

Ranitidin kullanımına bağlı bradikardi gelişimi: Olgu sunumu

A case of ranitidine-induced bradycardia

Dr. Mehmet Uzun,¹ Dr. Ufuk Dizer,¹ Dr. Mehmet Yokuşoğlu,² Dr. Mehmet Cem Başel¹

¹Girne Asker Hastanesi, Girne; ²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Selektif bir H₂-reseptör antagonisti olan ranitidin seyrek de olsa bradikardiye neden olabilir. Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, yüksek ateş, bulantı, kusma, baş ve eklem ağrıları yakınmalarıyla başvurdu. Fizik muayenede hastanın genel durumu iyi, bilinci açık idi; ateş 38.4 °C, nabız 84/dk, tansiyonu 100/60 mmHg ölçüldü. Öyküsünde vazovagal senkop olduğu öğrenildi. Enfeksiyon ve ateşe yönelik tedavisi düzenlenen hastada üçüncü günde karın ağrısı gelişmesi üzerine dördüncü günde intravenöz ranitidine başlandı ve karın ağrısı düzeldi. Aynı gün, kalp hızı 30/dk ölçüldü. Ateşi 36.4 °C, tansiyonu 110/70 mmHg idi. Yoğun bakımda EKG monitörizasyonuna alınan hastada kalp hızı 34/dk, ritim sinusal bulundu. Monitörizasyon sırasında hastanın kalp hızının 28-35/dk arasında değiştiği izlendi. Hastanın ateşi ikinci günden itibaren normal seyretti. Ranitidin kesilmesi ile kalp hızı dokuzuncu gün normale döndü.

Anahtar sözcükler: Bradikardi/kimyasal yolla oluşan; histamin H₂ antagonistleri/yan etki; ranitidin/yan etki.

Ranitidine, a selective histamine-2 antagonist, may seldom cause bradycardia. A 28-year-old male patient was admitted with high fever, nausea, vomiting, headache, and joint tenderness. He was conscious and in good general status. His temperature was 38.4 °C, pulse rate was 84/min, and blood pressure was 100/60 mmHg. He had a history of vasovagal syncope. Treatment was instituted for infection and fever. His temperature became normal on the second day. On the third day, the patient complained of stomach ache. Intravenous ranitidine was administered on the fourth day, after which heart rate decreased to 30/min. His temperature was 36.4 °C and blood pressure was 110/70 mmHg. Electrocardiographic (ECG) monitoring was instituted in the intensive care unit, at which time he was in sinus rhythm with a heart rate of 34/min. During ECG monitoring heart rate ranged from 28/min to 35/min. Upon discontinuation of ranitidine, heart rate returned to normal on the ninth day.

Key words: Bradycardia/chemically induced; histamine H₂ antagonists/adverse effects; ranitidine/adverse effects.

Nadir olmasına rağmen, histamin-2 (H₂) reseptör antagonistlerinin kullanımı bradikardi gelişimine neden olmaktadır. Bunlar arasında, en sık kullanılan ilaçlardan biri ranitidindir.

Bu yazıda ranitidin kullanımına bağlı olarak bradikardi gelişen bir olgu sunuldu. Olguyu ilginç kılan nokta, ranitidin kullanımı yanı sıra bradikardi gelişimiyle ilgili olabilecek enfeksiyon olması ve senkop öyküsünün bulunmasıdır.

