

Verapamil ile Birlikte Bal Tüketimine Bağlı Geliştiği Düşünülen Atriyoventriküler Blok

Dr. Ersel Onrat, Dr. Dayimi Kaya, Dr. İrfan Barutçu
Afyon Kocatepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Afyon

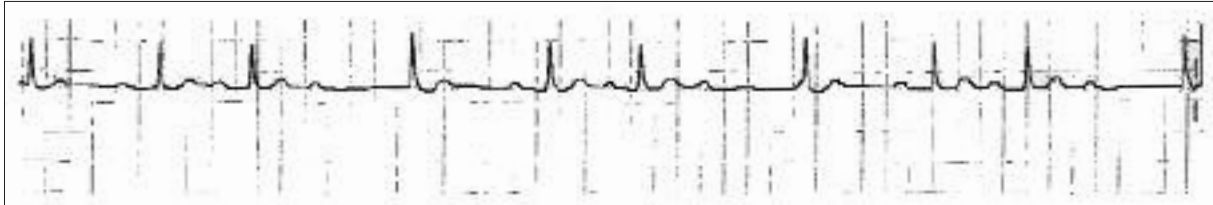
Giriş

Kalsiyum kanal blokeri olan verapamil uzun yıllardır antihipertansif, antiiskemik ve antiaritmik olarak kullanılmaktadır. İlacın antiaritmik etkileri; sinüs düğümünden uyarı çıkış hızını azaltarak bradikardi oluşturması ve atriyoventriküler (AV) düğümü üzerinde (A-H süresini uzatarak) iletiyi geciktirerek P-R uzaması şeklindedir (1). Maksimum 480 mg dozda verilebilen verapamil, bu dozda nadiren AV bloka yol açmaktadır (2). Bizim hastamızda 180 mg verapamil kullanımının AV blok oluşturması nedeniyle bu olguyu sunmayı uygun bulduk.

Olgu

Elli altı yaşındaki erkek hasta bir ay önce yüksek tansiyon tanısıyla polikliniğimizde değerlendirildi. Tıbbi öyküsünde 5 yıldır yüksek tansiyonu olduğu ve çeşitli ilaçlar kullandığı öğrenildi. En son 300 mg irbesartan ve 12.5 mg hidroklorotiyazid kullanırken, kan basıncının yükselmesi üzerine polikliniğimize sevk edilmişti. Hasta prostat hipertrofisi için de 2 mg terazosin HCl kullanıyordu. Hastanın, yapılan fizik muayenesinde kan basıncı 170/100 mmHg ölçüldü. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Kan biyokimyası, EKG'si ve ekokardiyogramı normal bulundu. EKG'de ritm, iletim bozukluğu ve iskemik değişikliklere ait bulgu yoktu. Kan basıncı yüksekliği için 180 mg verapamil ve 1.5 mg trandolapril içeren kombine ilaç (Tarka, Knoll Türkiye) başlanarak, irbesartan hidroklorotiyazid kombinasyonu kesildi. Prostat hipertrofisi için kullanılan terazosin hidroklorür de kesilerek antihipertansif etkinliği daha fazla olan doksazosin 2mg/gün dozda başlandı.

