viability of human MG63 osteosarcoma cells. *Drug Chem. Toxicol*. 2013; 36: 231-24.
- Ma L, Li L, Han P, Meng F, Jiao C and Zhang H. Effect of the drug combination of magnesium sulfate and phentolamine on homocysteine and C-reactive protein in the serum of patients with pregnancy-induced hypertension syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine* 17: 2019; 3682-3688.
- Maes M ve Meltzer HY. The Serotonin Hypothesis of Major Depression. Yayınlanma:2000 <https://www.acnp.org/g4/GN401000094/CH092.html> 16 Nisan 2019.
- Manju L, Nair RR. Magnesium deficiency augments myocardial response to reactive oxygen species. *Can J Physiol Pharmacol* 2006; 84: 617–24.
- Manju L, Nair RR. Reduction of perfusate magnesium alters inotropic response of papillary muscle to ion channel modulators. *Magnesium Research* 2005; 18 (3): 163-9.
- Mann JJ. Role of the serotonergic system in the pathogenesis of major depression and suicidal behaviour. *Neuropsychopharmacology*, 1999; 21: 99-105.
- Marinov MB, Harbaugh KS, Hoopes PJ, Pikus HJ, Harbaugh RE. Neuroprotective effects of preischemia intraarterial magnesium sulfate irreversible focal cerebral ischemia. *J Neurosurg* 1996; 85: 117-24.
- Markovitz JH, Shuster JL, Chitwood WS, May RS, Tolbert LC. Platelet activation in depression and effects of sertraline treatment: an open-label study. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1006-1008.
- Miyoshi K, Taniguchi M, Seki S, Mochizuki S. Effects of magnesium and its mechanism on the incidence of reperfusion arrhythmias following severe ischemia in isolated rat hearts. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000; 14: 625–633.
- Mubagwa K, Gwanyanya A, Zakharov S, Macianskiene R. Regulation of cation channels in cardiac and smooth muscle cells by intracellular magnesium. *Arch Biochem Biophys* 2007; 458: 73-89.
- Mycek MJ, Harvey RA, Champe CP eds. *Pharmacology*. Çeviri: Oktay Ş. Lippincott's illustrated review serisinden Farmakoloji. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri ltd şti, 1998; 233-245.
- Nabi H, Kivimaki M, Suominen S, Koskenvuo M, Singh-Manoux A, Vahtera J. Does depression predict coronary heart disease and cerebrovascular disease equally well? The Health and Social Support Prospective Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2010; 39(4):1016–1024.
- Nechifor M, Vaideanu C, Boisteanu P, Mândreci I, Cuciureanu R. Changes in Mg²⁺ and other cations concentration in patients with major depression. In: Escanero JF, Alde JO, Guerra M, Durlach J, eds. *Magnesium Research. Physiology, Pathology and Pharmacology*, 2002: 177-84.
- Nechifor M, Vaieanu C, Palamaru I, Borza C, Mindreci I. The influence of some antipsychotics on erythrocyte magnesium and plasma magnesium, calcium, copper and zinc in patients with paranoid schizophrenia. *J am Coll Nutr* 2004; 23: 549-551.

