

DEPRESSİF HASTALARDA AMİTRİPTİLLİN'İN KALP RİTMİ VE İLETİ SİSTEMİ ÜZERİNE ETKİLERİ

N. KARGI¹, G. ÖZBAY², S. LOSTAR³, A. SALTİK⁴, Y. YÜCEL⁵

ÖZET:

Bir trisiklik antidepresan olan amitriptilin'in kalp ritmi ve ileti sistemi üzerine etkisini araştırmak için; kardiyak sorunu olmayan, ICD-9 ölçütlerine göre "nevrotik depresyon" tanısı konulan 28 hasta seçilmiştir (10 Erkek, 18 kadın, ort yaş 34.8 ± 2.1).

Ayakta tedavi de 100 mg / gün sabit dozunda amitriptilin uygulanarak; ilaç öncesi, 15. ve 30. gün bazı EKG parametreleri izlenmiştir. Sonuçta, kalp hızı ve QTc değerlerinin her 2 cinste başlangıca göre 15. ve 30. günlerde anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır. Cins ayrımı önemsizdir. 34 > yaş grubuyla, 35 < gruplarda bu açıdan bir farklılık yoktur.

PR aralığı her 2 cinste 34 > yaş grubunda değişmezken; 35 < yaş grubunda başlangıca göre önemli uzama göstermektedir.

QRS ölçümleri önemli değişim sergilememiştir. Diğer ritm ve ileti bozuklukları gözlenmemiştir.

Nispeten genç ve kalp hastalığı olmayan depressiflerde amitriptilin'in güvenle kullanılabilirliği; buna karşın yaşlı ve kardiyaklarda ise dikkatli olmak gerektiği kanısına varılmıştır.

SUMMARY:

THE EFFECTS OF AMITRIPTILINE ON THE CARDIAC RHYTHM AND THE CONDUCTION SYSTEM IN DEPRESSIVE PATIENTS

In order to research the effects of amitriptiline as a tri-cyclic anti-depressant on the cardiovascular rhythm and conduction speed, 28 non-cardiac patients (10 males, 18 females; average age is 34.8 ± 2.1) who have been diagnosed to be "neurotic depression" according to the ICD-9 criteria have been investigated.

During the ambulatory treatment, before beginning therapy, on the 15 th and 30 th day of 100 mg / day fixed dose amitriptiline administration, some ECG parameters have been followed. It has been assigned that, cardiac rate and QTc measurements both have significantly been elevated on the 15 th and 30 th day of the treatment in comparison to the initial values. There has

¹ Psikiyatri Uzmanı Dr., Peşincioglu Kuyumcusu Üstü, Edirne.

² Trakya Üniversitesi Tıp Fak. İç Hastalıkları A.B.D. Öğ. Üyesi, (Prof. Dr.).

³ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri A.B.D. Öğ. Üyesi, (Yrd. Doç. Dr.)

⁴ Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.B.D. Öğ. Üyesi, (Yrd. Doç. Dr.).

⁵ Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Öğretim Görevlisi, (Bilim Uzmanı -MS).

been no sex discrimination. Also, there has been no age difference between 34> and 35< groups (n = 17 and n = 11, respectively) from this point either.

While PR intervals remain unchanged in both sexes in 34> age group; on the contrary, there has been a significant increasing in the 35< age group compared to the initials.

No significant changing in QRS measurements have been observed. Additionally, none of other rhythm and conduction disturbances have been determined.

The idea of amitriptiline use in non-cardiac, relatively young depressive patients have been supported. Being more carefull in the elderly and cardiac patients is recommended.

GİRİŞ

1950'lerde psikotrop ilâçların bulunması, psikiyatrik hastalıkların tedavisinde yeni bir çığır açtı. Psikotrop ilâçların psişik yararlarının hızla görülmesine karşılık, bu ilâçların kullanımına bağlı yan etkiler nedeniyle ortaya çıkan bazı bozukluklar (merkez ve otonom sinir sistemi, kardiyovasküler ve metabolik sistem bozuklukları gibi) daha geç farkedilen fiziksel hastalıklar dizisini meydana getirmiştir.

Son yıllarda antidepressif ilâçların kullanılmasına bağlı sessiz infarktüslerin görüldüğü; kardiyomegali, aritmi, kalp yetmezliği, birden ölüm ve ileti bozuklukları gibi ağır kardiyak komplikasyonların ortaya çıktığı ileri sürülmektedir.

Antidepressif ilâçlar üzerinde 20 yıldan fazla yapılan deneylerden sonra, hekimlerin çoğu hâlâ bu ilâçların güvenilirliği hakkında kuşkuludur. İmipiramin ve amitriptilin gibi ilk kuşak antidepressanların, özellikle kalp hastalarında yol açtığı ani ölümler ve kardiyotoksik yan etkiler gerçekten ürkütücüdür.

