

BÖLÜM 3

DİGOKSİN İNTOKSİKASYONU

Orhan DELİCE¹
Halil İbrahim DORU²

GİRİŞ

Digoksin, modern tıpta kullanılan, Balkan yüksek otu bitkisinden, *Digitalis lanata*dan (Şekil-1) türeyen ismini bu bitkinin Latince isminden alan en eski kardiyak ilaçlardan birisidir. Atriyal fibrilasyon (AF) ve kalp yetmezliği (KY) olan hastalarda ventriküler hızı azaltmak için önemli bir tedavi seçeneği olarak kullanılan bir kardiyak glikozittir.

Dar bir terapötik indekse sahip olan Digoksin kompleks farmakokinetik bir profile sahiptir. Klinik etkinliği sağlamak için gereken doz her hasta için özel olan yaş, böbrek fonksiyonları gibi faktörlere bağlı olarak farklılık göstermektedir. Bu nedenle hastalarda Digoksin kullanımının güvenliği önem taşımaktadır. Kazayla ya da öz kıyım nedeniyle, yüksek doz Digoksin alımı akut zehirlenmelere yol açabilir. Tedavi dozlarında ise, çeşitli faktörlere bağlı olarak kronik zehirlenmeler görülebilir. Sonuç olarak yüzyıllardır kullanılan Digoksin halen akut veya kronik zehirlenmeler ile morbidite ve mortaliteye yol açmaya devam etmektedir.(1)



Şekil 1. Digoksin üretiminde kullanılan Digitalis lanata bitkisi

¹ Dr. Öğr. Üyesi, S.B.Ü. Erzurum Tıp Fakültesi Acil Tıp AD., orhandelice@gamil.com

² Arş. Gör. Dr., S.B.Ü. Erzurum Tıp Fakültesi Acil Tıp AD., drhalildoru@gmail.com

PATOFİZYOLOJİ

Digoksin temel etkisini hücre içi sodyum ve hücre dışı potasyum konsantrasyonlarını artıran membrandaki Sodyum-Potasyum-Adenozin trifostaz ($\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPaz}$) pompasını geri dönüşümlü inhibe ederek gösterir. Bu inhibisyona bağlı olarak meydana gelen hücre içi sodyum konsantrasyonundaki artış, hücre içi Sodyum-Kalsiyum kanalı disfonksiyonuna neden olur. Sonuç olarak hücreler arası Na-Ca transportu engellenir ve hücre içerisinde kalsiyumun artışı meydana gelir. Artan hücre içi kalsiyum kardiyak kontraktileti artırarak pozitif inotropik etki oluşturur ve kardiyak output artar. Ancak hücre içi kalsiyum miktarındaki bu artış aynı zamanda taşiaritmi riskini de artırır. Ayrıca $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPaz}$ 'ın inhibiyonu Digoksin toksisitesinde yaygın olarak görülen hiperkalemiye neden olur(2). Digoksin Sinoatriyal (SA) nod ve Atrioventriküler (AV) nod lifleri üzerinde de etkiler yapar. SA nodda vagal tonus artışına neden olur, atrioventriküler (AV) nodda ileti hızını yavaşlatıp negatif kronotropik etki oluşturup kalp hızını düşürür(3).

