

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

**SEROTONİN GERİ EMİLİM BLOKÖRLERİNİN HEMOREOLOJİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Arş. Gör. Okan ARIHAN

**Fizyoloji Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2013**

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

**SEROTONİN GERİ EMİLİM BLOKÖRLERİNİN HEMOREOLOJİK
PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ**

Arş. Gör. Okan ARIHAN

**Fizyoloji Programı
DOKTORA TEZİ**

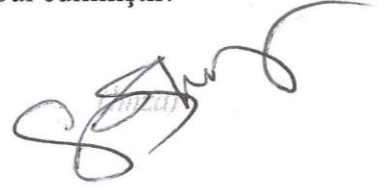
**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Neslihan H. Dikmenoğlu Falkmarken**

**ANKARA
2013**

Anabilim Dalı :Fizyoloji
 Program :Fizyoloji
 Tez Başlığı :Serotonin Geri Emilim Blokörlerinin Hemoreolojik
 Parametreler Üzerine Etkileri
 Öğrenci Adı-Soyadı :Okan Arıhan
 Savunma Sınavı Tarihi :19 Haziran 2013

Bu çalışma jürimiz tarafından yüksek lisans/doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: **Prof. Dr. Oğuz Kerim Başkurt**
Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi



Tez danışmanı: **Prof. Dr. Neslihan H. Dikmenoğlu**
Falkmarken



Üye: **Prof. Dr. Alper B. İskit**
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi



Üye: **Prof. Dr. Gülberk Uçar**
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi



Üye: **Doç. Dr. Meltem Tuncer**
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi



ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ersin FADILLIOĞLU

Müdür

TEŞEKKÜR

Çalışmanın her evresinde desteğini ve bilimsel katkılarını gördüğüm değerli hocam Prof. Dr. Neslihan Dikmenoğlu Falkmarken'e, çalışmanın hayvan deneyleri kısmına ait biyokimyasal verilerinin elde edilmesindeki katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Gülberk Uçar ve Doç. Dr. Samiye Çobanoğlu'na, insan deneylerimize katılan gönüllülerimize, çalışma sırasında katkıda bulunan araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve teknisyenlerimize, doktora eğitimime katkıda bulunan Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve hayatım boyunca desteklerini hissettiğim aileme teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından 011D10101001 nolu proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Arhan O., Serotonin Geri Emilim Blokörlerinin Hemoreolojik Parametreler Üzerine Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Doktora Tezi, Ankara, 2013

Serotonin geri emilim blokörleri (SSRI) depresyon tedavisinde yüksek etkinlikleri ve diğer antidepressanlara kıyasla göreceli olarak daha az olan yan etkileri nedeniyle sıklıkla tercih edilen bir ilaç grubudur. SSRI'lar beyinde sinaps düzeyinde etkilerinin yanı sıra alınmalarından bir süre sonra kanda serotoninini artırır. Serotoninin kandaki artışının ve SSRI kullanımının kan viskozitesini etkileyen parametreler üzerine etkisi ayrıntılı olarak incelenmemiştir. Bu çalışma, SSRI kullanımının ve serotoninin kan viskozitesini etkileyen dört ana hemoreolojik parametrenin: hematokrit, eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu ve plazma viskozitesinin ne şekilde etkilendiğinin incelenmesi amacıyla planlanmıştır. Serotoninin hemoreolojik parametrelere etkilerinin incelenebilmesi için 10 sağlıklı erkek gönüllüden alınan kan örneklerine 40, 60 ve 80nM serotonin eklenmiş ve kan örnekleri 24 saat boyunca inkübe edilmiştir. SSRI'ların etkisinin incelenmesi için de serotonin en az ve en çok yükselttiği tespit edilmiş olan iki SSRI (sırasıyla sertralin ve fluvoksamin), Sprague-Dawley cinsi erkek sıçanlara 5 ve 21 gün boyunca verilerek SSRI'ların akut ve kronik etkileri incelenmiştir. Eritrosit deformabilitesi ve eritrosit agregasyonu, laser-assisted optical rotational cell analyzer (LORCA) ile, plazma viskozitesi kon-plak viskometre ile 900 s^{-1} kayma hızında (120 r.p.m.) ölçülmüştür; ölçümler $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de gerçekleştirilmiştir. Kan sayımları elektronik bir kan sayım cihazı ile yapılmıştır. İnsan kanında plazma serotonin ölçümleri ve sıçan plazmasında da oksidan/antioksidan durumu yansıtan biyokimyasal ölçümler gerçekleştirilmiştir. İstatistik testlerde tek yönlü varyans analizi, Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U Testleri kullanılmıştır. Hayvan deneylerinde SSRI'ların akut fluvoksamin ve kronik sertralinde agregasyon amplitüdünü anlamlı ölçüde düşürdüğü, kronik fluvoksaminde ise agregasyonu anlamlı ölçüde hızlandırdığı tespit edilmiştir. Sıçan kanlarında gerçekleştirilen biyokimyasal çalışma sonuçları SSRI kullanımının sıçan kanında oksidatif bir strese neden olduğunu göstermektedir. Serotoninin insan gönüllülerinden elde edilen kanlar üzerinde belirgin bir değişikliğe sebep olmadığı ancak agregasyon anlamında hayvan deneyleri ile benzerlikler gösterdiği gözlenmiştir. SSRI kullanımının hemoreolojik parametrelerden eritrosit agregasyonunun amplitüdünü azaltmış, oksidatif stresi ise artırmıştır. Oksidatif stress etkisi, plazma serotonin düzeyindeki artışla bağlantılı görünmektedir. Ancak hemoreolojik değişiklikler için benzer bir bağlantı gözlenmemiştir. Diğer yandan oksidatif hasarın hemoreolojik parametreleri olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Ancak bu çalışmada hemoreolojik parametrelerde eş zamanlı bir olumsuz etki gözlenmemiştir. Agregasyon amplitüdündeki azalışın kan viskozitesini ne düzeyde etkilediğini tahmin etmek eldeki verilerle mümkün değildir. SSRI'ların eritrosit agregasyonu ve kan viskozitesi üzerindeki etkilerinin, ve

bu olası etkilerin kardiyovasküler komplikasyonlara etkisinin değerlendirilebilmesi için konuyu SSRI kullanan insanlar üzerinden inceleyen ileri çalışmalar gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: SSRI, serotonin, eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, plazma viskozitesi, hematokrit, kan viskozitesi, hemoreoloji

Destekleyen kurumlar: Bu alışma H.Ü.B.A.B. 011D10101001 nolu projesi ile desteklenmiştir.

ABSTRACT

Arihan O. Effect of Serotonin Reuptake Inhibitors on Hemorheological Parameters, Hacettepe University Faculty of Medicine, Physiology PhD Thesis, Ankara, 2013

Serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are widely prescribed drugs for the therapy of major depression because of their high potency and comparatively lower side effects than other antidepressants. SSRI's both effect on the synaptic level and increase blood serotonin level acutely. There are no detailed studies focusing on the effect of this rise of serotonin in blood and SSRI medication on major parameters determining blood viscosity. This study was planned to assess the effects of SSRIs and serotonin on four main hemorheological parameters effecting blood viscosity: hematocrit, erythrocyte deformability, erythrocyte aggregation and plasma viscosity. In order to test the effect of serotonin on hemorheological parameters, blood specimens from 10 healthy male individuals were incubated with 40, 60 and 80nM of serotonin for 24 hour. For the investigation of SSRIs, two different SSRIs which were known to increase blood serotonin to low and high levels (sertraline and fluvoxamine) were given to male Sprague-Dawley rats for 5 and 21 days in order to assess their acute and chronic effects. Erythrocyte deformability and erythrocyte aggregation were measured with laser-assisted optical rotational cell analyzer (LORCA). Plasma viscosity was measured at 900 s^{-1} shear rate (120r.p.m.) by cone-plate viscometer. All measurements were performed at $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Blood cell counts were done with an electronic counter. Plasma serotonin in human and biochemical values reflecting oxidative/antioxidative status in rats were determined. One-way ANOVA, Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U Tests were used. In animal experiments SSRIs lower aggregation amplitude in acute fluvoxamine and chronical sertraline groups significantly. They also increased aggregation speed significantly in chronical fluvoxamine group. Biochemical results revealed that SSRI administration caused oxidative stress on rat blood. Serotonin didn't produce a significant alteration on human blood however aggregation results from human blood resemble outcomes of animal experiments. SSRI administration decreased erythrocyte aggregation amplitude which is a hemorheological parameter. Effect of oxidative stress seems to be related with rise in plasma serotonin level. However no such relation was observed for hemorheological alterations. On the other hand, it is known that oxidative stress negatively effects hemorheological parameters. However, no concomitant negative effect on hemorheological parameters was observed in this study. It is not possible to evaluate the extent of impact of decrease in aggregation amplitude on blood viscosity with obtained data. Further studies including human subjects with SSRI administration is needed in order to evaluate the issue for the effects of SSRIs on erythrocyte aggregation and

blood viscosity and for the assessment of those possible effects for their impact on cardiovascular complications.

Keywords: SSRI, serotonin, erythrocyte deformability, erythrocyte aggregation, plasma viscosity, hematocrit, blood viscosity, hemorheology

Supported By: This study was supported by H.Ü.B.A.B. with project number 011D10101001.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
İNGİLİZCE ÖZET	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xiii
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xix
1.GİRİŞ	1
AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HEMOREOLOJİ	3
2.1.1. Kan Viskozitesi	4
2.1.1.1. Plazma Viskozitesi	7
2.1.1.2. Hematokrit	8
2.1.1.3. Eritrosit Deformabilitesi (şekil değiştirme yeteneği)	10
* Eritrositlerin Yüzey Hacim Oranı (Hücre Şekli)	12
* Eritrositlerin İç Viskozitesi	13
* Eritrosit Membranının Viskoelastisitesi	14
2.1.1.4. Eritrosit Agregasyonu	15
2.2 Serotonin, depresyon, serotonin geri emilim blokörleri ve hemoreoloji	17
2.2.1. Serotonin	17
2.2.2. Depresyon	20
2.2.3. Serotonin Geri Emilim Blokörleri ve Kardiyovasküler Etkileri	21
2.2.4. Serotonin, SSRI ve Hemoreoloji	23
2.2.5. Oksidatif stres, antioksidan mekanizmalar ve hemoreolojik etkileri	25
2.2.6. Depresyon ve oksidatif stres	28

3. YÖNTEM VE GEREÇLER	29
3.1. <i>Ex vivo</i> Deneyleer için DeneY Grubu ve Uygulanan Yöntemler	29
3.2. <i>In vivo</i> Sıçan Kontrol ve Çalışma Gruplarında Uygulanan Yöntemler	30
3.2.1. Grupların Özellikleri ve Uygulanan İlaçlar	30
3.2.2. Sıçan Gruplarından Alınan Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler	32
3.3. Hemoreolojik Ölçümler	32
3.3.1. Eritrosit Deformabilitesi	32
3.3.2. Eritrosit Agregasyonu	35
3.3.3. Plazma Viskozitesi	36
3.4. Diğer parametreler	36
3.4.1. Tam Kan Sayımı	36
3.4.2. Sıçan Kanında Biyokimyasal Ölçümler	36
3.4.2.1. Eritrosit Hemolizatının Hazırlanması	36
3.4.2.2. Trombositce Zengin Plazma (PRP) Hazırlanması	36
3.4.2.3. Plazma ve Trombositlerde 5-HT (Serotonin) Tayini	37
3.4.2.4. Trombositlerde MAO Aktivitesi Tayini	37
3.4.2.5. Plazma ve Eritrosit Lizatında Lipid Peroksidasyonunun Tayini	38
3.4.2.6. Plazma ve Eritrosit Lizatında GSH ve GSSG Düzeylerinin Tayini	38
3.4.2.7. Plazma ve Eritrosit Lizatında KAT Aktivitesinin Tayini	39
3.4.2.8. Plazma ve Eritrosit Lizatında GST Aktivitesinin Tayini	39
3.4.2.9. Plazma ve Eritrosit Lizatında GR Aktivitesinin Tayini	40
3.4.2.10. Plazma ve Eritrosit Lizatında GPx Aktivitesinin Tayini	40
3.4.2.11. Plazma ve Eritrosit Lizatında SOD Aktivitesinin Tayini	41
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	41
4. BULGULAR	42
4.1. <i>In vivo</i> Hayvan Deneylelerinden Elde Edilen Hemoreolojik Bulgular	42
4.1.1. Eritrosit Agregasyonu	42
4.1.2. Eritrosit Deformabilite İndeksi	45

4.1.3. Plazma Viskozitesi (mPa.sn)	51
4.1.4. Tam Kan Sayımı Bulguları	52
4.1.4.1. Eritrosit Bulguları	52
4.1.4.2. Hemoglobin Bulguları (gr/dl)	52
4.1.4.3. Hematokrit Bulguları (%)	52
4.2. <i>In vivo</i> Hayvan Deneylelerinden Elde Edilen Biyokimyasal Sonuçlar	53
4.2.1. Trombosit MAO Aktivitesi, Plazma Serotonin Düzeyi, Trombosit Serotonin Düzeyi	53
4.2.1.1. Trombosit MAO Aktivitesi (nmol/10 ⁹ trombosit)	54
4.2.1.2. Plazma Serotonin Düzeyi (ng/mL)	55
4.2.1.3. Trombosit Serotonin Düzeyi (ng/10 ⁹ trombosit)	56
4.2.2. Eritrosit Lizatında Lipid Peroksidasyonu (LPO), Glutasyon İçeriği ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri	57
4.2.2.1. Eritrosit Lizatında Lipid Peroksidasyonu (LPO) (nmol TBARS/mg protein)	58
4.2.2.2. Eritrosit Lizatında GSH düzeyi (µmol/mg protein)	59
4.2.2.3. Eritrosit Lizatında GSSG düzeyi (µmol/mg protein)	60
4.2.2.4. Eritrosit Lizatında GSH/GSSG Oranı	61
4.2.2.5. Eritrosit Lizatında KAT aktivitesi (U/mg protein)	62
4.2.2.6. Eritrosit Lizatında GR aktivitesi (nmol/mg protein)	63
4.2.2.7. Eritrosit Lizatında SOD aktivitesi (U/mg protein)	64
4.2.2.8. Eritrosit Lizatında GPx aktivitesi (U/mg protein)	65
4.2.2.9. Eritrosit Lizatında GST aktivitesi (µmol/mg protein)	66
4.2.3. Plazmada Lipid Peroksidasyonu (LPO), Glutasyon İçeriği ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri	67
4.2.3.1. Plazmada Lipid Peroksidasyonu (LPO) (nmol TBARS/mg protein)	68
4.2.3.2. Plazmada GSH düzeyi (µmol/mg protein)	69
4.2.3.3. Plazmada GSSG düzeyi (µmol/mg protein)	70
4.2.3.4. Plazmada GSH/GSSG Oranı	71
4.2.3.5. Plazmada KAT aktivitesi (U/mg protein)	72

4.2.3.6. Plazmada GR aktivitesi (nmol/mg protein)	73
4.2.3.7. Plazmada SOD aktivitesi (U/mg protein)	74
4.2.3.8. Plazmada GPx aktivitesi (U/mg protein)	75
4.2.3.9. Plazmada GST aktivitesi (μ mol/mg protein)	76
4.3. <i>Ex vivo</i> Deneylerinden Elde Edilen Bulgular	77
4.3.1. Deney Grubunun Genel Özellikleri	77
4.3.2. Hemoreolojik Bulgular	77
4.3.2.1. Eritrosit Agregasyonu	77
4.3.2.2. Eritrosit Deformabilite İndeksi	83
4.3.2.3. Plazma Viskozitesi	90
4.3.3. İnsan Kanında Plazma Serotonin Seviyeleri	93
5. TARTIŞMA	96
SONUÇ	111
KAYNAKLAR	113

KISALTMALAR

ADP	Adenozin Difosfat
AMP	Agregasyon Amplitüdü
Aİ	Agregasyon İndeksi
CBC	Tam Kan Sayımı
cP	Centipose
ED	Eritrosit Deformabilitesi
Eİ	Elongasyon İndeksi
GPx	Glutasyon Peroksidaz
GR	Glutasyon Redüktaz
GSH	Glutasyon
GST	Glutasyon-s-transferaz
GSSG	Okside Glutasyon
Hb	Hemoglobin
Hct	Hematokrit
Ig	İmmunglobülin
i.p.	İntraperitoneal
KAT	Katalaz
Ki	İnhibisyon katsayısı
LORCA	Laser Assisted Optical Rotational Cell Analyser
MAO	Monoamin Oksidaz
mPa	Milipaskal
Pa	Paskal
PMN	Polimorfonükleer Monositler
PVP	Polivinilpirolidon
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
SERT	Serotonin Reseptörü
SOD	Süperoksit Dismutaz
SSRI	Serotonin Geri Emilim Blokörleri
t _{1/2}	Agregasyon Yarı Zamanı

ŞEKİLLER

2.1. Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskoziteyle ilişkisi	6
2.2. Kayma incelmesi gösteren türdeki Non-Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi	6
2.3. Tam kanda kayma hızı ile viskozite ilişkisi	7
2.4. Hematokrit ve kan viskozitesi arasındaki ilişki	9
2.5. Dolaşımında eritrositlerin bikonkavdan terlik biçimine kadar aldığı farklı şekillerin şematik gösterimi	10
2.6. Ekinosit oluşumu	13
2.7. Eritrosit hemoglobin içeriğinin bağlı viskoziteye etkisi	14
2.8. Eritrosit zar iskeleti ve görevli proteinler	14
2.9. Rulo formasyonundaki eritrosit agregatları	17
2.10. Serotoninin kimyasal yapısı	18
2.11 Sertralinin kimyasal yapısı	22
2.12 Fluvoksaminin kimyasal yapısı	23
2.13. Glutatyonun yükseltgenmesi ve indirgenmesinde görevli enzimler	27
3.1. Sıçanların tutulduğu pleksiglas kafesler	31
3.2. Sıçanlara gavaj için kullanılan aparat ve 1 cc'lik enjektör	31
3.3. LORCA donanımına ait parçaların şematik çizimi	33
3.4. LORCA cihazı	33
3.5. Artan kayma kuvvetlerine bağlı olarak artan elongasyon indeksi	34
4.1. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait agregasyon amplitüdü değerleri	43
4.2. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait agregasyon indeksi değerleri	43
4.3. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait $t_{1/2}$ değerleri	44
4.4. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait γ at Isc max değerleri	45
4.5. Sıçanlarda 0,30 kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabiliteleri	46
4.6. Sıçanlarda 0,53 kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabiliteleri	47

4.7. Sıçanlarda 0,95 kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabiliteleri.	47
4.8. Sıçanlarda 1,69 kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabiliteleri.	48
4.9. Sıçanlarda 3,00 kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabiliteleri.	48
4.10. Sıçanlarda 5,33 kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabiliteleri	49
4.11. Sıçanlarda 9,49 kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabiliteleri	49
4.12. Sıçanlarda 16,87 kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabiliteleri	50
4.13. Sıçanlarda 30 kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabiliteleri	50
4.14. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazma viskozite değerleri.	51
4.15. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait trombosit MAO aktivitesi düzeyleri.	54
4.16. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazma serotonin düzeyleri.	55
4.17. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait trombosit serotonin düzeyleri.	56
4.18. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında lipid peroksidasyon düzeyleri.	58
4.19. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GSH düzeyleri.	59
4.20. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GSSG düzeyleri.	60
4.21. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GSH/GSSG oranı.	61
4.22. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında KAT aktivitesi.	62
4.23. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GR	

aktiviteleri.	63
4.24. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında SOD aktiviteleri.	64
4.25. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GPX aktiviteleri.	65
4.26. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GST aktiviteleri.	66
4.27. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada lipid peroksidasyonu düzeyleri.	68
4.28. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GSH düzeyleri.	69
4.29. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GSSG düzeyleri.	70
4.30. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GSH/GSSG oranı.	71
4.31. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada KAT aktivitesi.	72
4.32. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GR aktiviteleri.	73
4.33. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada SOD aktiviteleri.	74
4.34. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GPX aktiviteleri.	75
4.35. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GST aktiviteleri.	76
4.36. <i>Ex vivo</i> insan kanında inkübasyonun yarım saatinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait Agregasyon Amplitüdü değerleri.	78
4.37. <i>Ex vivo</i> insan kanında inkübasyonun yarım saatinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait Agregasyon İndeksi değerleri.	78
4.38. <i>Ex vivo</i> insan kanında inkübasyonun yarım saatinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait $t_{1/2}$ değerleri.	79
4.39. <i>Ex vivo</i> insan kanında inkübasyonun yarım saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait γ at Isc max değerleri.	80
4.40. <i>Ex vivo</i> insan kanında inkübasyonun bir buçuk saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait Agregasyon Amplitüdü değerleri.	81
4.41. <i>Ex vivo</i> insan kanında inkübasyonun bir buçuk saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait Agregasyon İndeksi değerleri.	82

- 4.42. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun bir buçuk saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait $t_{1/2}$ değerleri. 82
- 4.43. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun bir buçuk saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait γ at Isc max değerleri. 83
- 4.44. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 0,30 kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM eritrosit deformabilitesi değerleri. 86
- 4.45. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 0,53 kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi değerleri. 86
- 4.46. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 0,95 kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi değerleri. 87
- 4.47. İnkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 1,69 kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi değerleri. 87
- 4.48. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 3,0 kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi değerleri. 88
- 4.49. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 5,33 kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi değerleri. 88
- 4.50. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 9,49 kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi değerleri. 89
- 4.51. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 16,87 kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi değerleri. 89
- 4.52. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının plazma vizkozitesi değerleri. 90

- 4.53. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 6. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının plazma vizkozitesi değerleri. 91
- 4.54. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 10. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının plazma vizkozitesi değerleri. 92
- 4.55. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 24. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının plazma vizkozitesi değerleri. 92
- 4.56. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının serotonin seviyeleri. 94
- 4.57. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 24. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının serotonin seviyeleri. 94

TABLOLAR

4.1. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait agregasyon değerleri (AMP, AI, $t_{1/2}$ ve γ at IscMax).	42
4.2. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait eritrosit deformabilite indeks değerleri.	46
4.3. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait plazma viskozitesi değerleri.	51
4.4. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerleri.	52
4.5. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait trombosit MAO aktivitesi, plazma serotonin düzeyleri ve trombosit serotonin düzeyleri.	53
4.6. Sıçanlarda kontrol ve SSRI gruplarında eritrosit lizatında lipid peroksidasyonu, glutasyon içeriği ve antioksidan enzim aktivite değerleri.	57
4.7. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait plazma lipid peroksidasyonu (LPO), glutasyon içeriği ve antioksidan enzim aktiviteleri değerleri.	67
4.8. <i>Ex vivo</i> insan kanında yarım saat sonraki kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının agregasyon değerleri (AMP, AI, $t_{1/2}$ ve γ at IscMax).	77
4.9. <i>Ex vivo</i> insan kanında bir buçuk saat sonraki kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının agregasyon değerleri (AMP, AI, $t_{1/2}$ ve γ at IscMax).	80
4.10. <i>Ex vivo</i> insan kanında ED 0,30, 0,53, 0,95, 1,69, 3,00 mPa kayma kuvveti için 2., 6., 10. ve 24. saatlere ait eritrosit deformabilite indeks değerleri.	84

- 4.11. *Ex vivo* insan kanında ED 5,33, 9,49, 16,87, 30 mPa kayma kuvveti için 2., 6., 10. ve 24. saatlere ait eritrosit deformabilite indeks değerleri. 85
- 4.12. *Ex vivo* insan kanında 2., 6., 10. ve 24. saatlere ait plazma viskozitesi değerleri. 93
- 4.13. *Ex vivo* insan kanında kana serotonin eklenmesinden 2 ve 24 saat sonra kontrol, 40, 60 ve 80 nM gruplarına ait plazma serotonin değerleri. 95

1. GİRİŞ

AMAÇ

Kan viskozitesinin artması kardiyovasküler hastalık riskini artırır. Diğer yandan major depresyon vakalarında olduğu kadar kardiyolojik rahatsızlıkları olan kişilerde de sıkça kullanılan Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin (SSRI) kardiyovasküler morbidite-mortaliteyi nasıl etkilediğine dair bulgular ise çelişkilidir. SSRI'lar ve kardiyovasküler sorunlar arasındaki ilişkiyi irdeleyen çalışmalarda SSRI'ların olumlu veya olumsuz etkilerinin gözlendiğinin yanı sıra herhangi bir etkinin gözlenmediği de bildirilmiştir. Söz konusu ilaçlar akut dönemde plazma serotonin seviyesini artırır. SSRI'ların kalp hastalarında sık kullanıldıkları ve kan viskozitesi ile kardiyovasküler hastalıklar arasında yakın ilişki olduğu gözönüne alındığında, serotonin ile kan viskozitesi arasındaki ilişkinin ve SSRI'ların kanın reolojik özelliklerine etkisinin araştırılmasının önemli olduğu düşünülmüştür. Bu çalışma SSRI kullanımının ve plazma serotoninin kan seviyesindeki buna bağlı değişikliklerin kan viskozitesini etkileyen 4 ana parametre üzerinde etkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır. İnsan kanında yapılacak *ex vivo* deneylerde SSRI'lar ile ulaşılan akut dönem plazma serotonin seviyelerinin hemoreolojik parametreler üzerindeki etkisi hakkında bilgi edinilmesi hedeflenmiştir. *In vivo* sıçan deneyleri ile de SSRI kullanımının hemoreolojik parametreler üzerindeki akut ve kronik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Uygulandıktan sonraki akut dönemde plazmanın serotonin içeriğini artıran SSRI'ların sıçanlarda hemoreolojik parametreleri ve oksidan-antioksidan dengesini olumsuz yönde etkilemesi beklenmektedir. İnsan kanında yapılacak *ex vivo* deneylerde ise serotoninin hemoreolojik parametrelerde doza bağımlı bir değişime neden olması beklenmektedir. Makale taramalarında SSRI'lar ile hemoreolojik parametrelerden herhangi birisi arasındaki ilişkiyi inceleyen detaylı bir çalışma saptanamamıştır. Bu tez çalışması sonucunda SSRI'ların akut ve kronik kullanımı sonrasında, kardiyovasküler açıdan önemli bir değişken olan hemoreolojik parametrelerin

nasıl değiştiğinin ilk kez ortaya konulması amaçlanmıştır. Hipotezimiz “SSRI’ların kan viskozitesini belirleyen parametreleri olumsuz yönde etkileyeceği” idi. Bu tez çalışmasından elde edilecek bilimsel bulguların, kardiyovasküler hastalık olgularında SSRI kullanımına yeni bir bakış açısı getirmesi beklenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hemoreoloji

Kozmetik, gıda ve boya endüstrisi gibi pek çok alanda uygulanan reoloji bilimi, bir akışkanın belirli bir kuvvete maruziyeti sonrasında nasıl şekil değiştirdiğini (deformasyon) ve aktığını (sürekli deformasyon) inceler. Yunanca akış bilimi anlamına gelen reolojinin biyomedikal bilimler dahilinde kana uygulanması hemoreoloji olarak adlandırılmaktadır. Hemoreoloji kanın ve kan hücrelerinin deformasyon ve akışını, farklı durumlarda bu akışa karşı gösterdikleri direnci inceler. Kan yüksek düzeyde özelleşmiş, akan bir dokudur. Kanın dokulara ve nihai olarak hücrelere ulaşmasını sağlayan birincil işlevi akış olduğu için kanın hemoreoloji araştırmalarında incelenen en önemli özelliği de iç direncidir. Bu direnç kanın viskozitesi (viskoz= Yunanca tutkal) olarak tanımlanmaktadır. Hemoreoloji kanın viskozitesinin farklı fizyolojik ve patolojik durumlarda nasıl değiştiğini, kanın ve damarların eksojenik maddeler (kimyasallar, ilaçlar) ve tedavi amacıyla kullanılan prostetik araçlar ile etkileşimini inceler. Hemoreoloji bilimi kardiyovasküler sistem patolojilerinde genel kabul görmüş risk faktörlerinin dışında yeni bir risk faktörünün varlığını ortaya koymuştur. Yüksek kan viskozitesinin ateroskleroz eğiliminde ve kardiyovasküler hastalık oluşması riskinde yaygın olarak düşünülen faktörler kadar kuvvetli etkide bulunduğu öne sürülmektedir (1, 2, 3). Yüksek kan viskozitesine sahip olmanın etkileri 4860 sağlıklı erkeğin beş yıl boyunca izlendiği Edinburgh arter çalışmasında ortaya konulmuştur. Yüksek kan viskozitesi grubundakilerin kan viskozitesi normal olan bireylere göre çok daha yüksek bir oranda major kardiyovasküler olaylar yaşadıkları tespit edilmiştir (4). Hemoreolojik bulguların normal değerlerden sapması sadece kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkilendirilmekle kalmamış, tümüyle farklı etiyolojileri olduğu düşünülen şizofreni, bipolar affektif bozukluk ve raynaud sendromu gibi farklı sistemlerin hastalıkları ile de ilişkili bulunmuştur (5). Bu durumlarda hemoreolojik bulgulardaki anormalliklerin sebep mi sonuç mu olduğuna dair farklı yorumlar bulunmakla birlikte kan dolaşımının

vücudun her yerine ulaştığı düşünülürdüğünde hemoreolojinin tüm dokuların optimal koşullarının idamesinde önemli bir bileşen olduğu daha iyi anlaşılabilir. Hemoreolojik koşulların düzeltilmesine dayanan hemoreoterapinin uveit, derin ven trombozu ve yaşa bağlı makular dejenerasyon gibi mikrodolaşım bozukluklarının yaşandığı hastalıklarda etkinliği araştırılmaya devam edilmektedir (6).

2.1.1. Kan Viskozitesi

Kan akımına karşı oluşan direncin bileşenlerinin formüle edilmiş hali olan Hagen-Poiseuille Yasası, laminar akım koşullarında direncin ("η" değişkeni ile ifade edilen) viskozite ile doğru orantılı olduğunu göstermektedir.

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}$$

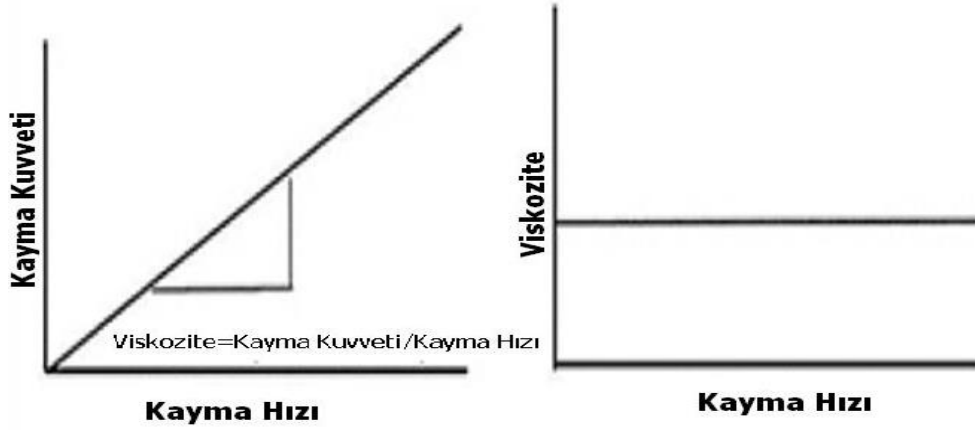
R: direnç, η: kanın viskozitesi, l: damarın uzunluğu, r: damarın yarıçapı (7).

Sıvılar ve gazlar "akışkanlar dinamiğinin" kanunlarına göre davranırlar. Sıvıların en temel özelliği iç sürtünme nedeniyle akıma karşı direnç göstermeleridir. "Viskozite" bir sıvının akmaya karşı gösterdiği direnç olarak ifade edilir. Türkçede ağıdalılık olarak tanımlanan viskozite (1/akışkanlık) ne kadar yüksek ise sıvının akmaya karşı o ölçüde direnç gösterdiği ve daha ağıdalı bir yapıya sahip olduğu kabul edilir. Örneğin viskozitesi daha yüksek olan bal, zeytinyağına kıyasla daha yavaş akar. Bir sıvı olarak kanın gösterdiği dirence ise kan viskozitesi adı verilir. Fiziksel ölçümlerde mPa.sn (mili Paskal saniye) cinsinden ifade edilen (1 milipaskal saniyenin sinonimi= 1 cP centipose) viskozite, sıvının birim alanına uygulanan ve sıvının harekete geçmesini sağlayan kayma kuvvetinin sıvıda gözlenen kayma hızına oranı

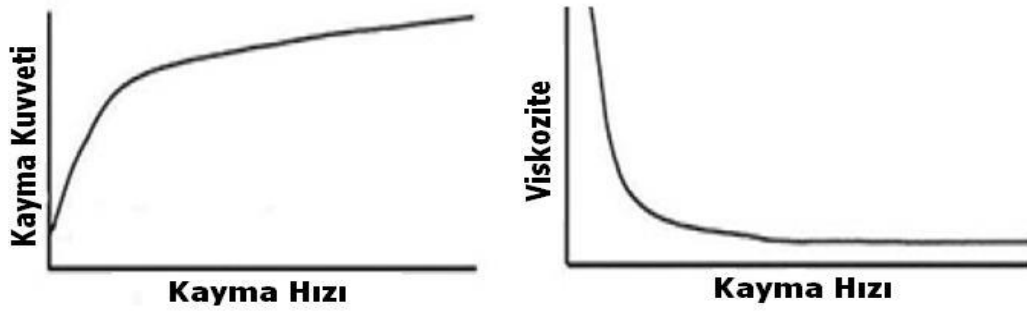
olarak tanımlanır. Uygulanan kuvvet yüksek ancak elde edilen kayma hızı düşük olursa viskozite yüksektir. Sıvılara uygulanan kuvvet sıvıların tabakalar şeklinde birbirlerinin üzerinde hareket etmelerini sağlar. Bu harekete laminar akım adı verilir. Laminar akımı oluşturan bu kuvvet kayma kuvveti (shear stress) olarak adlandırılır. Hareket eden iki sıvı tabakasının arasındaki hız farkı bu tabakalar arasındaki uzaklığa bölüldüğünde elde edilen parametre kayma hızı (shear rate) olarak adlandırılır.

Viskozite ile ilgili bir diğer konu sıvıların doğasıyla ilgilidir. Sıvılar Newtonian ve Non-Newtonian olmak üzere ikiye ayrılır. Newtonian sıvılara uygulanan kayma kuvveti ile kayma hızı arasında doğrusal bir ilişki vardır ve bu durum uygulanan her bir birim kuvvetin sıvıda eşit oranda artan bir kayma hızına neden olduğunu ifade eder. Viskozite Newtonian sıvılarda sıvının harekete geçmesi için gerek duyulan kuvvet ile doğru orantılıdır. Newtonian sıvıların viskozitesi kayma hızından bağımsızdır. Su ve plazma bu tür sıvılardandır (Şekil 2.1). Non-Newtonian sıvılar ise sabit sıcaklık değerinde farklı kayma hızlarında farklı viskozitelere sahip olan sıvılardır (Şekil 2.2). İki tür Non-Newtonian sıvı vardır; kayma hızı arttıkça viskozitesi azalan (shear thinning) ve kayma hızı arttıkça viskozitesi artan (shear thickening).

Yüksek kayma hızları arteriyel sistemdeki koşullara karşılık gelirken düşük kayma hızları venöz sistemlerdeki akışa örnektir (8). Tam kan Non-Newtonian bir sıvıdır. Bunun nedeni şekilli elemanlar ve plazmadan oluşan iki fazlı bir sıvı olması sebebiyle içinde yer alan hücrelerin farklı kayma hızlarında farklı fiziksel tepkiler vermesidir. Bir doku olarak kabul edilen kan heterojen bir doğaya sahip olup tek tip hücrelerden oluşmaz. Kanın içerdiği hücrelerin büyük çoğunluğu eritrositlerden oluştuğu için kanın reolojik özelliklerinin büyük ölçüde eritrositlerden etkilendiği söylenebilir. Ancak damar çaplarının hücre boyutlarında olduğu mikrodolaşımda lökosit ve trombositler de etkin rol oynayabilmektedir (9).



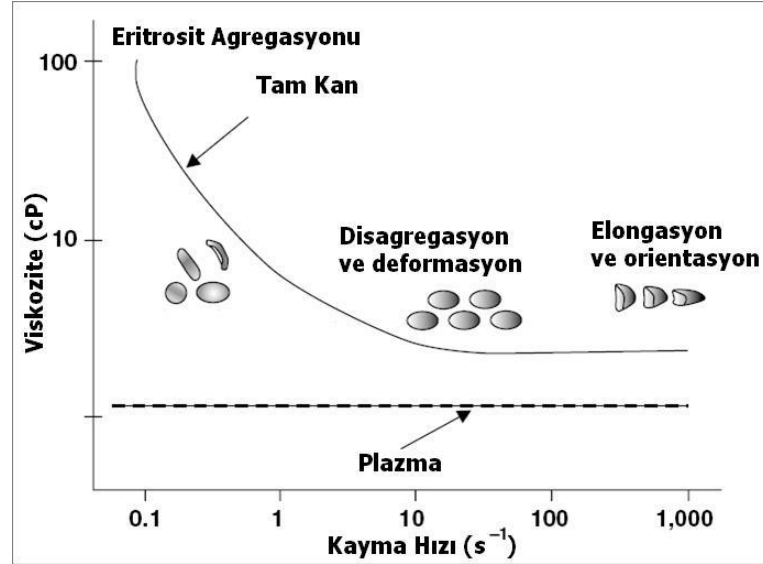
Şekil 2.1. Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi (10).



Şekil 2.2. Kayma incelmesi gösteren türdeki Non-Newtonian sıvılar için kayma kuvvetinin kayma hızı ve viskozite ile ilişkisi (10).

Kan, plazma ve hücrelerden meydana geldiği için, kan viskozitesi hem plazmanın hem de hücrelerin özelliklerinden etkilenir. Gerek *in vivo* gerekse *in vitro* ortamlardaki kan viskozitesinin artan kayma hızlarına tepkileri paralellik gösterir. Bir viskometrede tam kanın viskozitesi incelendiğinde düşük kayma hızlarında viskozitenin düşük olduğu gözlenir, öyle ki eritrositlerin oluşturduğu agregatlar kan viskozitesini artırmaktadır. Kayma hızı arttıkça agregatların dağılması viskoziteyi azaltır. Yüksek kayma hızlarında ise deformabilite özelliği de devreye girmekte ve daha yüksek kayma

hızlarında deformabilitenin kan viskozitesini azaltıcı etkisi daha belirgin hale gelmektedir (11). Şekil 2.3.



Şekil 2.3. Tam kanda kayma hızı ile viskozite ilişkisi (11).

Kan viskozitesini etkileyen 4 ana parametre: plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu, eritrosit deformabilitesi ve hematokrittir. Kan viskozitesi bir viskometre ile ve bir bütün olarak doğrudan ölçülebilir ancak bu ölçüm genel bir sonuç verir. Kan viskozitesini belirleyen bu dört parametrenin ayrı ayrı değerlendirilmesi daha detaylı veriler elde edilmesini sağlar.

2.1.1.1. Plazma Viskozitesi

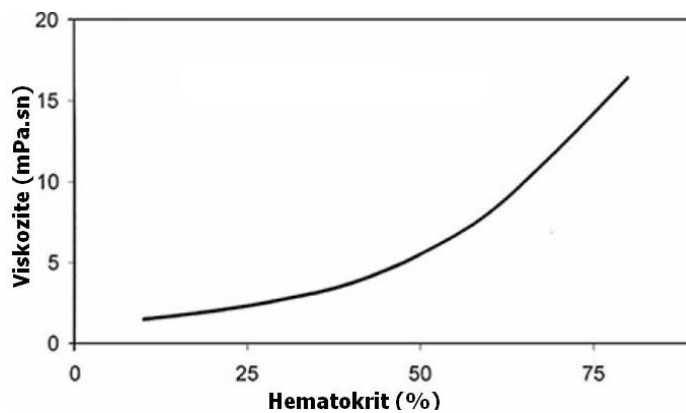
Plazma, uygun bir antikoagülan ile pıhtılaşması engellenmiş kanın santrifüjlendikten sonra yukarıda kalan kısmıdır. Büyük çoğunluğu sudan oluşan plazma, protein, şeker, elektrolit ve lipit içeren bir sıvıdır. İçerdiği maddeler nedeniyle plazmanın 37°C'deki yoğunluğu (1,15-1,35 mPa.sn) aynı sıcaklıktaki suya göre (0,69 mPa.sn) daha fazladır. Albümin, fibrinojen ve globülinler plazma viskozitesinin büyük kısmından sorumludur. Glikoz ve elektrolitlerin diğer değişkenlere görece az etkisi bulunmaktadır. Plazmadaki proteinler için büyük molekül ağırlığı büyük molekül büyüklüğü anlamına

gelmektedir (12). Büyük proteinler plazma viskozitesini daha çok etkiler. Fibrinojen 340,000 Dalton molekül ağırlığı ve asimetrik yapısı ile plazma viskozitesinin önemli belirleyicilerindedir. Çeşitli patolojik durumlarda ve enfeksiyonlarda artan fibrinojen plazma viskozitesinin belirgin olarak artmasına neden olabilmektedir. Plazma viskozitesinin kan viskozitesini belirleyen diğer parametrelere göre en büyük farkı kanın şekilli elemanları olan hücrelerden etkilenmeden doğrudan kan viskozitesine etkide bulunmasıdır. Buna ek olarak plazma viskozitesi yaş, cinsiyet ve anemi gibi faktörlere bağlı değildir. Bunun sonucu olarak tam kan viskozitesini etkileyen bu parametrelerden etkilenmediği için plazma viskozitesi farklı patolojik durumlar arasında ayırım yapmaya izin verir. Plazmanın viskozitesi sıcaklıkla doğru orantılı olarak değişir. Her 1°C'lik azalış plazma viskozitesinin değerinde yaklaşık yüzde 2'lik artışa neden olmaktadır (13). Ancak 27 derecenin altında bu linear artış bozulmaktadır (14). Plazma viskozitesi dönen (rotational) ve kapiller viskometreler ile ölçülmektedir. Belirli bir sıcaklıkta tutulan metal bir haznenin içine konulan bir sıvının hemen üzerinde dönen bir disk sayesinde hareket etmeye zorlanması ve bu sıvının Newton'un hareket yasaları uyarınca bu hareketi durdurmaya yönelik bir direnç oluşturması söz konusu olmaktadır. Bu direncin ölçülmesi plazmanın ne kadar viskoz olduğunun sayısal göstergesi olmaktadır. Her ne kadar plazma Newtonian bir sıvı olduğu için ölçüm hızının viskoziteyi değiştirici bir etkisi ve önemi olmamakla birlikte bu ölçümlerde plazmanın yüzeyinde oluşan yüzey ince tabakasının sonuçları değiştirme ihtimaline engel olmak için genellikle yüksek kayma hızlarında ölçümler alınmaktadır (15).

