

KISA VE UZUN SÜRELİ AMİTRİPTİLİN KULLANILMASININ, AMELİYATTA HEMODİNAMİĞE ETKİLERİ*

Ziya SALİHOĞLU

Background.- Amitriptylin is frequently using a tricycle antidepressant. The first effect of amitriptylin is increasing plasma serotonin and epinephrine concentrations, but the concentration decreases later. So, short and long time use of amitriptylin has different effects on hemodynamic parameters. In this study short and long time using of amitriptylin are compared regarding to their effects on hemodynamic parameters intraoperatively.

Design.- Amitriptylin's effect starts in 3 weeks. Short time administration is accepted that drug using for 3 weeks or less, long time using is accepted that drug use for more than 3 weeks. Forty patients, ASA I-II, were studied in two randomised groups. Short time amitriptylin using is called as group 1 (n=20), and long using is called as group 2 (n=20) Hemodynamic values such as mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were enrolled 6 times. Chi-square, paired and unpaired Student's t-test, repeated measures ANOVA were used for analysing the statistical data. A value of $p<0.05$ was considered to be significant.

Results.- In Group 1 MAP was decreased and increased according to stage of operation. In the group 2 MAP decreased ($p<0.05$). In the group 2, HR was decreased ($p<0.05$).

* *Anahtar Kelimeler:* Anestezi, Trisiklik antidepressanlar; Amitriptilin, Hemodinamik sistem; *Key Words:* Anesthesia, Tricyclic antidepressant; Amitriptyline, Hemodynamic parameters; *Alındığı Tarih:* 30 Temmuz 2001, Uzm. Dr. Ziya Salihoğlu: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Anabilim Dalı; *Yazışma Adresi (Address):* Ziya Salihoğlu, Arslan Sok. Aslan Apt. No:3 Daire:3, 34800, Yeşilköy, İstanbul.
E-Posta: zsalihoglu@yahoo.com
<http://www.ctf.istanbul.edu.tr/dergi/online/2001v32/s4/014a5.htm>

Conclusion.- As a conclusion using of amitriptylin for short or long time periods causes different hemodynamic changes, so anaesthetic management must be performed carefully.

Salihoğlu Z. Effects of short and long time using of Amitriptylin on hemodynamic parameters intraoperatively. Cerrahpaşa J Med 2001; 32: 231-236.

İnsanların % 10'u hayatlarının herhangi bir döneminde depresyon geçirmektedir. Herhangi bir zamanda depresyon geçiren insanların toplam nüfusa oranı ise % 5'tir.¹ Depresyonun bu kadar yaygın olması, ameliyat olacak hastalarda antidepressan kullananlarla karşılaşma şansını arttırmaktadır. Amitriptilin, trisiklik antidepressanlar (TSA) grubuna dahil, sık kullanılan bir antidepressandır. Amitriptilin serotonin ve noradrenalinin geri alınımının inhibisyonu ile antidepressan etki gösterir. TSA'lar arasında amitriptilin en çok sedasyon yapan, en çok antimuskarinik etkisi olan ilaçtır.¹

TSA'ların etki mekanizmaları incelendiğinde ilaç kullanılmasının erken döneminde serumda serotonin ve noradrenalin konsantrasyonları arttırdığı, geç dönemde ise noradrenalin depoları boşalttığı görülmektedir.^{2,3} Bu etkiler haftalar içinde ortaya çıkar. Bu da santral sinir sistemindeki pek çok kompleks mekanizmanın devreye girdiğini düşündürmektedir. TSA'ların antidepressan etkilerinden başka, hemodinamik, hematolojik ve antihistaminik etkileri de vardır.⁴

Bu çalışmada kısa ve uzun süreli amitriptilin kullanılmasının, ameliyat sırasında ve erken ameliyat sonrası dönemde hemodinamik sistem üzerindeki etkileri karşılaştırıldı.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Bu çalışma etik kuruldan gerekli onay alındıktan sonra ASA I-II gruplarına dahil, 40 hastaya uygulandı. Hastalar genel cerrahi ameliyathanesinde elektif laparoskopik kolesistektomi uygulanacak ve amitriptilinle antidepresan tedavi gören hastalardan seçildi. Amitriptilin kullanımı sonrası antidepresan etki 3 haftada başladığından, 3 haftadan kısa süreli amitriptilin kullanımı kısa süreli kullanım, 3 haftadan uzun süreli amitriptilin kullanımı ise uzun süreli kullanım olarak kabul edildi.³ Kısa süreli amitriptilin kullanan Grup; (Grup 1) (n=20), uzun süreli amitriptilin kullanan Grup; (Grup 2) (n=20) olarak adlandırıldı. Tüm hastalarda amitriptilin kullanımı ameliyattan 2 gün önce kesildi. Amitriptilin kesildikten sonra oral verilen diazepamaya geçildi.

