

# Amitriptilinin Oluşturduğu Kardiyovasküler Toksik Etkide Adenozin Reseptörlerinin Rolü

*Dr. řule Kalkan  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakóltesi  
Farmakoloji Anabilim Dalı*

*Kızılcahamam, 2005*

1

## Sunum planı

- Genel bilgi
  - Trisiklik antidepresan zehirlenmesi ve kardiyovasküler bulgular
  - Adenozin ve kardiyovasküler sistem etkileri
- Çalışmanın;
  - Amaç
  - Yöntem
  - Bulgular
  - Tartışma
  - Sonuçlar
- Konu ile ilgili devam eden çalışmalar

2

## Trisiklik Antidepresanlar (TSA)

- TSA'lar dünyada yaygın olarak kullanılan ve ölümlle sonuçlanabilen zehirlenmelere yol açan ilaçlardır.
- ABD- ZDM birliği tarafından ölümlle sonuçlanan zehirlenmelerde ikinci sırayı antidepresan ilaçların aldığı (1/3 amitriptilinin) bildirilmiştir<sup>1</sup>.
- DEÜ.Tıp.Fak, İlaç ve ZDM, antidepresan ilaçlarla olan zehirlenmelerin %81'den TSA ilaçların sorumlu olduğunu bildirmiştir<sup>2</sup>.

1-Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC, Klein-Schwartz W, Youniss J, Rose SR, Borys D, May ME. 2002 Annual reports of the American Association of Poison Control Centers toxic exposure surveillance system. Am J Emerg Med 21(5): 353- 423, (2003).

2- Ş.Kalkan, Y.Tunçok, H. Güven. İlaç ve Zehir Danışma Merkezine bildirilen olgular. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi , 12(3): 275-283, (1998)

3

## TSA zehirlenmesi

- TSA ilaçlarla zehirlenmelere bağlı morbidite ve mortaliteden kardiyovasküler toksik etkiler sorumlu tutulmaktadır.
- TSA zehirlenmesi nedeniyle oluşan kardiyovasküler toksik bulgular;  
iletimde gecikme,  
aritmi  
hipotansiyondur.
- Hipotansiyon tedaviye dirençli olup, ciddi komplikasyonlara yol açmakta ve sık görülen ölüm nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır.

4

## TSA zehirlenmesi

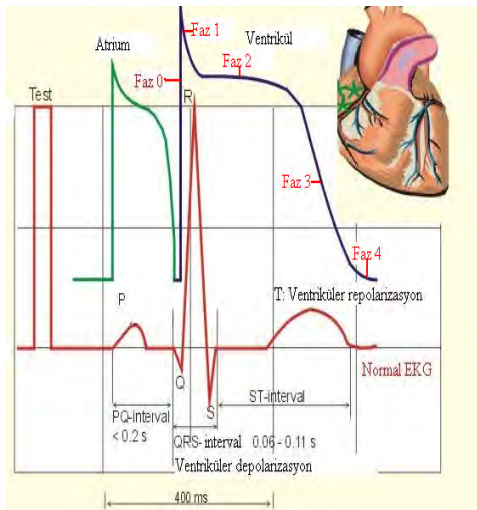
Kardiyovasküler toksisite;

kalpte aksiyon potansiyeli üzerine  
direk damar tonusu üzerine  
otonom sinir sistemi üzerine olan

etkilerine bağı olarak gelişmektedir

5

## TSA-zehirlenmesinde ileti bozukluklarının mekanizması



- Hızlı sodyum kanallarının blokajı
- Aksiyon potansiyelinin Faz 0 (depolarizasyon) da yavaşlama
- Ventriküler depolarizasyonun yayılmasında yavaşlama ve QRS süresinde uzama
- Faz 4 ve repolarizasyonun yavaşlaması ve QT süresinde uzama.

6

## TSA zehirlenmesinde hipotansiyon mekanizması

- Postsinaptik sempatik alfa adrenerjik reseptör blokajına bağlı vazodilatasyon
- Hızlı sodyum kanallarının blokajına bağlı ileti bozuklukları ve kalp yetmezliği
- Noradrenalinin (NA) sinir ucuna geri alımının inhibisyonu sonucu gelişen NA depleasyonu
- Nitrik oksid (NO) üretimi

Pentel PR, Wananukul W, Scarlett W, Keyler DE. Nitric oxide contributes to desipramine-induced hypotension in rats. *Hum Exp Toxicol* 15: 320-328, (1996).

Tuncok Y, Kalkan S, Murat N, Arkan F, Guven H, Aygoren O, Kurt S. The effects of L-NAME on amitriptyline - induced hypotension in rats. *J Toxicol Clin Toxicol* 40(2): 121-127, (2002).

7

## TSA zehirlenmesinde hipotansiyon tedavisi

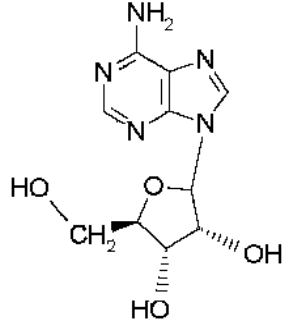
- İntravenöz sıvı verilmesi
- Sodyum bikarbonat
- Noradrenalin, fenilefrin ve dopaminin vazopressör dozları
- L-NAME'nin TSA zehirlenmesine bağlı hipotansiyonu etkin olarak geri çevirdiği bildirilmektedir<sup>1-2</sup>.

1- Pentel PR, Wananukul W, Scarlett W, Keyler DE. Nitric oxide contributes to desipramine-induced hypotension in rats. *Hum Exp Toxicol* 15: 320-328, (1996).

2- Tuncok Y, Kalkan S, Murat N, Arkan F, Guven H, Aygoren O, Kurt S. The effects of L-NAME on amitriptyline - induced hypotension in rats. *J Toxicol Clin Toxicol* 40(2): 121-127, (2002).

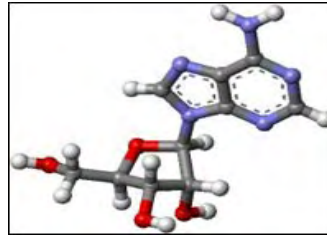
8

## Adenozin



Pürin bazlardan biri olan adenin'e

Bir pentoz halkası eklenmesiyle oluşan bir nükleozid.



9

## Adenozin reseptörleri

- Adenozinin çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda rol oynar.
- Adenozin bilinen farmakolojik etkilerini membranda bağlı bulunan üç ana gruba ayrılan reseptörleri aracılığıyla oluşturur.