2.1.1.2. Hematokrit

Hematokrit Yunanca hemato (kan) ve critos (değerlendirme) kelimelerinden oluşmuş bir terim olup kanın içindeki şekilli elemanların hacminin toplam kan hacmine oranı olarak tanımlanmaktadır. Normal aralığı bireyler arasında varyasyon göstermekle birlikte erkeklerde yaklaşık %42, kadınlarda yaklaşık %38 civarlarındadır (16). Yaş, cinsiyet, irtifa, kalıtım ve

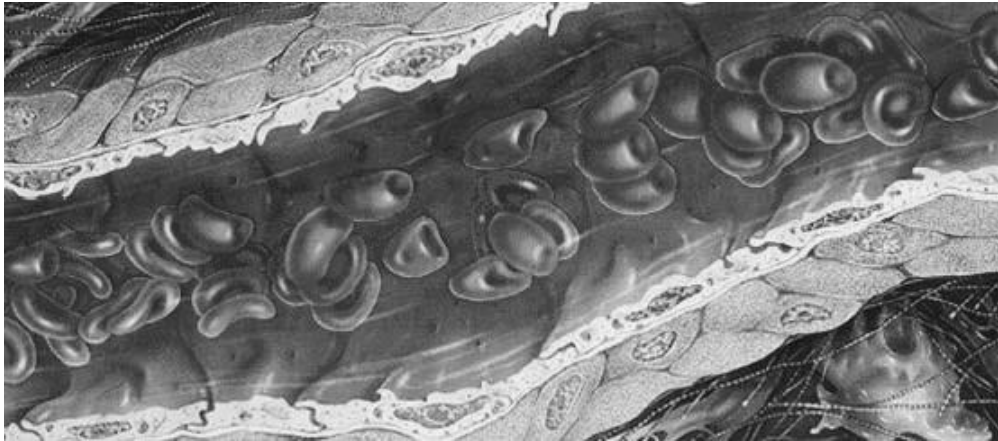
diyet gibi pek çok normal fizyolojik durumlarda ya da anemi gibi patolojik durumlardan etkilenir. Etiyolojisi farklı olsa da tüm anemiler hematokrit değerini düşürürken, irtifa ile tetiklenen fizyolojik polistemi gibi kan hücresi üretimini artıran durumlar hematokrit değerini yükseltir (16). Hematokrit değerinin belirli aralıklarda olması dokulara yeterli dolaşım desteği sağlanabilmesi ve kan viskozitesinin belirli limitler arasında kalması için önemlidir. 1843 yılında Andral tarafından yazılan hematoloji kitabında (17) kandaki kürecikleri fazla olan kişilerde bazı sağlık problemlerinin daha fazla olduğu ifade edilmiştir. O tarihten günümüze pek çok araştırmada kan hücrelerinin sayılarının normalin üzerinde olması ile serebrovasküler hastalıklar (18, 19), miyokard enfarktüsü (20) ve hipertansiyon (21) gibi kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere çeşitli hastalıklar arasında ilişkiler bulunmuştur. Günümüzde bunun temel nedeninin kan viskozitesi artışı olduğu bilinmektedir. Şekil 2.4'te de gösterildiği üzere hematokrit değeri ile kanın viskozitesi arasında %55'ten sonra kuvvetli bir ilişki vardır. Kan akımı sırasında tabakalar arasındaki sürtünmeyi artıracak için hematokrit artışı kan viskozitesi üzerinde bu viskoziteyi belirleyen diğer tüm değişkenlerden daha baskın bir etkiye sahiptir (10). Hematokrit yüzdesinin yaklaşık 40 olduğu durumda kanın viskozitesi suyun viskozitesinden 3 kat daha fazla iken hematokritin %70'e yükseldiği durumda bu değer 10 katına çıkabilmektedir (13).



Şekil 2.4. Hematokrit ve kan viskozitesi arasındaki ilişki (10).

2.1.1.3. Eritrosit Deformabilitesi (Şekil Değiştirme Yeteneği)

Eritrosit deformabilitesi bir eritrositin herhangi bir parçalanma ya da geri dönüşsüz hasara uğramadan akış sırasında şekil değiştirebilmesi olarak tanımlanmaktadır (22). Deformabilite eritrositlerin dalak sinüzoidleri ve kapillerlerden geçişlerine katkısının yanı sıra hematokrit değerinin çok yükseldiği durumlarda dahi kan akışının devamlılığının sağlanmasında önem taşımaktadır (13). Çapı ortalama 8 mikrometre civarında olan eritrositler 3 mikrometreye dek çapları daralan damarlardan geçmek zorunda kalırlar (23). Bu durum çok esnek ve şekil değişikliğinden geri dönüşsüz olarak etkilenmeyen bir yapıyı gerektirmektedir. Sahip oldukları bikonkav disk (diskoid) şeklin getirdiği yüksek yüzey alanı/hacim oranı ve zarlarının yüksek viskoelastisitesi sayesinde söz konusu deformasyon/reformasyonları gerçekleştirebilirler (24, 25). Buna ek olarak memeliler dışında tüm omurgalıların olgun eritrositlerinin çekirdekleri bulunurken memelilerde olgun eritrositte çekirdek ve organellerin olmayışı memeli eritrositlerinin iç viskozitesini azaltarak deformabilitelerini artıran bir unsurdur (26). Bu deformabilite yetenekleriyle eritrositler mikrodolaşımda perfüzyonun sürekliliğinden önemli ölçüde sorumludurlar.



Şekil 2.5. Dolaşımda eritrositlerin bikonkavdan terlik biçimine kadar aldığı farklı şekillerin şematik gösterimi (26).

Dolaşımın hızlı aktığı ve şekil değiştirmeye zorlayan kapiller çapı gibi herhangi bir boyutsal stresin olmadığı durumlarda da eritrositler terliğe benzer şekil alarak ve su içindeki bir partikülden çok bir su damlası gibi davranarak kan viskozitesinin artmamasını sağlarlar (Şekil 2.5). Hematokrit değerinin %90'ın üzerine çıktığında dahi kan akımının devam etmesi eritrosit deformabilitesi ile ilişkilendirilmektedir (13).

Eritrosit deformabilitesinin azaldığı durumlar makro ve mikrodolaşımda kan viskozitesinin artışı ile sonuçlanmaktadır. Çeşitli hastalıklar eritrosit deformabilitesini azaltmaktadır. Bunlar arasında hipertansiyon (27) ve diyabet (28) sayılabilir. Buna ek olarak 2,3 difosfogliserat gibi çeşitli maddeler iç viskoziteyi artırarak (29), çeşitli oksidan moleküller eritrosit zar proteinlerine hasar vererek (30) ve PMN lökositlerin aktivasyonu da benzer şekilde oksidatif stres üzerinden (31) deformabiliteyi azaltabilmektedir. Eritrositlerin çekirdeklerinin olmaması hasarlanan bölgelerinin yenilenmelerini kısıtlamaktadır. Bu nedenle biriken hasarlar ve işlevsel bozukluklar nedeniyle yaklaşık 120 günlük bir zaman diliminde ömürlerinin sonuna gelirler ve dalak tarafından ortadan kaldırılırlar. İçerikleri kısmen tekrar geri dönüştürülebilir. Deformabilitesi önemli ölçüde bozulmuş yaşlı eritrositleri *in vivo* koşullarda dalak büyük ölçüde elimine etse de yukarıda sayılan ve diğer bazı patolojik durumlarda eritrosit deformabilitesinde gözlenebilecek genel azalmalar kan viskozitesini artırmaktadır.

Eritrosit deformabilitesinin trombosit aktivasyonu ile de etkilenebileceği gösterilmiştir. ADP, adrenalin ya da araşidonik asit gibi trombositleri aktive eden maddeler ile tam kanın inkübasyonu sonrasında eritrositlerin deformabilitesinin bir göstergesi olan filtre edilebilirliğinin azaldığı ortaya konulmuştur (32). Diğer yanda deformabilitesi azalmış rijit eritrositlerin yüksek kayma hızlarında ADP salıvererek de trombositleri aktive edebileceği iddia edilmiştir (33).

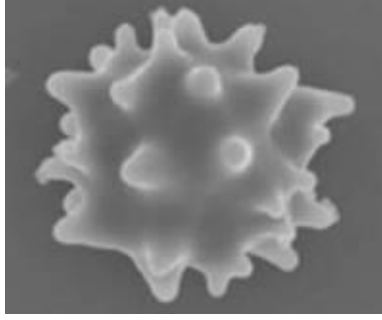
Eritrosit deformabilitesi mikropipet aspirasyonu, lazer difraktometri ya da görünür dalga boyundaki ışık ışınları kullanan ektasitometre, mikropor filtrasyonu, ozmotik hemoliz ve akış sitometrisi (flow cytometry) gibi farklı

tekniklerle ölçülebilir (34, 35). Ancak bu tekniklerin güçlü oluşu kadar zayıf yanları da bulunmaktadır. Filtrasyon tekniklerinin avantajı basit olmalarıdır. Ancak büyük ve yapışkan lökositlerin filtrasyon deliklerini tıkaması ve filtrelerdeki por çaplarının standart olmaması gibi dezavantajları da vardır. Lazer kullanılarak yapılan optik ektasitometrik teknikler güncel deformabilite ölçümlerinde en sık kullanılan yöntemlerdir. Seyreltilmiş bir eritrosit süspansiyonu 37°C'de yaklaşık 30mPa viskoziteye sahip izotonik bir PVP (polivinilprolidon) ortamında hazırlanır. Bu sistemlerde dönen bir cam silindir ve daha içindeki bir cam silindir arasında kalan boşluğa doldurulan PVP'li kan örneği içinden geçirilen lazer ışını karşı tarafta bir algılayıcı üzerine düşürülmektedir. Bu algılayıcı üzerinde oluşan görüntünün bilgisayar programı ile analiz edilmesiyle deformabilitenin bir göstergesi olan elongasyonun miktarı sayısal olarak değerlendirilebilir.

Eritrosit Deformabilitesini Etkileyen Faktörler

Eritrositlerin Yüzey-Hacim Oranı (Hücre Şekli):

Diskoid şeklindeki eritrositlerin yüzey alanları bir kürenin yüzey alanına göre daha geniştir. Yüzey/hacim oranının yüzey alanı yönünde fazla olması bir küreye göre eritrositlerin daha az hemoglobin taşıyabilmeleri anlamına gelmekle birlikte bikonkav diskoid şeklin oluşturduğu geniş yüzey alanı deformabiliteye ihtiyaç duyulduğunda geri dönüşsüz bir hasar olmadan şekil değiştirebilmeleri yönünde büyük avantaj sunmaktadır. Çeşitli durumlarda gözlenen ekinosit ve stomatosit gibi transformasyon geçirmiş morfolojilerin deformabiliteleri daha düşüktür. Bunlara ek olarak eritrosit zarında bulunan lipidlerin dış/iç oranlarının bozulması eritrosit için diskoid şekil morfolojisinin bozulmasına neden olmakta ve bu durum da önemli işlev bozuklukları olarak kendini göstermektedir. Gerek zar yapısındaki oranların bozulması gerekse hemolitik anemilerde gözleendiği gibi zar hasarının oluşması deformabiliteyi azaltabilmektedir.



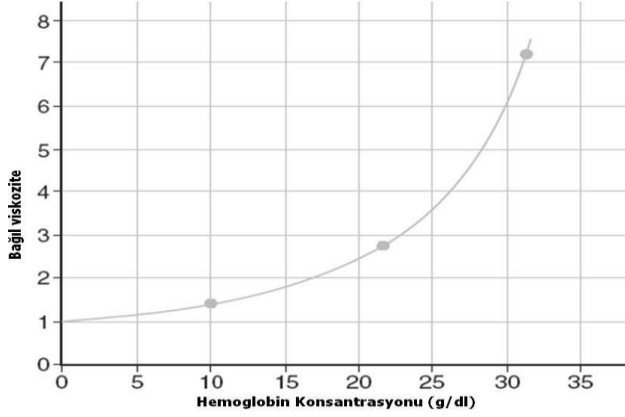
Şekil 2.6. Ekinosit oluşumu.

Eritrositlerin İç Viskozitesi:

Eritrositlerin temel işlevi oksijen ve karbondioksit taşınmasında görev almaktır. Bu işlevi yerine getiren hemoglobin molekülü eritrositlerin iç viskozitesinin de en önemli belirleyicisidir (36). Normal koşullarda hemoglobin hematopoez sırasında hücrede ne kadar paketlenmiş ise hücrenin ömrü boyunca bu miktarda tutulur. Eritrosit içinde yeni bir sentez ya da yıkım sözü konusu olmadığı için bu miktarın değişmesi beklenmez. Bu nedendir ki hemoglobinin eritrosit içindeki yoğunluğu yalnızca hücreye su girişi ya da çıkışı ile değişebilir. Şiddetli dehidratasyon, hücre zarında bulunan Na/K ATPaz veya CaATPaz gibi iyon pompalarının yetersiz çalışmaları nedeniyle hüce içindeki sıvının azalması nedeniyle artan hemoglobin konsantrasyonu eritrosit iç viskozitesine önemli ölçüde etkide bulunabilir. Orak hücreli anemi gibi hemoglobin molekülünün polimerizasyonunun hatalı olduğu ve hücrenin deformabilitesine izin vermediği durumda ise kan viskozitesinde önemli artışlar ve mikrodolaşımda oklüzyonlar ortaya çıkmaktadır. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonunun normal sınırlarda olduğu koşullarda eritrosit iç viskozitesinin deformabiliteye etkisi minimal iken bu iç viskozitenin artışı eritrositlerin deformabilitesini azaltan bir faktördür (Şekil 2.7).

Yaklaşık 5000 deneğin katıldığı ve 16 yıl boyunca sürdürülen Framingham çalışmasında sigara alışkanlığı ve hipertansiyonun yanı sıra hemoglobin yüksekliğinin de bir risk faktörü olabileceği önerilmiştir (21). Bu

bulgu yüksek hemoglobinin eritrosit, dolayısıyla kan viskozitesini artırıcı etkisi ile ilişkilendirilebilir.

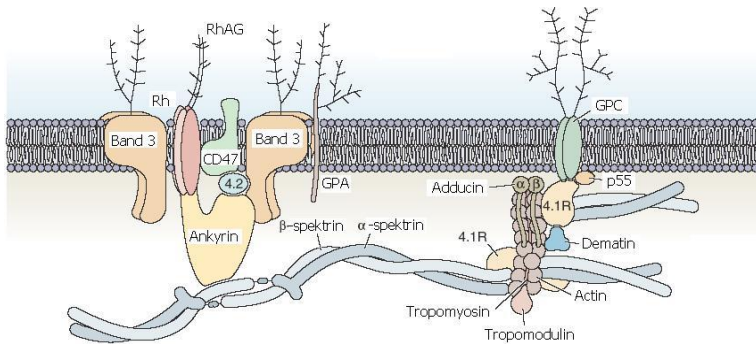


Şekil 2.7. Eritrosit hemoglobin içeriğinin bağıl viskoziteye etkisi (36)

Eritrosit Membranının Viskoelastisitesi:

Eritrosit zarı, eritrosit hacminin binde birinden daha az ve ağırlığının da yaklaşık yüzde birini teşkil etmesine karşın eritrositlerin hayati pek çok işlevinden ve bunun yanı sıra deformabilite yeteneğinden de önemli ölçüde sorumludur (23). Eritrosit zarında oluşan hasarlar işlevlerinde bozulmalara neden olmaktadır.

Eritrosit zarı lipid (%35,1 ağırlık/ağırlık), protein (%39,6), karbonhidrat (%5,8) ve su (%19,5) içeren kompleks bir yapıdır (37).



Şekil 2.8. Eritrosit zar iskeleti ve görevli proteinler (36).

Eritrosit zarı yaklaşık 340 farklı protein içerir ve ağırlık olarak proteinler zarın %39,5'ini oluşturur (23, 38). Bu proteinlerin büyük kısmını spektrin oluşturmaktadır (Şekil 2.8).

Eritrosit zarındaki proteinler integral ve periferal olarak iki kısma ayrılabilir. Glikoforin ve Band 3 proteinleri zarın içine gömülü halde olan integral proteinlerken spektrin, aktin ve protein 4.1 gibi zarın dış ya da iç kısmında bulunan proteinler periferal proteinler olarak adlandırılırlar (39). Eritrosit zarının bütünlüğünü sağlayan spektrin gibi protein moleküllerinin hasarlanması durumunda eritrosit deformabilitesinde azalma gözlenir. Bu proteinler zardaki lipidlerle sıkı ya da zayıf ilişki içinde bulunabilirler.

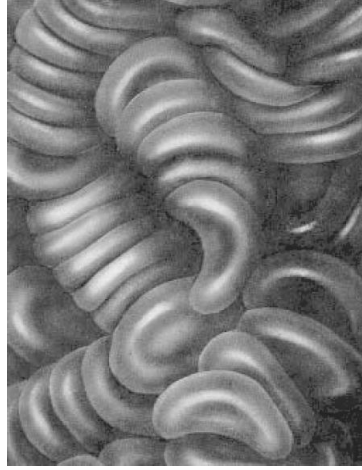
2.1.1.4. Eritrosit Agregasyonu

Eritrosit zarının ekstraselüler sıvıya bakan tarafındaki karbonhidratlar, içerdikleri sialik asit nedeniyle hücre yüzeyine negatif bir yük kazandırır (40). Partiküllerin birbirlerine yaklaşmalarına neden olan Van der Waals çekim kuvvetleri (elektrodinamik) nedeniyle eritrositlerin birbirlerine ve endotel hücreleri gibi diğer hücrelere yapışmasının önündeki en önemli engellerin başında sialik asidin oluşturduğu bu elektrostatik negatif yük gelmektedir. Glikokaliks katmanına negatif yük kazandıran sialik asidin uzaklaştırıldığı durumlarda bu yükün azaldığı ve eritrositlerin agregasyon eğilimlerinin arttığı tespit edilmiştir (41, 42). Sialik asidin uzaklaştırıcı etkisine karşın eritrositler belirli koşullarda bir araya gelmekte yani agregate olmaktadır. Geri dönüşsüz bir süreç olan çökmeden (aglutinasyon) tamamen farklı olan agregasyon geri dönüşlü fizyolojik bir olaydır. Normal dolaşımında oluşan kayma kuvvetleri agregatları dağıtarak ve eritrositleri elipsoid biçimde deforme ederek kan viskozitesini azaltmaya yetecek güçtedir (43). Düşük kayma hızlarında ise eritrositlerin daha az deforme oldukları, önce tek boyutlu "rulo oluşumu" şeklinde biraraya geldikleri ve sonrasında da kümelenip üç boyutlu agregatlar oluşturdukları görülebilir (Şekil 2.9). Fibrinojen başta olmak üzere yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinleri; immünglobulinler, inflamasyon durumlarında artan akut faz proteinlerinden α -2 makroglobulin ve CRP (C-

reaktif protein) eritrosit agregasyonunu artırır (35). Ancak akım hızının yükseldiği durumlarda agregasyona yönelik etki azalacağı için fibrinojenin ve agregasyon eğilimini artıran diğer proteinlerin etkisi de azalır (8).

Ven sisteminde varolan düşük kayma hızları agregasyonun bu damarlarda daha fazla gözlenebilmesine neden olmaktadır. Patolojik nedenlerle agregasyonun artması özellikle düşük kan akımı hızlarının olduğu damarlarda kan akışkanlığını azaltan bir faktördür. Bu durumlar arasında hipertansiyon (44), hiperlipoproteinemi (45) ve sepsis (35) sayılabilir. Eritrosit agregasyonundaki bu artışlar fibrinojenin ve kolestrol taşınmasından sorumlu olan farklı lipid moleküllerinin artmasına bağlanmıştır (46). Bunun yanı sıra hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir kalsiyum antagonisti olan nilvadipin serum albümin ve plazma fibrinojen seviyelerini önemli ölçüde değiştirmeden, artmış olan eritrosit agregasyonunu normal düzeye yaklaştırmıştır. Bu durum eritrosit agregasyonunun sadece fibrinojen ve lipoproteinler ile ilişkili olmadığını ve farklı mekanizmaların da sürece dahil olduğunu ortaya koymaktadır (47). Yaşla birlikte azalan eritrosit sialik asit içeriği de agregasyon eğiliminin artmasına katkıda bulunmaktadır (48). Bunlara ek olarak polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonları (49) ve diabetin eritrosit agregasyonunu artırdığı bilinmektedir (28). Orak hücreli aneminin neden olduğu şekil bozukluğu ya da oksidatif stres nedeniyle membran proteinlerinin çapraz bağlanması gibi deformabiliteyi azaltan ve eritrositlerin rulo formasyonu şeklinde biraraya gelmelerini zorlaştıran durumlar ise eritrosit agregasyonunu azaltmaktadır (50). Eldeki veriler bir arada değerlendirildiğinde eritrosit agregasyonunun hematokrit değeri, eritrositlerin morfolojik ve membran özellikleri gibi eritrositler ile ilgili özelliklerinin yanı sıra eritrositlerin dışında gerçekleşen plazma protein değişimleri, pH ve sıcaklık gibi faktörlerden etkilendikleri görülebilir. Eritrosit agregasyonu filtrasyon ya da sedimentasyon hızını ölçerek de değerlendirilebildiği gibi günümüzde daha çok tercih edilen teknikler geri saçılım ilkesi ile ölçülmesine dayanır. Belirli bir süre agregatların dağılması için bir kayma kuvveti uygulanır. Bu kuvvetin ani olarak ortadan kaldırılmasından sonra geri yansıyan ışık miktarı ya da ışık

geçirgenliği kaydedilir. Bu işlemler için lazer ışınları kullanılmaktadır. Kan çok yoğun ve ışığı geçirmeyen bir süspansiyon olduğu için gönderilen lazer ışını kan tarafından soğurulmakta ve bir miktarı da geri saçılmaktadır. Agregatların parçalanması durumunda geri saçılan ışık miktarı değiştiiği için sensörler bu geri saçılan ışınları sayısal olarak algılamaktadır.



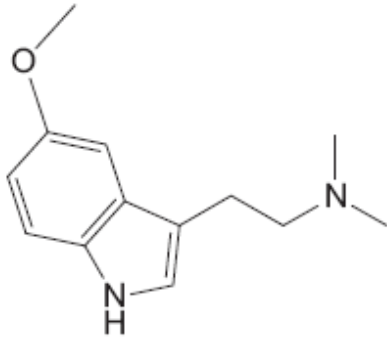
Şekil 2.9. Rulo formasyonundaki eritrosit agregatları (26).

2.2. Serotonin, depresyon, serotonin geri emilim blokörleri ve hemoreoloji

2.2.1. Serotonin

Serotonin ile ilgili ilk detaylı bilimsel çalışmalar 1940'larda Page, Green ve Rapport tarafından yapılmıştır. Bu çalışmalar sırasında serumda bulunan bir molekülün vasküler yapıların kasılmasına neden olduğu gözlenmiş ve bu monoamine "serumda bulunan ve vasküler yapıların kasılmasını sağlayan" anlamına gelen serotonin adı verilmiştir (51). Daha sonraki yıllarda kimyasal sınıflandırma kurallarına göre serotonine 5-hidroksitriptamin (5-HT) adı verilmiştir.

Serotonin canlı türlerinin çoğunda ve insan vücudunun pek çok dokusunda (sindirim sistemi, akciğerler, böbrekler, testisler, sinir dokusu, trombositler) yaygın olarak görülen ve organizmanın dış çevre ile homeostazında düzenleyici görev yapan önemli bir moleküldür (52). Kardiyovasküler sistemde damarların kasılması, trombositlerin aktive edilmesi gibi pek çok işleve sahiptir.



Şekil 2.10. Serotoninin kimyasal yapısı

Serotonin triptofan aminoasidinden triptofan hidroksilaz ve aromatik aminoasid dekarboksilaz enzimleriyle sentezlenir. Dolaşıma gastrointestinal sistemdeki hücrelerden saliverilir (53). Monoamin oksidaz ile H₂O₂ ve 5-hidroksiindol asetik aside metabolize edilir ve bu işlem dokuya oksidatif bir yük getirir (54). Pulmoner yataktaki endotel hücreleri ve karaciğer bu metabolize işleminin en yoğun olduğu yerlerdir (55). Tek bir geçişte dahi serotoninin %50'sinin pulmoner yatak endotel hücreleri tarafından metabolize edildiği sıçanlarda karbon ¹⁴ izotopu ile işaretlenmiş serotoninle gösterilmiştir (56). Metabolize işleminden kaçabilen serotonin dolaşımda trombositler tarafından dens granüllerinin içinde depolanır (57). Plazma serotonin seviyesinin düşük olmasının ve toplam kan serotoninin %1'inden azını içermesinin nedeni bu depolanma ve serbest olanların da metabolize edilmesidir (58). Trombositlerin *ex vivo* ortamda yüksek "shear stres"e maruz bırakılmaları sonrasında salıverdikleri serotoninin diğer trombositler

tarafından da hızlıca geri depolandıkları gözlenmiştir (59). Tüm bu bulgular, trombositlerin serotoninin dolaşımında serbest halde bulunması koşulundaki vasküler etkilere sebebiyet vermeden gerektiğinde kullanılmak üzere dolaşım sistemi içinde depolanmış halde tutulması görevini de üstlendiklerini ortaya koymaktadır. Trombositler de nöronlar gibi ektoderm kökenli olduklarından aynı gen tarafından kodlanan yüksek afiniteli serotonin taşıyıcısını (SERT) üzerlerinde taşırlar (60). Nöronlar gibi onların da SERT taşıyıcılarının SSRI'lar tarafından bloke edilebildiği ve bunun sonucunda plazmadaki serotonin miktarının yükseldiği gösterilmiştir (56). Trombositler üzerindeki serotonin reseptörlerinin büyük bir kısmı 5-HT_{2A}'dır. Ketanserin ile antagonize edilen bu reseptörün agonistleri α -metil-5-HT ve BW723C86'dır. Trombositler üzerinde çok az miktarda da 5-HT₁ reseptörleri bulunmaktadır. Sumatriptan ve zolmitriptan gibi 5-HT_{1B/D} reseptör agonistleri ile *ex vivo* ortamda trombositlerin agregasyon eğilimlerini artırmadığı gözlenen bu reseptörlerin işlevleri ile ilgili fazla bilgi bulunmamaktadır (61). Ortiz ve Artigas'ın çalışmasında tek doz (10 mg/kg) i.p. SSRI (fluvoksamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin) ilaçlarının genç ve herhangi bir depresyon modeli oluşturulmamış sağlıklı erkek sıçanlarda plazma serotonin düzeyini belirgin olarak yükselttiği gözlenmiştir. Bu ilaçlar arasında en yüksek etki fluvoksaminde (%776 artış) gözlenmiştir. Fluoksetin (%520 artış), paroksetin (%358 artış) ve sertralin (%335 artış) plazma serotonin düzeyini belirgin olarak artırmıştır. Bu çalışma kapsamında uygulanan trisiklik antidepresan clomipramin ise plazma serotonin düzeyini SSRI'lardan daha az yükseltmiştir (%226 artış). Yine aynı çalışmada tek doz olarak uygulanan 10 mg/kg clomipramin'in plazma serotonin düzeyini yarım saat içinde maksimum düzeye çıkardığı ve yaklaşık dört saat içinde başlangıç seviyelerine döndürdüğü bulunmuştur. Fluoksetinin farklı dozlarının subkütan yerleştirilen bir mini pompa ya da i.p. uygulaması ile kronik olarak verilmesinin sonucunda ise plazma serotonin düzeyinin değişmediği ancak tam kan serotoninin azaldığı gözlenmiştir. Söz konusu azalma beklendiği üzere trombositlerdeki serotonin içeriğinin azalmasından kaynaklanmaktadır. Kronik uygulamada

plazma serotonin içeriği akut SSRI uygulamasındaki kadar yükselmemektedir. Bunun nedeni olarak da enterokromafin hücrelerden sentezin ve salıvermenin azalması veya diğer adaptif mekanizmaların sorumlu olabileceği önerilmektedir (56).

İnsan gönüllülerle yapılan ve iki hafta kronik SSRI uygulaması içeren çalışmalarda paroksetin ve fluoksetin'in de kronik dönemde trombosit serotonin içeriğini yaklaşık %70 ila 80 arasında düşürdüğü gözlenmiştir (62, 63). Paroksetin kullanımının trombosit serotonin içeriğini 24 saat sonra %16, 18 gün sonra ise %93 düşürdüğü gösterilmiştir (64). Plazma serotonin içeriği ise 24 saat sonrasında %36 yükselmiş olarak bulunmuştur.

2.2.2. Depresyon

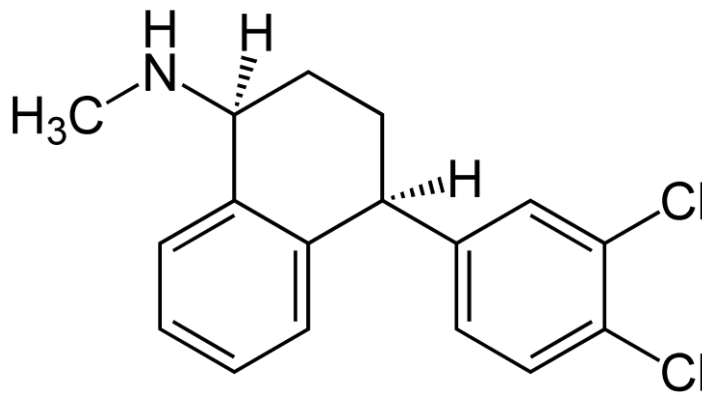
Depresyon yaygın görülen önemli bir mental hastalıktır. Türkçe "ruhsal çöküntü" olarak tanımlanabilen depresyon, fiziksel ve sosyoekonomik bozukluklara neden olmaktadır (65). Hatta artrit, astım ve diabet gibi önemli kronik hastalıklarla karşılaştırıldığında sağlık durumunda daha büyük bir azalma ile ilişkilendirilebilmektedir (66). Depresyonun toplumun genelindeki sıklığı %3-5 olup, bu rakam bazı çalışmalarda %10'a kadar çıkmaktadır. Hayat boyu risk, erkekler için %12, kadınlar için %10-26 olarak saptanmıştır (67). Hastalığın doğasının heterojen olduğu ve genetikten beslenmedeki mikrobesein öğelerinin eksikliğine (68) kadar farklı mekanizmalar önerilmekle birlikte hastalığın patofizyolojisi temelde monoamin hipotezine dayandırılmaktadır. Bu hipoteze göre söz konusu bozukluğun nedeni, katekolaminlerin ve özellikle de serotoninin merkezi sinir sistemindeki seviyelerinin düşük olmasıdır. Tekrarlayan kronik stresin depresyonun gelişmesinde ve ortaya çıkmasında önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (69). Sağlıklı kişilere kıyasla, kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olgularında depresyona daha sık rastlanır. Koroner kalp hastalarında depresyon sıklığı %24-42'dir. Genelde psikolojik stres, özellikle de depresyon, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlar (70, 71). Dahası, depresyon bu hastalıkların seyrini ve

prognozunu önemli derecede olumsuz etkiler. Bu nedenlerle depresyon kardiyak hastalıklar için önemli bir risk faktörüdür (72).

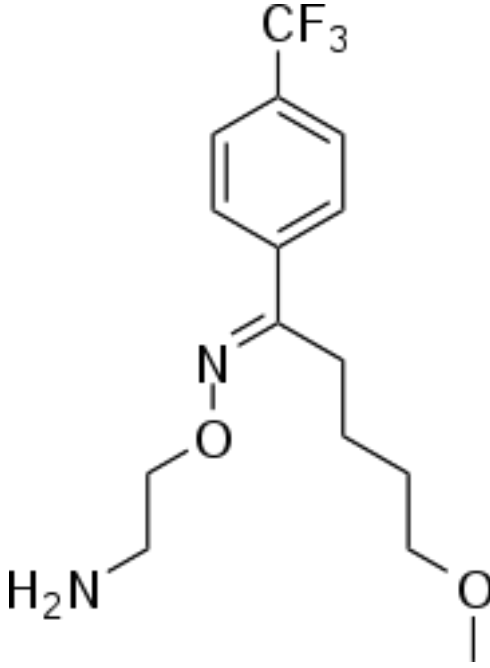
2.2.3. Serotonin Geri Emilim Blokörleri (SSRI) ve Kardiyovasküler Etkileri

Serotonin ile ilişkili ilaçlar başta depresyon olmak üzere, Raynaud sendromundan migren tedavisine dek pek çok hastalıkta agonist ya da antagonist olarak kullanılmaktadır (73, 74). Ancak serotoninin kuvvetli kardiyovasküler etkileri ya da serotoninin kan beyin bariyerini geçememesi bu hastalıklarda doğrudan kullanımlarında sınırlamalar getirmektedir. Antidepresanlar depresyon ve kaygı bozukluklarının tıbbi tedavisinde tercih edilen ilaçlardır (75). Kullanımlarındaki temel mantık serotonin geri emilimini bloke ederek sinaptik aralıkta serotoninin artışını sağlamak veya presinaptik nörona geri emilimlerinden sonra yıkımlarını azaltmak şeklindedir. Trisiklik antidepresanlar ve selektif serotonin geri emilim blokörleri (SSRI) sinaptik aralıkta artışı geri emilimi bloke ederek sağlarken monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri yıkımı önleyerek bunu sağlarlar. Günümüzde ise SSRI'lar depresyon tedavisinde MAO inhibitörleri ya da trisiklik antidepresanlar gibi önceki nesil ilaçlara göre öncelikli olarak kullanılmaktadır. Bunun nedeni SSRI'ların önceki nesil antidepresanlara kıyasla yan etkilerinin daha az olmasıdır (76). MAO inhibitörleri ve trisiklik antidepresanlar, serotoninin yanı sıra dopamin ve noradrenalin gibi diğer monoaminlerin miktarını artırdıkları için kardiyovasküler ve diğer otonom sinir sistemi ile ilgili düzensizliklere neden olabilmektedirler (77). SSRI'ların monoamin oksidaz inhibitörleri ile birlikte kullanımı sonrası serotonerjik sendrom gözlenebilmekte ancak tek başına SSRI kullanımında önemli bir yan etkiye rastlanmamaktadır (78). Bireysel farmakogenomik polimorfizmler nedeniyle terapötik cevaplarda bireysel farklılıklar da görülebilmektedir (79, 80). SSRI'lar depresyon tedavisindeki klinik başarılarının yanı sıra kronik dönemde trombositlerdeki ve tam kandaki serotonin seviyesini de düşürürler. Serotonin trombositlerdeki dens granüllerin içeriğindeki molekül olmasının yanı sıra trombositleri aktive

eden adrenalin, ADP ve kollajen gibi agonsitler kadar etkili olmamakla birlikte onların etkilerini potansiyalize eder (81, 82). Buna ek olarak serotonin diğ er agonistlerle birlikte trombositlerin aktivasyonu sonrasında daha çok serotonin saliverilmesine neden olduğu için kendi etkisini de amplifiye eder (83). SSRI'ların trombosit serotonin içeriğini düşürmesi onların depresyon durumunda güçlenmiş sempatoadrenal sistemin dolaşımdaki katekolaminleri fazlaştırmaya artan etkinliklerini düşürdüğü için SSRI'ların miyokard enfarktüsüne karşı koruyucu özellik göstermekte olduğu önerilmektedir (84). Depresyon hastalarında daha etkin hale gelen sempatoadrenal sistem aktivitesiyle birlikte gözlenen artan katekolamin varlığı da trombosit aktivitesinde artış olarak sonuçlanmaktadır. SSRI'lar trombosit serotonin içeriğini azaltarak bu artmış sempatoadrenal-katekolamin aksının son noktası olan artmış trombosit aktivasyonunu bloke etmektedir (85). Kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde depresyon gelişme ihtimalinin yüksek olması ve SSRI'ların trombosit inhibitörü gibi davranması, her iskemik kalp hastasına SSRI verilmesi yönünde bir düşünce doğurmuştur (86). SSRI kullanımı ile kardiyovasküler hastalıkların mortalite ve morbiditesi arasındaki ilişkiyi inceleyen 5 çalışma SSRI'ların morbidite ve mortaliteyi azalttığını, 2 çalışma arttırdığını, 6 çalışma ise herhangi bir etki gözlenmediğini ortaya koymuştur (87-90). Sık kullanılan iki SSRI'nın kimyasal yapıları Şekil 2.11 ve 2.12'de verilmiştir.



Şekil 2.11. Sertralinin kimyasal yapısı



Şekil 2.12. Fluvoksaminin kimyasal yapısı

2.2.4. Serotonin, SSRI ve Hemoreoloji

Pekçok SSRI akut dönemde (30 dakika) plazma serotonin seviyesini artırır. Fluoksetinin (SSRI) kronik dönemde trombositlerdeki granüllerin serotonin içeriğini ve tam kan serotoninini azalttığı ancak plazma serotonin seviyesini değiştirmedeği bildirilmiştir (56).

Aslında bir alfa 1 adrenerjik antagonist olan ama aynı zamanda 5-HT₂-serotonerjik reseptör blokörü olan ketanserin (91) eritrositlerin deformabilitesini ve kanın filtre edilebilirliğini artırdığı bildirilmiştir (92). Ketanserin her ne kadar hipertansiyon ve intermitan klodikasyonda tam kan viskozitesini ve filtre edilebilirliğini iyileştiriyor gözükmeyle birlikte (93-97) ketanserin etkisini daha çok beyaz kan hücrelerinin ve trombositlerin kanın filtre edilmesini zorlaştıran tıkaçıcı özelliklerini azaltarak gösterdiği tahmin edilmektedir. Serotonin antagonisti natridofuryl varlığında tam kanın filtrasyon basıncının azaldığı bulunmuş ancak bu durum trombositlerin ortamdaki uzaklaşmasında gözlenmediğini tespit edilmiştir. Yine daha önceki çalışmalarda olduğu gibi söz konusu agregasyon artışı eritrositlerin doğrudan

etkilenmesi ile değil ortamdaki trombositlerin ve lökositlerin aktivitesi ile olduğu gözlemi destekler niteliktedir. Lökositler eritrositlere göre sayıca 500 ila 1000 kat daha az olmalarına karşın sitoplazmalarının yaklaşık 1000 kat daha viskoz olmaları nedeniyle kan filtre edilebilirliği ile ilgili çalışmalarda belirgin fark oluşturabilmektedirler (92). Çok az sayıda oldukları durumlarda dahi lökositlerin filtre edilebilirliğe önemli etkilerinin olabileceği gösterilmiştir. Bir diğer çalışmanın bulgularına göre ketanserin hemoglobin, hematokrit ve lökositlerin sayısında hafif düzeyde azalmaya neden olmaktadır. Bunlar da küçük düzeyde bir hemodilüsyona neden olarak mikrodolaşımla ilişkili olarak gözlenen iyileşmelere katkıda bulunabilir (98). Ketanserin eritrosit filtre edilebilirliğine etkisini inceleyen bir başka çalışmada ketanserin kullanımının filtre edilebilirliğe ya da tam kan viskozitesine belirgin herhangi bir etkisinin olmadığı bulunmuştur (99). De Cree'nin bulgularına göre oubain, eritrositlerin sodyum içeriğini artırmakta ve filtre edilebilirliğini azaltmaktadır. Antihipertansif olarak kullanılan ketanserin ise eritrositlerin sodyum içeriğini azaltmakta ve filtre edilebilirliğini artırmaktadır (95). Sodyumun belirgin ozmotik etkisi ve dolayısıyla yüzey geometrisine neden olacağı değişiklik düşünüldüğünde serotoninergik bulguların serotonin ya da antagonistinin etkisinden çok eritrosit zarındaki iyon akışlarının değişmesi gibi farklı mekanizmalar üzerinden olabileceğini düşündürmektedir. Serotoninin endotel hücreler ve trombositlerin içine Ca^{2+} girişini hızlandırdığını, benzer bir durumun eritrositler için de geçerli olabileceğini ve eritrositlerin bu iyonun girişinden sonra daha rijit olabileceği önerilmektedir (100). Mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da kalsiyumun kalmodülin ile spektrin-aktin ve band 4.1 aracılı bir mekanizmayla bu membran rijiditesine sebep olmuş olabileceği düşünülmektedir (101-103). Ancak eritrositlerin üzerinde serotonin reseptörü olmayışı nedeniyle serotoninin eritrosit içine kalsiyum girişiyle ilgili iddianın mekanizması aydınlatılamamıştır. Spontan hipertansif köpeklerin ketanserinle antihipertansif tedavisi yapılmış olan bir başka çalışmada eritrosit deformabilitesi ve eritrosit viskozitesinde filtre edilebilirlikte önemli bir fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada da gözlenen hematokrit

azalmasına neden olan plazma hacmi artışının tam kan viskozitesinin düşüşünde ana sebep olduğuna karar verilmiştir. Bu bulgular karşılaştırıldığında serotoninin antagonistlerinin kan viskozitesini belirleyen ana parametrelerden hematokriti azalttığı ve diğer bir ana parametre olan eritrosit deformabilitesini hemoglobin içeriğini azaltarak iyileştirdiği ve bu sayede kan viskozitesini azaltıcı bir etki gösterebileceği söylenebilir. Diğer taraftan eritrositlerin üzerinde serotonin reseptörleri olmadığı için doğrudan etkilenmeleri ve reseptör aracılı bir etkinin gözlenmesi beklenmemektedir (104). Çalışmalarda gözlenen etkilerin büyük çoğunluğunun serotonin varlığında aktive olan lökosit ve trombositlerin filtre edilebilirliği azaltmasından kaynaklandığı iddia edilebilir. Serotonin ve hemoreoloji konusunda yukarıda sıralanan ve 1983-87 yılları arasında yapılmış bazı öncül çalışmaların aksine SSRI'ların doğrudan ya da plazma serotonin seviyesinde neden olduğu değişiklikler dolayısıyla kan viskozitesini etkileyen parametrelerin ilişkisini bildiren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

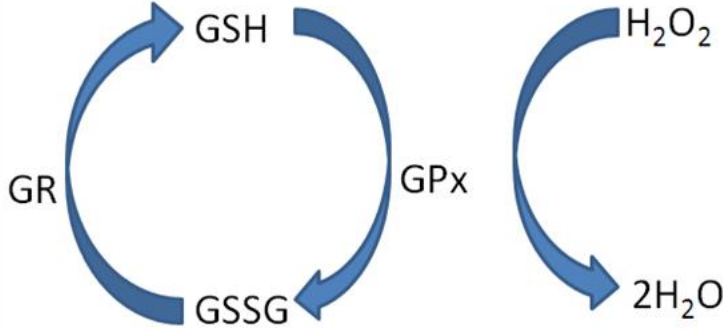
2.2.5. Oksidatif stres, antioksidan mekanizmalar ve hemoreolojik etkileri

Terim olarak serbest radikal, atom yörüngelerinde eşlenmemiş elektron bulunduran molekülleri ifade etmektedir (105). Reaktif oksijen türleri (ROS) olarak adlandırılan geniş aile hidroksil radikali (OH^*), süperoksit radikali ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peroksil radikali (ROO^*), nitrik oksit (NO^*) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi molekülleri içerir (106). Serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres pek çok hastalığın etiolojisiyle ilişkilendirilmiş ve son yıllarda üzerinde çokça araştırma yapılmış olan bir konudur. Son yıllarda yapılmış çalışmalar obesite (107) ve Alzheimer (108) gibi geniş bir hastalık yelpazesinin oksidatif stresle ilişkisinin olduğunu ortaya koymuştur. Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin bozulması ve oksidanların biyolojik sistemlere bir stres faktörü haline gelmesidir. Hücre içi haberci olarak öneme sahip oksidanlar belirli bir düzeyi aştıklarında fizyolojik

görevlerinin dışına çıkıp bir yıkıcı unsur haline gelmektedirler (109). Oksidatif stres durumunda hücreler enzimatik ya da enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemleri ile bu strese karşı koyarlar. Belirli bir seviyenin üzerindeki oksidatif stres, lipidler, proteinler ve DNA üzerinde hasar verici etkiler gösterir (110). Eritrosit zarı lipidler ve proteinler açısından zengin bir içeriğe sahiptir. Oksidanlar zardaki doymamış lipid molekülleri değişime uğratarak ya da zar yapısının bütünlüğünü sağlayan protein iskeleti karbonilleyerek hasar verirler (111). Bu nedenle malondialdehid (MDA) gibi lipid peroksidasyonu ürünleri ve protein karbonil ölçümü oksidanların bu sistemlere verdiği hasarı belirlemek için en sık tercih edilen metotlar arasında gelmektedir. Oksidatif strese maruz kalan eritrositlerin zar proteinlerinin (band 3 ve spektrin) deformabilite özelliklerini bozacak şekilde kendi aralarında ya da hemoglobin gibi diğer yapısal olmayan proteinlerle yeni formasyonlar oluşturduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak membran yüzey özelliklerini ve iyon geçişlerini bozdukları bulunmuştur (112, 113). Oksidatif stresin eritrosit zarı dışında olduğu durumlarda ise eritrosit agregasyonunun da bozulduğu gösterilmiştir (114).