Bu çalışmada, çok kullanılan bir trisiklik antidepressan (TCA) olan *amitriptilin* ile tedavi edilen, depresyon tanısı konulmuş olgularda ayaktan tedavi süresince; değişik safhalarda kalp ritmi, ileti ve depolarizasyon-repolarizasyon değişiklikleri yüzey EKG'siyle araştırılmıştır.

YÖNTEM, ARAÇ - GEREÇ

Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Ana Bilim Dalı'nda, 1986-88 yılları arasında yapılmıştır.

Çalışmada, Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Hastalıkların Sınıflandırılması-9 (ICD-9) tanı ölçütlerine göre, klinik olarak 'nevrotik depresyon' (anksiyeteli depresyon, depressif reaksiyon, nevrotik depressif durumlar ve depresyon) tanıları almış toplam 28 olgu incelenmiştir. Grubun 10'u (% 35.7) erkek, 18'i (% 64.3) ise kadındır. Tüm olguların yaş da-

ğılımı 22-62 arasında olup; ortalama yaş 34.82 \pm 2.12 yıl olarak hesaplanmıştır. Kadınlarda ve erkeklerde yaş ortalamaları sırasıyla 35.50 \pm 2.63 ve 33.60 \pm 3.54 yıldır ($p > 0.05$). Tüm hastalar ayaktan takip ve tedaviye alınarak çalışma yürütülmüştür.

Araştırmaya alınan olgularda, fizik ve rutin laboratuvar muayeneleri sonucu başka bir psikiyatrik ve somatik hastalık saptanmamıştır. Ayrıca, tedaviye başlamadan önce, en az 1 ay süre ile antidepressan ilâç alınmamış olması koşulu aranmıştır. Ritm ve ileti bozukluğu, hipertansiyonu, kalp hipertrofisi ve iskemik bulguları olanlar çalışma kapsamına alınmamıştır.

Tedavi öncesi, her olgunun istirahat EKG traseleri 25-50 mm / sn hız ve 1 mV = 10 mm amplitüd ile kaydedilmiştir (kalibre edilmiş Logos marka EKG aygıtı ile). Amitriptilin'in bilinen sedatif etkisi nedeniyle, doz aşamalı biçimde arttırılarak, 3. gün sonunda 100 mg / gün sabit dozuna çıkılacak biçimde 25 mg oral başlanarak, ilâca (*Laroxyl*) devam edilmiştir.

Olguların, amitriptilin uygulamasının 15. ve 30. günlerinde istirahat EKG traseleri yeniden yazdırılmıştır. Bu traseler, hastaları tanımayan bir İç Hastalıkları Uzmanı tarafından, Amerikan Kardiyoloji Birliği EKG Skalası'na uygun olarak değerlendirilmiştir (7,11).

Çalışmaya alınan olgularda başlangıç, amitriptilin tedavisinin 15. ve 30. günlerinde kaydedilen EKG traselerinde, kardiyak ritm ve ileti sistemine ilişkin bulgular incelenmiştir. Kalp hızı, PR, QRS ve QT aralıkları ölçülmüş ve 'düzeltilmiş' QT (QTc) hesaplanmıştır (1). Traselerde patolojik ST segment ve T dalgası değişiklikleri olup-olmadığı kaydedilmiştir.

Veriler, 2 ortalama arasındaki farkın önemliliği testi ve Wilcoxon 2 eş testi kullanılarak analiz edilmiştir.

BULGULAR

Olguların ilâç öncesi nabız sayıları 55-110, ort. 73.2 \pm 2.5 vuru / dak; PR intervalleri 0.12-0.16, ort. 0.15 \pm 0.01 sn; QRS süreleri ort. 0.08 \pm 0.00 sn ve QTc interval değerleri 0.38 \pm 0.50, ort. 0.44 \pm 0.01 sn olarak bulunmuştur. Grubun kan basıncı başlangıçta diyastolik 79.5 \pm 2.1, sistolik 121.6 \pm 2.9 mm Hg olarak belirlenmiştir.

Amitriptilin tedavisinin 15. gününde yapılan ölçümlerde kalp hızı 60-120, ort. 87.5 \pm 3.5 vuru / dak.; PR intervalleri 0.12-0.16, ort. 0.15 \pm 0.01 sn; QRS süreleri 0.08 \pm 0.00 sn ve QTc intervalleri 0.38-0.52, ort. 0.46 \pm 0.01 sn. olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 1. Tüm Hastaların Tedaviye Başlamadan Önce, Tedavisinin 15. ve 30. Günleri EKG Bulgularının Ortalama Değerleri.

