

Sertralinin P Dalga Dispersiyonuna Etkisi

Effect of Sertraline on the P Wave Dispersion

Mehmet DEMİR¹

ÖZET

¹Uzm. Dr.,
Bilecik Devlet Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği,
BİLECİK

Amaç: Depresyon kalp hastalarında sık görülen bir durumdur ve bu olgularda morbiditeyi ve mortaliteyi artıran bağımsız bir faktördür. Majör depresif bozukluğu olan kalp hastalarında selektif serotonin geri alım inhibitörleri [selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)] grubu antidepresanlar ilk seçenek ilaçlar olarak trisiklik antidepresan ilaçların yerini almışlardır. SSRI grubu antidepresanlar kalp hastalarındaki depresyon tedavisinde sık kullanılmakta ve iyi tolere edilmektedir. Serotonin atriyal fibrilasyon gelişiminde önemli rol oynayabilir. Çalışmamızın amacı, sertralin kullanımının P dalga dispersiyonu (PDD)'na etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya kliniğimize herhangi bir nedenle başvuran en az üç aydır sertralin kullanan ardışık 50 olgu ve kontrol grubu olarak 30 olgu dahil edilmiştir. On iki derivasyonlu yüzey elektrokardiyografi (EKG)'de maksimum P dalga süresi (P_{max}) ve minimum P dalga süresi (P_{min}) ölçülmüş ve P dalga dispersiyonu ($PDD = P_{max} - P_{min}$) hesaplanmıştır.

Bulgular: Sertralin kullanan olgularda PDD değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha uzun bulunmuştur ($46.2 \text{ msn} \pm 11$ ile $31.3 \pm 10.7 \text{ msn}$, $p < 0.05$).

Sonuç: Bu çalışmada sertralin ve PDD arasında bir korelasyon tespit edilmiştir. Sertralin kullanan olgularda PDD uzamaktadır. Bu nedenle sertralin atriyal fibrilasyon gibi atriyal aritmilere neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sertralin, elektrokardiyografi, atriyal fibrilasyon

İletişim Adresi:

Uzm. Dr. Mehmet DEMİR
Bilecik Devlet Hastanesi
Kardiyoloji Kliniği
BİLECİK

E-mail:

drmehmetdemir@hotmail.com

SUMMARY

Objectives: Depression is a common comorbid condition in patients with cardiac disease and has been identified as an independent risk factor for increased morbidity and mortality. The selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have superseded the tricyclic antidepressants as the first-line agents for treating the cardiac patient major depressive disorder. The SSRIs are established agents for the treatment of depression and are well tolerated in patients with cardiac disease. Serotonin may play a important role in the induction of atrial fibrillation. This study aims the investigate the effect of serotonin on PDD.

Material and Methods: The study included 50 patients medication with sertraline and 30 persons for control groups. We performed transthoracic echocardiography to all participants and we measured PDD on twelve lead electrocardiography. We compared PDD between these two groups.

Results: PDD were found to be significantly longer in the sertraline group versus control group ($46.2 \text{ ms} \pm 11$ and $31.3 \pm 10.7 \text{ ms}$, $p < 0.001$).

Conclusion: This study revealed a correlation between PDD and sertraline. PDD are delayed in the patients medication with sertraline. Because of that sertraline may cause atrial arrhythmia such as atrial fibrillation.

Key Words: Sertraline, electrocardiography, atrial fibrillation

GİRİŞ

Depresyon kalp hastalarında sık görülmekte ve bu olgularda kardiyak morbidite ve mortaliteyi artırabilmektedir. Depresyonun artmasıyla birlikte antidepressan ilaçların kullanımları da artmış-

tır. Bu nedenle klinikte kardiyoloji uzmanları antidepressan kullanan olgularla sık karşılaşmaktadır. Bu ilaçların kardiyak birtakım yan etkilerinin olduğu yıllardır bilinmektedir. Çünkü antidepressan ilaçların etkilediği serotonin, noradrenalin ve dopaminin kardiyovasküler sistemde önemli rolleri vardır (1,2).

Antidepressan olarak yan etkilerinin az olması nedeni ile günümüzde en sık kullanılan ilaç grubu, selektif serotonin geri alım inhibitörleri [selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)]'dir (3). Serotonin kardiyovasküler sistemde çeşitli etkileri bulunmaktadır. Bunlar arasında kalp hızında ve kan basıncında azalma, PR ve QT mesafesinde uzama ve çeşitli derecelerde atriyoventriküler (AV) blok sayılabilir (4). Ayrıca, miyokardiyal iske mi ve infarktüse de neden olabilecekleri ileri sürülmüştür (5). Vazospastik anjina nedeni olarak da bildirilmiştir (6).