Oksidatif strese karşı vücudun antioksidan mekanizmaları, enzimatik ve non-enzimatik olarak sınıflandırılır. Non-enzimatik olanlar glutatyon (GSH), vitaminler (C ve E), üre, glukoz ve bilüribin gibi molekülleri içermektedir (115). Enzimatik olanlar ise süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (KAT), glutatyon redüktaz (GR), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon S-transferazdır (GST). Her ne kadar enzimatik ve non-enzimatik antioksidanlar farklı mekanizmalara sahip olsalar da birlikte total antioksidan statüsünü (TAS) oluştururlar (116). Tiyol grubu içeren ve radikal süpürücü bir özelliğe sahip olan glutatyon, hücrelerin oksidan stresle başa çıkmakta kullandığı en önemli moleküllerin başında gelmektedir. Glutatyon hücrelere zarar verme ihtimali olan bir oksidanı indirgemekte ve böylece kendisi yükseltgenerek GSSG haline dönüşmektedir. Glutatyonun bu yükseltgenme ve indirgenme reaksiyonlarında enzimatik antioksidan moleküller işlev görmektedirler. GSH'ın GSSG'ye yükseltgenmesi sırasında GPx enzimi kullanılmaktadır.

Glutasyonun tekrar geri dönüşümünü sağlamak GR enzimi ile mümkün olmakta ve böylece bu antioksidan savunma molekülü tekrar yerine konulmaktadır (117). Glutasyonun yükseltgenmesi ve indirgenmesiyle görevli enzimler şekil 2.13'te gösterilmiştir.



Şekil 2.13. Glutasyonun yükseltgenmesi ve indirgenmesinde görevli enzimler.

Antioksidan savunma sisteminde işlev gören diğer enzimler SOD, KAT ve GST'dir. SOD, çok hızlı olarak katalizlenen ve sonucunda bir süperoksidin hidrojen perokside dönüşmesini sağlayan reaksiyonlara katalizörlük yapan enzimdir (118). Hidrojen peroksit dokularda kendi başına bir hasar oluşturmamakla birlikte bir demir molekülü ile karşılaştığında Fenton reaksiyonu ile çok reaktif bir ROS olan hidroksil radikalini üretebilir (119). Buna ek olarak hidrojen peroksidin de artması hücredeki toplam ROS içeriğinin artmasının bir göstergesidir. KAT ise hidrojen peroksidi suya çevirerek hücreleri bu oksidandan koruyan önemli bir enzimdir (118). Yukarıda sayılan antioksidan savunma enzimlerinden farklı olarak GST alkilleyici bileşikleri ve mutasyon oluşturabilecek diğer maddeleri glutatyona ekleyerek zararsız hale getirmekle görevlidir.

2.2.6. Depresyon ve oksidatif stres

Oksidatif yük oluşturarak, antioksidan savunma sisteminin koruyucu etkisini aşarak hücrel hasarlara ve pek çok hastalığın gelişmesinde rol oynadığı bilinen stres (120) gibi sonrasında gelişen major depresyonun da ROS ve MDA, eritrosit GPx ve SOD ile plazma GR ve MDA seviyelerini artırdığı gösterilmiştir (121). Buna ek olarak depresyon durumunda immün hücrelerin, özellikle de polimorfonükleer (PMN) lökositlerin artışı ile sonuçlanan bir immün yanıtın ortaya çıktığı ve bunun da oksidatif düzeyi artırdığı tespit edilmiştir (122). Subkronik SSRI kullanımının ise bağışıklık hücreleri üzerinde baskılayıcı etkiye sahip oldukları bilinmektedir. SSRI uygulamasından sonra NK hücre sayılarının kontrol grubu seviyelerine döndüğü gösterilmiştir (123). Fluoksetin gibi bazı SSRI'ların kısıtlama stresi ile oluşturulmuş sıçan depresyon modelinde antioksidan etki gösterdiği ortaya konulmuştur (124).

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. *Ex Vivo* Deneyler için Deney Grubu ve Uygulanan Yöntemler

Çalışmaya 20-38 yaş aralığında, sağlıklı, erişkin, sigara ya da benzeri bir alışkanlığı olmayan, hipertansiyon veya diyabet gibi metabolik bir hastalığı bulunmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan toplam 10 adet sağlıklı erkek dahil edildi. Çalışmadan önce deneyler hakkında bilgi verildi ve yazılı onam formu imzalatıldı. İnsan deneyleri H.Ü.T.F. Klinik Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun izni ile gerçekleştirildi.

10 gönüllüden sabah aç karnına ve oturur pozisyonda, ante kübital veninden heparinli tüplere alınan 30 ml kan örneği 4 farklı tüpe ayrıldı. Fosfat tamponlu serum fizyolojik (PBS -phosphate buffer saline) içinde çözülmüş haldeki 3 farklı dozda (40, 60 ve 80 nM) serotonin (Sigma H9523) ilk üç kan örneğine eklendi. Kontrol tüpüne ise aynı miktarda PBS eklendi. Tüm konsantrasyonlar ve kontrol örneği 24 saat boyunca sabit sıcaklıkta inkübasyona tabi tutuldu. Kanın serotoninle inkübasyonunun başlamasından itibaren 2, 6, 10 ve 24. saatlerde plazma viskozitesi ve eritrosit deformabilitesi ölçümleri gerçekleştirildi. *In vitro* ortamda agregasyonun 2 saat sonrasında bozulması nedeniyle agregasyon ölçümleri yarım ve bir buçuk saat sonrasında yapıldı. Plazma serotonin ölçümleri için örnekler 2. ve 24. saatlerde alındı. Plazma serotonin seviyeleri ölçümleri için alınan kan örneklerinden elde edilen plazmalar -80°C'de saklandı. Tüm örneklerin elde edilmesinden sonra plazmalar toplu halde ölçüme gönderildi. Ölçümler Düzen Laboratuvarında gerçekleştirildi. Çalışma için Waters Quattro marka LC-MS/MS sıvı kromatografiye bağlı kütle spektrometresi kullanıldı. Elde edilen bulgular nmol/L cinsinden değerlendirildi.

3.2. *In Vivo* Sıçan Kontrol ve Çalışma Gruplarında Uygulanan Yöntemler

3.2.1. Grupların Özellikleri ve Uygulanan İlaçlar

Çalışmaya 3 aylık, yaklaşık 200-250 gram ağırlığında 50 adet Sprague-Dawley cinsi erkek sıçan dahil edildi. Sıçanlar Hacettepe Üniversitesi Deney Hayvanları Biriminden temin edildi. Hayvanların deney protokolü süresince barındırılmaları ve bakımları aynı birimde sağlandı (Şekil 3.1). Hayvanlar sadece kan almak için bu birimden çıkartıldı. Hayvan deneyleri H.Ü.T.F. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun 31.03.2011 tarih ve 2011/23-9 sayılı izni ile gerçekleştirildi.

SSRI seçimi: Ortiz & Artigas (56) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, çeşitli SSRI'ların plazma serotonin seviyesini akut ve kronik kullanımda ne kadar değiştirdikleri bildirilmiştir. Söz konusu çalışmada tüm SSRI'lar plazma serotonin seviyesini artırdığı bildirilmektedir. Çalışmamızda bu ilaçlardan en düşük (%335) artışı yaptığı bilinen sertralin ve en yüksek (%776) artışı yaptığı bilinen fluvoksamin seçilmiştir.

Deney grupları:

Sıçanlar her grupta 10 hayvan olacak şekilde aşağıdaki gruplara ayrıldı.

- 1.Kontrol grubu: 5 gün boyunca 10 ml/kg hacminde çeşme suyu verildi.
- 2.Akut sertralin grubu: Bu gruba 5 gün boyunca, 20 mg/kg/gün dozunda ve 10 ml/kg hacminde sertralinin ticari preparat formu olan Lustral™ verildi.
- 3.Kronik sertralin grubu: 21 gün boyunca 20 mg/kg/gün ve ve 10 ml/kg hacminde sertralinin ticari preparat formu olan Lustral™ verildi.
- 4.Akut fluvoksamin grubu: Bu gruba 5 gün boyunca, 20 mg/kg/gün dozunda ve ve 10 ml/kg hacminde fluvoksaminin ticari preparat formu olan Faverin™ verildi.

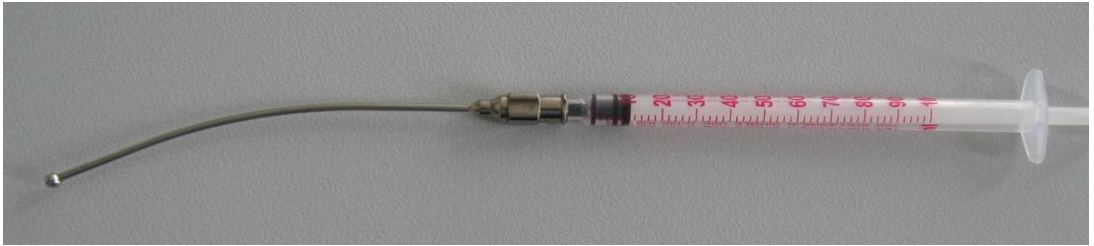
5.Kronik fluvoksamin grubu: 21 gün boyunca 20 mg/kg/gün ve 10 ml/kg hacminde fluvoksaminin ticari preparat formu olan Faverin™ verildi.



Şekil 3.1. Sıçanların tutulduğu pleksiglas kafesler.

Su ve ilaçların verilmesi:

Su ve ilaçlar gastrik gavaj ile günlük ağırlık takibi sonrası kilogram başına günlük doz hesaplanarak verildi (Şekil 3.2). Tüm gruplara uygulanan işlemler sabah 9:00-10:00 saatleri arasında tamamlandı.



Şekil 3.2. Sıçanlara gavaj için kullanılan aparat ve 1 cc'lik enjektör.

3.2.2. Sıçan Gruplarından Alınan Kan Örneklerinde İncelenen Parametreler

Kontrol ve çalışma grupların bağlı buldukları protokollerin sürelerinin bitiminde hayvanlardan yaklaşık 8 ml kan alındı. Hafif anestezi altında orta hattan kesi yapılarak vena cava inferior'a ulaşıldı ve heparinli enjektörlere kan alındı.

Elde edilen kan örnekleri hemoreolojik ölçümler, tam kan sayımı ve biyokimyasal ölçümler için farklı tüplere ayrıldı.

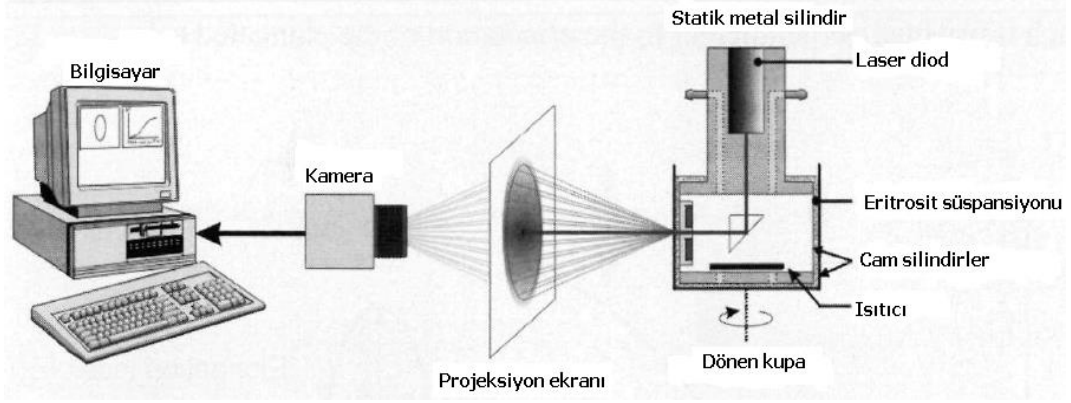
3.3. Hemoreolojik Ölçümler

İnsan ve sıçan kan örnekleri, hemoreolojik ölçümler için 09:00 ile 10:00 saatleri arasında, sodyum heparinli tüplere alındı. Ölçümler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı kan fizyolojisi laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.3.1. Eritrosit Deformabilitesi

Eritrosit deformabilitesi ölçümleri, ektasitometrik inceleme yöntemine göre ölçüm yapan "laser-assisted optical rotational cell analyzer" (LORCA, Mechatronics, Amsterdam, Hollanda) cihazı ile 0,3-30 Pa arasında değişen kayma kuvvetlerinde gerçekleştirildi. *In vivo* deneylerde kanlar sıçanlardan alındıktan sonraki bir saat içinde tamamlandı. *Ex vivo* deneylerde ise gönüllülerden alınan kontrol kanları ve farklı serotonin konsantrasyonları içeren kanlar 2, 6, 10 ve 24 saatlik inkübasyon sürelerine tabi tutuldular. Hemoreolojik ölçümler bu saatlerde gerçekleştirildi. Ölçümler 37°C'de yapıldı. Tüm kayma hızlarından elde edilen sonuçlar değerlendirilmeye alındı. Kan örneklerinden alınan 25 µl tam kan, fosfat tamponu (pH=7,4, NaCl=8,2 g/l, Na₂HPO₄2H₂O=1,9 g/l, NaH₂PO₄2H₂O=0,3 g/l) içinde hazırlanan 28,9 mPa.sn (hayvan deneyleri için) ve 29,4 mPa.sn (insan deneyleri için) viskoziteye sahip 5 ml 0,14 M polivinilpirolidon (PVP) solüsyonuna (Sigma PVP-360, RR Mechatronics, Hoorn, Hollanda) eklenip titreşim oluşturmadan karıştırıldı. Ölçümler için bu karışımın 1ml'si kullanıldı.

LORCA cihazının donanımına ait parçaların şematik gösterimi şekil 3.3.'te, cihazın görünümü ise şekil 3.4.'te verilmiştir (125).

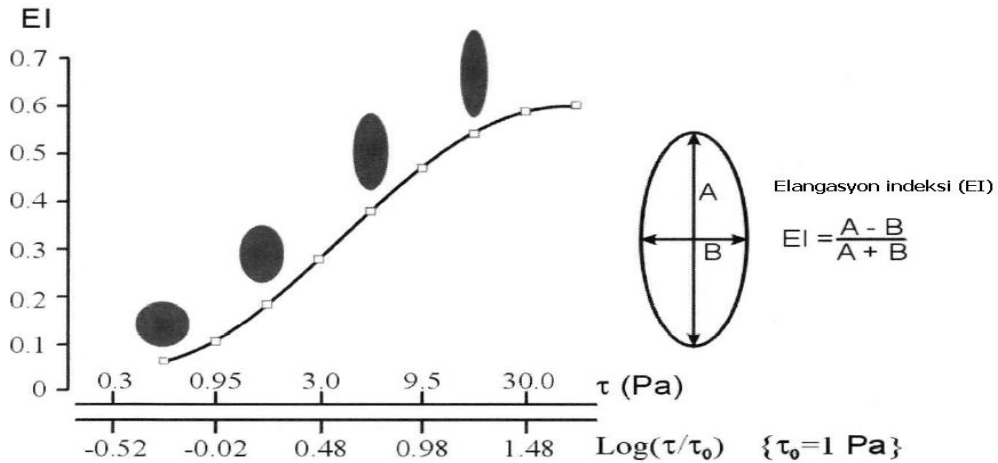


Şekil 3.3. LORCA donanımına ait parçaların şematik çizimi (125).



Şekil 3.4. LORCA cihazı.

LORCA cihazı eritrositlerin farklı kayma hızlarındaki fiziksel davranışlarını incelemek üzere yapılandırılmış bir mekanizmaya sahiptir. Cihazda birbirinin içinde duran eş merkezli iki silindir bulunur. İçteki hareketsiz silindire "bob" adı verilir. Dıştaki hareketli ve lazer ışınının geçmesine izin veren silindire ise "cup" adı verilir. Farklı kayma kuvvetleri oluşturmak için bu silindir LORCA'ya ait yazılım ve silindirin motoru tarafından farklı hızlarda döndürülür. Bu dönüşler neticesinde iki silindir arasında konulmuş olan PVP ve içindeki kan süspansiyonu dönüğe zorlanır. Bu zorlanma eritrositleri normal formları olan bikonkav disk'ten elipsoid formuna doğru şekil değiştirmeye zorlar. İki silindir arasından geçen ve karşıdaki alıcıya düşen lazer ışını eritrositler tarafından kısmi bir kırılıma uğrar. Artan kayma kuvvetlerine koşut olarak kırılımin bu alıcı üzerindeki projeksiyonu da değişir. Bu projeksiyonları kullanarak hesap yapan bilgisayar bu verilere uygun bir elips çizer. Söz konusu elipsin dikey ve yatay genişlikleri ölçülerek bilgisayar tarafından bir elongasyon indeksi (EI) çizilir. Artan EI daha büyük bir deformasyona yani şekil değişikliğine karşılık gelir. Artan kayma kuvvetlerine bağlı olarak artan şekil değiştirme yeteneğine dair bir grafik şekil 3.5.'te gösterilmektedir (125, 126).



Şekil 3.5. Artan kayma kuvvetlerine bağlı olarak artan elongasyon indeksi (125).

3.3.2. Eritrosit Agregasyonu

Ölçümler için 1 ml tam kan kullanıldı. Ölçüm öncesinde kan örnekleri 15 dakika boyunca oksijenlendirildi. LORCA cihazı ile 37°C'de gerçekleştirilen ölçüm için 1ml oksijenize edilmiş tam kan iç içe duran iki cam silindirin arasında oluşan boşluk bölmesine dolduruldu.

Eritrosit deformabilitesinden farklı olarak tam kan kullanıldığı için lazer ışınının kan örneği içine penetrasyonu, silindirin dışındaki alıcıya ulaşmasını engeller. Agregasyon ölçümü, lazer ışığının kan örneğinden geriye saçılımı (back-scattering) ilkesine dayanır. Geriye saçılan lazer ışını içteki silindirin içinde yer alan bir alıcı tarafından ölçülür. Bu ışığın şiddetinin zamana göre değişiminin kaydedilmesine ve çizdirilmesine "silektogram" adı verilir. Bu kaydın bilgisayar yazılımı tarafından hesaplanmasıyla eritrositlerin agregasyon özelliklerini gösteren agregasyon parametreleri elde edilir. Eritrositlerin agregasyon özelliklerinin değerlendirilmesi için kullanılan parametreler, agregasyon amplitüdü (AMP, agregasyonun toplam genliğini temsil eder), agregasyon yarı zamanı ($t_{1/2}$, agregasyonun kinetiğini de gösteren bu parametre agregasyonun en yüksek genliğinin yarıya inmesi için gereken süreyi temsil eder), agregasyon indeksi (AI, AMP ve $t_{1/2}$ parametrelerini birlikte değerlendiren bir parametredir ve yükselmesi daha fazla ya da daha hızlı, sonuç olarak büyük bir agregasyon anlamına gelmektedir) ve γ at I_{sc} max'tır (agregasyonu önlemek için gerekli minimum kayma hızını ifade eder) (125, 127).

Agregasyon ölçümleri *ex vivo* deneylerde kanların alınmasından yarım ve bir buçuk saat sonrasında gerçekleştirildi. Düzenlediğimiz ön deneylerin sonuçlarına göre çalışılan kanın agregasyon verilerinin herhangi bir uygulama olmaksızın 2. saatten sonra değişmesi nedeniyle ölçümlerimizin 2 saatin altında gerçekleştirilmesi kararlaştırıldı. Bu nedenden dolayı agregasyon ölçümleri yarım ve bir buçuk saat sonrasında yapıldı. *In vivo* deneylerde ise kan alınmasından sonraki yarım saat içinde gerçekleştirildi.

3.3.3. Plazma Viskozitesi

Kan örnekleri 5 dakika santrifüj işlemine tabi tutulduktan sonra elde edilen plazmadan 0,5 ml kullanılarak plazma viskozitesi ölçümleri yapıldı. Ölçümler için koni-plak viskometresi (Wells-Brookfield, DV-II+Pro) kullanıldı 900 s⁻¹ kayma hızında (120 r.p.m.) ve 37°C'de gerçekleştirildi.

3.4. Diğer Parametreler

3.4.1. Tam Kan Sayımı

Kontrol ve çalışma gruplarındaki tüm hayvanların eritrosit (kırmızı küre), lökosit (beyaz küre), hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) değerleri ölçüldü. Ölçümler Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Acil Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirildi. Ölçümler için Coulter counter ölçüm cihazı kullanıldı.

3.4.2. Sıçan Kanında Biyokimyasal Ölçümler

Plazma biyokimyasına ait ölçümler Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirildi.

3.4.2.1. Eritrosit Hemolizatının Hazırlanması

Antikoagülanlı kan, 3000 x g'de santrifüj edilerek eritrosit pelleti elde edildi; plazma ve "buffy coat" aspire edilerek uzaklaştırıldı. Eritrosit pelleti % 0.9 NaCl ile yıkandıktan sonra -20° C'de saklandı. Kullanım öncesinde iki kez dondurulup çözülerek ve hacimce 3 kat fazla soğuk distile su ilave edilerek eritrositler patlatıldı.

3.4.2.2. Trombositçe Zengin Plazma (PRP) Hazırlanması:

Antikoagülanlı (EDTA) tüplere alınan 1ml venöz kanın bir kısmının 1,000 x g'de 5 dak. santrifüjlenmesiyle elde edilen plazma kullanılıncaya kadar -80°C'de saklandı. Diğer kısmı trombositçe zengin plazma (PRP) eldesi

için 4⁰C'de 10,000 x g'de 5 dakika santrifüjlendi. İso-ton II ile dilüe edilen örneklerde counter sayaçta (Coulter Electronics, STKS) trombosit sayımı yapıldı.

3.4.2.3. Plazma ve Trombositlerde 5-HT (Serotonin) Tayini:

1 ml PRP 2,000 x g'de 10 dakika santrifüjlendi. Elde edilen pellet 0,5 ml, %4 perklorik asit ve %0.15 EDTA karışımında süspansiyon haline getirildi. Karışım 4⁰C'de 2,000 x g'de 10 dakika santrifüjlendi. Süpernatant 4⁰C'de 2,000 x g'de 5 dakika 0.45 µm Millipore filtreden (Sigma, microcentrifuge filter ultrafree-CL, Durapore PVDF membrane) süzülerek santrifüjlendi. Elde edilen süzüntü 2 kısma ayrıldı. Birinci kısım trombosit MAO aktivitesinin belirlenmesi için kullanılırken geri kalan kısım trombosit 5-HT düzeyinin belirlenmesi için ayrıldı. Örnekler kullanılıncaya kadar -80⁰C' de dondurularak saklandı. Serotonin düzeyinin belirlenmesi için saklanan bu örnekler çözüldükten sonra 3 dakika 2000 xg'de santrifüjlendi. Örneklerin serotonin içerikleri daha önce literatürde belirtilen yöntemle uygun olarak belirlendi (128). Süpernatantlar 5-µm C18 HPLC kolonuna uygulandı. Elüsyon tamponu olarak 50 mM potasyum fosfat, pH 5.0 ve % 12 metanol kullanıldı. Akış hızı izokratik koşullarda 1 ml min⁻¹ olarak ayarlandı. Deteksiyon flöresans dedektör ile ekzitasyon dalgaboyununun 230 nm emisyon dalgaboyununun ise 338 nm olduğu koşullarda gerçekleştirildi. Trombosit serotonin düzeyi nanomol/10⁹ trombosit olarak ifade edildi.

3.4.2.4. Trombositlerde MAO Aktivitesi Tayini

Trombosit örneklerindeki MAO aktivitesi Holt'un spektrofotometrik yöntemi (129) ile ölçüldü. Hazırlanan kromojenik çözelti (1 mM vanilik asit, 500 µM 4-aminoantipyrine, 4 U.ml⁻¹ peroksidaz ve 0.2 M potasyum fosfat, pH 7.6 karışımıdır) kullanmadan önce taze hazırlandı. Deney ortamında 167 µL kromojenik çözelti, 667 µL (500 µM) benzilamin ve 133 µL potasyum fosfat, pH 7.6 tamponu bulunmakta idi. Karışım, ortama enzim içeren örnekler eklenmeden önce 37⁰C'de 10 dak. preinkübe edildi. Reaksiyon, reaksiyon

ortamına örnek (100 µL) ilave edilerek başlatıldı ve absorbanın artışı 498 nm de 37°C'de 60 dakika süreyle izlendi. Reaksiyonun ilk hızının hesaplanmasında molar absorpsiyon katsayısı (4654 M⁻¹cm⁻¹) kullanıldı. Sonuçlar, nmol/10⁹ trombosit olarak ifade edildi.

3.4.2.5. Plazma ve Eritrosit Lizatında Lipid Peroksidasyonunun Tayini

Plazma ve Eritrosit Lizatında lipid peroksidasyonu, MDA'ın tiyobarbitürik asitle (TBA) reaksiyonu temeline dayanan Ohkawa ve diğerlerinin (130) yöntemiyle ölçüldü. Bu yöntem için plazma veya eritrosit lizati (20 µl), 0.2 ml % 8.1 sodyum dodesil sülfat (SDS), 1.5 ml % 20 asetik asit çözeltisi (pH'sı NaOH'la 3.5'a ayarlanmış) ve 1.5 ml % 0.8 TBA çözeltisi içeren tüplere eklendi. Karışımın hacmi distile suyla 4 ml'ye tamamlanmıştır ve 95°C'de 60 dakika ısıtıldı. Tüpler musluk suyu altında soğutulduktan sonra üzerine 1 ml distile su ve 5 ml bütanol/piridin (15:1) eklendi. Karışım 600xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Süpernatanın absorbanı spektrofotometrede 532 nm'de ölçüldü. Tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin (TBARS) düzeyleri 1,1,3,3-tetrametoksiopropan kullanılarak çizilen standart grafikler yardımıyla hesaplanmış ve sonuçlar nmol.mg⁻¹ olarak ifade edildi.

3.4.2.6. Plazma ve Eritrosit Lizatında GSH ve GSSG Düzeylerinin Tayini

Plazma ve Eritrosit Lizatındaki GSH ve GSSG düzeyleri Sanchez-Alvarez ve diğerlerinin (131) yöntemi ile tayin edildi. Toplam glutatyon içeriğini (GSx=GSH+GSSG) belirlemek için plazma ve eritrosit lizati 13,000xg'de ve 4°C'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra, 10 µl süpernatın 96-kuyucuklu mikrolakaya aktarıldı. Örnekler 90 µl distile su eklenerek seyreltildi; üzerlerine 100 µl reaksiyon karışımı (1 mM EDTA, 0.3 mM 5,5'-ditiyo-bis-2-nitrobenzoik asit, 0.4 mM NADPH, 0.1 M pH 7.5 sodyum fosfat tamponu

içinde 1 U/L glutatyon redüktaz) eklendi. Artan absorbands 405 nm'de 2.5 dakika süreyle mikropłaka okuyucuyla izlendi. Standart eğriler GSSG standartı kullanılarak çizildi. GSSG içerikleri, 130 µl örneğin 5 µl 2-vinilpiridinle 1 saat içinde GSH oluşturmamasından sonra belirlendi. Bu inkübasyonun ardından 10 µl örnek aynı şekilde çalışıldı. GSH içeriğini belirlemek için toplam glutatyon içeriğinden GSSG içeriğinin iki katı çıkartıldı. GSH ve GSSG düzeyleri µmol.mg⁻¹ olarak ifade edildi.

3.4.2.7. Plazma ve Eritrosit Lizatında KAT Aktivitesinin Tayini

Plazma ve Eritrosit Lizatında KAT aktivitesi, Ueda ve diğerlerinin (132) yöntemi kullanılarak tayin edildi. Bu yöntem, hidrojen peroksitin bozunmasının 240 nm'de spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanmaktadır. 1.7 ml potasyum fosfat tamponu (50 mM pH 7.2) ve 1.2 ml H₂O₂ (40 mM, deiyonize suda çözülmüş) karıştırılıp kuvartz küvet içinde (10 mm ışık yolu) 30°C'de 2.5 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun ardından reaksiyon 0.1 ml örnek çözeltilisi eklenerek başlatıldı. Aktivite, absorbanstaki düşüş izlenerek belirlendi. Sonuçlar nmol.mg⁻¹ olarak ifade edildi (Soğurma katsayısı = 0.0436 mM⁻¹.cm⁻¹).

3.4.2.8. Plazma ve Eritrosit Lizatında GST Aktivitesinin Tayini

Plazma ve Eritrosit Lizatında GST aktivitesi, 1-kloro-2,4-dinitrobenzen (CDNB) ve GSH konjugatı oluşumunun 340 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesiyle belirlendi (133). 850 µl sodyum fosfat tamponu (0.1 M, pH 6.5, 1mM EDTA içeren), 50 µl 20 mM GSH ve 50 µl 20 mM CDNB (%95'lik etanol içinde hazırlanmış) 1 ml'lik küvete eklendi. Reaksiyon, 30°C'de karışıma 50 µl örneğin eklenmesiyle başlatıldı. 340 nm'deki absorbands artışı izlendi. Kendiliğinden gelişen reaksiyon oluşma olasılığına karşı enzim yokluğunda da ölçüm yapıldı ve bu değer elde edilen absorbands değerlerinden çıkartıldı. Sonuçlar U.mg⁻¹ olarak ifade edildi (Soğurma katsayısı = 9.6 mM⁻¹cm⁻¹).

3.4.2.9. Plazma ve Eritrosit Lizatında GR Aktivitesinin Tayini

Plazma ve Eritrosit Lizatında GR aktivitesi Carlberk ve Mannervik'in yöntemi kullanılarak ölçüldü (134). Bu yöntem, NADPH'nin oksidasyonunun 340 nm'de spektrofotometrik olarak takip edilmesine dayanmaktadır. 0.5 ml potasyum fosfat tamponu (0.2 M pH 7.0, 2mM EDTA içeren), 50 µl NADPH (2 mM 10 mM Tris-HCl'de, pH 7.0), 50 µl GSSG (20 mM, suda) ve son hacmi 1 ml olacak şekilde eklenen 350 µl deiyonize su küvet içinde karıştırılmış ve 30°C'de inkübe edildi. Reaksiyon 50 µl örneğin eklenmesiyle başlatıldı (30°C'de), absorbans düşüşü 340 nm'de izlendi. Sonuçlar nmol.mg⁻¹ olarak ifade edildi (Soğurma katsayısı = 6.22 mM⁻¹cm⁻¹).

3.4.2.10. Plazma ve Eritrosit Lizatında GPx Aktivitesinin Tayini

Plazma ve Eritrosit Lizatında GPx aktivitesi, Cayman Chemicals firmasının glutatyon peroksidaz deney kiti kullanılarak tayin edildi. Bu kitin yönteminin temeli, GPx aktivitesinin, GR'la ardışık gerçekleşen bir çift reaksiyonuna dayanmaktadır. Hidroperoksinin GPx'le indirgenmesi sonucu oluşan GSSG, daha sonra GR ve NADPH'la GSH'a dönüştürülmektedir. NADPH'nin NADP⁺'ya oksidasyonuna 340 nm'deki absorbans düşüşü eşlik eder. 100 µl deney tamponu, 50 µl co-substrat karışımı ve 20 µl örnek mikrokuyucuklara eklendi. Reaksiyon kuyucuklara hızlıca 20 µl hidroperoksit eklenerek başlatıldı. Absorbanslar 340 nm'de okundu. Sonuçlar U.mg⁻¹ olarak ifade edildi.

3.4.2.11. Plazma ve Eritrosit Lizatında SOD Aktivitesinin Tayini

Plazma ve Eritrosit Lizatında SOD aktivitesi, Cayman Chemicals firmasının süperoksit dismutaz deney kiti kullanılarak tayin edildi. Bu kit, hipoksantin ve ksantin oksidaz tarafından oluşturulan süperoksit radikallerinin belirlenmesi için tetrazolyum tuzunu kullanır. Bu yöntemle her üç tip SOD da (Cu/Zn, Mn ve FeSOD) ölçülmekle birlikte Cu/Zn SOD sonucu dikkate

alınmıştır. Mikroplakanın kuyucuklarına 200 µl radikal belirteci (tetrazolyum tuzu içerir) ve 10 µl örnek eklendi. Reaksiyon kuyucuklara 10 µl ksantin oksidaz eklenmesiyle başlatıldı. Mikroplaka, çalkalayıcı üzerinde oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi. Absorbanslar mikroplaka okucuyuda 450 nm'de okundu. Bir ünite SOD, süperoksit radikalinin %50'sinin dismutasyonunu hatalizleyen enzim miktarı olarak değerlendirildi. Sonuçlar U.mg⁻¹ olarak ifade edildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

İnsan ve sıçan deneylerinden elde edilen sonuçlar "SPSS 12.0 for Windows" istatistik programı kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel açıdan değerlendirilmesi için tek yönlü varyans analizi ve ikili karşılaştırmalarda posthoc Tukey's test, LSD test ve post hoc Bonferonni düzeltilmesi kullanıldı. Nonparametrik testlerde Kruskal-Wallis ve ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney *U* test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılığın değerlendirilmesinde P değeri 0,05 olarak kabul edildi. Test sonuçları P<0,05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

Tüm değerler ortalama±standart hata (SEM) biçiminde gösterildi. Farklı parametreler arasındaki ilişkiyi analiz etmek için spearman korelasyon katsayısı kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1. *In vivo* Hayvan Deneylelerinden Elde Edilen Hemoreolojik Bulgular

4.1.1. Eritrosit Agregasyonu

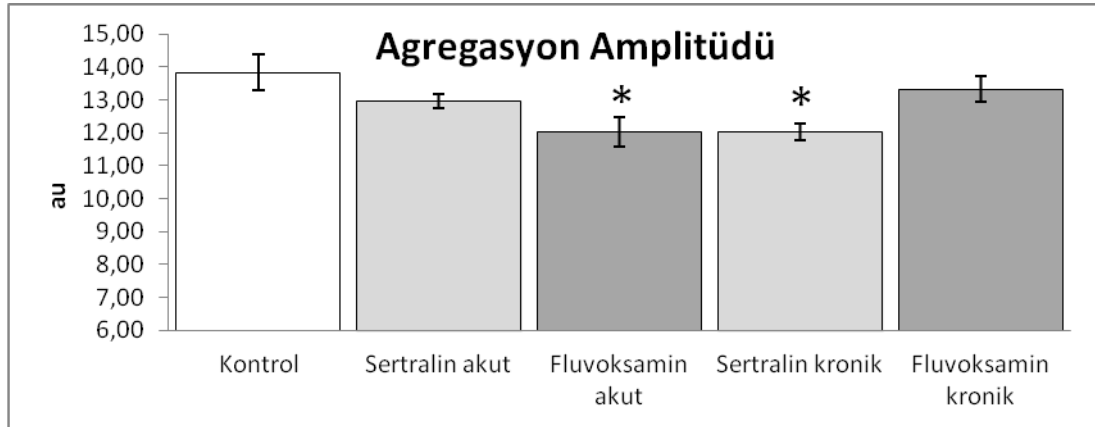
Kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait agregasyon indeksi (AI), agregasyon amplitüdü (AMP), agregasyon yarı zamanı ($t_{1/2}$) ve bunların gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 4.1'de toplu olarak verilmiştir. Tüm değerler (ortalama \pm standart hata) şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait agregasyon değerleri (AMP, AI, $t_{1/2}$ ve γ at I_{scMax}). Sonuçlar ortalama \pm standart hata olarak verilmiştir (n=10).

	Kontrol	Akut sertralin	Akut fluvoksamin	Kronik sertralin	Kronik fluvoksamin
AMP (au)	13,8 \pm 0,6	13,0 \pm 0,2	12,0 \pm 0,4*	12,0 \pm 0,3*	13,3 \pm 0,4
AI (%)	44,7 \pm 2,3	50,8 \pm 1,9	47,3 \pm 3,2	48,8 \pm 1,7	53,0 \pm 1,4
$t_{1/2}$ (sn)	5,3 \pm 0,7	3,8 \pm 0,3	4,9 \pm 0,7	4,2 \pm 0,3	3,4 \pm 0,3*
γ at I_{scmax} sn^{-1}	43,5 \pm 2,1	44,1 \pm 1,6	44,3 \pm 2,5	40,7 \pm 0,6	54,8 \pm 5,7

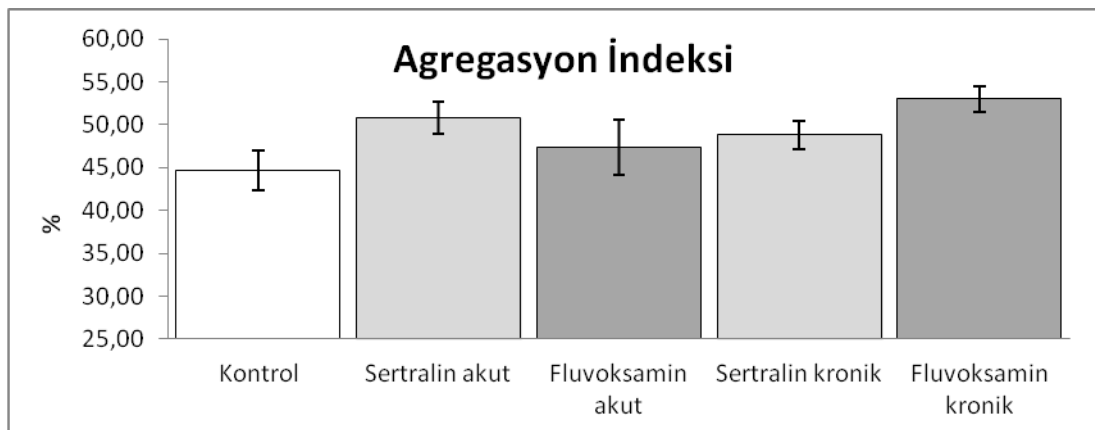
* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark var ($p<0,05$).

AMP kontrol grubunda 13,8 \pm 0,6 au, akut sertralin grubunda 13,0 \pm 0,2 au, akut fluvoksamin grubunda 12,0 \pm 0,4 au, kronik sertralin grubunda 12,0 \pm 0,3 au ve kronik fluvoksamin grubunda 13,3 \pm 0,4 au olarak bulundu. AMP değerleri karşılaştırıldığında, akut fluvoksamin ve kronik sertralin gruplarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ($P<0,05$). (Şekil 4.1).



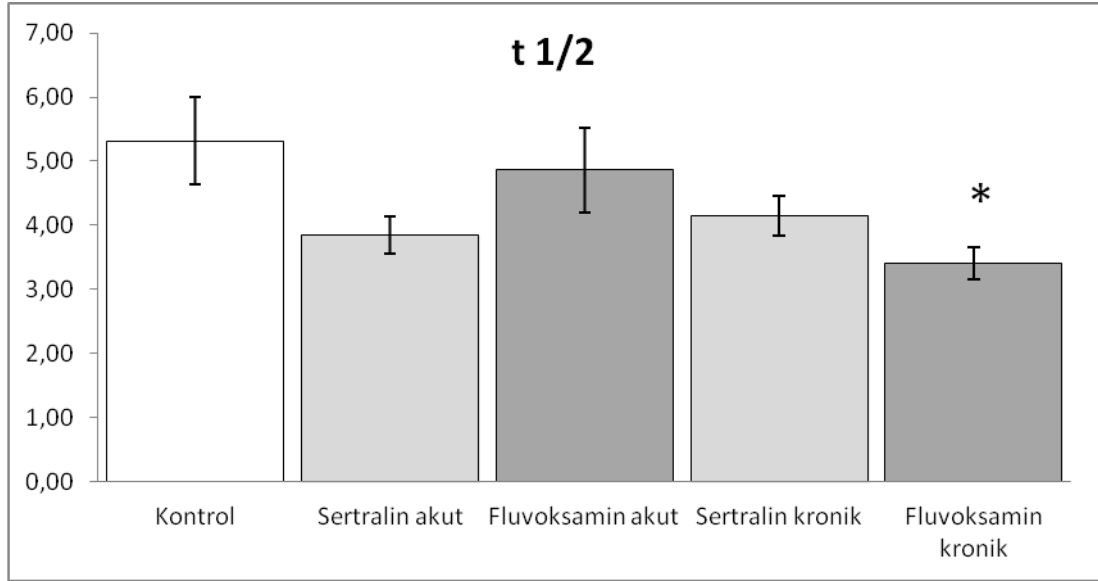
Şekil 4.1. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait agregasyon amplitüdü değerleri (ortalama±standart hata) (*kontrolle göre anlamlı fark var $P < 0,05$) (n=10).

AI kontrol grubunda % $44,7 \pm 2,3$, akut sertralin grubunda % $50,8 \pm 1,9$, akut fluvoksamin grubunda % $47,3 \pm 3,2$, kronik sertralin grubunda % $48,8 \pm 1,7$ ve kronik fluvoksamin grubunda % $53,0 \pm 1,4$ olarak bulundu. AI değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P > 0,05$) (Şekil 4.2.). Kronik fluvoksamin grubunda aykırı değerli bireyin çıkartılması sonucunda AI değerinin ($53,9 \pm 1,2$) kontrole göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0,05$).



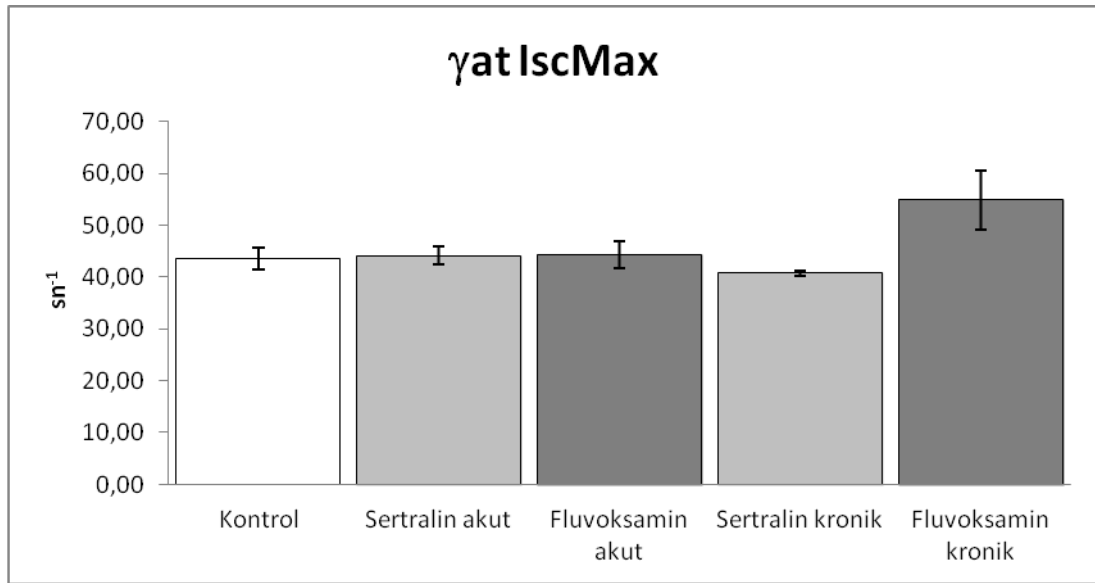
Şekil 4.2. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait agregasyon indeksi değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

$t_{1/2}$ kontrol grubunda $5,3 \pm 0,7$ sn, akut sertralin grubunda $3,8 \pm 0,3$ sn, akut fluvoksamin grubunda $4,9 \pm 0,7$ sn, kronik sertralin grubunda $4,2 \pm 0,3$ sn ve kronik fluvoksamin grubunda $3,4 \pm 0,3$ sn olarak bulundu. $t_{1/2}$ değerleri karşılaştırıldığında kronik fluvoksamin grubunun kontrole ve akut fluvoksamin grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ($P < 0,05$) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait $t_{1/2}$ değerleri (ortalama \pm standart hata) (*kontrolle göre anlamlı fark var $P < 0,05$) ($n=10$).

γ at I_{sc} max kontrol grubunda $43,5 \pm 2,1$ sn^{-1} akut sertralin grubunda $44,1 \pm 1,6$ sn^{-1} , akut fluvoksamin grubunda $44,3 \pm 2,5$ sn^{-1} , kronik sertralin grubunda $40,7 \pm 0,6$ sn^{-1} ve kronik fluvoksamin grubunda $54,8 \pm 5,7$ sn^{-1} olarak bulundu. γ at I_{sc} max değerleri karşılaştırıldığında, kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin ve kronik sertralin grupları arasında anlamlı fark gözlemlenmedi ($p > 0,05$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait γ at Isc max değerleri (ortalama \pm standart hata) (n=10).