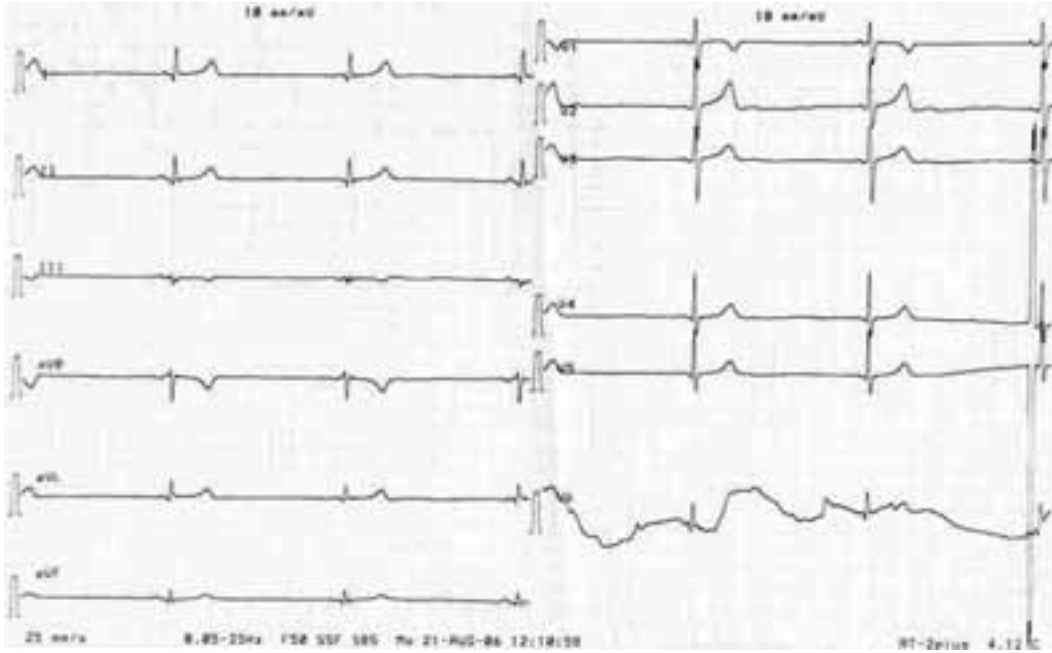
OLGU SUNUMU

Yirmi sekiz yaşında erkek hasta, yüksek ateş, bulantı, kusma, baş ve eklem ağrıları yakınmalarıyla

hastanemiz acil servisine başvurdu. Fizik muayenesinde hastanın genel durumu iyi, bilinci açık idi; ateş 38.4 °C, nabız 84/dk, düzenli, tansiyonu 100/60 mmHg bulundu. Diğer sistem bulguları normal idi. Hasta tatarcık humması tanısıyla Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne yatırıldı. Kan tetkiklerinde beyaz küre 3800/mm³, hemoglobin 12.5 gr/dl, hematokrit %36.7 olarak belirlendi. Hastanın ateş yüksekliği nedeniyle kaybettiği sıvının giderilmesi için 2000 ml serum fizyolojik ve 2000 ml %5 dekstroz 24 saatte gidecek şekilde istem yapıldı. Ateş düşürücü olarak günde dört kez parasetamol 500 mg verilmeye başlandı. Yatışın üçüncü gününde karın ağrısı gelişen

Geliş tarihi: 20.09.2006 Kabul tarihi: 01.12.2006

Yazışma adresi: Dr. Mehmet Uzun, Girne Asker Hastanesi, Yalı Loj. 33900 Girne, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.
Tel: 0312 - 325 89 74 Faks: 0312 - 304 42 50 e-posta: muzun1@yahoo.com



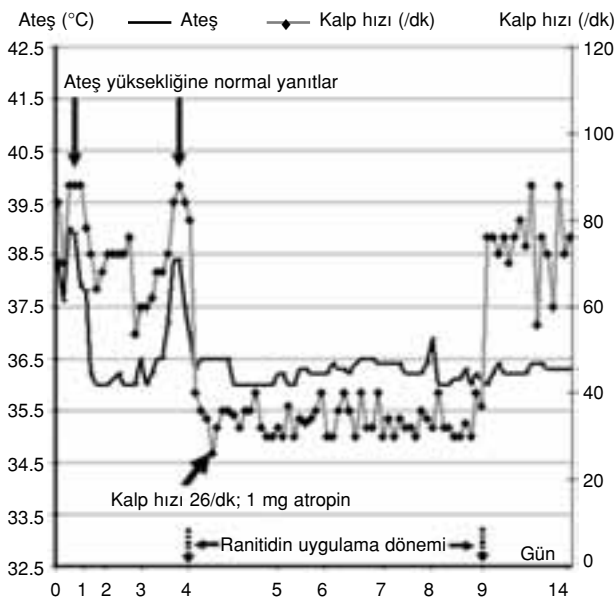
Şekil 1. Hastanın kardiyolojik değerlendirme sırasında çekilen elektrokardiyogramı.

