

Yüksek Doz Digoksinine Bağlı Akut Zehirlenme: Olgu Sunumu ve Literatür Değerlendirmesi

Acute Poisoning Due to High Digoxin Dose: Case Report and Literatures Evaluation

Süleyman Ercan¹, Dursun Çayan Akkoyun¹, Zuhale Arıtürk², Muhammed Oylumlu²,
Behçet Al³, Vedat Davutoğlu²

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır

³ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Gaziantep

Özet

Daha önce sağlıklı olduğu bilinen 16 yaşında bayan hasta bulantı, kusma şikâyeti ile acil polikliniğine başvurdu. Hasta yakınlarından alınan öyküde intihar amaçlı 6.250 mg (25 adet) digoksin tablet içtiği öğrenildi. Hastanın tam kan ve biyokimya tetkikleri normal sınırlardaydı. Digoksin intoksikasyonu tanısıyla yoğun bakım ünitesinde takibe alındı. Hastanın yatışının 5. saatinde nodal ritim gelişmesi ve semptomlarının kötüleşmesi üzerine geçici kalp pili takıldı. Takip eden 4. günde genel durumunun düzelmesi ve normal sinüs ritminin görülmesi nedeniyle hasta şifa ile taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Digoksin düzeyi, Nodal ritim, Fab antikoru, Geçici kalp pili, Yoğun bakım

Başvuru Tarihi: 15.06.2011 **Kabul Tarihi:** 16.10.2011

Abstract

A 16 year old female who was healthy beforehand submitted to our emergency department with nausea and vomiting. It was learnt from her relatives that she took 6.250 mg (25 tablets) digoxine due to suicide. The complete blood count and biochemistry investigation were in normal border. She was taken to the intensive care unit due to digoxin intoxication. Temporary pacemaker was performed due to the nodal rhythm developed and the symptoms got worst within 5th hours of hospitalization. In 4th days the general condition recovered and normal sinus rhythm developed so she was discharged.

Keywords: Digoxin level, Nodal rhythm, Fab antikore, Temporary pacemaker, Intensive care unit

Application: 15.06.2011 **Accepted:** 16.10.2011

Giriş

Digoksin, kalp yetmezliği ve/veya atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılan kardiyak bir glikoziddir. Sodyum-potasyum ATPaz pompasını bloke ederek ventrikülde kontraksiyon artışına yol açar. İlimli parasempatik aktivasyonla dolaylı olarak ve atriyoventriküler (AV) düğüm üzerine doğrudan etki ederek kalp hızında düşüşe neden olur.

Kan digoksin düzeyinin güvenlik aralığı dardır¹. Acil serviste görülen ilaç intoksikasyon vakalarının nadir ancak hayatı tehdit eden sebepleri arasındadır. Digoksin intoksikasyonu ilaç kullanım süresi ve miktarına bağlı olarak akut veya kronik olabilir. Kronik zehirlenmeler teröpetik doz aralığının üst sınırında dahi görülebilir ve sıklıkla doz aşımı, ilaç etkileşimi veya yatkınlık oluşturan durumlarda görülür. Hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi gibi

elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, ileri yaş, vücut yüzey alanının küçük olması, kronik hipoksi, alkaloz, hipotroidi ve akut miyokard enfarktüsü intoksikasyona yatkınlık oluşturan durumlardandır².

Akut intoksikasyon ise erişkinlerde daha çok suisid amaçlı, çocuklarda ise sehven ilaç alımı veya hatalı doz hesaplamasıyla iyatrojenik görülebilir. Her iki intoksikasyonda benzer klinik bulgular görülse de akut intoksikasyonda bulantı ve kusma ön plana çıkarken, serum potasyum düzeyi kronik intoksikasyonun aksine normal veya yüksek olabilir. Bu olguyu sunmadaki amacımız akut yüksek doz digoksin intoksikasyonunda neler yapılması gerektiği ve literatürdeki akut yüksek doz digoksin intoksikasyonu vakaların gözden geçirilmesidir.