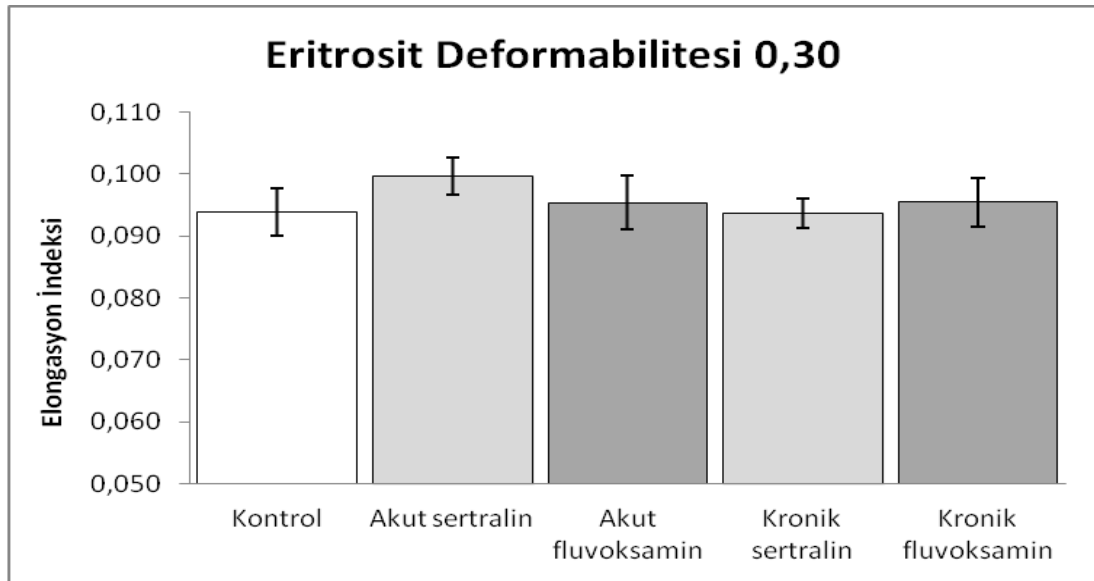
4.1.2. Eritrosit Deformabilite İndeksi

30 Pa kayma kuvvetinde ölçülen eritrosit deformabilite indeksi, kontrol grubunda $0,598 \pm 0,001$, akut sertralin grubunda $0,597 \pm 0,002$, akut fluvoksamin grubunda $0,591 \pm 0,002$, kronik sertralin grubunda $0,597 \pm 0,002$, kronik fluvoksamin grubunda $0,598 \pm 0,001$ olarak bulundu. Diğer kayma kuvvetlerindeki değerler toplu halde Tablo 4.2’de verilmiştir. Farklı kayma kuvvetlerine ait eritrosit deformabilite indeksleri Şekil 4.5-4.13’de verilmiştir. Eritrosit deformabilite indeksleri karşılaştırıldığında, gruplar ve saatler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0,05$) (Tablo 4.2).

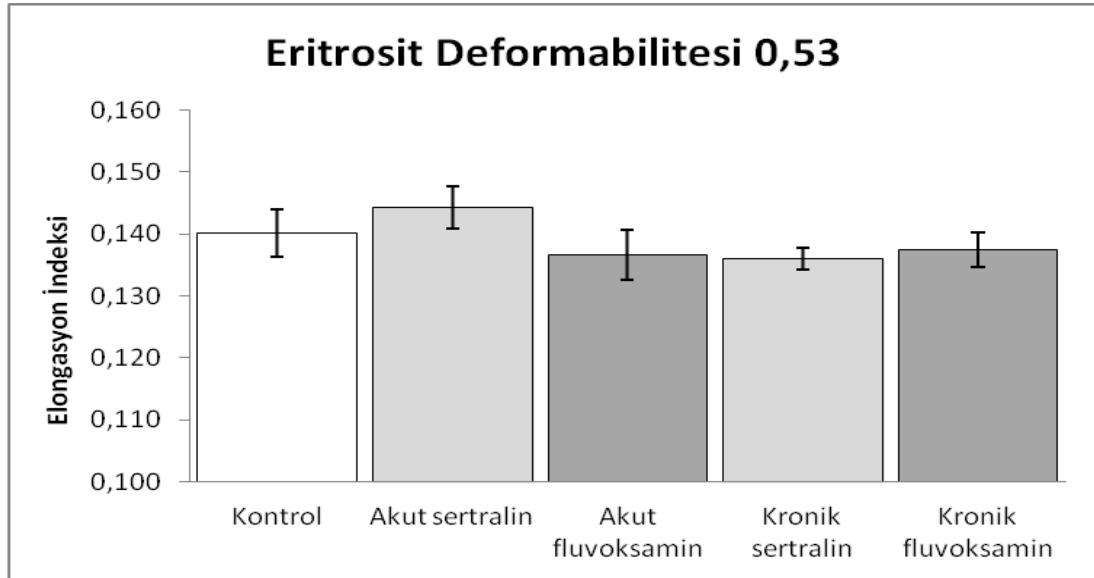
Tablo 4.2. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait eritrosit deformabilite indeks değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

Kayma Kuvveti Pa	Kontrol	Akut sertralin	Akut fluvoksamin	Kronik sertralin	Kronik fluvoksamin
0,30	0,094±0,004	0,100±0,003	0,095±0,004	0,094±0,002	0,096±0,004
0,53	0,140±0,004	0,144±0,003	0,137±0,004	0,136±0,002	0,138±0,003
0,95	0,222±0,002	0,227±0,002	0,216±0,004	0,219±0,002	0,217±0,003
1,69	0,313±0,002	0,317±0,002	0,310±0,003	0,312±0,002	0,310±0,002
3,00	0,397±0,002	0,400±0,001	0,393±0,004	0,395±0,002	0,393±0,002
5,33	0,473±0,002	0,474±0,002	0,468±0,003	0,471±0,002	0,470±0,001
9,49	0,526±0,002	0,527±0,002	0,521±0,003	0,526±0,002	0,525±0,001
16,87	0,567±0,002	0,567±0,002	0,561±0,002	0,567±0,002	0,566±0,001
30	0,598±0,001	0,597±0,002	0,591±0,002	0,597±0,002	0,598±0,001

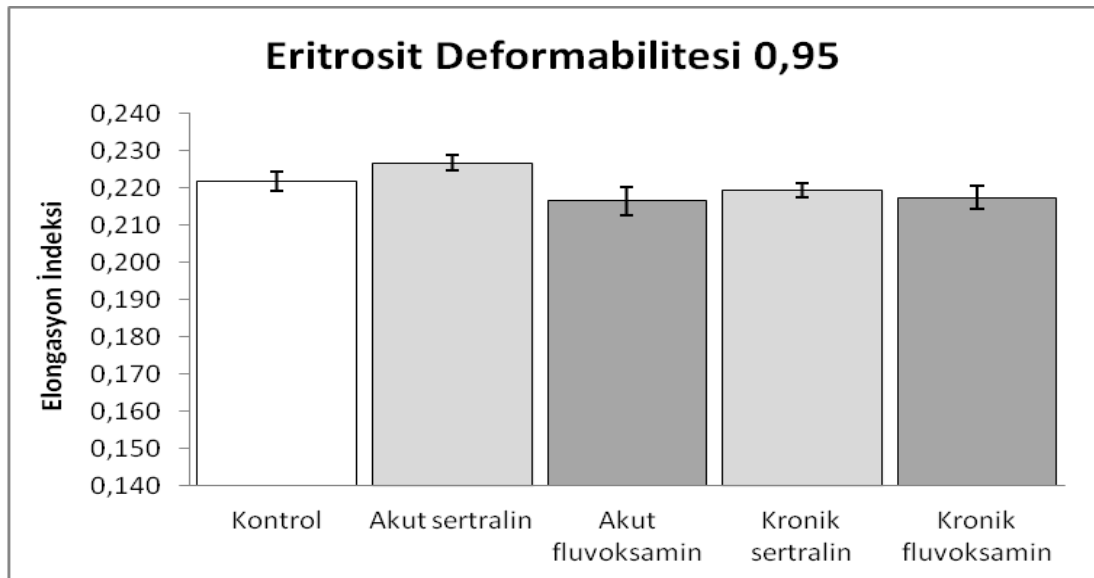
(kontrolle göre anlamlı fark yok).



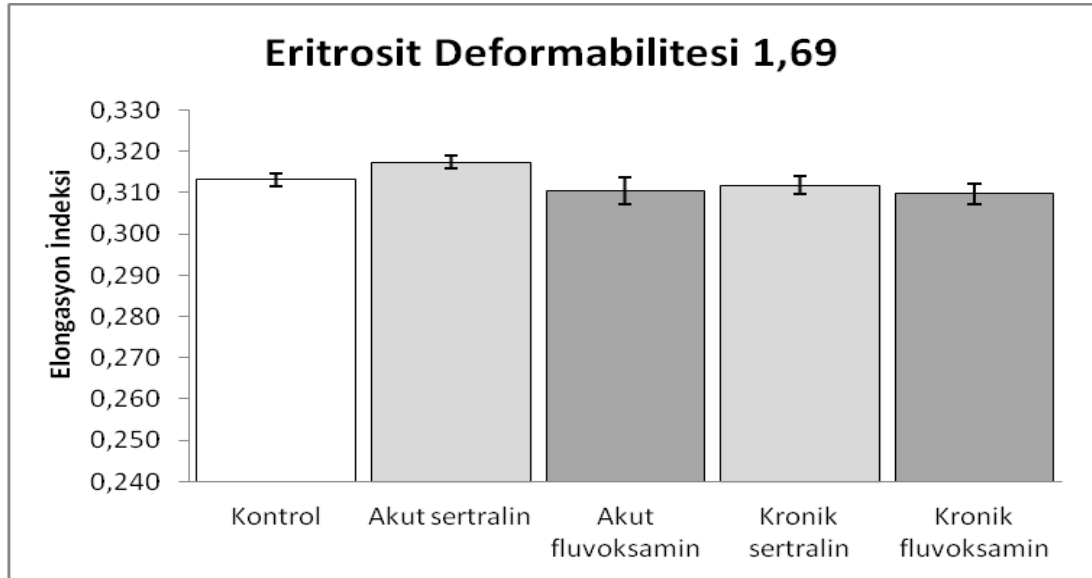
Şekil 4.5. Sıçanlarda 0,30 Pa kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabilite indeksleri (ortalama±standart hata) (n=10).



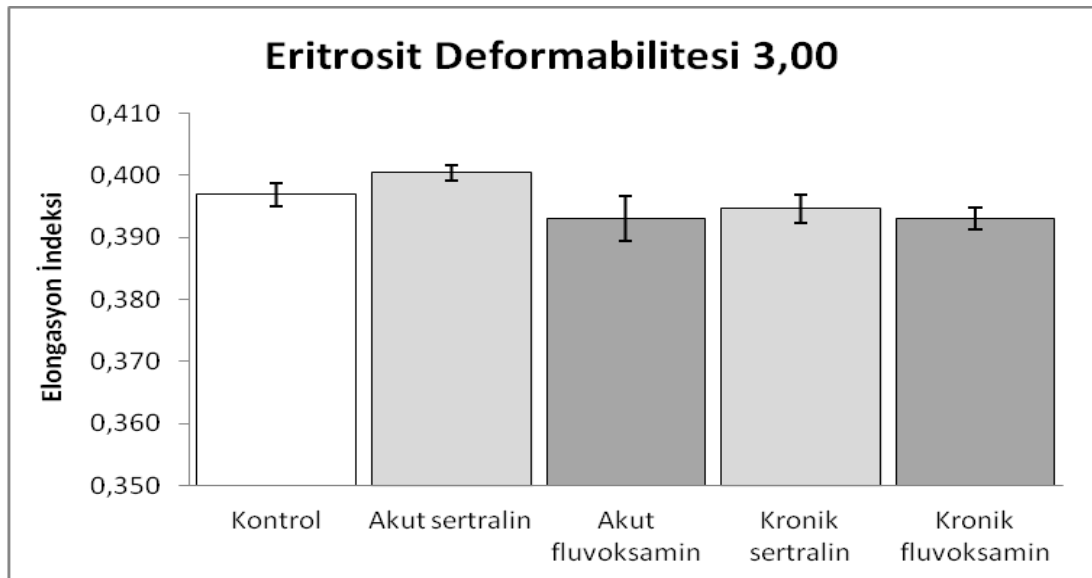
Şekil 4.6. Sıçanlarda 0,53 Pa kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabilite indeksleri (ortalama±standart hata) (n=10).



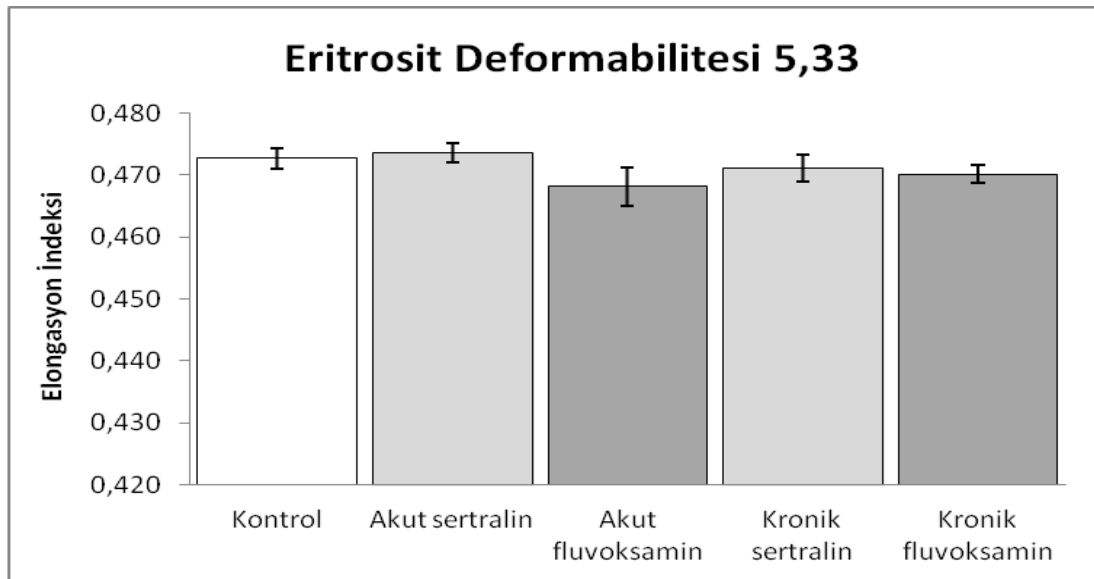
Şekil 4.7. Sıçanlarda 0,95 Pa kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabilite indeksleri (ortalama±standart hata) (n=10).



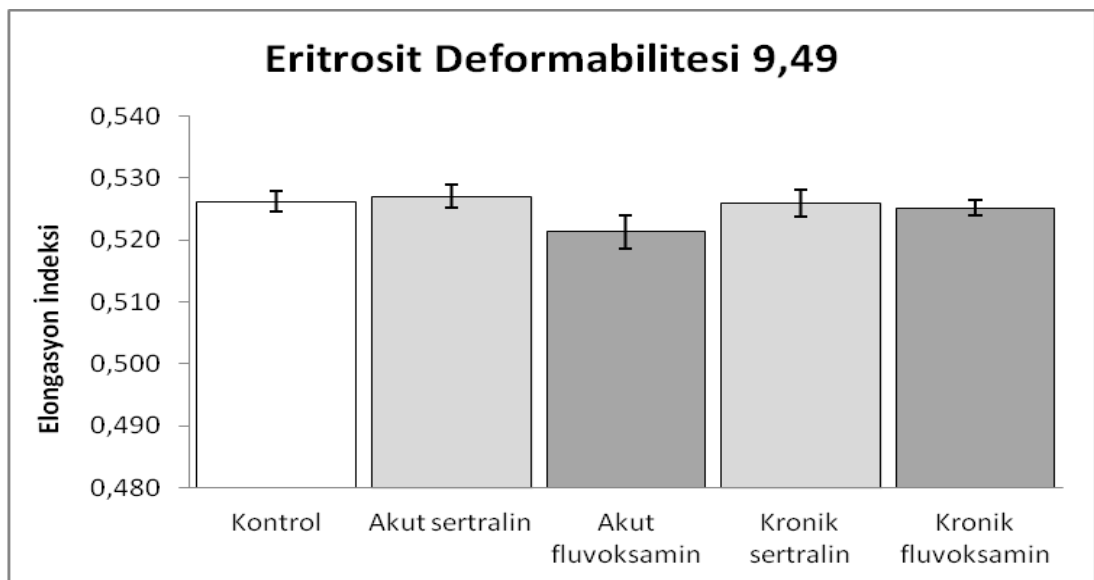
Şekil 4.8. Sıçanlarda 1,69 Pa kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabilite indeksleri (ortalama±standart hata) (n=10).



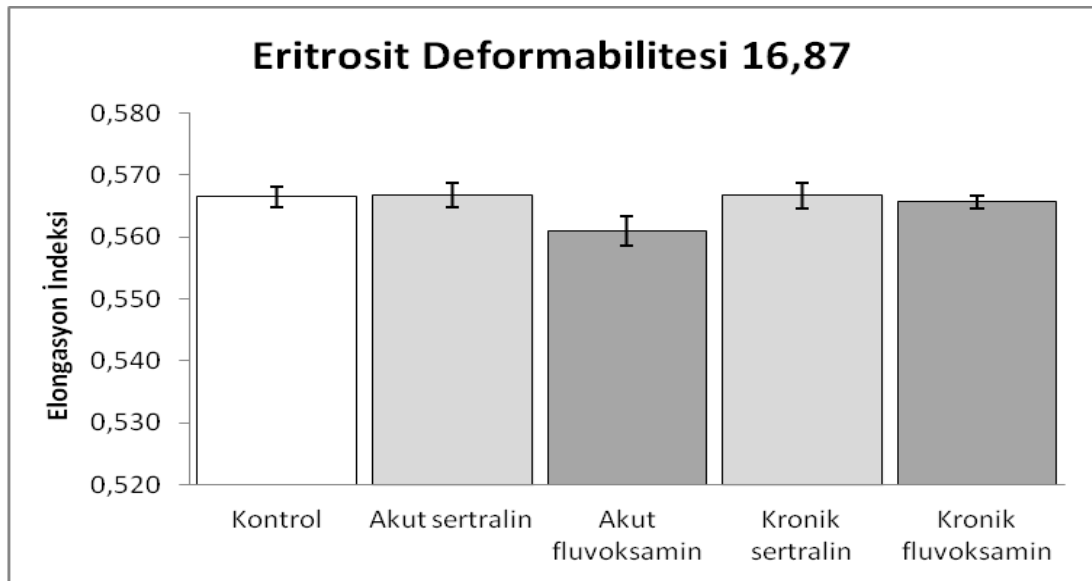
Şekil 4.9. Sıçanlarda 3,00 Pa kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabilite indeksleri (ortalama±standart hata) (n=10).



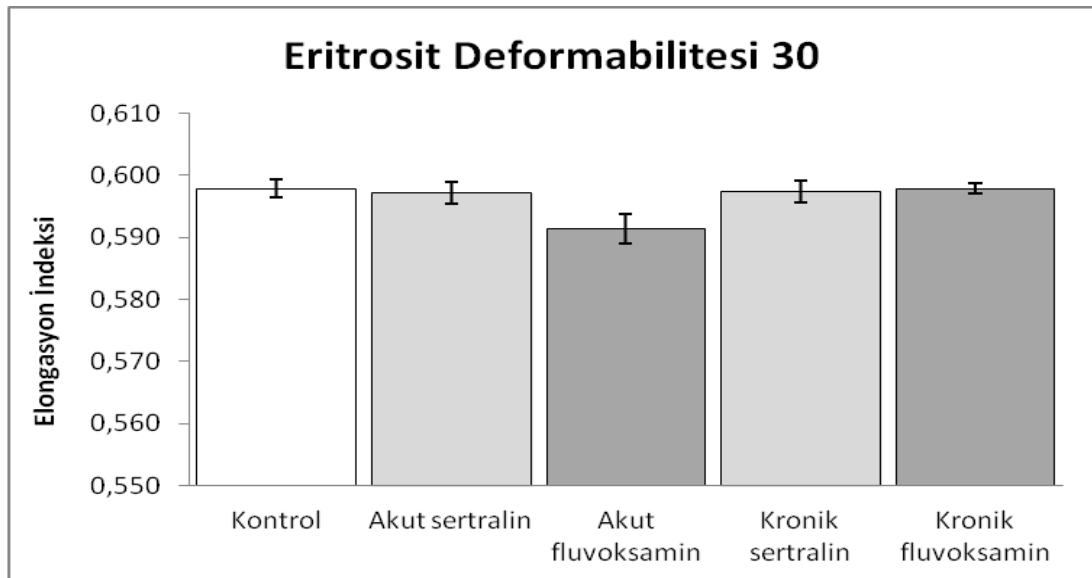
Şekil 4.10. Sıçanlarda 5,33 Pa kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabilite indeksleri (ortalama±standart hata) (n=10).



Şekil 4.11. Sıçanlarda 9,49 Pa kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabilite indeksleri (ortalama±standart hata) (n=10).



Şekil 4.12. Sıçanlarda 16,87 Pa kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabilite indeksleri (ortalama±standart hata) (n=10).



Şekil 4.13. Sıçanlarda 30 Pa kayma kuvvetinde kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit deformabilite indeksleri (ortalama±standart hata) (n=10).

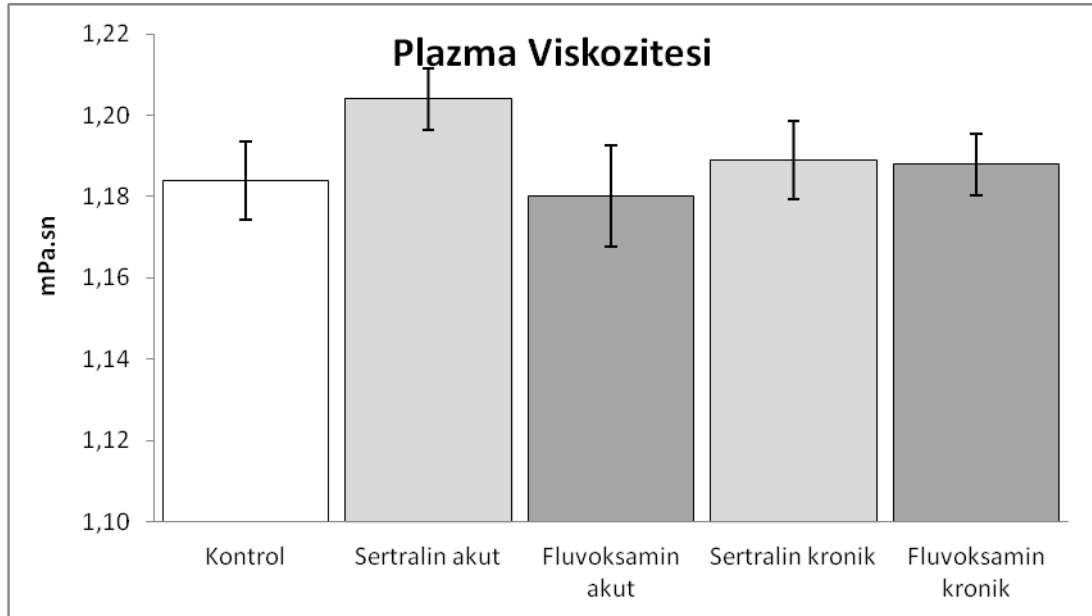
4.1.3. Plazma Viskozitesi (mPa.sn)

Kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait plazma viskozitesi değerleri Tablo 4.3'de toplu halde verilmiştir.

Tablo 4.3. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait plazma viskozitesi değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

	Kontrol	Akut sertralin	Akut fluvoksamin	Kronik sertralin	Kronik fluvoksamin	P Değeri
mPa.sn	1,18±0,01	1,20±0,01	1,18±0,01	1,19±0,01	1,19±0,01	P>0,05

Plazma viskozitesi, kontrol grubunda 1,18±0,01 mPa.sn, akut sertralin grubunda 1,20±0,01 mPa.sn, akut fluvoksamin grubunda 1,18±0,01 mPa.sn, kronik sertralin grubunda 1,19±0,01 mPa.sn, kronik fluvoksamin grubunda 1,19±0,01 mPa.sn olarak bulundu. Plazma viskoziteleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (P>0,05).



Şekil 4.14. Sıçanlarda Kontrol ve ilaç gruplarına ait plazma viskozite değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

4.1.4. Tam Kan Sayımı Bulguları

4.1.4.1. Eritrosit Sayısı ($\times 10^6/\text{cm}^3$)

Eritrosit sayıları, kontrol grubunda $7,3 \pm 0,2$, akut sertralin grubunda $7,6 \pm 0,1$, akut fluvoksamin grubunda $7,4 \pm 0,2$, kronik sertralin grubunda $7,1 \pm 0,2$, kronik fluvoksamin grubunda $7,3 \pm 0,1 \times 10^6/\text{cm}^3$ olarak bulundu.

4.1.4.2. Hemoglobın Bulguları (gr/dl)

Hemoglobın değerleri, kontrol grubunda $14,0 \pm 0,3$ gr/dl, akut sertralin grubunda $14,3 \pm 0,2$ gr/dl, akut fluvoksamin grubunda $13,5 \pm 0,3$ gr/dl, kronik sertralin grubunda $13,4 \pm 0,2$ gr/dl, kronik fluvoksamin grubunda $13,8 \pm 0,3$ gr/dl olarak bulundu (Tablo 4.4).

4.1.4.3. Hematokrit Bulguları (%)

Hematokrit düzeyi, kontrol grubunda % $40,2 \pm 0,8$, akut sertralin grubunda % $41,2 \pm 0,5$, akut fluvoksamin grubunda % $39,4 \pm 0,6$, kronik sertralin grubunda % $38,9 \pm 0,4$, kronik fluvoksamin grubunda % $40,1 \pm 0,6$ olarak bulundu. Eritrosit sayısı, hemoglobın ve hematokrit değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatısel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0,05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait eritrosit, hemoglobın ve hematokrit değerleri (ortalama \pm standart hata) (n=10).

	Kontrol	Akut sertralin	Akut fluvoksamin	Kronik sertralin	Kronik fluvoksamin	P Değeri
Eritrosit Sayısı $10^6/\text{cm}^3$	$7,3 \pm 0,2$	$7,6 \pm 0,1$	$7,4 \pm 0,2$	$7,1 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,1$	$P > 0,05$
Hemoglobın gr/dl	$14,0 \pm 0,3$	$14,3 \pm 0,2$	$13,5 \pm 0,3$	$13,4 \pm 0,2$	$13,8 \pm 0,3$	$P > 0,05$
Hematokrit %	$40,2 \pm 0,8$	$41,2 \pm 0,5$	$39,4 \pm 0,6$	$38,9 \pm 0,4$	$40,1 \pm 0,6$	$P > 0,05$

4.2. *In vivo* Hayvan Deneylerinden Elde Edilen Biyokimyasal Sonuçlar

4.2.1. Trombosit MAO Aktivitesi, Plazma Serotonin Düzeyi, Trombosit Serotonin Düzeyi

Kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait trombosit MAO aktivitesi, plazma serotonin değeri ve trombosit serotonin değerleri Tablo 4.5'te toplu olarak verilmiştir. Tüm değerler (ortalama±standart hata) şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait trombosit MAO aktivitesi, plazma serotonin düzeyleri ve trombosit serotonin düzeyleri (ortalama±standart hata) (n=10).

	Kontrol	Akut sertralin	Akut fluvoksamin	Kronik sertralin	Kronik fluvoksamin
Trombosit MAO aktivitesi nmol/10 ⁹ trombosit	11,8±1,3	10,7±0,6	11,3±1,0	9,5±0,6*#	11,1±1,0
Plazma serotonin seviyesi ng/mL	12,4±1,4	13,5±1,3	12,2±1,5	46,5±5,9**	12,3±1,3
Trombosit serotonin seviyesi ng/10 ⁹ trombosit	709,0±15,4	710,9±15,3	704,0±12,9	528,8±57,7**	680,8±34,8

* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05).

** Tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05).

Akut ve kronik fluvoksamin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05).

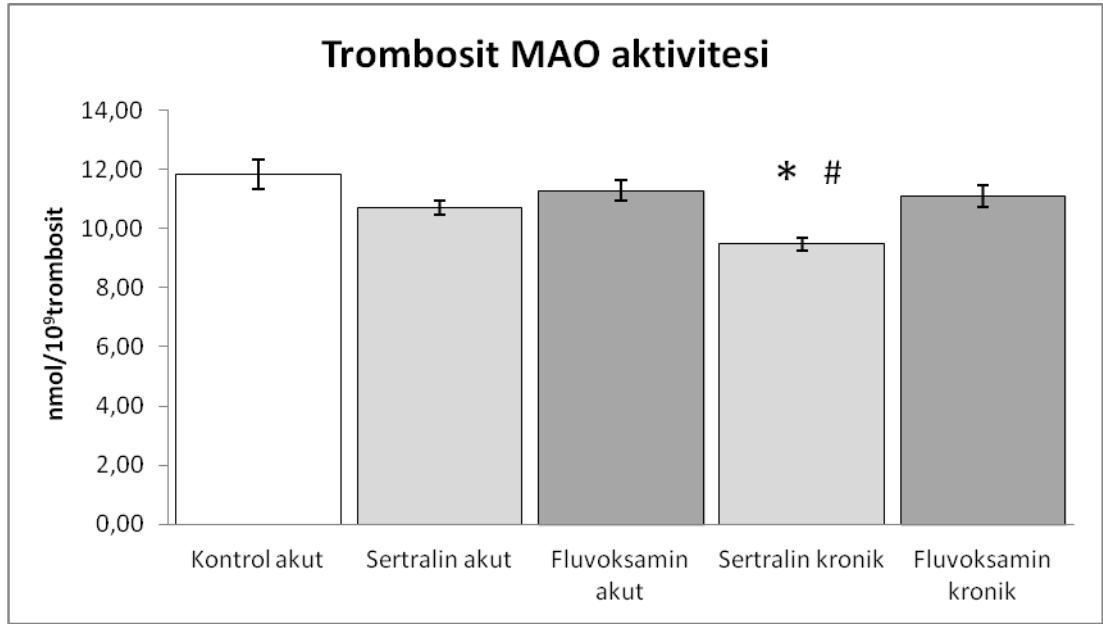
Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama ± standart hatası olarak ifade edilmiştir.

4.2.1.1 Trombosit MAO Aktivitesi (nmol/10⁹ trombosit)

Trombosit MAO aktivitesi, kontrol grubunda $11,83 \pm 1,31$, akut sertralin grubunda $10,71 \pm 0,61$, akut fluvoksamin grubunda $11,29 \pm 0,96$, kronik sertralin grubunda $9,47 \pm 0,62$, kronik fluvoksamin grubunda $11,10 \pm 0,95$ nmol/10⁹ trombosit olarak bulundu.

Trombosit MAO aktiviteleri karşılaştırıldığında kronik sertralin grubu ile kontrol, akut fluvoksamin ve kronik fluvoksamin grupları arasında anlamlı fark bulunurken ($p < 0,05$) akut sertralin grubu ile anlamlı fark gözlenmedi.

Kronik sertralin grubu daha düşük idi. (Şekil 4.15).



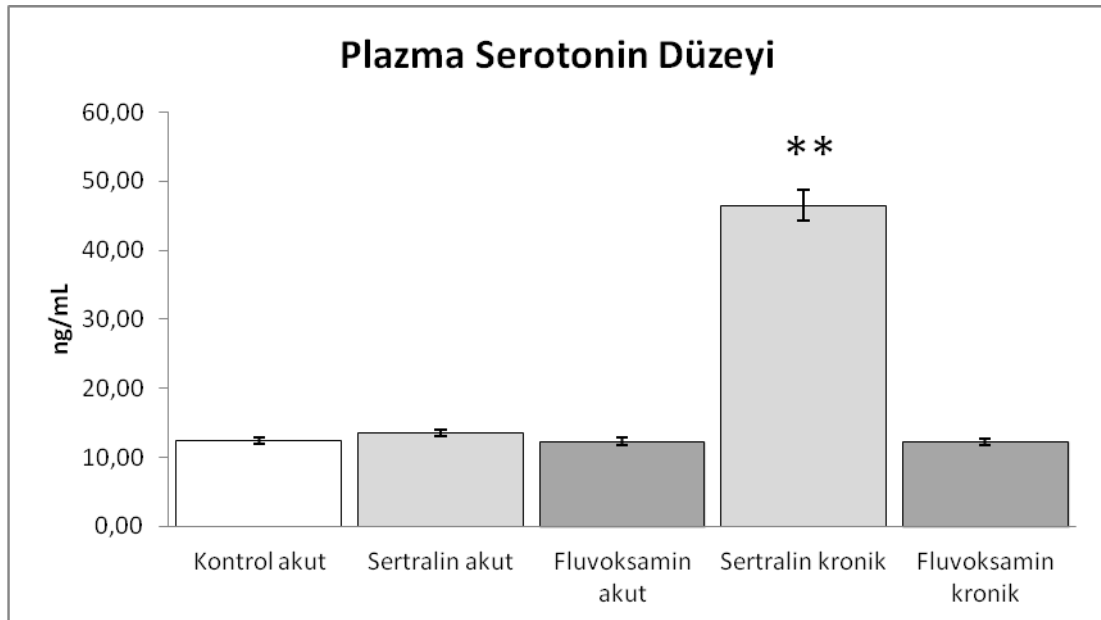
Şekil 4.15. Sığınlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait trombosit MAO aktivitesi düzeyleri (ortalama±standart hata) (*kontrolle göre anlamlı fark var, # akut ve kronik fluvoksamin gruplarına göre anlamlı fark var, $P < 0,05$) ($n=10$).

4.2.1.2 Plazma Serotonin Düzeyi (ng/mL)

Plazma serotonin düzeyi, kontrol grubunda $12,38 \pm 1,37$, akut sertralin grubunda $13,52 \pm 1,30$, akut fluvoksamin grubunda $12,24 \pm 1,48$, kronik sertralin grubunda $46,52 \pm 5,85$, kronik fluvoksamin grubunda $12,28 \pm 1,26$ ng/mL olarak bulundu.

Trombosit serotonin düzeyleri karşılaştırıldığında kronik sertralin grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,05$).

Kronik sertralin grubunun değeri daha yüksek idi. (Şekil 4.16).



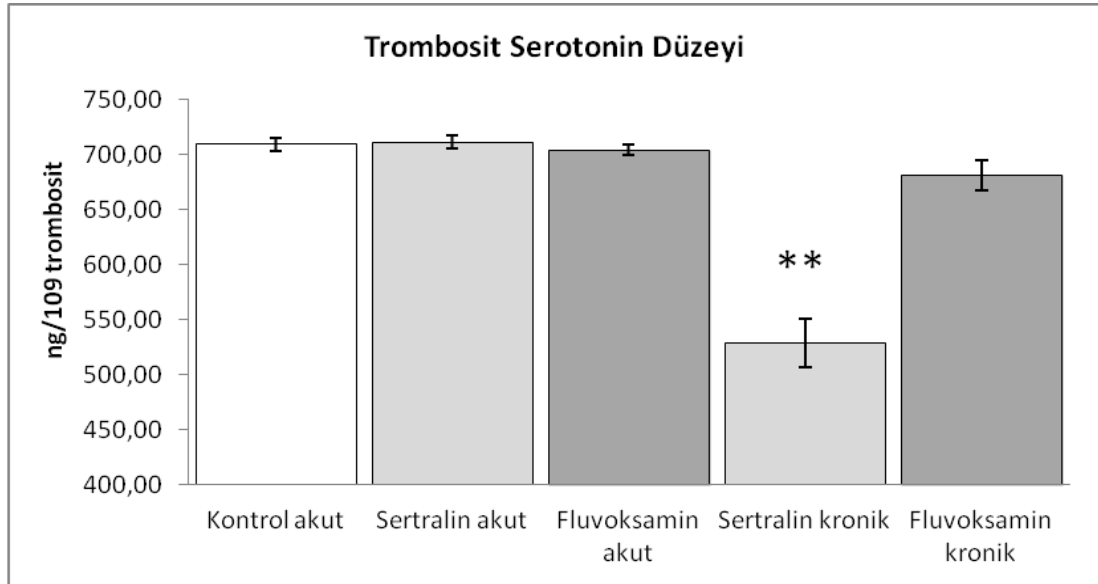
Şekil 4.16. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazma serotonin düzeyleri (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.1.3 Trombosit Serotonin Düzeyi (ng/10⁹trombosit)

Trombosit serotonin düzeyi, kontrol grubunda 709±15, akut sertralin grubunda 711±15, akut fluvoksamin grubunda 704±13, kronik sertralin grubunda 529±58, kronik fluvoksamin grubunda 681±35 ng/10⁹trombosit olarak bulundu.

Trombosit serotonin düzeyleri karşılaştırıldığında kronik sertralin grubu ile diğer tüm gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,05$).

Kronik sertralin grubunun değeri daha düşük idi. (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait trombosit serotonin düzeyleri (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama ± standart hatası olarak ifade edilmiştir (n=10).

4.2.2 Eritrosit Lizatında Lipid Peroksidasyonu (LPO), Glutasyon İçeriği ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri

Kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait eritrosit lizatında lipid peroksidasyonu (LPO), glutasyon içeriği ve antioksidan enzim aktivite düzeyleri Tablo 4.6.'da toplu olarak verilmiştir.

Tüm değerler (ortalama±standart hata) şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Sıçanlarda (n=10) kontrol ve SSRI gruplarında eritrosit lizatında lipid peroksidasyonu, glutasyon içeriği ve antioksidan enzim aktivite düzeyleri.

	Kontrol	Akut sertralin	Akut fluvoksamin	Kronik sertralin	Kronik fluvoksamin
LPO MDA/mg protein	0,21±0,02	0,25±0,06	0,22±0,04	0,43±0,08**	0,25±0,05
GSH µmol/mg protein	202,27±17,90	192,16±15,46	206,71±14,86	151,43±24,7**	189,73±18,45
GSSG µmol/mg protein	19,06±1,64	22,56±2,57	18,87±1,77	41,14±6,65**	18,82±1,61
GSH/GSSG	10,63±0,80	8,67±1,63	11,03±1,26	3,34±1,15**ψ	10,16±1,47
KAT U/mg protein	228,38±34,72	218,99±30,50	221,50±29,11	212,51±29,52	216,33±27,53
GR nmol/mg protein	12,89±1,34	12,58±1,36	12,74±1,45	11,97±1,40	12,32±2,32
SOD U/mg protein	2,87±0,30	2,92±0,42	2,81±0,31	2,58±0,26	2,81±0,31
GPx U/mg protein	0,60±0,11	0,59±0,12	0,60±0,06	0,59±0,10	0,60±0,10
GST µmol/mg protein	0,22±0,06	0,21±0,06	0,22±0,06	0,22±0,07	0,22±0,05

** Tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05).

ψ Akut fluvoksamin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05).

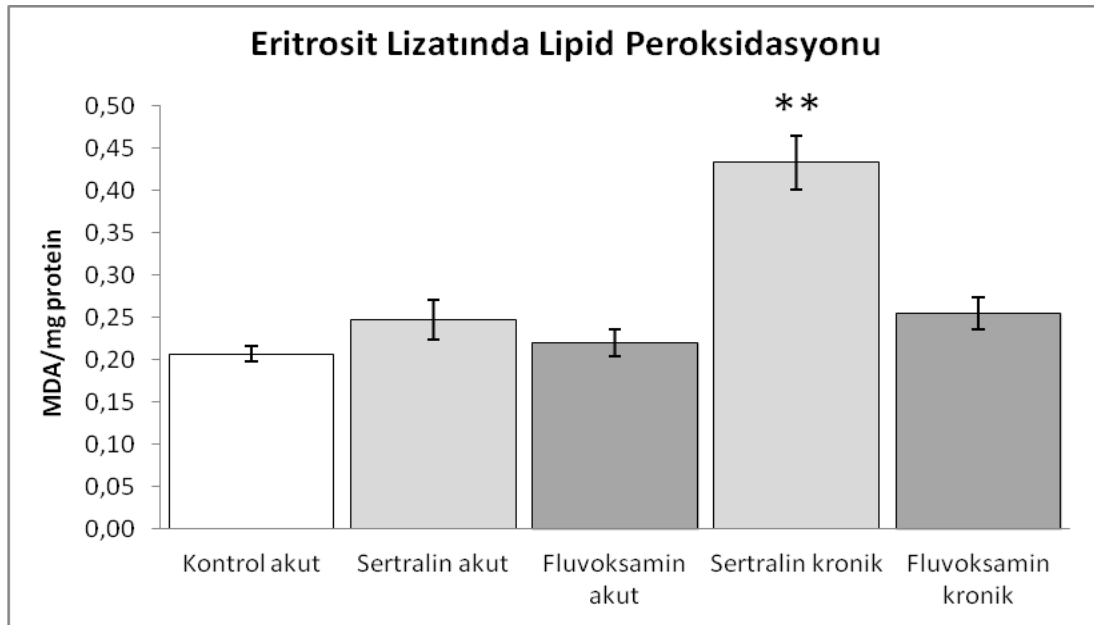
Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama ± standart hatası olarak ifade edilmiştir.

4.2.2.1. Eritrosit Lizatında Lipid Peroksidasyonu (LPO) (nmol TBARS/mg protein)

Eritrosit lizatında lipid peroksidasyonu, kontrol grubunda $0,21 \pm 0,02$, akut sertralin grubunda $0,25 \pm 0,06$, akut fluvoksamin grubunda $0,22 \pm 0,04$, kronik sertralin grubunda $0,43 \pm 0,08$, kronik fluvoksamin grubunda $0,25 \pm 0,05$ nmol TBARS/mg protein olarak bulundu.

Eritrosit lizatında lipid peroksidasyonu karşılaştırıldığında kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark gözlemlendi ($P < 0,05$).

Kronik sertralin grubunun değeri daha yüksek idi. (Şekil 4.18).



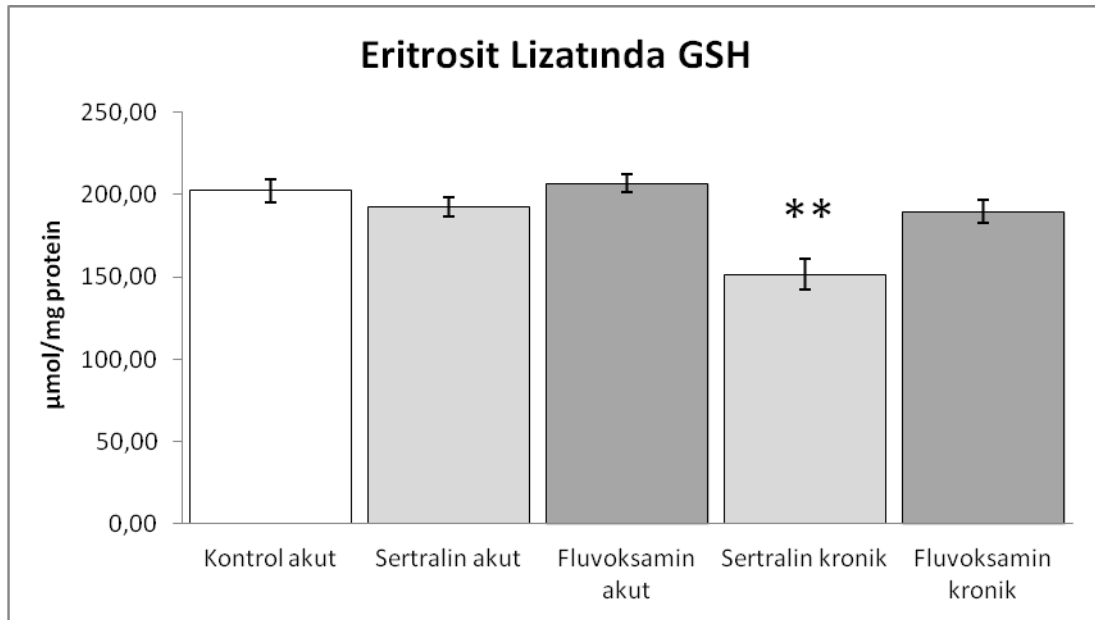
Şekil 4.18. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında lipid peroksidasyon düzeyleri (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.2.2. Eritrosit Lizatında GSH düzeyi ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)

Eritrosit lizatında GSH, kontrol grubunda $202,27 \pm 17,90$, akut sertralin grubunda $192,16 \pm 15,46$, akut fluvoksamin grubunda $206,71 \pm 14,86$, kronik sertralin grubunda $151,43 \pm 24,70$, kronik fluvoksamin grubunda $189,73 \pm 18,45$ $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein olarak bulundu.