hastaya dördüncü günde ranitidine başlandı ve karın ağrısı düzeldi. Aynı gün, hastanın rutin muayenesi sırasında kalp hızının 30/dk olduğu belirlendi. İstirahatte ve eforla herhangi bir yakınması olmayan hastanın ateşi 36.4 °C, tansiyonu 110/70 mmHg, nabızı düzenli bulundu. Diğer sistem bulguları normal idi. Hastada hipovolemi bulgusu saptanmadı. Kardiyolojik değerlendirme sonrasında, hastanın asemptomatik kaldığı sürece müdahale edilmemesi, ritim takibi açısından yoğun bakımda EKG monitörizasyonuna alın-

ması kararlaştırıldı. Derinleştirilen öyküsünde hastada vazovagal senkop bulunduğu, bu tanının senkop özelliklerine (sıcak havalarda uzun süre ayakta durma sırasında olması, bilincin kısa süreli kaybı, bayılma anında kasılma olmaması) dayandırıldığı ve halen bu nedenle herhangi bir ilaç almadığı öğrenildi. Elektrokardiyografide kalp hızı 34/dk, ritim sinusal bulundu (Şekil 1). Monitörizasyon sırasında hastanın kalp hızının 28-35/dk arasında değiştiği, hareketle 40/dk'ya kadar yükseldiği izlendi. Hasta, 24 saatlik takip sonrasında yoğun bakım monitörizasyonundan çıkarılarak normal takip odasına alındı. Hastanın ateşi ikinci günden itibaren normal seyretti. Ranitidinin kesilmesi ile kalp hızı dokuzuncu gün normale dönen hasta 14. günde iyileşme ile taburcu edildi. Hastanın yatışı sırasında ölçülen ateş ve kalp hızları Şekil 2'de gösterildi.

TARTIŞMA

Hastamızda bradikardiyi açıklayacak üç temel etmen vardı: İnfeksiyon, ranitidin kullanımı ve vazovagal senkop öyküsü. Ateşli infeksiyonlar sırasında görece bradikardi gelişmesi sık görülür. Normalde ateş ile kalp hızı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Etkenin invazyonu ya da salgıladığı eksojen toksinler, kalp hızının her bir °C için 10-18/dk artmasına neden olur.^[1] Vücut sıcaklığında belirli bir yükseklik olmasına karşın kalp hızının artmaması "görece bradikardi" olarak bilinir ve özellikle salmonelloz gibi Gram-negatif hücre içi mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonlarda sıktır. Vi-



Şekil 2. Hastanın yatışı süresince ateş ve nabız takibi.

ral infeksiyonlar içinde özellikle Deng humması, sarı humma ve viral hemorajik ateşte görece bradikardi bildirilmiştir.^[2,3] Bu duruma neden olan toksin ya da başka bir aracı bilinmemektedir. Tatarcık humması ile birlikte bradikardi gelişimi bildirilmiştir. Olgumuzda saptadığımız bradikardi yukarıda belirtilen “görece” özellik taşımamaktadır. Hastanın yatışında gözlenen ateş yükseklikleri, Şekil 2’den de izleneceği gibi kalp hızında artışa neden olmaktadır; dolayısıyla ateş yüksekliğine gerekli kalp hızı artışı yanıtı bulunmaktadır. Ateş yüksekliğine virüsün ya da toksinlerinin neden olduğu dikkate alındığında; ateş yüksekliği olmadan da bradikardi olması olgumuzda bradikardinin tatarcık humması ile ilişkisini zayıflatmaktadır.

Olgumuzda bradikardiyi açıklayacak bir diğer etmen, karın ağrısı sonrası uygulanan ranitidindir. Ranitidin, H2 reseptörlerini bloke eder. Midede asit salgısının azaltılması amacıyla sık kullanılır. Histamin-2 reseptörlerinin yalnızca mide mukozasıyla sınırlı olmadığı, diğer sistemlerde de bulunduğu bildirilmiştir. Kalpte sinus düğümünde de H2 reseptörlerinin bulunduğu bilinmektedir.^[4,5] İntravenöz ranitidin uygulaması sonrasında ciddi bradikardi ve atriyoventriküler blok gelişen olgular da bildirilmiştir.^[6-8] Olgumuzda dördüncü gün sabahı intravenöz ranitidine (4x1) başlanmıştır. Bradikardinin de aynı gün başlaması ranitidin etken olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, ranitidin kesilmesi sonrasında (9. gün) bradikardinin de düzelmesi, ranitidin sürekli olarak intravenöz yolla kullanılıyor olması bu görüşü destekler niteliktedir. İntravenöz ranitidin uygulaması seyrek de olsa kardiyak arrestle sonuçlanabilmektedir. Klinik tabloya aşırı yoğunlaşma, infeksiyonların bradikardi yapabilir olması, vazovagal senkop öyküsünün de buna katkıda bulunduğu düşünülmesi ve ağırlıkla bu olasılıklar üzerinde durulması nedeniyle bradikardiye rağmen ranitidine devam edilmiştir. Bu yönden tıbbi bir eksiklik de söz konusudur.

