

Serum Digoksin Düzeyi İle Tükrük Elektrolit Konsantrasyonları Arasındaki İlişki

Zeki YENİDÜNYA
Ali OTO
Ahmet OKTAY
Neşet AYTAN
Sema AKALIN

THE SERUM DIGOXIN LEVEL AND
SALIVA ELECTROLYTES

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Geliş tarihi: 28 Ağustos 1985

ÖZET

40 olgunun şümüle edilen tükrük örneklerinde sodyum, potasyum, kalsiyum düzeyleri ölçüldü ve kalsiyum x potasyum (CaXK) parametresi hesaplandı. Digoksin alan ve serum digoksin düzeyi terapötik sınırlarda olan 15 hasta A grubunu oluşturdu. B grubunda diüretik ve digoksin alan ve serum digoksin düzeyleri terapötik sınırlarda olan 8 hasta vardı. C grubunda ise serum digoksin düzeyi toksik sınırlarda (> 2.0 ng/ml) olan 6 hasta vardı. Kontrol grubunda 11 normal olgu vardı. Toksik serum digoksin düzeyine sahip grupta tükrük potasyum, kalsiyum düzeyleri ve CaXK parametresi diğer gruplara göre belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Bu sonuçlar serum digoksin konsantrasyonunun, tükrük potasyum ve kalsiyum konsantrasyonlarını etkilediğini gösterdi. Bu nedenle digoksin intoksikasyonunun belirlenmesinde tükrük potasyum, kalsiyum düzeyleri ve CaXK parametresine bakılması yararlı olabilir sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: Tükrük elektrolitleri, digitalis zehirlenmesi

T Kİ Tıp BM Araştırma Der C.3, S.3, 2GG-269, 19B5

Digitalis glikozidleri, kalp yetmezliği tedavisinde temel ilaç olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Terapötik ve toksik kan düzeyleri arasındaki farkın çok az olması, klinikte ciddi komplikasyonlara yol açabilen digitalis zehirlenmesinin sık görülmesine neden olmaktadır. Hastaneye yatan ve digoksin alan hastaların % 20'sinde digitalis zehirlenmesi belirlenmiş ve hastane mortalitesi de zehirlenme göstermeyen gruba göre iki kat fazla bulunmuştur (1)

Digitalis zehirlenmesinin tanısı klinik, elektrokar-diyoğrafik bulgulara ve serum digoksin düzeyine bakılarak konmaktadır. Ancak digitalis zehirlenmesinin klinik ve elektrokar-diyoğrafik bulguları özgül değildir. Ayrıca ilacın serum düzeyi ile zehirlenme bulguları

SUMMARY

Stimulated saliva sodium, potassium and calcium levels were measured and the calcium and potassium product (CaXK) was estimated in 40 subjects. Group A consisted of 15 patients on digoxin therapy with therapeutic serum digoxin levels (0.8 - 2.0 ng/ml). In group B there were 8 patients on digoxin and diuretic therapy with therapeutic serum digoxin levels. Group C consisted of 6 patients with toxic serum digoxin levels (> 2.0 ng/ml). The control group consisted of 11 normal subjects. In the group with toxic serum digoxin levels saliva potassium, calcium levels and the calcium and potassium product were found to be significantly elevated when compared to the other groups ($p < 0.05$). These results indicate that serum digoxin concentration effects saliva potassium and calcium concentrations. Thus, saliva potassium and calcium levels and CaXK may be useful to detect digoxin intoxication.

Key words: Saliva electrolytes, digitalis intoxication

T J Research Med Sel V.3, N.3, 266-269,1985

arasında da her zaman korelasyon gözlenmemektedir (2, 3). Bu nedenle klinikte digitalis zehirlenmesinin belirlenmesi için basit ve çabuk sonuç veren bir teste gereksinim vardır. Serum digoksin düzeyine bakmanın pahalı olması ve ülkemizde yaygın olarak yapılamaması da gözönüne alınır, konunun önemi daha da artmaktadır.

Daha önce yapılan bazı hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda tükrük elektrolitleri ile digitalis zehirlenmesi arasında ilişki olduğunu gösteren ipuçları elde edilmiştir (4, 5, 6). Bu çalışma, digoksinin tükrük elektrolit konsantrasyonlarına etkisi olup olmadığını belirleyebilmek, eğer etkisi varsa bunun serum digoksin düzeyi ile ilişkisini araştırmak ve böy-