Hastaların hiçbirisine premedikasyon uygulanmadı. Ameliyat sırasında hastalarda ortalama arter basıncı, EKG, SpO₂, EtCO₂ izlendi.

Anestezi induksiyonu propofol 2 mg/kg, rapifen 50 mgr/kg iv ile sağlandı. Nöromusküler bloker olarak vekuronyum 0.1 mg/kg iv verildikten sonra endotrakeal entübasyon uygulandı. Anestezi idamesinde % 1- 2 sevofluran ve hava-oksijen karışımı kullanıldı. Ameliyat sırasında gerektiğinde 25 mgr / kg rapifen ile 0.03 mg /kg cisatrakuryum tekrarlandı. Ameliyat süresince FiO₂; %50, oksijen-hava karışımı; 3/5lt/dk, tidal volüm;10 ml/kg, solunum frekansı; 10/dk. olacak şekilde mekanik ventilasyon uygulandı. Ameliyatın sonunda nöromusküler blok antagonizasyonu için hastalara 0.01 mg/kg atropin, 0.02 mg/kg neostigmin verildi.

Hemodinamik değerler olarak ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) değerleri kaydedildi. Anestezik maddelerin uygulanmasından 5 dakika önce (1.ölçüm), anestezi induksiyonundan 5 dakika sonra (2.ölçüm), ameliyatın 15, 30 ve 45. dakikalarında (3-4-5. ölçümler), ekstübasyondan 15. dakika sonra (6. ölçüm), olmak üzere 6 kez kaydedildi. Hastalarda hipertansiyon (ortalama arter basıncı 120>) ,taşikardi (kalp atım hızı 100>) olursa sevofluran'ın % 0.5 volüm arttırılması, hipotansiyon (sistolik<80) için 5 mg tekrarlanan dozlarda efedrin, bradikardi (kalp atım hızı 50<)için atropin 0.5 mg verilmesi planlandı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde; Demografik verilerin karşılaştırılmasında eşli Student's t testi, cinsiyet bilgilerinin karşılaştırılmasında Ki Kare, Ortalama arter basıncı (mmHg), Kalp Atım Hızı (vuru/dk) değerlerinin gruplar arası kıyaslanmasında eşli Student's t testi, grup içi değerlerin karşılaştırılmasında repeated measures ANOVA testleri kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değerler ortalama ± standart sapma olarak verildi.

Tablo I. Demografik Veriler

	Grup 1	Grup 2
Yaş (yıl)	38±10	40±12
Ağırlık (kg)	72±18	66±10
Cins (K/E)	12/8	11/9

BULGULAR

Demografik veriler her iki grupta da benzerdi (p>0.05) (Tablo I).

Ortalama arter basıncı değerleri Grup 1'de 1. ölçümle karşılaştırıldığında; 2. ölçümün istatistiksel anlamlı düşük, 3. ölçümün istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Grup 2'de tüm ölçümlerin 1. ölçüme göre istatistiksel anlamlı düşük olduğu belir-

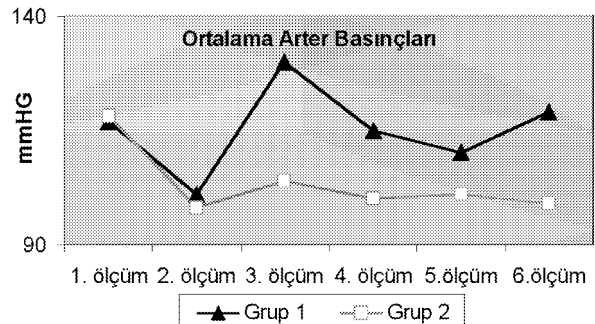
Tablo II. Ortalama Arter Basıncı (mm Hg) Değerleri (Ortalama ± Standart Sapma)

	Grup 1	Grup 2
1. ölçüm	117±18	118±17
2. ölçüm	101±18*	98±15*†
3. ölçüm	130±21*	104±11*†
4. ölçüm	115±18	100±18*†
5. ölçüm	110±22	101±17*†
6. ölçüm	119±20	99±19*†

*p<0.05 1.ölçüme göre

† p<0.05 gruplar arası karşılaştırıldığında

lendi (p<0.05). Bu değerler aynı zamanda Grup 1'deki değerlerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük olarak belirlendiler (p<0.05) (Tablo II) (Şekil 1).



