

Çocuk Yoğun Bakım Servisinde İzlenen Bir Bebekte Gelişen Digoksin Zehirlenmesi: Olgu Sunumu

A Baby Developing Digoxin Poisoning in Pediatric Intensive Care Unit: A Case Report

Ayşe Berna Anıl¹, Ulaş Karadaş², Engin Köse³, Ali Doğan³, Ali Kanık³, Murat Anıl⁴

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Yoğun Bakım Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²T.C. S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³T.C. S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴T.C. S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Acil Bilim Dalı Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZET

Digoksin en sık kullanılan pozitif inotropik ajanlardan biridir. Tedavi edici doz aralığının dar olmasından dolayı digoksin zehirlenmesi kolaylıkla gelişebilmektedir. Bu olgu sunumunda kritik hastalarda digoksin zehirlenmesinin daha kolay gelişebileceğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Özofagus atrezisi, trakeoözofagiyal fistül, ventriküler septal defekt tanılarıyla izlenen 3 aylık kız olgu kalp yetmezliği nedeniyle çocuk yoğun bakım servisine alınmıştır. Dopamin, dobutamin ve furosemid tedavileri başlanan olgunun izleminde yükleme dozu yapılmadan uygun idame dozda oral digoksin damla başlanmıştır. Ancak olguda digoksin zehirlenmesine bağlı atrioventriküler (AV) tam blok gelişmiştir.

Sonuç olarak digoksin zehirlenmesi kritik hastalarda tedavi dozunda da görülebilmekte ve AV bloğa neden olabilmektedir. CAYD 2015;2(1):35-40.

Anahtar Kelimeler: Digoksin zehirlenmesi, bebek, atrioventriküler blok, digoksin antikor.

SUMMARY

Digoxin is one of the most frequently used positive inotropic agents. Digoxin toxicity can easily develop due to the narrow therapeutic dose range. In this case report, we aimed to emphasize that digoxin poisoning may come out more easily in critical patients.

A 3 month-old girl with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula developed heart failure due to ventricular septal defect and admitted to pediatric intensive care unit. Appropriate maintenance dose of oral digoxin treatment without a loading dose was started in addition to dopamine, dobutamine and furosemide. However, atrioventricular (AV) block was developed due to digoxin intoxication.

As a result, digoxin toxicity might occur even in therapeutic dose ranges in critically ill patients leading to AV block. CAYD 2015;2(1):35-40.

Keywords: Digoxin toxicity, infant, atrioventricular block, digoxin antibody

Kayıt Tarihi: 13.10.2014

Kabul Tarihi: 03.12.2014

İletişim: Ayşe Berna ANIL, S.B. İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Yoğun Bakım Kliniği, Yenışehir-İzmir, e-posta: aysebernaanil@hotmail.com

GİRİŞ

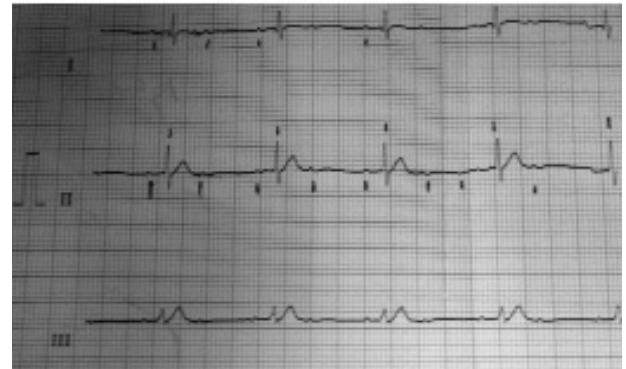
Digoksin, kalp yetmezliği ve çeşitli aritmilerin tedavisinde yaklaşık 200 yıldır kullanılmakta olan bir kardiyak glikozittir. Tedavi edici doz aralığının dar olması, digoksin zehirlenmesinin sık görülmesinin en önemli sebeplerinden biridir. Ayrıca, tedavi doz aralığında da çeşitli faktörlere bağlı olarak zehirlenmeler görülebilmektedir. Bu nedenle digoksin başlama endikasyonlarını doğru belirlemek, ilacın dozunu dikkatli bir şekilde düzenlemek önemlidir. Zehirlenme durumunda iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, huzursuzluk, uyuklama, yorgunluk ve renk algılamada bozukluk gibi özgül olmayan bulgular görülürken, ilaç kan düzeyi arttıkça elektrokardiyografi (EKG)'de sinüs bradikardisi, atriyoventriküler (AV) blok, taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi hayatı tehdit eden ritim bozuklukları ortaya çıkabilmektedir (1).

