

Helikobakter pylori eradikasyonu sırasında klaritromisine bağlı gelişen uzun QT sendromu

Clarithromycin induced long QT syndrome during helicobacter pylori

Cem ŞAHAN¹, Emre AKSAKAL², Mustafa YAZICI²

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,¹ Kardiyoloji Anabilim Dalı²

Uzun QT sendromu farklı nedenlere bağlı olarak gelişir. Torsade de pointes ile birlikte veya onuz uzun QT intervaline neden olan non-antiaritmik ilaçların sayısı devamlı artmaktadır. Klaritromisin makrolid grubu bir antibiyotiktir. Helikobakter pylori (HP) eradikasyonunda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu makalede HP eradikasyonu sırasında verilen klaritromisine bağlı gelişen uzun QT sendromu olgusu sunuldu.

Anahtar Kelimeler: Helikobakter pylori, klaritromisin, uzun QT

Long QT syndrome develops for a number of reasons. The number of non-antiarrhythmic drugs reported to induce QT interval prolongation with or without torsade de pointes continues to increase. Clarithromycin is a macrolide antibiotic being increasingly used for Helicobacter pylori eradication. In this article, we describe a patient who developed long QT prolongation syndrome after receiving clarithromycin for Helicobacter pylori eradication.

Key words: Helicobacter pylori, clarithromycin, long QT

Edinsel uzun QT sendromunun en sık nedeni anti-aritmik ilaçlardır. Fenotiazinler, bazı antibiyotikler, kokain, terfenadin, sisaprid ve diğer anti-histaminikler bu listeye dahil edilebilir (1). Klaritromisin eritromisine benzer etki spektrumuna sahip makrolid grubu bir antibiyotiktir. Eritromisine bağlı QT uzaması ve torsade de pointes vakaları sık bildirilmekle birlikte, klaritromisine bağlı uzun QT sendromu (UQTS) çok nadirdir. Bu olgu sunumunda helicobakter pylori eradikasyonu sırasında kullanılan klaritromisine bağlı gelişen UQTS olgusu tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

37 yaşında epigastrik bölgede ağrı şikayeti ve lansoprazol kullanım hikayesi ile başvuran hastada yapılan üst endoskopide *H.pylori* pozitif duodenal ülser saptandı. Lansoprazol, klaritromisin ve amoksisilini içeren 3'lü tedavi verildi. Endoskopi öncesi çekilen EKG'sinde sinüs ritmi, kalp hızı 84/dakika, normal aks, normal QRS aralığı ve QT intervali 360 ms ve QTc 430 ms olarak saptandı. Tedavinin 11. gününde iki kez presenkop atağı tarifi ile başvurdu. Yapılan EKG incelemesinde QT aralığı 580ms ve QTc 720 ms olarak

ölçüldü. UQTS'na neden olacak yapısal, elektrolit ve metabolik bozukluk yoktu. Neden olarak klaritromisin düşünülerek kesildi. Magnezyum desteği verildi. 4. Günde QT aralığı normal sınırlara döndü.

Tablo 1. Uzun QT sendromu tanı kriterleri

<i>EKG Bulguları</i>		
A.	QTc	
	≥480 msn	3 puan
	460-470 msn	2 puan
B.	450 msn (erkeklerde)	1 puan
	Torsades pointes	2 puan
C.	T dalga alternansı	1 puan
D.	3 derivasyonda çentikli T dalgası	1 puan
E.	Yaşa göre düşük kalp hızı	0,5 puan
<i>Klinik Hikaye</i>		
A.	Senkop	
	Stress ile	2 puan
B.	Stress olmadan	1 puan
	Konjenital sağırlık	0.5 puan
<i>Aile Hikayesi</i>		
A.	UQTS olan aile fertleri	1 puan
B.	39 yaşın altında ani ölüm hikayesi	0.5 puan

TARTIŞMA

UQTS kalp kası hücresi aksiyon potansiyelinin repolarizasyon fazını etkileyen iyon kanallarının konjenital ya da edinsel bozukluğudur. Genel olarak karakteristik bulguları EKG'de QTc aralığının 440 ms'den daha uzun olması ve T dalgası değişiklikleri ve egzersizle indüklenen torsade de pointes tipi ventriküler taşikardilerdir. Schwartz ve arkadaşlarının geliştirdiği UQTS tanı kriterleri ile tanı konulur (Tablo 1) (3,4).

Bu tanı kriterlerine göre 4 puan ve üzeri kesin UQTS ve 1 puan ve altı düşük olasılıklı UQTS'dur. Hastamızın bu tanı kriterlerine göre puanı 5'tir. Aile fertlerine yapılan EKG incelemesinde uzun QT aralığına rastlanmamış ve ani ölüm anamnezi alınmamıştır. Hastamızın odiyometrik incelemesinde herhangi bir işitme kaybı yoktu. Bu bulgular bizi konjenital UQTS'dan uzaklaştırmıştır.

Konjenital UQTS 12 derivasyonlu EKG kayıtlarında uzun QT aralığı ve/veya belirgin u dalgaları varlığı ile karakterizedir. Otozomal dominant geçişli Romano-Ward sendromu ve seyrek görülen otozomal ressesif geçişli Large-Nielsen sendromu şeklinde iki alt formu mevcuttur (5-7). Bunlardan 4'ü potasyum iyon kanallarını, biri sodyum kanallarını kodlar. Bu genlerde 180 civarında mutasyon bildirilmiştir (8-12).