Olgu Sunumu

On altı yaşında bayan hasta bulantı, kusma şikâyeti ile acil polikliniğe müracaat ediyor. Hasta 3.5 saat önce intihar amaçlı 0,25 mg lık digoksin tabletlerden 25 tanesini (6.250 mg) içmiş. İlaç aldıktan yaklaşık 2 saat sonra 1 kez kusması olmuş. Hastanemize geldiğinde şuur açık ve koopere idi. Bulantı şikâyeti halen devam ediyordu. Fizik muayenede arteriyel kan basıncı (TA) 125/78 mmHg, nabız 102/dk ve ritmik idi. Diğer sistem muayeneleri normal idi. Hastaya acil serviste nazogastrik sonda takılarak mide lavajı yapıp, aktif kömür verildi.

Acil serviste ilaç alımından dört saat sonra yapılan kan tetkiklerinin sonucunda serum digoksin seviyesi 8 ng/mL olarak ölçüldü. Serum elektrolit düzeyleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri ve tam kan sayımı değerlerinde anormallik yoktu. Çekilen giriş elektrokardiyografisi (EKG) sinüs ritminde olup anteriyor derivasyonlarda (V1-V6) 1mm ST depresyonu ve bifazik T dalgaları izlendi (şekil 1). Hasta digoksin intoksikasyonu tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yoğun bakımda da aktif kömür tedavisine devam edildi. Çalıştığımız merkezde digoksin fab antikoları olmadığı için hastaya verilemedi. Yatışının 5. saatinde baş dönmesi ve gözünde kararma şikâyeti gelişti. Kontrol TA 110/70 mmHg idi ve çekilen EKG'de nodal ritm izlendi, kalp hızının 48/dk (Şekil-2) olması üzerine hastaya juguler venöz yoldan ge-

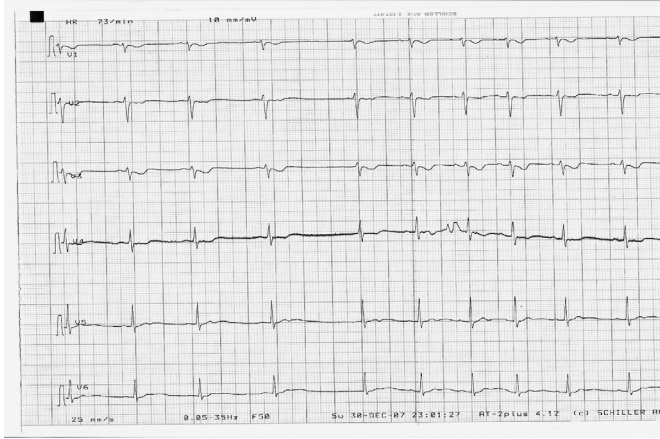
çici kalp pili takıldı. Pilin hızı 60/dk'ya ayarlandı. Genellikle sinüs ritminde olan hastada ara ara kalp pilinin devreye girdiği görüldü. 24 saat izlem yapıldıktan sonra hastanın kalp hızının arttığı ve normal sinüs ritminin sağlandığı görüldü. Yatışının 3. gününde kontrol digoksin düzeyinin 0.5 ng/mL gelmesi, TA ve ritminin stabilize olması ve semptomların kaybolması üzerine geçici kalp pili çıkarıldı. Psikiyatri kliniği ile konsulte edildi ve rehabilitasyonu sağlandı. Yatışının 4. gününde şifa ile taburcu edildi.

Tartışma

Digoksin, kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların ilklerindedir. Günümüzde kullanım endikasyon aralığında daralma olmasına rağmen yine de sık reçetelenmektedir. Digoksin intoksikasyonu, digoksin tedavi alanlarda görülen kronik intoksikasyon şeklinde olabileceği gibi, olgumuzdaki gibi sıklıkla suisidal ilaç alınımına bağlı akut intoksikasyon olarak da görülebilmektedir.