	Kalp Hızı vuru / dak	P-R s.	QRS. s.	QTC s.
Başlangıç	73,25 ± 2,50	0,15 ± 0,00	0,08 ± 0,00	0,44 ± 0,01
15. Gün	87,46 ± 3,49	0,15 ± 0,00	0,08 ± 0,00	0,46 ± 0,01
30. Gün	87,32 ± 2,56	0,56 ± 0,00	0,08 ± 0,00	0,47 ± 0,01

Bireysel incelemede başlangıçta yalnız 2 olguda taşikardi saptanırken; ilâhî dönemin 15. gününde 12 olguda taşikardi bulunmuştur. Böylece, başlangıç ve 15. gün hem nabız sayılarında, hem QTc interval değerlerinde $p < 0.01$ düzeyinde istatistiksel artış bulunmuş; buna karşın ne QRS, ne de PR sürelerinde anlamlı bir fark saptanmıştır.

Tedavinin 30. günü yapılan ölçümlerde; nabız sayısı 75–115, ort. 87.3 ∓ 2.6 vuru / dak.; PR intervalleri 0.12–0.16 sn, ort. 0.15 ∓ 0.01 sn; QRS süreleri 0.06–0.08, ort. 0.08 ∓ 0.00 sn ve QTc intervalleri 0.42–0.54, ort. 0.47 ∓ 0.01 sn olarak ölçülmüştür.

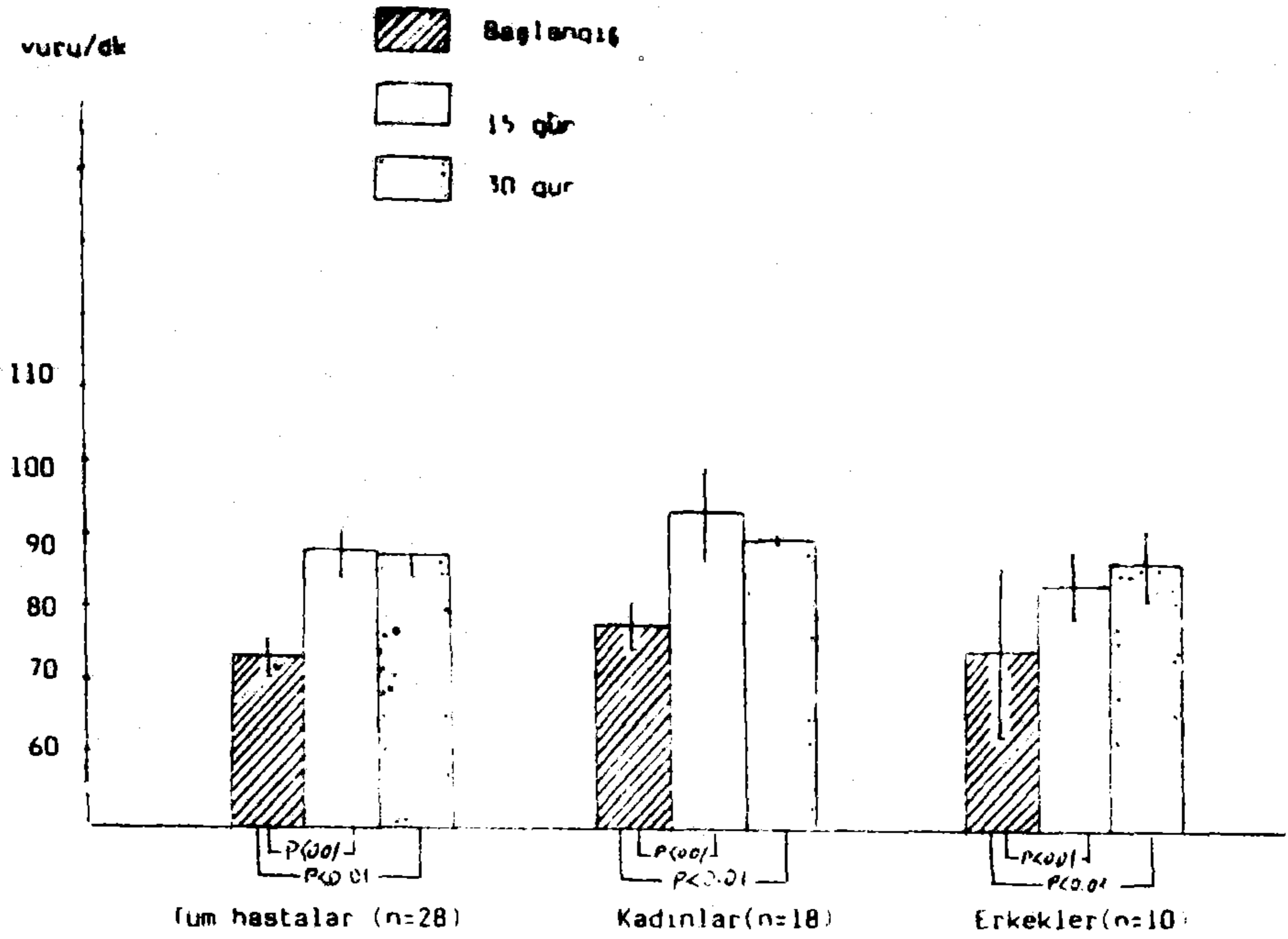
Bu suretle, tedavi öncesi ve tedavinin 30. günü ortalama nabız sayısı arasında $p < 0.01$ düzeyinde anlamlılık bulunurken; 15. ve 30. günkü ortalama nabız sayıları arasında önemli bir fark yoktur ($p > 0.05$).