- Nechifor M. Interactions between magnesium and psychotropic drugs. *Magnes Res* 2008; 21; 97-100.
- Nechifor M. Involvement of some cations in major depression. In Cser Ma, Lazlo S, eds. *Metal Ions in Biology and Medicine*, Vol. 8. Paris: John Libbey Eurotext, 2004: 518-21.
- Nechifor M. Magnesium in major depression. 12th International Magnesium Symposium. *Magnesium Research* 2009; 22 (3): 163-6.
- Nutt DJ The role of dopamine and norepinefrine in depression and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*, 2006; 67(supp6):3-8.
- O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 692-9.
- Ortiz J, Artigas F. Effects of monoamine uptake inhibitors on extracellular and trombosit 5-hydroxytryptamine in rat blood: different effects of clomipramine and fluoxetine. 1992. *British Journal of Pharmacology*, 105, 941-946.
- Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem*. 1994; 40: 288-295.
- Örsel S. Depresyonda Tedavi: Genel İlkeler ve Kullanılan Antidepresan İlaçlar Doç. Dr., SSK Ankara Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniği, Ankara, *Klinik Psikiyatri* 2004;Ek 4:17-24.
- Özpoyraz N, Tamam L, Özerdem A. Antidepresanların Etki Düzenekleri ve Önemi. Ocak 2008. *Depresyon Sağaltım Kılavuzu - Kaynak Kitabı*.
- Pai VB, Kelly MW. Bruising associated with the use of fluoxetine. *Ann Pharmacother*. 1996;30:786-788.
- Park KS, Kong ID, Park KC, Lee JW. Fluoxetine inhibits L-type Ca²⁺ and transient outward K⁺ currents in rat ventricular myocytes. *Yonsei Med J*. 1999; 40: 144-151.
- Pizzi C, Mancini S, Angeloni L, Fontana F, Manzoli L and Costa GM. Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Therapy on Endothelial Function and Inflammatory Markers in Patients With Coronary Heart Disease. *Clinical pharmacology & Therapeutics*. Kasım 2009 Volume 86, Number 5.
- Pizzi C, Rutjes AW, Costa GM, Fontana F, Mezzetti A, Manzoli L. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2011, 107(7):972-979.
- Poleszak E, Wlaż P, Wróbel A, Dybała M, Sowa M, Fidecka S, Pilc A, Nowak G. Activation of the NMDA/glutamate receptor complex antagonizes the NMDA antagonist-induced antidepressant-like effects in the forced swim test. Published in *Pharmacological reports: PR* 2007.
- Poleszak E, Szewczyk B, Kedzierska E, Wlaż P, Pilc A, Nowak G. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004 May;78(1):7-12.
- Poleszak E, Wlaż P, Kedzierska E, Nieoczym D, Wyska E, Szymura-Oleksiak J, Fidecka S, Radziwon-Zaleska M, Nowak G. Immobility stress induces depression-like behavior in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine. *Pharmacol Rep*. 2006 Sep-Oct;58(5):746-52.
- Poleszak E, Wlaż P, Kedzierska E, Radziwon-Zaleska M, Pilc A, Fidecka S, Nowak G. Effects of acute and chronic treatment with magnesium in the forced swim test in rats. *Pharmacol Rep*. 2005 Sep-Oct;57(5):654-8.
- Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant use in persons aged 12 and over: united States 2005-2008. *NCHS Data Brief*. 2011; 76.
- Purvis JR, Movahed A. Magnesium disorders and cardiovascular diseases. *Clin Cardiol* 1992; 5: 556-68.
- Rasmussen HS, Norregard P, Lindeneg O, McNair P, Backer V, Balslev S. Intravenous magnesium in acute myocardial infarction. 1986. *Lancet* 1: 234-236.
- Ray Wayne A, Murray KT, Hall K, Arbogast PG ve Stein MC. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death May17,2012, *N Engl J Med* 2012; 366:1881-1890.
- Rayssiguier Y, Gueux E, Bussiere L, Durlach J, Mazur A: Dietary magnesium affects susceptibility of lipoproteins and tissues to peroxidation in rats. *JA Coll Nutr* 12 (2): 1992.133-137.

