

# Roksitromisin kullanımına bağlı gelişen QT uzaması ve ventriküler taşikardi

## *QT prolongation and ventricular tachycardia due to roxithromycin*

Serkan Keskin, Erhan Sayalı, Ela Temeloğlu, Tayfun Gürol, İsmail Ekizoğlu

Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Dahiliye Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Giriş

Ventriküler taşikardi, birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan ve hayatı tehdit edebilen önemli bir ritm bozukluğudur. Polimorfik ventriküler taşikardinin (VT) özel bir şekli uzun QT sendromu (UQTS) ile izlenen 'Torsades de Pointes' (TdP)'dir. Uzun QT sendromu kalıtsal olabileceği gibi, bazı ilaçların kullanımında ve elektrolit denge bozukluklarında da izlenebilmektedir. Son yıllarda dikkatler QT süresini uzatan ve böylece ciddi aritmilere neden olabilen ilaçlara çekilmektedir. Bilindiği gibi bazı ilaçlar bu nedenle piyasadan kaldırılmıştır. Bilinçsiz ilaç kullanımının yaygın olduğu ülkemizde bu durum önemli bir sağlık sorunudur. Yazımızda daha önce literatürde az sayıda tanımlanan, roksitromisin kullanımına bağlı gelişen QT uzamasını tartışmaktayız.

Ventriküler taşikardi esas olarak düzenli bir ventriküler ritmdir. Semptomları, taşikardinin hızına ve süresine, kalpte organik bir hastalık bulunup bulunmamasına, hemodinamik bir bozukluk olup olmamasına bağlı olarak değişiklik gösterir. Hastaların üçte biri ani kardiyak ölüm ile prezente olmakta, üçte biri ise tamamen asemptomatik kalabilmektedir. Özellikle iskemik kalp hastalığı veya konjestif kalp yetersizliği bulunan hastalarda şuur kaybı, konvülsiyonlar, soğuk terleme, koroner akım yetersizliği ve göğüs ağrısı gelişebilir (1).

Polimorfik VT'nin özel bir şekli QRS aksının periyodik olarak 180 derece değiştiği TdP durumudur (1). Elektrolit denge bozuklukları yanı sıra birçok ilacın QT uzamasına neden olarak VT'nin bu özel formuna neden olabileceği gösterilmiştir (1,2). Son yıllarda özellikle nonkardiyak ilaçların yol açtığı QT uzaması ve aritmiler üzerinde durulmaktadır. Literatürde eritromisine bağlı gelişen TdP vakaları çok sayıda olmasına karşın yine makrolid gurubu bir antibiyotik olan roksitromisine bağlı UQTS gelişen vaka sayısı çok azdır (3-6).

### Olgu Sunumu

Elli dört yaşında bayan hasta yolculuk esnasında bayılma ifadesi ile acil servisimize getirildi. Elektrokardiyografisinde (EKG) tüm derivasyonlarda T dalgası negatifliği olması ve bayılma

ma epizodunun tekrarlaması üzerine hasta monitörize edildi. Bir iki yıldır özellikle sabahları çarpıntısı olan hastanın bu zamana kadar bayılması olmamış. Hastanın altı ay önce yapılan miyokard perfüzyon SPECT çalışmasında normal sol ventrikül duvar perfüzyonu, ekokardiografisinde sol ventrikül diyastolik çapı 5.2 cm, sistolik çapı 4.3 cm, interventriküler septum 0.8 cm, posteriyör duvar 0.7 cm, ejeksiyon fraksiyonu %60, mitral kapakta dejeneratif değişiklikler, (++) mitral yetersizliği tespit edilmiş. Maksimal efor testi negatif olarak değerlendirilmiş. Özgeçmişinde özellik olmayan hastanın soy geçmişinde bir erkek kardeşi, amcası ve amcasının üç oğlunda kırk ve ellili yaşlarda açıklanamayan ani ölüm olduğu anamnezi alındı. Muayeneye çağrılan kız kardeşinde dekstrokardeji mevcuttu. Elektrokardiyografisinde QT mesafesi normaldi, ancak "wandering pacemaker" bulguları izleniyordu. Hastamız sürekli hidrokizin HCl tb 1x1, trimetazidin HCl tb 1x1, digoksin tb 1x1 kullanmaktaydı. Bunun yanında hasta 2 yılı aşkın süredir sinüzit nedeniyle aralıklı olarak roksitromisin kullandığını ifade ediyordu. Son günlerde de roksitromisin kullanan hastanın kardiyovasküler sistem muayenesinde özellik yoktu. Tansiyonu 120/70 mm/Hg, nabızı 96 vuru/dakika ritmikti. Diğer acil tetkiklerinde bir özellik saptanmayan hastada sodyum 130 mmol/L, potasyum 3.1 mmol/L, klorür 97 mmol/L, kalsiyum 9.1 mg/dL ve magnezyum 2.1 mg/dL olarak izlenmekteydi. Bu bulgularla servise yatırılması planlanırken VT atağının tekrarlaması üzerine koroner yoğun bakım ünitesine alındı. Elektrokardiyografide TdP (Resim 1) izlenmesi üzerine elektriksel kardioversiyon uygulandı, lidokain ve magnezyum infüzyonu yapıldı. Sinüs ritmine dönen hastanın EKG'sinde QTc mesafesi 0.58 saniye olarak ölçüldü (Resim 2).