Eritrosit lizatında GSH karşılaştırıldığında kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı fark bulundu ($P < 0,05$).

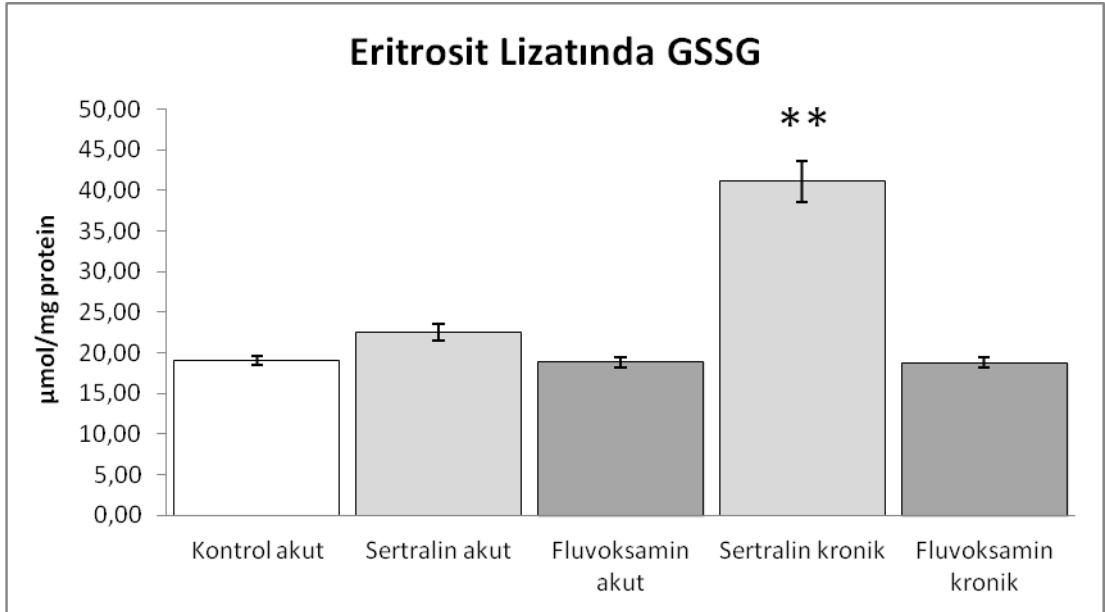
Kronik sertralin grubunun değeri daha düşük idi. (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Sıçanlardaki kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GSH düzeyleri (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.2.3. Eritrosit Lizatında GSSG düzeyi ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)

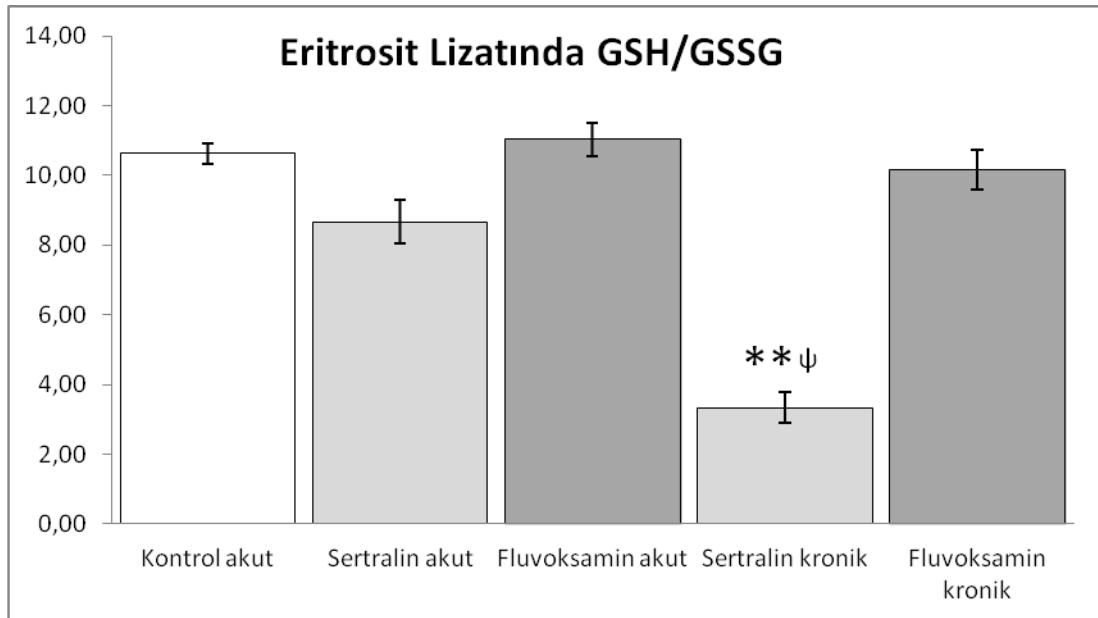
Eritrosit lizatında GSSG düzeyi, kontrol grubunda $19,06 \pm 1,64$, akut sertralin grubunda $22,56 \pm 2,57$, akut fluvoksamin grubunda $18,87 \pm 1,77$, kronik sertralin grubunda $41,14 \pm 6,65$, kronik fluvoksamin grubunda $18,82 \pm 1,61$ $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein olarak bulundu. Eritrosit lizatında GSSG karşılaştırıldığında kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($P < 0,05$). Kronik sertralin grubunun değeri daha yüksek idi. (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GSSG düzeyleri (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.2.4. Eritrosit Lizatında GSH/GSSG Oranı

Eritrosit lizatında GSH/GSSG oranı, kontrol grubunda $10,63 \pm 0,80$, akut sertralin grubunda $8,67 \pm 1,63$, akut fluvoksamin grubunda $11,03 \pm 1,26$, kronik sertralin grubunda $3,34 \pm 1,15$, kronik fluvoksamin grubunda $10,16 \pm 1,47$ olarak bulundu. Eritrosit lizatında GSH/GSSG oranı karşılaştırıldığında kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($P < 0,05$). Akut fluvoksamin ve akut sertralin grupları arasında da anlamlı fark bulundu ($P < 0,05$). Kronik sertralin grubunun değeri daha düşük idi. (Şekil 4.21).

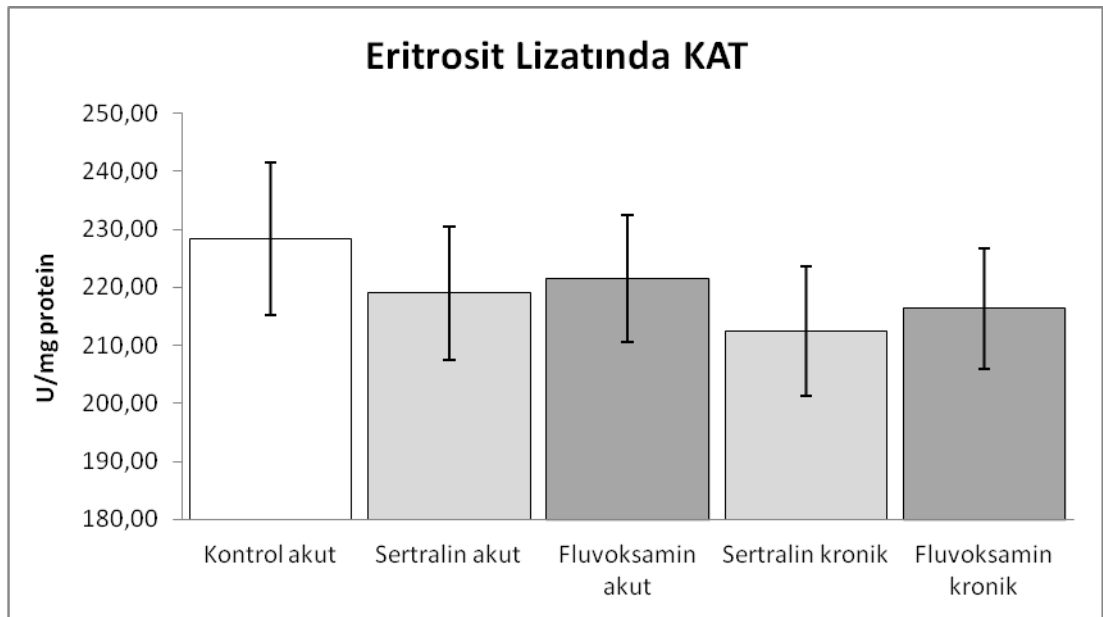


Şekil 4.21. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GSH/GSSG oranı (**tüm gruplara göre anlamlı fark var, ψ akut fluvoksamin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark var, $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.2.5. Eritrosit Lizatında KAT aktivitesi (U/mg protein)

Eritrosit lizatında KAT aktivitesi, kontrol grubunda $228,38 \pm 34,72$, akut sertralin grubunda $218,99 \pm 30,50$, akut fluvoksamin grubunda $221,50 \pm 29,11$, kronik sertralin grubunda $212,51 \pm 29,52$, kronik fluvoksamin grubunda $216,33 \pm 27,53$ U/mg protein olarak bulundu.

Eritrosit lizatında KAT aktiviteleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.22).

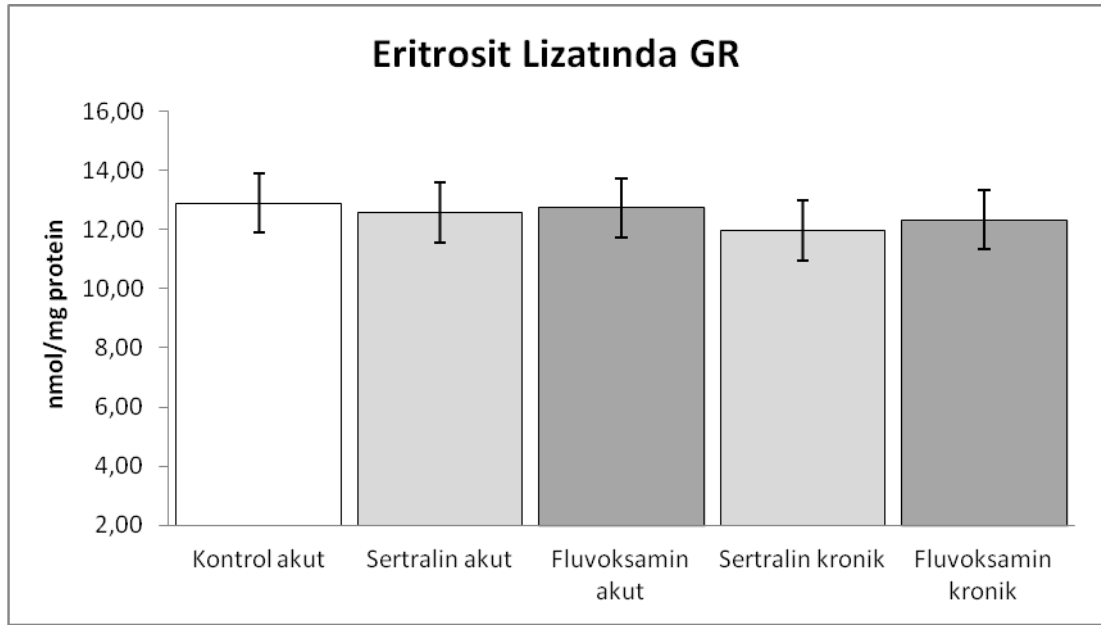


Şekil 4.22. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında KAT aktiviteleri. Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.2.6. Eritrosit Lizatında GR aktivitesi (nmol/mg protein)

Eritrosit lizatında GR aktivitesi, kontrol grubunda $12,89 \pm 1,34$, akut sertralin grubunda $12,58 \pm 1,36$, akut fluvoksamin grubunda $12,74 \pm 1,45$, kronik sertralin grubunda $11,97 \pm 1,40$, kronik fluvoksamin grubunda $12,32 \pm 2,32$ nmol/mg protein olarak bulundu.

Eritrosit lizatında GR karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.23).

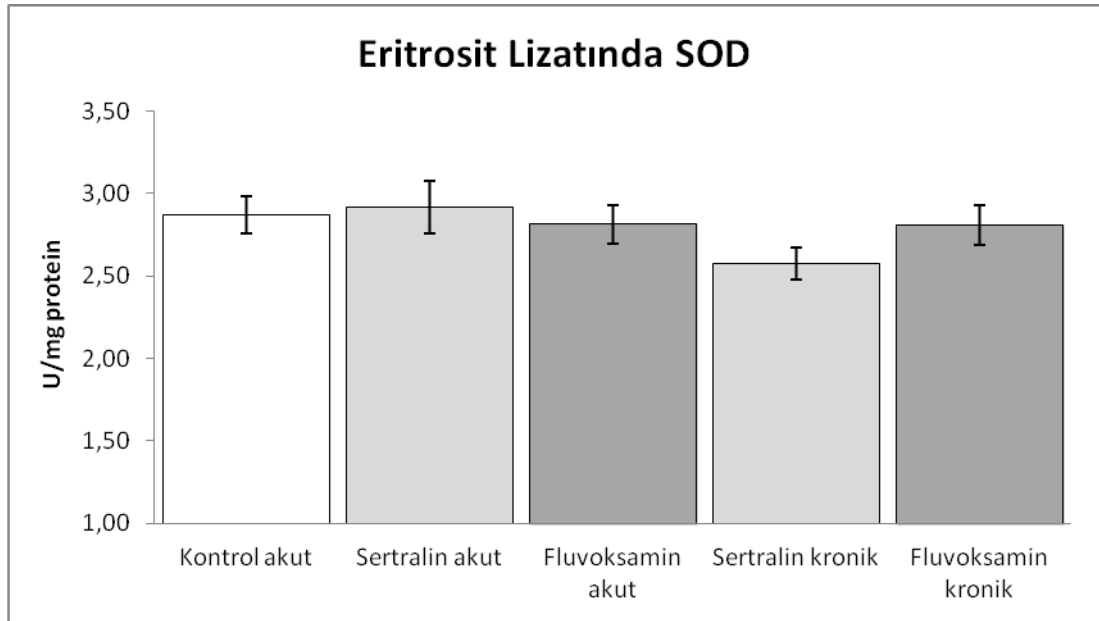


Şekil 4.23. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GR aktivitesi. Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.2.7. Eritrosit Lizatında SOD aktivitesi (U/mg protein)

Eritrosit lizatında SOD aktivitesi, kontrol grubunda $2,87 \pm 0,30$, akut sertralin grubunda $2,92 \pm 0,42$, akut fluvoksamin grubunda $2,81 \pm 0,31$, kronik sertralin grubunda $2,58 \pm 0,26$, kronik fluvoksamin grubunda $2,81 \pm 0,26$ U/mg protein olarak bulundu.

Eritrosit lizatında SOD karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.24).

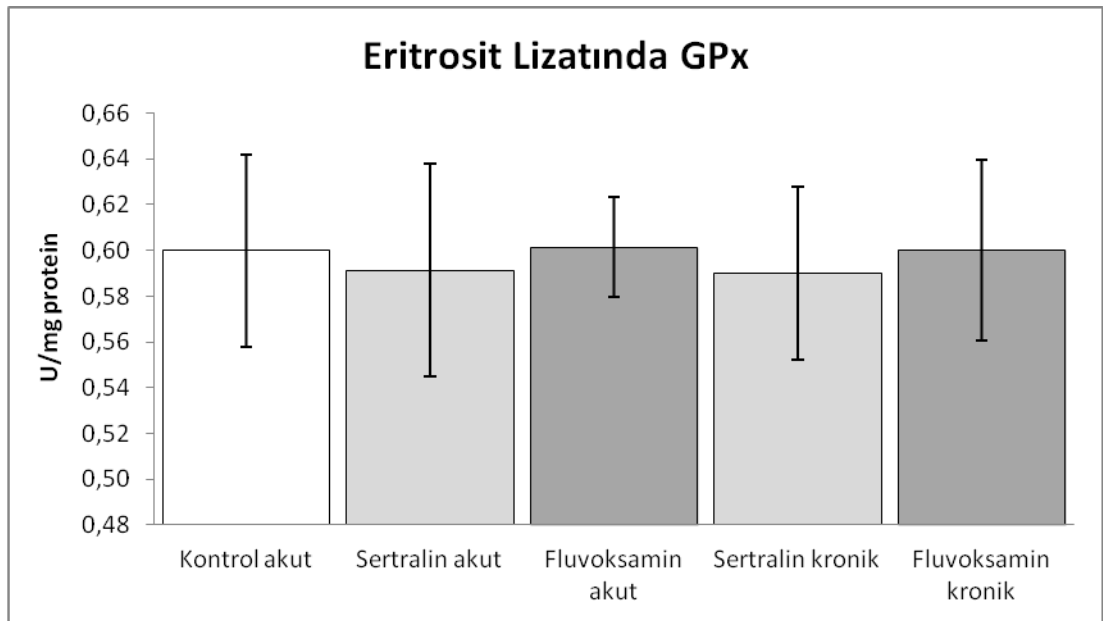


Şekil 4.24. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında SOD aktivitesi. Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.2.8. Eritrosit Lizatında GPx aktivitesi (U/mg protein)

Eritrosit lizatında GPx aktivitesi kontrol grubunda $0,60 \pm 0,11$, akut sertralin grubunda $0,59 \pm 0,12$, akut fluvoksamin grubunda $0,60 \pm 0,06$, kronik sertralin grubunda $0,59 \pm 0,10$, kronik fluvoksamin grubunda $0,60 \pm 0,10$ U/mg protein olarak bulundu.

Eritrosit lizatında GPx karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.25).

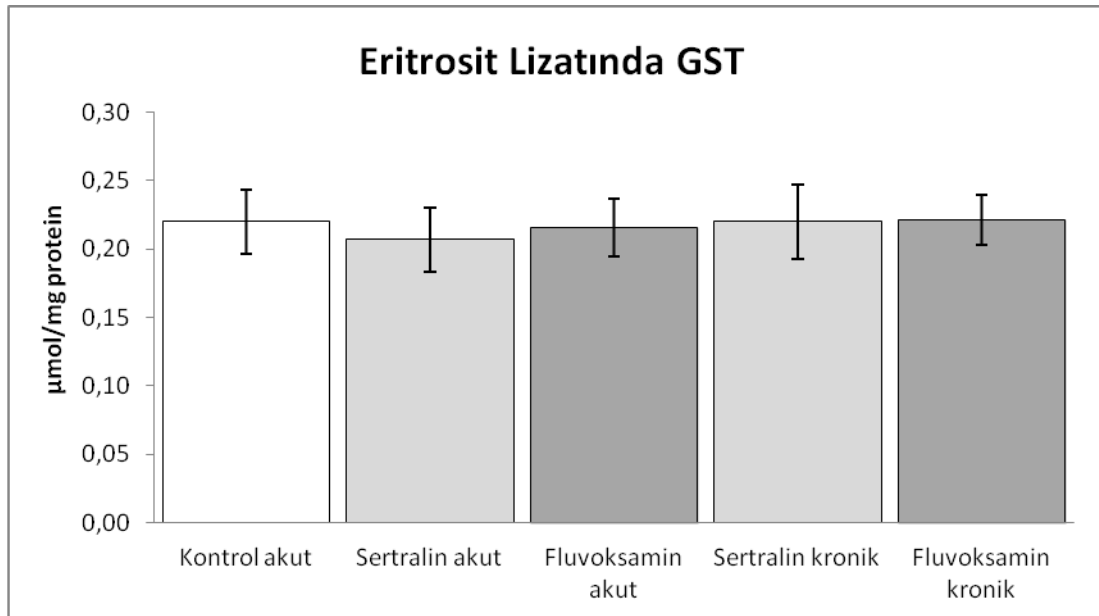


Şekil 4.25. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GPx aktivitesi. Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir (n=10).

4.2.2.9. Eritrosit Lizatında GST aktivitesi ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)

Eritrosit lizatında GST aktivitesi kontrol grubunda $0,22\pm0,06$, akut sertralin grubunda $0,21\pm0,06$, akut fluvoksamin grubunda $0,22\pm0,06$, kronik sertralin grubunda $0,22\pm0,07$, kronik fluvoksamin grubunda $0,22\pm0,05$ $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein olarak bulundu.

Eritrosit lizatında GST aktivitesi karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P>0,05$). (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait eritrosit lizatında GST aktivitesi. Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.3. Plazmada Lipid Peroksidasyonu (LPO), Glutasyon İçeriği ve Antioksidan Enzim Aktiviteleri

Kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait plazmada lipid peroksidasyonu (LPO), glutasyon içeriği ve antioksidan enzim aktiviteleri düzeyleri ve bunların gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 4.7'de toplu olarak verilmiştir. Tüm değerler (ortalama±standart hata) şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Sıçanlarda kontrol, akut sertralin, akut fluvoksamin, kronik sertralin ve kronik fluvoksamin gruplarına ait plazma lipid peroksidasyonu (LPO), glutasyon içeriği ve antioksidan enzim aktiviteleri düzeyleri (n=10).

	Kontrol	Akut sertralin	Akut fluvoksamin	Kronik sertralin	Kronik fluvoksamin
LPO nmol/mg protein	0,33±0,08	0,34±0,07	0,31±0,07	0,89±0,11**	0,33±0,06
GSH µmol/mg protein	1,27±0,09	1,26±0,08	1,30±0,05	1,10±0,03**	1,30±0,03
GSSG µmol/mg protein	0,12±0,01	0,13±0,01	0,12±0,01	0,16±0,03*	0,12±0,01
GSH /GSSG	10,66±0,84	9,40±0,78	11,08±1,31	7,07±1,35**	10,87±0,82
KAT U/mg protein	9,13±1,00	8,97±0,51	9,27±0,82	9,17±0,97	9,22±0,87
GR nmol/mg protein	0,07±0,02	0,07±0,03	0,07±0,01	0,07±0,02	0,07±0,02
SOD U/mg protein	1,20±0,06	1,20±0,04	1,20±0,04	1,15±0,03**	1,21±0,05
GPx U/mg protein	0,95±0,10	0,93±0,12	0,93±0,18	0,93±0,14	0,95±0,13
GST µmol/mg protein	1,08±0,13	1,12±0,15	1,12±0,10	1,12±0,11	1,09±0,10

* Kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05).

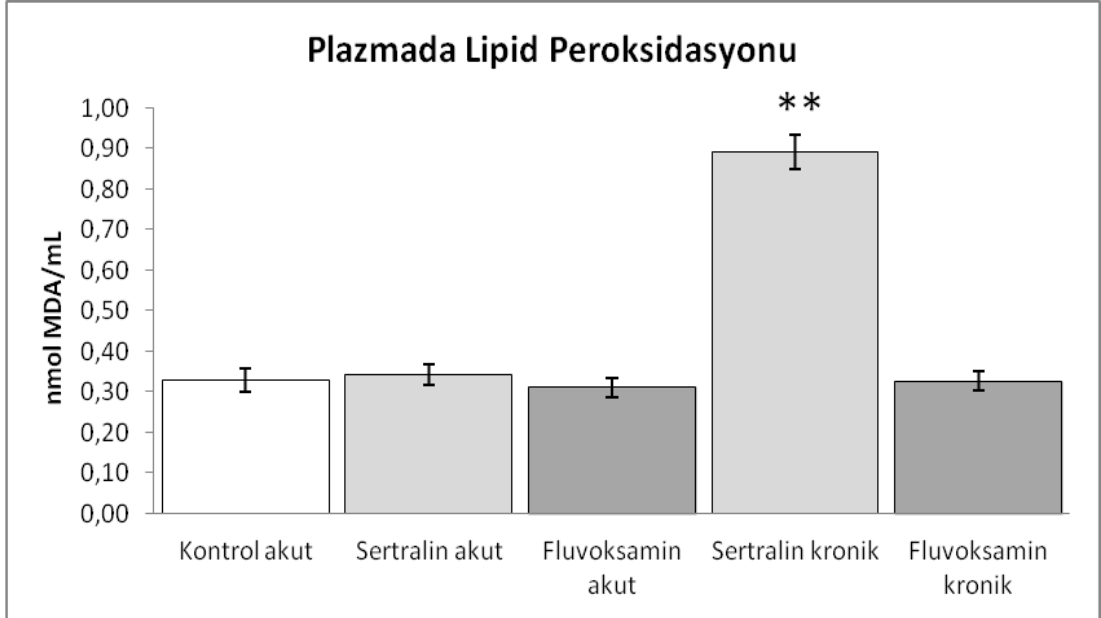
** Tüm gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05).

Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama ± standart hatası olarak ifade edilmiştir.

4.2.3.1. Plazmada Lipid Peroksidasyonu (LPO) (nmol TBARS/mg protein)

Plazmada Lipid Peroksidasyonu (LPO), kontrol grubunda $0,33 \pm 0,08$, akut sertralin grubunda $0,34 \pm 0,07$, akut fluvoksamin grubunda $0,31 \pm 0,07$, kronik sertralin grubunda $0,89 \pm 0,11$, kronik fluvoksamin grubunda $0,33 \pm 0,06$ nmol TBARS/mg protein olarak bulundu.

Plazmada Lipid Peroksidasyonu karşılaştırıldığında, kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($P < 0,05$). Kronik sertralin grubunun değeri daha yüksek idi. (Şekil 4.27).



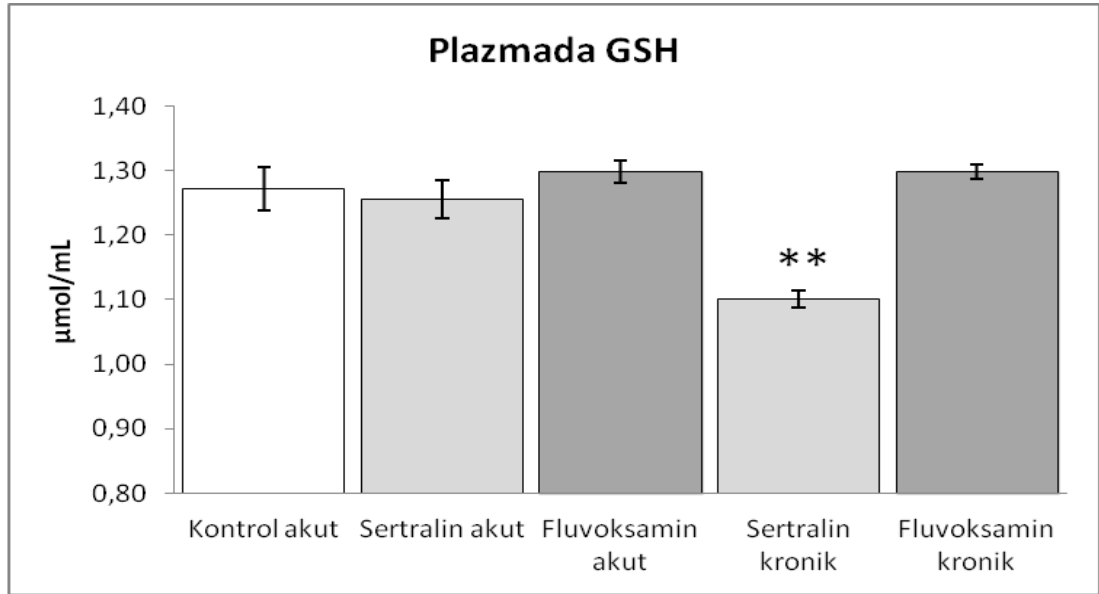
Şekil 4.27. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada lipid peroksidasyonu düzeyleri (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir (n=10).

4.2.3.2. Plazmada GSH düzeyi ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)

Plazmada GSH, kontrol grubunda $1,27 \pm 0,09$, akut sertralin grubunda $1,26 \pm 0,08$, akut fluvoksamin grubunda $1,30 \pm 0,05$, kronik sertralin grubunda $1,10 \pm 0,03$, kronik fluvoksamin grubunda $1,30 \pm 0,03$ $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein olarak bulundu.

Plazmada GSH karşılaştırıldığında kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($P < 0,05$).

Kronik sertralin grubunun değeri daha düşük idi. (Şekil 4.28).



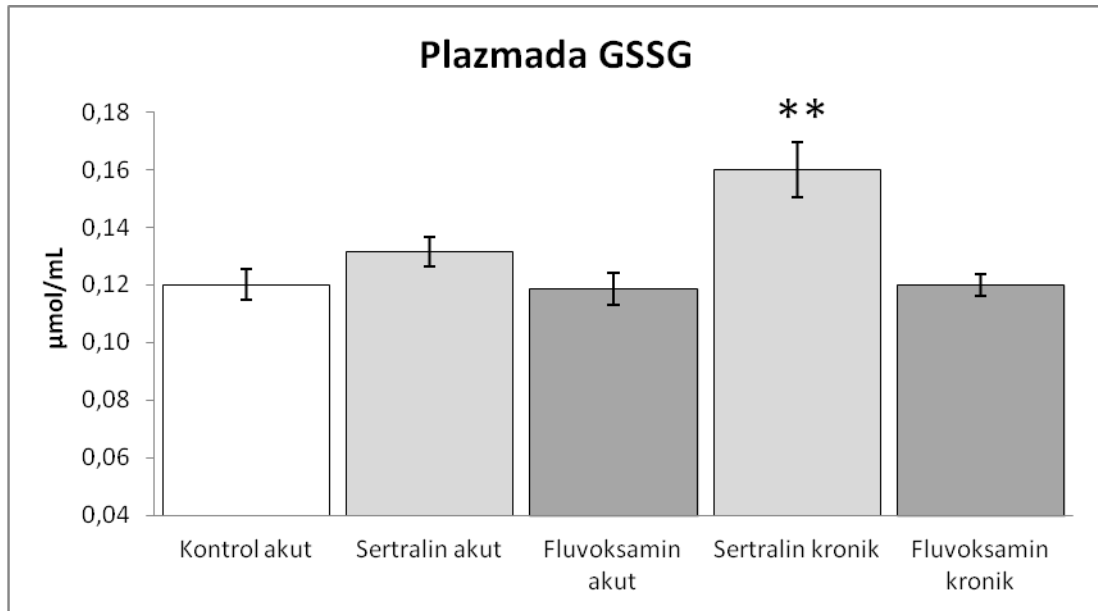
Şekil 4.28. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GSH düzeyleri (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.3.3. Plazmada GSSG düzeyi ($\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein)

Plazmada GSSG düzeyi, kontrol grubunda $0,12 \pm 0,01$, akut sertralin grubunda $0,13 \pm 0,01$, akut fluvoksamin grubunda $0,12 \pm 0,01$, kronik sertralin grubunda $0,16 \pm 0,03$, kronik fluvoksamin grubunda $0,12 \pm 0,01$ $\mu\text{mol}/\text{mg}$ protein olarak bulundu.

Plazmada GSSG düzeyleri karşılaştırıldığında, kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($P < 0,05$).

Kronik sertralin grubunun değeri daha yüksek idi. (Şekil 4.29).



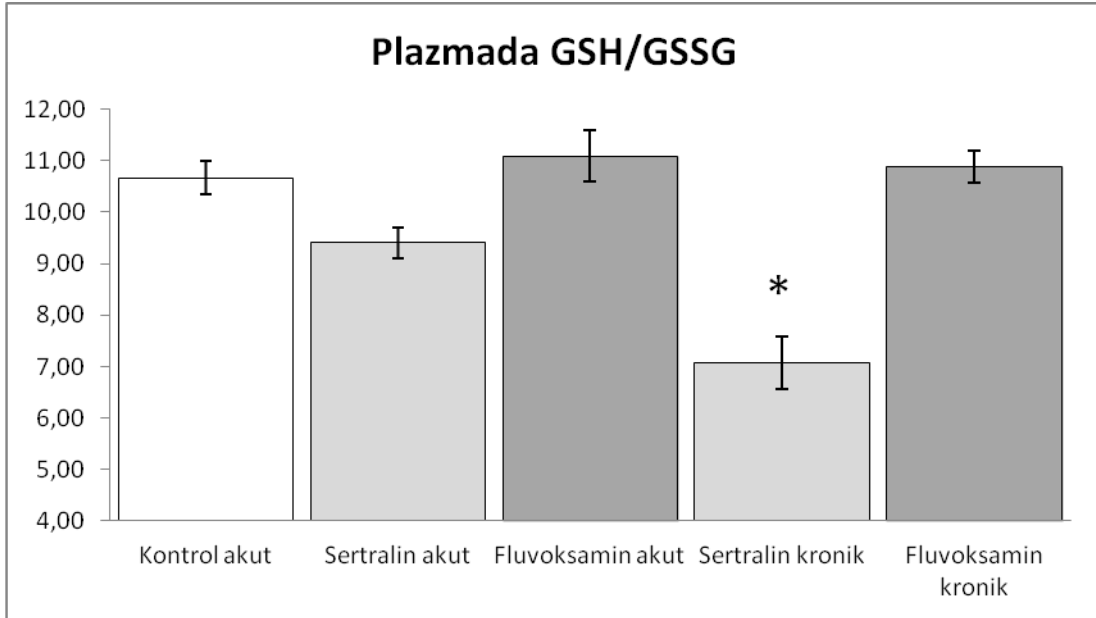
Şekil 4.29. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GSSG düzeyleri (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.3.4. Plazmada GSH/GSSG Oranı

Plazmada GSH/GSSG oranı, kontrol grubunda $10,66 \pm 0,84$, akut sertralin grubunda $9,40 \pm 0,78$, akut fluvoksamin grubunda $11,08 \pm 1,31$, kronik sertralin grubunda $7,07 \pm 1,35$, kronik fluvoksamin grubunda $10,87 \pm 0,82$ olarak bulundu.

Plazmada GSH/GSSG oranı karşılaştırıldığında akut ve kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($P < 0,05$).

Akut ve kronik sertralin grubunun değeri daha düşük idi. (Şekil 4.30).

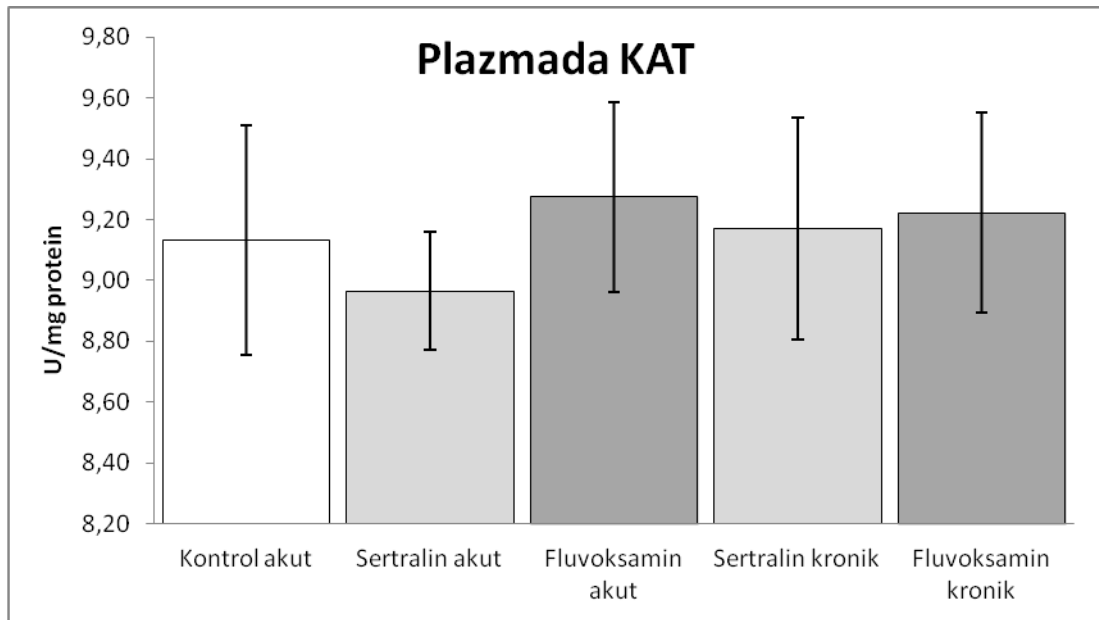


Şekil 4.30. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GSH/GSSG oranı (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$) (n=10).

4.2.3.5. Plazmada KAT aktivitesi (U/mg protein)

Plazma lizatında KAT aktivitesi, kontrol grubunda $9,13 \pm 1,00$, akut sertralin grubunda $8,97 \pm 0,51$, akut fluvoksamin grubunda $9,27 \pm 0,82$, kronik sertralin grubunda $9,17 \pm 0,97$, kronik fluvoksamin grubunda $9,22 \pm 0,87$ U/mg protein olarak bulundu.

Plazma lizatındaki KAT aktivitesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.31).

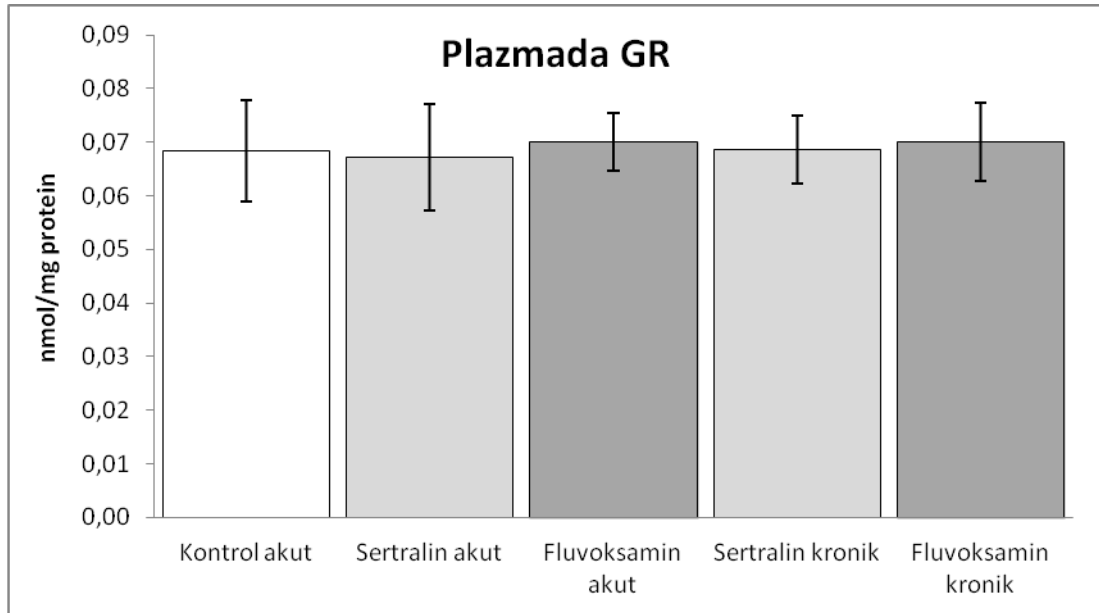


Şekil 4.31. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada KAT aktivitesi. Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir (n=10).

4.2.3.6. Plazmada GR aktivitesi (nmol/mg protein)

Plazma lizatında GR aktivitesi, kontrol grubunda $0,07 \pm 0,02$, akut sertralin grubunda $0,07 \pm 0,03$, akut fluvoksamin grubunda $0,07 \pm 0,01$, kronik sertralin grubunda $0,07 \pm 0,02$, kronik fluvoksamin grubunda $0,07 \pm 0,02$ nmol/mg protein olarak bulundu.

Plazma lizatında GR aktiviteleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.32).



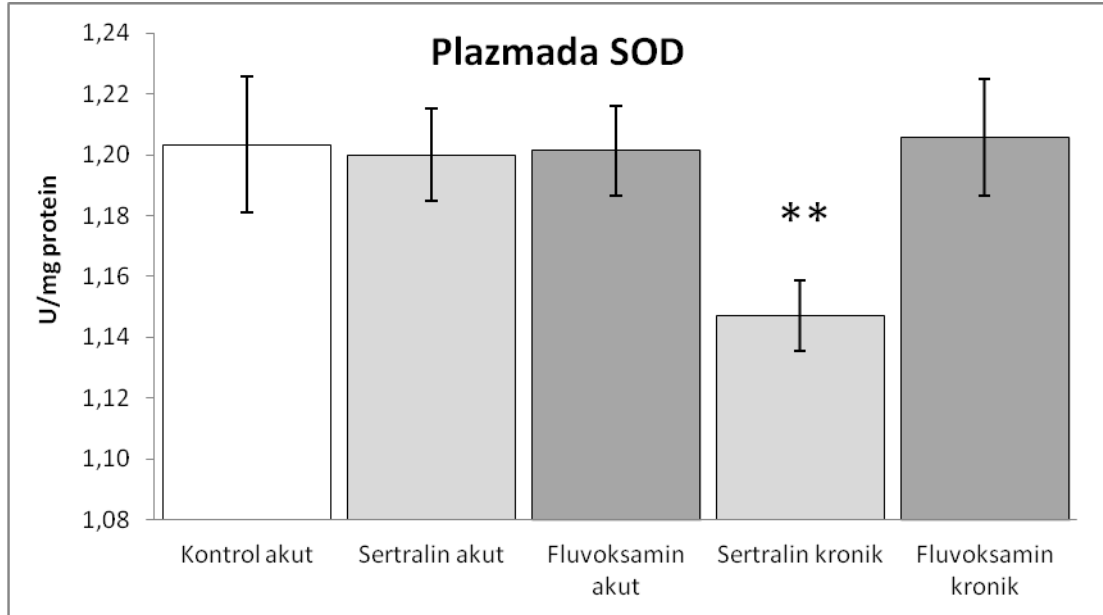
Şekil 4.32. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GR aktiviteleri. Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir (n=10).

4.2.3.7. Plazmada SOD aktivitesi (U/mg protein)

Plazma lizatında SOD aktivitesi, kontrol grubunda $1,20 \pm 0,06$, akut sertralin grubunda $1,20 \pm 0,04$, akut fluvoksamin grubunda $1,20 \pm 0,04$, kronik sertralin grubunda $1,15 \pm 0,03$, kronik fluvoksamin grubunda $1,21 \pm 0,05$ U/mg protein olarak bulundu.

Plazma lizatında SOD aktiviteleri karşılaştırıldığında, kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($P < 0,05$).

Kronik sertralin grubunun değeri daha düşük idi. (Şekil 4.33).

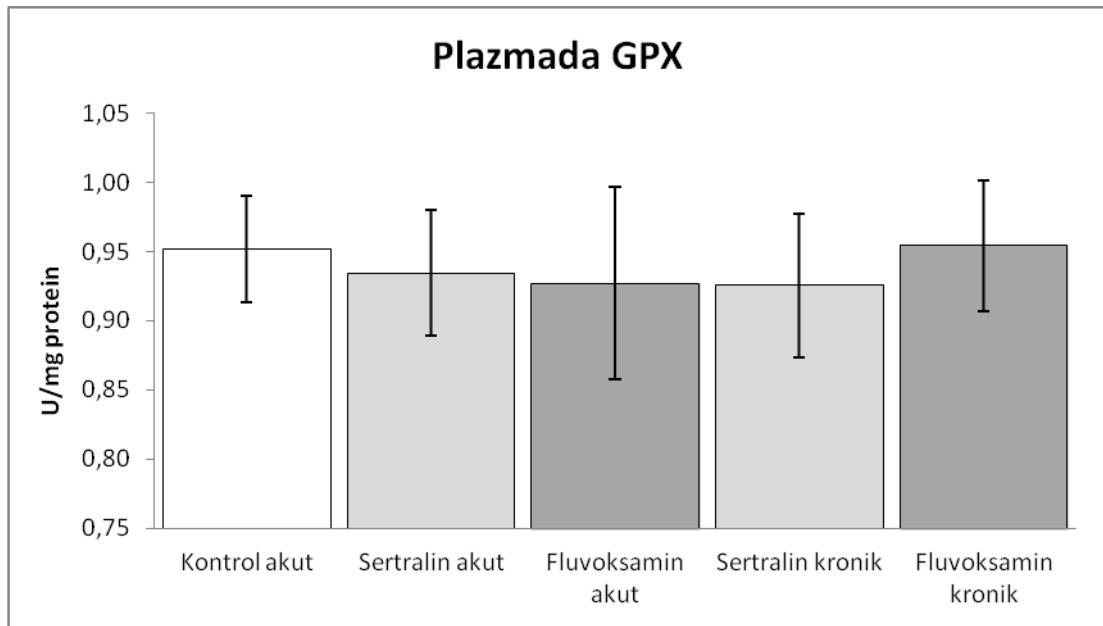


Şekil 4.33. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada SOD aktiviteleri (**tüm gruplara göre anlamlı fark var $P < 0,05$). Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.2.3.8. Plazmada GPx aktivitesi (U/mg protein)

Plazma lizatında GPx aktivitesi, kontrol grubunda $0,95 \pm 0,10$, akut sertralin grubunda $0,93 \pm 0,12$, akut fluvoksamin grubunda $0,93 \pm 0,18$, kronik sertralin grubunda $0,93 \pm 0,14$, kronik fluvoksamin grubunda $0,95 \pm 0,13$ U/mg protein olarak bulundu.