A<sub>1</sub>

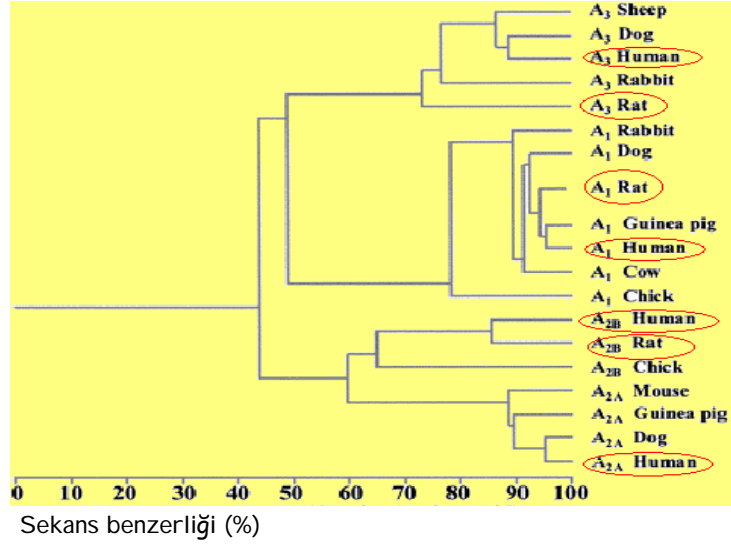
A<sub>2</sub> : A<sub>2a</sub> , A<sub>2b</sub>

A<sub>3</sub>

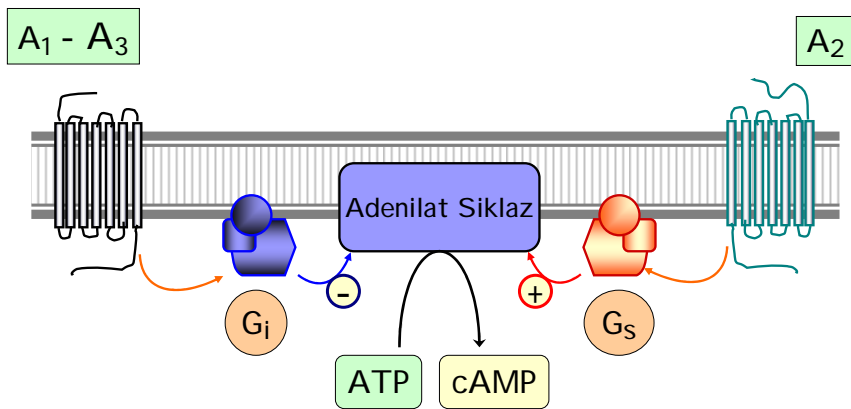
- 7 transmembranal segmentli ve G-proteinleri ile kenetli reseptörlerdir.

10

## Dendogram



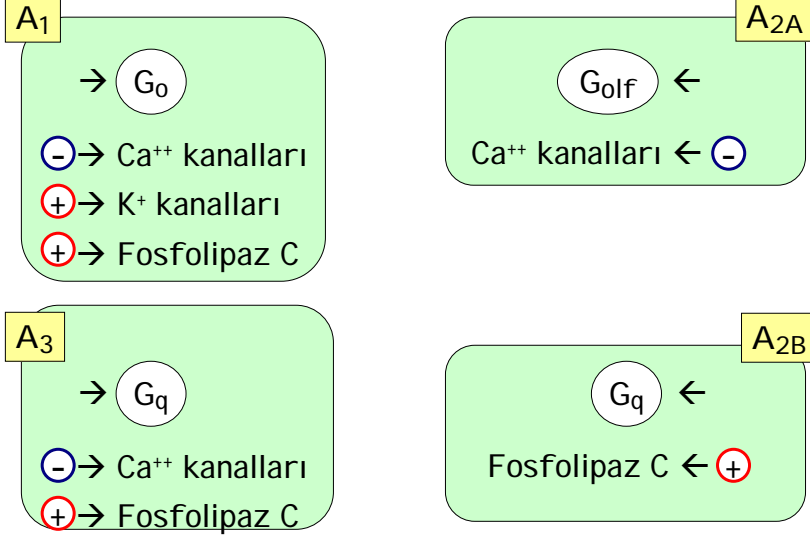
## Adenozin ve sinyal iletimi-I



Klinger M, Freissmuth M, Nanoff C. Adenosine receptors: G protein-mediated signalling and the role of accessory proteins. Cellular Signalling 14:99-108, (2000).

Kayır H, Uzbay T. Santral adenozinerjik sistem klinik önemi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 14:159-167, (2004)

## Adenozin ve sinyal iletimi-I I



13

## Adenozin reseptörlerinin dağılımı

Reseptör Tipi	Dağılımı
<b>A<sub>1</sub></b>	Beyin (korteks, serebellum, n.caudatus, putamen), omurilik, epididimis, vas deferens, testis, yağ dokusu, mide, dalak, hipofiz, böbrek üstü bezi, <u>atriyum, kalp, aort</u> , böbrek, karaciğer, göz, mesane.
<b>A<sub>2a</sub></b>	Striatum, n.accumbens, olfaktor tüberkül, globus pallidum, hipokampus, serebral korteks, <u>kalp, aort, dalak</u> , akciğer, karaciğer, retina, uterus, deri, mesane, iskelet kası, timus, vas deferens, özefagus, trakea.
<b>A<sub>2b</sub></b>	Beyin, omurilik, <u>kalp</u> , akciğer, dalak, karaciğer, böbrek, uterus, çekum, kalın barsak, mesane, hipofiz, göz, deri.
<b>A<sub>3</sub></b>	Striatum, n.accumbens, hipokampus, serebral korteks, serebellum, amigdala, hipotalamus, talamus, <u>kalp, aort</u> , dalak, akciğer, karaciğer, uterus, mesane, mide, jejunum, proksimal kolon, böbrek, göz, testis.

14

## Adenozinin kardiyovasküler sistemdeki rolü-I

Adenozin kardiyovasküler sistemde;

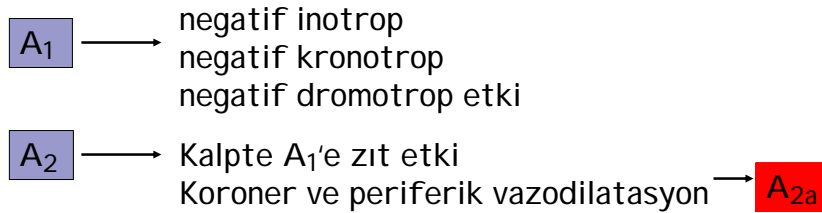
- negatif inotrop,
- negatif kronotrop
- negatif dromotrop
- vazodilatör

etki gösterir.

Olsson RA, Pearson JD. Cardiovascular purinoceptors. *Physiol Rev* 70: 761-845, (1990).

15

## Adenozinin kardiyovasküler sistemdeki rolü-II



A<sub>2a</sub> reseptörlerinin insan ve domuz arteriyel endotelial hücrelerinden NO salınımını artırdığı, A<sub>1</sub> reseptörlerinin ise NO salınımını azalttığı gösterilmiştir.

Li JM, Fenton RA, Wheeler HB, Powell CC, Peyton BD, Cutler BS, Dobson JG Jr. Adenosine A<sub>2a</sub> receptors increase arterial endothelial cell nitric oxide. *J Surg Res* 80(2): 357-364, (1998).

