

Siprofloksasin Kullanımı İle Oluşan Edinsel Uzun QT Sendromu

Acquired Long QT Syndrome Related with Ciprofloxacin Usage

Celal KİLİT¹, Gülay ÖZKEÇECİ¹, Gökhan AKBULUT², Ersel ONRAT¹

¹ Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

² Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Afyonkarahisar

ÖZET: Hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere sebep olabilen uzun QT sendromu doğumsal veya edinsel nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan histamin 1 (H-1) reseptör antagonistleri ve florokinolon grubu antibiyotikler de edinsel uzun QT sendromuna neden olabilen ilaç gruplarıdır. Florokinolon grubu antibiyotikler doz bağımlı olarak gecikmiş düzenleyici potasyum akımının hızlı bileşenini bloke ederler ve bu etkileri ile QT mesafesinde uzamaya ve torsades de pointes'e (TdP) neden olabilirler. Bu grup antibiyotiklerden olan siprofloksasinin de nadir de olsa QT mesafesini uzatabildiği ve TdP'ye neden olduğu bilinmektedir ve bu etkisi diğer kinolonlarla kıyaslandığında daha nadir gözlenmektedir. Bizim olgumuzda da hem H-1 reseptör antagonisti olan hidroksizin hem de florokinolon grubu bir antibiyotik olan siprofloksasin kullanılmaktayken edinsel uzun QT sendromu oluşmuştur.

Anahtar Kelimeler: Uzun QT sendromu, siprofloksasin, hidroksizin.

ABSTRACT: The long QT syndrome which can cause life threaten ventricular arrhythmias should be constituted due to congenital and acquired reasons. The histamine-1 (H-1) receptor antagonists and fluoroquinolone group antibiotics which are using frequently today are the members of drug groups that can cause acquired long QT syndrome. Fluoroquinolone group antibiotics blockade the fast component of delayed regulator potassium flow depend on dose and by this effect they can lengthen QT interval and can cause torsades de pointes (TdP). Ciprofloxacin, a member of this antibiotic group should lengthen QT interval and cause TdP rarely and this effects of ciprofloxacin are less common comparing with other quinolones. Acquired long QT syndrome appeared in our case while she was taking both hydroxyzine which is an H-1 receptor antagonist and ciprofloxacin which is a fluoroquinolone group antibiotic.

Key Words: Long QT syndrome, ciprofloxacin, hydroxyzine.

GİRİŞ

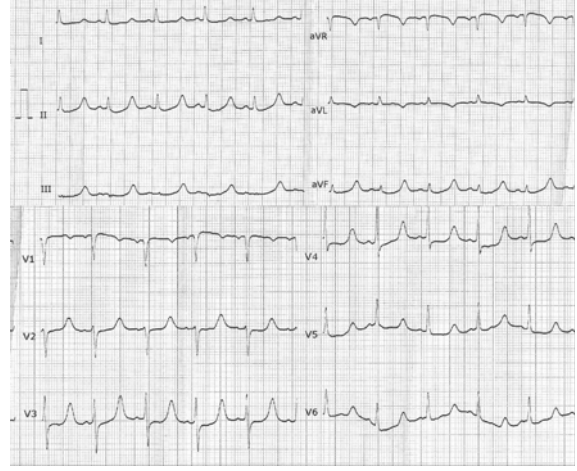
Hayatı tehdit eden ventriküler aritmilere sebep olabilen uzun QT sendromu doğumsal veya edinsel nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Edinsel uzun QT sendromu nedenleri arasında öncelikle elektrolit bozuklukları ve ilaçlar gelmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan histamin 1 (H-1) reseptör antagonistleri ve florokinolon grubu antibiyotikler de edinsel uzun QT sendromuna neden olabilen ilaç gruplarıdır. (1) Her iki grup ilaç da günümüzde hekimler tarafından ayaktan olan tedavilerde sık olarak

reçetlenmektedir. Bizim olgumuzda da hem H-1 reseptör antagonisti olan hidroksizin hem de florokinolon grubu bir antibiyotik olan siprofloksasin kullanılmaktayken edinsel uzun QT oluşmuştur. Uzun QT sendromu oluşturma potansiyeli diğer florokinolonlara göre çok daha düşük olan siprofloksasin ile birlikte sedatif etkisi olmayan antihistaminiklerden farklı olarak QT uzamasına neden olmadığı kabul edilen hidroksizinin birlikte kullanımını sonucu QT mesafesinde uzama olması üzerine biz bu vakayı bildirmeyi uygun bulduk.