Plazma lizatında GPx aktiviteleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.34).

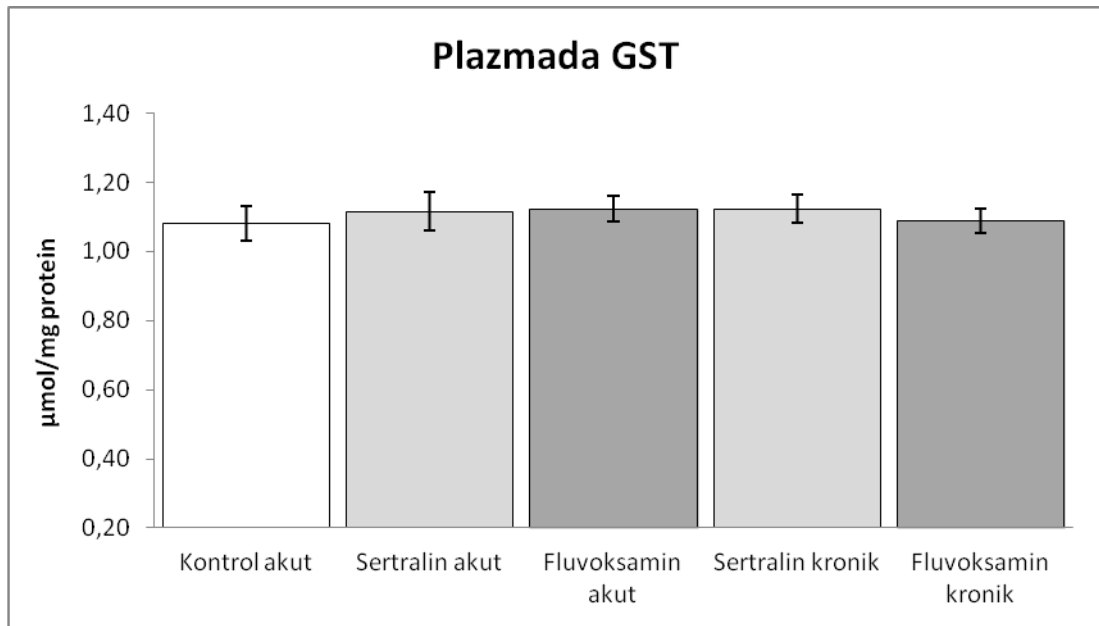


Şekil 4.34. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GPx aktiviteleri. Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir (n=10).

4.2.3.9. Plazmada GST aktivitesi ($\mu\text{mol}/\text{mg protein}$)

Plazma lizatında GST aktivitesi, kontrol grubunda $1,08 \pm 0,13$, akut sertralin grubunda $1,12 \pm 0,15$, akut fluvoksamin grubunda $1,12 \pm 0,10$, kronik sertralin grubunda $1,12 \pm 0,11$, kronik fluvoksamin grubunda $1,09 \pm 0,10$ $\mu\text{mol}/\text{mg protein}$ olarak bulundu.

Plazma lizatında GST aktiviteleri karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.35).



Şekil 4.35. Sıçanlarda kontrol ve ilaç gruplarına ait plazmada GST aktiviteleri. Sonuçlar 3 ayrı deneyin ortalama \pm standart hatası olarak ifade edilmiştir ($n=10$).

4.3. *Ex vivo* Deneylerden Elde Edilen Bulgular

4.3.1. Deney Grubunun Genel Özellikleri

Deney grubunu oluşturan 10 sağlıklı erkeğin yaşları 20-38 arasında olup yaş ortalaması 23 idi. Söz konusu grubun beden kütle endeksi (BKİ) 19,3-26,1 arasında olup BKİ ortalaması $22,2 \pm 0,8$ olarak bulundu.

4.3.2. Hemoreolojik Bulgular

4.3.2.1. Eritrosit Agregasyonu

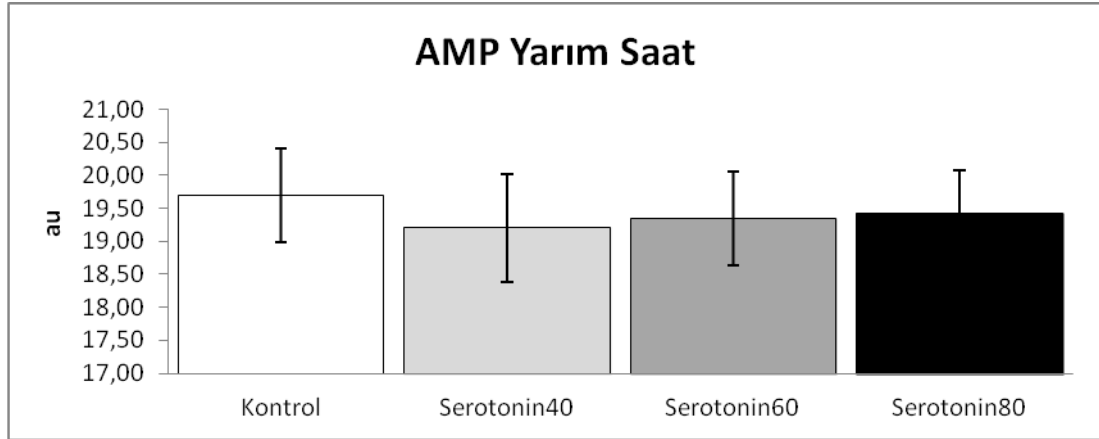
Eritrosit agregasyonu ölçümleri kana serotonin eklendikten yarım ve bir buçuk saat sonra yapıldı. Yarım saat sonraki kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait agregasyon indeksi (AI), agregasyon amplitüdü (AMP), agregasyon yarı zamanı ($t_{1/2}$), γ at Isc max ve bunların gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 4.8.'te toplu olarak verilmiştir. Tüm değerler (ortalama \pm standart hata) şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 4.8. *Ex vivo* insan kanında yarım saat sonraki kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının agregasyon değerleri (AMP, AI, $t_{1/2}$ ve γ at IscMax) (ortalama \pm standart hata) (n=10).

	Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
AMP (au)	19,7 \pm 0,7	19,2 \pm 0,6	19,3 \pm 0,5	19,4 \pm 0,5	P>0,05
AI (%)	59,5 \pm 1,6	60,0 \pm 2,1	60,2 \pm 1,6	60,3 \pm 1,7	P>0,05
$t_{1/2}$ (sn)	2,7 \pm 0,2	2,6 \pm 0,3	2,6 \pm 0,2	2,6 \pm 0,2	P>0,05
γ at Iscmax (sn ⁻¹)	113,0 \pm 9,2	105,0 \pm 4,6	108,5 \pm 8,5	109,5 \pm 8,5	P>0,05

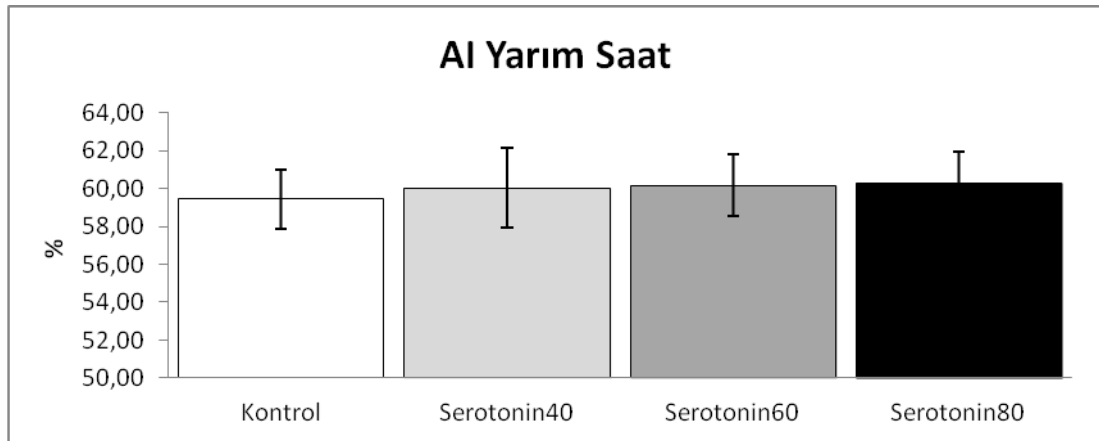
Yarım saat sonrasında AMP, kontrol grubunda 19,7 \pm 0,7 au, 40 nM grubunda 19,2 \pm 0,6 au, 60 nM grubunda 19,3 \pm 0,5 au ve 80 nM grubunda 19,4 \pm 0,5 au olarak bulundu.

AMP değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P>0,05$) (şekil 4.36).



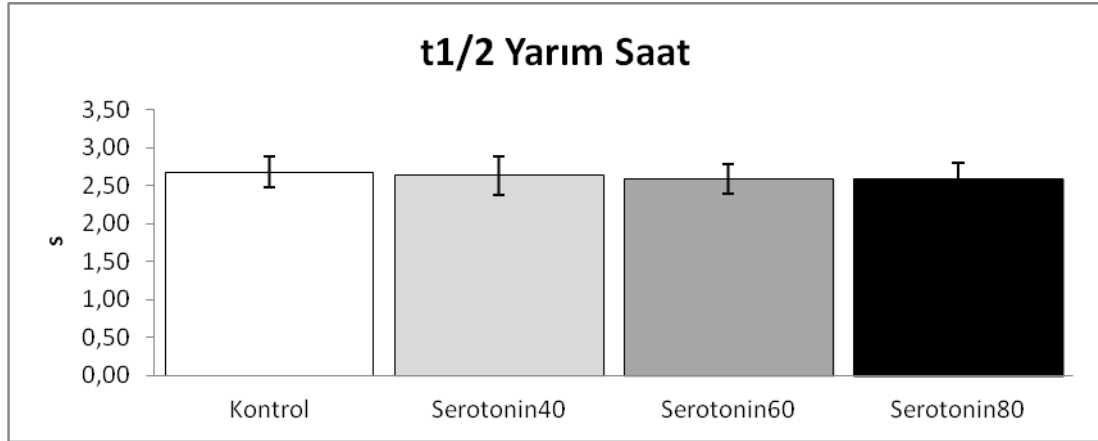
şekil 4.36. *Ex vivo* insan kanında ($n=10$) inkübasyonun yarım saatinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait Agregasyon Amplitüdü değerleri (ortalama±standart hata).

Yarım saat sonrasında AI, kontrol grubunda % $59,5±1,6$, 40 nM grubunda % $60,0±2,1$, 60 nM grubunda % $60,2±1,6$ ve 80 nM grubunda % $60,3±1,7$ idi. AI değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P>0,05$) (şekil 4.37).



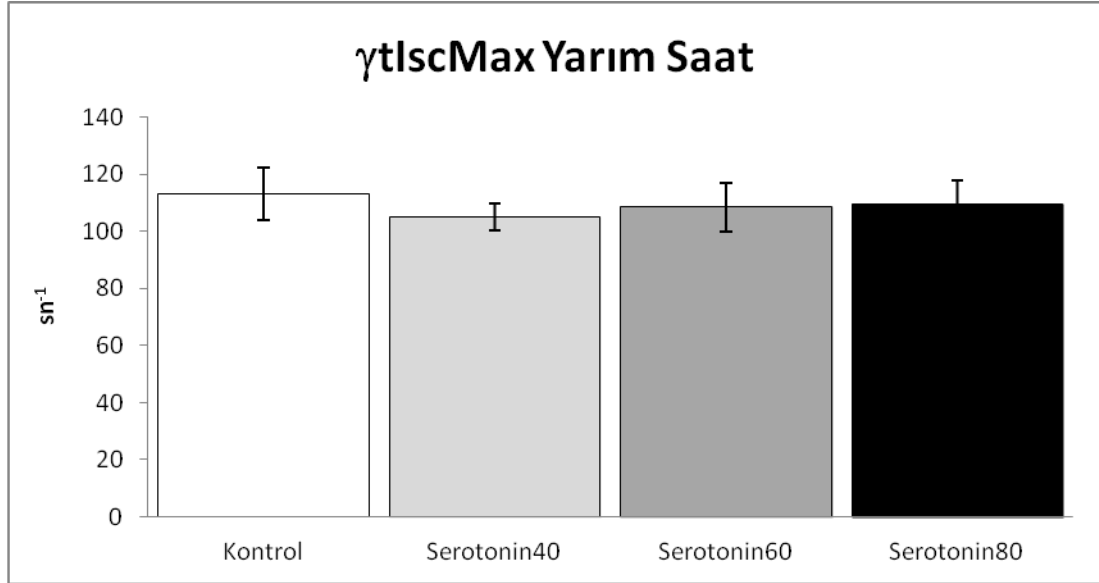
şekil 4.37. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun yarım saatinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait Agregasyon İndeksi değerleri (ortalama±standart hata) ($n=10$).

Yarım saat sonrasında $t_{1/2}$, kontrol grubunda $2,7 \pm 0,2$ sn, 40nM grubunda $2,6 \pm 0,3$ sn, 60nM grubunda $2,6 \pm 0,2$ sn ve 80nM grubunda $2,6 \pm 0,2$ sn olarak bulundu. $t_{1/2}$ değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.38).



Şekil 4.38. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun yarım saatinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait $t_{1/2}$ değerleri (ortalama \pm standart hata) ($n=10$).

γ at I_{sc} max kontrol grubunda $113,0 \pm 9,2$ sn^{-1} , 40nM grubunda $105,0 \pm 4,6$ sn^{-1} , 60nM grubunda $108,5 \pm 8,5$ sn^{-1} ve 80nM grubunda $109,5 \pm 8,5$ sn^{-1} olarak bulundu. γ at I_{sc} max değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.39).



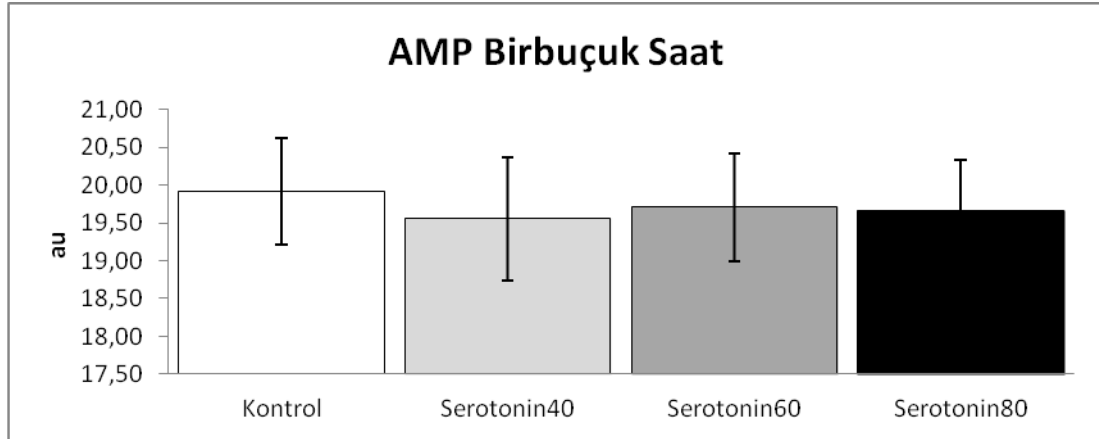
Şekil 4.39. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun yarım saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait γ at Isc max değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

Bir buçuk saat sonraki kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait agregasyon indeksi (AI), agregasyon amplitüdü (AMP), agregasyon yarı zamanı ($t_{1/2}$), γ at IscMax ve bunların gruplar arasında istatistiksel olarak karşılaştırılmaları Tablo 4.9.'da toplu olarak verilmiştir. Tüm değerler (ortalama±standart hata) şeklinde gösterilmiştir.

Tablo 4.9. *Ex vivo* insan kanında bir buçuk saat sonraki kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının agregasyon değerleri (AMP, AI, $t_{1/2}$ ve γ at IscMax) (ortalama±standart hata) (n=10).

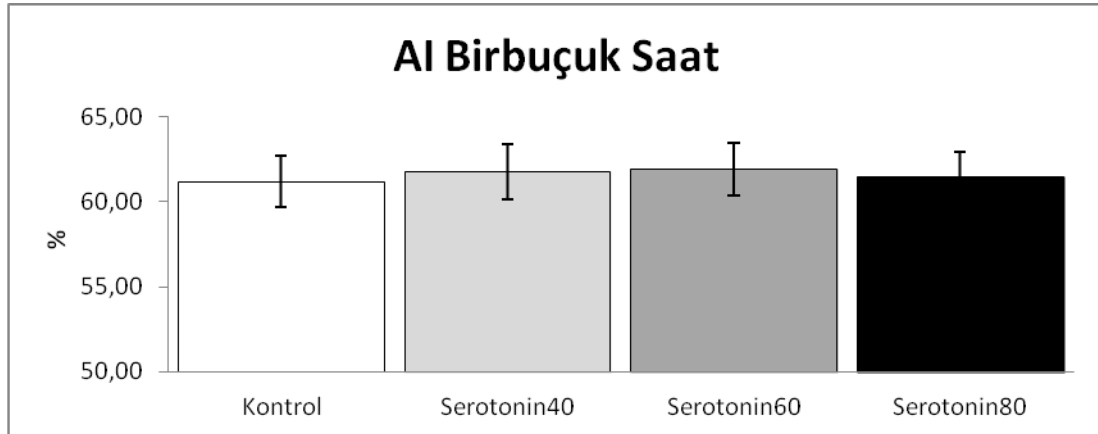
	Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
AMP (au)	19,9±0,7	19,6±0,8	19,7±0,7	19,7±0,7	P>0,05
AI (%)	61,2±1,5	61,8±1,6	61,9±1,5	61,5±1,4	P>0,05
$t_{1/2}$ (sn)	2,5±0,2	2,4±0,2	2,4±0,2	2,4±0,2	P>0,05
γ at Iscmax (sn ⁻¹)	111,5±9,9	114,0±10,4	112,0±8,5	116,0±8,8	P>0,05

Bir buçuk saat sonrasında AMP, kontrol grubunda $19,9 \pm 0,7$ au, 40 nM grubunda $19,6 \pm 0,8$ au, 60 nM grubunda $19,7 \pm 0,7$ au ve 80 nM grubunda $19,7 \pm 0,7$ au olarak bulundu. AMP değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P > 0,05$) (Şekil 4.40).



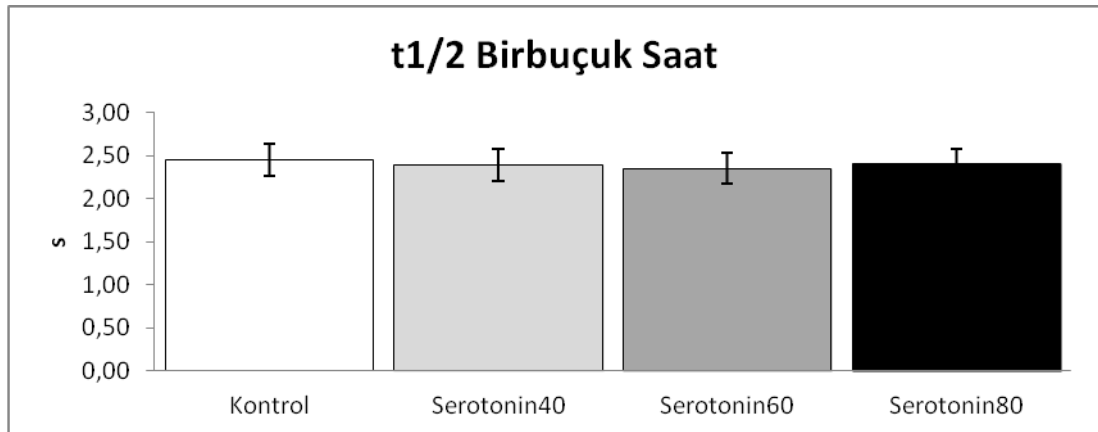
Şekil 4.40. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun bir buçuk saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait Agregasyon Amplitüdü değerleri (ortalama \pm standart hata) (n=10).

Bir buçuk saat sonrasında AI, kontrol grubunda $\% 61,2 \pm 1,5$, 40 nM grubunda $\% 61,8 \pm 1,6$, 60 nM grubunda $\% 61,9 \pm 1,5$ ve 80 nM grubunda $\% 61,5 \pm 1,4$ olarak bulundu. AI değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P > 0,05$) (Şekil 4.41).



Şekil 4.41. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun bir buçuk saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait Agregasyon İndeksi değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

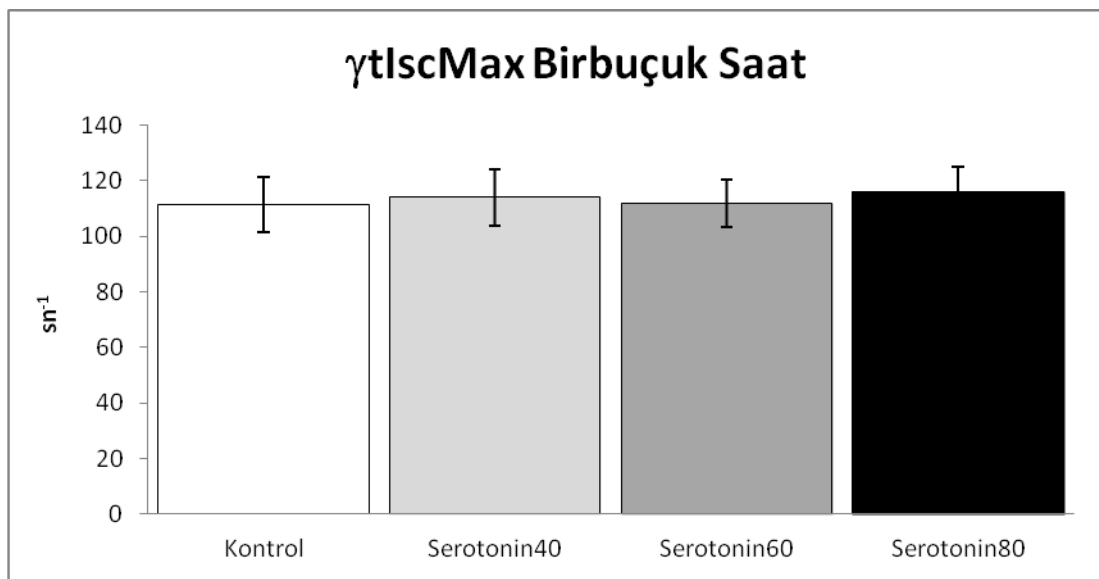
Bir buçuk saat sonrasında $t_{1/2}$, kontrol grubunda $2,5\pm0,2$ sn, 40nM grubunda $2,4\pm0,2$ sn, 60nM grubunda $2,4\pm0,2$ sn ve 80nM grubunda $2,4\pm0,2$ sn olarak bulundu. $t_{1/2}$ değerleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($P>0,05$) (Şekil 4.42).



Şekil 4.42. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun bir buçuk saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait $t_{1/2}$ değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

Yarım ve bir buçuk saat sonrasındaki agregasyon değerleri karşılaştırıldığında ise tüm grupların arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($P < 0,05$).

γ at Isc max kontrol grubunda $111,5 \pm 9,9 \text{ sn}^{-1}$, 40nM grubunda $114,0 \pm 10,4 \text{ sn}^{-1}$, 60nM grubunda $112,0 \pm 8,5 \text{ sn}^{-1}$ ve 80nM grubunda $116,0 \pm 8,8 \text{ sn}^{-1}$ olarak bulundu. γ at Isc max değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark gözlemlenmedi ($P > 0,05$). (Şekil 4.43).



Şekil 4.43. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun bir buçuk saat sonrasında kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarına ait γ at Isc max değerleri (ortalama \pm standart hata) ($n=10$).

4.3.2.2 Eritrosit Deformabilite İndeksi

Eritrosit deformabilitesi 0,30, 0,53, 0,95, 1,69, 3,00, 5,33, 9,49, 16,87 ve 30 Pa kayma kuvvetinde incelendiğinde beklendiği üzere kayma kuvveti arttıkça kontrol grubunda ve tüm serotonin konsantrasyonlarında deformabilite indeksi artış gösterdi. Ancak 2., 6., 10. ve 24. saatlerde kontrol grubu, 40, 60 ve 80 nM serotonin konsantrasyonları arasında herhangi anlamlı bir fark ya da eğilim gözlemlenmedi. İnkübasyon süresinin ve serotonin

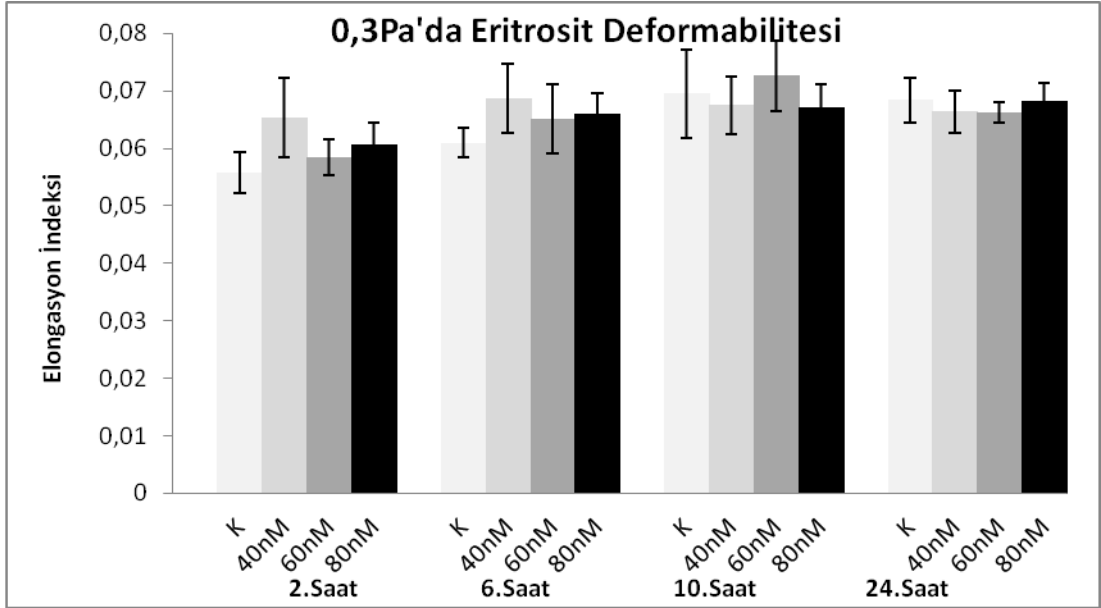
konsantrasyonunun deformabilite indeksine etkide bulunmadığı tespit edildi. Farklı serotonin konsantrasyonlarının ve ölçüm zamanlarının deformabilite indeksi üzerine etkileri Tablo 4.10, Tablo 4.11. ve Şekil 4.44-4.51de verilmiştir.

Tablo 4.10. *Ex vivo* insan kanında ED 0,30, 0,53, 0,95, 1,69, 3,00 Pa kayma kuvveti için 2., 6., 10. ve 24. saatlere ait eritrosit deformabilite indeks değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

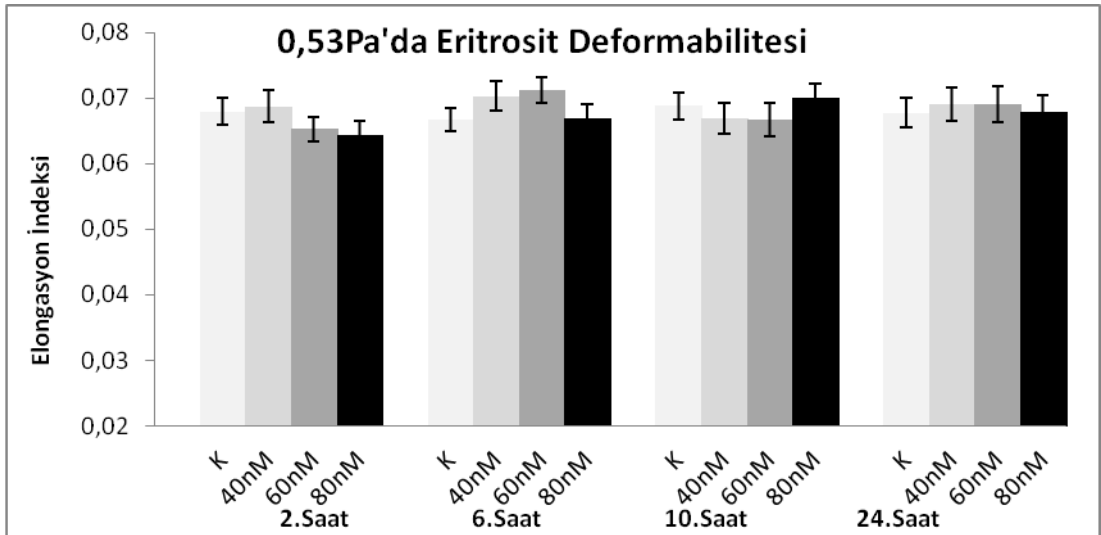
		Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
		ED 0,30	2. saat	0,056±0,004	0,065±0,007	0,059±0,003
	6. saat	0,061±0,003	0,069±0,006	0,065±0,006	0,066±0,004	P>0,05
	10. saat	0,070±0,008	0,068±0,005	0,073±0,006	0,067±0,004	P>0,05
	24. saat	0,068±0,004	0,066±0,004	0,066±0,002	0,068±0,003	P>0,05
ED 0,53		Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
	2. saat	0,068±0,002	0,069±0,002	0,065±0,002	0,064±0,002	P>0,05
	6. saat	0,065±0,002	0,070±0,002	0,071±0,002	0,067±0,002	P>0,05
	10. saat	0,069±0,002	0,067±0,002	0,067±0,003	0,070±0,002	P>0,05
	24. saat	0,068±0,002	0,069±0,003	0,069±0,003	0,068±0,003	P>0,05
ED 0,95		Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
	2. saat	0,113±0,005	0,112±0,005	0,112±0,004	0,111±0,005	P>0,05
	6. saat	0,116±0,005	0,117±0,005	0,117±0,005	0,116±0,004	P>0,05
	10. saat	0,117±0,006	0,119±0,005	0,118±0,006	0,121±0,005	P>0,05
	24. saat	0,121±0,006	0,123±0,005	0,126±0,005	0,123±0,006	P>0,05
ED 1,69		Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
	2. saat	0,203±0,007	0,206±0,007	0,205±0,006	0,203±0,005	P>0,05
	6. saat	0,210±0,006	0,211±0,006	0,211±0,007	0,210±0,006	P>0,05
	10. saat	0,211±0,008	0,213±0,006	0,212±0,006	0,215±0,007	P>0,05
	24. saat	0,217±0,007	0,218±0,006	0,221±0,006	0,218±0,007	P>0,05
ED 3,00		Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
	2. saat	0,310±0,008	0,312±0,006	0,312±0,007	0,311±0,005	P>0,05
	6. saat	0,317±0,006	0,316±0,006	0,317±0,006	0,315±0,006	P>0,05
	10. saat	0,317±0,007	0,318±0,006	0,318±0,006	0,319±0,006	P>0,05
	24. saat	0,324±0,007	0,323±0,005	0,325±0,005	0,322±0,006	P>0,05

Tablo 4.11. *Ex vivo* insan kanında ED 5,33, 9,49, 16,87, 30 Pa kayma kuvveti için 2., 6., 10. ve 24. saatlere ait eritrosit deformabilite indeks değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

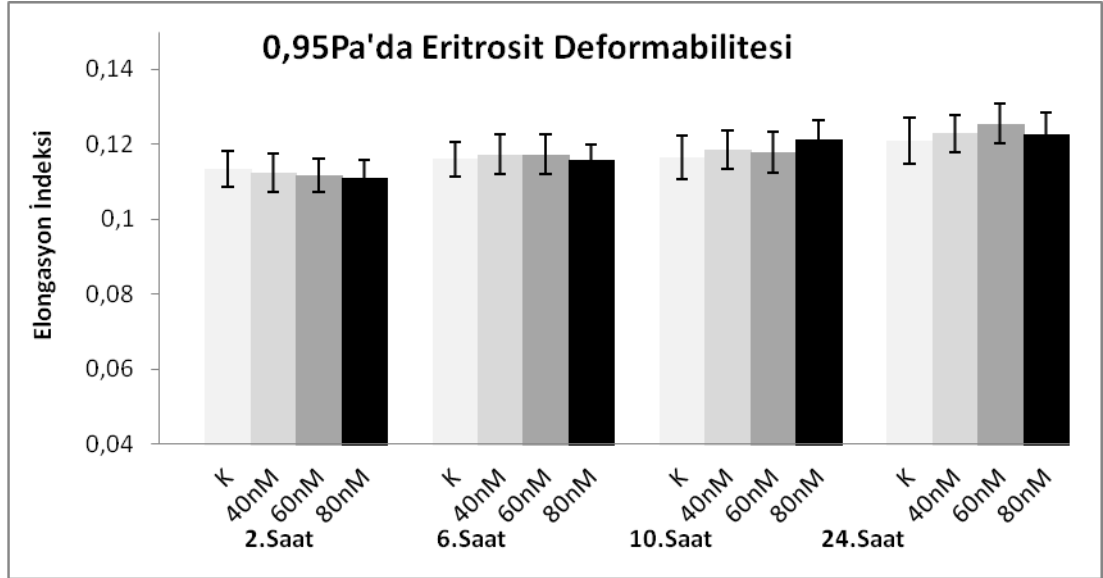
ED 5,33		Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
	2. saat	0,418±0,006	0,418±0,006	0,419±0,006	0,416±0,005	P>0,05
	6. saat	0,422±0,006	0,421±0,005	0,421±0,006	0,420±0,005	P>0,05
	10. saat	0,420±0,007	0,422±0,005	0,422±0,005	0,422±0,005	P>0,05
	24. saat	0,428±0,005	0,427±0,004	0,429±0,004	0,427±0,005	P>0,05
ED 9,49		Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
	2. saat	0,497±0,004	0,498±0,004	0,499±0,004	0,497±0,004	P>0,05
	6. saat	0,502±0,004	0,501±0,004	0,501±0,004	0,500±0,004	P>0,05
	10. saat	0,500±0,005	0,503±0,003	0,502±0,003	0,501±0,004	P>0,05
	24. saat	0,509±0,003	0,507±0,003	0,508±0,004	0,507±0,004	P>0,05
ED 16,87		Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
	2. saat	0,557±0,003	0,557±0,002	0,558±0,002	0,556±0,003	P>0,05
	6. saat	0,564±0,006	0,563±0,006	0,565±0,006	0,563±0,006	P>0,05
	10. saat	0,559±0,003	0,562±0,003	0,561±0,002	0,559±0,003	P>0,05
	24. saat	0,566±0,002	0,564±0,003	0,565±0,003	0,565±0,003	P>0,05
ED 30		Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
	2. saat	0,600±0,003	0,600±0,002	0,601±0,002	0,598±0,003	P>0,05
	6. saat	0,602±0,002	0,603±0,002	0,603±0,002	0,601±0,002	P>0,05
	10. saat	0,602±0,002	0,603±0,002	0,604±0,002	0,601±0,003	P>0,05
	24. saat	0,607±0,002	0,606±0,002	0,607±0,002	0,605±0,002	P>0,05



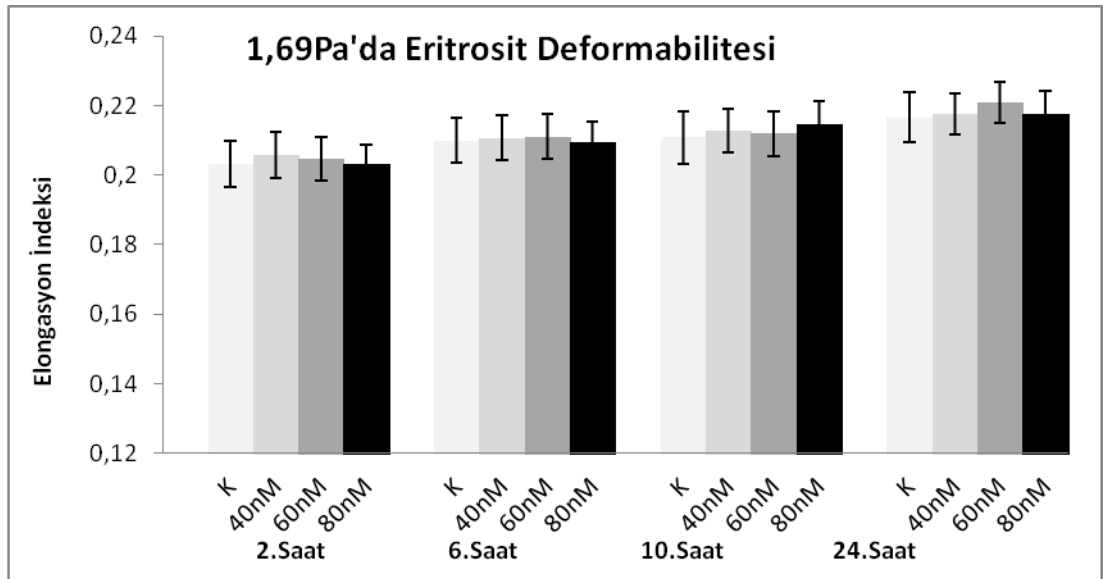
Şekil 4.44. *Ex vivo* insan kanında (n=10) inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 0,30 Pa kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi indeksleri (ortalama±standart hata).



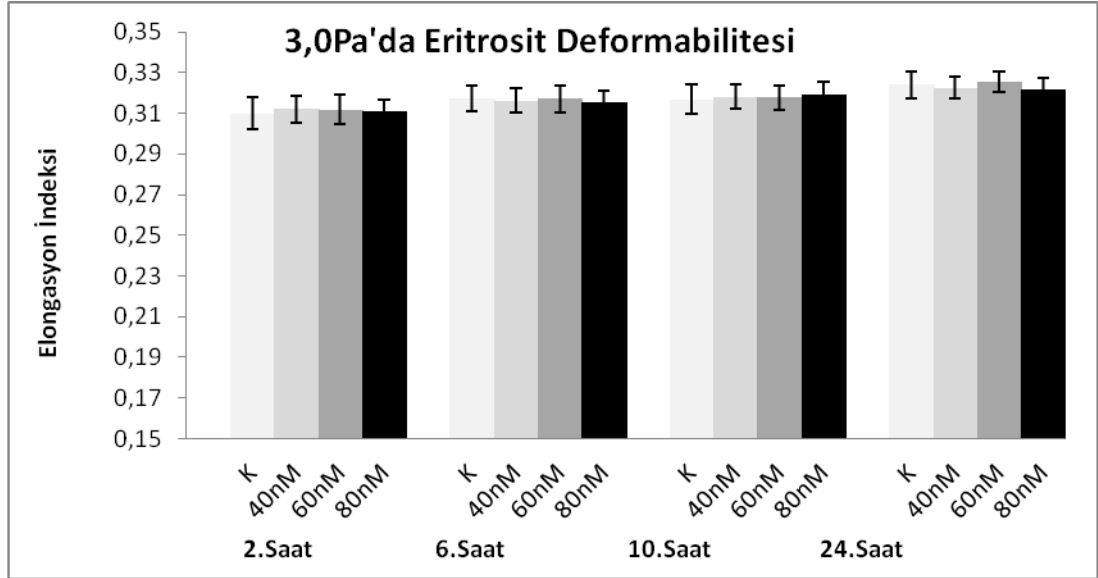
Şekil 4.45. *Ex vivo* insan kanında (n=10) inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 0,53 kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi indeksleri (ortalama±standart hata).



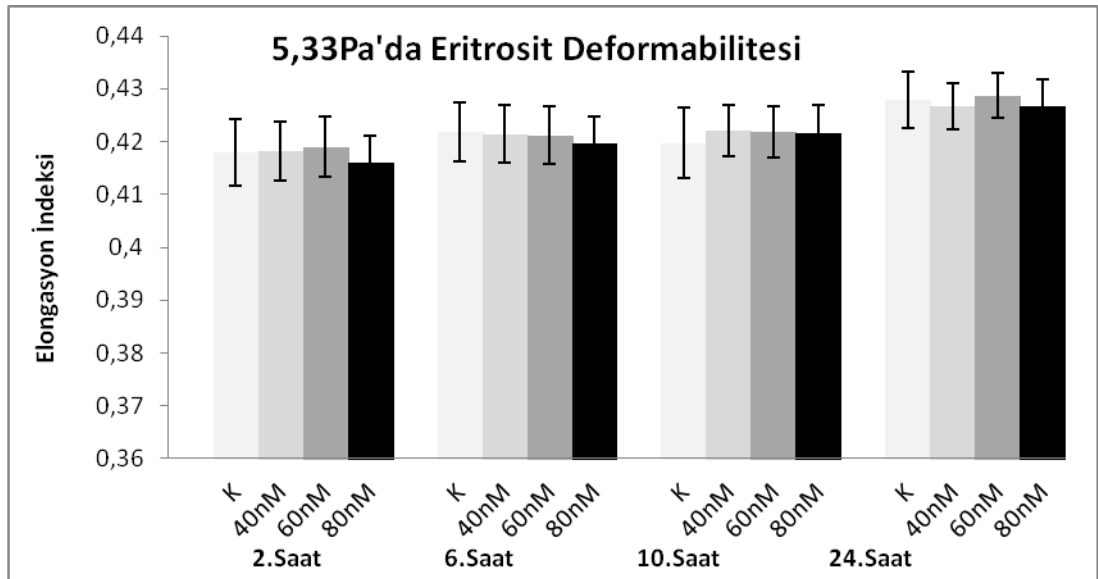
Şekil 4.46. *Ex vivo* insan kanında (n=10) inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 0,95 Pa kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi indeksleri (ortalama±standart hata).



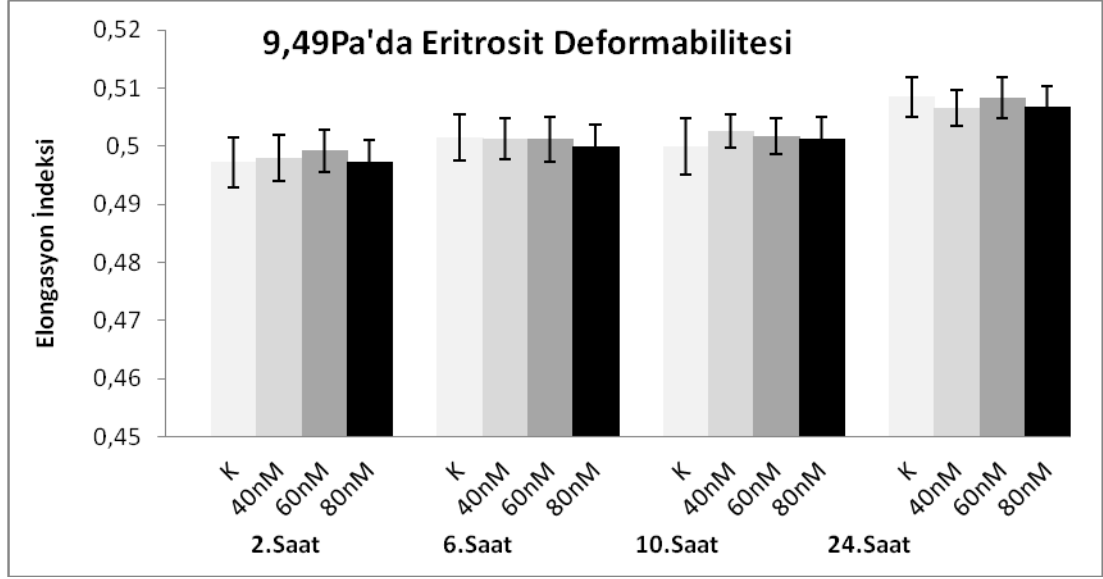
Şekil 4.47. *Ex vivo* insan kanında (n=10) inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 1,69 Pa kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının deformabilitesi indeksleri (ortalama±standart hata).