Tedavinin 15. gününde hasta kontrole geldiğinde kan basıncı 140/85 mmHg olarak saptandı, elektrokardiyogram (EKG) ve laboratuvar tetkikleri normal bulunarak tedaviye devam edildi. Tedavinin 20. gününde hasta çarpıntı şikayeti ile tekrar polikliniğimize başvurdu. Yapılan fizik muayenede kan basıncı 130/70 mmHg, nabız 58 atım/dk ve düzensiz olarak saptandı, çekilen EKG'de AV blok ve sinoatriyal çıkış bloku saptanarak, olgu hastaneye yatırıldı (Resim 1). Tıbbi öyküsünde hastanın verilen tedaviden (180 mg verapamil, 1.5 mg trandolapril ve 2 mg doksazosin) başka ilaç almadığı (antiaritmik, beta bloker, antibiyotik vb. gibi), ilaçları verilen dozda kullandığı öğrenildi. Fakat hastanın 1 gece önce yaklaşık 30 gram kadar bal yediği öğrenildi. Öyküsünde yaklaşık 10 yıldır aynı baldan daha fazla miktarlarda yediği, fakat şikayeti olmadığı öğrenildi. Verapamil kullanımına başladktan sonra (son 20 gün içerisinde) ilk kez ve bir gece önce bal yediği öğrenildi. Tüketilen bal Güney Doğu Anadolu Bölgesinden gelmişti ve bilinen herhangi bir özelliği mevcut değildi. Hastanın ilaçları kesildi, herhangi bir şikayeti olmadığı için geçici kalp pili takılmadı, atropin enjeksiyonu yapılmadı, sadece yatak istirahati uygulandı. Yatışının 12. saatinde EKG'de AV blok düzelerek, P-R segment uzaması (320 msn) şeklinde devam etti. Üçüncü günde hastanın P-R mesafesi normale döndü ve hasta enalapril 20 mg ve doksazosin 2 mg ile taburcu edildi. Enalapril 20 mg ve doksazosin 2 mg tedavisinin 20. gününde 48 saatlik ambulatuvar elektrokardiyogram incelemesi yapıldı ve yine aynı miktarda bal tüketmesi önerildi. Ambulatuvar elektrokardiyogram kaydında herhangi bir aritmi saptanmadı.



Şekil 1: Elektrokardiyografi trasesinde atriyoventriküler blok

Tartışma

Verapamil toksisitesi varlığında, ritm ve iletim bozukluklarına ve hipotansiyona bağlı olarak pre-senkop ve senkop gelişebilmektedir. Verapamil toksisitesi, yüksek dozlarda verapamil alımında veya verapamilin atılımında bozukluk olduğunda gelişmektedir. Antihipertansif amaçla alınan 480 mg verapamilin nadiren AV blok yaptığı, AV blok gelişen bireylerde de daha önceden uzun P-R olduğu bildirilmiştir (2). Böbrek yetmezliğinde verapamilin atılımı bozulmakta ve toksisite gelişebilmektedir (3). Verapamilin beta bloker, eritromisin gibi bazı ilaçlarla beraber kullanımında AV blok oluşabilmektedir. Beta blokerlerle birlikte kullanıldığında her iki ilaç da sinüs düğümü ve AV düğümü üzerinde inhibitör etki yaratarak AV bloka yol açabilmektedir (4,5). Bazen de hiperkalemi gibi elektrolit bozuklukları da AV bloka yol açmaktadır (6). Fakat bizim hastamızda ilacın metabolizmasını yavaşlatacak böbrek hastalığı yoktu, elektrolit değerleri normal sınırlar içerisinde idi. Kullanılan doz, tedavi dozu olan 180 mg idi. Beraberinde herhangi bir antiaritmik ilaç, beta bloker, antibiyotik kullanımı mevcut değildi. Hastamız verapamilin yanında 1.5 mg trandolapril ve 2 mg doksazosin kullanmaktaydı. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü olan trandolapril ve alfa bloker olan doksazosinin AV düğümü üzerinde iletiyi yavaşlatma veya verapamilin metabolizmasını yavaşlatarak AV blok yapma etkileri mevcut değildir. Verapamil tedavisinin başlandığı günden AV blok geliştiği güne kadar olan süre içerisinde, AV blok gelişmeden 12 saat öncesinde hastanın bal tüketimi hikayesi mevcuttu.