OLGU

Yetmiş üç yaşında bayan hasta ani başlayan hematemez şikayeti ile hastanemiz acil servisine başvurdu. Hastadan alınan öyküden, beş yıldır hipertansiyon ve Tip 2 Diabetes Mellitus tanıları ile izlendiği ve bu hastalıkları için indapamid, doksazosin ve gliklazid kullanmakta olduğu öğrenildi. Ayrıca

hastanın uykusuzluk şikayeti nedeniyle sedatize edici yan etkisinden faydalanmak amacıyla hidroksizin hidroklorür kullandığı ve üç gün önce idrar yaparken yanma şikayeti ile başvurduğu bir doktor tarafından kendisine üriner enfeksiyon öntanısı ile siprofloksasin tedavisi başlanıldığı öğrenildi. Hastanın acil serviste yapılan fizik muayenesinde tansiyon 140/70 mmHg, nabız 97/dk, solunum sayısı 32/dk ve ateş 37⁰C olarak ölçüldü. Solunum sistemi muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Kardiyovasküler sistem muayenesinde kalp sesleri normal ve ritmikti. Ek ses ve üfürüm saptanmadı. Batın muayenesinde karın hafif distandü olarak izlendi, barsak sesleri normoaktifdi. Organomegali ve kitle saptanmadı. Biyokimyasal tetkiklerinde kan şekeri 122 mg/dl, üre 228 mg/dl, BUN 106,4 mg/dl, kreatinin 2,5 mg/dl, albümine göre düzeltilmiş kalsiyum değeri 8,3 mg/dl, sodyum 135 mEq/l, potasyum 4,15 mEq/l olarak ölçüldü. Tam kan sayımında lökositoz, trombositoz ve derin normokrom normositer anemi saptandı (hemogloblin: 4,7 g/dL). Hastanın acil serviste çekilen EKG'sinde ritim sinüs idi. Sol ventrikül hipertrofisi bulgularının mevcut olduğu EKG'de QTc (düzeltilmiş QT) mesafesi 585 milisaniye olarak ölçüldü. Şekil 1'de hastanın başvuru esnasında çekilmiş EKG'si görülmektedir. (Şekil 1) Hastanın dosyasında mevcut bulunan ve acil servise başvurusundan yaklaşık bir ay öncesinde, hidroksizin ve siprofloksasin kullanmadığı dönemde çekilmiş olan EKG'sinde QTc mesafesinin normal sınırlarda (400 msn) olması üzerine uzun QT sendromunun, edinsel olarak geliştiği kabul edildi. Serum elektrolit seviyelerinin normal sınırlarda olması ve bradikardi olmaması nedeniyle QT uzaması, kullanmakta olduğu hidroksizine ve siprofloksasine bağlandı. Hasta aktif üst gastrointestinal sistem kanaması tanısı ile Genel Cerrahi Anabilim Dalı yoğun bakımına yatırıldı. Hastanın yatışını takip eden birinci gündeki EKG takiplerinde QTc süresinin 460 milisaniyeye kadar geriledi görüldü. Genel durumu cerrahi girişim için olanak tanımayacak ölçüde kötüleşen hastaya medikal tedavi kararı alındı. Sürekli kan transfüzyonlarına ve volüm açığına yönelik sıvı destek tedavisine rağmen devam eden üst gastrointestinal sistem kanamasına bağlı hipovolemik şok gelişen hasta yatışının 2. günü kaybedildi.



Şekil 1. Hastanın başvuru esnasında çekilen EKG'si.

TARTIŞMA

Uzun QT sendromları EKG'de uzamış QT mesafesi ile karakterize olan kardiyak repolarizasyon bozukluklarıdır. Bu repolarizasyon bozuklukları torsades de pointes (TdP) olarak bilinen hızlı, polimorfik ventriküler taşikardi oluşumuna bağlı senkopa ya da ani kardiyak ölüme yol açabilmektedir. Uzun QT sendromları doğumsal ve edinsel olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Doğumsal uzun QT sendromları QT mesafelerinde değişik derecelerde uzamalarının mevcut olduğu, sıklıkla T-U dalga anomalliklerinin eşlik ettiği, nadir görülen bir rahatsızlıktır. Birçok hastada QT uzamasının temelini sodyum ve potasyum kanal genlerindeki mutasyonlar oluşturur. (2) Uzun QT sendromunun edinsel tipi doğumsal tipinden daha sıktır, kadınlarda daha sık görülür ve tipik olarak QT mesafesini uzatan ilaçlarla (örneğin antiaritmikler) tedavinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkar. (3) Edinsel uzun QT sendromunun moleküler temeli günümüzde bilinmemektedir. Bir hipoteze göre, iyon kanalları ya da diğer genlerdeki subklinik mutasyonlar uygun ortamlarda hastayı aşırı QT uzamasına yatkın hale getirebilir. (4) Bu sendromda hasta ilaç almadığı durumlarda (ya da çoğunlukla) normal kardiyak repolarizasyon gösterir. Bununla beraber QT uzatıcı ilaçlar, elektrolit bozuklukları ya da bradikardi gibi bazı tetikleyici faktörlere maruz kalındığında, QT mesafesinde belirgin bir uzama ortaya çıkmaktadır. QT mesafesini arttıran ilaçların tümü aynı riski taşımaz. Ayrıca edinsel uzun QT sendromunun bazı sık kullanılan non-kardiyak ilaçlarla da oluşabileceği akıld tutulmalıdır. Bunlara örnek olarak, sedasyon yapmayan antihistaminikler (H1 reseptör antagonistleri)

