

Klomifen Sitratin Proaritmik Potansiyelinin Yüzeyel Elektrokardiyogramda Değerlendirilmesi

Evaluation of the Proarrhythmic Potential of Clomiphene Citrate in Surface Electrocardiogram

Alper Karakuş^{1*}, Sabri Berkem Ökten², İbrahim Halil İnanç¹, Serdar Türkmen³

¹Adıyaman Besni Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adıyaman

²Adıyaman Besni Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Adıyaman

³Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Adıyaman

ÖZET

Amaç: Klomifen diethylethanamine kimyasal yapıda sıklıkla infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan anti-östrojen bir ajandır. Benzer kimyasal yapıda diğer bir anti-östrojen ajan olan tamoksifenin QT mesafesini uzattığı daha önce gösterilmiştir. Çalışmamızın amacı, klomifen tedavisi altındaki hastalarda yüzeyel EKG değişikliklerini ve özellikle QT, QTc ve Tp-e intervallerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kırk iki kadın hasta dahil edildi. Siklusun 3-7. günlerinde başlanarak hastalara 5 gün boyunca günlük 50 mg klomifen sitrat verildi. Tedavi başlamadan önce ve tepe luteinizan hormon artışının görüldüğü gün hastaların EKG'lerine ulaşıldı. Dijital ortamda MATLAB programı ile QRS süresi, QTc intervali, Tp-e, Tp-e/QT oranı ve Tp-e/QTc oranı analizi yapıldı. Bağımsız örneklem T ve Wilcoxon Sum Rank testi verilerin karşılaştırılması için kullanıldı.

Bulgular: Bazal düzey ve klomifen sitrat ile tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında Tp-e aralığı, QTc aralığı, QRS süresi, Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bazal düzeye karşı klomifen sitrat sonrası değerler; Tp-e: 95.90 ± 19.50 milisaniye [ms] karşı 103,30 ± 16.55 ms, QTc: 460,25 ± 30.08 ms karşı 430,52 ± 25.19 ms, QRS süresi: 102,10 ± 14.98 ms karşı 109,70 ± 13.61 ms, Tp-e / QT: 0.24 ± 0.04 karşı 0.25 ± 0.02, Tp-e / QTc: 0.20 ± 0.03'e karşılık 0.21 ± 0.02 (p> 0.05) ölçülmüştür.

Sonuç: Çalışmamız klomifen sitratin QT mesafesi üzerine etkisinin olmadığını, artmış proaritmik risk taşımadığını ve ovulasyon indüksiyonunda güvenle kullanılabilineceğini ortaya koymuştur.

Anahtar Kelimeler: Klomifen, Aritmi, Tp-e interval, QT interval

ABSTRACT

Objectives: Clomiphene (diethylethanamine structure) is an anti-estrogen agent that is often used for ovulation induction in the treatment of infertility. Tamoxifen, another anti-estrogen agent of similar chemical structure, has been shown to prolong the QT distance. The aim of this study was to evaluate superficial ECG changes and especially QT, QTc and Tp-e intervals in patients under clomiphene treatment.

Materials and Methods: Forty-two female patients were included in the study. Clomiphene citrate 50 mg daily for 5 days was started on the day of cycle 3-7. The electrocardiograms of the patients were reached before treatment and on the day of peak luteinizing hormone increase. QRS duration, QTc interval, Tp-e, Tp-e / QT ratio and Tp-e / QTc ratio analysis were performed with MATLAB program in digital environment. Paired sample T and Wilcoxon Sum Rank test were used to compare the data.

Results: When the basal level and post-treatment values were compared, no significant difference was observed in terms of Tp-e interval, QTc interval, QRS duration, Tp-e / QT and Tp-e / QTc ratio. Basal level versus clomiphene citrate values; Tp-e: 95.90 ± 19.50 milliseconds [ms] versus 103.30 ± 16.55 ms, QTc: 460.25 ± 30.08 ms to 430.52 ± 25.19 ms, QRS duration: 102.10 ± 14.98 ms to 109.70 ± 13.61 ms, Tp-e / QT: 0.24 ± 0.04 versus 0.25 ± 0.02, Tp-e / QTc: 0.20 ± 0.03 versus 0.21 ± 0.02 (p> 0.05).

Conclusion: Our study showed that clomiphene citrate had no effect on QT distance, did not carry increased proarrhythmic risk and could be used safely in ovulation induction.

