

Köpeklerde Akut Digoksin Toksikasyonunun Klinik Semptomları, Elektrokardiyografi Üzerine Etkileri ve Sağıltımı*

İsmail AYTEKİN¹ Yakup AKGÜL²

¹ İlçe Tarım Müdürlüğü Şuhut-Afyonkarahisar

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Van

* Bu çalışma İsmail AYTEKİN'in yüksek lisans tezinden özetlenmiştir.

ÖZET: Çalışmanın materyalini 12 adet sağlıklı melez köpek oluşturdu. Akut digoksin toksikasyonda 8 köpek deneme grubu, 4 köpekde kontrol grubu olarak ayrıldı. Ayrılan deneme ve kontrol grubu köpeklere 0,15 mg/kg digoksin intravenöz yolla birkez uygulandı. Deneme grubundaki köpeklerde klinik ve EKG bulgularının ortaya çıkmasıyla birlikte sağıltım için 4 mg/kg lidokain intravenöz yolla bir kez uygulandı. Kontrol grubundaki köpeklere lidokain verilmedi.

Deneme süresince akut toksikasyon grubu köpeklerde kusma, salivasyon, ürinasyon ve defekasyonda artış, iştahsızlık, hafif derecede dehidrasyon görüldü. Akut digoksin toksikasyon grubu köpeklerde elektrokardiyografik bulgular incelendiğinde başlangıçta bradikardi, daha sonra taşikardi, birinci ve ikinci derece kalp bloğu, ST segmentinde çökme görüldü. Histopatolojik incelemelerde akut toksikasyon grubunda herhangi bir bulguya rastlanmadı. Akut digoksin toksikasyonda lidokainin kullanımının yararlı olduğu kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Digoksin, EKG, Köpek, Tedavi, Toksikasyon

Clinical Symptoms of Acute Digoxin Toxication, The Effects on Electrocardiography and Treatment in Dogs

SUMMARY: A total of 12 healthy dogs were used as material in this study. Eight dogs were used as experimental group and 4 dogs as control group in acute toxication study. The dogs in this groups received 0,15 mg/kg digoxin intravenously only once. Lidocaine was injected intravenously at 4 mg/kg dose to the dogs in (the experimental group) after clinical and ECG findings came to light. Dogs in control group did not receive lidocaine.

During experiment vomiting, increase in salivation, urination and defecation, anorexia and mild dehydration observed in dogs acute toxication group. When ECG findings examined, in acute toxication group, in the begining bradycardia, later on, tachycardia, first and second degree of heart blockage, deviation in the ST segment were observed. Histopathologically in acute toxication group abnomal findings were not seen. Lidocaine in acute toxication group found to be useful in treating them.

Key words: Digoxin, Dog, ECG, Treatment, Toxication

GİRİŞ

Dijitaller Tıp ve Veteriner Hekimliğinde kalp yetmezliğinin sağıtımında en sık kullanılan ilaçlardandır. Digitalis glikozidlerinden digoksin klinik olarak pozitif inotropik, supraventriküler aritmilere karşı

antiaritmik ve myokardiyal etkilerinden dolayı sık olarak kullanılmaktadır (Şanlı ve Kaya, 1994; Teske ve ark., 1976). Kalp glikozidleri hem insanlarda hemde kedi ve köpekler gibi küçük hayvanlarda kalp yetmezliğinde en çok kullanılan ilaçların başında gelir. Terapotik

indekslerinin küçük olması sebebiyle sağıtımda sık sık zehirlenmelerle karşılaşılır (Teske ve ark., 1976; Hamlin ve Hobson, 1984; Ettinger, 1966; Irmak ve ark., 1998; Robert, 1971; Başoğlu ve ark., 1993).

Dijitoksin için önerilen doz, günde 0,02-0,06 mg/kg canlı ağırlığıdır. Bu doz iki veya üçe bölünmek sureti ile uygulanır. Köpeklerde digoksinin terapötik dozunun 0,022mg/kg/gün olduğu, plazma digoksin seviyesi 2,5-6ng/ml olduğunda orta dereceli bir toksikasyon olduğu bildirilmektedir. Digoksinin dozu büyük cüsseli köpeklerde (>20kg) vücut alanın her metre karesi için günde iki kez 0.22mg/kg küçük cüsseli köpeklerde ise günde iki kez 0.11mg/kg olarak bildirilmektedir (Teske ve ark., 1976; Hamlin ve Hobson, 1984; Ettinger, 1966; Irmak ve ark., 1998; Robert, 1971; Başoğlu ve ark., 1993).