PR intervalleri ve QRS süreleri sabit kalmıştır. Gerek tedavi öncesi ve tedavinin 30. günündeki ort. QTc interval değerleri; gerek tedavinin 15. ve 30. günündeki QTc interval değerleri arasındaki fark, her ikisinde de $p < 0.01$ düzeyinde istatistiksel anlamlılık göstermiştir (Şekil 1 ve 2).

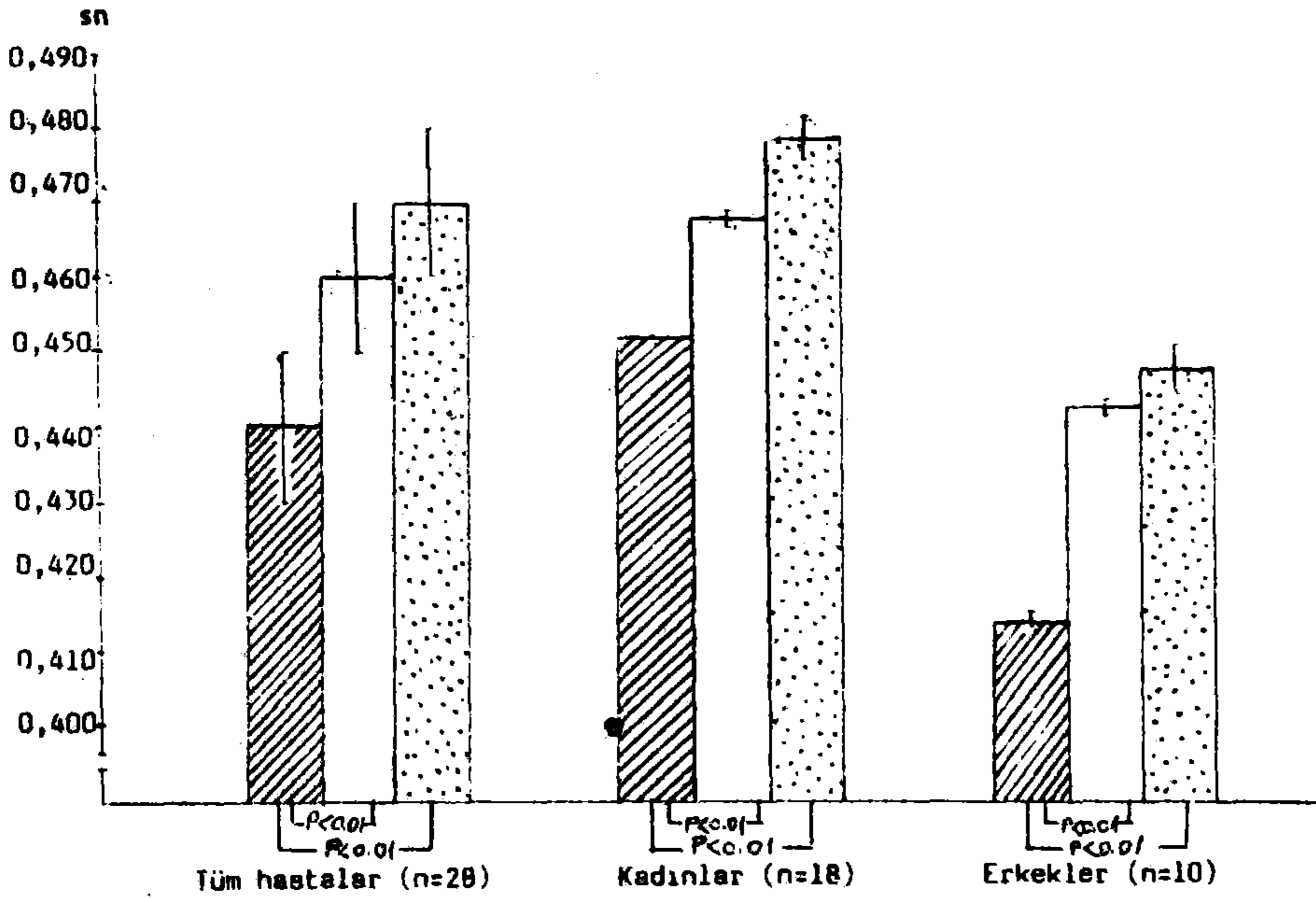
EKG parametreleri cinslere göre değerlendirildiğinde; 18 kişiden oluşan kadın hasta grubunun çalışma öncesi kalp hızı ort. 77.7 ∓ 3.3 vuru / dak.; 15. günde ort. 93.3 ∓ 6.5 vuru / dak. ve 30. günde 80.4 ∓ 0.6 vuru / dak. dır. İlâhî öncesi ortalama değerleri ile, hem 15. gün ve hem de 30. gün ortalama nabız sayıları arasında $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı fark görülmüştür.