lece digitalis zehirlenmesi tanısı için basit ve ucuz bir yöntem bulabilmek amacıyla planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hasta grupları: Çalışmaya alınan olgular Hacettepe Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Servisinde ve Kardiyoloji Ünitesi Polikliniğinde izlenen hastalar arasından seçildi. Kalp hastalığı nedeniyle digoksin alan ve serum digoksin düzeyi terapötik sınırlarda (0.8 - 2.0 ng/ml) olan 15 hasta A grubunu, digoksin ile birlikte diüretik alan ve serum digoksin düzeyi terapötik düzeylerde olan 8 hasta B grubunu, digoksin ile birlikte diüretik alan ve serum digoksin düzeyi toksik sınırlarda olan (> 2.0 ng/ml) olan 6 hasta da C grubunu oluşturdu. C grubundaki hastalardan dördünde klinik ve elektrokardiyografik olarak digitalis zehirlenmesi saptandı. Ayrıca sağlıklı ve hiç bir ilaç kullanmayan 11 kişi de kontrol grubu olarak alındı. Grupların dağılımı ve özellikleri Tablo - I de gösterilmiştir. Hastalarımızda tükrük elektrolit konsantrasyonlarını etkileyebilecek böbrek fonksiyon bozukluğu, primer aldosteronizm, kistik fibrozis ve bronşiyal astım yoktu (7, 8, 9, 10).

Tükrük toplanması ve analizi: Hastanın diline limon suyu (sitrik asit) emdirilmiş kurutma kağıdı konarak tükrük salgılanması uyarıldıktan sonra dil altında yerleştirilen kateter ile 5 ml tükrük toplandı. Stimüle edilen tükrük örneklerinde sodyum ve potasyum "Flame Photometer 243 'de, kalsiyum ise "Perkin Elmer Model 107 Atomic Absorption Spectrophotometer"de çalışıldı. Tükrük toplanmasıyla eş zamanlı olarak kan elektrolitleri için örnek alındı ve hastaların elektrokardiyogramları çekildi.

Serum digoksin düzeyi: Serum digoksin düzeyi için son digoksin dozundan 18-24 saat sonra ve tükrükle eş zamanlı olarak kan alındı. Serum digoksin

düzeyi radioimmunoassay (Mallinckordt - SPAC digoksin kiti) ile ölçüldü. 2.0 ng/ml'nin üzerindeki değerler toksik olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarında tükrük sodyum potasyum ve kalsiyum konsantrasyonları, CaXK parametresi ve serum digoksin düzeyleri Tablo - II'de gösterildi. Çalışmamızda tükrükte sodyum konsantrasyonu yönünden gruplar arasında önemli farklılık saptanmadı. Tükrük kalsiyum, potasyum konsantrasyonları ve CaXK parametresi C grubunda diğer gruplara göre yüksek bulundu ($p < 0.05$). Digoksin alan hastalarda, serum digoksin düzeyi ile tükrük CaXK parametresi arasında pozitif korelasyon bulundu ($r = 0.70$; $p > 0.05$). Tükrük CaXK parametresi ve serum digoksin düzeyleri için linear regresyon doğru çizildi (Şekil - 1). Çalışmada gruplar arasındaki farkların anlamlılığı Student'ın t testine göre belirlendi.

Tablo -1
Grupların Dağılımı ve özellikleri
(K: kadın ; E:erkek)

Grup	Olgu Sayısı (K/E)	Yaş (ortalama ve sınırlar)
Kontrol grubu	11(6/5)	39 (19-50)
Grup A	15 (6/9)	40(19-72)
Grup B	8 (5/3)	41 (29-65)
Grup C	6(2/4)	43 (20-74)

Tablo - II
Tükrük Elektrolit ve Serum Digoksin Düzeyleri
(ortalama \pm standart hata)

	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Ca (mg/dl)	CaXK	Digoksin (ng/dl)
Kontrol (n = 11)	135 \pm 0.30	23.3 \pm 2.08	42 \pm 0.32	97.6 \pm 11.84	—
Grup A (n = 15)	13.5 \pm 222	24.3 \pm 1.28	45 \pm 0.38	114.7 \pm 12.58	0.93 \pm 0.11
Grup B (n = 8)	16.8 \pm 4.37	24.81 \pm 2.87	4.1 \pm 0.71	102.0 \pm 23.04	0.95 \pm 0.16
Grup C (n = 6)	14.7 \pm 3.47	*35.0 \pm 3.47	*8.1 \pm 123	*2852 \pm 56.10	3.53 \pm 0.51

(* Kontrol gruptan anlamlı şekilde farklı ($p < 0.05$))

TARTIŞMA

Digitalis zehirlenmesinin belirlenebilmesi için uygulanması kolay ve güvenilir yöntemler bulmaya yönelik birçok çalışma vardır, örneğin, bazı yazarlar eritrosit membranı "Na-K ATPase" aktivitesinin digitalis zehirlenmesinde azaldığını (11, 12), bazı yazarlar da digitalisin eritrosit içi elektrolit konsantrasyonlarını değiştirdiğini bildirmişlerdir (13).

Bu konuyla ilgili ilginç gözlemlerden biri Bartelstone ve ark. (4) tarafından yapılan deneylerde digitalis glikozidleri verilen hayvanların tükrük potasyum konsantrasyonlarında artış saptanmasıdır. Daha sonra Wotman (5) ve Swanson (6) digitalis zehirlenmesi olan hastalarda tükrük kalsiyum ve potasyum konsantrasyonlarında artış olduğunu göstermişlerdir. Ancak izleyen yıllarda digoksin düzeyinin radioimmunoassay ile ölçülebilmesi ve giderek bu tekniğin yaygınlaşması nedeniyle bu bulgular dikkati çekmemiştir.