Sağlıklı köpeklerde digoksin toksikasyonu genellikle plazma digoksin seviyesi 2.5ng/ml'yi aştığında gözlenmektedir. Konsantrasyon 6ng/ml'yi bulduğunda ise kusma, dehidrasyon, hipotemi, azotemi ve elektrolit dengesizlikleri meydana gelir (Teske ve ark., 1976; Hamlin ve Hobson, 1984; Ettinger, 1966; Irmak ve ark., 1998; Robert, 1971; Başoğlu ve ark., 1993).

Köpeklerde özellikle orta dereceli digoksin zehirlenmelerinin tesbit edilmesinde elektrokardiyografi önemli bir göstergedir. Bu gösterge hastada görülen diğer klinik belirtiler ile birlikte değerlendirilmelidir (Ettinger, 1966; Derick ve ark., 1978; Somberg ve Smith, 1979).

Kardiyotonik glikozidlerin EKG verileri üzerine etkileri kalp hareketlerinde yavaşlamaya bağlı olarak, EKG'de P-R aralığının uzamasına, Q-T aralığının kısalmasına, ST aralığında sapmaya, T dalgasının yönünün değişmesine, P-R aralığında beliren uzama, bu ilaçların negatif kronotrop ve dromotrop etkilerinin EKG'ye yansımaları olarak kabul edilir. Keza, Q-T aralığındaki kısaltmada kardiyotonik glikozitlerin atriyum ve nodal dokulara doğrudan etkimesi sonucu, refrakter periyodun kısalması şeklinde tanımlanmaktadır. Toksik dozlarda ST aralığı derinleşir, çoğu kez T dalgası tersine döner ve P dalgasının büyüklüğüyle şeklinde de değişmeler olur (Edwards, 1987; Başoğlu, 1992, Teske ve ark.,

1976; Irmak ve ark., 1998; Başoğlu ve ark., 1993).

Toksikasyonda kardiyak olarak sinüzal blok, AV blok, paroksizmal atriyal taşikardi, atriyal ve ventriküler ekstrasistoller gözlenir. Dijitalleme sırasında elektrokardiyografik olarak P-R aralığında uzama, Q-T aralığında kısalma, ST segmentinde çökme, P ve T dalgalarında değişiklik ve RS-T depresyonu olduğu bildirilmiştir (Edwards, 1987; Başoğlu, 1992, Teske ve ark., 1976; Irmak ve ark., 1998; Başoğlu ve ark., 1993).

Başoğlu ve ark., (1993). deneysel akut digoksin toksikasyonunda köpeklerde, kusma, dehidrasyon, inkordinasyon, anoreksi ile birlikte 0.5-2.5 kg arasında bir kilo kaybının meydana geldiği bildirilmektedir.

Hafif digoksin intoksikasyonu anoraksi ve kusmaya yol açar ve ilacın kesilmesiyle iyileşme sağlanır. Şiddetli toksikasyon farklı kardiyak aritmilere yol açar. Ventriküler aritmiler en ciddi ve yaygın görülenidir ve ölümle sonuçlanır. Bu durumu düzeltmek için kullanılacak en iyi ilaç lidokaindir. Toksikasyon şekillendiği zaman ilaç en az 48 saat kesilmeli tekrar kullanılacağı zaman serum konsantrasyonu gözönüne alınmalıdır (Edwards, 1987; Irmak ve ark., 1998; Başoğlu ve ark., 1993; Banogura, 1995).

Lidokain ventriküler aritmilerin acil tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Otonom sistem üzerinde minimal etkiye sahiptir. Normal kalp dokusunu etkilemeden anormal purkinje ve ventriküler fibrillerdeki aritmileri önler. Oral iyi emilmesine rağmen, ilacın sadece 1/3'ü sistemik dolaşıma ulaşır. İntramusküler kullanımı takiben emilimi tamdır. Lidokainin intravenöz preparatları vardır. Hızlı bolus veya sürekli enfüzyon şeklinde (köpekler: 1-2 mg/kg, İV bolus, 30-50 mg/kg/dk ile takip edilir) kullanılır. Sadece ventriküler aritmilerin acil tedavisi için kullanılan dar spektrumlu bir ilaçtır (Şanlı ve Kaya, 1994; Colatsky, 1982; Bigger ve Hoffman, 1985).