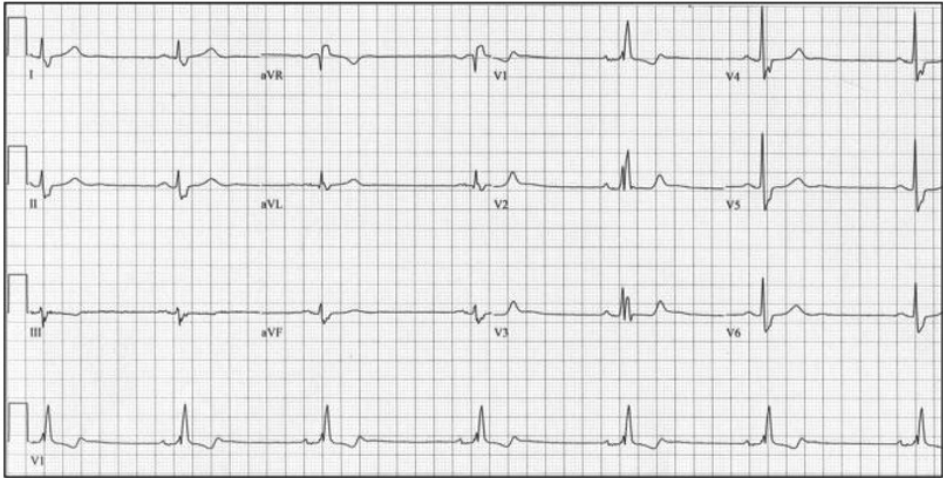
Peroral ve intravenöz formları bulunan Digoksin oral emilimi takiben, 1 ila 3 saat sonra maksimum serum konsantrasyonuna ulaşır. Yaklaşık %25 proteine bağlıdır ve vücutta büyük bir dağılım hacmine (Vd) sahiptir (6 ila 7 L/kg). Bu Digoksinin sadece küçük bir kısmının damar içerisinde kaldığını ve ilacın kalp dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunduğunu gösterir. İlaç öncelikle böbrekler yoluyla elimine edilir ve yarılanma ömrü 36 saattir. P-glikoprotein tarafından taşınması da eliminasyona katkıda bulunan bir diğer faktördür. P-glikoproteini inhibe eden amiodaron, verapamil, makrolidler, azol antifungalleri ve siklosporin alan hastalarda serum Digoksin seviyelerinin artması bu nedenledir. Sonuç olarak, böbrek yetmezliği olan, vücut ağırlığı düşük olan ve birden fazla ilaç kullanımını olan hastalarda belirli bir doz için daha yüksek bir serum Digoksin konsantrasyonu oluşur(4). Yüksek kan Digoksin konsantrasyonları da Digoksin intoksikasyonu için bir risk faktörüdür. [1in 7-10u]. Toksikite bulguları digoksinin serum düzeyi ile korelasyon göstermektedir. Digoksinin tedavi aralığı dardır (0,82 ng /mL) ve serum digoksik seviyesi 2 ng /mL üzerine çıktığında zehirlenme bulguları görülmektedir (5).

KLİNİK BULGU VE BELİRTİLER

Digoksin kullanım öyküsü olan bir hastada bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı gibi gastrointestinal şikayetlerle birlikte disritmi ve mental durumda değişiklik saptanması halinde ön tanıların içerisinde mutlaka Digoksin toksisitesi bulunmalıdır. Baş ağrısı, görme bozuklukları (sarı/yeşil diskromatopsi), düşük kan basıncı bu hastalarda eşlik edebilecek diğer belirtilerdir.

Akut ve kronik Digoksin toksisitesinin zamanlaması ve klinik görünümü önemli ölçüde farklılıklar gösterir. Kronik zehirlenmeler sinsi bir başlangıç gösterir ve toksinin kronik birikimine bağlı olarak yüksek bir ölüm oranı vardır. Digoksinin mekanizması göz önüne alındığında Na^+/K^+ -ATPaz pompasının inhibisyonuna bağlı olarak hiperkalemi akut zehirlenmelerde sık görülen laboratuvar bulguları arasındadır. Akut toksisitenin şiddeti hiperkaleminin derecesi ile yakından ilişkilidir. Kronik zehirlenmede ise hiperkalemi veya hipokalemi ortaya çıkabilir. Güçsüzlük, yorgunluk, konfüzyon veya deliryum gibi nörolojik belirtiler, kronik toksisite de daha belirgin özelliktedir.