16



## Adenozinin kardiyovasküler sistemdeki rolü-III

**A<sub>3</sub>** → Periferik vazodilatasyon

A<sub>3</sub> reseptörlerinin uyarılmasının sıçan ve farelerde mast hücre degranülasyonu sonucu salınan mediyatörlere bağlı hipotansif etki oluşturduğu gösterilmiş, ancak bu etki insanlarda henüz gösterilememiştir.

Hannon JP, Pfannkuche HJ, Fozard J. A role for mast cell in adenosine A<sub>3</sub> receptor-mediated hypotension in the rat. *B J Pharmacol* 15: 945-952, (1995). 17

## Adenozin ve hipotansiyon

Adenozinin;

- A<sub>1</sub> reseptörleri üzerinden kardiyak depresyon oluşturarak,
- A<sub>2a</sub> reseptörleri üzerinden periferik vazodilatasyon yaparak,
- A<sub>3</sub> reseptörleri üzerinden mast hücre degranülasyonu sonucu histamin salınımına yol açarak hipotansif etki oluşturduğu bildirilmektedir.

18

## Adenozin ve hipotansiyon

Non-selektif adenozin reseptör **antagonistleri** ile kronik tedavi edilen sıçanlarda **hipertansiyon** ve kardiyovasküler sistemde yapısal değişiklikler geliştiği rapor edilmiştir<sup>1-2</sup>.

1-Sousa T, Morato M, Albino-Teixeira A. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents trophic and hypertensive effects of an antagonist of adenosine receptors. Eur J Pharmacol 441:99-104, (2002).

2-Guimaraes S, Morato M, Sousa T, Albino-Teixeira A. Hypertension due to blockade of adenosine receptors. Pharmacol Toxicol 92: 160-162, (2003).

19

## Amaç

I - Amitriptilinin yüksek dozuyla oluşan hipotansiyon ve ileti bozukluklarının düzeltilmesinde adenozin reseptör antagonistlerinin etkinliğinin;

II - Amitriptilinin yüksek dozuyla oluşan hipotansiyon ve ileti bozukluklarının mekanizmasında adenozin reseptörlerinin rolü olup olmadığının;

anestezi altındaki sıçanlarda araştırılmasıdır.

20

## Yöntem

- Randomize kontrollü deneysel araştırma
- 66 adet erkek Wistar sıçan (250-300 g)
- Üretan/ $\alpha$ -kloraloz anestezi (500 mg/kg and 50 mg/kg i.p.)
- Kan basıncı ölçümü için sol karotis arter
- İlaç infüzyonları için sol eksternal juguler ven ve sol femoral ven kanüle edildi.

21



Anestezi altında sıçan arter ve ven kanülasyonu

22

## Parametreler

- Arteriyel kan basınç, kalp atım hızı ve elektrokardiyogram (Data Acquisition System, BIOPAC, MP30B-CE, 206B1564; USA)
- $OAB = \frac{SAB + 2(DAB)}{3}$   
OAB = Ortalama arteriyel basınç  
DAB = Diastolik arteriyel basınç  
SAB = Sistolik arteriyel basınç
- Kalp atım hızı (KAH)
- QRS süresi (EKG' den)



23



Data Acquisition Sistem

24

## İlaçlar

- **Amitriptilin:** Trisiklik antidepresan ilaç (Merck Chemical Company®, Darmstadt, Germany).
- **8-Cyclopentyl-1,3-Dipropylxanthine (DPCPX):** Selektif adenosin A<sub>1</sub> reseptör antagonisti (Sigma Chemical Company®, St. Louis, MO, USA)
- **8-(3-chlorostyryl)caffeine (CSC):** Selektif adenosin A<sub>2a</sub> reseptör antagonisti (Sigma Chemical Company®, St. Louis, MO, USA)
- **Sodyum kromoglikat (kromolin) :** Mast hücre membran stabilizatörü (Sigma Chemical Company®, St. Louis, MO, USA)
- **Dimetil sülfoksit (DMSO):** DPCPX ve CSC'nin çözücüsü (Sigma Chemical Company®, St. Louis, MO, USA)
- **Üretan** (Sigma Chemical Company®, St. Louis, MO, USA)
- **α-kloraloiz** (Sigma Chemical Company®, St. Louis, MO, USA)

25

## Deney protokolü

İki bölüm olarak planlandı

Amitriptilin oluşturduğu hipotansiyon ve ileti bozukluklarının adenosin reseptör antagonistleri ile geri döndürülebilirliği

Amitriptilin oluşturduğu hipotansiyon ve ileti bozukluklarında adenosin reseptörlerinin rolü

26

## Ön çalışma

- Amitriptilin 15 dakika içinde ortalama arteriyel basınçta % 40-45 azalma yapan dozu bulundu (n=6).

Tüm sıçanlarda amitriptilin zehirlenmesi 0.94 mg/kg/dk dozunda amitriptilin infüzyonu (0.05mL/kg/dk) ile oluşturuldu.

- DMSO etkisinin test edilmesi : Bir gruba amitriptilin infüzyonundan sonra 60 dk., diğer gruba amitriptilin infüzyonundan önce 20.dk tek başına DMSO infüzyonu yapıldı (n=4, n=8 sırasıyla).
- Amitriptilin infüzyonuna başlanmadan 3 dk. önce tüm sıçanlara adenozin A<sub>3</sub> reseptörleri aracılığıyla oluşan hipotansiyonu bloke etmek amacıyla mast hücre stabilizatörü sodyum kromoglikat (kromolin, 10mg/kg) intravenöz yolla uygulandı.

27

## Protokol 1

### Grup 1: Kontrol (n=8)

15 dk	3 dk	15 dk	60 dk
Stabilizasyon	0 mg/kg romolin	0.94 mg/kg/dk Amitriptilin (infüzyon)	% 5 Dekstroz ( infüzyon)

### Grup 2: DPCPX (n=8)

15 dk	3 dk	15 dk	60 dk
Stabilizasyon	0 mg/kg romolin	0.94 mg/kg/dk Amitriptilin (infüzyon)	20 µg/kg/dk DPCPX ( infüzyon)

### Grup 3: CSC(n=8)

15 dk	3 dk	15 dk	60 dk
Stabilizasyon	0 mg/kg romolin	0.94 mg/kg/dk Amitriptilin (infüzyon)	24 µg/kg/dk CSC ( infüzyon)

i.v)

28

## Protokol 2

### Grup 1: Kontrol (n=8)

15 dk	3 dk	20 dk	60 dk
Stabilizasyon	0 mg/kg romolin	% 5 Dekstroz ( infüzyon)	0.94 mg/kg/dk Amitriptilin (infüzyon)

### Grup 2: DPCPX (n=8)

15 dk	3 dk	20 dk	60 dk
Stabilizasyon	0 mg/kg romolin	20 µg/kg/dk DPCPX ( infüzyon)	0.94 mg/kg/dk Amitriptilin (infüzyon)

### Grup 3: CSC(n=8)

15 dk	3 dk	20 dk	60 dk
Stabilizasyon	0 mg/kg romolin	24 µg/kg/dk CSC ( infüzyon)	0.94 mg/kg/dk Amitriptilin (infüzyon)

i.v)

29

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz verilerin % cevap değerleri hesaplanarak yapıldı.