Bu olgu ile çocuk yoğun bakım servisinde izlenen bir bebekte gelişen digoksin zehirlenmesi sunulmaktadır. Hastalarda digoksin zehirlenmesinin uygun doz aralığında dahi görülebileceğine ve ilk bulgunun AV tam blok olabileceğine dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU

Kalp yetmezliği nedeniyle entübe edilen üç aylık kız olgu, çocuk yoğun bakım servisine alındı. Öyküsünden ventriküler septal defekt (VSD), trakeoözofagiyal fistül (TÖF) ve özofagus atrezisi nedeniyle izlendiği, gastrotomi ve servikal özofagostomi operasyonu sonrası kalp yetmezliği geliştiği öğrenildi. Soygeçmişinde özellik belirtilmedi. Servise kabulünde vücut ağırlığı 3000 gr (<3 p), boy 55 cm (10-25 p) ve baş çevresi 37 cm (3-10 p) olarak ölçüldü. Fizik muayenesinde hipoaktif, letarjik (sedasyon altında), cilt rengi soluk, kapiller dolum zamanı 2 saniye, SaO_2 %99 (FiO_2 %40), kan basıncı 60/41 mmHg, solunum sayısı 42/dk (3,5 numara kafli tüp ile entübe edilmiş; mekanik ventilatörde basınç kontrollü senkronize intermitant zorunlu solunum modunda; sedasyon-analjezi altında), kalp tepe atımı (KTA) 138/dk/ritmik olarak saptandı. Solunum sesleri iki taraflı eşit ve kaba olup bazallerde kreptan raller mevcuttu. Sternumun solunda 3-4. interkostal aralıkta 3/6 şiddetinde pansistolik üfürüm tespit edildi. Batın rahat, karaciğer kot altında 4 cm, kenarı keskin ve sert şekilde ele geliyordu. Ekstremiteler olağan, turgor-tonus normaldi. Kan gazında pH: 7,39, PCO_2 : 55 mmHg, PO_2 : 80 mmHg, HCO_3 : 32,1 mmol/L, BE: 9 mmol/L, SaO_2 : 99, Laktat: 0,5 tespit edildi. Temel biyokimyasal tetkikleri normal olarak saptandı. Akciğer grafisinde belirgin kardiomegali, hiler bölgelerde dolgunluk ve pulmoner

damarlarda artışı mevcuttu. Ekokardiyografi'de (EKO) geniş VSD ve patent foramen ovale (PFO) saptanan olguda kalp yetmezliği düşünüldü. Hipotansiyonu ve mekanik ventilatör desteğine gereksinimi olan olguya dopamin (10 mcg/kg/dk), dobutamin (5 mcg/kg/dk) ve furosemid (2 mg/kg/gün) tedavileri başlandı. Olgunun günlük sıvısı 80 ml/kg olarak kısıtlandı. İzlemin 3. gününde kalp yetmezliği bulguları gerileyen, KTA ve kan basıncı normal seyreden olgunun dopamin ve furosemid tedavileri sonlandırıldı. Digoksin (idame tedavisi: 0,04 mg/kg/gün, 2x1 damla oral) ve spironolakton (1 mg/kg/gün) başlandı. Digoksin tedavisi öncesi çekilen EKG'de sinüs ritmi saptandı. Serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normal sınırlar içindeydi. Digoksin tedavisinin 5. gününde digoksin düzeyinin 0,9 ng/ml saptanması üzerine dobutamin infüzyonu kesilerek spironolakton tedavisi 2 mg/kg/gün çıkıldı. Mekanik ventilatörde izlenen olgunun izleminin 17. gününde bradikardi (KTA: 54/dk) tespit edildi. Bu sırada SaO_2 %97, solunum sayısı 43/dk, kan basıncı 93/48 mmHg, KDZ 2-3 sn olarak belirlendi. Olası elektrolit bozukluğu ve digoksin zehirlenmesi açısından hasta tetkik edildi. Temel biyokimyasal tetkikleri ve arter kan gazı değerleri normal saptanan olguda CK-MB 6 ng/ml (N: 0-5), Troponin I 0,07 ng/ml (N: 0-0,06), serum digoksin düzeyi 7,1 ng/ml (N: 0,8-2) olarak saptandı. EKG'de AV tam blok saptanan olgunun digoksin tedavisi sonlandırıldı (Resim 1). Gastrotomiden beslenme kesildi, damar içi idame sıvı tedavisi (100 ml/kg/gün) başlandı. Olguya aktif kömür (önce 1 g/kg, 4 saat sonra 0,5 g/kg) uygulandı. Bradikardi için üç doz atropin (0,1 mg İ.V.) verildi ancak tedaviye yanıt alınamadı. Devam eden AV tam blok nedeniyle 8 mg Digoksin antikor (DigiFab®, 40 mg/vial, Digoxin Immune Fab, Protherics UK Ltd) [kullanılacak digoksin antikor (mg): Serum digoksin miktarı (ng/ml) x 5,6 x hastanın ağırlığı (kg)/1000 x 64] serum fizyolojik içinde 30 dakikalık infüzyon şeklinde verildi (2). Digoksin antiko-



Şekil 1. Tedavi öncesi EKG'de saptanan AV tam blok.