Bu çalışmada köpeklerde akut digoxin toksikasyonunun elektrokardiyografi üzerine etkileri ve sağıtımı aydınlatılmaya çalışılmıştır.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada 1-5 yaş ve 10-25 kg ağırlığında, her iki cinsden 12 adet sağlıklı melez köpek kullanıldı. Köpeklere antiparaziter ilaç uygulamasını takiben deneme ortamına uyumlarını sağlamak amacıyla 15 gün süreyle bokslarında hospitalize edildi. Deneme öncesi hazırlıkları tamamlanan köpekler deneme için iki gruba ayrıldı. Birinci grubu oluşturan 8 köpeğe (deneme grubu) 0,15 mg/kg dozda digoksin intravenöz yolla bir defa uygulandı. İkinci gruptaki 4 köpeğe (kontrol grubu) 0,15mg/kg dozda digoksin intravenöz yolla bir defa uygulandı (Irmak ve ark., 1998; Başoğlu ve ark., 1993).

Digoksin uygulanan köpeklerde uygulamayı takiben 4-5 dakika sonra toksikasyon belirtileri ortaya çıktı. Toksikasyona giren hayvanlara EKG bulgularının tesbiti için (Petaş Kardiopet 500) cihazı takıldı ve köpeklerin kalp çalışmaları gözlemlendi. Bu kontroller bütün hayvanlarda 5 gün süreyle tekrarlandı.

Deneme grubunda akut toksikasyona giren köpeklerde klinik ve EKG bulguların ortaya çıkışıyla birlikte kg canlı ağırlığa tek doz 4mg/kg oranında lidokain hidroklorür intravenöz yolla verildi. Akut toksikasyon grubundaki köpeklere digoksin verilmeden önce ve sonra elektrokardiyografileri kaydedildi ve klinik bulguları saptandı.

BULGULAR

Klinik Bulgular

Akut toksikasyon deneme grubundaki tüm köpeklerde digoksin intravenöz yolla verildikten sonra ilk belirti kusma idi. Köpeklere göre değişmekle birlikte en erken

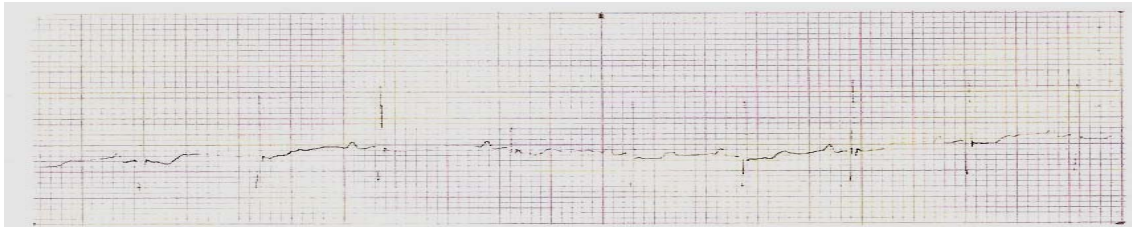
kusma olayı digoksin enjeksiyonundan 5-6 dakika sonra meydana geldi. Köpeklerde salivasyon, defekasyon ve üriasyonda artış gözlemlendi. İlk gün hipersalivasyon ve üriasyon artışı ile birlikte seyreden şiddetli kusma ikinci günden itibaren hafifledi ve diğer günlerde üç köpek haricinde gözlenmedi. Bütün deneme grubundaki köpeklerde hipersalivasyon iki-üç gün boyunca devam etti. İkinci günden itibaren bütün köpeklerde gözlenen dehidrasyon, deneme sonuna kadar azalarak devam etti. Köpeklerin deneme boyunca az su içtikleri ve az yemek yedikleri görüldü. Köpeklerde kilo kaybı şekillendi. Denemede kullanılan köpeklerden 3 tanesi çalışma sırasında öldü. Bunlardan 1 tanesi 1. günde, diğeri 2. günde, üçüncüsü 4. günde öldü.

