

DİGİTALİS ENTOKSİKASYONU

GÜNERİ, S., KIRIMLI, Ö., ÖZER, M.

ÖZET: Digitalis glikozidleri konjestif kalp yetmezliği tedavisinde oldukça sık olarak kullanılan ilaçlardır. Bu yüzden de digitalis entoksikasyonuna oldukça sık olarak rastlanır ve erken tanı konarak tedavi edilmezse mortalite yüksektir. Bu makalede, kliniğimizde bir yıl içinde tesbit edilen 33 digitalis entoksikasyon olgusu incelendi.

ABSTRACT: Sema GÜNERİ, Önder KIRIMLI, Mithat ÖZER, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Digitalis Intoxication.

Digitalis is the drug of choice in congestive heart failure. Digitalis intoxication is seen commonly and if it is not recognized and treated early, mortality is very high. In this article, we reviewed 33 digitalis intoxication cases which had been diagnosed in a year.

Anahtar sözcükler: Digitalis, Entoksikasyon
Key words: Digitalis, Intoxication

Digitalis glikozidleri kalp yetmezliği tedavisinde 200 yıldır oldukça sık olarak kullanılan ilaçlardır. Digitalis endikasyonları;

- a) Sinüs ritminde veya atrial fibrillasyonlu kalp yetmezliği,
- b) Hızlı ventriküler yanıtli atrial fibrillasyon ve flutter,
- c) Kinidin başarısız olduğu veya tolere edilemediği durumlarda paroksizmal atrial veya kavşak taşikardilerinin önlenmesinde,
- d) Paroksizmal supraventriküler taşikardi,
- e) Kalp yetmezlik tedavisi sırasında başlangıçta digitalis kullanılan hastalarda yetmezliğin önlenmesi için idame tedavisi olarak.

Digitalis glikozidleri myokard üzerindeki etkilerini hücre membranındaki sodyum potasyum ATP'az (Na-K ATP'az) enzimini inhibe ederek gerçekleştirirler. Bu enzimin inhibisyonu, Na⁺'un hücre dışına aktif transportunu engelleyerek hücre içinde Na⁺ konsantrasyonunun artmasına, bunun sonucunda da Ca⁺⁺ influxunun artmasına, Ca⁺⁺ efluxunun

Yard.Doç.Dr. Sema GÜNERİ, Dr. Önder KIRIMLI, Prof.Dr.Mithat ÖZER, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

azalmasına yol açar. Hücre içinde artan Ca^{++} ise troponine bağlanarak bu proteinin aktini bloke edici etkisini ortadan kaldırır ve aktin-myozin birleşmesine olanak sağlanmış olur. Digitalis glikozidlerinin bu yolla pozitif inotropik etkisi dışında diğer etkileri atrioventriküler kavşakta iletiyi yavaşlatması ve AV kavşağın refrakter periyodunu uzatmasıdır. Bu son etki hem doğrudan hem de vagal tonüs artması sonucu dolaylı olarak gerçekleşir. Digitalis glikozidlerinin kalp üzerine bir diğer etkisi toksik dozlarda sinüs düğümü dışında tüm kalpte otomatiziteyi artırmasıdır (+ bathmotrop etki). Digitalis glikozidleri ayrıca, sinüs ritmi mevcut ise sinoatrial düğüm üzerine depressif etki yaparak kalp hızının yavaşlamasına neden olabilirler.