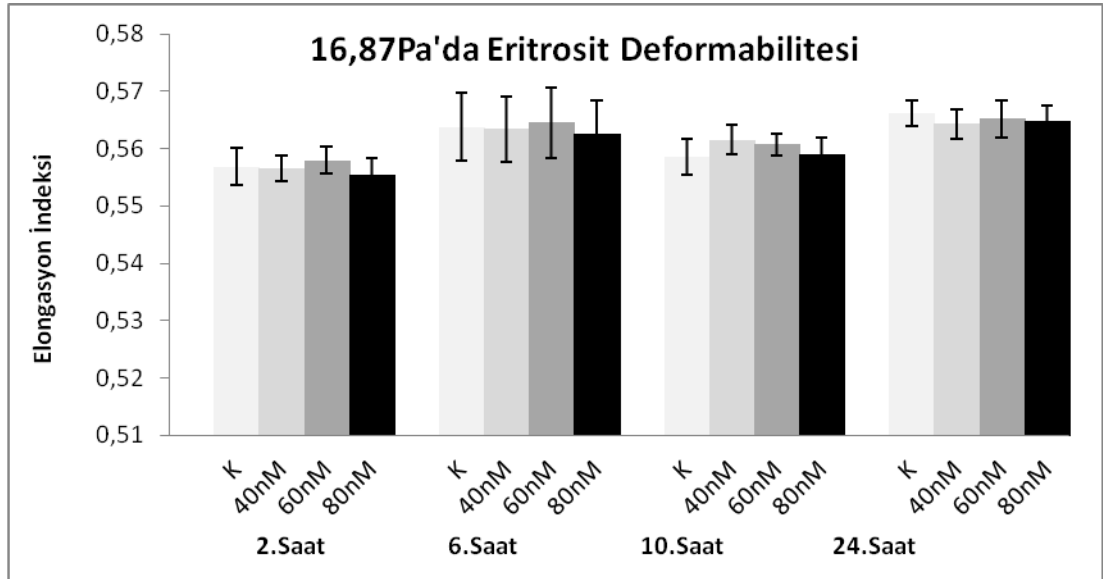
Şekil 4.48. *Ex vivo* insan kanında (n=10) inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 3,0 Pa kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi indeksleri (ortalama±standart hata).



Şekil 4.49. *Ex vivo* insan kanında (n=10) inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 5,33 Pa kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi indeksleri (ortalama±standart hata).



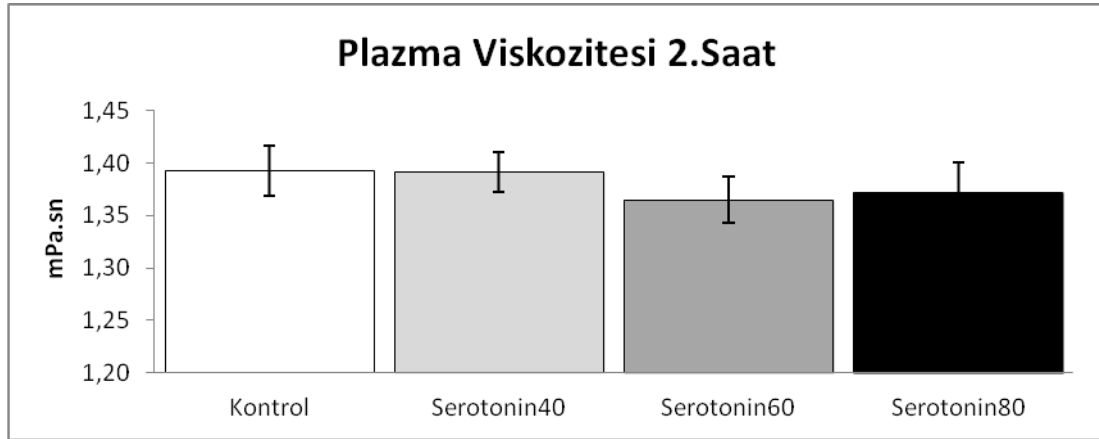
Şekil 4.50. *Ex vivo* insan kanında (n=10) inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 9,49 Pa kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının deformabilitesi indeksleri (ortalama±standart hata).



Şekil 4.51. *Ex vivo* insan kanında (n=10) inkübasyonun 2., 6., 10. ve 24. saatlerinde, 16,87 Pa kayma kuvvetinde kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının eritrosit deformabilitesi indeksleri (ortalama±standart hata).

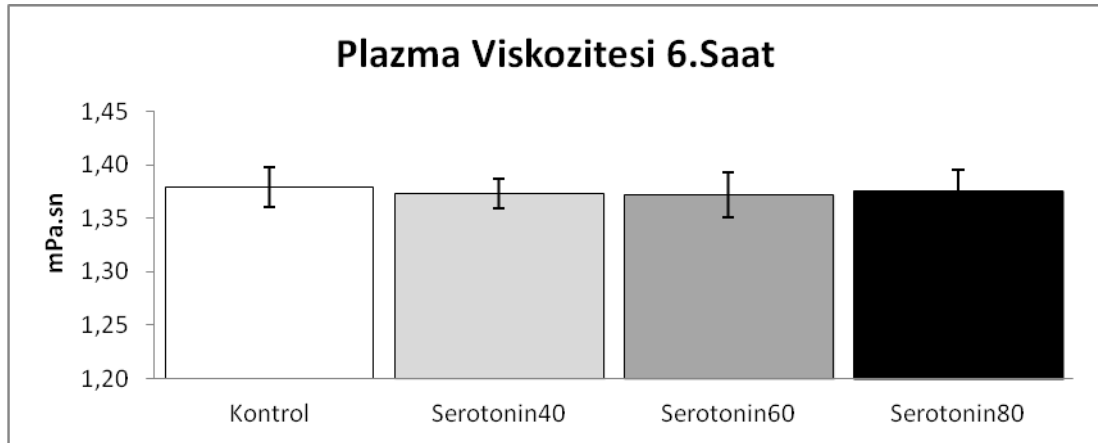
4.3.2.3 Plazma Viskozitesi

Plazma viskozitesi, 2. saatte kontrol grubunda $1,39 \pm 0,02$ mPa.sn, 40nM grubunda $1,39 \pm 0,02$ mPa.sn, 60 nM grubunda $1,37 \pm 0,02$ mPa.sn, 80 nM grubunda $1,37 \pm 0,03$ mPa.sn olarak bulundu (Şekil 4.52.).



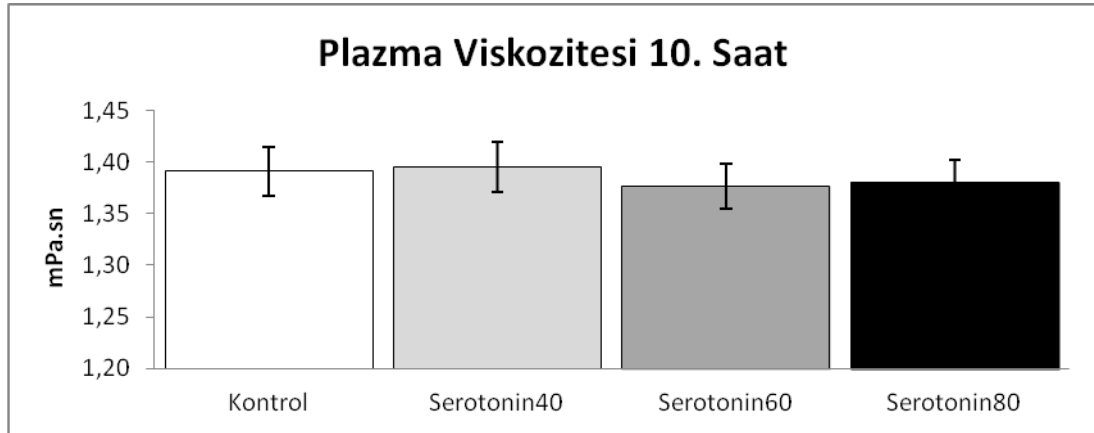
Şekil 4.52. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının plazma vizkozitesi değerleri (ortalama \pm standart hata) (n=10).

Plazma viskozitesi, 6. saatte kontrol grubunda $1,38 \pm 0,02$ mPa.sn, 40 nM grubunda $1,37 \pm 0,01$ mPa.sn, 60 nM grubunda $1,37 \pm 0,02$ mPa.sn ve 80 nM grubunda $1,38 \pm 0,02$ mPa.sn olarak bulundu (Şekil 4.53).

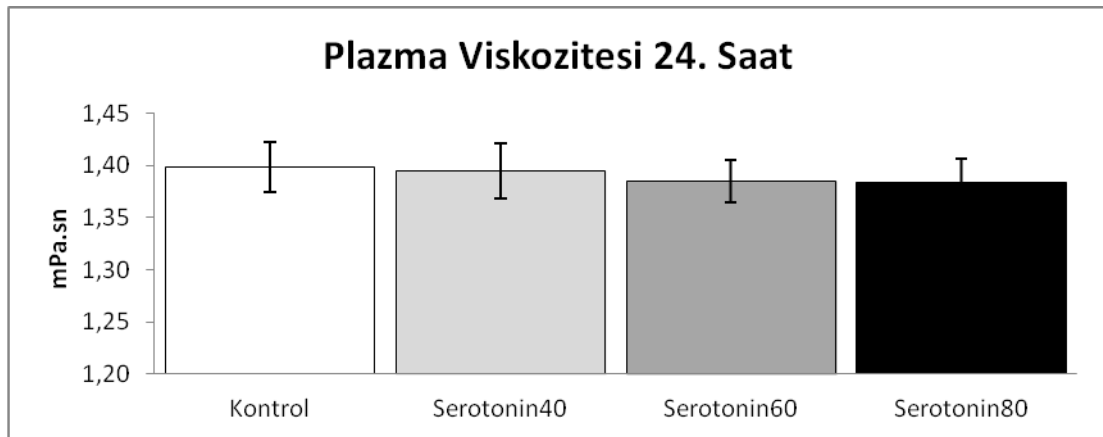


Şekil 4.53. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 6. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının plazma vizkozitesi değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

Plazma viskozitesi, 10. saatte kontrol grubunda $1,39 \pm 0,02$ mPa.sn, 40 nM grubunda $1,40 \pm 0,02$ mPa.sn, 60 nM grubunda $1,38 \pm 0,02$ mPa.sn ve 80 nM grubunda $1,38 \pm 0,02$ mPa.sn olarak bulundu. (Şekil 4.54). Plazma viskozitesi, 24. saatte kontrol grubunda $1,40 \pm 0,02$ mPa.sn, 40 nM grubunda $1,39 \pm 0,03$ mPa.sn, 60 nM grubunda $1,39 \pm 0,02$ mPa.sn ve 80 nM grubunda $1,38 \pm 0,02$ mPa.sn olarak bulundu (Şekil 4.55). Plazma viskoziteleri karşılaştırıldığında, gruplar ve saatler arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0,05$) (Tablo 4.12).



Şekil 4.54. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 10. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının plazma vizkozitesi değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).



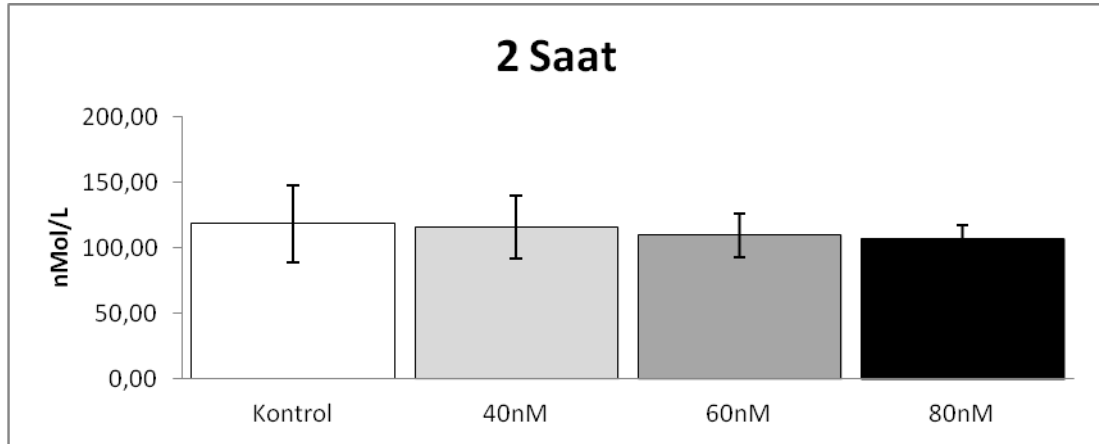
Şekil 4.55. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 24. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının plazma vizkozitesi değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

Tablo 4.12. *Ex vivo* insan kanında 2., 6., 10. ve 24. saatlere ait plazma viskozitesi değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

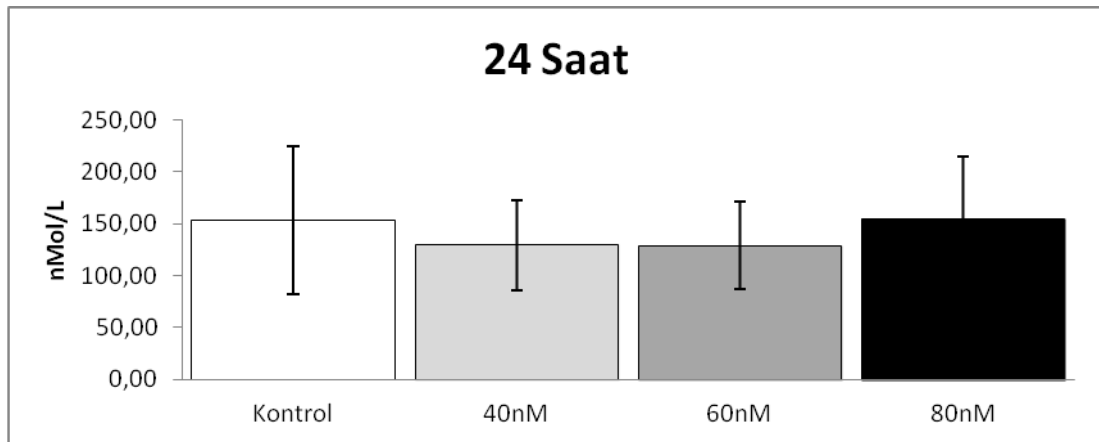
(mPa.sn)	Kontrol	40 nM	60 nM	80 nM	P Değeri
2. saat	1,39±0,02	1,39±0,02	1,37±0,02	1,37±0,03	P>0,05
6. saat	1,38±0,02	1,37±0,01	1,37±0,02	1,38±0,02	P>0,05
10. saat	1,39±0,02	1,40±0,02	1,38±0,02	1,38±0,02	P>0,05
24. saat	1,40±0,02	1,39±0,03	1,39±0,02	1,38±0,02	P>0,05

4.3.3. İnsan Kanında Plazma Serotonin Seviyeleri

Ex vivo ortamda insan kanında geręekleřtirilen deneylerde plazma serotonin seviyelerinin bireyler arasında büyük farklılık gösterdiği tespit edildi. Bu farklılık kanlara değişik konsantrasyonlarda serotonin eklenmeden önce de belirgindi. Analizi yapılan toplam 5 bireyden 3 bireyin kontrol kanlarının 2. saat inkübasyon sonrası ortalaması $74,7 \pm 18,1$ olarak gözlenirken diğer iki bireyin aynı koşullardaki ortalaması $183,8 \pm 11,1$ nmol/L idi. Benzer şekilde 24.saat inkübasyonunda kontrol kanlarında 3 bireyin ortalaması $53,9 \pm 13,9$ olarak bulunmuşken, diğer 2 bireyin ortalaması $302,8 \pm 70,1$ nmol/L olarak tespit edildi. Kana dışarıdan eklediğimiz serotonin bu üç bireyin plazma serotonin düzeylerinde konsantrasyona bağlı bir artışa neden oldu. Diğer taraftan serotonin düzeyi yüksek olan bireylerle birlikte değerlendirildiğinde eklenen serotonin konsantrasyonlarının plazma serotoninini artırıcı etkisi gözlenmedi. Plazma serotonin seviyeleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($P > 0,05$). 24. saat serotonin seviyelerinin 2. saate göre anlamlı derecede düşük olduğu bulundu ($P < 0,05$). (şekil 4.56 ve 4.57).



Şekil 4.56. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 2. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının serotonin seviyeleri (ortalama±standart hata) (n=10).



Şekil 4.57. *Ex vivo* insan kanında inkübasyonun 24. saatinde, kontrol, 40 nM, 60 nM ve 80 nM gruplarının serotonin seviyeleri (ortalama±standart hata) (n=10).

Kana serotonin eklenmesinden 2 ve 24 saat sonrasında plazmadan ölçülen serotonin düzeyleri Tablo 4.13'de toplu olarak verilmiştir.

Tablo 4.13. *Ex vivo* insan kanında kana serotonin eklenmesinden 2 ve 24 saat sonra kontrol, 40, 60 ve 80 nM gruplarına ait plazma serotonin değerleri (ortalama±standart hata) (n=10).

nmol/L	Kontrol	40nM	60nM	80nM	P
2. saat Plazma Serotonin Seviyesi	106,35±34,15	106,23±28,84	104,18±20,44	103,28±12,98	P>0,05
24. saat Plazma Serotonin Seviyesi	88,40±35,87*	92,13±29,44*	90,05±21,62*	99,70±31,58*	P>0,05
	P<0,05	P<0,05	P<0,05	P<0,05	

* Aynı grubun 2. saatine göre istatistiksel olarak anlamlı fark var (p<0,05).

5.TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklarda komplikasyonları azaltmak ve riskleri önlemek amacıyla antidepresan kullanılması önerilmektedir. Klinik etkileri ve önceki nesil antidepresanlara kıyasla iyi tolere edilmeleri nedeniyle sıkça tercih edilen antidepresanlar Selektif Serotonin Gerilim İnhibitörleridir (SSRI). Ancak, SSRI'ların kardiyovasküler hastalıklarda morbiditeyi ve mortaliteyi nasıl etkilediklerine dair araştırmaların sonuçları çelişkilidir. Öyle ki, SSRI'ların morbidite ve mortaliteyi azalttığını, etkilemediğini hatta arttırdığını bildiren çeşitli çalışmalar vardır (89). Diğer yandan yüksek kan viskozitesi yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilendirilmiştir (4). Bu çalışma SSRI'ların kardiyovasküler hastalardaki etkilerine ışık tutabilmek için, bu ilaçların kan viskozitesini belirleyen hemoreolojik parametrelere etkilerini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirildi. Hipotezimiz "SSRI'ların kan viskozitesini belirleyen parametreleri olumsuz yönde etkileyeceği" idi; bu etkiyi plazma serotonin düzeyini artırarak ya da oksidatif stres oluşturarak yapabileceği düşünüldü. SSRI'ların hemoreolojik etkilerini değerlendirmek amacıyla *in vivo* deneylerde erkek sıçanlara, akut (5 gün) veya kronik (21 gün) olarak sertralin veya fluvoksamin tatbik edildi. Sertralin ve fluvoksamin, uygulanmalarını takiben erken dönemde kan serotonin düzeyini bir grup SSRI arasında sırasıyla en az ve en çok yükselttikleri bildirilmiş olan SSRI'lardır (56). Bu iki SSRI'ın uygulanmalarının sonucunda hemoreolojik parametrelerde ne tür değişiklikler olduğu incelendi. Hemoreolojik değerlendirmelerin yanı sıra oksidan/antioksidan parametreler, kan serotonin düzeyi ve tam kan sayımı (CBC) değerleri incelendi. Detaylı literatür taramalarımıza dayanarak, çalışmamızın SSRI'ların hemoreolojik parametreler üzerindeki etkisini inceleyen ilk çalışma olduğunu söyleyebiliriz. Serotoninin etkisini değerlendirmek amacıyla, sağlıklı erkeklerin kanlarına *ex vivo* ortamda farklı konsantrasyonlarda serotonin eklendikten sonra kan viskozitesinin ana belirleyicileri olan plazma viskozitesi, eritrosit agregasyonu ve eritrosit

deformabilitesi incelendi. Çalışmamızın bu kısmı serotoninin hemoreolojik parametrelerle ilişkisinde geçmiş bazı öncül çalışmaları tamamlar niteliktedir.

Sonuçlarımız toplu halde özetlenirse:

- Sıçanlarda gerçekleştirdiğimiz *in vivo* deneylerde SSRI uygulamasının agregasyon amplitüdünü düşürdüğü, agregasyon süresini kısalttığı, agregasyon indeksini artırdığı gözlenmiştir. İnsan kanında gerçekleştirdiğimiz *ex vivo* deneylerde, saptanan değişiklikler nispeten daha küçük olup istatistiksel anlamlılık göstermemekle birlikte, serotoninin *in vivo* deneylere paralel bir şekilde agregasyon amplitüdünü düşürdüğü, agregasyonu hızlandırdığı ve agregasyon indeksini artırdığı gözlenmiştir.
- Bir diğer bulgumuz bireyler arasında plazma serotonin düzeyinin büyük farklılıklar göstermesidir. İnsanlar için pek çok biyokimyasal parametreye dair standart aralıklar bulunmasına karşın kan serotonin seviyesine yönelik böyle bir aralık bulunmamaktadır. Bizim gözlemlerimiz de bireyler arasında kan serotonin seviyesi açısından büyük farklılıkların bulunabileceğini ortaya koymuştur.
- SSRI uygulaması ile plazma serotonin seviyesinin akut sertralin grubunda hafifçe, kronik sertralin grubunda belirgin bir şekilde arttığı, trombosit serotonin seviyesinin ise kronik sertralin grubunda daha belirgin olmak üzere her iki ilacın kronik kullanımı ile birlikte azaldığı bulunmuştur.
- Yalnızca *in vivo* deneylerde gerçekleştirilen biyokimyasal ölçümlerde ise sıçanlarda SSRI kullanımının biyokimyasal parametrelerde oksidatif stresle ilişkilendirilebilecek değişiklikler yaptığı tespit edilmiştir. Söz konusu deneylerde SSRI kullanımı ile birlikte plazma ve eritrositlerde lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA'nın arttığı, antioksidan GSH'nin azaldığı, redükte glutatyon GSSG'nin arttığı, GSH/GSSG oranının azaldığı tespit edilmiştir. GR, KAT ve SOD enzimlerinde de SSRI kullanımı ile bağıntılı azalmalar saptanmıştır

Çalışmanın sıçan deneylerinden elde edilen bulgulara göre eritrosit agregasyonu parametrelerinden AMP akut fluvoksamin ve kronik sertralin gruplarında istatistik anlamlılık düzeyine ulaşmıştır. Daha düşük bir AMP değeri agregasyonun amplitüdünün düşük olduğu anlamına gelir.

Agregasyon yarılanma süresi ($t_{1/2}$) de tüm ilaç gruplarında düşüş göstermiştir. Kronik fluvoksamin grubundaki düşüş anlamlıdır. Bu bulgu agregasyonun daha hızlı gerçekleştiği anlamına gelmektedir.

Agregasyonun daha küçük boyutta olmasının düşük kayma hızlarında kan viskozitesini azaltıcı, daha hızlı olmasının ise arttırıcı etkide bulunması beklenir. Agregasyonun AMP ve $t_{1/2}$ özelliğinin net etkisinin ne olduğu, söz konusu iki parametrenin bileşke etkisini değerlendiren AI aracılığı ile değerlendirilebilir. AI anlamlı düzeye ulaşmamakla beraber tüm ilaç gruplarında kontrol grubuna göre artış göstermiştir. Buna dayanarak, agregasyondaki hızlanmanın AMP'deki düşüşten daha baskın olduğu ve agregasyon eğiliminin statik ve kinetik özelliklerini toplu halde değerlendiren AI'yı artırabileceği yorumu yapılmıştır.

İnsan gönüllülerden elde edilen kanlarda eritrosit agregasyonu ölçümleri, kana serotonin eklendikten yarım ve bir buçuk saat sonra yapıldı. Gerek yarım saat sonraki gerekse de bir buçuk saat sonraki ölçümlerde tüm serotonin konsantrasyonlarında kontrole göre AMP ve $t_{1/2}$ değerlerinin azaldığı, agregasyon indeksinin ise arttığı gözlemlendi. Bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber, *in vivo* deneylerin bulguları ile benzer bir örüntü göstermeleri ilgi çekicidir.

SSRI'ların eritrosit agregasyonuna etkisini inceleyen herhangi bir makaleye ulaşılamamıştır. Serotoninin eritrosit agregasyonuna etkisini rapor eden yalnızca bir araştırma makalesine ulaşılabilmektedir. Nordt ve diğerleri serotonin antagonisti naftidrofurilin eritrosit agregasyonuna etkilerini *in vitro* ortamda incelemiştirler (104). Bu çalışmanın sonuçlarına göre serotonin antagonisti, eritrosit agregasyonunu yaklaşık %30 oranında azaltmıştır. Aynı çalışmada naftidrofuril ile birlikte 1 mikromolar serotonin de eklenerek

yapılan deneylerde eritrosit agregasyonundaki bu azalmanın % 18 oranına indiği gözlenmiştir.

Serotonin ve antagonistlerinin düşük kayma hızlarındaki kan viskozitesine etkisini bildiren iki çalışma makalesi de serotoninin eritrosit agregasyonu üzerindeki olası etkisi hakkında indirek fikir verebilir. Ding ve diğerleri hipertansif ve normotansif kişilerde trombosit serotonin içeriğini ve kan viskozitesini incelendikleri çalışmalarında, hipertansif kişilerin trombositlerinin serotonin içeriğini daha düşük, düşük kayma hızlarındaki kan viskozitesini ise daha yüksek bulmuş, bu durumun trombositlerden serotonin saliverilmesine veya serotoninin trombositlere geri alımının azalmasına bağlı olabileceği yorumunu yapmışlardır (27). Bizim çalışmamızda kullanılan SSRI'ların serotoninin trombositlere geri alımını engelledikleri (135) ve dolayısıyla plazma serotonin düzeyini arttırdıkları bilinmektedir (56). Ancak Ding ve diğerlerinin bulgusu bizim agregasyon amplitüdündeki azalma bulgumuz ile zıt yöndedir. Ding ve diğerleri trombositlerin serotonin içeriğinin düştüğü durumda plazma serotonin içeriğinin artacağını varsaymışlardır. Ancak plazma serotonin düzeyi ölçülmemiştir. Bu durumda daha ileri bir yorum yapmak oldukça güçtür. Diğer yandan Dormandy 1 haftalık intravenöz ketanserin (serotonin antagonisti) tedavisinden sonra özellikle düşük kayma hızlarındaki kan viskozitesinde azalma gözlendiğini bildirmiştir (92). Düşük kayma hızlarındaki kan viskozitesinin eritrosit agregasyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Dormandy'nin bulgusu da bizim bulgularımıza zıt yöndedir.

Bizim çalışmamızda akut fluvoksamin ve kronik sertralin gruplarında eritrosit agregasyonu amplitüdünün anlamlı düzeyde düşük olmasına rağmen, plazma serotonin düzeyi yalnızca kronik sertralin grubunda yüksek bulunmuştur. Bu durum gözlenen hemorolojik etkinin serotonin ile bağlantılı olmayabileceğini düşündürür.

Ex vivo deneylerden elde edilen yarım ve bir buçuk saat agregasyon değerleri karşılaştırıldığında gerek kontrol örneklerinde gerekse de serotoninli örneklerde istatikselsel olarak anlamlı fark gözlendi. Kanın vücut dışında bir ortamda beklemesi halinde eritrosit agregasyonunun 2 saat içinde olumsuz

yönde değişmeye başladığı daha önceki çalışmalarda bildirilmiş olup, bizim agregasyonu hangi saatlerde ölçmemizin uygun olacağını saptamak için yaptığımız ön çalışma deneylerimizin sonuçları da bu bulgu ile uyumludur. Yarım ve bir buçuk saat ölçümleri arasında çeşitli serotonin konsantrasyonlarında gözlenen farklılığın bir kısmı zamanın bu etkisine bağlı olabilir, ancak farkın ne kadarının bu etkiye bağlı olduğunu belirlemek zordur.

Hematokrit değerindeki artışların eritrosit agregasyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir (136). Bizim çalışmamızda agregasyon hızlanmış, ancak hematokritte istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir. Buna dayanarak agregasyondaki değişimlerin hematokrit ile bağlantılı olamayacağı fikrine varılmıştır.

Eritrosit agregasyonu, eritrositlerin geometrisi, eritrosit yüzeyindeki sialik asitin oluşturduğu elektriksel yük ve plazmanın protein içeriğinden (fibrinojen, IgM, albümin gibi) etkilenir (136). Bizim çalışmamızda SSRI'lar doğrudan ya da serotonin aracılığı ile dolaylı olarak agregasyonu etkilemiş olabilirler. Bu etki başta belirtilen her üç etken üzerinden de gerçekleşmiş olabilir. Diğer yandan eritrositlerin yüzeylerinde serotonin reseptörü bulunmamıştır. Bu nedenle serotoninin agregasyonu reseptör aracılığı ile değil eritrosit yüzeyindeki diğer proteinler aracılığı ile etkilemesi beklenebilir.

Kan vizkozitesinin önemli bir diğer belirleyicisi olan eritrosit deformabilitesi, ne SSRI'ların etkisinin incelendiği *in vivo* deneylerde ne de serotoninin etkisinin incelendiği *ex vivo* deneylerde anlamlı bir değişim göstermemiştir. *Ex vivo* deneylerde farklı serotonin konsantrasyonları, farklı ölçüm saatleri ve farklı kayma hızlarında (0,30, 0,53, 0,95, 1,69, 3,00, 5,33, 9,49, 16,87, 30Pa.sn) eritrosit deformabilite indeksinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. *In vivo* deneylerde eritrosit deformabilite indeksinde gruplar arasında farklı kayma hızlarında (0,30, 0,53, 0,95, 1,69, 3,00, 5,33, 9,49, 16,87, 30Pa.sn) anlamlı fark bulunmamıştır.

Serotoninin eritrosit deformabilitesine etkilerini inceleyen çalışmaların çoğunluğu serotonin antagonisti ketanserin ile yapılmış olup serotonin hakkında indirek bilgiler vermektedir. Serotoninin direk etkisinin incelendiği

(belirleyebildiğimiz kadarıyla) tek bir çalışma vardır. De Cree ve diğerleri sağlıklı gönüllülerden alınan kanları kullanarak otolog plazma içinde hazırladıkları eritrosit süspansiyonlarını 1×10^{-9} M (1nM) serotonin ile *in vitro* inkübe etmiştir. Filtrasyon yöntemi ile değerlendirilen eritrosit deformabilitesinde inkübasyonun 15. dakikasında ve 6. saatinde bir fark gözlenmezken 16. saatte eritrosit deformabilitesi azalmış ve serotoninin trombositler üzerinde bulunan reseptörü olan 5-HT₂'nin antagonisti ketanserin bu durumu tersine döndürmüştür (95).

Ketanserin ile yapılan çalışmaların büyük kısmında ise bu serotonin antagonistinin eritrositlerin deformabilite yeteneğini arttırdığı saptanmıştır.

Otolog plazma içindeki eritrosit süspansiyonunu 1×10^{-9} M serotonin ile *in vitro* inkübe ettikleri çalışmalarının ikinci bölümünde De Cree ve diğerleri, miyokard infarktüsü geçirmiş 9 hastanın eritrosit deformabilitesini yine otolog plazma içindeki % 45 eritrosit süspansiyonu kullanarak ve filtrasyon yöntemi ile ölçmüş ve tek doz ketanserin eritrosit deformabilitesine olumlu etki yaptığını, % 18 oranında arttırdığını, bildirmişlerdir (95).

Bir diğer çalışma hipertansiyonu ve/veya kladikasyonu olan bir grup hastanın sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek olan eritrosit filtrabilitesine ketanserin etkisi üzerine yapılmıştır. Söz konusu hastalarda ketanserin eritrosit filtre edilebilirliğini artırmıştır (97).

Ketanserin, intermittant kladikasyon hastalarında, gerek trombosit zengin gerekse de trombosit fakir otolog plazma içindeki %45 eritrosit süspansiyonunun filtre edilebilirliğini artırmıştır (94).

Waal-Manning ve diğerlerinin (137) iki basamaklı bir klinik çalışmasında ketanserin hipertansiyon hastalarında tam kan ve plazma viskoziteleri ile eritrosit deformabilitesine etkisi incelenmiştir. Hipertansiyon hastalarının bir grubuna ketanserin bir diğer grubuna ise placebo verilen ilk çalışma basamağında ketanserin eritrositlerin filtreden geçme süresini kısaltmış, yani eritrosit deformabilitesini artırmıştır. Randomize çapraz olarak gerçekleştirilen ikinci basamakta ise aynı hipertansiyon hastalarına önce ketanserin sonra placebo verilmiş, hemoreolojik incelemeler placebo ve

ketanserin uygulamaları arasında farklılık sergilememiştir. Ancak ikinci gruptaki gerek plasebo ve gerekse de ketanserin kullanımı sırasında elde edilen eritrosit deformabilitesi verilerinin ilk basamağın başlangıç verilerine kıyasla oldukça yüksek olduğu ve her iki çalışma basamağına katılan hastalar aynı kişiler oldukları için, araştırmacılar ilk basamakta kullanılan ketanserin kalıcı bir etki yaptığı, bu etki ikinci basamakta da sürdüğü için farklılık gözlenmediği fikrine varmışlardır.

Walker ve diğerleri (138), ağır bacak iskemisi olan hastalarda, ketanserin tam kan ve plazma viskoziteleri ile eritrosit filtre edilebilirliğine etkilerini değerlendirmiştir. Ketanserin uygulaması eritrositlerin filtreden geçiş süresini kısaltmış ve tam kan viskozitesi azalmıştır.

Yukarıda özetlenen ve ketanserin eritrosit deformabilitesini arttırdığını saptayan bu çalışmaların yanısıra, yalnızca iki çalışmada ketanserin eritrosit deformabilitesini değiştirmedeği saptanmış olup, bu iki çalışmanın bulguları bizim çalışmamız ile uyumludur.

De Clerk ve diğerleri (139) hipertansif köpeklerde ketanserin tam kan viskozitesini azalttığını, ancak filtrasyon yöntemi ile ölçülen eritrosit deformabilitesini değiştirmedeğini gözlemişlerdir. Viskozitedeki bu azalmanın hemodilüsyonla yani ketanserin kullanımı sonrasında kanın şekilli elemanlarının yüzdesinin azalması ile ilgili olduğu yorumunu yapmışlardır.

İkinci çalışma Longstaff ve arkadaşlarına aittir (99). Raynaud hastalarında yapılan randomize çift-kör çapraz çalışmada ketanserin eritrosit deformabilitesi ve tam kan viskozitesini değiştirmemiştir.

Eritrosit deformabilitesi bulguları açısından bizim çalışmamız ile ketanserin eritrosit deformabilitesini arttırdığını bildiren daha önceki çalışmaların arasında gözlenen farklılık dikkat çekicidir. Bu fark kullanılan denek gruplarının özelliklerinin veya hemoreolojik ölçüm yöntemlerinin farklılığından kaynaklanmış olabilir.

Yukarıda tartışılan ketanserin çalışmalarının tamamı çeşitli hastalıkları olan (miyokard enfarktüsü, hipertansiyon, klodikasyon, Raynaud) denekler üzerinde, bizim çalışmamız ise sağlıklı denekler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Daha önceki çalışmalarda filtre edilebilirlik, bizim çalışmamızda ise ektasitometrik bir yöntem olan LORCA kullanılmıştır. Ektasitometri, eritrositlerin şekillerinde meydana gelen değişikliğin difraksiyon analizini değerlendiren daha güncel bir tekniktir. Filtrasyon teknikleri, eritrosit süspansiyonlarının ya da tam kanın belirli çapta deliklere sahip filtrelerden geçişi için gereken süreyi veya belirli zamanda geçişleri sırasında meydana gelen basınç değişimlerini ölçen indirekt tekniklerdir (140). Pek çok değişkenden etkilenebildiği için bu testle ölçülen özelliğe deformabilite yerine filtre edilebilirlik (filterability) adı verilmektedir (141). Filtre edilebilirlik süresinin uzaması ya da birim zamanda filtre edilebilen kan miktarının azalması deformabilitenin azalması olarak yorumlanır. Eritrosit filtrasyonu geçmişte araştırmalarda sıkça kullanılmış olmakla birlikte uygulanan yüksek stresler nedeniyle deformabilitedeki ufak farklılıkların tespit edilememesi gibi kısıtlayıcılıkları bulunmaktadır (142). Bu nedenle, eritrosit deformabilitesini etkileyen tüm parametreleri birlikte değerlendirme imkanı veren LORCA yöntemi ile elde edilen verilerle filtrasyon tekniklerinin sonuçlarını birebir karşılaştırmak mümkün olamamaktadır. Ayrıca başlangıçtaki filtrasyon çalışmalarında lökositlerden temizlenmemiş örnekler kullanıldığı için ölçümlerin net olarak eritrosit deformabilitesini yansıtmayabileceği düşünülmüştür. Çünkü lökositler sayıca eritrositlerden az olmakla beraber boyutlarının büyük olması ve adhezyon eğilimlerinin daha büyük olması gibi nedenlerle filtrelerin porlarını tıkar ve filtrasyon süresini uzatırlar. Yukarıda tartışılan ketanserin çalışmalarında filtrasyonda kullanılan eritrosit süspansiyonlarının trombositlerden zengin ya da fakir oldukları belirtilmekle beraber, beyaz küre içeriklerinin azaltıldığı hakkında bilgi yoktur. Ketanserin bu düzenekteki asıl etkisinin eritrosit süspansiyonu hazırlanırken yapılan santrifüj işlemi sırasında eritrosit kolonunda kalan beyaz kürelerin sayısını ya da "yapışkanlıklarını" azaltmak olduğu yorumu yapılmıştır (92). Sayıca eritrositlere göre az oldukları için lökositlerin büyük kan damarlarında kanın reolojisini etkilemeleri beklenmezken, daha "yapışkan" hale gelmiş lökositler mikrodolaşımdan geçerken önemli hemoreolojik düzensizliklere

neden olabilirler (143). Ketanserin lökositlerin aktivasyonunu önleyerek bu düzensizliklerde faydalı olabilir. Dolayısıyla ketanserin çalışmalarında kullanılmış olan filtrasyon tekniği serotonin antagonistinin eritrosit deformabilitesi üzerindeki etkisini değil de lökositler üzerindeki etkisini yansıtır olabilir.

Eritrositlerin deformabilitelerini etkileyen bir başka özellikleri de yüzey geometrileridir. Nordt ve diğerleri (104) eritrosit süspansiyonlarına 0,01-1 mM (bizim çalışmamızda kullanılan konsantrasyonun yaklaşık 10^4 katı) serotonin eklediklerinde hücrelerin mikroskopik görünümünde herhangi bir değişiklik gözlemlenmemişlerdir. Bu bulgu bizim uyguladığımız konsantrasyonlarda da eritrosit şeklinde ekinosit, stomatosit veya benzeri şekil değişikliklerinin oluşmayabileceğini düşündürmektedir. Yüzey geometrisinin yüksek konsantrasyonlardan etkilenmemesi eritrosit deformabilitesinin bizim uyguladığımız konsantrasyonlardaki serotoninden önemli ölçüde etkilenmemiş olması ile uyumlu bir bulgudur. Ayrıca fizyolojik konsantrasyonlardaki serotoninden de etkilenmeyeceğini düşündürür.

Çalışmalarda dikkati çeken bir diğer nokta da ketanserin hemoreolojik etkilerinin trombositlerin varlığı ile ilişkilendirilmesidir. Nordt ve diğerlerinin çalışmasında, serotonin antagonistinin eritrosit agregasyonunu belirgin düzeyde azaltma etkisi, trombositten yoksun tam kan kullanıldığı zaman gözlenmemiştir. Araştırmacılar trombositlerin naftidrofurilin etkisine aracı olduğu yorumunu yapmıştır. Ding ve diğerlerinin daha önce değinilen çalışmasında da trombositlerin aracı olarak önemi üzerinde durulmuştur (27). Eritrositlerin ve trombositlerin karşılıklı olarak birbirlerinin aktivitelerini düzenleyebildiklerine dair çalışmalar bulunmaktadır (144, 145). Aktive olmuş trombositler, nötrofiller ile temasa geçtiklerinde inhibe olurken (146) eritrositler ile temasa geçtiklerinde aktiviteleri artmaktadır (147, 148). Benzer biçimde trombositlerin de eritrositleri etkileyebildiğine dair gözlemler mevcuttur. Çeşitli kimyasallarla (ADP, adrenalin gibi) inkübasyon sonrasında aktive olmuş trombositlerin varlığında eritrosit deformabilitesinin azaldığı da gösterilmiştir (32). Bizim çalışmamızda trombositlerin serotonin içeriği SSRI

etkisi ile değişmiş olmakla beraber eritrosit deformabilitesinde eş zamanlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

In vivo deneylerde plazma viskozitesi kontrol ve SSRI grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. *Ex vivo* insan deneylerinde serotonin farklı konsantrasyonlarda ve saatlerde plazma viskozitesinde anlamlı bir değişime neden olmamıştır. Plazma viskozitesinin en büyük belirleyicisi başta fibrinojen olmak üzere plazma proteinleridir (13). Plazma viskozitesinin değişmemesi SSRI'ların *in vivo* ortamda ve serotonin uygulamasının *in vitro* ortamda plazma protein miktarlarını ve/veya protein-protein etkileşimlerini değiştirmediği biçiminde yorumlanmıştır. Ketanserin ile yapılan çalışmalarda da plazma viskozitesinde herhangi bir değişim saptanmamıştır (137, 138).

Sıçan kanları üzerine yapılan biyokimyasal çalışma sonuçları trombosit MAO aktivitesi ile plazma ve trombosit serotonin seviyelerinin SSRI kullanımı ile değiştiiğini ortaya koymuştur.

Plazma serotonin seviyesinin fluvoksamin gruplarında değişmediği, akut ve kronik sertralin gruplarında arttığı ve kronik sertralin grubunda bu artışın yaklaşık üç kat olduğu gözlenmiştir. Ortiz ve Artigas, sıçanlarda SSRI kullanımının plazma ve trombosit serotonin düzeyi üzerine etkisini inceleyen çalışmalarında (56) tek doz (10 mg/kg) sertralin veya fluvoksamin kullanımının 30 dakika sonra plazma serotonin düzeyini sırasıyla %335 ve %776 oranında artırdığını tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise plazma serotonin düzeyi sertralin grubunda 5. günde hafifçe artmıştır. Sertralin daha uzun süreli kullanımda (21 gün) plazma serotonin düzeyini artırmaya devam etmiştir. Fluvoksamin ise ne 5. ne de 21. günde plazma serotonin düzeyinde herhangi bir değişime neden olmamıştır. İki farklı çalışmada kullanılan ilaç dozları aynıdır. Bu durum ilaçların kullanım süresine bağlı olarak (diğer çalışmada 1 kez, bizim çalışmamızda ise 5 veya 21 gün) plazma serotonin düzeyinde farklı etkilere neden olduğunu düşündürmektedir. Nitekim Ortiz ve diğerleri de farklı SSRI'lar ile yaptıkları ölçümlerde plazma serotonin düzeyinin tek doz ilacın (paroksetin) sıçanlara verilmesinden 30 dakika sonra maksimum düzeyine ulaştığını ve 4 saat sonra kontrol değerlerine geri

döndüğünü; tekrarlayan dozlar kullanıldığında (fluoksetin) 14. günde plazma serotonin düzeyinin kontrol değerinden farklı olmadığını bildirmişler; bu durumu bir takım fizyolojik adaptasyon mekanizmaları ile açıklamışlardır.