Key Words: Clomiphene, arrhythmia, Tp-e interval, QT interval

Giriş

Hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan birçok ilacın QT aralığını uzatarak proaritmogenik risk taşıdığı uzun zamandır

bilinmektedir. Kardiyak elektriksel aktivitenin oluşması için farklı iyon kanallarının birbirleriyle etkileşmesi gerekirken, çoğu ajanın human-ether-a-go-go related gene (HERG) adlı gen ile kodlanmış potasyum (K⁺) kanalını inhibe ederek QT aralığında

*Sorumlu Yazar: Dr. Alper Karakuş, Adıyaman Besni Devlet Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Adıyaman, Türkiye

E-mail: alpkarakuş06@gmail.com, Tel: +90 (416) 318 10 67, Fax: +90 (416) 318 07 73

ORCID ID: Alper Karakuş: 0000-0002-9632-395X, Sabri Berkem Ökten: 0000-0001-7473-761X, İbrahim Halil İnanç: 0000-0003-4046-6748, Serdar Türkmen: 0000-0002-4120-4275

Geliş Tarihi: 03.08.2019, Kabul Tarihi: 23.03.2020

uzamaya neden olduğu gösterilmiştir (1). HERG kanallarını inhibe eden ilaçlar yapısal olarak çok değişken özellikler göstermektedirler. Bu nedenle sadece kimyasal yapısına bakarak hangi ilacın HERG kanalını inhibe edeceğini ve QT aralığında uzamaya neden olacağını tahmin etmek oldukça güçtür. Sonuç olarak, yeni kimyasal ajanları QT aralığını uzatma potansiyeli açısından test etmek gerekir.

Klomifen 2-[4-(2-kloro-1,2-difeniletinil)fenoksi]-N,N-dietiletanamin kimyasal yapıda sıklıkla infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılan anti-östrojen bir ajandır (2). Benzer kimyasal yapıdaki diğer bir anti-östrojen ajan olan tamoksifenin ((Z)-2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)-fenoksi]-N,N-dimetiletanamin) QT aralığını uzattığı daha önce gösterilmiştir (3). Bununla birlikte, yaygın klinik kullanımına rağmen, klomifen alan hastalarda QT aralığı ile ilişkili literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, son yıllarda klomifen ile yapılan ovulasyon indüksiyonu sırasında gelişen ST yükselmeli myokard infarktüsü (Mİ) ve ani kardiyak ölüm bildiren olgu sunumları yayınlanmıştır. Tüm bu sebepler klomifenin proaritmik potansiyelini değerlendirme ihtiyacı doğurmuştur.

Elektrokardiyogram (EKG) artmış aritmik riski belirlemede ilk basamak tanı aracı olarak kullanılmaktadır. QT ve düzeltilmiş QT intervali (QTc), QT dispersiyonu (QTd) kardiyak repolarizasyon heterojenitesini ortaya koymada ve riskli hastaları belirlemede kullanılabilen yüzeysel EKG parametreleridir (4). Bunun yanında yüzeysel EKG'de ölçülen T dalgası tepe noktası-sonlanma noktası intervali (Tp-e) son zamanlarda literatüre girmiş ve birçok çalışmada ventriküler proaritmik riski ortaya koymak için kullanılmış başka bir EKG ölçüm parametresidir. Ventriküler repolarizasyon bozukluğunu ortaya koymada en az QT, QTc ve QTd ölçümleri kadar güvenilir sonuçlar verdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (5).

Bu çalışmadaki amacımız, klomifen almakta olan hastalarda yüzeysel EKG değişikliklerini ve özellikle QT, QTc ve Tp-e ölçüm parametrelerini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Çalışma popülasyonu: Etik Kurulu onayı alındıktan sonra araştırmaya başlandı. Bu araştırmaya infertilite nedeniyle kadın doğum ve kardiyoloji kliniğine başvurmuş klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu yapılan kırk iki kadın hasta yazılı onamları alındıktan sonra dahil edildi. Anlamlı iskemik kalp hastalığı, orta/ciddi valvuler hastalık, kalp yetersizliği, ventriküler dilatasyon/ hipertrofi, herhangi bir

disritmi veya ileti bozukluğuna sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Yine, QT intervalini etkileyen başka ilaç kullanımı olanlar, herhangi bir sistemik hastalık tanısı almış olan hastalar da çalışmadan dışlandılar.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastaların hemogram, biyokimya ve ekokardiyografik verileri poliklinik kayıtlarından veya hasta dosyalarından kaydedildi.