- Student'ın t testinin eşler arası farkın anlamlılık testi (grup içi karşılaştırma)
- ANOVA - takiben Tukey-Kramer multiple karşılaştırma testi (üç grup karşılaştırması)
- Kaplan Meier prosedürü ve log-rank test
- Tüm veriler ortalama  $\pm$  standart hata (SH) olarak gösterildi.
- $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

30

## Bulgular

### Protokol 1

31

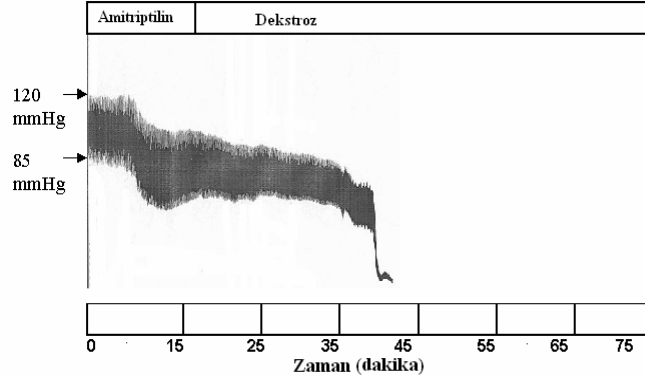
## İlaçların ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri

	0. dk (başlangıç)	15. dk (amitriptilin)	25. dk	35. dk
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)				
<b>Amt + Dekstroz</b>	<b>99.6±3.8</b>	<b>57.6±1.9 **</b>	<b>51.9±13.3</b>	<b>59.4±2.7</b>
<b>Amt + DPCPX</b>	<b>104.9±5.6</b>	<b>61.8±2.9 ***</b>	<b>92.4±4.5 ###</b>	<b>100.8±3.2 ###</b>
<b>Amt + CSC</b>	<b>105.4±3.9</b>	<b>58.7±2.1 ***</b>	<b>79.3±4.6 #</b>	<b>94.5±7.2 ##</b>
<b>Amt + DMSO</b>	<b>95.1±10.7</b>	<b>53.4±5.4 **</b>	<b>50.9±9.2</b>	<b>59.4±6.9</b>
Kalp atım hızı (atım/dk)				
Amt + Dekstroz	367.5±17.7	363.8±16.5	360.0±34.6	360.0±0.0
Amt + DPCPX	412.5±7.5	405.0±15.0	408.8±7.9	401.3±9.7
Amt + CSC	408.8±13.8	401.3±9.7	382.5±10.9	382.5±10.9
Amt + DMSO	382±14.4	360.0±34.6	307.5±57.9	360.0±34.6
QRS süresi (ms)				
Amt + Dekstroz	13.5±0.3	17.5±0.3 **	16.7±0.3	17.0±1.0
Amt + DPCPX	12.4±0.5	16.6±0.4 **	12.6±0.5 ###	12.1±0.5 ###
Amt + CSC	12.1±0.5	16.3±0.4 **	13.1±0.4 ##	13.1±0.4 ##
Amt + DMSO	13.3±0.8	18.3±1.3 *	17.0±2.1	15.3±1.8

32

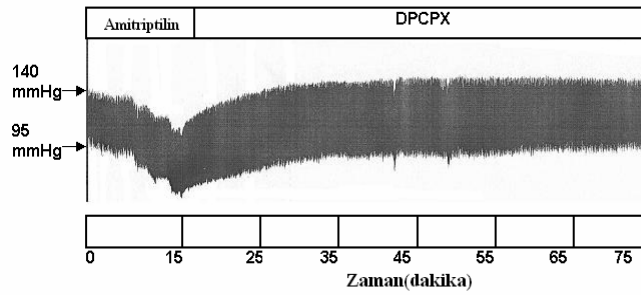


## Dekstroz'un ortalama arteriyel basınç üzerine etkisi



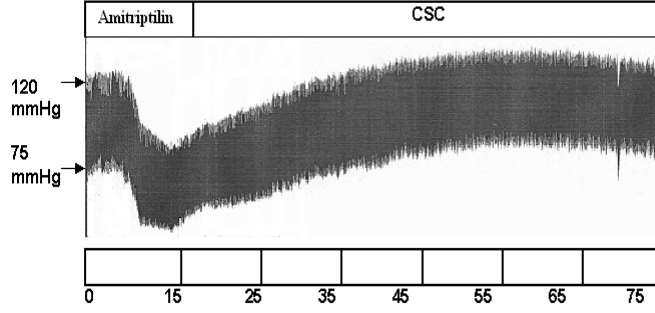
33

## DPCPX'in ortalama arteriyel basınç üzerine etkisi



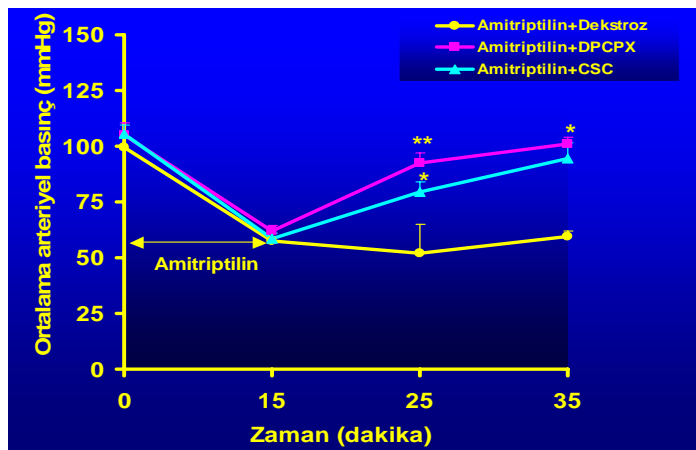
34

## CSC'nin ortalama arteriyel basınç üzerine etkisi



35

## DPCPX ve CSC'nin ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri



(\*), (\*\*), sırasıyla  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ , dekstroz grubuna göre.