Şekil 1. Ortalama arter basıncı değerleri

Tablo III. Hastalara Ait Kalp Hızı (vuru/dk) Değerleri (Ortalama \pm Standart Sapma)

Tablo III	Grup 1	Grup 2
1. ölçüm	80 \pm 15	86 \pm 16
2. ölçüm	78 \pm 16	80 \pm 15*
3. ölçüm	76 \pm 16	78 \pm 15*
4. ölçüm	78 \pm 17	74 \pm 14*
5. ölçüm	77 \pm 15	73 \pm 15*
6. ölçüm	76 \pm 14	73 \pm 13*

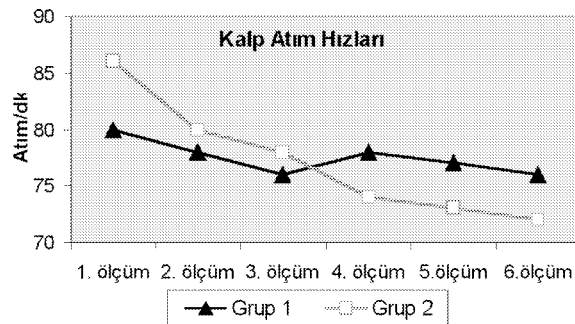
*p<0.05 1.ölçüme göre

Kalp atım hızı değerleri Grup 1'de değişmemiş olarak belirlenirken, Grup 2'deki tüm değerler 1. ölçüme göre anlamlı bir düşüşü gösteriyordu (p<0.05) (Tablo III) (Şekil 2).

Grup 1'de 4 hastada atriyal ekstrasistol, 2 hastada ventriküler ekstrasistol saptandı. Grup 2'de 1 hastada atriyal ekstrasistol görüldü. Aritmiler herhangi bir medikasyona gerek kalmadan düzeldi. Hiçbir hastada bradikardi görülmezken, Grup 1'de entübasyon sonrası 3 hastada hipertansiyon nedeni ile kısa süreli inhalasyon anestezisinin konsantrasyonunun arttırılması gerekti.

TARTIŞMA

Trisiklik antidepresanların (TSA) başlıca farmakolojik etkileri; alfa adrenerjik, antikolinergik ve antihistaminik etkilerdir.⁴⁻⁷



Şekil 2. Kalp Atım Hızı Değerleri

TSA'ların etki mekanizması kısa ve uzun kullanımında farklıdır. Kısa dönemde sinir sonundan adrenal ve noradrenalinin geri alımlarını önleyerek serum konsantrasyonlarını artırır, uzun dönemde ise noradrenalin depolarını boşaltırlar.^{3-5,8,9} Amitriptilin ayrıca serotonin geri alımını önler.² Antidepresan etki 3 haftada ortaya çıkar.⁴ Bu nedenle 3 haftadan kısa TSA kullanımını kısa süreli kullanım olarak kabul edilebilir. Bende bu çalışmada 3 haftadan kısa süredir amitriptilin kullanımını kısa süreli kullanım olarak kabul ederken, 3 haftadan daha uzun süredir amitriptilin kullanan hastaları uzun süreli kullanım olarak kabul ettim.

TSA'lar trombosit fonksiyonlarını inhibe edebilir. Sikloooksijenazı geri dönüşümlü şekilde inhibe ederler. Trombosit fonksiyonları ilaç kesildikten sonra, 24-48 saat içinde tamamen geri döner.⁸ TSA'ların ameliyat öncesi kesilmesi için farklı görüşler olup; 1,3,7 gün önce kesilmesini önerenler vardır.^{3,4} Amitriptilinin yarı ömrünün 31-46 saattir. İlacın kesilmesi sonrası 2 günde trombosit fonksiyonlarının normale döner. Ayrıca gençlerde yarı ömrü kısa, yaşlılarda uzundur. Bu çalışmada seçilen hastalar gençti ve sayılan diğer nedenlerden dolayı Amitriptilin alımı ameliyattan 2 gün önce sonlandırıldı.

TSA'lar farmakolojik özelliklerinden dolayı ameliyat sırasında hemodinamiği etkileyebilirken ayrıca kullanılan anesteziyelerle de etkileşirler. Opioidlerin etkisi derinleşirken, etki süreleri uzayabilir.¹⁰ Barbitüratların etki süresi uzayabilir. TSA kullananlarda barbitürat dozu azaltılmalıdır.¹¹ Beraberinde kullanılan sedatifler ise enzim induksiyonu ile TSA'ların etkisini azaltabilir.⁴ Bu nedenlerden dolayı anestezi induksiyonunda kısa etkili rapifen seçilirken, hipnotik ajan olarak barbitürat kullanılmayarak propofol seçildi.