(terfenadin, astemizol), trisiklik antidepresanlar (amitriptilin), gastrointestinal motilite düzenleyiciler (sisaprid), fenotiazinler (klorpromazin, tioridazin), bazı antibiyotikler (trimetoprim-sulfametaksazol, makrolidler, pentamidin, florokinolonlar) ve antifungal ilaçlar (ketokonazol, flukonazol, itrakonazol) gösterilebilir. (5) Bazı durumlarda edinsel uzun QT sendromu, ilaç etkileşimlerinin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir, örneğin terfenadin ve sisaprid metabolizmasının eritromisin ve ketokonazol tarafından sitokrom P450 enzimi (CYP3A4) aracılığıyla inhibisyonu ve bu ilaçların vücutta birikmeleri QT mesafesinde uzamaya neden olabilir. Edinsel uzun QT sendromunun tedavisinde olaya neden olan ilacın ya da durumun saptanması ve ortadan kaldırılması önemlidir.

Florokinolon grubu antibiyotikler doz bağımlı olarak gecikmiş düzenleyici potasyum akımının hızlı bileşenini bloke ederler ve bu etkileri ile QT mesafesinde uzamaya ve TdP'ye neden olabilirler. (6) Bu grup antibiyotiklerden olan siprofloksasinin de nadir de olsa QT'yi uzatabildiği ve TdP'ye neden olduğu bilinmektedir ve bu etkisi diğer kinolonlarla kıyaslandığında daha nadir gözlenmektedir (siprofloksasin için 10 milyon reçetede 0.3 TdP vakası). (1,7)

Antihistaminik ilaçlardan QT mesafesinde uzama etkisi en belirgin olarak yeni ikinci jenerasyon nonsedatif antihistaminiklerde (örn. terfenadin, astemizol) gösterilmiştir. (2) Özellikle bu etki, ilaçların vücuttan eliminasyonun, karaciğer hastalığı ya da beraberinde sitokrom P450 enzim sistemini bloke eden ilaçların kullanımı nedeniyle azaldığı durumlarda daha belirgin olarak ortaya çıkmaktadır. (2) Hidroksizinin hayvan deneylerinde QT mesafesinde uzama yapıcı etkisi gösterilmiş olmasına rağmen insanlarda bu etki gösterilememiştir. (8)

Bizim hastamızda mevcut bulunan kronik böbrek yetersizliği, kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmadan verilen siprofloksasinin vücutta birikimine yol açarak QT mesafesinde uzamaya neden olmuştur. Ayrıca hastanın beraberinde hidroksizin kullanıyor olması siprofloksasinin QT

mesafesini arttırıcı etkisini güçlendirmiş olabilir. Hastanın ölüm nedeni uzun QT sendromu ile ilişkili olmasa da uzun QT sendromu böyle bir hastada mortalite ve morbiditeyi arttıran etkidir. Bu nedenle hastalara QT mesafesini uzatan ilaçlar başlanırken çok iyi tıbbi öykü alınmalı (senkop öyküsü, diüretik kullanımı, eşlik eden hastalıklar, ilaç öyküsü), kardiyak aritmi açısından risk altındaki hastalar belirlenmeli ve QT mesafesini uzatabilecek ilaçların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer bu ilaçların birlikte kullanımı zorunlu ise hastalar QT mesafesi ölçümü için düzenli olarak EKG ile takip edilmelidirler.

KAYNAKLAR

1. Frothingham R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. *Pharmacotherapy*, 2001; 21: 1468-1472.
2. Wang Q, Chen Q, Towbin JA. Genetics, molecular mechanisms and management of long QT syndrome. *Ann Med*, 1998; 30: 58-65.
3. Roden DM. Taking the 'idio' out of 'idiosyncratic'. Predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1998; 21: 1029-1034.
4. Donger C, Denjoy I, Berthet M, et al. KVLQT1 C-terminal missense mutation causes a forme fruste long QT syndrome. *Circulation*, 1997; 96: 2778-2781.
5. Owens RC Jr. QT prolongation with antimicrobial agents: understanding the significance. *Drugs*, 2004; 64: 1091-1124.
6. Katritsis D, Camm AJ. Quinolones: cardioprotective or cardiotoxic. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2003; 26: 2317-2320.
7. Daya SK, Gowda RM, Khan IA. Ciprofloxacin- and hypocalcemia-induced torsade de pointes triggered by hemodialysis. *Am J Ther*, 2004; 11: 77-79.
8. Wang WX, Ebert SN, Liu XK, et al. "Conventional" antihistamines slow cardiac repolarization in isolated perfused (Langendorff) feline hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998; 32: 123-128.