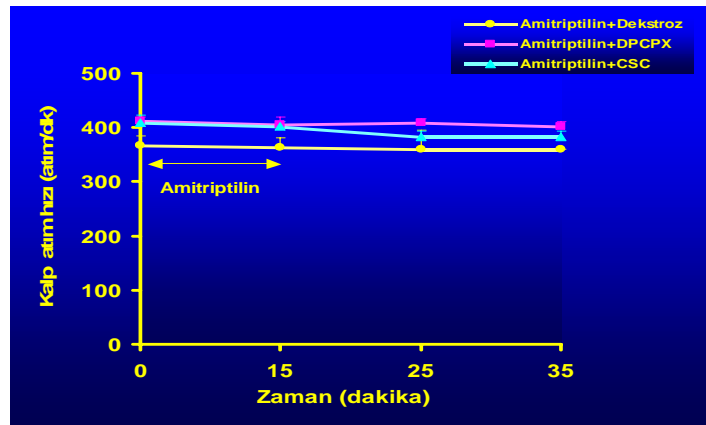
36

## İlaçların kalp atım hızı üzerine etkileri

	0. dk (başlangıç)	15. dk (amitriptilin)	25. dk	35. dk
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)				
Amt + Dekstroz	99.6±3.8	57.6±1.9 **	51.9±13.3	59.4±2.7
Amt + DPCPX	104.9±5.6	61.8±2.9 ***	92.4±4.5 ###	100.8±3.2 ###
Amt + CSC	105.4±3.9	58.7±2.1 ***	79.3±4.6 #	94.5±7.2 ###
Amt + DMSO	95.1±10.7	53.4±5.4 **	50.9±9.2	59.4±6.9
Kalp atım hızı (atım/dk)				
Amt + Dekstroz	367.5±17.7	363.8±16.5	360.0±34.6	360.0±0.0
Amt + DPCPX	412.5±7.5	405.0±15.0	408.8±7.9	401.3±9.7
Amt + CSC	408.8±13.8	401.3±9.7	382.5±10.9	382.5±10.9
Amt + DMSO	382±14.4	360.0±34.6	307.5±7.9	360.0±34.6
QRS süresi (ms)				
Amt + Dekstroz	13.5±0.3	17.5±0.3 **	16.7±0.3	17.0±1.0
Amt + DPCPX	12.4±0.5	16.6±0.4 **	12.6±0.5 ###	12.1±0.5 ###
Amt + CSC	12.1±0.5	16.3±0.4 **	13.1±0.4 ##	13.1±0.4 ##
Amt + DMSO	13.3±0.8	18.3±1.3 *	17.0±2.1	15.3±1.8

37

## DPCPX ve CSC'nin kalp atım hızı üzerine etkileri



Kalp atım hızında deney boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

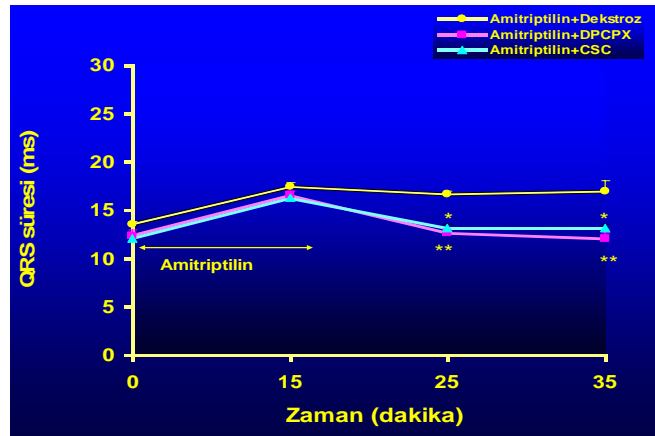
38

## İlaçların QRS süresi üzerine etkileri

	0.dk (başlangıç)	15.dk (amitriptilin)	25.dk	35.dk
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)				
Amt + Dekstroz	99.6±3.8	57.6±1.9 **	51.9±13.3	59.4±2.7
Amt + DPCPX	104.9±5.6	61.8±2.9 ***	92.4±4.5 ###	100.8±3.2 ###
Amt + CSC	105.4±3.9	58.7±2.1 ***	79.3±4.6 #	94.5±7.2 ##
Amt + DMSO	95.1±10.7	53.4±5.4 **	50.9±9.2	59.4±6.9
Kalp atım hızı(atım/dk)				
Amt + Dekstroz	367.5±17.7	363.8±16.5	360.0±34.6	360.0±0.0
Amt + DPCPX	412.5±7.5	405.0±15.0	408.8±7.9	401.3±9.7
Amt + CSC	408.8±13.8	401.3±9.7	382.5±10.9	382.5±10.9
Amt + DMSO	382±14.4	360.0±34.6	307.5±57.9	360.0±34.6
QRS süresi (ms)				
Amt + Dekstroz	13.5±0.3	17.5±0.3 **	16.7±0.3	17.0±1.0
Amt + DPCPX	12.4±0.5	16.6±0.4 **	12.6±0.5 ###	12.1±0.5 ###
Amt + CSC	12.1±0.5	16.3±0.4 **	13.1±0.4 ##	13.1±0.4 ##
Amt + DMSO	13.3±0.8	18.3±1.3 *	17.0±2.1	15.3±1.8

39

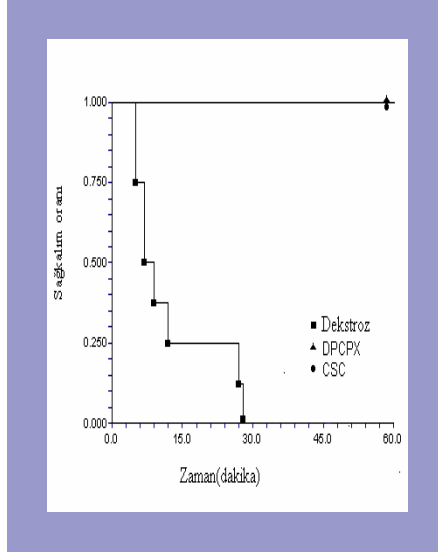
## DPCPX ve CSC'nin QRS süresi üzerine etkileri



(\*), (\*\*), sırasıyla, p<0.05, p<0.01, dekstroz grubuna göre.

40

## Yaşam sürelerinin karşılaştırılması



Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapılan bir saatlik yaşam hızı analizi;  
DPCPX ve CSC grubunda % 100 Dekstroz grubunda % 0'dı.

Gruplar arası yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p < 0.00001$ ).

Ortanca yaşam süreleri; DPCPX ve CSC grubunda 60 dk, Dekstroz grubunda ise 8 dk olarak hesaplandı.

