

# İlk Doz Bupropion HCL Sonrası Edinsel Uzun QT Sendromu ve Jeneralize Tonik Klonik Nöbet

## Acquired Long QT Syndrome and Generalized Tonic Clonic Seizure After First Dose Bupropion HCL

Mehmet Akdeniz<sup>1</sup>, Çağdaş Akgüllü<sup>1</sup>, Ufuk Eryılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Adnan Menderes Tıp ve Sağlık Bilimleri Merkezi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, Aydın, Türkiye

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Adnan Menderes Medicine and Health Sciences Research and Practice Hospital, Aydın, Turkey

### ÖZET

Uzun QT sendromu, doğumsal veya sonradan kazanılmış formları olan ve ölümcül ritm bozukluklarına sebep olabilen bir patolojidir. Doğumsal tip uzun QT sendromunun membran iyon kanallarındaki yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Diğer taraftan ilaçlar, elektrolit bozuklukları, bazı toksinler, miyokart iskemisi, ileti anormallikleri ve hipotiroidi gibi endokrin bozukluklar ise sonradan kazanılmış uzun QT sendromunun günümüzde bilinen nedenleri arasında yer almaktadır. Gerek antidepresan olarak, gerekse sigara bağımlılığı tedavisinde yoksunluk semptomlarının giderilmesinde kullanılan bupropion, QT uzaması yapabilen ilaçlardır. Ancak, bupropionun 1.5 g/gün altında kullanımına bağlı QT uzaması oldukça nadir görülen bir durumdur. Bu yazıda, ilk doz 600 mg yavaş salınımlı bupropion alımı sonrasında ortaya çıkan jeneralize tonik klonik nöbet ve geçici QT uzaması yaşayan 26 yaşındaki kadın hasta sunulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bupropion, uzun QT sendromu, elektrokardiyografi, tonik klonik nöbet sendromu.

**Geliş Tarihi:** 21.12.2012 • **Kabul Tarihi:** 12.01.2013

### ABSTRACT

Long QT syndrome is a pathology that may cause fatal arrhythmias and has congenital or acquired forms. Structural and functional defects of the membrane ion channels are thought to be the cause of congenital form of long QT syndrome. On the other hand, drugs, electrolyte disorders, some kind of toxins, myocardial ischemia, conduction abnormalities and endocrine disorders such as hypothyroidism are known to be the cause of acquired form of long QT syndrome. Bupropion, that is widely used for both as an anti-depressant or the relief of the symptoms of cigarette smoking cessation, is one of the drugs that may cause QT prolongation. However, QT prolongation under dosages less than 1.5 g/day bupropion is extremely rare. In this report, we declare a 26 years old female patient, who experienced transient QT prolongation and generalized tonic clonic seizure after the first dose of 600 mg slow-release bupropion.

**Key Words:** Bupropion, long QT syndrome, electrocardiography, tonic clonic seizure syndrome.

**Received:** 21.12.2012 • **Accepted:** 12.01.2013

Yazışma Adresi/  
Correspondence

Dr. Çağdaş Akgüllü

Adnan Menderes Tıp ve Sağlık Bilimleri  
Merkezi Araştırma ve Uygulama  
Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü,  
Aydın-Türkiye

e-posta  
cagdasakgullu@gmail.com

## GİRİŞ

Uzun QT sendromu (UQTS) doğumsal veya sonradan kazanılmış olarak karşımıza çıkabilen ve ölümcül ritm bozukluklarına sebep olabilecek bir durumdur. Doğumsal tip UQTS'nin fizyopatolojisinden membran iyon kanallarındaki yapısal ve fonksiyonel bozuklukların sorumlu olabileceği düşünülmektedir<sup>(1)</sup>. Sonradan kazanılmış tip UQTS, doğumsal tipe kıyasla daha sık görülmekle birlikte toplumdaki sıklığı tam olarak bilinmemektedir. Sonradan kazanılmış tip UQTS nedenleri arasında ilaçlar, elektrolit bozuklukları, toksinler, miyokart iskemisi, ileti anormallikleri ve hipotiroidi gibi endokrin bozukluklar yer almaktadır. UQTS'ye neden olan ilaçlar arasında antidepresanlar, antipsikotikler, antihistaminikler, antibiyotikler, antiaritmikler gibi çok farklı gruplar bulunmaktadır. Klinikte depresyon tedavisinde ve sigara bırakma sonrası gelişen yoksunluk yakınmalarını azaltmada kullanılabilen bupropion, özellikle yüksek dozlarda kullanıldığında QT uzaması yaptığı bilinen ajanlardandır<sup>(2)</sup>. Bupropionun 150-300 mg/gün doz aralığında kullanımına bağlı QT uzaması bildirilmemiştir<sup>(3)</sup>. 1.5 g/gün'den yüksek dozlardaki kullanımında QT uzaması sık gözlenmekte; 300 mg-1.5 g/gün doz aralığındaki kullanımında ise oldukça nadir olarak ortaya çıkmaktadır<sup>(4)</sup>.