Edinsel UQTS'nun en sık nedeni anti-aritmik ilaçlardır. Sınıf Ia ajanlar ve sınıf III ajanlar en çok suçlanan ajanlardır. Kinidin edinsel UQTS'na neden olan ilaçtır. Bradikardi, hipokalemi ve hipomagnezemi bu riski artırır (13,14). Sıklıkla dozdan bağımsızdır. İdiosenkreatik olarak gelişir. Bireysel bir duyarlılık sözkonusudur. Ancak genetik bir geçiş gösterilememiştir. Sotalol daha çok doza bağımlı olarak UQTS'na yol açar.

Son yıllarda anti-aritmik ilaçlar dışında bir çok ilacın UQTS ve torsade de pointese neden olduğu rapor edilmektedir (Tablo 2) (1).

Bunlar arasında fenotiyazinler, bazı antibiyotikler, pentamidin, kokain ve terfenadin sayılabilir (15).

Bu anti-aritmik olmayan ilaçların QT aralığını uzatma mekanizmaları nedir?

Miyokard hücrelerinin normal repolarizasyon

Tablo 2. Uzun QT sendromuna neden olan ilaçlar

1. Anti-aritmikler
2. Psikiyatrik ilaçlar (Amitriptilin, klomipramin, doxepin, haloperidol, imipramin, lityum, pimozid, zimeldin)
3. Antimikrobiyal ilaçlar (Amantadin, klorokin, eritromisin, ketakenazol, Pentamidin, kinin, sipiramisin, siprofloksasin)
4. Antihistaminikler (Astemizol, difenhidramin, ebastine, hidroksizin, terfenadin)
5. Çeşitli ilaçlar (Budipin, sisaprid, probukol, vasopressin)

olayı tamamıyla senkronize değildir. Bazı hücreler daha erken bazı hücreler daha geç repolarize olur. Bu heterojenite artarsa QT intervali uzar. Geç polarize olan hücreler refrakter iken, erken repolarize olan tamamıyla tamamen eksitabildirler. Hücresel aksiyon potansiyel fazları ve beraberinde ventrikül miyositinde izlenen majör akımlar 5 fazda incelenir. Faz I hızlı sodyum giriş fazıdır. Faz II plato fazıdır ve L-tipi kanalları aracılığıyla yavaş kalsiyum giriş akımı ile oluşur. Repolarizasyon fazı ise K çıkış akımı ile oluşmaktadır. Çeşitli ilaçların bu kanallarda aktivasyonu veya inhibisyonu sağlamak yolu ile aksiyon potansiyelleri üzerine etkisi olabilir.

Klritromisine bağlı UQTS ve Torsades de pointes vakaları literatürde bildirilmiştir (2). Lee ve arkadaşları 2 olgu bildirmişlerdir (2). Birinci vakaları 40 yaşında intravenöz ilaç bağımlısı bronşektazili ve fulminan bronkopnömoni bir hastaydı. Bu olguda başlangıç QT intervali 380msn ve QTc değeri 430msn'di. Tedaviden bir hafta sonra torsades de pointes gelişmiş ve ventriküler defibrilasyon yapılmıştı. QT intervali 600msn ve QTc değeri 670msn olarak ölçülmüş. Ventriküler aritmiler overdrive ventriküler pacing ile kontrol edilebilmiştir. İkinci vakaları ise 25 yaşında Goodpasture Sendromlu, hemodiyalize giren ve bronkopnömoni gelişen bir hastaydı. Başlangıç QT intervali 300 msn ve QTc değeri 420msn idi. Tedavinin 7. günü hipotansiyon ve konvüzyon ile başvurmuş, torsades de pointes saptanmıştır. QT intervali 600 msn ve QTc değeri 775msn olarak ölçülmüştür (2).

Klaritromisin gastroenteroloji pratiğinde H.pylori eradikasyonundaki yeri nedeniyle çok kullanılmaktadır. Bu nedenle bu yan etkisi açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Haverkamp W, Breithardt G, Camm M, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs. Clinical and regulatory implications. *Eur Heart J* 2000;1:1-14.
2. Lee KL, Jim MH, Tang SC, et al. QT prolongation and torsades de pointes associated with clarithromycin. *Am J Med* 1998;104:395-396.
3. Schwartz PJ. Idiopathic long QT syndrome: progress and questions. *Am Heart J* 1985;111:399-411.
4. Schwartz PJ, Moss AJ, Vincet GM. Diagnostic criteria for the long QT syndrome: an update. *Circulation*. 1993;88:782-784.
5. Ward OC. A new familial cardiac syndrome in children. *J Irish Med Assoc* 1964;54:103-106.
6. Romano C. Congenital cardiac arrhythmia. *Lancet* 1965;1:658-659
7. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am Heart J* 1957;54:59-78.
8. Vincet GM. Long QT syndrome. *Cardiology Clinics* 2000;18:309-325.
9. Viskin S. Long QT syndrome and torsade de pointes. *Lancet* 1999;353:1625-1633.
10. El-Sherif N, Turitto G. The long QT syndrome and torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1999;22:91-110.
11. Splawski I, Shen J, Timothy KW, et al. Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes. KVLQT1, HERG, SCN5A and KCNE2. *Circulation* 2000;102:1178-1185.
12. Camm AJ; Janse MJ, Roden DM, et al. Congenital and acquired long QT syndrome. *Eur Heart J* 2000;21:1232-1237.
13. Krikler DM, Curry PVL: Torsades de pointes, an atypical ventricular tachycardia. *Br Heart J* 1976;38:117-120.
14. Smith WM, Gallagher JJ: 'Les torsades de pointes "An unusual ventricular arrhythmia. *Ann Intern Med* 1980;93:578-584.
15. Monohn BP, Ferguson, Lilleavy ES. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use *JAMA*: 1990;264: 2788-2790.