Kadın deneklerde başlangıç, 15. ve 30. gün ortalama PR aralığı değerleri anlamlı fark vermemektedir. Bu sonuç, QRS süresi için de geçerlidir.

Kadın olgularda ort. QTc değerleri başlangıçta 0.452 ∓ 0.001 sn; 15. günde 0.468 ∓ 0.001 sn ve 30. günde 0.479 ∓ 0.003 sn olarak hesaplanmıştır. Böylece, başlangıç değerleriyle, hem 15. gün, hem de 30. gün değerleri arasında $p < 0.01$ düzeyinde anlamlı uzama saptanmıştır.



Şekil 1 Amitriptilin tedavisinin değişik zamanlarında kalp hızı



Şekil 2 Amitriptilin tedavisinin değişik zamanlarında QTc interval değerleri

10 kişilik erkek hasta grubunda başlangıç kalp hızı ort. 74.3 ± 11.5 vuru / dk; 15. günde 83.5 ± 4.8 vuru / dk; 30. günde ort. 86.7 ± 4.6 vuru / dk olup; başlangıç değerleriyle gerek 15. ve gerekse 30. gün değerleri arasındaki fark $p < 0.01$; keza 15. ve 30. gün ortalamaları arasındaki fark ise $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bulunmuştur.

PR aralığı ortalama değeri 15. günde 0.148 ± 0.060 sn'den 0.152 ± 0.001 sn'ye yükselmiş ve $p < 0.05$ düzeyinde anlamlılık göstermiş ise de 15. ve 30. günler arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. QRS aralığı değişmeden kalmıştır.

Tedavi öncesi ort. QTc 0.414 ± 0.001 sn; 15. günde 0.443 ± 0.001 sn ve 30. günde 0.448 ± 0.003 sn olarak bulunmuş; gerek 15. gün ve gerekse 30. gün değerleri, başlangıç ortalama değerlerine göre anlamlı uzama göstermiştir ($p < 0.01$, Tablo 2, Şekil 1 ve 2).

Olgular, 35 yaş ve üzeri ile 34 yaş ve altı olmak üzere 2 yaş grubuna ayrılarak incelendiğinde; gerek ilk dilim kadın ve erkeklerde, gerek 2. dilim kadın ve erkeklerde, tedavi öncesi ortalama nabız sayısına göre tedavinin 15. ve 30. günü ortalama nabız sayılarında önemli artış bulunmuştur ($p < 0.01$).

Her iki yaş grubu kadınlarda, başlangıç ortalamasına göre gerek 15. gün, gerek 30. gün ortalama PR intervallerinde önemli uzama saptanmasına karşın ($p < 0.01$); 15. ve 30. gün değerleri birbirine yakındır.

Erkeklerde ise, 35 ve üstü yaş grubunda başlangıç ortalama PR intervali değerine göre gerek 15. gün, gerekse 30. gün ortalama değerleri arasında istatistiksel uzama belirlenmesine karşın ($p < 0.01$); 34 ve altı yaş grubunda 15. ve 30. gün ortalama değerleri yakın kalmıştır. Keza, ne yaş gruplarına göre, ne de cinsiyete göre QRS sürelerinde önemli değişiklik izlenmiştir.

2 ayrı yaş grubundaki kadınlarda 15. ve 30. gün ortalama QTc interval değerleri başlangıca oranla önemli uzama göstermekle birlikte ($p < 0.01$); 15. ve 30. gün değerleri aralarında kıyaslandığında, büyük yaş grubunda 30. gün ort. QTc değeri 15. gün ort. QTc değerinden daha kısa bulunmuş; fakat 34 ve altı yaş grubu kadınlarda 15. ve 30. günler arasındaki ort. QTc arasındaki fark 30. günde önemli uzama göstermiştir ($p < 0.05$). Keza 35 ve üzeri yaş erkek deneklerde başlangıç QTc değerlerine kıyasla hem 15. gün ve hem de 30. gün ort. QTc interval değerleri $p < 0.05$ düzeyinde uzama göstermiş; buna karşılık 15. ve 30. gün değerleri arasındaki uzama farkı anlamsız bulunmuştur.

34 ve altı yaş grubu erkeklerde 15. ve 30. gün ort. QTc değerleri sırasıyla başlangıca göre anlamlı artış göstermekte ($p < 0.05$ ve $p < 0.01$); 15.

Tablo 2: Kadın ve Erkek hasta grubunun EKG bulguları.