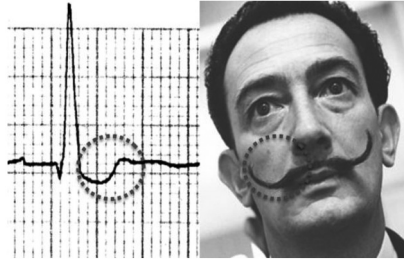
Ölümlerin çoğundan kardiyak disritmiler sorumludur. Hastada herhangi bir semptom olmasa bile disritmiler ortaya çıkabilir. Atriyal taşiaritmiler hariç her türlü disritmi görülebilir. En sık görülen disritmi sinüs bradikardisi(şekil-2) ve ventriküler bigemine paterninde sık prematür ventriküler kompleksleridir (şekil-3). Digoksin almakta olan bir kişide prematür ventriküler komplekslerin görülmesi Digoksin zehirlenmesini düşündürmelidir. Ancak prematür ventriküler komplekslerin görülmesi Digoksin zehirlenmesi için spesifik değildir. Digoksinin tedavi dozlarında da EKG üzerine etkileri görülebilir. Bunlar; PR aralığında 240 ms'ye kadar olan hafif uzama (artmış vagal tonusa bağlı), kısalmış QT aralığı, yassılaştırmış, ters dönmüş veya bifazik T dalgaları, Salvador dalı bıyığını andıran karakteristik "sagging" (sarkma) görüntüsü ile birlikte aşağı dönük ST depresyonu. (şekil-4)



Şekil 2. Sinüs Bradikardisi EKG görüntüsü



Şekil 3. Ventriküler bigemine paterninde prematür ventriküler kompleksler



Şekil 4. Salvador dali bıyığını andıran karakteristik "sagging" (sarkma) görüntüsü ile birlikte aşağı dönük ST depresyonu

YÖNETİM

Akut Digoksin toksisitesi olan hastalar için başvuru anında EKG, rutin laboratuvar tetkikler (tam kan sayımı, biyokimya, kan gazı) ve digoksin düzeylerinin elde edilmesi kritik önem taşır. Digoksin zehirlenmesinden kaynaklanan toksisite, ister akut ister kronik zehirlenmeyi takip etsin, genellikle son dozun 6 saati içinde ortaya çıkar. Dolayısıyla yapılan tetkikler, ilaç alımından 6 saat sonra tekrarlanmalıdır. Ölümcül aritmilerin gecikmeli başlaması riski nedeniyle, bu tür hastaları alımdan sonra 72 saate kadar izlemek gerekebilir. Mümkünse, akut zehirlenmesi olan hastalar, sürekli kardiyak izleme ve tedavinin değerlendirilmesi için kritik bakım alanına kabul edilmelidir. Gastrointestinal dekontaminasyon, hiperkalemi ve bradikardi Digoksin intoksikasyonu ile başvuran hastalarda tedavi edilmesi gereken başlıca durumlardır. Ayrıca şiddetli ritim bozuklukları için anti-Digoksin Fab uygulaması veya geçici kalp pili uygulaması da diğer önemli tedavi hedefleridir.

Gastrointestinal dekontaminasyon: Aktif kömür uygulanması, Digoksinin erken akut alımında ve özkiyım girişiminde faydalı olabilir. Önerilen doz 50-100 g tek doz şeklindedir. Gastrik lavaj ise artan vagal uyarıya bağlı olarak bradikardiyi derinleştirebileceği için **önerilmemektedir**.