Kontrol grubundaki köpeklerde de 5-6 dakika sonra kusma görüldü. Köpeklerde salivasyon, üriasyon, defekasyonda artış gözlemlendi. Kontrol grubundaki köpeklerin daha depressif oldukları, yürürken inkordinasyon şekillendiği ve eksitasyon belirtilerinin ortaya çıktığı görüldü. Bu gruptaki köpeklerin 3 tanesi 1. günde, diğeri 2. günde öldü.

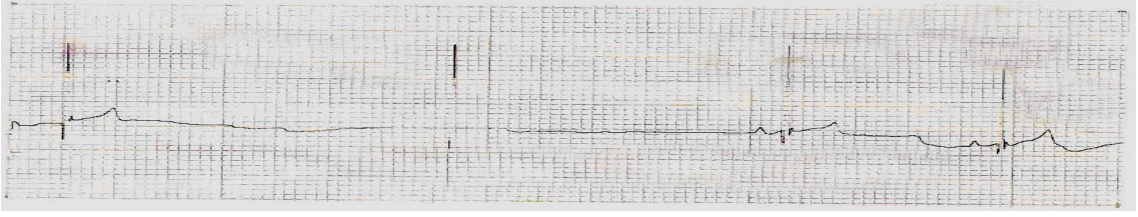
Elektrokardiyografik Bulgular

Köpeklere digoksin verilmeden önce birkez digoksin verildikten sonra deneme süresince 5 gün elektrokardiyografileri çekildi. (PETAŞ kardiopet 500 cihazı ile 25m/sn de çekimleri yapılarak bütün EKG traseleri 2. derivasyonda değerlendirildi).

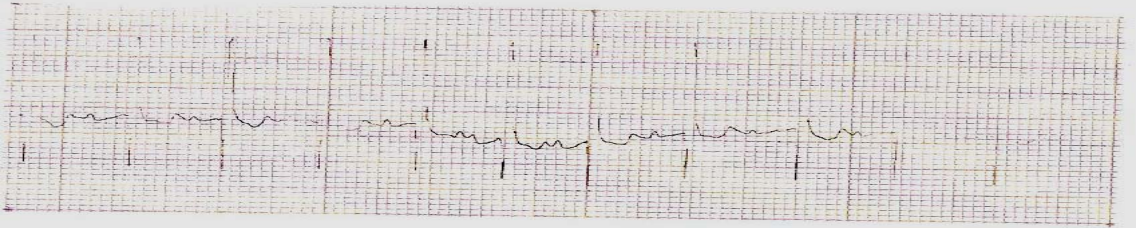
EKG grafik sonuçları incelendiğinde digoksin enjeksiyonundan 3 saat sonra bradikardi, 2. ve 3. günlerde sinüzal taşikardi, birinci ve ikinci derece kalp bloğu, ST segmentinde çökme görüldü (Şekil 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7).