Tablo 1. Digitalis Glikozidlerinin Elektrofizyolojik Etkileri

Pacemaker Otomatizması	
-Sinoatrial Düğüm	Değişmez veya azalır
-Purkinje Lifleri	Artar
Eksitabilite	
-Atrium	Değişmez (Toksik dozda azalır)
-Ventrikül	Değişen etki
-Purkinje	Artar (Toksik dozda azalır)
Membran Cevaplılığı	
-Atrium	Değişen etki
-Ventrikül	Azalır (Toksik dozlarda)
-Purkinje Lifleri	Azalır (Toksik dozlarda)
İleti Hızı	
-Atrium, Ventrikül	Artar
-AV Düğüm	Azalır
-Purkinje Lifleri	Azalır
Effektif Refrakter Periyod	
-Atrium, Ventrikül	Azalır
-AV Düğüm	Artar
-Purkinje Lifleri	Artar (Toksik dozda azalır)

Digitalis entoksikasyonu hastanede yatan ve bu ilacı kullanan hastaların %5-15'inde görülmektedir. Digitalis entoksikasyonunun mekanizması içinde digitalisin otomatizite ve eksitabilite üzerindeki etkileri en önemli yer tutar. Digitalis istirahat potansiyalini azaltarak otomatik atrial, kavşak ve purkinje lifleri hücrelerinin uyarılmasını kolaylaştırır. Diastolik depolarizasyon fazında (faz 4)

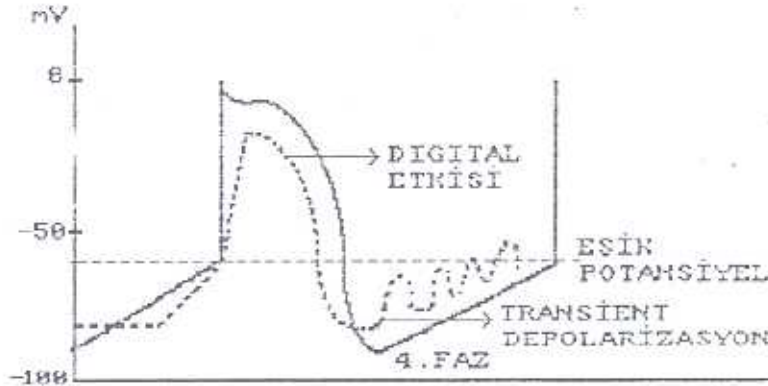
daha hızlı ve dik bir çıkışa yol açarak(1) ve son zamanlarda tesbit edilen transient (geçici) depolarizasyona yol açarak eşik düzeyine daha kısa süre içinde ulaşma olanağı sağlar ve böylece otomatisite artmasına neden olur(2) (Şekil 1). Bu olay yeni pacemakerler yaratarak kavşak veya ventriküler ekstrasistollerin oluşmasına ya da akselere kavşak veya ventriküler ritmlerin ortaya çıkmasına neden olur. Digitalise bağlı olarak ileti hızının yavaşlaması ve refrakter periyodun kısalması re-entry olayına zemin hazırlayarak ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrillasyon gelişmesine yol açabilir(3,4). Digitalis entoksikasyonunun daha az sıklıkla ortaya çıkan mekanizmalarından biri digitalisin sinoatrial düğüm üzerine vagal ve direkt etkilerle sinüs bradikardisine, daha nadir olarak sinoatrial arreste veya çıkış bloğuna yol açmasıdır. Bu bradikardi zemininde kavşak veya ventriküler escape (kaçış) ritimler ortaya çıkabilir. Digitalis glikozidleri hem direkt olarak hem de vagal yolla dolaylı olarak AV kavşağın refrakter periyodunu uzatarak AV bloklara neden olabilirler.

İştahsızlık digitalis entoksikasyonunun en erken ve en sık görülen semptomudur. İştahsızlık dışında bulantı, kusma, karın ağrısı ve diyare gibi diğer gastrointestinal sistem bozuklukları görülebilir. Ayrıca baş ağrısız, halsizlik, dezoryantasyon, konfüzyon, delirium ve konvülsiyonlar gibi çeşitli nöroloji bozukluklar, seyrek olarak da skotomlar ve renk algılama bozukluğu gibi vizüel bozukluklar saptanır. Digitalise duyarlılığı artırıp entoksikasyonu kolaylaştıran çeşitli faktörler mevcuttur. Bunlar arasında en önemlileri hipotasemi ve hipomagneziemi gibi elektrolit denge bozuklukları, böbrek yetersizliği, karaciğer hastalıkları, konjestif kalp yetersizliği, hipoksi, asidoz, iskemi, hipotiroidi ve miyokardit gibi bazı hastalıklar ve diüretikler başta olmak üzere birtakım ilaçlardır.