Sertralin SSRI grubunda bir antidepressan ilaç olup, ayrıca dopamin ve opioid reseptörlere de afinitesi gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda kardiyovasküler sistem üzerinde ciddi bir yan etki gösterilememiş, ancak hipotansiyon, göğüs ağrısı, çarpıntı gibi nonspesifik etkiler bildirilmiştir. Elektrokardiyografik (EKG) parametreler üzerinde herhangi bir değişiklik gösterilmemiştir (8,9). Ayrıca, antitrombosit etkisi olduğu saptanmıştır (10).

Bu çalışmada, atriyal ileti anormallikleri ve atriyal aritmi gelişiminin göstergesi olan P dalga dispersiyonu (PDD)'nın serotonin metabolizması ve sertralin kullanımıyla ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Olgu Seçimi

Bu çalışmaya herhangi bir nedenle kardiyoloji polikliniğine başvuran ve en az üç

aydır sertralin kullanan ardışık 50 olgu dahil edilmiştir (36 kadın, 14 erkek; ortalama yaş 35 ± 15 yıl; minimum 18, maksimum 65 yaş). Otuз olgu da kontrol grubu olarak alınmıştır (21 kadın, 9 erkek; ortalama yaş 29 ± 10 yıl; minimum 21, maksimum 58 yaş). Sertralin kullanan olguların hepsinin 50 mg/gün dozunda kullanmakta oldukları belirlenmiştir.

Olguların tamamına transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapılmıştır. Bu incelemede, çalışmaya tamamen normal olanlar dahil edilmiştir. Hiçbir olgunun başka ilaç kullanmadığı da belirlenmiştir.

Dışlama Kriterleri

Bilinen yapısal kalp hastalığı (koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı), akciğer hastalığı, pulmoner veya sistemik hipertansiyonu olan olgular ile diabetes mellitusu olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm olguların ve kontrol grubunun 12 derivasyonlu EKG'si çekilmiştir. Kayıtlar 1 mV/cm standardizasyonu ve 50 mm/saniye kâğıt hızında yapılmıştır. P dalga süresi izoelektrik hatta P dalga defleksiyonunun başlangıcı ve bitişı arasındaki süre olarak alınmıştır. Büyüteç kullanarak her olgu için en uzun süreli P dalgası ve en kısa süreli P dalgası tespit edilmiştir. Aradaki fark ise PDD olarak hesaplanmıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Windows SPSS 11.0 programı kullanılmıştır. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılması için t-testi; oranların karşılaştırılması için ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Elli kişiden oluşan sertralin kullanan grupla 30 kişilik kontrol grubu arasında

yaş, cins, sol atriyum, sol ventrikül çapları ve pulmoner arter sistolik basıncı arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Sertralin kullanan grupta P_{max} değerleri daha yüksek, P_{min} değerleri daha düşük olarak bulunmuştur. PDD sertralin kullanan olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ve hepsinin de istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tablo 1. Sertralin kullanan olguların ve kontrol grubunun klinik ve elektrokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Olgu (n=50)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl)	35 ± 15	29 ± 10	AD
Cinsiyet (E/K)	14/36	8/21	AD
Sol atriyum çap (cm)	3.2 ± 0.9	3.2 ± 0.4	AD
LV diyastolik çap (cm)	49 ± 11	41 ± 9.5	AD
LV sistolik çap (cm)	28 ± 7	25 ± 12	AD
SPAB (mmHg)	29.5 ± 8	25 ± 5.4	AD
P_{max} (msn)	126 ± 10	109.6 ± 4	< 0.05
P_{min} (msn)	69.4 ± 6	73 ± 14	< 0.05
PDD (msn)	46.2 ± 11	31.3 ± 10.7	< 0.05

LV: Sol ventrikül, SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, PDD: P dalga dispersiyonu, AD: Anlamlı değil.

TARTIŞMA

Bulgularımıza göre sertralin kullanan olgularda PDD artmaktadır. Daha önce bazı yayınlarda sertralin kullanımının EKG'de PR, QRS, QT mesafelerinde uzama yaptığı, bazı yayınlarda ise EKG üzerinde etkisi olmadığı bulunmuştur (6,7). Sertralin ve diğer antidepressanların PDD üzerine etkisine dair veri bulunmamaktadır.