Halotan ve pankuronyumun TSA'larla birlikte kullanımı tehlikeli aritmilere sebep olabilir.^{12,13} Bu çalışmada hemodinamiği en az etkilediği iddia edilen nöromusküler bloker olarak cisatracurium ve inhalasyon ajanı olarak sevofluran kullanıldı. Buna rağmen Grup 1'de 4 hastada atriyal ekstrasistol, 2 hastada ventriküler ekstrasistol saptandı. Grup 2'de 1 hastada atriyal ekstrasistol saptandı. Aritmiler herhangi bir medikasyona gerek kalmadan kendiliğinden düzeldi. Grup 1'de entübasyon sonrası 3 hastada hipertansiyon nedeni ile inhalasyon anestezisinin konsantrasyonu arttırıldıktan sonra hastaların tansiyonları normal olarak saptandı.

TSA'lar antikolinergik etkileriyle atropin benzeri ilaçların etkilerini arttırabilirler. Antikolinergik ilacın TSA ile birlikte kullanılması sonucu konvülsiyon ve deliryum da görülebilir.^{5,11} Bu çalışmada nöromusküler antagonizasyon sırasında verilen atropinin herhangi bir istenmeyen etkisi gözlenmedi.

TSA'ların hemodinamik sistem üzerine etkileri hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, aritmi, kalp yetmezliği şeklinde özetlenebilir. Bu etkilerin görülmesi için aşırı doz alımı gerekmez, tedavi dozlarında dahi bu etkiler görülebilir. Normal kardiyovasküler sisteme sahip hastalarda bu etkiler daha az görülür. EKG'de T dalgası değişiklikleri, QRS kompleksi genişliği, dalcık bloğu ve ileti anormallikleri görülebilir.¹¹

Amitriptilin alanlarda anestezisi indüksiyonu sırasında kardiyak aritmiler görülebilir. Amitriptilin verilen hayvanlarda neostigminle nöromusküler blok antagonizasyonu sırasında ST-Tdeğişikliği, iletim sistemine ait anomaliler görülmüştür.⁷

Uzun süreli amitriptilin kullanımında anestezisi uygulanması sırasında gelişen hipotansiyon tedaviye dirençli olabilir. Efedrin ve dopamin kullanımının etkisiz

kalabilir. Bu tip bir hipotansiyonda sadece vazopressin uygulanması etkilidir.¹⁴

Bu çalışmada kısa ve uzun süreli amitriptilin kullanımının, ameliyattaki hemodinamik etkileri karşılaştırıldı. Hemodinamik değerler olarak ortalama arter basıncı, kalp hızı değerleri ile ritm bozuklukları kaydedildi.

Kısa süreli amitriptilin kullanan hastalarda ameliyat süresince ortalama arter basıncı değerleri istatistiksel olarak anlamlı değişimler saptandı. Anestezisi indüksiyonu sonrası ortalama arter basıncı düşerken ameliyatın 15 dakikasında anlamlı bir yükseklik saptandı. Uzun süreli amitriptilin kullanan hastalarda ise tüm ameliyat süresince ortalama arter basıncı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşerken, bu düşüş diğer grupla karşılaştırıldığında da anlamlı farklılık gösteriyordu.

Kalp atım hızı ise uzun süreli amitriptilin kullanımında tüm ameliyat süresince ameliyat öncesi değere göre anlamlı düşük seyrederken, kısa süreli kullanımla karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Ayrıca kısa süreli amitriptilin kullanımında anlamlı kalp hızı değişikliği saptanmadı.

Her iki grupta atriyal ve ventriküler aritmiler görüldüyse de bunlar tedavi gerektirmeden kendiliğinden düzeldiler.

Tüm bu hemodinamik değişiklikler TSA'ların kısa dönemde sinir sonundan geri alımlarını önlenip adrenalin ve noradrenalinin serum konsantrasyonlarının arttırması, uzun dönemde ise noradrenalin depolarını boşaltması ile ilgili görülmektedir.^{3-5,8,9}

Bu çalışmada amitriptilin kullanan her hastada ameliyat sırasında hemodinamik değişiklik görülmüştür. Kısa süreli kullanımlarda hem hipertansiyon hem de hipotansiyon görülürken, uzun süreli kullanımlarda ise hipotansiyon ve

bradikardi tarzında değişiklikler saptandı. Ayrıca her iki grupta da atriyal ve ventriküler nadir ekstrasistoller saptandı. Bu değişimler istatistiksel olarak anlamlı olsalar da hepsi kabul edilebilir sınırlardaydı. Hiçbir hastada aşırı, hayatı tehdit eden tansiyon nabız, ritm değişiklikleri olmadı.