Elektrokardiyografi: Bu çalışmada, siklusun 3-7. günlerinde başlanarak hastalara 5 gün boyunca günlük 50 mg klomifen sitrat verildi. Tedavi başlamadan önce ve tepe luteinizan hormon (LH) artışının görüldüğü gün hastaların EKG'leri değerlendirildi. Dinlenim EKG'sinde kalp hızı normal sınırlar içinde olan temiz ve parazitsiz kayıtlar çalışmaya alındı. Kayıtlar sistem tarayıcısından geçirildikten sonra bilgisayar ortamına aktarıldı. Yüzeysel EKG ölçümleri ve analizleri daha önceki çalışmalarda da kullanılmış bağımsız bir mühendis tarafından sanal ortamda MATLAB (MathWorks, Natick, Massachusetts, ABD) kodlamalarıyla oluşturulan ölçüm programıyla yapıldı. QRS kompleksinin başlangıç kısmından T dalgası inen kısmı ile izoelektrik hattın birleşim yerine kadar olan kısım ve QT intervali olarak tanımlanırken, Tp-e intervali, T dalgasının tepe noktasından T dalgası inen kısmı ile izoelektrik hattın birleşim yerine kadar olan kısım olarak kabul edildi. U dalgası olması durumunda ise izoelektrik hat olarak u dalgasının başlangıcından hemen öncesindeki hat son nokta olarak kabul edildi. Her parametre için hem göğüs hem de ekstremitte derivasyonlarında tekrarlayan ölçümler yapıldı ve ölçümlerin ortalama değeri alındı. QTc değeri Bazett formülü referans alınarak QTc (milisaniye) = ölçülen QT / \sqrt{RR} (saniye) olarak hesaplandı.

İstatistiksel analiz: Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmalar için, normal dağılım varsayımın sağlandığı durumlarda bağımlı örneklerde t testi, sağlanmadığı durumlarda ise Wilcoxon Sum rank t testi kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçlarının özetlenmesi amacıyla, konum ölçüsü olarak ortalama ve/veya ortanca, merkezi yayılım ölçüsü olarak ise standart sapma ve/veya minimum - maksimum gibi tanımlayıcı istatistiklerden faydalandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi olarak $p < 0.005$ kabul edilen çalışmada, veri analizleri için SPSS 22.0 (Statistical Package for Social Sciences, IBM) paket programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalarının temel demografik, ekokardiyografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Bazal düzey ile klomifen sitrat ile

Tablo 1. Çalışma hastalarının temel demografik, ekokardiyografik ve biyokimyasal özellikleri

YAŞ (yıl)	33.1 ± 6.2 (19-42)m
VKİ (kg/m ²)	26.1 ± 4.4 (21.3-32.3)m
SKB [mm Hg]	105 ± 5.7
DKB [mm Hg]	67.5 ± 5.0
Kalp hızı [atım/dk]	
Önce	82.7 ± 8.2
Sonra	79.4 ± 4.9
GFR (mL/min)	103.4 ± 19.1
LVEF [%]	61.2 ± 4.1
LVEDD (mm)	43.5 ± 5.5
LVESD (mm)	24.2 ± 2.5
IVS (mm)	86 ± 1.5
PW (mm)	92 ± 0.9
LA (mm)	30.8 ± 4.1
WBC (10 ³ /µL)	6600 ± 1178
HgB (g/dL)	14.1 ± 0.6
PLT (10 ³ /µL)	277000 ± 98000
GLUKOZ (mg/dL)	87 ± 12.1
ÜRE (mg/dl)	23.4 ± 4
KREATİNİN (mg/dl)	0.68 ± 0.04
AST (IU/L)	20.4 ± 4.6
ALT (IU/L)	19.4 ± 8.6
Na (mEq/L)	140.4 ± 2.5
K (mEq/L)	4.3 ± 0.3
Ca (mEq/L)	9.4 ± 0.5
Albümin	3.2 ± 0.3
Gün (LH tepe düzeyi)	9.5 ± 1.1

*Önce : tedavi öncesi; ** sonra : tedavi sonrası tepe lüteinizan hormone düzeyi; VKİ — vücut kitle indeksi; SKB — sistolik kan basıncı; DKB — diyastolik kan basıncı; GFR — glomerüler filtrasyon hızı; LVEF — sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; LVEDD — sol ventrikül diyastol sonu çap; LVESD — sol ventrikül sistol sonu çap; IVS — Interventriküler septum; PW — arka duvar; LA — sol atrium; WBC — beyaz kan hücre sayımı; HgB — hemoglobün; PLT — platelet sayımı; AST — aspartat aminotransferaz; ALT — alanin aminotransferaz; Na — Sodyum; K — potasyum; Ca — Kalsiyum, M: minimum ve maksimum