Serotonin birçok kardiyovasküler etkisi de olan bir nörotransmitterdir. Sertralin ve diğer SSRI grubu antidepressanlar majör olarak beyinde serotonin düzeyini artırarak etki göstermektedir. Bu nedenle bu ilaçların santral sinir sistemi (SSS) üzerinden birtakım yan etkileri mevcut-

tur. Ayrıca, SSS dışında serotonin reseptörleri üzerinden de çeşitli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

Serotonin vücutta serotonin reseptörleri aracılığıyla etki göstermektedir ve bu reseptörlerden 5-HT(4)'ün kalpte sadece atriyumlarda bulunmakta olduğu ve atriyal fibrilasyonla ilişkili olduğu, ayrıca 5-HT(4) antagonistlerinin atriyal refrakter periyodu uzattığı ve efektif refraktör periyod dispersiyonunu azalttığı gösterilmiş ve atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılabileceği tespit edilmiştir. Bu etkilerin 5-HT(4) agonisti olan sisaprid ile ortadan kaldırılabilirdiği gösterilmiştir (10). Ayrıca, 5-HT(3) antagonistlerinin de atriyal aritmi yaptıkları bildirilmiştir (11). Son zamanlarda 5-hidroksitriptamin (serotonin) atriyal fibrilasyonun tetiklenmesinde önemli bir hormon olarak kabul edilmektedir (12). PDD'nin artmış olmasının atriyal aritmiler ve atriyal fibrilasyon gelişimi ile ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda ve klinik durumlarda gösterilmiştir. Bu nedenle sertralin ve diğer SSRI grubu antidepresanların 5-HT reseptörleri aracılığıyla serotoninergik sistem üzerinden PDD'yi etkileyebileceği düşünülmektedir.

Kalp hastalarında sertralin ve diğer SSRI grubu antidepresanların kullanımı giderek artmaktadır. Bu olgularda atriyal fibrilasyon önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaktadır. Bu nedenle SSRI kullanırken atriyal fibrilasyona yatkınlığı olan veya atriyal katkının hemodinamik açıdan önemli olduğu olgularda bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.

Olgu sayısının az olması, sertralin kullanım süresi ile PDD ilişkisinin ortaya ko-

nulmamış olması ve tetkik yapan kişinin kör olmaması ise çalışmamızın başlıca kısıtlamalarıdır.

SONUÇ

Bu bulgular, atriyal fibrilasyon gibi atriyal aritmilere yatkınlığın göstergelerinden olan PDD'nin sertralin kullanımıyla arttığını göstermektedir. Bu konuda daha geniş çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Fernandez A, Bang SE, Srivathsan K, Vieweg WV. Cardiovascular side effects of newer antidepressants. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7(3):305-9.
2. Parissis J, Fountoulaki K, Paraskevaidis I, Kremastinos DT. Sertraline for the treatment of depression in coronary artery disease and heart failure. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8(10):1529-37.
3. Savcı V. Antidepresan ilaçların farmakolojik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2(1):22-31.
4. Rodriguez de la Torre B, Dreher J, Malevany I, et al. Serum levels and cardiovascular effects of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors in depressed patients. *Ther Drug Monit* 2001;23(4):435-40.
5. Glassman AH. Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;13(Suppl 5):25-30.
6. Frichione GL, Woznicki RM, Klesmer J, Vlay SC. Vasoconstrictive effects and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 1993;54(2):71-2.
7. Fish C, Knoebel SB. Electrocardiographic findings in sertraline depression trials. *Drug Invest* 1992;4:305-12.
8. Roose SP, Spatz E. Treatment of depression in patients with heart disease. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 20):34-7.
9. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, et al. The sertraline antidepressant heart attack randomized trial (SAD-HART) platelet substudy. *Circulation* 2003;108(8):939-44.
10. Rahme MM, Cotter B, Leisat E, et al. Electrophysiological and antiarrhythmic effects of the atrial selective 5-HT(4) receptor antagonist RS-100302 in experimental atrial flutter and fibrillation. *Circulation* 1999;100(19):2010-7.
11. Kasinath NS, Malak O, Tetzlaff J, Can J. Atrial fibrillation after ondansetron for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a case report. *Anaesth* 2003;50(3):215-20.
12. Yusuf S, Al-Saady N, Camm AJ. 5-hydroxytryptamine and atrial fibrillation: how significant is this piece in the puzzle. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2003;14(2):209-14.