Bupropionun bilinen bir diğer önemli yan etkisi nöbet eşliğini düşürücü özelliğidir. Bu yan etki, ilacın farmasötik şekliyle ve dozuyla ilişki gösterir. Günde 450 mg'dan daha düşük dozlardaki hızlı salımlı formunun kullanımında nöbet insidansı %0.35 ila %0.44 olarak saptanırken; günde iki kez kullanılan sürekli salımlı formunun nöbet insidansı %0.1 olarak belirlenmiştir<sup>(5)</sup>. Bupropionun yan etki insidansını düşürme amacıyla günde tek doz kullanılan yavaş salımlı formu 2003 yılında piyasaya çıkarılmıştır. Literatürde yavaş salımlı formunun kullanımına ikincil nöbet bildirimi oldukça nadirdir.

Bu olgu sunumunda, ağır kesici olarak düşündüğü 600 mg yavaş salımlı bupropionu tek seferde alması sonrasında ortaya çıkan jeneralize tonik klonik nöbet ve geçici QT uzaması yaşayan 26 yaşındaki kadın hasta sunulmaktadır. Bildiğimiz kadarıyla yavaş salımlı formunun düşük sayılabilecek ilk dozu sonrasında, hem nöbet atağı hem de geçici QT uzamasını eş zamanlı bildiren başka bir sunum literatürde bulunmamaktadır.

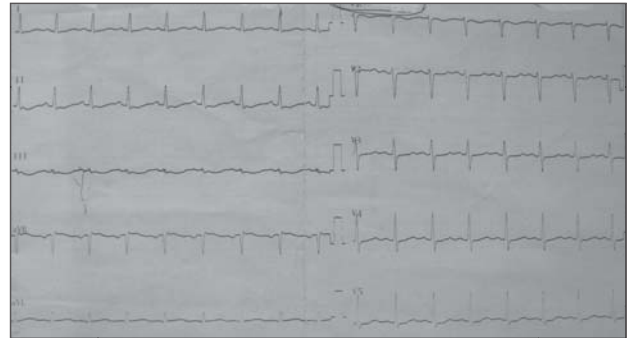
## OLGU SUNUMU

Daha önceden herhangi bir sağlık problemi olmayan 26 yaşındaki kadın hasta, sırt ağrısı nedeniyle eşine ait olan ve evde ağır kesici olarak düşündüğü yavaş salımlı bupropion 300 mg'lık tableten iki tane aldıktan yaklaşık

