

AMİTRİPTİLİN VE İMİPRAMİN TOKSİSİTESİ OLUŞTURULAN FARELERDE AKTİF KÖMÜRÜN SERUM DÜZEYİNE ETKİSİ

Ayşe GELAL, Mehmet ATEŞ, Ceren GÖNEN, Nergis MURAT, Filiz ARKAN,
Yeşim TUNÇOK, Hülya GÜVEN

D.E.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı

ÖZET

1993-1995 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Zehir Danışma Merkezine bildirilen ilaçla zehirlenme olgularının % 32'1 ini trisiklik antidepresan (TSA) zehirlenmeleri oluşturmaktadır. Aktif kömür (AK)'ün TSA'ı in vitro ve in vivo ortamda bağladığı gösterilmekle birlikte TSA zehirlenmelerinde plazma konsantrasyonu ve toksik bulgular üzerine etkisi tartışmalıdır. Çalışmamızda amitriptilin ve imipramin zehirlenmesi oluşturulan farelerde plazma konsantrasyonu ve konvülsiyon üzerine AK'ün etkisi araştırılmıştır. Tüm farelere 130 mg/kg amitriptilin veya 300 mg/kg imipramin verildikten sonra 1 dakika içinde steril su veya AK verildi. Sonuç olarak AK serum ilaç düzeylerini ve sadece amitriptilin grubunda konvülsiyon görülme oranını azalttı.

Anahtar sözcükler: amitriptilin, imipramin, serum düzeyi, zehirlenme

SUMMARY

Poisonings due to tricyclic antidepressants (TCA) were 32.1 % of all drug poisonings according to the report of Drug and Poison Information Center in Dokuz Eylül University (1993-1995). Activated charcoal (AC) binds to TCA both in in vitro, and in vivo. The aim of this study was to investigate the effects of AC on serum amitriptyline or imipramine concentrations and seizures in an oral amitriptyline or imipramine overdose model in mice. Each mouse received 130 mg/kg amitriptyline or 300 mg/kg imipramine and after one minute mice received AC or sterile water. In our study, AC decreased the serum concentrations of drugs and also decreased the incidence of seizure in mice receiving only amitriptyline.

Key words: amitriptyline, imipramine, serum levels, toxicity

1993-1995 yılları arasında DEÜTF Zehir Danışma Merkezine bildirilen ilaçla zehirlenme olgularının %32.1'inin trisiklik antidepresan ilaçlar ile oluşan zehirlenmeler olduğu saptanmıştır (1). Bu ilaçlar ile olan zehirlenmeler ülkemizde olduğu gibi, diğer ülkelerde de oldukça sık görülmektedir (2). Trisiklik antidepresanlar ile olan zehirlenmelerin tedavisinde aktif kömür bir adsorban olarak önerilmektedir. In vitro çalışmalarda aktif kömürün, trisiklik antidepresanları bağladığı gösterilmiştir (3,4). Ancak, akut zehirlenmelerin tedavisinde kullanılan aktif kömürün trisiklik antidepresanların serum düzeyi üzerine etkisi tartışmalıdır. Çünkü, konu ile ilgili çalışmalar, genellikle düşük dozda trisiklik antidepresan

verilen sağlıklı gönüllülere ait verileri ya da trisiklik antidepresan zehirlenmesi ile acil servise başvuran kişilere ait verileri içermektedir. Bu durumda, alınan ilaç miktarı, kişilerin acil servise gelişi ve aktif kömür uygulanması için geçen süre gibi parametrelerin standardizasyonu söz konusu değildir. Bu nedenle, çalışmamızda amitriptilin veya imipramin zehirlenmesi oluşturulan fare modelinde aktif kömürün serum konsantrasyonu üzerine etkisi araştırılmak istendi.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada 180 erkek fare (Swiss albino, 24,1±2.1 g) kullanıldı. Çalışmaya başlamadan önce 12 saat aç bırakılan farelere 130 mg/kg amitriptilin HCl (Sigma®, USA) veya 300

mg/kg imipramin HCl (Sigma[®], USA) orogastrik sonda aracılığı ile verildi (Uygulanan bu dozlar yapılan ön çalışmalarda farelerin yaklaşık %75'ini 24 saat içinde öldüren dozlardır). Amitriptilin ve imipramin 15 ml/kg steril su ile sulandırıldı. Kullanılan aktif kömür de (Actidose-Aqua®.1500 m²/g yüzey alanı) 1 g/kg olacak şekilde 15 ml/kg steril su ile (zehirlenmelerin tedavisinde önerilen doz) sulandırıldı (5).