Digoksin serum düzeyinin güvenlik aralığı dardır, serum düzeyi 2 ng/ml'nin üzerinde olduğunda toksik bulgular gelişebilmektedir. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, görme bozuklukları, huzursuzluk, sersemlik, somnolans, intoksikasyonda sık görülen semptomlardır. Ayrıca prognozda da belirleyici olan çeşitli ritim bozuklukları görülmektedir. Sık görülen ritim bozuklukları arasında AV blok, açıklanamayan sinüs bradikardisi, düşük ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon, otomatisitenin artmasına ikincil hızlı atriyal ve ventriküler ritimlere eşlik eden AV bloklar yer alır (2). Hastamızda semptomatik nodal ritim ve sinüs bradikardisi (40/dk) (şekil 1) vardı. Ayrıca EKG de hastamızda görüldüğü gibi (şekil 2) QTc'de kısalma, ST segment çökmesi ve T dalga amplitüdünde düşme olabilir. İlave EKG bulguları olarak PR mesafesinin uzaması, sinüs bradikardisi veya sinoatriyal blok, supraventriküler aritmiler ile ventriküler aritmilere rastlanabilir³.

Digoksin oldukça yüksek vücut dağılım hacmine sahip olduğundan intoksikasyon bulgularının şiddeti, digoksinin kan düzeyinden ziyade doku düzeyleri ile ilişkilidir. Digoksin kan düzeyi ise doku düzeyi hakkında yeterince fikir verici değildir. Bu sebeple digoksin intoksikasyonu tanısı; kan digoksin düzeylerine bakılarak konulamayıp klinik

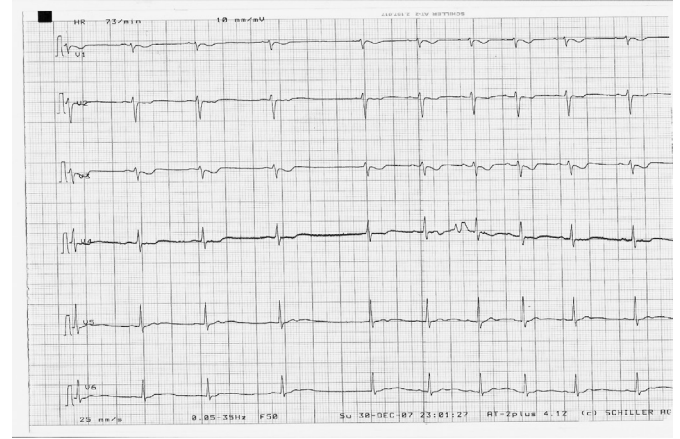


Şekil 1: Başvuru anında çekilen EKG

değerlendirmenin ön planda olması gereken bir tanıdır. Nitekim, Tröster ve arkadaşlarının bildirdiği çalışmada suicidal digoksin alınımdan sonraki 1 saat içerisinde acil servise getirilen hastaya, asistoli nedeniyle başarılı bir kardiyopulmoner resüsitasyon uygulanmış. Kan digoksin seviyesi 3.37 ng/mL ölçülen hastaya digoksin Fab antikor uygulanmış.⁴ Akut intoksikasyon vakalarından beklediğimiz yüksek kan digoksin seviyeleri olmamasına rağmen, kan düzeylerindeki teröpetik aralığın üst sınırını hafif geçen ani bir artışın bile, ölümcül ventriküler aritmilere neden olabileceğini göstermektedir.

Tablo 1. de görülen 11 tane akut intoksikasyon vakasında değişen formlarda kardiyak aritmiler bildirilmiştir.⁴ Olguda AV blok tespit edilmiş ve bunlardan ikisi 2.derece AV blok iken ikisi AV tam blok şeklinde görülmüştür.³ Olguda ventriküler fibrilasyon veya asistoli bildirilmiştir. Hastaneye başvuru süresi ilaç alımı sonrası ilk 5 saat olan ve Fab antikor tedavi verilen 2 hasta şifa ile taburcu olurken, Krappweis J ve arkadaşlarının (5) bildirdiği çalışmada, digoksin aldıktan sonraki 11. saatte acil servise koma halinde getirilen hastaya, AV tam blok nedeniyle geçici kalp pilinin de takıldığı destek tedavi uygulanmış. Fab antikor uygulanamayan hasta takipte kaybedilmiş. Kan digoksin düzeyi 212 ng/mL gibi çok yüksek düzeylerde bildirilmiştir. Aşırı ilaç alımı sonrası tedavi başlangıcına kadar geçen sürenin uzaması hasta kliniğinin komplike hal almasına neden olmaktadır.