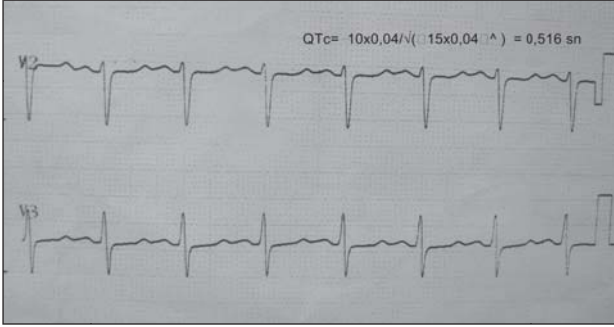
üç saat sonra, ani ortaya çıkan nöbet benzeri kasılmalar ve bilinç kaybı nedeniyle yakınları tarafından acil servise getirildi. Yakınlarından öğrenildiği kadarıyla daha öncesine ait epilepsi veya başka bir sistemik hastalık öyküsü yoktu. Soygeçmişinde herhangi bir özellik yoktu. Bupropion dışında son bir hafta içerisinde kullandığı başka bir ilaç veya madde yoktu. Acil serviste monitörize edilen hasta, nöbet sonrası dönemdeydi ve uykuya eğilimliydi, bilinci karıştıktı. Hastanın yapılan fizik muayenesinde: arteriyel kan basıncı 100/60 mmHg, nabız sayısı 115/dakika ve solunum sayısı 22/dakikaydı. Ateş 36.8 derece olarak ölçüldü. Oksijen saturasyonu; %98 olarak saptandı. Solunum ve kardiyovasküler sistem muayeneleri olağandı. Yatak başı kan şekeri 94 mg/dL olarak ölçüldü. Muayene sırasında sağlık personelinin şahit olduğu yaklaşık üç dakika kadar süren ve bu esnada monitörde ritm bozukluğunun gözlenmediği jeneralize tonik klonik özellikte kasılma nöbeti oldu. Nöbet kendiliğinden sonlandı ve sonrasında tekrarlamadı. Hastanın bilinci bu ataktan 20 dakika sonra tamamen düzeldi. Hastanın bilgisayarlı beyin tomografisinde patoloji saptanmadı. Tam kan sayımında ve biyokimyasal parametrelerinde herhangi bir anormallik yoktu. Acil serviste çekilen elektrokardiyografi (EKG)'sinde düzeltilmiş QT (QTc)'si uzun olarak saptandı [516 milisaniye (msn)] (Resim 1,2). Kardiyoloji konsültasyonu sonrasında, uzun QT sebebiyle gelişebilecek olası ritm bozukluğu nedeniyle hasta gözlem amacıyla kardiyoloji kliniğine yatırıldı.

Klinik takibinde herhangi bir ritm bozukluğu veya tekrarlayan nöbet atağı olmadı. Hastaya sıvı tedavisi dışında herhangi bir tedavi uygulanmadı. Hastanın takibinin üçüncü gününde 402 msn'ye gerileyen QTc, tamamen normal aralığa ulaştı (Resim 3,4). Hastanın kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografi (EEG) incelemeleri normal olarak saptandı.

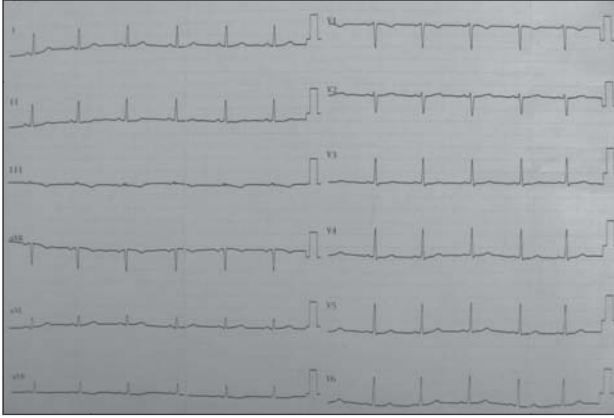
Doğumsal UQTS açısından hastanın aile bireyleri tarandı ve QTc süreleri normal olarak saptandı. Genel



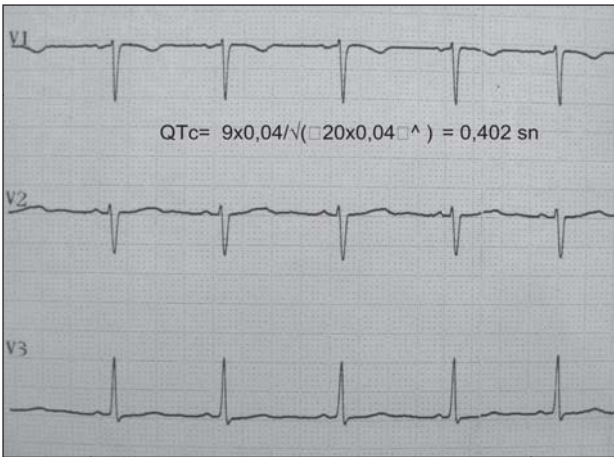
Resim 1. Hastanın acil serviste çekilen ilk EKG'si.



**Resim 2.** Hastanın acil serviste çekilen ilk EKG'nin kısmen büyütülmüş hali. EKG'de QTc: 516 milisaniye olarak ölçülüyor.