Çalışma grupları: **Grup I(n=45):** amitriptilin + steril su (15 ml/kg); **Grup II(n=45):** amitriptilin + aktif kömür; **Grup III(n=45):** imipramin + steril su (15 ml/kg); **Grup IV(n=45):** imipramin + aktif kömür.

Farelere trisiklik antidepresanlar uygulandıktan sonra, steril su veya aktif kömür, 1 dakika içinde orogastrik sonda aracılığı ile verildi. Serum düzeyi ölçümü yapılacak her zaman birimi için (15, 30 ve 45. dakika) grup sayısı 15 olarak belirlendi. Farelerden konvülsiyon geçirenler kaydedildi ve ancak yaşayan fareler 15, 30 ve 45. dakikalarda servikal dislokasyon ile öldürülerek kalpten kan örneği alındı. Serum amitriptilin ve imipramin düzeyi enzim immünassay (EMIT[®] SYVA, UK) yöntemi ile ölçüldü. Bu yöntem ile ölçümün duyarlılık aralığı her iki ilaç için de 25-250 ng/ml'dir. Gruplar arasındaki serum düzeyi ve konvülsiyon görülme zamanı karşılaştırması Student *t* test ile; her bir gruptaki farelerden konvülsiyon geçirenlerin sayıları ise χ^2 test kullanılarak karşılaştırıldı $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma süresince farelerin 24 saat içinde %75'inin ölümüne neden olan 130 mg/kg amitriptilin ve 300 mg/kg imipramin dozu kullanıldı. Konvülsiyon görülme oranı amitriptilin uygulanan farelerde %77.5 iken aktif kömür ile bu oran %19.4'e düştü ($p=0.0000009$). İmipramin uygulanan farelerde ise konvülsiyon görülme oranı %78 iken aktif kömür grubunda bu oran anlamlı olarak değişmedi (%77.5; $p=0.89$; Tablo I).

Tablo I: Amitriptilin ve imipramin zehirlenmesi oluşturulan farelerde aktif kömürün konvülsiyon üzerine etkisi.

Grup	Konvülsiyon (%)	Konvülsiyon görülme zamanı (dakika)
Amitriptilin	77.5	9.8 ± 0.7 (4-26 dk)
Amitriptilin + aktif kömür	19.4*	10.9 ± 1.4 (7-20 dk)
İmipramin	78	5.6 ± 0.4 (2-13 dk)
İmipramin + aktif kömür	77.6	5.7 ± 0.3 (1-2 dk)

* $p<0.05$ amitriptilin + aktif kömür grubunun amitriptilin + steril su grubu ile karşılaştırılması (Yates düzeltmesi ile)

Amitriptilin veya imipramin uygulanan farelerde konvülsiyon sırasıyla ilk 9.8±0.7 ve 5.6±0.4 dakikalarda ortaya çıktı ve aktif kömür uygulanması her iki grupta da bu süreyi anlamlı olarak değiştirmede (10.9±1.4 ve 5.7±0.3 dk; $p>0.05$, Tablo I).

Yaşayan fareler 15, 30 ve 45.dakikalarda öldürülerek kan örnekleri alındı. Zaman ilerledikçe mortalite oranı arttığı için 45. dakikada alınabilen kan örneği sayısı diğer gruplara göre az oldu. Aktif kömür, amitriptilin verilen farelerde serum amitriptilin düzeyinde 30.dakikadan itibaren; imipramin verilen farelerde ise ancak 45.dakikada serum imipramin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma yaptı (Tablo II).