- Reinhart RA. Magnesium metabolism: A review with a special reference to the relationship between intracellular content and serum levels. *Arch Intern Med* 1988;148:2415-20.
- Rieckmann N, Kronish IM, Shapiro PA, Whang W, Davidson KW. Serotonin reuptake inhibitor use, depression, and long-term outcomes after an acute coronary syndrome: a prospective cohort study. *JAMA Intern Medicine*. 2013; 173(12):1150–1151.
- Rock E, Astier C, Lab C, Vignon X, Gueux E, Motta C, Rayssiguier Y: Dietary magnesium deficiency in rats enhances free radical production in skeletal muscle. *J Nutr* 125: 1205- 1210, 1995.
- Ronfeld R, Tremaine L Wilner K. Pharmacokinetics of Sertraline and its N-Demethyl Metabolite in Elderly and Young Male and Female Volunteers. *Clin Pharmacokinet* 32(suppl1): 1997. 22–30.
- Roose SP, ve Miyazaki M. 2005. Pharmacologic treatment of depression in patients with heart disease. *Psychosomatic medicine*, 67, 54-57.
- Sanguinetti MC, Jiang C, Curran ME, Keating MT. A mechanistic link between an inherited and an acquired cardiac arrhythmia: HERG encodes the IKr potassium channel. *Cell*. 1995; 81: 299-307.
- Saruhan G. Hemostaz Aşamaları. Direskeneli İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji AD. <https://docplayer.biz.tr/7927501-Hemostaz-guher-saruhan-direskeneli-i-u-istanbul-tip-fakultesi-fizyoloji-ad.html> 10 Ekim 2018.
- Sauer WH, Berlin JA, & Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*, 2003; 104, 1894–1898.
- Schins A, Hamulyak K, Scharpe P, et al. Whole blood serotonin and platelet activation in depressed post-myocardial infarction patients. *Life Sci*. 2004;24; 76: 637-650.
- Schwartz R, Spencer H, Welsh JJ. Magnesium absorption in human subjects from leafy vegetables, intrinsically labeled with stable ²⁶Mg. *Am J Clin Nutr*. 1984 Apr;39(4):571-6.
- Scotta SA, Sangkuhl K, Shuldiner AR, Hulot JS, Thorne CF, Altmann RB, and Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19. *Pharmacogenet Genomics*. 2012 February; 22(2): 159–165.
- Seelig MS. In: Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease. New York, London: Plenum Medical Book Company, 1980: 186-204.
- Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM Jr, Enger C, Quaskey SA, McKhann GM Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1669-76.
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy. *Circulation*. 2003;108:939-944.
- Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors yield additional antiplatelet protection in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Eur J Heart Fail*. 2003;5:517-521.
- Serebruany VL, Suckow RF, Cooper TB et al: Relationship Between Release of Platelet/Endothelial Biomarkers and Plasma Levels of Sertraline and N-Desmethylsertraline in Acute Coronary Syndrome Patients Receiving SSRI Treatment for Depression. *Am J Psychiatry*, 2005; 162: 1165–70.
- Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med*. 2006; 119: 113–6.
- Shah GM, Kirschenbaum MA. Renal magnesium wasting associated with therapeutic agents. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17: 58-64.
- Shechter M, Hod H, Marks N, Behar S, Kaplinsky E, Rabinowitz B. Beneficial effect of magnesium sulfate in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol*. 1990.66: 271–274.
- Shelton R (2004). The dual action hypothesis: does pharmacology matter? *J Clin Psychiatry*, 65(suppl 17):5-10.
- Sherwood A, Blumenthal JA, Hinderliter A. Impaired endothelial function in coronary heart disease patients with depressive symptomatology. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 456–459.

- Shively CA, Metzler MS, Justice J and Willard SL. The impact of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors on primate cardiovascular disease, behavior, and neuroanatomy. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Mart; 74: 433–443.
- Shively CA, Register TC, Adams MR, Golden DL, Willard SL, Clarkson TB. Depressive behavior and coronary artery atherogenesis in adult female cynomolgus monkeys. *Psychosom Med.* 2008; 70: 637–45.
- Shively CA, Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Effects of Long Term Sertraline Treatment and Depression on Coronary Artery Atherosclerosis in Premenopausal Female Primates. *Psychosom Med.* 2015 Nisan; 77(3): 267–278.
- Shively CA, Willard SL. Behavioral and neurobiological characteristics of social stress versus depression in nonhuman primates. *Exp Neurol.* 2012; 233(1):87–94.
- Silverman HS, Lisa FD, Hui RC, Miyata H, Sollott SJ, Hansford RG, Lakatta EG, Stern MD. Regulation of intracellular free Mg²⁺ and contraction in single adult mammalian cardiac myocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 1994; 266: 222-233.
- Smith CN, Neptun DA, Irons RD. Effect of sampling site and collection method on variations in baseline clinical pathology parameters in Fischer-344 rats: II. Clinical hematology. *Fund Appl Toxicol* 1986;7(4);658-663.
- Solak Görmüş ZI, Ergene N. Magnezyumun klinik önemi. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya. *Genel Tıp Dergisi* 2004;14(2).
- Soylu SM, Rat Fizyolojisi , *Journal of Clinical and Analytical Medicine* , Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji ABD. 55139 (22-24) Kurupelit, Samsun, Türkiye. <http://www.jcam.com.tr/files/KATD-431.pdf> 09 Aralık 2018.
- Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Gurova NA. Arrhythmogenic threshold of the myocardium under conditions of magnesium deficiency. *Bull Exp Biol Med* 2008; 146: 63-5.
- Spasov AA, Iezhitsa IN, Kharitonova MV, Kravchenko MS. Depression-like and anxiety-related behaviour of rats fed with magnesium-deficient diet. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova.* 2008 Jul-Aug;58(4):476-85.
- Splawski I, Timothy KW, Decher N, Kumar P, Sachse FB, Beggs AH, Sanguinetti MC, Keating MT. Severe arrhythmia disorder caused by cardiac L-type calcium channel mutations. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:8089-8096.
- Şahin V, Kaplan M, Bilsel S, Filizcan U, Cetemen Ş, Bayserke O, Bilgic Alkaya, Eren E. The relation between blood and tissue magnesium levels and development of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Anadolu Kardiyol Dergisi.* 2010; 10: 446-51.
- Tamam L, Zeren T. Depresyonda Serotonerjik Düzenekler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana. *Klinik Psikiyatri* 2002;Ek 4:11-18.
- Taraz M, Khatami MR, Dashti-Khavidaki S, Akhonzadeh S, Noorbala AA, Ghaeli P, Taraz S. Sertraline decreases serum level of interleukin-6 (IL-6) in hemodialysis patients with depression: Results of a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *International Immunopharmacology* 17, 2013, 917–923.
- Taylor CB, Youngblood ME, Catellier D, Veith RC, Carney RM, Burg MM, Kaufmann PG, Shuster J, Mellman T, Blumenthal JA, Krishnan R, Jaffe AS. Effects of antidepressant medication on morbidity and mortality in depressed patients after myocardial infarction. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62(7):792–798.
- Thompson AK, Mostafapour SP, Denlinger LC, Bleasdale JE, Fisher SK. The aminosteroid U-73122 inhibits muscarinic receptor sequestration and phosphoinositide hydrolysis in SK-N-SH neuroblastoma cells. A role for G_p in receptor compartmentation. *J Biol Chem* 1991;266:23856–62.
- Tonomura Y, Mori Y, Torii M and Uehara T. Evaluation of the usefulness of biomarkers for cardiac and skeletal myotoxicity in rats, *Toxicology*, 2009, 266(1–3), 48–54.
- Toraman H. Antidepresan Bileşikler T.C. Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Bitirme Ödevi, Mayıs – 2014 (Danışman Yrd. Doç. Dr. M. Orhan PÜSKÜLLÜ).
- Tseng GN. I(Kr): the hERG channel. *J Mol Cell Cardiol.* 2001; 33: 835-849.