41

## Bulgular

### Protokol 2

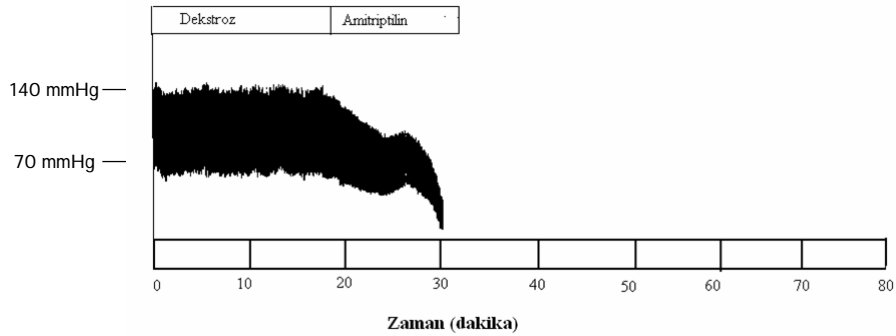
42

## İlaçların ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri

	0.dk (başlangıç)	20.dk (ilaç tedavisi)	30.dk	40.dk
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)				
<b>Dekstroz + Amt</b>	<b>110.9±4.9</b>	<b>109.1±3.1</b>	<b>88.6±5.2 <sup>^</sup></b>	<b>67.4±4.3 <sup>^^</sup></b>
<b>DPCPX + Amt</b>	<b>108.3±4.7</b>	<b>106.6±3.1</b>	<b>106.0±3.7</b>	<b>104.7±4.6</b>
<b>CSC + Amt</b>	<b>106.2±5.5</b>	<b>107.7±5.5</b>	<b>109.8±5.0</b>	<b>98.9±4.5</b>
<b>DMSO + Amt</b>	<b>106.9±5.3</b>	<b>106.3±4.9</b>	<b>81.4±4.2 <sup>^^</sup></b>	<b>75.7±5.9 <sup>^^</sup></b>
Kalp atım hızı (atım/dk)				
Dekstroz + Amt	352.5±7.5	352.5±17.7	352.5±9.4	347.1±12.9
DPCPX + Amt	375.0±8.0	382.5±10.9	386.3±10.5	378.8±7.9
CSC + Amt	371.3±7.9	363.8±3.8	371.3±7.9	363.8±3.8
DMSO + Amt	367.5±7.5	367.5±7.5	337.5±19.4	342.8±17.1
QRS süresi (ms)				
Dekstroz + Amt	11.9±0.9	11.9±0.9	15.6±1.1*	17.9±1.5*
DPCPX + Amt	12.1±0.9	12.6±1.3	10.6±0.6	11.3±0.8
CSC + Amt	14.4±0.6	12.5±0.9	11.9±0.9	13.8±0.8
DMSO + Amt	12.5±0.9	14.4±0.6	16.9±0.9*	17.1±1.0*

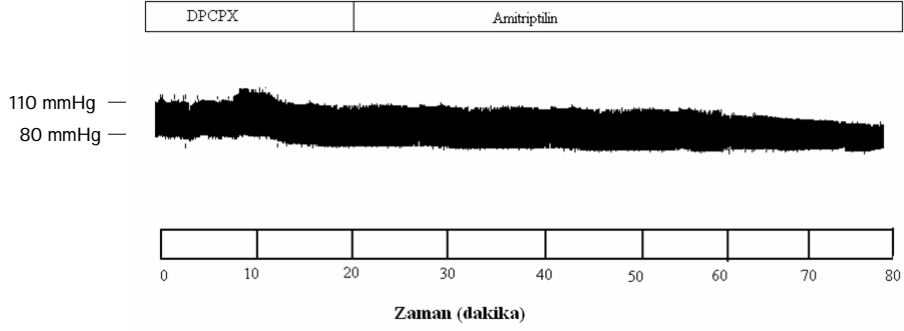
43

## Dekstroz'un ortalama arteriyel basınç üzerine etkisi



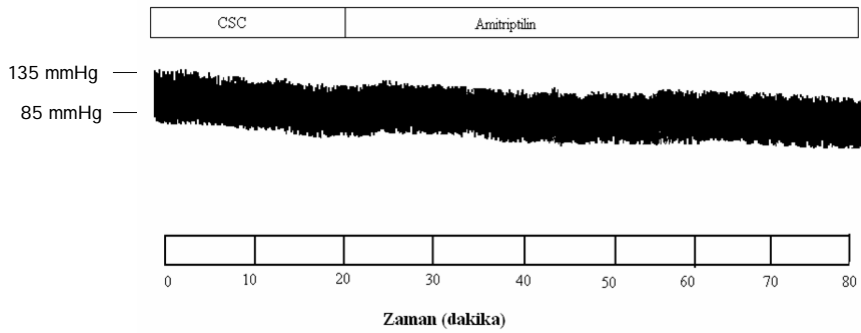
44

## DPCPX'in ortalama arteriyel basınç üzerine etkisi



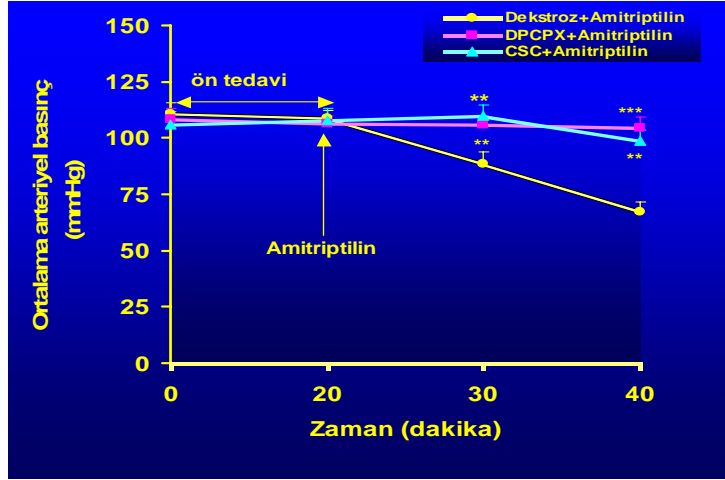
45

## CSC'nin ortalama arteriyel basınç üzerine etkisi



46

## DPCPX ve CSC'nin ortalama arteriyel basınç üzerine etkileri



47

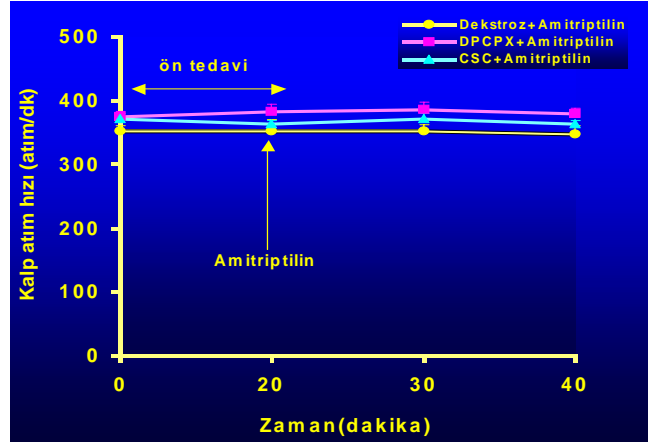
## İlaçların kalp atım hızı üzerine etkileri