Akut digoksin intoksikasyonunda, kardiyak aritmi klinik



Şekil 2: Yatışının 5. saatinde çekilen EKG

durumun ana belirleyicisidir. Kardiyak aritmi akut intoksikasyon olgularının hemen hepsinde bildirilmiştir. Bu nedenle mutlak ritim monitörizasyonu planlanmalıdır. Eyer ve arkadaşları⁶, ilaç alınımdan 19 saat sonra bakılan kan digoksin düzeyi 7.4 ng/mL ve EKG'de bradikardi ile ST-segment depresyonu olan hastaya, başta düşük dozda bolus sonra idame infüzyonla Fab antikor vererek tedavi etmişler. Fab antikor tedavinin 4. saatinden itibaren EKG bulgularının normale döndüğü bildirilmiştir. Bizim olgumuzda, digoksin alımı sonrası 4. saatte acil servise başvuran hastanın ölçülen kan digoksin düzeyi 8 ng/mL idi. İlaç alımı sonrası 9. saatte semptomatik bradikardi nedeniyle hastaya geçici kalp pili takılan hastanın takibinden 24 saat sonra kardiyak bulguların gerileyip normal kalp ritmine döndüğü görüldü. Bu durum Fab antikor tedavi verilemediğinden ve digoksinin uzun yarılanma ömüre sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Akut intoksikasyon olgularında Fab antikorları literatür olgularının gösterdiği üzere mortalite ve morbiditede en etkin ve başta planlanması gereken tedavi yöntemidir. Alınan digoksin dozu biliniyorsa, her 25 tablet 0.25 mg digoksin için, 38 mg'lık 8 ampul Fab antikor önerilmektedir². Fab antikor verilemiyorsa ritim takibi, geliş anındaki ritim normal izlense dahi en az 24 saat süreyle planlanmalıdır. Gastrik lavaj ve aktif kömür erken dönemde halen denenebilir yöntemlerdendir. Bradikardi geliştiğinde atropin kullanılabilir, ancak bizim vakada olduğu gibi semptomatik bradikardik hastalarda transvenöz geçici kalp pili uygulaması da akılda tutulmalıdır.

Referans	Yaş-cinsiyet	Başvuru süresi	Ne kadar Aldığı(mg)	Kan düzeyi (ng/ml)	Fab uygulama	Kardiyak aritmiler	Geçici Kalp pili	Gözlem süres	Sonuç
Bourgeois B. ve ark	44-E	4.s			EVET			2 gün	taburcu
Rodríguez-Calvo MS. ve ark	82-E	2-2,5. S		12,2-13,1					taburcu
Mar-cinkowska-Królewicz M. ve ark	37-K 26-E			19,88 9,63		20.AV blok		4 gün 3 gün	taburcu
Gómez Barrado JJ. ve ark	15-K	2. s	5	16	EVET	20.AV blok, AT, VES			
Tröster S. ve ark	50-K	1. s	1	3,37	EVET	Asistoli, VF	EVET	24 gün	taburcu
Hess T. ve ark	48-E	8. s	250 digitoksin	360 nmol/l	EVET				taburcu
Clarke W. ve ark	76-E	5. s	7		EVET	VT, VF			taburcu
Stofkuchen H. ve ark	10-E	8. s	16	31.8		AV tam blok, VES			taburcu
Krappweis J. ve ark	65-K	11. s	7	212	HAYIR	AV tam blok, Asistoli	EVET		exitus
Eyer F. ve ark	35-K	19. s	10	7.4	EVET	Bradikardi		3 gün	taburcu

Tablo 1: Literatür karşılaştırması

AV: atriyoventriküler, VES: ventriküler ekstrasistol, VT: ventriküler taşikardi, VF: ventriküler fibrilasyon, AF: atriyal fibrilasyon, AT: atriyal taşikardi