Hastaya metoprolol 50 mg 2x1, lisinopril 10 mg 1x1 başlandı. Kardiyak enzim takiplerinde yükselme saptanmayan, kan şekeri de normal sınırlarda olan hastanın geçirdiği VT'nin nedeni olarak iskemi düşünülmeydi. Potasyum değerlerinin düşük seyretmesi üzerine istenilen tetkiklerde 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi 77 cc/min, sodyum 79 mmol/gün, potasyum 24 mmol/gün, klorür 92 mmol/gün, kalsiyum 106 mg/gün, fosfor 0.25 g/gün tespit edildi. Hastaya 24 saat boyunca magnezyum infüzyonu uygulandı. Plazma renin aktivitesi 2.30 ng/ml/s (0.2-3.40 ng/ml/s), aldosteron düzeyi 25 pg/ml (20-240 pg/ml) idi.

Koroner yoğun bakım ünitesinde 7, servisimizde de 9 gün takip edilen hastada VT tekrarlamadı. Takiplerinde elektrolit değerleri normal sınırlarda tespit edildi. Servisimizdeki EKG'lerinde QTc mesafesi 0,48 saniye olarak ölçüldü. Hasta takibe gelmek üzere salah ile taburcu edildi. Taburcu oluşunun 4., 6. ve 9. aylarında kontrole gelen hastanın QTc mesafesi 0,48 saniye, 0,52 saniye ve 0,50 saniye ölçüldü. Hastanın herhangi bir yakınması yoktu.

## Tartışma

Konjenital uzun QT sendromunun major kategorilerini incelediğimizde Romano-Ward sendromunun, otozomal dominant geçişli, miyokarda yerleşen iyon kanallarındaki mutasyonlara bağlı olarak gelişen konjenital bir hastalık olduğunu, Jervell and Lange-Nielsen sendromunda ise UQTS ile beraber konjenital sensorinöral sağırılık bulunduğunu görmekteyiz. Bunların yanı sıra, sporadik ve kazanılmış nedenlere bağlı olarak gelişen UQTS olguları izlenmektedir. Sporadik vakalar genellikle ailede ilk ortaya çıkan vakalardır ve bunların spontan mutasyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Edinsel nedenler ise genellikle elektrolit bozukluklarına veya ilaç kullanımına bağlı olarak gelişmektedir. İlaç kullanımına bağlı olarak gelişen UQTS'lerinde son veriler altta yatan bir predispozan faktörün olduğunu göstermektedir. Bu aritmi nedenlerinin yanında yatkınlığı yaratan faktörlerin de beraberinde olması riski artırmaktadır.

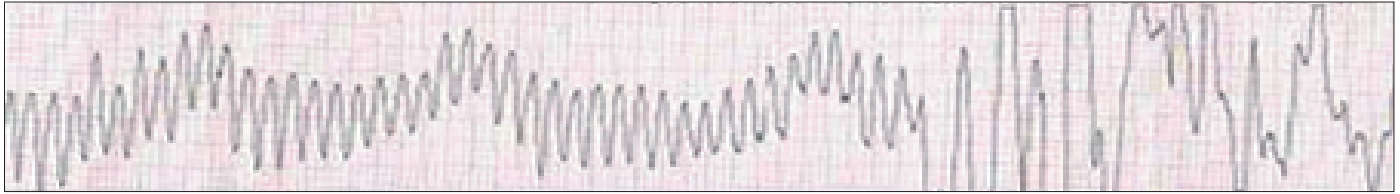
Torsades'de pointes'e yatkınlık yaratan faktörler ileri yaş,

kadın cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipoglisemi, hipotermi, hipotiroidizm, obesite, hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi, kardiyomiyopatiler, miyokardiyal iskemi, bradikardi (<50 vuru/dakika), serebrovasküler hastalık, beslenme bozuklukları (alkolizm, anoreksiya nervosa vb.), zehirlenmeler (arsenik, organofosfat, sinir gazı), konjenital UQTS'ler, pituitar yetersizlik olarak sıralandırılabilir (4).