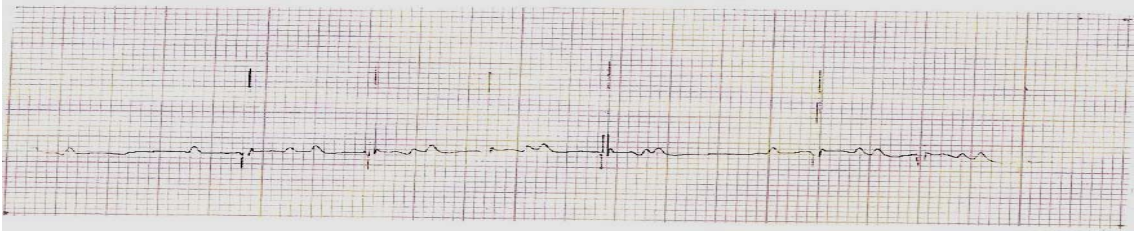
Şekil 1 : Normal



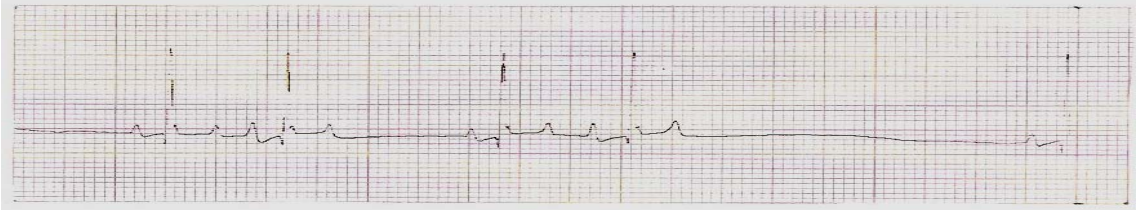
Şekil 2 : 3. saat bradikardi



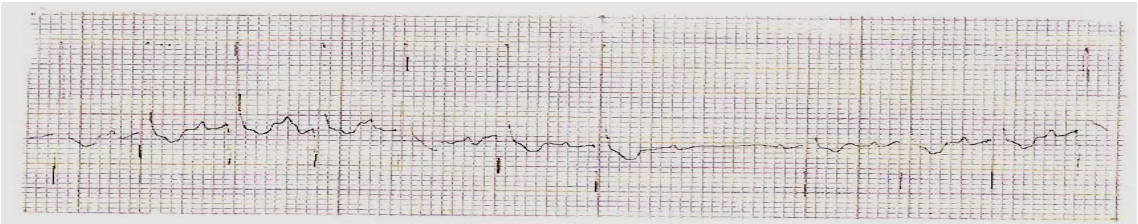
Şekil 3 : 24. saat taşikardi



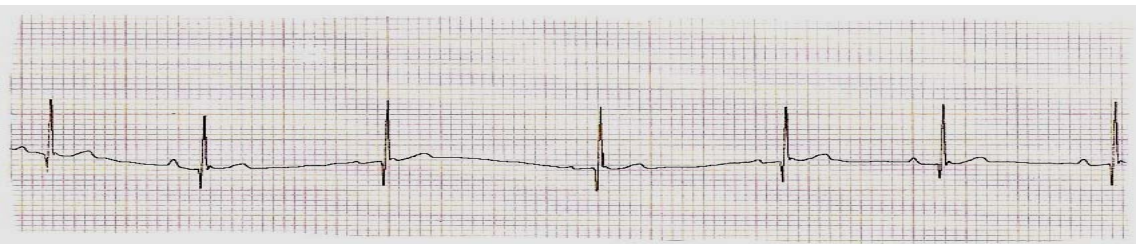
Şekil 4 : 48. saat birinci ve ikinci derece kalp bloğu



Şekil 5 : 48. saat ikinci derece kalp bloğu



Şekil 6 : 60. saat ST segmentinde çökme



Şekil 7 : 120. Saat

Köpeklerde akut toksikasyonda digoksin uygulamasından önce ve sonraki günlerde kaydedilen elektrokardiyogramlar

Histopatolojik Bulgular

Digoksin uygulamasından sonraki günlerde ölen köpeklerden otopsi sonucu alınan doku örneğinin makroskopik ve histopatolojik incelenmesinde makroskopik olarak bir köpekte endokart ve triküspital kapakta peteşiyel kanamalar görüldü. Mikroskopik olarak herhangi bir bulgu görülmedi.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Dijitaler Tıp ve Veteriner Hekimliğinde kalp yetmezliğinin sağıtımında en sık kullanılan ilaçlardandır. Digitalis glikozidlerinden digoksin klinik olarak pozitif inotropik, supraventriküler aritmilere karşı antiaritmik ve myokardiyal etkilerinden dolayı sık olarak kullanılmaktadır (Şanlı ve Kaya, 1994; Teske ve ark., 1976). Kalp glikozidleri hem insanlarda hemde kedi ve köpekler gibi küçük hayvanlarda kalp yetmezliğinde en çok kullanılan ilaçların başında gelir. Terapotik indekslerinin küçük olması sebebiyle sağıtımda sık sık zehirlenmelerle karşılaşılır (Teske ve ark., 1976; Hamlin ve Hobson, 1984; Ettinger, 1966; Irmak ve ark., 1998; Robert, 1971; Başoğlu ve ark., 1993).