- Tsien RW. Key clockwork component cloned. *Nature* 1998; 391: 839-41.
- Tsukube T, McCully JD, Faulk EA, Federman M, LoCicero J, Krukenkamp IB, Levitsky S. Magnesium cardioplegia reduces cytosolic and nuclear calcium accumulation and DNA fragmentation in the senescent myocardium. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 58: 1005-1011.
- von Kanel R, Begre S. Depression after myocardial infarction unraveling the mystery of poor cardiovascular prognosis and role of beta-blocker therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2006. Vol. 48, No. 11.
- Wang GK, Mitchell J, Wang SY. Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J Membr Biol* 2008; 222: 79-90.
- Watkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 137: 453-7.
- Weglicki WB, Mak IT, Kramer JH, Dickens BF, Cassidy MM, Stafford R, Philips TM. Role of free radicals and substance P in magnesium deficiency. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 677-82.
- Weiss J, Dormann SM, Martin-Facklam M, et al. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 197-204.
- Westenberg HG. Pharmacology of antidepressants: Selectivity or multiplicity? *J Clin Psychiatry*, 1999. 60 (supp 17): 4-8.
- Whang R, Ryder KW. Frequency of hypomagnesemia and hypermagnesemia: Requested vs routine. *JAMA* 1990; 263: 3063-4.
- White RE, Hartzell HO. Magnesium ions in cardiac function. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 859-67.
- Wong E. Physiology of Cardiac Conduction and Contractility Action Potential of Cardiac Muscles, 2013, Posted Kasım 2017.
- Wozniak G, Toska A, Saridi M, Mouzas O. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants (SSRIs) against atherosclerosis. *Med Sci Monit*, 2011; 17(9): RA205-214.
- Yeh JH, Sun TK, Chou CT, Chen WC, Lee JK, Yeh HC, Liang WZ, Kuo CC, Shieh P, Kuo DH and Jan CR. Effect of Sertraline on Ca²⁺ Fluxes in Rabbit Corneal Epithelial Cells. 2015; *Chinese Journal of Physiology* 58(2): 85-94.
- Yılmaz M. Magnezyum' un Kardiyopulmoner Bypass Sonrasında Ortaya Çıkan Nörolojik ve Nöropsikolojik Değişiklikler Üzerine Nöroprotektan Etkisi. T.C. Sağlık Bakanlığı Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Anestezi ve Reanimasyon Kliniği. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2008. (Danışman Uzm. Dr. Tarık Buğra Denizaltı)
- Yılmaz MB. Kalp Yetersizliğinde Biyobelirteçler Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni Yıl: 2 Sayı: 10 / 2010 <https://www.tkd.org.tr/KYBulteni/?makale=121> 10 Şubat 2019.
- Yüce NN. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü. Depresyon Hastalarında Sertralin'in Farmakogenetik Yönden Araştırılması Ve Plazma İlaç Ve Metabolitinin Tayini. Doktora Tezi. Ankara. 2012 (Danışman Prof. Dr. Sinan Süzen).
- Zahed NS, Sharifi M, Karimi M, Nikbakht H. Impact of sertraline on serum concentration of CRP in hemodialysis patients with depression. Loghman Hakim Clinical Research Development Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. *J Renal Inj Prev.* 2017; 6(1): 65-69.
- Zhang F, Yang H, Wang Z, Mergler S, Liu H., Kawakita T, Tachado SD, Pan Z, Capó-Aponte JE, Pleyer U, Koziel H, Kao WW and Reinach PS Transient receptor potential vanilloid 1 activation induces inflammatory cytokine release in corneal epithelium through MAPK signaling. *J. Cell.* 2007; *Physiol.* 213: 730-739.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: ESRA FİDAN