Hiperkalemi Tedavisi: İnsülin doğrudan K^+ -ATPaz ile etkileşime girerek Digoksinin etkisini değiştirebilir ve potasyumu hücrelere yönlendirerek hiperkale-

miyi düzeltebilir. Digoksin zehirlenmesi ile beraber hiperkalemisi bulunan hastalara 25gr glukoz ile 10 Ü insülin IV, 15-30dk'da gidecek şekilde uygulanabilir, kalsiyum uygulaması ise tartışmalıdır. Digoksin zehirlenmesinde hali hazırda artmış bir hücre içi Ca miktarı vardır. Dışarıdan verilen ek kalsiyum hücre içi kalsiyumu daha da artırıp kardiyak arreste sebebiyet verebilir. Ancak kalsiyum uygulamasından sonra kaydedilen kardiyak arrest vakaları oldukça nadir olup yapılan son çalışmalarda Digoksin zehirlenmesinde hiperkalemi için 1g IV (10mL) kalsiyum glukonat uygulamasının güvenli olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte akut Digoksin zehirlenmesine bağlı hiperkaleminin en iyi tedavisi Fab fragmanlarıdır (6,7,8).

Hipokalemi tedavisi: Aşırı diyare ve kusma veya diüretikler gibi ilaçlarla ilişkili olarak Digoksin zehirlenmesi olan hastalarda hipokalemi görülebilir. Hipokalemi Digoksin kaynaklı kardiyotoksiteyi arttırdığından düzeltilmelidir. Hipokaleminin şiddetine göre oral veya IV yolla potasyum replasmanı yapılabilir.

Bradikardi tedavisi: Akut zehirlenmelerde ciddi bradikardi ve ileri derecedeki AV bloklarda Atropin kullanılabilir. Atropin, Digoksinin vagal aktivasyonunu antagonize eder. Önerilen doz 0.5-1mg IV olup bu dozlar 3-5 dk de bir tekrarlanabilir.

Anti-Digoksin Fab tedavisi: Anti- Digoksin Fab, Digoksin için yüksek bir bağlanma afinitesine sahiptir ve Digoksini $Na^+ -K^+ -ATPaz$ 'dan uzaklaştırır, böylece toksiteyi azaltır. Ciddi Digoksin zehirlenmesinde asıl tedavi Digoksin spesifik Fragman Antijen Bağlayıcı Antikorların uygulanmasıdır. Diğer tüm tedaviler destekleyici tedavilerdir.

Anti-Digoksin Fab tedavisi, yüksek Digoksin serum konsantrasyonlarında rutin veya profilaktik uygulama yerine, ciddi kardiyovasküler zehirlenmesi olan olgular için tercih edilmelidir. Ciddi hiperkalemi, semptomatik sinüs bradikardisi, ventriküler aritmiler veya atropin tedavisine yanıt vermeyen ikinci veya üçüncü derece kalp blokları gibi stabil olmayan ritm bozuklukları Anti- Digoksin Fab verilmesi gereken durumlara örnektir. Doz rejimlerine yaklaşımlar değişkendir. Digoksin zehirlenmesi için optimal anti-Digoksin Fab dozu belirlenmemiştir. Ancak bazı güncel yaklaşım modelleri aşağıdaki gibidir;

Akut Zehirlenmelerde hastanın aldığı Digoksin dozu biliniyorsa tedavide uygulanacak Anti- Digoksin Fab dozu şu şekildedir:

$$\text{Ampul sayısı} = \text{Alınan doz (mg)} \times 0.8 \times 2.$$

Akut zehirlenmede hastanın aldığı Digoksin dozu bilinmiyorsa, hasta hemodinamik olarak stabilse 5 ampul Anti- Digoksin Fab, stabil değilse 10 ampul Anti-Digoksin Fab verilebilir.

Kronik zehirlenmelerde ise verilecek Anti- Digoksin Fab dozu şu şekildedir:

Ampul sayısı = {serum Digoksin düzeyi (ng/mL) x vücut ağırlığı}/100.

Anti- Digoksin Fab, gerekli doz hesaplandıktan sonra 100 ml %0.9 salin ile dilüe edilip ve 30 dakika içerisinde verilir.

Anti- Digoksin Fab'ın piyasada Digibind ve DigiFab olarak iki formu mevcuttur. Bu iki form birbirinin eşdeğeri olarak kabul edilir. Her bir vial Digibind'de 38 mg, DigiFab'da ise 40 mg Fab fragmanı bulunur(9).