	0.dk (başlangıç)	20.dk (ilaç tedavisi)	30.dk	40.dk
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)				
Dekstroz + Amt	110.9±4.9	109.1±3.1	88.6±5.2 *	67.4±4.3 **
DPCPX + Amt	108.3±4.7	106.6±3.1	106.0±3.7	104.7±4.6
CSC + Amt	106.2±5.5	107.7±5.5	109.8±5.0	98.9±4.5
DMSO + Amt	106.9±5.3	106.3±4.9	81.4±4.2 **	75.7±5.9 **
Kalp atım hızı(atım/dk)				
Dekstroz + Amt	352.5±7.5	352.5±17.7	352.5±9.4	347.1±12.9
DPCPX + Amt	375.0±8.0	382.5±10.9	386.3±10.5	378.8±7.9
CSC + Amt	371.3±7.9	363.8±3.8	371.3±7.9	363.8±3.8
DMSO + Amt	367.5±7.5	367.5±7.5	337.5±19.4	342.8±17.1
QRS süresi (ms)				
Dekstroz + Amt	11.9±0.9	11.9±0.9	15.6±1.1 *	17.9±1.5 *
DPCPX + Amt	12.1±0.9	12.6±1.3	10.6±0.6	11.3±0.8
CSC + Amt	14.4±0.6	12.5±0.9	11.9±0.9	13.8±0.8
DMSO + Amt	12.5±0.9	14.4±0.6	16.9±0.9 *	17.1±1.0 *

48



## DPCPX ve CSC'nin kalp atım hızı üzerine etkileri



Kalp atım hızında deney boyunca istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı.

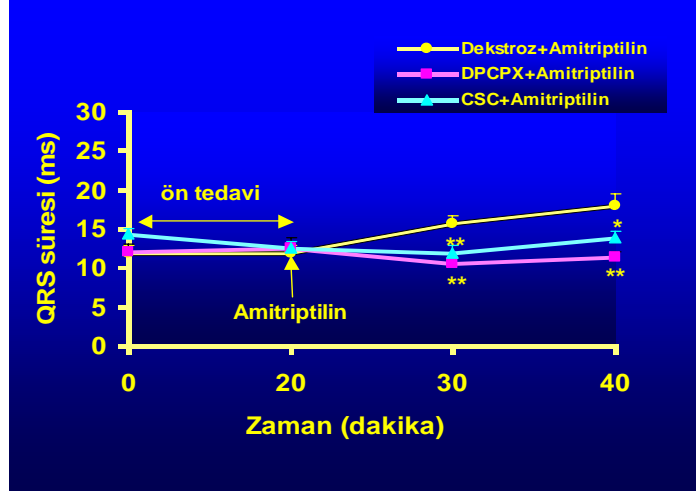
49

## İlaçların QRS süresi üzerine etkileri

	0.dk (başlangıç)	20.dk (ilaç tedavisi)	30.dk	40.dk
Ortalama arteriyel basınç (mmHg)				
Dekstroz + Amt	110.9±4.9	109.1±3.1	88.6±5.2 *	67.4±4.3 **
DPCPX + Amt	108.3±4.7	106.6±3.1	106.0±3.7	104.7±4.6
CSC + Amt	106.2±5.5	107.7±5.5	109.8±5.0	98.9±4.5
DMSO + Amt	106.9±5.3	106.3±4.9	81.4±4.2 **	75.7±5.9 **
Kalp atım hızı(atım/dk)				
Dekstroz + Amt	352.5±7.5	352.5±17.7	352.5±9.4	347.1±12.9
DPCPX + Amt	375.0±8.0	382.5±10.9	386.3±10.5	378.8±7.9
CSC + Amt	371.3±7.9	363.8±3.8	371.3±7.9	363.8±3.8
DMSO + Amt	367.5±7.5	367.5±7.5	337.5±19.4	342.8±17.1
QRS süresi (ms)				
Dekstroz + Amt	11.9±0.9	11.9±0.9	15.6±1.1 <sup>†</sup>	17.9±1.5 <sup>†</sup>
DPCPX + Amt	12.1±0.9	12.6±1.3	10.6±0.6	11.3±0.8
CSC + Amt	14.4±0.6	12.5±0.9	11.9±0.9	13.8±0.8
DMSO + Amt	12.5±0.9	14.4±0.6	16.9±0.9 <sup>†</sup>	17.1±1.0 <sup>†</sup>

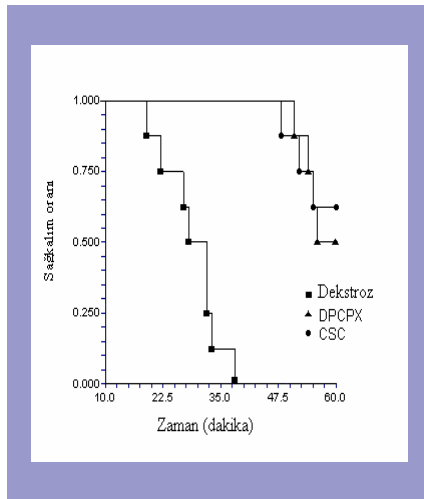
50

## DPCPX ve CSC'nin QRS süresi üzerine etkileri



51

## Yaşam sürelerinin karşılaştırılması



Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapılan bir saatlik yaşam hızı analizi; DPCPX grubunda % 50 CSC grubunda % 62.5 Dekstroz grubunda % 0'dı.

Gruplar arası yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.0001$ ).

Ortanca yaşam süreleri;  
DPCPX grubunda 58 dk  
CSC grubunda 60 dk  
Dekstroz grubunda 30 dk olarak hesaplandı

52

## Tartışma

53

## Protokol 1

- Adenozin antagonistlerinin amitriptilin zehirlenmesinde oluşan hipotansiyonu belirgin şekilde düzelttiği gösterilmiştir.
- Bu düzelme endojen adenozinin  $A_1$  ve  $A_{2a}$  reseptörleri aracılığı ile oluşan hipotansif tonusunun antagonize edilmesi ile açıklanabilir.
- Elde ettiğimiz bulgular selektif adenozin  $A_1$  reseptör antagonistinin endojen adenozinin negatif inotrop etkisini ortadan kaldırarak, selektif adenozin  $A_{2a}$  reseptör antagonistinin ise endojen adenozinin periferik vazodilatör etkisini azaltarak hipotansiyonu düzelttiğini düşündürmektedir.

54

- Sıçanlarda amitriptilin zehirlenmesi sonucu oluşan hipotansiyonun selektif adenozin A<sub>1</sub> ve A<sub>2a</sub> antagonistleri ile geri döndürülebilmesi amitriptilin oluşturduğu *hipotansiyonun patofizyolojisi üzerinde adenozin reseptörlerinin rolünü* açıklayamamaktadır.
- Bu yüzden çalışmanın ikinci bölümünde adenozin reseptör antagonistleri DPCPX ve CSC amitriptilin infüzyonundan önce verilerek amitriptiline bağlı gelişen hipotansiyonu önleyip, önleyemedikleri araştırılmıştır.