Tablo II: Amitriptilin ve imipramin zehirlenmesi oluşturulan farelerde aktif kömürün serum ilaç düzeyi üzerine etkileri

Grup	Serum düzeyleri (ng/ml)		
	15.dk	30.dk	45.dk
Amitriptilin (130 mg/kg)+steril su (15 ml/kg)	2921±318 (1205-4260) (n=11)	923±374 (415-2620) (n=7)	1569±296 (740-2500) (n=6)
Amitriptilin (130 mg/kg)+aktif kömür (1g/kg)	3289±336 (2260-4000) (n=15)	116±50.3* (70-200) (n=13)	110±36* (80-150) (n=12)
İmipramin (300 mg/kg)+steril su (15 ml/kg)	6680±969 (2600-12800) (n=11)	2047±853 (340-2920) (n=5)	3738±1188 (2550-4925) (n=4)
İmitramin 300 mg/kg)+aktif kömür (1g/kg)	7475±1512 (700-13800) (n=12)	3480±833 (700-5000) (n=12)	517±159# (200-700) (n=10)

Serum düzeyleri ortalama ± SH olarak gösterilmiştir.

*p<0.05 amitriptilin + aktif kömür grubunun amitriptilin + steril su grubu ile karşılaştırılması

#p<0.05 imipramin + aktif kömür grubunun imipramin + steril su grubu ile karşılaştırılması

TARTIŞMA

Trisiklik antidepresanlar terapötik dozlarda alındıklarında gastrointestinal sistemden emilimleri oldukça hızlıdır. Ancak toksik dozlarda emilimlerinin yavaşladığı bildirilmiştir (6). Trisiklik antidepresanlar ile tedavide serum ilaç düzeylerinin büyük ölçüde bireysel farklılık gösterdiği bilinmektedir (6). Akut zehirlenme durumlarında da serum trisiklik antidepresan düzeyini etkileyen birçok faktör vardır. Bu iki ilaç grubunun serum konsantrasyonları; ilacın miktarına, barsaklardan emilen ilaç oranına, ilacın doku redistribüsyon, metabolizma ve eliminasyon kinetiğine bağlı olarak değişir. Akut zehirlenmelerin tedavisinde aktif kömür, ilacın sistemik dolaşıma geçişini engelleyerek plazma trisiklik antidepresan konsantrasyonu üzerine etki yapar. Hodges ve arkadaşları (1987) aktif kömür ile tedavinin ilaç eliminasyonundan çok ilaç emilimini etkilediğini ileri sürmüşlerdir. Bu nedenle akut zehirlenmelerde kısa süre içinde aktif kömür ile yapılacak tedavi toksinin plazma konsantrasyonunu azaltmaktadır (7).

Amitriptilin ve imipraminin serum düzeylerini

öleştüğümüz çalışmamızda sonuçlarımız imipraminin gastrointestinal sistemden oldukça hızlı ve belki de tama yakın emildiğini göstermektedir. Bu da; ağız yolu ile uygulanan terapötik dozlardaki amitriptilin 4 saat içinde serum pik düzeyine ulaştığı, imipraminin ise uygulamadan 10 dakika sonra dolaşımda tesbit edildiği ve pik düzeyine yaklaşık 1 saatte ulaştığı bildirilen çalışmanın sonuçları ile uyumludur (8). Ayrıca, çalışmamızda; imipramin uygulanan farelerde konvülsiyonun amitriptilin uygulanan farelere göre daha kısa sürede ortaya çıkması; aktif kömürün, amitriptilin uygulanan farelerde gözlenen konvülsiyon oranını anlamlı olarak azaltırken, imipramin uygulanan farelerde konvülsiyon oranını değiştirmemesi de imipraminin gastrointestinal sistemden hızlı emilim özelliğini desteklemektedir.

İn vitro testler ile imipraminin aktif kömür tarafından iyi adsorbe edildiği ve adsorbe edilen trisiklik antidepresan miktarının uygulanan aktif kömür dozuna bağlı olduğu gösterilmiştir (9). Ancak in vivo çalışmaların sonuçları tartışmalıdır (6,10). Bunun nedeni, in