Kardiyak pil uygulaması: Ciddi Digoksin zehirlenmelerinde Anti- Digoksin Fab'a ulaşılmadığı zaman semptomatik bradikardi, AV blok gibi hayatı tehdit edici disritmilerde geçici kardiyak pil uygulaması yapılabilir. Ciddi dirençli hipotansiyon, stabil olmayan dirençli ventriküler fibrilasyon veya ventriküler taşikardi gibi hayatı tehdit eden ritim bozukluklarında da kardiyoversiyon uygulanması gerekebilir(10).

SONUÇ

Digoksin, kalp hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların ilklerindedir. Günümüzde kullanım endikasyon aralığında azalma olmasına rağmen yine de acil servise Digoksin kullanımına bağlı zehirlenme bulgularıyla başvuru sayısı göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Digoksin ile zehirlenme olgularının acil serviste erken tanı ve tedavisi önemlidir. Hastanın tıbbi öyküsünde Digoksin kullanımı tespit edildiğinde eş zamanlı olarak toksik belirti ve bulgular da aranmalıdır. Toksik belirti ve bulgular bulantı, kusma, baş ağrısı, görme bozuklukları gibi şikayet ve klinik bulgular olabilir. Ancak bu tarz hastalarda biz hekimleri asıl korkutan hayatı tehdit eden ciddi kardiyak disritmilerdir. Bu nedenle Digoksin zehirlenmesine maruz kalmış hastaların kritik bakım alanlarında yakın takip ve monitörizasyonu gerekmektedir. Tedavi protokolü temelde ise destekleyici tedavi olmakla birlikte, ciddi Digoksin zehirlenmelerinde asıl tedavi seçeneği Anti-Digoksin Fab tedavisidir(11-12).

KAYNAKLAR

1. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation*. 1999; 99(9): 1265-1270.
2. Hirai T, Kasai H, Naganuma M, Hagiwara N, Shiga T. Population pharmacokinetic analysis and dosage recommendations for digoxin in Japanese patients with atrial fibrillation and heart failure using real-world data. *BMC Pharmacology and Toxicology*. 2022; 23(1): 1-9.
3. Cummings ED, Swoboda HD. Digoxin toxicity. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. 2021
4. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Australian prescriber*. 2016; 39(1): 18-20
5. Tekelioğlu ÜY, Ayhan SS, Demirhan A, Öztürk S, Akkaya A, Yıldız İ, et al. Digoksin intoksikasyonu. *Göğüs-Kalp-Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Dergisi*. 2011
6. Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, Haber E, Smith TW. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation*. 1990 Jun;81(6):1744-52.
7. Levine M, Nikkanen H, Pallin D J. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *The Journal of Emergency Medicine*, 2011;40(1): 41-46.
8. Rao M, Panduranga P, Sulaiman K, Al-Jufaili M.. Digoxin toxicity with normal digoxin and serum potassium levels: beware of magnesium, the hidden malefactor. *The Journal of Emergency Medicine*. 2013 45(2), e31-e34.
9. Murray L, Daly F, Little M, Cadogan M. *Toxicology Handbook* (second edition). Elsevier, 2011
10. Ercan S, Akkoyun D, Ç Arıturk, Z, Oylumlu, M, Behçet, A. L Davutoğlu, V. Yüksek doz digoxin intoksikasyonu: olgu sunumu ve literatür değerlendirmesi. *Sakarya Tıp Dergisi*. 2(3), 160-164.
11. Chan, Thomas YK, Jones Chan, and Raymond SM Wong. "Incidence and severity of hypotension and bradycardia in ciguatera." *Clinical Toxicology*. Vol. 52. No. 4. 52 Vanderbilt Ave, New York, Ny 10017 Usa: Informa Healthcare, 2014.
12. Cummings ED, Swoboda HD. Digoxin toxicity. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. 2021