Nepal, Brezilya, Japonya ve Türkiye'nin Kuzey bölgesinde üretilen balda bulunan "Rhododendron ponticum" isimli nektarin şiddetli bradikardi ve hipotansiyon yaptığı bilinmektedir (7). Balın içerisinde bulunan kimyasal maddelerden mellitinin kardiyotoksik özellikleri bulunmaktadır. Mellitinin bradikardi yapıcı etkisi, AV düğümde iletiyi yavaşlatıcı etkileri bulunmaktadır. Bu etkiler deneklere mellitin verilmeden önce antimellitin antikor verildiğinde ortadan kalkmaktadır (8). Hussein ve ark. (9) üç çeşit bal örneğini izole kurbağa kalbine uyguladıklarında kalp hızının yavaşladığını ve beraberinde P-R mesafesinin uzadığını göstermişlerdir. Nabil ve ark. (10) da Apis mellifera cinsi arıların yaptığı balın da izole kurbağa kalbinde P-R mesafesini uzattığını ve kalp hızını yavaşlattığını göstermişlerdir.

Hastamızın tükettiği bal Türkiye'nin Güney Doğu Anadolu bölgesinde üretilmiş bir bal olup, Rhododendron ponticum nektarı gibi bilinen bradikardi yapıcı etkisi veya AV blok yapıcı etkisi mevcut değildir. Hastanın verapamil kullanmaya başlamadan önceki

dönemde aynı miktarda bal tükettiğini fakat bu şekilde çarpıntı şikayetinin olmadığı öğrenildi.

Hastaya antihipertansif tedavi olarak enalapril 20 mg/gün ve doksazosin 2 mg/gün başlandıktan sonra, aynı miktar balı tüketirken 48 saatlik ambulatuvar EKG kaydı alındı, fakat AV blok (P-R uzaması, 2. derece, 3. derece) görülmedi. Bizim hastamızın, verapamil kullanırken bal yemesi sonucu ortaya çıkan AV blok, muhtemel balın içindeki mellitin, verapamilin AV düğümü üzerindeki baskılayıcı etkisini artırması şeklinde açıklanabilir veya balın içerisindeki başka bir kimyasal maddeyle verapamilin etkileşimine bağlanabilir.

Sonuç olarak 180 mg verapamilin, altta bir neden olmadan AV blok oluşturması muhtemelen balla verapamilin etkileşimi sonucunda, verapamilin etkinliğinin artmasına bağlı olabilir. Bu nedenle verapamil reçete edildiğinde, hekimlerin bal tüketimi konusunda dikkatli olması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Adinolfi L, Golia B, Montano A, Marino M, Napolano S, Mazza F. Non-invasive electrophysiological evaluation of calcium antagonist long-term therapy. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1987; 25: 670-2.
2. Prystowsky EN. The effects of slow channel blockers and beta blockers on atrioventricular nodal conduction. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 6-21.
3. Martin-Gago J, Pascual J, Rodriguez-Palomares JR, et al. Complete atrioventricular blockade secondary to conventional-release verapamil in a patient on hemodialysis. *Nephron* 1999; 83: 89-90.
4. Lee DW, Cohan B. Refractory cardiogenic shock and complete heart block after verapamil SR and metoprolol treatment. A case report. *Angiology* 1995; 46: 517-9.
5. Goldschmidt N, Azaz-Livshits T, Gotsman, Nir-Paz R, Ben-Yehuda A, Muszkat M. Compound cardiac toxicity of oral erythromycin and verapamil. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1396-9.
6. Fisch C, Greenspan K, Edwards RE. Complete atrioventricular block due to potassium. *Circ Res* 1966; 19: 373-7.
7. Onat FY, Yegen BC, Lawrence R, Oktay A, Oktay S. Mad honey poisoning in man and rat. *Rev Environ Health* 1991; 9: 3-9.
8. Yang S, Liu JE, Zhang AZ, Jiang MH. Biphasic manner of mellitin on isolated guinea pig atria. *Acta Pharmacol Sin* 2000; 21: 221-4.
9. Hussein AA, Nabil ZI, Zalat SM, Rakha MK. Comparative study of the venoms from three species of bees: effects on heart activity and blood. *J Nat Toxins* 2001; 10: 343-57.
10. Nabil ZI, Hussein AA, Zalat SM, Rakha MK. Mechanism of action of honey bee (*Apis mellifera* L.) venom on different types of muscles. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17: 185-90.