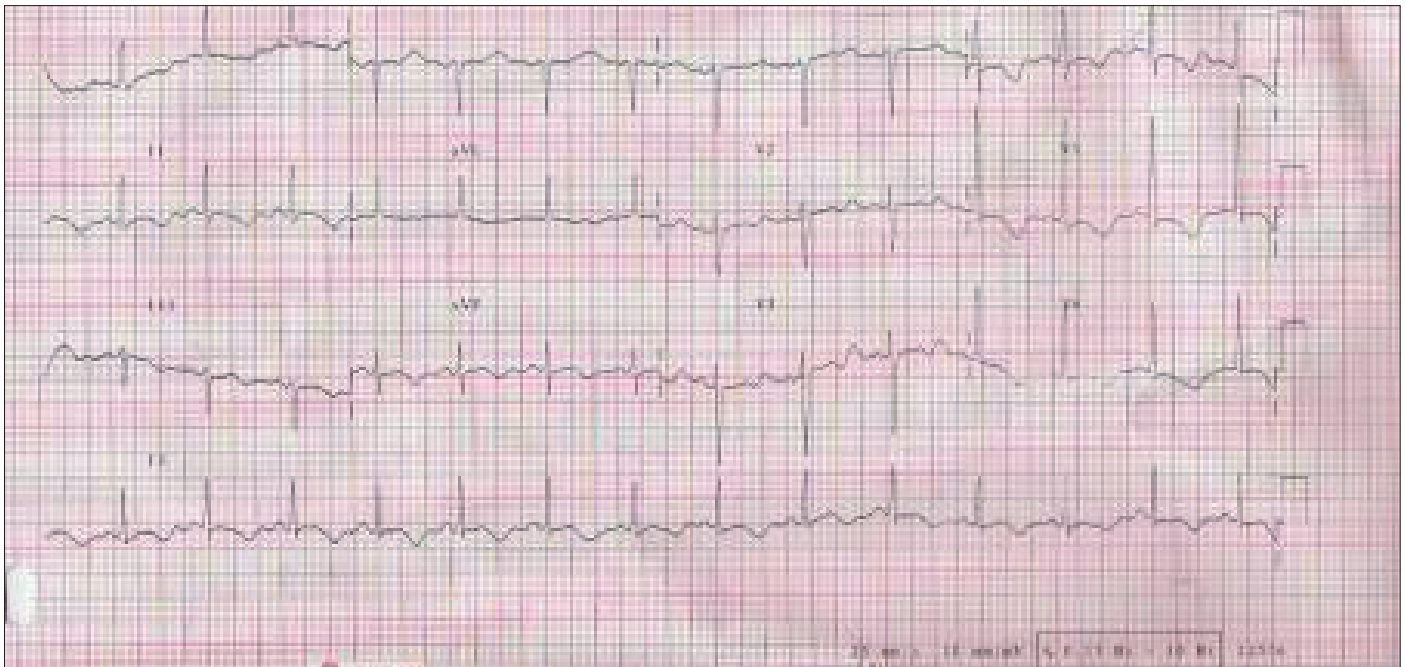
Bizim hastamızı predispozan faktörler açısından değerlendirdiğimizde öncelikle gelişinde tespit edilen hipokalemi dikkatimizi çekiyor. Aile anamnezi de bulunan hastanın takiplerinde de uzamış bir QT mesafesi izlememiz konjenital etyolojiyi düşündürmektedir. Ancak hasta daha önce herhangi bir VT atağı veya senkop tanımlamamaktaydı.

Literatürü incelediğimizde elektrolit denge bozuklukları yanı sıra birçok ilacın da QT uzamasına ve VT'ye neden olduğunu görmekteyiz (1). Bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri'nde piyasadan kaldırılan ilaçlar arasında astemizol, terfenadin, grepafloksasin, sparfloksasin, probucol vardır. Sisapridin ise dağıtımı sınırlandırılmıştır. Torsadogenik olduğu kanıtlanmış ilaçları ise şu şekilde sınıflamak mümkündür: Yüksek riskli olanlar, amiodarone, disopyramide, dofetilide, ibutilide, prokainamide, kinidin. Orta riskli olanlar, propafenone, amitriptyline, doxepin, imipramine, astemizole, terfenadin, clarithromycin, erythromycin, pentamidin, quinine, haloperidol, thioridazine, bepridil, cisapride, droperidol (2).