Bu bulgular ışığında kısa yada uzun süreli amitriptilin kullanan her hastada anestezi uygulanması gerektiğinde bu ilaçların çeşitli derecelerde hemodinamik sistemi etkileyebileceğinin bilinmesi ve buna yönelik her çeşit önlem alınmasının yararlı olabileceği kanısındayım.

ÖZET

Amitriptilin sık kullanılan trisiklik antidepresandır. Amitriptilin kullanılmaya başlanılınca serumda önce serotonin ve adrenalin konsantrasyonu artar, sonra azalır. Buna bağlı olarak kısa ve uzun süreli amitriptilin kullanımı hemodinamik sistem üzerinde farklı etkilere sebep olur. Bu çalışmada amitriptilinin kısa ve uzun süreli kullanımının ameliyat sırasında hemodinamik parametreler üzerindeki etkileri karşılaştırıldı.

Amitriptilin etkisi üç haftada başlar. Üç haftadan kısa kullanımı kısa süreli, uzun kullanımı ise uzun süreli kullanım olarak kabul edildi. ASA I-II, 40 hasta bu çalışmaya alındı. Kısa süreli amitriptilin kullanan hastalar Grup 1 (n=20), uzun süreli amitriptilin kullanan hastalar Grup 2 (n=20) olarak adlandırıldı. Ameliyatta ortalama arter basıncı (OAB) ve kalp atım hızı (KAH) değerleri 6 kez kaydedildi. Ki Kare, eşli ve eşsiz Student's t testi ve repeated measures ANOVA testleri istatistiksel değerlendirmede kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Grup 1'de OAB önce düşüp sonra yükselirken, Grup 2'de ameliyat süresince düşük olarak belirlendi (p<0.05). Grup 2'de KAH düşüktü (p<0.05).

Sonuç olarak kısa ve uzun süreli amitriptilin kullanımı hemodinamiği farklı derecelerde etkilemesi sebebi ile bu hastalarda dikkatli bir anestezi yönetiminin uygulanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Potter WZ, Hollister LE, Antidepressant Agents. Basic & Clinical Pharmacology. Ed Katzung BG. New York, Lange Medical Books, McGraw-Hill, 2001; 498-512.
2. Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in post herpetic neuralgia. Neurology 1982; 32: 671-673.
3. Kayhan Z. Klinik Anestezi: Ameliyat öncesi değerlendirme ve hazırlık. İstanbul, Logos Yayıncılık, 1997; 13-30.
4. Collins VJ. Drug interactions. Principles of anesthesiology ,general and regional Anesthesia. Ed. Collins VJ, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993; 253-284.
5. Janowsky EC, Risch C, Kanowsy D. Effects of anesthesia on patients taking psychotropic drugs. J Clin Psychopharmacol 1981; 1: 14-20.
6. Di Palma JR. Temel Tıp Farmakolojisi, trisiklik antidepresanlar. Çevirenler: A.Akçasu, Z. Özüner, E.Eşkazan, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi 1989: 174-180.
7. Glisson SN, Fajardo L, El-Etr AA. Amitriptyline therapy increases electrocardiographic changes during reversal of neuromuscular blockade. Anaesth Analg 1978; 57: 77-83.
8. Roizen MF. Anaesthetic implications of concurrent diseases. Anesthesia. Ed Miller RD (ed) New York, Churchill Livingstone, 1994.
9. Butler SH, Present status of tricyclic antidepressants in chronic pain therapy. Recent advances in pain research and therapy. Eds: Benedetti C, Chapman CR, Moricca G vol 7. Raven Press, New York 1986; 177.
10. Ey PL, Stanley TH. Intravenous opioid anesthetics. Anaesthesia. Ed. Miller RD New York: Churchill Livingstone, 1994.
11. Messick JM, Mackenzie RA, Southorn P. Anaesthesia at remote locations. Anaesthesia. Ed. Miller RD, New York, Churchill Livingstone, 1994.
12. Veith RC, Raskind MA, Caldwell JH, Barnes

- RF, Gumbrecht G, Ritchie JL. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants in depressed patients with chronic heart disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 954-959.
13. Richelson E, El-Fakahany E. Changes in the sensitivity of receptors for neurotransmitters and the actions of some psychotherapeutic drugs. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 576-582.
14. Boada S, Solsona B, Papacit J, Saludes J, Rull M. Hypotension refractory to ephedrine after sympathetic blockade in a patient on long-term therapy with tricyclic antidepressants. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1999; 46: 364-366.