Yaş Grubu ve Cins		Sayı	%*	Ortalama Kalp Hızı (vuru / dk)			Ortalama PR Aralığı (sn)			Ortalama QRS Aralığı (sn)			Ortalama QTc Değerleri		
				Başlangıç	15 Gün	30. Gün	Başlangıç	15. Gün	30. Gün	Başlangıç	15. Gün	30. Gün	Başlangıç	15. Gün	30. Gün
Kadın n=18	35 yaş ve üstü	7	% 38,9	82,40 ± 6,34	90,40 ± 6,46	91,40 ± 5,64	0,149 ±0,008	0,151 ±0,037	0,151 ±0,005	0,080 ±0,001	0,080 ±0,000	0,080 ±0,002	0,459 ±0,025	0,562 ±0,075	0,496 ±0,009
	34 yaş ve altı	11	% 61,1	74,60 ± 7,34	95,4 ± 7,35	88,20 ± 4,53	0,149 ±0,029	0,145 ±0,024	0,150 ±0,023	0,080 ±0,001	0,076 ±0,000	0,078 ±0,024	0,447 ±0,002	0,463 ±0,010	0,468 ±0,008
Erkek n=10	35 yaş ve üstü	4	% 40,0	66,25 ± 1,25	81,80 ± 8,79	90,00 ± 8,42	0,140 ±0,007	0,150 ±0,045	0,150 ±0,010	0,075 ±0,005	0,075 ±0,005	0,075 ±0,002	0,410 ±0,010	0,432 ±0,022	0,430 ±0,015
	34 yaş ve altı	6	% 60,0	65,00 ± 4,20	84,70 ± 5,55	84,50 ± 5,19	0,153 ±0,021	0,153 ±0,020	0,153 ±0,029	0,077 ±0,005	0,077 ±0,000	0,077 ±0,003	0,417 ±0,012	0,450 ±0,132	0,455 ±0,011

* %'ler cinse göredir.

ve 30. gün değerleri arasındaki uzama farkı da önemli düzeyde bulunmaktadır ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Trisiklik antidepresanların (TCA) atropin'e benzer güçlü etkileri, antikolinergik etkilerinin görülmesinden de sorumludur. TCA'lar, periferik yapılarda kolinerjik (muskarinik) reseptörleri bloke ederek atropin benzeri etki gösterirler (9). Nitekim, yapılan çalışmalarda TCA'ların postural hipotansiyona ve sinüs taşikardisine neden olduğu; bu etkinin amitriptilin ile daha sık ve belirgin olarak ortaya çıktığı bildirilmektedir. Bu etkiden söz etmeyen araştırmacılar da vardır (7,8,17).

Çalışmamızda, tedaviye başladıktan 15 ve 30 gün sonra ortalama kalp hızında başlangıca göre önemli artış saptanmış; ancak 15. ve 30. gün farkı anlamsız kalmıştır. Böylece, amitriptilin'in kalp hızını artırdığı; ancak bu artışın 15. günden sonra sürmediği kanısına varılmıştır. Ayrıca, başlangıçta yalnızca 2 olgu taşikardik iken, 15. günde 12 ve 30. günde, 2. olguda sinüzal taşikardi gözlenmiştir. Söz konusu etki, cinsiyetten bağımsızdır. Keza, 35 ve üzeri ile 34 ve altı yaş gruplarında da kalp hızı artımı birbirine yakındır. Demek oluyor ki, amitriptilin, yaş ve cinsiyet farkı gözetmeksizin kalp hızında önemli artışlara neden olmaktadır. Bu bulgularımız, diğer araştırmacıların bildirileriyle uyumludur (7, 8, 17).

TCA'ların yüksek dozlarda aritmilere, anormal repolarizasyona, bozulmuş otomatizme, kolinerjik blokaj ve nöronal katekolamin inhibisyonuna neden olduğu bildirilmektedir (8,13). Campiche, parenteral yolla TCA verdiği 63 hastanın 3'ünde (% 4.8) VEA (ventriküler erken atım), 4'ünde (% 6.3) PR aralığında uzama ve 1'inde (% 1.6) AEA (atriyal erken atım) saptayarak, bu gözlemlerini TCA'ların bilinen atropin'e benzer etkileriyle açıklamıştır (5).

Bizim çalışmamızda, tedavi süresince hiç bir olguda sinüzal taşikardi dışında ritm bozukluğu belirlenmemiştir. Bu sonuç, uygulanan tedavi dozlarında amitriptilin'in miyokard ve ileti sisteminde doğrudan eksitabiliteyi artırıcı etki göstermemesi ile açıklanabilir.

Buna karşın, Lunn ve Cristensen, yaş ortalaması 60 olan hasta gruplarında amitriptilin tedavisi sırasında (75-225 mg / gün) ventriküler ekstrasistol, ST segmentinde çökme bulduklarını bildirmişler; amitriptilin tedavisine başlamadan önce EKG kontrolünün yapılmasını ve özellikle 65 yaş üstündeki hastalarda doz konusunda çok dikkatli olmak gerektiğini önermişlerdir (14).