Digoksin, miyokart dokusu yanında özellikle iskelet kaslarındaki reseptörlere de bağlandığından vücutta geniş dağılım hacmine sahiptir. Bu nedenle rutin diyaliz yöntemlerinin tedavide yeri yoktur. Digoksinin yarılanma ömrü 36 saat kadar uzun olduğundan hastanın klinik durumunda düzelme birkaç günü bulabilmektedir. Mortalite ve morbiditede digoksin intoksikasyonuna duyarlılığı arttıran hipokalemi, hiperkalsemi gibi elektrolit bozuklukları, böbrek yetmezliği, ileri yaş gibi faktörlerin varlığı, hastaneye

ulaşım süresi, kan digoksin seviyesinden daha önemli gözükmetedir.

Sonuç olarak; digoksin intoksikasyon vakalarında kan digoksin düzeyleri ile klinik prognoz arasında korelasyon bulunmama ile birlikte yüksek doz alımı sonrası hastaların klinik ve ritim yönünden izlenmesi ve geçici kalp pili gereksinimi açısından hastaların değerlendirilmesi gerekir.

Kaynaklar

1. Laura Juntti-Patinen, Tapio Kuitunen, Pertti Pere and Pertti J. Neuvonen. Drug-Related Visits to a District Hospital Emergency Room. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006, 98, 212–217.
2. Çağatay Ertan, İlyas Atar, Bülent Özın. Digoxin intoksikasyonlu bir hastaya yaklaşım. *Türk Aritmi, Pacemaker ve Elektrofizyoloji dergisi* 2006;4: 79-81
3. Evren Semizel, Özlem M. Bostan, Ergün Çil. Konjestif Kalp Yetmezliği. *Güncel Pediatri* 2006; 3: 140-145
4. Tröster S, Bodmann KF, Schuster HP. Severe digitalis poisoning after the ingestion of 1 g of digoxin. *Dtsch Med Wochenschr.* 1992 Jul 24;117(30):1149-52.
5. Krappweis J, Petereit G, Justus J, Altmann E, Kirch W. Digitoxin intoxication with lethal outcome. *Eur J Med Res.* 1996 Nov 25;1(12):551-3.
6. Eyer F, Steimer W, Müller C, Zilker T. Free and total digoxin in serum during treatment of acute digoxin poisoning with Fab fragments *Am J Crit Care.* 2010 Jul;19(4): 391-87.
7. Hess T, Zeuglin T, Weiss M. Suicidal digitalis poisoning: considerations concerning treatment strategy with antibodies. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989 Oct 21;119(42):1466-9.
8. Gómez Barrado JJ, García Rubira JC, Turégano Albarrán S, García Martínez JT, Trujillo Berraquero F, Molano Casimiro F. Severe digoxin intoxication in a 15-year-old girl treated with Fab antidigoxin. *Rev Esp Cardiol.* 1996 Apr;49(4):311-3.
9. Bourgeois B, Incagnoli P, Hanna J, Tirard V. [Nerium oleander self poisoning treated with digoxin-specific antibodies]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2005 Jun;24(6):640-2.
10. Marcinkowska-Królewicz M, Feldman R. Can peak serum digoxin concentration be a sign of acute poisoning severity? Analysis of two cases of digoxin poisoning. *Pol Arch Med Wewn.* 1998 Oct;100(4):344-9.
11. Clarke W, Ramoska EA. Acute digoxin overdose: use of digoxin-specific antibody fragments. *Am J Emerg Med.* 1988 Sep;6(5):465-70.
12. Stopfkuchen H, Gilfrich HJ, Jüngst BK, Gempp W. Massive digoxin intoxication in childhood. *Intensive Care Med.* 1978 Nov;4(4):199-201.
13. Rodríguez-Calvo MS, Rico R, López-Rivadulla M, Suárez-Peñaranda JM, Muñoz JI, Concheiro L. Report of a suicidal digoxin intoxication: a case report. *Med Sci Law.* 2002 Jul;42(3):265-8.
14. Ranquin R, Parizel G. Massive digoxin intoxication. Report of a case with serum digoxin level correlation. *Acta Cardiol.* 1975;30(5):375-82.