Şekil 2. Tedavi sonrası olgunun EKG'si

ru tedavisine bağlı yan etki gözlenmedi. Bradikardinin başlangıcından 13, digoksin antikorü verilmesinden 8 saat sonra olguda normal sinüs ritmi elde edildi (Resim 2). Zehirlenme tespit edildikten 12 saat sonra kan digoksin düzeyi 4,3 ng/ml olarak saptanan olgunun izleminde KTA'ı 110-120/dk arasında seyretti. İkinci ve 3. günlerde bakılan serum digoksin düzeyi sırasıyla 2,4 ng/ml ve 1,4 ng/ml olarak ölçüldü.

TARTIŞMA

Digoksin, kalp yetmezliğinin uzun dönem tedavisinde halen önemli bir yere sahiptir. Pozitif inotropik, parasempatomimetik ve antiaritmik etkileri mevcuttur. Miyositlerde Na-K ATPaz pompasını inhibe edip hücre içi kalsiyum düzeyini artırarak pozitif inotrop etkisini göstermektedir. Olgumuzda da VSD'ye bağlı kalp yetmezliği tespit edilmesi nedeniyle akut tedavi sonrası digoksin başlanmıştır.

Digoksin zehirlenmesi, digoksin tedavisi alan hastaların %5-15'inde görülen önemli bir klinik problemdir. Bu nedenle, digoksin tedavisine başlamadan önce EKG ve elektrolitler mutlaka değerlendirilmeli, EKG bulguları tedaviye yanıt ve digoksin zehirlenmesi açısından izlenmelidir. İlacın tedavi edici doz aralığının dar olması nedeniyle digoksin dozu hesaplamasının dikkatli yapılması ve en az iki kez kontrol edilmesi önerilmektedir (3). Olgumuzun digoksin tedavisi öncesi EKG ve kan biyokimya değerleri normal sınırlar içindeydi. Akut tedavi için hızlı etkili inotropolar (dopamin, dobutamin) başlanmış olduğundan digoksin, yükleme tedavisi yapılmadan oral idame dozda uygulanmıştır.

Digoksin zehirlenmesi, ilacın serum düzeyi ile korelasyon göstermektedir. Serum digoksin düzeyi 2 ng/ml'den düşük olgularda EKG bulgularının gelişmediği, 3 ng/ml'nin üstündeki değerlerde ise zehirlenme ile ilişkili ritim bozukluklarının ortaya çıktığı bulunmuştur. Bu yüzden zehirlenmeye geçiş değeri olarak 2-3 ng/ml arası kabul edilmiştir

(4,5,6). Yaş, dağılım, böbrek fonksiyonları ve elektrolit düzeyleri digoksin zehirlenmesinin ortaya çıkışında rol oynayan en önemli faktörlerdir (4,7). Digoksin kullanılırken hastanın hidrasyonunun bilinmesi önemlidir. Özellikle yenidoğan ve süt çocuğu döneminde dehidratasyonun çabuk gelişebileceği ve bu durumun zehirlenmeyi kolaylaştıracağı unutulmamalıdır. Diüretik, fototerapi ve sıvı kısıtlaması gibi ekstraselüler sıvıyı azaltan tedavilerin dehidratasyon geliştirerek ilaç dağılım hacmini azaltacağı, dolayısıyla zehirlenmeyi kolaylaştıracağı öne sürülmektedir (8). Diüretikler kalp yetmezliği tedavisinde oldukça sık kullanılan ilaçlardır. Diüretik-digoksin kombinasyonunun özellikle potasyum ve magnezyum kaybına neden olabileceği, bu kayıplara bağlı olarak digoksin zehirlenmesi riskinin 3 kat fazla arttığı bildirilmektedir. Özellikle loop diüretiklerinin daha fazla zehirlenmeye yol açtığı rapor edilmektedir (9). Olgumuzda kalp yetmezliği nedeniyle yapılan sıvı kısıtlaması ve diüretik kullanımının zehirlenme için kolaylaştırıcı faktörler olabileceğini düşünmekteyiz. Hastanın digoksin tedavisi ile izleminde kan potasyum ve kalsiyum düzeylerinin normal olduğu görülmüş ancak serum magnezyum düzeyi ölçülememiştir.