Ritm bozukluğu yönünden literatürdeki çalışmalarla (5,14) bizim çalışmamız arasındaki ayrılığın, yaş ortalamalarının ve kullanılan dozun daha farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bir başka grup araştırmacı, notriptilin'in ortalama serum yoğunluğu 182 ng / ml iken; 3 / 4 olguda kalp hızında, PR aralığında ve QTc süresinde artış bulduklarını bildirmişlerdir (12). Ayrıca, TCA'ların terapötik dozlarda kardiyovasküler sistem üzerinde oluşturduğu etkilerin, aynı grup içinde ilâç türünden bağımsız olarak olaylandığı ifade edilmektedir (4).

TCA'ların, terapötik plazma düzeylerinde bile sıklıkla EKG değişikliklerine neden olduğu yazılmaktadır (2,8). Vohra ve ark. bir TCA olmayan doxepin ile tedavi sonuçlarında; TCA grubunda gerek PR intervali ve gerekse QTc aralığında belirgin uzama görmelerine karşın, non-TCA grubunda herhangi bir değişiklik saptamamışlardır (3).

Çalışmamızda, denekler bütün olarak değerlendirildiğinde, PR aralığı uzaması anlamlı bir düzeye ulaşmamıştır ($p > 0.05$). İlâcın, cinsiyete göre incelendiğinde, kadınlarda önemli PR değişikliği doğurmadığını; buna karşılık erkeklerde, PR aralığında 15. ve 30. günlerde aynı düzeyde kalmak üzere, başlangıca göre anlamlı derecede uzamaya neden olduğu görülmüştür. Fakat erkeklerdeki bu anlamlı PR uzaması, tüm grubun ort. PR sürelerini önemli düzeyde etkilememektedir.

Cinsiyete ve yaş gruplarına göre irdelendiğinde, 35 ve üzeri yaş grubu her 2 cinste de PR aralığı, başlangıca göre bir hayli uzamaktadır. Ancak, altgruplarda denek sayısının azalması nedeniyle, yorumda dikkatli olunmalıdır. Nitekim literatürde, paralel sonuçlar içeren çalışmalar bulunmaktadır (3,4,12).

Çalışmamızda, gerek olguların bir bütün olarak, gerekse de yaş ve cinsiyete göre altgruplara ayrılması biçiminde analizi ile belirgin QRS değişiklikleri saptanamamıştır. Oysa bazı araştırmacılar, TCA'ların gerek tedavi dozlarında, gerekse daha yüksek dozlarda QRS uzamasına neden olduğunu bildirmektedirler (6,12,16). Bu ayrılma, bizim çalışmamızdaki deneklerin yaş ortalamasının diğerlerinden daha genç olması ve onlara göre daha düşük dozlarda ilâç kullanmış olmamızdan kaynaklanabilir. Nitekim Langou ve ark., yüksek doz (plazma yoğunluğu 180 ± 1.6 ng / ml) amitriptilin ile; Kantor ve ark. ise ortalama yaşı 60 olan olgu gruplarında QRS uzamasından söz etmektedirler (10,12).

TCA'ların toksik dozlarda Purkinje liflerinde Na^+ akımı inhibisyonu yaparak depolarizasyonun 0 fazını yavaşlatmak suretiyle iletimi yavaşlattığı ve bu yolla QRS sürelerini uzattığı açıklanmıştır (13). Biz, olgu sayımız

fazla olmamakla birlikte, kullandığımız tedavi dozlarında (100 mg/gün) amitriptilin'in ventrikül depolarizasyon süresini pek etkilemediği kanısına vardık.

Giardina ve ark. imipiramin'in terapötik dozlarının, Langou ve ark. ise amitriptilin'in yüksek dozlarının (plazma düzeyi 180 ± 1.6 ng/ml) 23 hastanın % 86'sında QTc değerlerinde uzamaya neden olduğunu bildirmişlerdir (10,12). Bizim çalışmamızda 15. günde % 64.2, 30. günde % 71.4 olguda QTc uzaması olup; diğer yazarların bulgularına paralellik göstermektedir. Merve ve ark. nın bulguları da bizimkileri destekler niteliktedir (17). Amitriptilin'in, ventrikül (gerek miyokard hücreleri, gerek intraventriküler) ileti yollarında depolarizasyon + repolarizasyon zamanını gösteren QTc süresini uzattığı, bu çalışma sonunda görülmektedir. Ventrikül depolarizasyon süresinin ilâç sonrasında belirgin bir uzama yapmayı; QRS süresi ortalama değerinin anlamlı artış göstermemesi ile yukarıda bildirilmişti. Dolayısıyla çalışmamızın sonuçları, amitriptilin'in daha çok ventrikül repolarizasyon süresini uzatarak etkili olduğu izlenimini vermektedir. Nitekim TCA'lar toksik dozlarda tüm kalp hücrelerinde aksiyon potansiyel süresini uzatır ve bu yolla repolarizasyonu geciktirir. Bu durum, QT intervaline JT intervalinin uzaması ile yansır (13).