Digitalis entoksikasyonunun en belirgin kardiyak manifestasyonu aritmiler olup bunlar içinde de en sık ventriküler ekstrasistoller görülür. Ventriküler bigemini en sık rastlanan ritm bozukluklarının başında gelir. Bloklu paroksizmal atrial taşikardi muhtemelen ikinci sıklıkla görülen aritmi tipidir. Bu tip aritmi sıklıkla diüretik kullanımı sonucu gelişen hipokalemi ile birlikte bulunur(5). AV bloklar digitalis entoksikasyonunda üçüncü sıklıkta görülür. Genellikle PR uzaması şeklinde ortaya çıkmasına karşın şiddetli entoksikasyonlarda total AV blok şeklinde ortaya çıkabilir. Mortalite oranı yaklaşık yüzde 30-40 olan digitalis entoksikasyonu tedavisinde ana ilkeler digitalis ve diüretiklerin kesilmesi, elektrolit bozukluklarının düzeltilmesi ve ortaya çıkan aritmilere göre antiaritmik ilaç uygulanmasıdır. Düşük ventriküler hızlı total AV bloklu olgularda geçici pacemaker, yaşamı tehdit eden aritmilerde ise kardioversiyon uygulanabilir. Son zamanlarda steroid bağlayıcı reçineler ve digitalise karşı geliştirilen antikorlar tedavi alanına girmiştir.

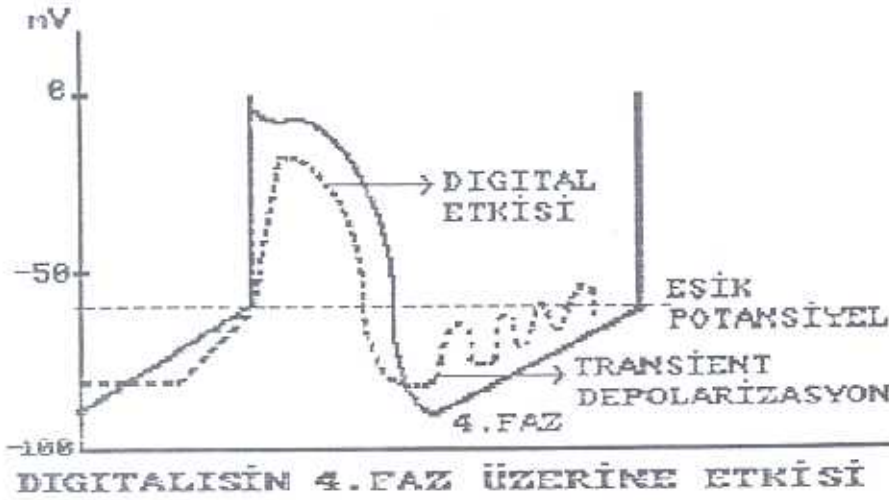
Biz de İç Hastalıkları Kliniği Kardiyoloji Servisinde bir yıl (Mart 1988-Mart 1989) içinde tesbit edilen 33 digitalis entoksikasyonu olgusunu retrospektif olarak inceledik. Bu hastaların 15'i erkek, 18'i kadın olup 24'ü ASKH'ına bağlı konjestif kalp yetmezliği, 6'sı kalp kapak hastalığı, 2'si cor pulmonale, 1'i doğmalık kalp hastalığı (Atrial septal defekt) nedeniyle digitalis kullanmaktaydı. Hastaların 15'i idame dozunda digitalis alıyordu. Hastalar yaş gruplarına göre sınıflandırıldığında 50-60 ve 70-80 yaşları arasındaki hastalar ön sırada yer almaktaydı. Hastalardan 3'ü 30-40 yaşları arasında, 1'i 40-50 yaşları arasında, 10'u 50-60 yaşları arasında, 7'si 60-70 yaşları arasında, 9'u 70-80 yaşları arasında ve 3'ü 80-90 yaşları arasında idi.