Digoksin zehirlenmesinde iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal, huzursuzluk, uyuklama, yorgunluk ve renk algılamada bozukluk gibi bulgular görülebilmektedir. Yapılan bir çalışmada, digoksin zehirlenmesi ile gelen olgularda en sık gastrointestinal sistem bulgularının saptandığı görülmüştür (10). Ancak bebeklerde kalp dışı belirtileri görmek her zaman mümkün olmayabilmektedir. Özellikle süt çocuklarında zehirlenmenin ilk ve tek bulgusu kardiyak etkilenme olabilmektedir. Bizim olgumuzun 3 aylık olması, entübe olması nedeniyle verilen sedasyon-analjezi tedavisi ve özofagus atrezisi nedeniyle gastrostomiden beslenmesi, olası iştahsızlık, kusma, halsizlik ve uyuklama gibi belirtilerin saptanamamasına neden olmuştur.

Digoksin zehirlenmesinde mortaliteyi kardiyak bulgular belirlemektedir. Supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi ve AV bloklar yaşamı tehdit eden aritmilerdir (11). Digoksin, ileti sistemini baskılayıp kardiyak otomatiziteyi uyararak kalp ile ilgili bulgulara neden olmaktadır. Sinoatriyal (SA) düğümün baskılanması sonucunda en sık sinus bradikardisi gelişmektedir. Ancak AV düğüm, SA düğümünden çok daha sık etkilenmekte ve birinci derece AV blok en yaygın görülen dijital etkisi olarak bildirilmektedir. Zehirlenme şiddeti arttıkça Mobitz tip I veya AV dissosiasyonla birlikte III. derece AV blok görülebilmektedir. Mobitz tip II ikinci derece AV blok digoksin zehirlenmesinin nadir görülen bir komplikasyonudur (12,13). Olgumuzda zehirlen-

meye bağlı olarak bradikardi gelişmiş ve EKG’de AV tam blok saptanmıştır.

Zehirlenme bulguları olan hastada serum digoksin düzeyi yanında serum elektrolitleri, arter kan gazı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri ölçülmelidir (11). Olgumuzda serum digoksin düzeyi yüksek olup kan biyokimyası ve kan gazı ölçümleri normal saptanmıştır.

Zehirlenme tedavisinde öncelikle digoksin kesilmelidir. İlacın son verilışinden sonraki 1 saat içinde mide lavajı önerilmektedir. Zehirlenme zamanına bakılmaksızın ardışık doz aktif kömür uygulaması yapılmalıdır (11). Olgumuzda da digoksin kesilerek aktif kömür uygulanmıştır.

Bradikardi ve AV blok geliştiği durumlarda atropin kullanılmalıdır. AV blok saptanmadığı takdirde potasyum normal düzeylerde olsa dahi potasyum verilebileceği belirtilmektedir. Disritmi mevcutsa lidokain, difenilhidantoin veya propanolol başlanabilmektedir (14, 15). Olgumuzda bradikardi ve AV tam blok saptanması üzerine üç defa atropin tedavisi uygulanmış ancak klinik yanıt alınamamıştır. Tedaviye yanıt vermeyen, yaşamı tehdit eden disritmisi olan digoksin zehirlenmelerinde digoksin antikor kullanılabilmektedir. Digoksin antikorları, digoksin ile immunize edilen koyunlardan elde edilen immunglobulin parçalarıdır. Hedef hücrelerde digoksine bağlanarak, Na-K-ATPaz pompasının inhibisyonunu ortadan kaldırmaktadırlar. Ayrıca İmmun kompleks yapısı oluşturarak digoksini etkisizleştirmekte ve idrarla atılmasını sağlamaktadır. Yarılanma ömrü oldukça kısadır (10-20 saat). Zehirlenmeden 4 saat sonraya kadar çok etkilidir. Ancak 3 gün sonra bile yüksek düzeydeki digoksin düzeylerine etkili olduğu bildirilmektedir. Digoksin antikorunun 40 mg’ı yaklaşık 0,66 mg digoksin bağlama kapasitesine sahiptir. Tedavi maliyeti pahalı, yan etkisi azdır (atopi, hipopotasemi). Çocuklarda digoksin zehirlenmelerinde; 0,3 mg/kg’dan veya 4mg ve daha fazla digoksin alındığında, serum digoksin düzeyi 6 ng/ml’den yüksekse, serum K düzeyi ani olarak 5,5 mEq/L ve daha fazla yükseldiğinde ve/veya EKG’de kalp atımları 40/dk ve altında saptandığında, ritim bozuklukları, iletim bozuklukları (AV bloklar), kardiyojenik şok geliştiğinde, digoksin antikor tedavisine acilen ihtiyaç vardır (11). Bizim olgumuzda atropine dirençli AV tam blok nedeniyle digoksin antikor verildi ve uygulamadan 8 saat sonra tedaviye olumlu yanıt alındı. Tedaviye bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi.