Çalışmamızda, hiç bir olguda atriyum ve ventrikül ektopisine rastlanmamıştır. Bu gözlem, çalışma grubunun ileri yaşlarda olmayışı, tedavi dozlarında kalınışı ve en önemlisi TCA'ların kinidin'e benzer etkinlik göstermesi ile açıklanabilir. Buna karşıt olarak, ilâcın kinidin'e benzer etkisi sonucu QTc aralığının uzaması da, ayrıca miyokard ektopisini artırabilir. Bu yüzden, bu grubun, hiç ilmazsa I. grup antiaritmik ilâçlarla birlikte kullanılmaması, ani ölümlere neden olmamak için dikkat edilmesi gereken bir noktadır.

Diğer ileti bozukluklarına ilişkin olarak literatürde değişik bulgulara rastlanmaktadır (12,13,14,15). Ancak gerek çalışma gruplarının yaş ve cins yapısı; gerek değişik trisiklik antidepressanların kullanımı ve gerekse dozaj farklılıkları kesin bir karşılaştırmaya gidilmesine olanak vermemektedir. Genellikle literatürde yaşlı gruplarda, yüksek dozlarda; çalışmamızda rastlamadığımız sağ dal bloku, sol anteriyor fasiküler blok gibi intraventriküler ileti bozuklukları bildirilmektedir. Yukarıda da ifade edildiği gibi, bizim araştırmamızda yüksek dozlara çıkılmamış olması, nispeten genç yaş grubunda çalışılmış olması, bu tür ileti bozukluklarına rastlamamamızı açıklayabilir.

KAYNAKLAR:

1. Abaoğlu, C., Aleksanyan, V.: *Semptomdan teşhise*. İstanbul, 1974, p. 693.
2. Alexander, H., Glassman, M.D.: *Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants*. Ann. Rev. Med. 35: 503—511, 1984.
3. Bigger, J.T., Kantor, S.J., Glasman, A.H., Perel, J.M.: *Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs*. Psychopharmacology, Edit: Lipton M Am DiMascio A., Killiam F.K., Raven Press, New York, 1978, p. 1033—1046.
4. Burckhardt, D., Raeder, E., Müller, V., Neubauner, H.: *Cardiovascular effects of tricyclic and tetracyclic antidepressants*. JAMA, 239: 213—216 1978.
5. Campiche, J.: *Study of myocardial toxicity of intravenously administered tricyclic antidepressants*. Rev. Med. Suisse, 93: 461—479, 1973.
6. Cristensen, P., Thomsen, H.Y., Pedersen, O.L., Thayseen, P., Oxhoj, H., Sorensen, P.K., Gram, L.F.: *Cardiovascular effects of amitriptyline in the treatment of elderly depressed patients*. In Psychopharmacology, 1985, 87 (2), p: 212—215.
7. Eradamlar, N.: *Amitriptilin'in EKG Üzerine Etkileri*. Uzmanlık Tezi, 1984, İstanbul.
8. Jefferson, J.M.: *A review of the cardiovascular effects and toxicity of tricyclic antidepressants*. Psychosomatic Medicine. 37: 160—179. 1975.
9. Kayalp, O.S.: *Tıbbi Farmakoloji*. Ulucan Matbaası, 1986, Ankara, 1985.Cilt 3, s. 2038—2039, Cilt 2, s. 1844—1845.
10. Langou, R.A., Dyke, C.V., Tahan, S.R., Cohen, L.S.: *Cardiovascular manifestations of tricyclic antidepressant overdose*. Am Heart J. 100, 458—464, 1920.
11. Lostar, S.: *ECT ve Kardiovasküler sisteme etkileri*. Uzmanlık tezi, 1983, İstanbul.
12. Marshall, J.B., Folker, A.D.: *Cardiovascular effects of tricyclic antidepressant drugs; therapeutic usage, overdose and management of complications*. Am. Heart. J. 103: 401—414. 1982.
13. Pentel, P.R., Benowitz, N.L.: *Tricyclic antidepressant poisoning management of arrhythmias* Toxicology 1:101—121, 1986.
14. Raussen, E.B., Kristjansen, P.: *ECG changes during amitriptyline treatment*. Am. J. Psychiatry. 119: 781—782, 1963.
15. Sato, T.L., Mudakasira, S.: *Monitoring tricyclic antidepressant plasma levels*. A.F.P. 29: 119—202, 1984.
16. Thorstrand, C.: *Cardiovaskular effects of poisoning with tricyclic antidepressants*. Acta Medica Scandinavia. 195: 505—514, 1974.
17. Van de Merve T.J., Silverstone, T., Ankier, S.I.: *Electrophysiological and haemodynamic changes with trazodone, amitriptyline and placebo in depressed out-patients*. Current Medical Research and Opinion. 9: 339—351, 1984.