Bir hastada sadece iştahsızlık, 8 hastada iştahsızlık ile birlikte bulantı, 15 hastada iştahsızlık ile birlikte bulantı ve kusma yakınması oldu. Üç hastada sadece gelişen kardiyak aritmilere bağlı çarpıntı yakınması mevcut idi. Bir hastada sadece ishal yakınması oldu. Beş hastada ise digitalis entoksikasyonuna ait hiçbir yakınma tesbit edilemedi. Tamamına yakın bir bölümünde geçitli diüretikler kullanılan hastaların 10'unda K^+ düzeyi 3.5 mEq/L veya altında, 12'sinde 3.5 ile 4.0 mEq/L arasında olup ancak 11 hastada 4.0 mEq/L'nin üzerinde saptandı. Digitalise bağlı olarak ortaya çıkan aritmiler incelendiğinde en sık ventriküler aritmiler ve bunlar içinde de en sık bigemine ventriküler ekstrasistoliler tesbit edildi (Tablo 2). İki hastada digitalis entoksikasyonuna bağlı aritmi septonmayıp semptomlar ve digitalis kan düzeyi ile tanı kondu. Hastaların tümünde digitalis kesilip hipopotasemi olan olgularda infüzyon tarzında KCl uygulanırken aritmi tipine göre 7 hastaya Ksilokain, 4 hastaya Verapamil, 1 hastaya Propafenon, 2 hastaya Atropin uygulandı. Diğer hastalarda antiaritmik ilaç tedavisine gerek duyulmadı. Üç hastada ventriküler fibrilasyon geliştikten sonra CPR'a yanıt alınamadı ve bu hastalar kaybedildi.



Şekil 1. Digitalis glikozidlerinin faz 4 üzerine etkisi

Tablo 17. Digitalis- Entoksisikasyonuna Bağlı Olarak Gelişen Aritmi Üzerine Etkisi



Tablo 2. Digitalis entoksikasyonuna bağlı olarak gelişen aritmiler (bazı hastalarda birden fazla ritm bozukluğu tesbit edildi).

Ventriküler Aritmiler	
1) Ventriküler Ekstrasistoller	
-Bigemine Ventriküler Ekstrasistoller	8
-Multifokal Ventriküler Ekstrasistoller	4
-Salvo Halinde Ventriküler Ekstrasistoller	1
2) Ventriküler Taşikardi	2
3) Ventriküler Fibrilasyon	3
Atrial Aritmiler	
1) Bloklü Atrial Taşikardi	3
2) Atrial Flutter	3
3) Atrial Fibrilasyon	4
-Düşük Ventriküler Yanıtlı Atrial Fibrilasyon	1
Atrioventriküler Bloklar	
1) Birinci Derece AV Blok	5
2) İkinci Derece AV Blok	4
3) Üçüncü Derece AV Blok	4
AV Dissosiyasyon	1
AV Nodal Ritm	3
Wandering Pacemaker	1