Başoğlu ve ark., (1993), köpeklerde digoksin toksikasyonunun oluşturulmasını takiben ilk gözlenen belirtinin kusma olduğunu, ilk gün ise hipersalivasyon ve ürinasyon artışı ile birlikte seyreden şiddetli kusma, ikinci günden sonra hafiflediği ve diğer günlerde gözlenmediğini, hipersalivasyonun ise ilk üç gün boyunca devam ettiğini, ikinci günden itibaren bütün köpeklerde gözlenen dehidrasyonun deneme sonuna kadar azaldığı, köpeklerin deneme boyunca su içtikleri ve kilo kaybı olduğunu bildirmektedirler. Yaptığımız çalışmada farklı olarak birinci gün sık defekasyon görüldü ve diğer bulgular yukardaki çalışmanın klinik bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Ettinger Stephen'in (1966), yaptığı bir çalışmada klinik olarak kalp yetmezliği bulunan 48 köpeğe digoksin ve digoksin tedavisi uygulaması sırasında digitalisin yan

etkilerini görmüştür. Bu yan etkileri ise belli bir dozdan sonra zehirlenmeye sebep olmaktadır. Bu zehirlenmenin klinik belirtileri salivasyon, kusma, diare ve abdominal rahatsızlık gördüğünü bildirmektedir. Yaptığımız çalışmada diare görülmemesine rağmen bütün köpeklerde diğer bulgularımız benzerlik göstermektedir.

Köpeklere digoksin intravenöz yolla verildikten sonra kusma oluştuğu, dört gün boyunca yapılan klinik gözlemlerde birinci gün görülen kusma, salivasyon, sık defekasyon ve ürinasyon belirtilerini ikinci, üçüncü ve dördüncü günlerde rastlanmadığını bildirmişlerdir (Irmak ve ark., 1998). Bu bulgular bizim çalışmamızdaki akut digoksin toksikasyonun klinik bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Bazı araştırmacılar (Edwards, 1987; Teske ve ark., 1976; Ettinger, 1966; Irmak ve ark., 1998; Robert, 1971; Başoğlu ve ark., 1993). tarafından belirtildiği gibi akut digoksin zehirlenmesinden sonra köpeklerde digitalis sırasında elektrokardiyografik olarak P-R aralığında uzama, bradikardi, S-T segmentinde çökme, Q-T aralığında kısalma, P ve T dalgalarında değişiklik oluştuğu bildirilmiştir. Toksikasyon halinde bradikardi, birinci ve ikinci derecede kalp bloğu, bigemini, trigemini ve ekstrasistollere neden olmaktadır. Ayrıca atrial ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon ve kardiyak arrest oluşabilmektedir (Edwards, 1987; Irmak ve ark., 1998; Başoğlu ve ark., 1993).

Başoğlu ve ark. (1993), yaptığı çalışmada digoksin uygulamasından dört saat sonra kaydedilen ilk gün bradikardi, ikinci gün bradikardinin yerini atriyal taşikardi ve P-R aralığında uzama görüldüğünü bildirmişlerdir. Bir çalışmada (Irmak ve ark., 1998), EKG bulgularının değerlendirilmesinde digoksin enjeksiyonundan üç saat sonra dakikada kalp atım sayısında azalma, S-T dalgasında çökme, ikinci ve üçüncü günlerde sinüzal taşikardi, birinci ve ikinci derece atriyoventriküler kalp bloğu, ventriküler taşikardi, ekstrasistol ve fibrilasyon gözlemlendiği bildirilmektedir. Yaptığımız deneysel çalışmada digoksin uygulanmasından üç saat sonra bradikardi (Şekil

2), daha sonraki günlerde taşikardi (Şekil 3), birinci ve ikinci derece kalp bloğu (Şekil 4), ikinci derece kalp bloğu (Şekil 5), S-T segmentinde çökme (Şekil 6) görüldü. Bu bulgular akut digoksin toksikasyonunda EKG de değişiklikler şekillendiğini belirten birçok araştırmacının (Edwards, 1987; Teske ve ark., 1976; Ettinger, 1966; Irmak ve ark., 1998; Robert, 1971; Başoğlu ve ark., 1993) bulgularıyla benzerlik göstermektedir.