Tablo 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası (Lüteinizan hormon tepe düzeyi) QRS süresi, QTc intervali, Tp-e intervali, Tp-e/QT ve Tp-e/QTc oranları

	KLOMİFEN SİTRAT (n : 42)		P
	ÖNCE*	SONRA**	
QRS süresi (ms)	102.10 ± 14.98	109.70 ± 13.61	>0.05
QTc intervali (ms)	460.25 ± 30.08	430.52 ± 25.19	>0.05
Tp-e (ortalama) (ms)	95.90 ± 19.50	103.30 ± 16.55	>0.05
Tp-e/QT oranı	0.24 ± 0.04	0.25 ± 0.02	>0.05w
Tp-e/QTc oranı	0.20 ± 0.03	0.21 ± 0.02	>0.05w

W: Wilcoxon Test

*Önce: tedavi öncesi; **Sonra: tedavi sonrası tepe lüteinizan hormone düzeyi

tedavi sonrası değerler karşılaştırıldığında Tp-e aralığı, QTc aralığı, QRS süresi, Tp-e / QT ve Tp-e / QTc oranı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Bazal düzeye karşı klomifen sitrat sonrası değerler; Tp-e: 95.90 ± 19.50 milisaniye [ms] karşı 103,30 ± 16.55 ms, QTc: 460,25 ± 30.08 ms karşı 430,52 ± 25.19 ms, QRS süresi: 102,10 ± 14.98 ms karşı 109,70 ± 13.61 ms, Tp-e / QT: 0.24 ± 0.04 karşı 0.25 ± 0.02, Tp-e / QTc: 0.20 ± 0.03'e karşılık 0.21 ± 0.02 ölçülmüştür (p> 0.05) (Tablo 2).

Tartışma

Klomifen 2-[4-(2-kloro-1,2-difeniletinil)fenoksi]-N,N-dietiletanamin kimyasal yapısında bir anti-östrojen ajandır. Benzer kimyasal yapıda diğer bir anti-östrojen ajan olan tamoksifenin QT aralığını uzattığı daha önce gösterilmiştir. Bununla birlikte, klomifenin kardiyomiyositler arası gap junction iletişimini ve sarkoplazmik kalsiyum geri alımını inhibe ettiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (6,7). Ancak yaygın klinik kullanımına rağmen sarkoplazmik iyon kanalları üzerindeki etkisine dair yayınlanmış veri bulunmamaktadır. Yine, klomifenin fare miyositlerinde repolarize K⁺ akımını orta düzeyde baskıladığını gösteren çalışmalar da literatürde bulunmaktadır (8,9). Ancak bu durumu insan miyositleriyle ilişkilendirmek için yeteri kadar veri bulunmamaktadır. Kathryn H. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada klomifenin insan miyositlerinde normal aksiyon potansiyeli için kritik öneme sahip olan kardiyak HERG K⁺ kanalı üzerinde güçlü bir inhibitör etkisi olduğuna dair ilk kanıtları sunmuştur (1). Bu durum benzer kimyasal yapıdaki diğer bir anti-östrojen ajan olan tamoksifenin HERG kanal blokajıyla da tutarlı görünmektedir. Yine Kathryn H. ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tamoksifen ve

klomifenin benzer seviyelerde HERG kanal inhibisyonu yaptıklarını ortaya koymuşlardır (1,10). Tüm bu bulgular klomifenin QT aralığı üzerine etkinliğini ortaya koyma ihtiyacı doğurmuş olup son dönemde klomifenin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerine dair çeşitli yazılar yayınlanmıştır.

Son yıllarda ventriküler aritmogenezini ortaya koymadaki güvenilirliği üzerine çok fazla araştırma yapılmış olan Tp-e intervali ve özellikle Tp-e intervalinin QT (QTc)'ye oranının kardiyak atım hızından diğer parametrelere oranla daha az etkilendiğini gösterilmiştir (11). Klomifenin artmış olası aritmik riskini değerlendirdiğimiz çalışmamızda Tp-e'nin ve ilişkili ölçümlerin kullanılması sonucunda, klomifene bağlı QT ve QTc'de uzama saptamadığımız gibi Tp-e ve Tp-e/QT oranında da anlamlı bozulma görülmemiştir. Çalışmamızın sonuçlarını değerlendirecek olduğumuzda, benzer kimyasal yapıdaki tamoksifenin QT aralığı üzerine etkisi gösterilmişken, yine deneysel çalışmalarda hem klomifenin hem de tamoksifenin HERG kanal inhibisyonu yaptığı ortaya konulmuşken, klomifenin yüzeyel EKG'de QT parametreleri üzerine etkisinin nötr olması son derece dikkat çekicidir ve bu durum bazı olası nedenlerle açıklanabilir. Bununla ilgili olarak klomifenin HERG kanalı yanında başka iyon kanallarını da etkiliyor olabileceği ve yine QT üzerine etki etmesi için daha yüksek dozlarda ilaç konsantrasyonu gerektirebileceği düşünülebilir. Bir yandan klomifenin güçlü HERG kanal inhibisyonu, diğer taraftan QT aralığı üzerinde etkisinin olmaması, güçlü inhibisyona karşılık HERG kanalında koruyucu bir mekanizmanın varlığını da düşündürülebilir. Daha olası bir açıklama ise her ne kadar klomifenin HERG kanal inhibisyonu deneysel olarak gösterilmiş olsa da QT aralığı üzerine etkisinin olmaması zayıf kardiyak biyoyararlanım ile ilgili olabileceğidir.