Doğum Tarihi: 01.08.1990

İletişim Bilgileri: esrafidan1990@gmail.com

Öğrenim Durumu: 2004-2008 yılları arası Dolapoğlu Anadolu Lisesi Sayısal bölümde lise eğitimimi aldım. 2009-2012 yılları arası Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalında Lisans eğitimimi tamamladım.

Çalışma Durumu: 02.01.2013 tarihinden itibaren Sağlık Bakanlığı Kamu Hastaneleri Birliği Konya Numune Hastanesi'nde Diyetisyen olarak görev yapmaktayım.

9. EKLER

EK A: Etik Kurul Onayı



T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Karar Sayısı: 2018 – 012

Karar Tarihi: 23.02.2018

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fizyoloji A.D.'den Yrd.Doç.Dr.Z.İşık SOLAK GÖRMÜŞ, Esra FIDAN, Arş.Gör.Dr.Raviye ÖZEN KOCA, Arş.Gör.Aynur KOÇ ve Öğr.Gör.Hatice SOLAK tarafından sunulan "**Sertralin Uygulanmasının Kalbin Kasılma Gücü Üzerine Etkisinin Araştırılması: *in vitro* model**" başlıklı tez projesi 8 üyenin kabli ile değerlendirildi.

Projede, 4 grupta toplam 48 adet sıçan kullanılacağı, sıçanların anestezi altında servikal dislokasyon ile sakrifiye edileceği bildirilmiştir.

Projenin deney hayvanlarına ilişkin yönlerinin, Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddeler gereğince "Etik Kurallara Uygunluk Esası" dikkate alınarak hazırlandığı belirlenmiştir.

Necmettin Erbakan Üniversitesi KONÜDAM Deneysel Tıp Uygulama ve Araştırma Merkezi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ndeki ilgili maddelerde belirtilen hayvan sahibinin sorumlulukları ve hayvan deneyleri ile ilgili etik ilkeler saklı kalmak koşulu ile projenin hazırlanmasında yönerge ilkelerine uyulduğu ve çalışmanın deneysel kısmını gerçekleştirecek araştırmacıların deney hayvanları kullanım sertifikasına sahip olduğu dikkate alınarak projenin hayvan kullanım etibi açısından "Uygun" olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.


Prof.Dr.Selim KUTLU
Başkan

Prof.Dr.Lema TAVLI
Üye-Katılmadı

Prof.Dr.Ayşe Saide
ŞAHİN
Üye-Katılmadı

Prof.Dr.Mehmet SÖL
Üye


Doç.Dr.Ercan KURAR
Üye

Doç.Dr.Tevfik
KÜÇÜKARTALLAR
Üye-Katılmadı

Doç.Dr.Hasan Hüseyin
KOZAK
Üye

Yrd.Doç.Dr.Ömer
TANYELİ
Üye

Vet.Fak.Halil Aydın
ŞİMŞEK
Üye

Vet.Fak.İbrahim
ÖZKURKÇÜLER
Üye

Mustafa SİRİN
Üye

Adres : Meram Tıp Fakültesi Kampüsü 42080 Alayuntuz – Meram / KONYA
Tel : +90 332 223 71 11 e-posta : konudam@konya.edu.tr
Faks : +90 332 223 71 24 Elektronik Ağ : http://www.konya.edu.tr/merkezler/konudam