55

## Protokol 2

Amitriptilin infüzyonundan önce verilen adenozin reseptör antagonistleri ile amitriptiline bağlı gelişen hipotansiyonun önlenmesi, amitriptilin zehirlenmesinde oluşan hipotansiyonda *adenozin A<sub>1</sub> ve A<sub>2a</sub> reseptör aktivasyonunun* rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

56

## Çalışmamızda

- Amitriptilin infüzyonunun neden olduğu QRS süresindeki uzama adenozin reseptör antagonistleri DPCPX ve CSC infüzyonu ile düzeldi.
- Amitriptilin infüzyonundan önce verilen adenozin antagonistlerinin QRS süresinde oluşan uzamayı önlediği gösterildi.
- Adenozin antagonistlerinin QRS süresi üzerine olan etkileri adenozinin bilinen elektrofizyolojik etkileri açıklanamamaktadır.

57

- Adenozinin kardiyak elektrofizyolojik etkilerinden  $A_1$  reseptörleri sorumlu tutulmaktadır.

Adenozinin kardiyak elektrofizyolojik cevabı tür farklılığı ve bölgesel farklılık gösterir.

- Adenozin klinik dozda insanlarda atriyal aksiyon potansiyelini kısaltırken, ventriküler aksiyon potansiyeli üzerine etkisizdir<sup>1</sup>.

- $I_{KAch}$  kanallarının aktivasyonu
- Adenilat siklaz inhibisyonu

- Sıçanlarda adenozinin atriumda aksiyon potansiyelini kısaltması, direk olarak  $I_{Kado}$  (katekolamin -cAMP den bağımsız) aktive etmesi ile açıklanmıştır<sup>2</sup>.

1-Nakai T, Watanabe I, Kunumoto S, et al. Electrophysiologic effect of adenosine triphosphate and adenosine on atrial and ventriküler action potential duration in humans. Jpn Circ 64: 430-435, (2000).

2- Belardinelli L, Shryock JC, Song Y, Wang D, Srinivas M. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. The FASEB J 9; 359-365, (1995).

58

- Sıçanlarda adenozinin ventrikül miyositlerinde aksiyon potansiyelini kısalttığı;
  - $I_{Kado}$  aktivasyonu
  - Katekolaminlerin stimüle ettiği  $I_{Ca,L}$  akımının inhibisyonu
- Sıçanlarda adenozinin ventrikül miyositlerindeki aksiyon potansiyeli süresinin uzattığı;
  - Katekolaminlerin stimüle ettiği  $I_K$  ve  $I_{Cl}$  akımını inhibe ederek

Belardinelli L, Shryock JC, Song Y, Wang D, Srinivas M. Ionic basis of the electrophysiological actions of adenosine on cardiomyocytes. The FASEB J 9; 359-365, (1995).

59

## Adenozin reseptör antagonistleri QRS süresindeki uzamayı nasıl düzeltti?

- Adenozinin kalpte hızlı  $I_{Na}$  akımı ve QRS süresi üzerine net etkisi araştırılmamış.
- Adenozin;  $A_1$  reseptörleri ile adenilat siklazı inhibe ederek antiadrenerjik etki ( $\beta$ -adrenerjik reseptör stimülasyonunun inhibisyonu) oluşturur.

### *$\beta$ -adrenerjik reseptör stimülasyonu;*

- Protein kinaz A- bağımlı (indirekt etki)

- Direkt etki ile

*Voltaj-bağımlı  $Na^+$  kanallarından  $I_{Na}$  akımını artırıyor<sup>1-2</sup>.*

- QRS süresini kısaltır<sup>3</sup>.

- Adenozin;  $A_1$  reseptörleri ile adenilat siklazı inhibe ederek  $\beta$ -adrenerjik reseptör stimülasyonuna zıt yönde etki oluşturabilir.

1- Lu T, Lee HC, Kabahat JA, Shibata EF. J Physiol 518:371-384, (1999).

2- Zhou J, Yi J, Hu NN, George AL, Murray KT. Cir Res 87:33-38,(2000).

3- Arnar DO, Why KJV, Gleed K, et al. Am Heart J 134:395-8,(1997)

60

## Çalışmamızda

- Amitriptilin infüzyonundan önce verilen adenozin antagonistleri yaşam süresini %50-60 oranında uzatırken, çalışmanın birinci bölümde adenozin antagonistlerinin yaşam süresini % 100 uzattığı bulunmuştur.
- Yaşamın devamlılığı için çok önemli bir faktör olan vital organların perfüzyonu sistemik kan basıncının artırılması ve iletim gecikmelerinin önlenmesi ile korunabilir.
- Adenozin antagonistleri kan basıncındaki düşmeyi ve ileti bozukluklarını düzelterek, amitriptiline bağlı kardiyak depresyonun ortadan kaldırarak yaşamsal organların perfüzyonunu düzeltmek suretiyle yaşam süresini artırmış olabilir.

61

## Sonuç

- Elde edilen bu sonuçlar amitriptilin zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksisite bulgularının gelişmesinde adenozin A<sub>1</sub> ve A<sub>2a</sub> reseptörlerinin rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
- Çalışma sonuçları adenozin reseptör antagonistlerinin amitriptilin zehirlenmesinde oluşan kardiyovasküler toksisitenin önlenmesi için yeni bir antidot olarak kullanımına yol gösterici olacaktır.

62

## Devam eden çalışmalar

- Amitriptilinin oluşturduğu kardiyovasküler toksik etkilerin mekanizmasında kardiyak veya periferik damarlarda bulunan adenozin reseptörlerinden hangisinin aktivasyonunun daha baskın olduğunun gösterilmesi için ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.
- Bu nedenle çalışmamızı izleyen 2 ayrı çalışma daha planlanmıştır.

1- İzole sıçan kalp modelinde yüksek doz amitriptilin ile oluşturulan kardiyotoksik etkinin mekanizmasında adenozin reseptörlerinin rolü

2- İzole sıçan aortunda amitriptilinin oluşturduğu vazodilatör etkide adenozin reseptörlerinin rolü

63

## Destek

- Çalışmamızın birinci bölümü oluşturan projemiz Dokuz Eylül Üniversitesi Bütçe Daire Başkanlığı tarafından desteklenmiştir (02.KB.SAG.055).
- Bu proje Amerika Birleşik Devletleri Klinik Toksikoloji Akademisi Araştırma Destekleme Komitesi tarafından verilen "2003 Micromedex International Travel Award" kazanmış ve Kuzey Amerika Klinik Toksikoloji Kongresinde (4-6 Eylül 2003, Chicago) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.
- 17. Ulusal Farmakoloji Kongresi ve 1. Klinik Farmakoloji Sempozyumunda (17-21 Ekim 2003, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.
- Çalışmamız;  
Kalkan S, Aygoren O, Akgun A, Gidener S, Guven H, Tuncok Y. Do adenosine receptors play a role in amitriptyline-induced cardiovascular toxicity in rats. J Toxicol Clin Toxicol 42(7):945-954, 2004.

64



## ***Teşekkür***

***Prof. Dr. Yeşim Tunçok***

***Prof. Dr. Hülya Güven***

***Prof. Dr. Sedef Gidener***

***Uzm. Dr. Oğuz Aygören***

***Dr. Aylin Akgün***

***Dr. Nil Hocaoğlu***