vivo çalışmaların sağlıklı gönüllüler veya akut zehirlenme ile acil servise gelen hastalar ile yapılmış olmasıdır. Sağlıklı gönüllüler ile yapılan ve tedavi dozunda nortriptilin verilen hastalarda aktif kömürün plazma düzeyini azalttığı gösterilmişse de (6) akut zehirlenme ile gelen hastalarda plazma trisiklik antidepresan düzeyi üzerine aktif kömürün etkinliğine ait tartışmalı sonuçlar elde edilmiştir. İki araştırmada da trisiklik antidepresan ilaçlar ile zehirlenmelerde aktif kömürün toksik semptomlar ve plazma amitriptilin konsantrasyonunda değişiklik oluşturmadığını ileri sürmüşlerdir (10,11). Ancak bu çalışmada zehirlenen hastalara uygulanan aktif kömürün zehirlenmeden ne kadar süre sonra uygulandığının bildirilmediği ve hastalara uygulanan aktif kömür dozunun da normalde verilen dozlardan daha düşük olduğu görülmektedir (10-20 g). Ayrıca akut zehirlenme ile gelen hastalarda verileri değerlendirebilmenin diğer zorlukları da hastaların aldıkları ilaç miktarının tam olarak bilinmemesi ve çoğu zaman kişilerin birden fazla ilaç alma öyküsünün bulunması ve bunun

da trisiklik antidepresanların farmakokinetiğini ve serum düzeyi ölçüm tekniklerini etkiliyor olması sayılabilir.

Çalışmamızda serum amitriptilin ve imipramin düzeylerinde büyük fluktuasyonların olduğu görülmüştür. Aktif kömür, serum amitriptilin düzeyinde 30.dakikadan sonra, serum imipramin düzeyinde ise ancak 45.dakikada istatistiksel olarak anlamlı azalma oluşturdu. Her iki ilacın serum düzeyinde ilk 30 dakika içindeki hızlı düşüş ise ilaçların dokulara dağılımı ile açıklanabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda akut amitriptilin veya imipramin zehirlenmesi oluşturulmuş fare modelinde aktif kömür her iki ilacın da serum düzeylerinde azalmaya neden olmuştur. Ayrıca amitriptilin uygulanmış fare grubunda konvülsiyon görülme oranını da düşürmüştür. Bu nedenle aktif kömürün trisiklik antidepresanlar ile oluşan zehirlenmelerde kullanılması yararlı olacaktır.

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (proje no= 0909.94.02.07).

KAYNAKLAR

1. Tunçok Y, Güven H, Gelal A, Apaydın S, Gidener S, Fowler J. Poisoning reported to the DPIC in Izmir, Turkey 1994. Tox Letters 1995;Suppl 1: 80.
2. Antidepressant drugs and the risk of suicide. WHO Drug Inform 1995;7:18-20.
3. Oppenheim RC, Stewart NF. Adsorption of tricyclic antidepressants by activated charcoal. I. Adsorption in low pH conditions. Aust J Pharm Sci 1975; NS4, 79.
4. Boehm JJ, Oppenheim RC. An in vitro study of the adsorption of various drugs by activated charcoal. Aust J Pharm Sci 1977; 6: 107-111.
5. McKinney P, Tomaszewski C, Philips S, Brent J, Kulig K. Methamphetamine toxicity prevented by

- activated charcoal in a mouse model. *Ann Emerg Med* 1994;24:2, 220-223.
6. Callahan M. Tricyclic antidepressant overdose. *JACEP* 1979; 8:10, 413-421.
 7. Hedges J, Otten E, Schroeder T, Tasset J. Correlation of initial amitriptyline concentration reduction with activated charcoal therapy in overdose patients. *American Journal of Emergency Medicine* 1987; 5:48-51.
 8. Rumaek BH(ed): *Poisindex®*. Denver, Micromedex (1974-1995).
 9. Kärkkäinen S, Neuvonen PJ. Pharmacokinetics of amitriptyline influenced by oral charcoal and urine pH. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986; 24, 326.
 10. Crome P, Adams R, Ali C, Dallos V, Dawling S. Activated charcoal in tricyclic antidepressant poisoning: pilot controlled clinical trial. *Human Toxicol* 1983; 2:205-209.
 11. Hultén BÅ, Adams R, Askenasi R, Dallos V, Dawling S, Heath A, Volans G. Activated charcoal in tricyclic antidepressant poisoning. *Human Toxicol* 1988; 7: 307-310.