SSRI'ların trombosit zarındaki serotonin taşıyıcısını (SERT) bloke ederek (135) hücreye serotonin girişini engelledikleri ve trombosit serotonin içeriğini düşürdükleri bilinmektedir. Kardiyovasküler hastalıklarda kullanımlarının tavsiye edilmesinin altında yatan başlıca amaç, trombosit serotonin düzeyini düşürmek ve böylece trombosit aktivitesini azaltmaktır. Bu çalışmaya başlarken akut dönemde trombosit serotonin düzeyinde önemli bir değişiklik olmayacağı, SSRI kullanımı uzadıkça düzeyin düşeceği tahmin edilmişti. Beklentilerimizle uyumlu olarak akut dönemde her iki SSRI'nın da trombosit serotonin içeriğinde kontrol grubuna göre anlamlı bir düşüş meydana getirmediği gözlemlendi. Buna karşın kronik dönemde her iki ilacın da trombosit serotonin düzeyinde düşüşe neden olduğu, ancak bu düşüşün kronik fluvoksamin grubunda nispeten daha küçük, kronik sertralin grubunda anlamlı derecede büyük olduğu bulundu. Kronik sertralin ve kronik fluvoksamin arasındaki fark da anlamlı idi. Kronik sertralin, kronik fluvoksaminden daha belirgin bir düşüşe sebep oldu. Plazma ve trombosit serotonin seviyeleri birlikte değerlendirildiğinde bulgular daha anlamlı hale gelmektedir. Her gün tek doz olarak uygulanan SSRI akut dönemde bu iki parametreyi belirgin biçimde değiştirmezken kronik dönemde ciddi bir fark oluşturmuştur. Hücre içine giremeyen serotoninin plazma düzeyinin arttığı anlaşılmaktadır. Kronik fluvoksamin kronik sertralin gibi etki yapmamış, plazma serotonin seviyesini arttırmamıştır. Aynı zamanda trombosit serotonin seviyesini de nispeten hafifçe düşürmüştür. Bu durum SSRI'ların SERT üzerinde farklı etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Nitekim SERT için sertralinin Ki değeri 3,3 nM iken fluvoksaminin Ki değeri 6,2 nM'dir (149). Bu sertralinin SERT'i daha etkin bir şekilde bloke ettiği anlamına gelir. Dolayısıyla da çalışmamızdaki gibi aynı dozlarda uygulandıklarında sertralinin plazma serotonin düzeyini fluvoksamine göre daha fazla artırması beklenebilir. Gözlemlerimiz de bunu doğrular niteliktedir. Diğer yandan Ortiz ve

diğerlerinin (56) yaptıkları çalışmada fluvoksamin plazma serotonin düzeyini en fazla artıran SSRI olurken bizim çalışmamızda sertralin daha etkili bulunmuştur. Bu çalışma ile aramızdaki fark da kullanım sürelerinin farklılığı ile açıklanabilir.

ROS ve antioksidan savunma sistemini incelemek amacıyla biyokimyasal analizler eritrosit lizatında ve plazmada gerçekleştirilmiştir.

Serbest radikallerce oluşan membran hasarının bir göstergesi olarak değerlendirilen lipid peroksidasyonu, eritrosit lizatında kronik sertralin grubu dışındaki SSRI gruplarında kontrole göre hafifçe daha yüksek çıkmış ancak kronik sertralin grubunda kontrole ve diğerlerine göre yaklaşık iki kat daha yüksek lipid peroksidasyonu saptanmıştır. Benzer biçimde plazmada lipid peroksidasyonu da kronik sertralin grubunda tüm diğer gruplara kıyasla yüksek çıkmıştır (yaklaşık 3 kat). Ancak bu lipid peroksidasyonunun mekanizmasında SSRI'ların doğrudan mı yoksa dolaylı olarak mı bu hasara neden olduğu tartışılabilir. Kan monoamin düzeyindeki yükselmelerin MAO aktivitesini artırdığı ve MAO'nun deaminasyon işlemi sırasında •OH ve hidrojen peroksit gibi ROS türlerini ürettiği bilinmektedir (150). Bu çalışmada SSRI kullanımının plazmada dolaşan serotonin miktarını artırdığı, bu artışın MAO aktivitesi sonucunda monoamin yıkımıyla ROS'ların artışına neden olduğu, bu oksidan moleküllerin membran lipidlerinin yıkımındaki dolaylı mekanizma olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda yalnızca trombositlerdeki MAO seviyesi ölçülmüş, MAO seviyesinin trombosit serotonin seviyesindeki düşüşle uyumlu olarak azaldığı saptanmıştır. Diğer yandan plazmadaki serotonin seviyesi ise artmıştır. Çalışmamızda ölçülmemiş olmakla beraber trombositler dışında büyük olasılıkla MAO aktivitesi artmıştır.

Antioksidan savunma sistemine dair eritrosit lizatında yapılan biyokimyasal ölçümler SSRI kullanımının antioksidan sistemi olumsuz yönde etkilediğini ve bu etkinin yine kronik sertralin grubunda öne çıktığını göstermiştir. Ölçümler özellikle önemli bir savunma basamağı olan glutatyon sisteminin etkilendiğini ortaya koymuştur. GSH değerleri akut sertralin, ve kronik fluvoksamin gruplarında istatistik anlamlılığa ulaşmayan bir miktarda,

kronik sertralinde ise anlamlı derecede düşmüştür. Organizmalarda oksidatif stresten ilk etkilenen antioksidan savunma sistemi olan GSH'nın düşüşü ile birlikte beklendiği üzere (akut ve kronik sertralin kullanımı ile) GSSG artmış, bu artış kronik sertralinde anlamlı bulunmuştur. GSH ve GSSG'yi birlikte değerlendirme imkanı veren GSH/GSSG oranında eritrosit lizatında kronik sertralin grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmiştir. Kronik sertralin grubundaki oran dikkat çekecek düzeyde azalarak kontrolün üçte birine kadar inmiştir. Akut sertralin grubununun değeri ise kontrol ve her iki fluvoksamin grubuna kıyasla düşüktür. Ancak bu fark yalnızca akut sertralin ve akut fluvoksamin grupları karşılaştırıldığında anlamlılık gösterir.

Beklendiği üzere plazma lizatındaki GSH ve GSSG değerleri ile GSH/GSSG oranındaki değişiklikler eritrosit lizatındaki değişikliklere paralel idi. Plazma lizatındaki GSH değeri diğer gruplara kıyasla kronik sertralin grubunda anlamlı olarak düşük bulundu. Kronik sertralin grubundaki GSSG değeri ise tüm diğer gruplara kıyasla anlamlı derecede yüksekti. GSH ve GSSG'yi birlikte değerlendirme imkanı veren GSH/GSSG oranı plazma lizatında fluvoksamin gruplarında herhangi bir azalma göstermemişken sertralin gruplarında anlamlı olarak azalmıştır. Bu bulgulara dayanarak bir radikal süpürücü olan GSH'nın SSRI kullanımı sonucunda düştüğü ve bu durumun da eritrositleri ROS hasarına açık hale getirdiği söylenebilir.

Bir oksidanın oluşturacağı oksidasyonu onu redükte ederek ve GSH'ı GSSG'ye yükseltgeyerek önlemede görev alan GPx ise, eritrosit lizatında gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Kimyasal olarak serotonine çok yakın olan ve ondan sentezlenen melatoninin GPx'i artırdığı (151), bunun antioksidan kapasiteyi artırıcı etkide olduğu ve septik şoktaki eritrositlerin deformabilite yeteneklerini artırdığı bildirilmiştir (152). Ancak SSRI kullanımını takiben artan serotoninin benzer bir etkisi bu çalışmada tespit edilmemiştir.

Oksidatif stres uygulanan bazı deney modellerinde antioksidan savunma sistemlerinin arttığı bazılarında ise azaldığı ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızdaki biyokimyasal bulgular birlikte değerlendirildiğinde SSRI

uygulamasının sıçan kanında oksidatif bir hasara neden olduğu söylenebilir. Oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma sistem arasındaki dengesizlik olarak tanımlanmaktadır. Radikal süpürücüler ve diğer enzimatik/enzimatik olmayan antioksidanlar birlikte antioksidan savunma mekanizmaları olarak bilinmektedir. Oksidatif strese karşı savunma sistemi olan bu mekanizmaların gücünün aşıldığı durumlarda oksidatif hasarlar meydana gelmektedir. ROS molekülleri zarlardaki doymamış yağ asitlerine zarar vermenin yanı sıra membran proteinlerini de hasarlayabilmektedir (153). Bizim deneylerimizde gözlemlediğimiz lipid peroksidasyonundaki artış ve antioksidan sistemlerdeki (GSH, CAT, SOD) azalma SSRI kullanımının eritrositlerde oksidatif strese neden olduğu yönünde değerlendirilebilir. Bu oksidatif stresin tam mekanizması bilinmemekle birlikte SSRI kullanımının artırdığı plazma serotonin düzeyine bağlı olarak artan MAO etkinliğinin dengeyi prooksidanlar lehinde bozduğu düşünülebilir (154, 155).

Oksidatif stres eritrosit agregasyonunu ve deformabilitesini olumsuz yönde etkiler. Eritrositin dışında gerçekleşen eksojen oksidatif stresin agregasyonu, içinde gerçekleşen stresin ise deformabiliteyi daha çok etkilediği gösterilmiştir (114). Önceki çalışmalarda agregasyonda dual bir etki gözlenmiş olup düşük oksidatif streste agregasyon eğilimi artmış, yüksek düzeylerinde ise inhibisyonla sonuçlanmıştır (114). Ancak bizim çalışmamızda hemoreolojik veriler ve biyokimyasal veriler arasında belirgin bir korelasyon saptanamamıştır. SSRI gruplarında hemoreolojik değişiklikler gözlenmiş olmakla birlikte, biyokimyasal veriler yalnızca sertralin gruplarında belirgin bir değişiklik ortaya koymuştur.

Diğer yandan bazı hayvan deneyleri kısıtlama stresinin hücrelerin enzimatik antioksidan kapasitelerini azalttığını ancak SSRI kullanımı sonrasında bu enzim seviyelerinin tekrar kontrole yaklaştığını göstermiştir (124). Ancak bu tür bir stres durumu olmadan, antioksidan kapasiteler düşmeden verilen SSRI'lar bizim çalışmamızda olduğu gibi tam tersi etki gösteriyor olabilirler.

SSRI'ların bu etkisi daha önce de belirtildiği gibi ortamda artan monoamin miktarına koşut olarak artan MAO aktivitesine bağlı olabilir.

SONUÇ

Bu çalışmada gönüllülerden temin edilen insan kanlarına serotonin eklenmesi sonucunda eritrosit deformabilitesi ve plazma viskozitesinin değişmediği, anlamlı olmamakla birlikte eritrosit agregasyonunun amplitüdünün kısmen azaldığı ve agregasyonun hızlandığı gözlenmiştir. Eldeki bulgular *ex vivo* koşullarda serotoninin hemoreolojik parametrelere belirgin bir etkide bulunmadığı yönünde değerlendirilebilir. Ancak *in vivo* koşullarda insan kanında artan serotoninin hemoreolojik etkilerinin değerlendirilmesi için tamamlayıcı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlar da SSRI uygulamasının eritrosit deformabilitesi ve plazma viskozitesini etkilemediğini ancak agregasyonu etkilediğini ortaya koymuştur. Serotonin geri emilim blokörleri agregasyonu iki yönlü olarak etkilemiştir. SSRI kullanımı agregasyon amplitüdünü düşürürken agregasyon hızını artırmaktadır. Agregasyondaki bu değişimlerin hem insan *ex vivo* hem de sıçan *in vivo* çalışmalarında benzer örüntüler göstermiş olması dikkat çekicidir. SSRI'lar bu etkilerini, doğrudan kendi farmakodinamik etkileri sonucunda, metabolitleri aracılığıyla ya da MAO gibi endojen moleküllerin artışıyla neden olmuş olabilirler.

Kan viskozitesi yüksekliğinin kardiyovasküler hastalıklar için sigara kadar önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. SSRI kullanımı ile kardiyovasküler hastalıklar arasında lehte ve aleyhte bulguların mevcudiyeti çok sayıda çalışma ile ortaya konulmuştur. SSRI kullanımı ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin hemoreolojik parametreler ile ilişkisini irdelemek amacıyla gerçekleştirilmiş olan bu çalışma, SSRI kullanımının temelde eritrosit agregasyonunu etkilediğini ortaya koymuştur. SSRI kullanımını hemoreolojik parametrelerden eritrosit agregasyonunun amplitüdünü azaltmıştır. Agregasyonun azalmasının kan viskozitesini azaltacağı bilinmektedir. Ancak bu çalışmada agregasyon amplitüdünde gözlenen azalışın kan viskozitesini ne düzeyde etkilediğini tahmin etmek eldeki verilerle mümkün değildir. SSRI'ların eritrosit agregasyonu ve kan viskozitesi üzerindeki etkilerinin, ve

bu olası etkilerin kardiyovasküler komplikasyonlara etkisinin değerlendirilebilmesi için konuyu SSRI kullanan insanlar üzerinden inceleyen ileri çalışmalar gerekmektedir.

SSRI kullanımının hemoreolojik parametrelerden eritrosit agregasyonunun amplitüdünü azalırken aynı zamanda oksidatif stresi ise artırmıştır. Oksidatif stress etkisi, plazma serotonin düzeyindeki artışla bağlantılı görünmektedir. Ancak hemoreolojik değişiklikler için benzer bir bağlantı gözlenmemiştir. Diğer yandan oksidatif hasarın hemoreolojik parametreleri olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Ancak bu çalışmada hemoreolojik parametrelerde eş zamanlı bir olumsuz etki gözlenmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Lowe, G., Rumley, A., Norrie, J., Ford, I., Shepherd, J., Cobbe, S., Macfarlane, P., ve Packard, C. (2000). Blood rheology, cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease: the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Thrombosis and Haemostasis*, 84(4), 553-558.
2. Kensey, K. R. (2003). The mechanistic relationship between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. *Current Medical Research and Opinion*, 19(7), 587-596.
3. Woodward, M., Rumley, A., Tunstall-Pedoe, H., ve Lowe, G. (2003). Does sticky blood predict a sticky end? Association of blood viscosity, haematocrit and fibrinogen with mortality in the West of Scotland. *British Journal of Haematology*, 122(4), 645-650.
4. Yarnell, J. W., Baker, I. A., Sweetnam, P. M., Bainton, D, O'Brien, J. R., Whitehead, P. J., ve Elwood, P. C. (1991). Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischaemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation*, 83, 836-44.
5. Nurnberger, J., Miller, M. JR., Bowman, E., Sullivan, J., Brittain, H., Lawrence, D., ve York, C. (1993). Erythrocyte membrane structure in bipolar affective disorder: a non-replication. *Journal of Affective Disorders*, 28, 91-94.
6. Blaha, M., Rencova, E., Blaha, V., Maly, R., Blazek, M., Studnicka, J., Andrys, C., Fatorova, I., Filip, S., Kasparova, M., Prochazkova, R., Maly, J., Zimova, R., ve Langrova, H. (2009). The importance of the rheological parameters in the therapy of microcirculatory disorders. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 42, 37-46.
7. Ganong W. F., Kim E. Barrett - Susan M. Barman - Scott Boitano - Heddwen L. Brooks (2011). *Ganong Tıbbi Fizyoloji* (23. bs) (Türk Fizyolojik Bilimler Derneği, Çev.). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi

8. Stuart, J., ve Kenny, M. W. (1980). Blood rheology. *Journal of Clinical Pathology*, 33, 417-429.
9. Stoltz, J.F., Singh, M. ve Riha, P. (1999). *Hemorheology in Practise*, Netherlands: IOS Press.
10. Baskurt, O. K., ve Meiselman, H. J. (2003). Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in thrombosis and hemostasis*, 29(5), 435-450.
11. Rosencranz, R. ve Bogen, S.A. (2006). Clinical laboratory measurement of serum, plasma and blood viscosity. *American Journal of Clinical Pathology*, 125 Suppl, 78-86.
12. Jung, F., Pindur, G., ve Kiesewetter, H. (1992). Plasma viscosity dependence on proteins and lipoproteins: Results of the Aachen study. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 12, 557-571.
13. Lowe, G. D. O., Pearson, T. C., Stuart, J., Thomas, D. J. ve Walker, C. H. M. (1988). *Clinical Blood Rheology, Volume I*, Boca Raton-Florida: CRC Press. 1-85.
14. Platt, H. A., Chuba, J. V., ve Kaplan, H. S. (1978). Initial studies on the temperature-viscosity relationship of human plasma and serum. *Biorheology*, 15, 29-35.
15. Baskurt, O. K., Boynard, M., Cokelet, G. C., Connes, P., Cooke, B. M., Forconi, S., Liao, F., Hardeman, M. R., Jung, F., Meiselman, H. J., Nash, G., Nemeth, N., Neu, B., Sandhagen, B., Shin, S., Thurston, G., ve Wautier, J. L. (2010). New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 42, 75-97.
16. Guyton, A. C. ve Hall, J. E. (2001). *Tıbbi Fizyoloji* (10.bs) (H. Çavuşoğlu, Ed.). Ankara: Nobel Tıp Kitapevi.
17. Andral, G. (1843). *Essai D'hematologie Pathologique*. Paris. Masson et Cib Libraires, Place de l'école-de-medecine 1.

18. Lowe, G. D. O., JAAP, A. J., ve Forbes C. D. (1983). Relation of atrial fibrillation and high haematocrit to mortality in acute stroke. *The Lancet*, 321, 784-786.
19. Tohgi, H., Yamanouchi, H., Murakami, M., ve Kameyama, M. (1978). Importance of the hematocrit as a risk factor in cerebral infarction. *Stroke*, 9, 369-374.
20. Burch, G. E., ve DePasquale, N. P. (1962). The hematocrit in patients with myocardial infarction *JAMA*, 180, 63-65
21. Kannel, W. B., Gordon, T., Wolf, P. A., ve McNamara, P. (1972). Hemoglobin and the Risk of Cerebral Infarction: The Framingham Study *Stroke*, 3, 409-420.
22. Mohandas, N., ve Chasis, J. A. (1993). Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: Regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids. *Seminars in Hematology*, 30, 171-192.
23. Yawata, Y. (2003). Cell Membrane: The Red Blood Cell as a Model. Weimheim: Wiley-Vch Verlag.
24. Mohandas, N., ve Morrow, J. S. (2000). Plasma membrane Dynamics and organization, in: Hematology: Basic Principles and Practice (Hoffman, R., Benz, E.J., Jr. Shattil, S.J., Furie, B., Cohen, H.J., Silberstein, L.E., McGlave, P. Eds.), Churchill Livingstone, New York, 40-48.
25. Stuart, J. (1985). Erythrocyte Rheology. *Journal of Clinical Pathology*, 38, 965-977.
26. Schmid-Schönbein, H., Grunau, G. ve Braner, H. (1980). The flow behaviour of blood. Hoechst AG(Ed.). *Exempla Haemorheologica*, Frankfurt.
27. Ding, Yu-An., Chou, T., ve Huan, R. (1994). Are thrombosit cytosolic free calcium, serotonin concentration and blood viscosity different

- between hypertensive and normotensive subjects? *Cardiology*, 85, 76-81.
- 28.Kunt. T., Schneider, S., Pfützner, A., Goitum, K., Engelbach, M., Schauf, B., Beyer, J., ve Forst, T. (1999). The effect of human proinsulin C-peptide on erythrocyte deformability in patients with Type I diabetes mellitus *Diabetologia*, 42, 465-471.
- 29.Suzuki, Y., Nakajima, T., Shiga, T., ve Maeda, N. (1990). Influence of 2,3-diphosphoglycerate on the deformability of human erythrocytes. *Biochimica Biophysica Acta*, 1029, 85–90.
- 30.Powell, R. J., Machiedo, G. W., Rush, B. F. J., ve Dikdan, G. (1991). Oxygen free radicals: effect on red cell deformability in sepsis. *Critical Care Medicine*, 19,732–735.
- 31.Baskurt, O. K., ve Meiselman, H. J. (1998). Activated polymorphonuclear leukocytes affect red blood cell aggregability. *Journal of Leukocyte Biology*, 63, 89-93.
- 32.Palinski, W., Torsellini, A., ve Doni, L. (1983). Influence of Trombosit Activation on Erythrocyte Deformability. *Thrombosis and Haemostasis*, 49(2), 84-86.
- 33.Hellem, A. J. (1960). The adhesiveness of human blood trombosits in vitro. *Scandinavian Journal of Clinical Lab Investigation*, 12(51), 1-117.
- 34.Chien, S. (1977). Principles and techniques for assessing erythrocyte deformability. *Blood Cells*, 3, 71–99.
- 35.Piagnerelli, M., Zouaoui Boudjeltia, K., Vanhaeverbeek, M., ve Vincent, J. L. (2003). Red blood cell rheology in sepsis. *Intensive Care Medicine*, 29, 1052–1061.
- 36.Young, N.S., Gerson, S.L. ve High K.A. (2006). *Clinical Hematology*. Pennsylvania: Penn Center.

37. Pennell, R. B. (1974). Composition of normal human red cells, in: *The Red Blood Cell*, (Surgenor, D.M.ed.), Vol 1, 2.nd ed. Academic Press, New York, pp.93-146.
38. Pasini, E.M., Kirkegaard, M., Mortensen, P., Lutz, H.U., Thomas, A.W., Mann, M. (2006). In-depth Analysis of the Membrane and Cytosolic Proteome of Red Blood Cells. *Blood*, 108: 791-801.
39. Shiga, T., Maeda, N. ve Kon, K. (1990). Erythrocyte rheology. *Oncology/Hematology*, 10(1), 9-48.
40. Eylar, E. H., Madoff, M. A., Brody, O. V., ve Oncley, J. L. (1962). The contribution of sialic acid to the surface charge of the erythrocyte. *Journal of Biological Chemistry*, 237, 1992–2000.
41. Maeda, N., Imaizumi, K., Sekiya, M., ve Shiga, T. (1984). Rheological characteristics of desialylated erythrocytes in relation to fibrinogen-induced aggregation. *Biochimica Biophysica Acta*, 776, 151–158.
42. Rampling, M. W., ve Pearson, M. J. Enzymatic degradation of red blood cell surface and its effect on rouleaux formation. (1994). *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 14, 531–538.
43. Chien, S. (1982). Rheology in the microcirculation in normal and low flow states. *Advances in Shock Research*, 8, 71–80.
44. Razavian, S. M., Del-Pino, M., Simon, A., ve Levenson, J. (1992). Increase in erythrocyte disaggregation shear stress in hypertension. *Hypertension*, 20, 247–252.
45. Vaya, A., Martinez, M., Carmena, R., ve Aznar, J. (1973). Red blood cell aggregation and primary hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research*, 72,119 –126.
46. Hadengue, A. L., Del-Pino, M., Simon, A., ve Levenson, J. (1998). Erythrocyte Disaggregation Shear Stress, Sialic Acid, and Cell Aging in Humans. *Hypertension*, 32,324-330.

47. Tsuda, Y., Satoh, K., Kitadai, M., Izumi, Y., ve Takahashi, T. (1997). Chronic hemorheological effects of the calcium antagonist nilvadipine in essential hypertension. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 47, 900-904.
48. Seike, M., Nakajima, T., Suzuki, Y., Maeda, N., ve Shiga, T. (1989). Acceleration of erythrocyte aggregation with in vivo aging. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 9, 909-922.
49. Baskurt, O. K. (1996). Activated granulocyte induced alterations in red blood cells and protection by antioxidant enzymes. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 16, 49-56.
50. Chien, S., Usami, S., ve Bertles, J. F. (1970). Abnormal Rheology of Oxygenated Blood in Sickle Cell Anemia. *The Journal of Clinical Investigation*, 49, 623-634.
51. Rapport, M. M., Green, A. A., ve Page, I. H. (1948). Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterisation. *Journal of Biological Chemistry*, 176, 1243-1251.
52. Azmitia, E. C. (2010). Evolution of Serotonin: Sunlight to Suicide in: Behavioral Neurobiology of Serotonin. Elsevier. Pp 3-22.
53. Verbeuren, T. J. (1989). Synthesis, storage, release and metabolism of 5-hydroxytryptamine in peripheral tissues. In *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine* ed. Fozard J.R. pp.1-25. Oxford: Oxford University Press.
54. Bortolato, M., Chen, K., ve Shih, J. C. (2010). The Degradation of Serotonin: Role of MAO in: Behavioral Neurobiology of Serotonin. Elsevier. Pp 203-218.
55. Steinberg, H., ve Das, D. K. (1980). Competition between thrombocytes and lung for 5-hydroxytryptamine uptake. *Experimental Lung Research*, 1, 121-130.

- 56.Ortiz, J., ve Artigas, F. (1992). Effects of monoamine uptake inhibitors on extracellular and trombosit 5-hydroxytryptamine in rat blood: different effects of clomipramine and fluoxetine. *British Journal of Pharmacology*, 105, 941-946.
- 57.Stahl, S. M. (1985). Trombosits as pharmacologic models for the receptors and biochemistry of monoamiergic neurons. In *The Trombosits: Physiology and Pharmacology*, ed. Longenecker, G.L. pp307-340. Orlando (USA): Academic Press.
- 58.Ortiz, J., Artigas, F., ve Gelpi, E. (1988). Serotonergic status in human blood. *Life Sci.*, 43, 983-990.
- 59.Anderson, G. H., Hellums, J. D., Moake, J., ve Alfrey, C. P. Jr. (1978). Trombosit response to shear stres: Changes in serotonin uptake, serotonin release, and adp induced aggregation. *Thrombosis Research*, 13, 1039-1047.
- 60.Lesch, K. P., Wolozin, B. L., Murphy, D. L., ve Reiderer, P. (1993). Primary structure of the human trombosit serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *Journal of Neurochemistry*, 60, 2319-2322.
- 61.Evers, S., Heuel, T., Frese, A., Akova-Öztürk, E., ve Husstedt, I-W. (2006). The impact of different antimigraine compunds on trombosit and erythrocyte aggregation. *Cephalagia*, 26, 920-924.
- 62.Alvarez, J. C., Gluck, N., Arnulf, I., Quintin, P., Leborey, M., Pecquery, R., Launay, J.M., Perez-Diaz, F., ve Spreux-Varoquaux, O. (1999). Decreased trombosit serotonin transporter sites and increased trombosit inositol triphospate levels in patients with unipolar depression: effects of clomipramine and fluoxetine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 66(6), 617-624.
- 63.Hergovich, N., Aigner, M., Eichler, H. G., Entlicher, J., Drucker, C., ve Jilma, B. (2000). Paroxetine decreases trombosit serotonin storage

- and trombosit function in human beings. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 68(4), 435-442.
- 64.Kotzailias, N., Marker, M., Jilma, B. (2004) Early Effects of Paroxetine on Serotonin Storage, Plasma Levels and Urinary Excretion. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24, 536-539.
- 65.World Health Organization: The World Health Report. (2001). Mental Health: New Understanding. New Hope. Geneva, World Health Organization.
- 66.Moussavi, S., Chatterji, S., Verdes, E., Tandon, A., Patel, V., ve Ustun, B. (2007). Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*, 370, 851-858.
- 67.Yüksel, N. (2007). Paroksetin ve depresyon. *Klinik Psikiyatri*. 10(Ek1), 3-8.
- 68.Resler, G., Lavie, R., Campos, J., Mata, S., Urbina, M., Garcia, A., Apitz, R., ve Lima, L. (2008). Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmunomodulation*, 15, 145-152.
- 69.Checkley, S. (1996). The neuroendocrinology of depression and chronic stres. *British Medical Journal*, 52, 597-617.
- 70.Frasure-Smith, N., ve Lesperance, F. (2006). Recent evidence linking coronary heart disease and depression. *Canadian Journal of Psychiatry*, 51, 730-737.
- 71.Jiang, W. (2008). Impacts of depression and emotional stres on cardiac disease. *Cleveland Journal of Medicine*, 75, 20-25.
- 72.Guck, T. P., Elsasser, G. N., Kavan, M. G., ve Barone, E. J. (2003). Depression and congestive heart failure. *Congestive Heart Failiure*, 9, 163-9.

73. Moriau, M., Lavenne-Pardogne, E., Crasborn, L., von Frenckell, R., ve Col-Debeys, Ch. (1993). Treatment of Raynaud's Phenomenon with Piracetam. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, 43, 526-535.
74. Dodick, D., Lipton, R. B., Martin, V., Papademetriou, V., Rosamond, W., VanDenBrink, A. M., Loutfi, H., Welch, K. M., Goadsby, P. J., Hahn, S., Hutchinson, S., Matchar, D., Silberstein, S., Smith, T. R., Purdy, R. A., ve Sainers, J. (2004) Consensus statement: Cardiovascular safety profile of triptans (5-HT 1B/1D Agonists) in the acute treatment of migraine. *Headache*, 44, 414-425.
75. Diamond, D. M., ve Rose, G. M. (1994). Stress impairs LTP and hippocampal dependent memory. *Annals of New York Academy of Sciences*, 746, 411-414.
76. Jiang, W., ve Davidson, J. R .T. (2005). Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *American Heart Journal*, 150, 871-881.
77. Rivelli, S., ve Jiang, W. (2007). Depression and ischemic heart disease: what have we learned from clinical trials? *Current Opinion in Cardiology*, 22, 286-291.
78. Baumann, P. (1996). Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship of the Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 31, 444-469.
79. Crowley, J. J., Brodtkin, E. S., Blendy, J. A., Berrettini, W. H., ve Lucki, I. (2006). Pharmacogenomic evaluation of the antidepressant citalopram in the Mouse tail suspension test. *Neuropharmacology*, 31, 2433-2442.
80. Nelson, J. C. (1999). A review of the efficacy of serotonergic and noradrenergic reuptake inhibitors for the treatment of major depression. *Biological Psychiatry*, 46, 1301-1308.

81. Skop, B. P., ve Brown, T. M. (1996). Potential vascular and bleeding complications of treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Psychosomatics*, 37, 12-16.
82. Maffrand, J. P., Bernat, A., Delebasse, D., Defreyn, G., Cazenave, J. P., ve Gordon, J. L. (1988). ADP plays a key role in thrombogenesis in rats. *Thrombosis and Haemostasis*, 59, 225-230.
83. Vanhouette, P. (1986). Serotonin and the blood vessel wall. *Journal of Hypertension*, 4, 112-115.
84. Roose, S. P., ve Miyazaki, M. (2005). Pharmacologic treatment of depression in patients with heart disease. *Psychosomatic medicine*, 67, 54-57.
85. Butler, J., ve Leonard, B. E. (1988). The thrombosit serotonergic system in depression and following sertraline treatment. *International Clinical Psychopharmacology*, 3, 343-347.
86. Schlienger, R. G., ve Meier, C. R. (2003). Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on thrombosit activation: can they prevent acute myocardial infarction? *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 3(3), 149-62.
87. Shapiro, P. A., Lesperance, F., Frasure-Smith, N., O'Connor, C. M., Baker, B., Jiang, J. W., Dorian, P., Harrison, W., ve Glassman, A. H. (1999). An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT Trial). *American Heart Journal*, 137, 1100-1106.
88. Glassman, A. H., O'Connor, C. M., Califf, R. M., Swedberg, K., Schwartz, P., Bigger, J. T., Krishnan, K. R., van Zyl, L. T., Swenson, J. R., Finkel, M. S., Landau, C., Shapiro, P. A., Pepine, C. J., Mardekian, J., ve Harrison, W. M. (2002). Sertraline antidepressant heart attack randomized trial (SADHAT) Group. Sertraline treatment of major

depression in patients with acute MI or unstable angina *JAMA*, 288, 701-709.

89. Von Ruden, A. E., Adson, D. E., ve Kotlyar, M. (2008). Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cardiovascular morbidity and mortality. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 13(1), 32-40.
90. Bruce, E. C., ve Musselman, D. L. (2005). Depression, alterations in thrombosit function and ischemic heart disease. *Psychosomatic Medicine*, 67, 34-36.
91. Ball, S. G., ve Roberston, J. I. (1985). Is there alpha-adrenergic blockade and/or serotonergic blockade during chronic ketanserin treatment? *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 7, 120-2.
92. Dormandy, J. A. (1987). Serotonin and haemorrhology. *International Journal of Cardiology*, 14, 213-219.
93. Bogar, L., Matrai, A., Walker, R. T., Flute, P. T., ve Dormandy, J. A. (1985). Haemorheological effects of a 5-HT₂ receptor antagonist (ketanserin). *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 5, 115-121.
94. De Cree, J., Leempoels, J., Geukens, H., ve Verhaegen, H. (1984). Placebo-controlled double blind trial of ketanserin treatment of intermmitent claudication. *The Lancet*, October 6, 775-779.
95. De Cree, J., Leempoels, J., Demoen, B., ve Verhaegen, H. (1985). Ketanserin and red blood cell sodium content in hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 7, 41-43.
96. Bounameaux, H., Holditch, T., Hellemans, H., Berent, A., ve Verhaege, R. (1985). Placebo-controlled, double-blind, two-centre trial of ketanserin in intermittent claudication. *The Lancet*, December: 1268-1271.
97. Zannad, F., Voisin, Ph., Pointel, J. P., Schmitt, C., Freitag, B., ve Stoltz, J. F. (1985). Effects of ketanserin on thrombosit function and

red cell filterability in hypertension and peripheral vascular disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 7, 32-34.

98. Symoens, J., ve Janssens, M. (1986). Ketanserin: A Novel Cardiovascular Drug. *Drug Development Research*, 8, 159-172.
99. Longstaff, J., Gush, R., Williams, E. H., ve Jayson, M. I. V. (1985). Effects of ketanserin on peripheral blood flow, hemorheology, and trombosit function in patients with Raynaud's phenomenon.(1985). *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 7, 99-101.
100. Chien, S. (1975). Biophysical behaviour of red cells in suspensions. In: Surgenor DMN, ed. The red blood cell. Vol 2. New York: Academic Press. 1031-1133.
101. Cicco, G., Carbonara, M.C., Stingi, G.D., ve Pirelli, A. (2001). Cytosolic calcium and hemorheological patterns during arterial hypertension. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 24, 25-31.
102. Takakuwa, Y., Ishibashi, T., ve Mohandas, N. (1990). Regulation of red cell membrane deformability and stability by skeletal protein network. *Biorheology*, 27, 357-365.
103. Takakuwa, Y. (2000). Protein 4.1., a multifunctional protein of the erythrocyte membrane skeleton: structure and functions in erythrocytes and nonerythroid cells. *International Journal of Hematology*, 72, 298-309.
104. Nordt, F. J., Jack, W., ve Coull, B. M. (1990). Influence of natriodofuryl, a serotonergic antagonist, on erythrocyte aggregation. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 16 (Suppl. 3), 29-32.
105. Halliwell, B., ve Gutteridge, M. C. (1984). Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochemical Journal*, 219, 1-14.

106. Dröge, W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*, 82, 47-95.
107. Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., ve Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 114(12), 1752-1761.
108. Cutler, R. G., Kelly, J., Storie, K., Pedersen, W.A., Tammara, A., Hatanpaa, K., Troncoso, J. C., ve Mattson, M. P. (2004). Involvement of oxidative stress-induced abnormalities in ceramide and cholesterol metabolism in brain aging and Alzheimer's disease. *Proceedings of National Academy of Sciences*, 101, 2070-2075.
109. Apel, K., ve Hirt, H. (2004). Reactive Oxygen Species: Metabolism, Oxidative Stress and Signal Transduction. *Annual Review of Plant Biology*, 55:373-379.
110. 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., Plataras, 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. (2005). Biomarkers of Oxidative Stress Study II. Are oxidation products of lipids, proteins and DNA markers of CCl₄ poisoning. *Free Radical Biology and Medicine*, 38, 698-710.
111. Pacifici, R. E., ve Davies, K. J. A. (1990). Protein degradation as an index of oxidative stress. *Methods in Enzymology*, 186, 485-502.

- 112.Uyesaka, N., Hasegawa, S., Ishioka, N., Ishioka, R., Shio, H., ve Schechter, A. N. (1992). Effects of superoxide anions on red cell deformability and membrane proteins. *Biorheology*, 29, 217–229.
- 113.Snyder, L. M., Fortier, N. L., Trainor, J., Jacobs, J., Leb, L., Chiu, D., Shohet, S., ve Mohandas, N. (1985). Effect of hydrogen peroxide exposure on normal human erythrocyte deformability, morphology, surface characteristics and spectrin-hemoglobin cross linking. *Journal of Clinical Investigation*, 76(5), 1971-1977.
- 114.Baskurt, O. K., Temiz, A., ve Meiselman, H. J. (1998). Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radic Biol Med.*, 24, 102-110.
- 115.Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., ve Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. The *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39, 44-84.
- 116.Prior, R. L., ve Cao, G. (1999). In vivo total antioxidant capacity comparison of different analytical models. *Free Radical Biology Medicine*, 27, 1173-1181.
- 117.Morris, C. R., Suh, J. H., Hagar, W., Larkin, S., Bland, D. A., Steinberg, M. H., Vichinsky, E. P., Shigenaga, M., Frans, B. A., Kuypers, A., ve Klings, E. S. (2008). Erythrocyte glutamine depletion, altered redox environment, and pulmonary hypertension in sickle cell disease. *Blood*, 111, 402–410.
- 118.Newsholme, P., Rebelato, E., Abdulkader, F., Krause, M., Carpinelli, A., ve Curi, R. (2012). Reactive oxygen and nitrogen species generation, antioxidant defenses, and b-cell function: a critical role for amino acids. *Journal of Endocrinology*, 214, 11–20.
- 119.Fenton, H. J. H. (1894). Oxidation of tartaric acid in the presence of iron. *Journal of the Chemical Society of London*, 65, 899–910.

120. Torres, R. L., Torres, I. L. S., Gamaro, G. D., Fontella, F. U., Silveira, P. P., Moreira, J. S. R., Lacerda, M., Amoretti, J. R., Rech, D., Dalmaz, C., ve Bello, A. A. (2004). Lipid peroxidation and total radical-trapping potential of the lungs of rats submitted to chronic and subchronic stress. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37, 185-192.
121. Bilici, M., Efe, H., Köroğlu, M. A., Uydu, H. A., Bekaroğlu, M., ve Değer, O. (2001). Antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in major depression, alterations by antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders*, 64, 43-51.
122. Whitemore, E.R., Loo, D.T., Watt, J.A., Cotman, C.W. (1995). A Detailed Analysis of Hydrogen-Peroxide Induced Cell Death in Primary Neuronal Culture. *Neuroscience*, 67: 921-932.
123. Ravindran A.V., Griffiths, J., Merau, Z., ve Anisman, H. (1995). Lymphocyte Subsets Associated With Major Depression and Dysthymia: Modification by Antidepressant Treatment. *Psychosomatic Medicine*, 57, 555-563.
124. Zafir, A., ve Banu, N. (2007). Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to *Curcuma longa* in restraint-stressed rats. *European Journal of Pharmacology*, 572, 23-31.
125. Dobbe, J. G. G. (2003). *LORCA Laser assisted optical rotational cell analyser Version 2.1: User manual*. Amsterdam: Academic Medical Center Press.
126. Hardeman, M. R., Dobbe, J. G. G., ve Ince C. (2001). The Laser-assisted optical rotational cell analyzer (LORCA) as red blood cell aggregometer. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 25(1), 1-11.
127. Hardeman, M. R., Goedhart, J. G., Dobbe, J. G. G. ve Lettinga, K. P. (1994). Laser-assisted optical rotational cell analyser (L.O.R.C.A.); a

- new instrument for measurement of various structural hemorheological parameters. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 14(4), 605-618.
- 128.Nebigil, C.G., ve Maroteaux, L. (2001). A Novel Role for Serotonin in Heart. *Trends Cardiovasc Med*, 11, 329–335.
- 129.Holt, A., Sharman, D. F., Baker, G. B., ve Palcic, M. M. (1997). A continuous spectrophotometric assay for MAO and related enzymes in tissue homogenates. *Analytical Biochemistry*, 244, 384-392.
- 130.Ohkawa, H., Ohishi, N., ve Yagi, K. (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction; *Analytical Biochemistry*, 95, 351-358.
- 131.Sanchez-Alvarez, R., Almeida, A., ve Medina, J. M. (2002). Oxidative stress in preterm rat brain is due to mitochondrial dysfunction. *Pediatric Research*, 51, 34-39.
- 132.Ueda, M., Mozaffar, S., ve Tanaka, A. (1990). Catalase from *Candida boidinii* 2201, *Methods in Enzymology*, 188, 463-465.
- 133.Jakoby, W. B. (1980). Glutathione transferases: An overview. *Methods in Enzymology*, 113, 495-504.
- 134.Carlberg, I., ve Mannervik, B. (1985). Glutathione reductase. *Methods in Enzymology*, 113, 484-490.
- 135.Katzung, B., Masters, S., ve Trevor, A. (2011). Basic and Clinical Pharmacology. 12th Edition. Lange.
- 136.Baskurt, O., Neu B., ve Meiselman, H.J. (2012). Red Blood Cell Aggregation. Boca Raton: CRC Press.
- 137.Waal-Manning, H. J., Brown, S. A., Spears, G. F., ve Simpson, F. O. (1985). Clinical studies with Ketanserin in Hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 7, 154-158.

- 138.Walker, R.T., Matrai, A., Bogar, L. ve Dormandy, J.A. (1985). Serotonin and the Flow Properties of Blood.
- 139.De Clerck, F., Jageneau, A., ve Dom, J. (1982). Haemorheological effects of ketanserin, a selective 5-HT₂ receptor antagonist, in aged, spontaneously hypertensive rats. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de therapie.*, 258, 100-115.
- 140.Dikmenöğlu, N. (2006). Kardiyovasküler Hastalıklarda Sigara ve Kolesterol Kadar Önemli Bir Risk Faktörü: Kan Akışkanlığı. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 37(2), 93-97.
- 141.Forconi, S., ve Guerrini, M. (1996). Do hemorheological laboratory assays have any clinical relevance? *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 16, 17-22.
- 142.Pieragalli, D., Acciavatti, A., Galigani, C., Messa, G. L., Bardi, P., Guerrini, M., Forconi, S., ve Di Perri, T. (1987). Interrelationship between whole blood and washed red cell filterability. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, 7, 273-276.
- 143.Eppihimer, M. J., ve Lipowsky, H. H. (1996). Effects of leukocyte-capillary plugging on the resistance of flow in the microvasculature of cremaster muscle for normal and activated leukocytes. *Microvascular Research*, 51, 187-201.
- 144.Marcus, A. J., ve Safier, L. B. (1993). Thromboregulation: multicellular modulation of trombosit reactivity in hemostasis and thrombosis. *FASEB Journal*, 7, 516-522.
- 145.Marcus, A. J. (1990). Thrombosis and inflamation as multicellular processes: pathophysiological significance of transcellular metabolism. *Blood*, 76, 1903-1907.
- 146.Valles, J., Santos, M. T., Marcus, A. J., Safier, L. B., Broekman, M. J., Islam, N., Ullman, H. L., ve Aznar, J. (1993). Downregulation of

- human trombosit reactivity by neutrophils: participation of lipoxygenase derivatives and adhesive proteins. *Journal of Clinical Investigation*, 92, 1357-1365.
- 147.Santos, M. T., Valles, J., Marcus, A. J., Safier, L. B., Broekman, M. J., Islam, N., Ullman, H. L., Eiroa, A. M., ve Aznar, J. (1991). Enhancement of trombosit reactivity and modulation of eicosanoid production by intact erythrocytes. *Journal of Clinical Investigation*, 87, 571-580.
- 148.Valles, J., Santos, M. T., Aznar, J., Marcus, A. J., Martines-Sales, V., Portoles, M., Broekman, M. J., ve Safier, L. B. (1991). Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced trombosit responsiveness via increased thromboxane production, ADP release, and recruitment. *Blood*, 78, 154-162.
- 149.Hiemke, C., ve Hartter, S. (2000). Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics* 85, 11-28
- 150.Gutteridge, J.M. (1995). Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage. *Clinical Chemistry*, 41:1819-1828.
- 151.Goode, H. F., ve Webster, N. R. (1993). Free radicals and antioxidants in sepsis. *Critical Care Medicine*, 20, 1770-1776.
- 152.Yerer, M. B., Aydogan, S., Yapislar, H., Yalcin, O., Kuru, O., ve Baskurt, O.K. (2003). Melatonin increases glutathione peroxidase activity and deformability of erythrocytes in septic rats *Journal of Pineal Research*, 35, 148-149.
- 153.Cochrane, C. G. (1991). Mechanisms of oxidant injury of cells. *Mol Aspects Med.*, 137-147.
- 154.Pizzinat, N., Copin, N., Vindis, C., Parini, A., ve Cambon, C. (1999). Reactive oxygen species production by monoamine oxidases in intact

cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 359, 428-431.

155. Bianchi, P., Kunduzova, O., Masini, E., Cambon, C., Bani, D., Raimondi, L., Seguelas, M.H., Nistri, S., Colucci, W., Leducq, N., ve Parini, A. (2005). Oxidative stress by monoamine oxidase mediates receptor-independent cardiomyocyte apoptosis by serotonin and postischemic myocardial injury. *Circulation*, 112, 3297-3305.