TARTIŞMA: Sinüs ritmindeki konjestif kalp yetmezliğindeki rolü tartışmalı (6,7,8) ve digitalise alternatif olarak pek çok ilaç denenmekte (9,10,11,12) ise de digitalis glikozidleri günümüzde gerek sinüs ritminde gerekse atrial fibrillasyonlu konjestif kalp yetmezliğinde en çok kullanılan ilaçlardır. Bu yüzden de digitalis entoksikasyonuna oldukça sık olarak rastlanmaktadır. Literatürde %5-15 olarak bildirilen bu oranı biz kliniğimizde %9 olarak tesbit ettik. Hastaların hemen tamamında digitalis entoksikasyonuna zemin hazırlayan en az bir neden mevcut idi. Bizim serimizde literatür ile uyumlu olarak en sık ventriküler aritmiler ve bunlar içinde de en sık bigemine ventriküler ekstrasistoller saptandı. Literatürde ikinci sıklıkta bloklu atrial taşikardi bildirilmekle birlikte bizim serimizde AV bloklar ikinci sıklıkta izlendi. Bloklu atrial taşikardi, ventriküler aritmiler ve AV bloklardan farklı olarak hemen daima diüretik kullanımı sonucu gelişen hipopotasemi ile birlikte bildirilmesine karşın bizim serimizde bloklu atrial taşikardi saptanan üç hasta da diüretik kullanıyordu, ancak sadece birinde potasyum düzeyi normalin altında bulundu. Yine literatürde mortalite oranı %30-40 olarak bildirilmekle birlikte bizim hastalarımızda mortalite %9 olarak tesbit edildi. Literatür ile uyumlu olmayan bazı bulguları olgu serimizin azlığına bağlayabiliriz. Sonuç olarak, digitalis kullanan hastaların daha yakından takip edilmesi gerektiğine, bu hastalarda ortaya çıkan çeşitli semptom ve ritm bozukluklarının digitalis entoksikasyonuna ait olabileceğini düşünerek gereken tetkikleri yapmak ve erken önlem almak yoluyla digitalis entoksikasyona bağlı yüksek mortalite oranının çok daha aza inebileceğine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Ekmeççi, A. Meriç, M. Nişancı, Y. Deligönlü, U. Özcan, R. Öner, P. Digitalis zehirlenmesinde biyosimik araştırmaların prognozadaki yeri. Tübitak VII. Bilim Kongresi Özet Kitabı 1980; s. 11.
2. Rosen, MR, Galband, H. Merker, C. Hoffman, BF. Mechanisms of digitalis toxicity. Effects of ouabain on phase 4 of canine Purkinje fiber transmembrane potentials. *Circulation* 1973; 47: 681.
3. Ettinger, PP, Regan TL, Olderwarte HA. Origin of ventricular arrhythmias caused by digitalis. *Am J Cardiol* 1975; 35: 135.
4. Braunwald, E. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine, Third edition. 1988; W.B. Saunders Company, Philadelphia, 504-505.
5. Sokolow, M, Mc III roy MB. Clinical cardiology, Fourth edition, Longe medical publications, California 1986; 308-310.
6. Johnston GD, Mc Devitt DG.: Is MAintenance digoxin necessary in patients with sinus rhythm ? *Lancet* 1979; i : 567-570.
7. Gherghlade, M. Beller. GA.: Effects of discontinuing maintenance digoxin therapy in patients with ischaemic heart disease and congestive heart failure in sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1243-1250.

8. Mulroy CD, Feussner, SL, Velez, R.: Re-evaluation of digitalis efficacy. New Light on an old leaf. *Ann Intern Med* 1984; 101: 113-117.
9. Rousseau, MF, Pouleur, H, Vincent, MF.: effects of a cardioselective Beta₁-partial agonist (Corwin) on left ventricular function and myocardial metabolism in patients with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1267-1274.
10. Beatt, KJ, Saltissi, S, Kartes, PJ, Adams, PC, Julian, DG.: Effects of xamoterol (Corwin) on exercise tolerance and heart rate in patients with secondary to ischaemic heart disease. *Circulation* 1985; 72(part 2): 473.
11. The German and Austrian Xamoterol Study Group. Double-Blind placebo-controlled comparison of digoxin and xamoterol in chronic heart failure. *Lancet* 1988; 8854: 489-493.
12. Maccarelli, GV, Gray, EL, Dougherty, AH, Hanna, JE, Goldstein, RE. Amrinone: Acute electrophysiologic and hemodynamic effects in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1984; 54: 600.