Vazovagal senkop, ventriküler doluşun azalması ve/veya adrenerjik aktivasyonun birden artmasına bağlı olarak gelişir. Venöz göllenmenin artması sonrasında refleks olarak vagal aktivitenin artması hipotansiyon ve/veya bradikardiye neden olur. Olgumuzda da bilinen bir vazovagal senkop öyküsü vardı. Her ne kadar tilt testi gibi tanıyı güçlendirecek bir test yapılmamış olsa da, öyküsündeki senkop özellikleri bu tanıyı desteklemektedir. Öte yandan, vazovagal senkop oturur durumda nadiren bradikardi yapar, yatar pozisyonda ise hiç bildirilmemiştir. Dahası vazova-

gal senkopa bağlı gelişebilecek bradikardi geçicidir; oysa olgumuzda sekiz gün sürmüştür. Bu nedenle, olgumuzdaki bradikardinin vazovagal senkopa bağlı olduğunu düşünmedik.

Bir diğer olasılık da bu üç etmen arasındaki etki-leşimdir. Vazovagal senkop, ranitidine bağlı bradikardiye yatkınlığı artırmış olabilir. Zira, ranitidine bağlı bradikardi oldukça seyrek görülen bir yan etkidir. Bu tür bradikardilerin tümü, genel anestezi, spinal anestezi ya da gastrointestinal kanama gibi nedenlerle önyükün ileri derecede azaldığı olgularda bildirilmiştir.^[9-11] Bu gibi bireylerde H2 reseptörleri, önyük azalması sonucu gelişecek kalp hızı artışına katkıda bulunuyor olabilir. Nitekim, H2 reseptörleri kalp hızını artırıcı etki göstermektedirler.^[4] Vazovagal senkopta da önyük ani olarak azalmakta, barorefleks aracılı olarak önyük azalışı taşikardi ile kompanse edilememektedir. Ranitidin barorefleks duyarlılığını azalttığı saptanmıştır.^[12] Bu nedenle, vazovagal senkoplu hastalarda ranitidin etkisi daha belirgin olabilir.

Sonuç olarak, ranitidin bradikardiye neden olabilir. Özellikle önyük düzenlenmesinde yetersizlik olan olgularda intravenöz kullanımında dikkatli olunmalıdır. Olgumuz bu durumun iyi bir örneğidir.

KAYNAKLAR

1. Altschule MD, Freedberg AS, McManus MJ. Circulation and respiration during an episode of chill and fever in man. *J Clin Invest* 1945;24:878-89.
2. Wittesjo B, Bjornham A, Eitrem R. Relative bradycardia in infectious diseases. *J Infect* 1999;39:246-7.
3. Cunha BA. The diagnostic significance of relative bradycardia in infectious disease. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:633-4.
4. Baller D, Huchzermeyer H. Histamine effects on the heart with special reference to cardiac side effects of H2 receptor antagonists. *Klin Wochenschr* 1989;67:743-55. [Abstract]
5. Matsuda N, Jesmin S, Takahashi Y, Hatta E, Kobayashi M, Matsuyama K, et al. Histamine H1 and H2 receptor gene and protein levels are differentially expressed in the hearts of rodents and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;309:786-95.
6. Yang J, Russell DA, Bourdeau JE. Case report: ranitidine-induced bradycardia in a patient with dextrocardia. *Am J Med Sci* 1996;312:133-5.
7. Velasco P, Armengol S, Rodriguez G, Xirgu J, Pardo C, Oms M. Extreme bradycardia and administration of ranitidine. *Gastroenterol Hepatol* 1996;19:186. [Abstract]
8. Kenney MJ, Bealer SL. Arterial baroreceptors and brain histamine contribute to bradycardia to peripheral hyperosmolality. *Am J Physiol* 1993;265(4 Pt 2):H1149-54.

9. Nahum E, Reish O, Naor N, Merlob P. Ranitidine-induced bradycardia in a neonate-a first report. *Eur J Pediatr* 1993;152:933-4.
10. Batra YK, Sharma A. Severe bradycardia in a myasthenic patient undergoing percutaneous nephrolithotomy in prone position under general anaesthesia. *Ann Card Anaesth* 2006;9:62-6.
11. Matta BF, Magee P. Wenckebach type heart block following spinal anaesthesia for caesarean section. *Can J Anaesth* 1992;39:1067-8.
12. Nault MA, Milne B, Parlow JL. Effects of the selective H1 and H2 histamine receptor antagonists loratadine and ranitidine on autonomic control of the heart. *Anesthesiology* 2002;96:336-41.