Sonuç olarak çalışmamız, klomifen sitratın HERG kanal inhibisyonu yapmasına karşın artmış proaritmik risk taşımadığını ve ovulasyon indüksiyonunda güvenle kullanılabilineceğini ortaya koymuştur. Bununla birlikte, hem kardiyovasküler hem de kardiyovasküler olmayan yeni ilaç moleküllerinin ilaca bağlı QT uzaması olasılığını tespit etmek için HERG'e karşı in vitro olarak taranması tartışmasız bir şekilde genel bir stratejinin değerli bir parçasını oluşturmaktadır. Ancak bulgularımız tek bir karar verme kriteri olarak HERG kanal inhibisyonu verilerinin kullanılmasının uygun olamayacağına dair kanıt sunmaktadır.

Görece az sayıda hasta olması ve farklı dozlarda klomifen sitrat kullanımının karşılaştırılmamış olması çalışmamızın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Hasta popülasyonunun daha geniş tutulduğu ve prospektif metodolojideki çalışmalar bu konuda yol gösterici olacaktır.

Teşekkür: Dr. Elif Ceren Yeşilkaya'ya son gözden geçirme için teşekkür ediyoruz.

Kaynaklar

1. Yuill KH, Borg JJ, Ridley JM, Milnes JT, Witchel HJ, Paul AA, et al. Potent inhibition of human cardiac potassium (HERG) channels by the anti-estrogen agent clomiphene-without QT interval prolongation. *Biochemical and biophysical research communications* 2004; 318(2): 556-561.
2. Kousta E, White D, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Human Reproduction Update* 1997; 3(4): 359-365.
3. Slovacek L, Ansorgova V, Macingova Z, Haman L, Petera J. Tamoxifen-induced QT interval prolongation. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2008; 33(4): 453-455.
4. Aktas I, Karakus A, Camci S, Ari H, Ari S, Tutuncu A, et al. The effect of levosimendan on Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, Tp-e/QTc ratio and QRS interval in heart failure patients. *The European Research Journal*; 3(3): 220-226.
5. Yontar OC, Yontar G, Tütüncü A, Karaağaç K, Tenekecioğlu E, Karakuş A, et al. Olanzapin Kullanımı QT İntervali Normal Ölçülen Hastalarda T Dalga Tepe-T Dalga Sonlanım Noktaları İntervalini Uzatır. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2014; 11(3): 237-241.
6. Verrecchia F, Hervé J-C. Reversible inhibition of gap junctional communication by tamoxifen in cultured cardiac myocytes. *Pflügers Archiv* 1997; 434(1): 113-116.
7. Dodds ML, Kargacin ME, Kargacin GJ. Effects of anti-oestrogens and β -estradiol on calcium uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum. *British journal of pharmacology* 2001; 132(7): 1374-1382.
8. Borg JJ, Yuill KH, Hancox JC, Spencer IC, Kozlowski RZ. Inhibitory effects of the antiestrogen agent clomiphene on cardiac sarcolemmal anionic and cationic currents. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002; 303(1): 282-292.
9. Borg JJ, Hancox JC, Hogg DS, James AF, Kozlowski RZ. Actions of the anti-oestrogen agent clomiphene on outward K⁺ currents in rat ventricular myocytes. *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 2004; 31(1-2): 86-95.
10. Thomas D, Gut B, Karsai S, Wimmer A-B, Wu K, Wendt-Nordahl G, et al. Inhibition of cloned HERG potassium channels by the antiestrogen tamoxifen. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2003; 368(1): 41-48.
11. Erikssen G, Liestøl K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Annals of Noninvasive Electrocardiology* 2012; 17(2): 85-94.