Digoksin toksikasyonuna karşı tedavi amacıyla lidokain, kolesistramin ve fenitoin gibi farklı ilaçlar denenmiştir (Teske ve ark., 1976; Irmak ve ark., 1998; Başoğlu ve ark., 1993). Yapılan bir araştırmada (Irmak ve ark., 1998), şiddetli digoksin (0,2mg/kg) toksikasyonu oluşturulan 4 köpeğe tedavi amacıyla lidokain hidroklorür intravenöz yolla verildi. Köpeklerin sadece birinde ventriküler fibrilasyon normal sinuzal ritme dönüştüğü bildirilmektedir. Bu çalışmada akut digoksin toksikasyon grubu köpeklerde klinik ve EKG bulguların ortaya çıkmasından sonra tedavi amacıyla 4mg/kg dozda lidokain hidroklorür intravenöz yolla uygulandı. Tedavi sonrasında üç köpek haricinde diğerlerinde iyileşme görüldü. Yaptığımız çalışma yukardaki araştırma ile benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışmada digoksin toksikasyonunda lidokain hidroklorür etkili olabileceği düşünülmektedir. Fakat lidokainin digoksin toksikasyonunun klinik semptomları başlar başlamaz verilmesi iyileşmede faydalı olduğu görülmektedir. Akut digoksin toksikasyonunda lidokainin kullanımının yararlı olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

- Banogura, J 1995. Recommendations for the diagnosis of heart disease and the treatment of heart failure in small animals. In: Manual of Canine and Feline Cardiology, Ed.: M. S. Miller, L. P. Tilley, W. B. Saunders, Philadelphia, P.:469-502.
- Başoğlu, A 1992. Veteriner Kardiyoloji. Saydam Matbaacılık, Konya

- Başoğlu, A, Maden, M, Çiftçi, K, Akkuş, İ, Koçyiğit, A, Hatipoğlu, F, Akbulut, H, 1993. Köpeklerde akut digoksin toksikasyonunda kolestraminin etkisi, S.Ü. Vet. Fak. Derg. 9, 2, 57-63
- Bigger, J T, Jr, and Hoffman, D F 1985. Antiarrhythmic drugs. In Gilman, A. G., Goodman, L. S., and Gilman, A. :The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th Ed. New York, Macmillan, pp. 748-783
- Colatsky, T J 1982. Mechanism of action of lidocaine and quinidine on action potential duration in rabbit cardiac Purkinje fibers. Circ. Res., 50:17
- Derick, A, Belpaire, F M, Bogaert, M G, Mattheewus, D, Deric, D, 1978. Plasma concentrations of digoxin and digitoxin during digitalization of healthy dogs and dogs with cardiac failure. American Journal of Veterinary Research 39:5, 811-815.
- Edwards, N J 1987. Bolton's Handbook of Canine and Feline Electrocardiography, 2nd Ed. W B Saunders Company. Philadelphia
- Ettinger, S 1966. Therapeutic digitalization of dog in congestive heart failure, JAVMA, 148 (5): 525-531
- Hamlin, R L, Hobson, J L 1984. Once a day or twice a day, JAVMA, 184 (8): 953-955
- Irmak, K, Gökçe, G, Sural, E, Kaya, M, Uzlu, E, Kırmızıgül, A H, Çenesiz, M 1998. Köpeklerde akut digoksin toksikasyonunda lidokainin etkisi üzerine çalışmalar, Kafkas Üniv. Vet. Fak. Derg. 4 (1-2): 91-96
- Robert, L H 1971. Effect of digoxin and digitoxin on ventricular function in normal dogs and dogs with heart failure, Am. J. Vet. Res., Vol. 32, No.9
- Somberg, J C and Smith, T W 1979. Localization of the neurally mediated arrhythmogenic properties of digitalis. Science 204: 321.
- Şanlı, Y, Kaya, S 1994. Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağlık Seçenekleri, 2.Baskı Medisan Yayınevi, Ankara
- Teske, R H, Bishop, P, Richter, F, Detweiler, D K 1976. Subacute digoxin toxicosis in the beagle dog toxicology and Apply. Pharm, 35, 283-301

ⁱⁱ Yazışma Adresi

İsmail AYTEKİN

İlçe Tarım Müdürlüğü Şuhut/AFYONKARAHİSAR

e-mail: aytekinism@hotmail.com