**Resim 3.** Hastanın üçüncü gün sonundaki kontrol EKG'si.



**Resim 4.** Resim 3'teki EKG'nin kısmen büyütülmüş hali. QTc: 402 milisaniye olarak ölçülüyor.

durumu tamamen düzelen hasta bir hafta sonra kardiyoloji poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Poliklinik kontrolünde EKG'si tamamen normaldi. Yirmi dört saatlik ritim holter kaydında ritm bozukluğu veya gün içerisindeki QT süresinde belirgin değişim saptanmadı. Hastanın EKG'sindeki geçici QTc uzamasının ve nöbet atağının bupropiona ikincil geliştiği düşünüldü, herhangi bir tedavi verilmedi. Takip eden dört aylık zaman diliminde hastanın tekrarlayan nöbeti olmadı ve aylık takiplerindeki EKG'lerinde QTc sürelerinde uzama saptanmadı.

### TARTIŞMA

UQTS EKG'de QT uzamasıyla karakterize kardiyak repolarizasyon bozukluğudur. UQTS; "torsades de pointes" olarak adlandırılan polimorfik ventriküler taşikardi oluşumuna bağlı olarak senkop ya da ani kardiyak ölüme sebep olabilir. QT değerinin kalp hızına göre düzeltilmiş değeri için (QTc) 350-420 msn arası değerler normal, 420-440 msn arasındaki değerler sınırda, 440 msn üzerindeki değerler ise yüksek olarak kabul edilmektedir. QTc yaşla birlikte hafif bir artış gösterir ve kadınlarda erkeklere göre daha uzundur<sup>(6)</sup>.

UQTS doğumsal ve sonradan kazanılmış olarak iki alt gruba ayrılır. Doğumsal UQTS'nin fizyopatolojisinde, sodyum ve potasyum kanallarını etkileyen genlerdeki 300'den fazla mutasyon rol oynamaktadır. Sonradan kazanılmış UQTS, doğumsal tipe göre daha sık görülmektedir ve genetik mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu formun en sık sebepleri arasında hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi gibi birtakım elektrolit bozuklukları ve antiaritmikler (kinidin, prokainamid, sotalol, amiadoron, ibutilid, dofetilid), antibiyotikler (kinolonlar, eritromisin, trimetoprim-sülfametoksazol), antihistaminikler (terfenadin), antipsikotikler (klorpromazin), antidepresanlar (amitriptilin), antifungaller (ketokonazol) gibi ajanlar ön plandadır. UQTS'ye yol açabilen ajanlar arasında yer alan bupropion, klinikte antidepresan olarak kullanılabilmesinin yanı sıra, sigarayı bırakma sonrasında gelişen yoksunluk semptomlarının giderilmesinde de kullanılmaktadır<sup>(7)</sup>.

Bupropion nöronal sistemde dopamin, noradrenalin ve serotonin geri alımını önleyerek etki eden bir ajandır ve karaciğerde CYP2B6 tarafından metabolize olur. CYP2B6 izoenzimini etkileyebilecek ajanlarla bupropion arasında potansiyel bir etkileşim olabileceği unutulmamalıdır. Bupropion alındıktan üç saat sonra plazma etkin konsantrasyonuna ulaşır ve eliminasyon yarı ömrü 21 saattir. Terapötik dozlarda ağız kuruluğuna, uyku bozukluğuna ve nadir olarak da nöbetlere neden olmaktadır. Ayrıca döküntü,

bulantı, imsomnia, aşırı terleme, tinnitus ve hipertansiyona da yol açabilmektedir. 1.5 g/gün ve üzerindeki yüksek dozlarda alındığında, nöronal (nöbet, tremor, halüsinasyon, ajitasyon, parastezi, koma) gastrointestinal (bulantı ve kusma) kardiyovasküler (taşikardi, QRS uzaması, QTc uzaması, interventriküler blok) sistem yan etkilerine neden olabilmektedir. Bupropiona ikincil QT uzaması (550 msn) varlığında gelişen ventriküler taşikardi rapor edilmiştir (muhtemel torsades de pointes)<sup>(8)</sup>. Aritmi ve kardiyak arrest ise 10 g veya daha üzerindeki yüksek dozlarda ortaya çıkabilmektedir. Kafa travması olanlarda, ailede epileptik nöbet öyküsü olanlarda veya monoamino oksidaz inhibitörü kullananlarda bupropion kullanımı önerilmemektedir<sup>(9)</sup>.