Digoksin antikor bulunmadığı durumlarda ileri derecede AV blok gelişmişse geçici kalp pili takılabilmekte; asistole neden olabileceği için mümkünse kardiyoversiyondan kaçınmak gerekmektedir. Yine de mutlaka yapılması gerekiyorsa en düşük

enerji dozu ile yapılmalıdır (16). Bizim olgumuzda digoksin antikor uygulaması sonrası EKG bulgularının düzelmesi ve digoksin kan düzeyinin düşmesi sebebiyle ek tedavi veya girişime ihtiyaç duyulmamıştır.

Sonuç olarak, yaşı küçük kritik çocuklarda uygun dozda verilse bile, digoksin zehirlenmesinin oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Bu olgularda hastanın tek bulgusu ritim bozukluğu olabilmekte ve digoksin antikor tedavisine iyi yanıt vermektedirler.

KAYNAKLAR

1. Artman M. Pharmacologic Therapy. In: Allen HP, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll DS, eds. Moss and Adams’ Heart diseases in infants, children, and adolescents, Including the fetus and Young Adult, 6th edn. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 335-6.
2. Teketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Lexi-Comp’s Pediatric Pharmacology Companion Guide, 12th edition, Lexi-Comp Inc, Chicago, 2005: 419-20.
3. Smith TW. Digitalis: Mechanisms of action and clinical use. N Engl J Med 1998; 318:358-65.
4. Haklin H, Radomsky M, Blieden L, Frand M, Millman P, Boichis H. Steady state serum digoxin concentration in relation to digitalis toxicity in neonates and infants. Pediatrics, 1978; 61:184-8.
5. Soyka LF. Clinical Pharmacology of Digoksin. Pediatr Clin North Am 1972; 19:241-56.
6. Tuncok Y, Hazan E, Oto O, Guven H, Catalyurek H, Kalkan S. Relationship between high serum digoxin levels and toxicity. Int J Clin Pharmacol Ther 1997; 35:366-8.
7. Wells TG, Young RA, Kearns GL. Agerelated differences in digoksin toxicity and its treatment. Drug Saf, 1992; 7:135-51.
8. Cambonie G, an Haack K, Guyon G, Badr M, Fournier-Favre S, Souksi I, Guillaumont S. Digitalis intoxication during the neonatal period: role of dehydration. Arch Pediatr, 2000; 7:633- 6.
9. Wang M-T, Sun C-Y, Chan ALF, Lian P-W, Leu H-B, Hsu Y-J. Risk of digoxin intoxication in heart failure patients exposed to digoxin-diuretic interactions: a population-based study. Br J Clin Pharmacol 2010;70(2):258-67.
10. Hasim O, Mehmet K, Naci C. Digoxin Toxicity In Childhod: Report of 12 Cases. J.Curr Pediatr 2007; 5:87-91.
11. Çıtak A, Yılmaz HL. Pediatrik Zehirlenmeler, 1. baskı, İstanbul Tıp Kitabevi, İstanbul, 2011;141-8.
12. Gittelman MA, Stephan M, Perry H. Acute pediatric digoxin ingestion. Pediatr Emerg Care 1999; 15:359-62.
13. Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. J Emerg Med 2001; 20:145-52.
14. Laurent G, Poulet B, Falcon-Eicher S, Petit A, Ballout J, Iovescu D, Gouyon JB, Louis P. Anti-digoxin antibodies in severe digitalis poisoning in an 11-day old infant. Review of literature. Ann Cardiol Angeiol (Paris), 2001; 50:274-84.
15. Husby P, Farstad M, Brock-Utne JG, Koller ME, Segadal L,

Lund T, Ohm OJ. Immediate control of life-threatening digoxin intoxication in a child by use of digoxin-specific antibody fragments (Fab). Paediatr Anaesth 2003;13:541-9.

16. Lip GY, Metcalfe MJ, Dunn FG. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. Postgrad Med J 1993; 69:337-9.