Literatürde roksitromisine bağlı TdP vakası az sayıda tanımlanmıştır. Daha önce tanımlanmış vakalardan biri konjenital siyanotik kalp hastalığı olan 6 yaşında bir kız çocuğu olup



Resim 1. Torsades de pointes



Resim 2. Elektriksel kardiyoversiyon sonrası elektrokardiyogram - QTc mesafesi 0.58 saniye

roksitromisin kullanımı sonrası QT mesafesi 0.55 saniyeye kadar uzamış, ilacın kesilmesi sonrası da normale dönmüştür (3). Bizim vakamızda ise QTc mesafesi gelişinde 0.58 sn olup ilgili ilaç kesildikten sonra QTc mesafesi 0.48 sn kadar gerilemiştir, zaman zaman ise 0.52 sn'ye kadar uzamıştır. Aile anamnezi de bulunan hastada VT'nin, konjenital UQTS zemininde roksitromisin ve yatışı sırasında izlenen hipokaleminin etkisi ile tetiklendiğini düşünüyoruz.

Tedavide beta-blokerler ilk seçimdir. Beta-bloker tedavisine yanıt alınmayan hastalarda sol kardiyak sempatik denervasyon yapılır. Tedaviye rağmen dirençli olgularda pacing veya takılabilen kardiyoverter defibrilatör (ICD) tedavisi uygulanır. Konjenital UQTS'nun sodyum kanalının içeri doğru inaktivasyonunda hata olan tipinde meksiletin gibi Na kanallarını bloke eden ilaçlar kullanılabilir. Edinsel UQTS'nun tedavisi; alta yatan neden ya da nedenlerin düzeltilmesine, elektrolit ya da metabolik bozuklukların giderilmesine ve iyatrojenik faktörlerin saptanıp düzeltilmesi ya da ortadan kaldırılmasına dayanır. Elektriksel şok ya da intravenöz magnezyum ile polimorfik VT durdurulsa bile suçlu ajan var olduğu sürece aritmiler tekrarlar. Polimorfik VT sırasında QT aralığını kısaltmak için isoproterenol, "overdrive" atriyal ya da ventriküler "pacing" etkili olabilir. Kalp hastalığı olan hastalarda isoproterenol kullanırken dikkatli olunmalıdır (7).

Önlem açısından propafenon gibi QT mesafesini uzatan bir ilaç başlanıldığında hastaya QT mesafesini uzatan ilaçların bir listesini vermek ve başka hastalıklarla ilgili hekimlere gittiğin-

de bu listeyi hekime göstermesini tavsiye etmek önemlidir. Torsadogenik olarak bilinen ve özel endikasyonla kullanılan bazı antiaritmik ilaçların yanı sıra, vakamızda olduğu gibi denetimsizlik nedeniyle reçetesiz kullanılan ilaçların da ciddi, hatta ölümcül yan etkilere yol açabilmesi açısından bu vakayı sunmaya değer bulduk.

## Kaynaklar

1. Gök H. Klinik Kardiyoloji. 2. baskı. Konya: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.
2. Crouch MA, Limon L, Cassano AT. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. Pharmacotherapy 2003; 21: 881-908.
3. Promphan W, Khongphatthanayothin A, Horchaisprasit K, Benjacholamas V. Roxithromycin induced torsade de pointes in a patient with complex congenital heart disease and complete atrioventricular block. Pacing Clin Electrophysiol 2003; 26: 1424-6.
4. Haffner S, Lapp H, Thurmann PA. Adverse drug reactions-case report. Dtsch Med Wochenschr 2002; 127: 1021.
5. Volberg WA, Koci BJ, Su W, Lin J, Zhou J. Blockade of human cardiac potassium channel human ether-a-go-go-related gene (HERG) by macrolide antibiotics. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 320-7.
6. Woywodt A, Grommas U, Buth W, Rafflenbeul W. QT prolongation due to roxithromycin. Postgrad Med J 2000; 76: 651-3.
7. Akar N, Aydoğdu S, Diker E. Ventriküler aritmilere genel yaklaşım. Anadolu Kardiyol Derg 2004; 3: 246-52.



Doğu Karadeniz. İspir Rize Arası, Ovit Geçidi 1974.

Prof.Dr. Bilgin Timuralp