Bupropion kullanımına bağlı genel popülasyondaki ilk nöbet insidansı oldukça düşüktür ve %0.07 ile %0.09 arasındadır. İdame tedavi sırasındaki nöbet insidansı ise genellikle doza bağımlıdır ve özellikle tedavinin ilk haftalarında ortaya çıkmaktadır. Bu riskin yavaş salınımlı formu için daha düşük olduğu bilinmektedir.

Sonradan kazanılmış UQTS tespit edilen hastaların tedavisi etiyolojiye yönelik olarak planlanmalıdır. Bu hastalarda altta yatan neden ilaç ise, sebep olan ilaç kesilmelidir. İlacı kullanmak zorunlu ise ve hastanın aritmisi yok ise periyodik olarak aritmi sorgulanmalı ve QTc takibi yapılmalı, elektrolit bozukluklarından kaçınılmalıdır. Bu hastalar, elektrolit bozukluklarına yol açabilecek şiddetli kusma, ishal veya benzeri hastalıklarda acil servise hızlı başvuru konusunda bilgilendirilmelidirler.

Hastamızda, bupropion HCL'nin 600 mg gibi düşük sayılabilecek ilk dozu sonrasında, jeneralize tonik klonik nöbetler ve geçici QTc uzaması gözlenmiştir. Ayrıca, evde sağlık personelinin şahit olmadığı, yakınlarının tarif ettiği tablo gerçek bir nöbete bağlı olabileceği gibi QT uzamasına ikincil gelişmiş olabilecek olası bir "torsades de pointes" den de kaynaklanmış olabilir. Zira doğumsal UQTS'ye sahip bazı hastaların uzun yıllar yanlışlıkla epilepsi tanısıyla takip edildiği bilinmektedir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde

daha önce bu kadar düşük bir dozun ilk kullanımı sonrasında aynı hastada hem QT uzaması hem de eşlik eden nöbet daha önce bildirilmemiştir. Bu durum, senkop ve kasılma nöbetleriyle acil servise başvuran hastalarda mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalardan ayrıntılı bir anamnez alınması oldukça önemlidir. Bupropiona ikincil nöbet geçirdiğinden şüphe edilen hastalar UQTS açısından da dikkatle değerlendirilmeli ve EKG'de QTc uzaması saptanırsa, olası ritm bozuklukları açısından monitörize edilerek yakın takip edilmelidirler.

### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

### KAYNAKLAR

1. Moss AJ, Schwartz PJ, Crampton RS, Tzivoni D, Locati EH, MacCluer J, et al. The long QT syndrome. Prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation* 1991;84:1136-44.
2. Haverkamp W, Breithardt G, Camm AJ, Janse MJ, Rosen MR, Antzelevitch C, et al. The potential for QT prolongation and proarrhythmia by non-antiarrhythmic drugs: clinical and regulatory implications. Report on a policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000;21:1216-31.
3. Spiller HA, Ramoska EA, Krenzelok EP, Sheen SR, Borys DJ, Villalobos D, et al. Bupropion overdose: a 3-year multi-center retrospective analysis. *Am J Emerg Med* 1994;12:43-45.
4. Shrier M, Diaz JE, Tsarouhas N. Cardiotoxicity associated with bupropion overdose. *Ann Emerg Med* 2000;35:100.
5. Dedeoğlu E, Bayram B, Kızıler UA, Dedeoğlu B. Bupropion HCL yavaş salınımlı formuna bağlı jeneralize tonik klonik nöbet. *Bull Clin Psychopharmacol* 2011;21:362-3.
6. Reardon M, Malik M. QT interval change with age in an overtly healthy older population. *Clin Cardiol* 1996;19:949-52.
7. Webster R, Leishman D, Walker D. Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsade de pointes. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2002;5:116-26.
8. Chao CT, Wu VC, Wang WJ. Charcoal hemoperfusion for bupropion overdose with ventricular tachycardia and status epilepticus. *J Formos Med Assoc* 2012;111:51-52.
9. Johnston AJ, Ascher J, Leadbetter R, Schmith VD, Patel DK, Durcan M, et al. Pharmacokinetic optimisation of sustained-release bupropion for smoking cessation. *Drugs* 2002;6(Suppl 2):S11-S24.