Bu çalışmada serum digoksin düzeyi ile stimule edilen tükrükteki kalsiyum ve potasyum konsantrasyonlarının çarpımı arasında korelasyon saptanmıştır. Ayrıca serum digoksin düzeyi toksik sınırlarda olan hastalarda (Grup C), tükrük potasyum kalsiyum düzeyleri ve CaXK parametresinin arttığı belirlenmiştir. Dolayısıyla da, bu yöntemle serum digoksin düzeyi hakkında kesin fikir edinilmemekle birlikte tükrükteki potasyum, kalsiyum düzeyleri ve CaXK parametresinin klinik olarak digitalis zehirlenmesi düşünülen hastalarda - özellikle serum digoksin düzeyine bakma olanağı da yoksa - tanısal açıdan önemli bir belirleyici olabileceği yargısına ulaşılmıştır.

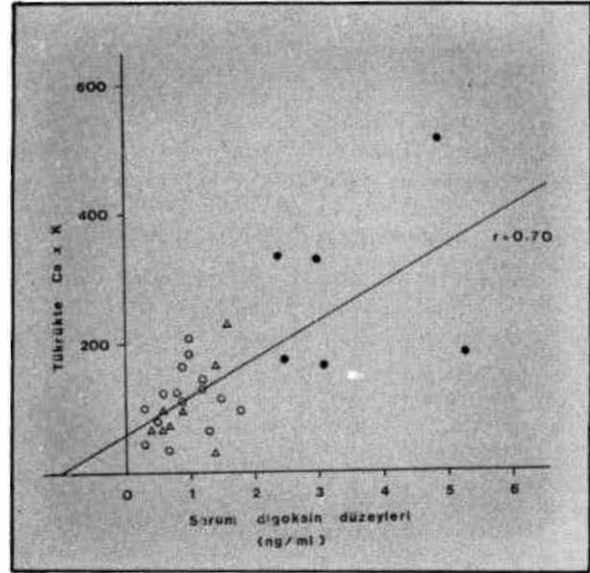
Bu çalışmanın sonuçlarına göre tükrük CaXK parametresi 175'in üstünde ise büyük olasılıkla serum digoksin düzeyinin terapötik seviyenin üstünde olabileceği (> 2.0 ng/ml) düşünülmelidir (Şekil -1). Bununla uyumlu olarak C grubundaki hastalardan sadece bir tanesinin tükrük CaXK parametresi bu sınırın altındayken, diğer gruplardaki toplam 34 hastadan sadece 3 tanesi 175'in üstünde kalmaktadır.

Digitalis glikozidlerinin, tükrük elektrolit düzeylerinde yaptıkları değişikliklerin mekanizması iyi bilinmemektedir. Digitalis glikozidleri, elektrokimyasal bir gradiente karşı hücreden dışarı sodyumun aktif transportunu sağlayan "Na-K ATPase" enzimini inhibe eder. Sonuçta sodyum hücrede toplanırken, potas-

yum da ekstrasellüler sıvılara geçer (10). Böylece ekstrasellüler bir sıvı olan tükrükte de potasyum konsantrasyonu artmış olur. Bunun dışında digitalis glikozidlerinin, potasyumun hücreye girişini de bloke edebildiği ve böylece tükrük potasyum konsantrasyonunun artmasına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (10).

Digitalis glikozidleri kalsiyumun miyokarda bağlanmasını, dağılımını ve metabolizmasını etkilerler. Tükrük kalsiyum konsantrasyonunu artırıcı etkisi ise karanlıktır. Digoksinin tükrük salınım hızını azalttığı ve buna ikincil olarak tükrük konsantrasyonunun arttığı ileri sürülmektedir.

Sonuç olarak, digitalis zehirlenmesi tanısında klinik ve elektrokardiyografik bulguların önde gelmesine karşın, diğer yardımcı laboratuvar yöntemleri yanında tükrük elektrolitlerinin saptanmasının, özellikle serum digoksin düzeyine bakılmayan durumlarda yararlı olacağı ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın daha geniş gruplarda yapılması ve hastaların digitalis zehirlenmesinden çıktıktan sonra bu laboratuvar incelemelerinin tekrarlanması uygun olacaktır.



Şekil -1. Tükrük kalsiyum ve potasyum düzeyleri çarpımı (CaXK) değerleri ile serum digoksin düzeyleri için lineer regresyon doğrusu. (●) - Grup A, (○) - Grup B, (▲) - Grup C. ($p < 0.05$).

KAYNAKLAR

Beller GA, TW Smith, WH Abelman, E Haber: Digitalis intoxication; a prospective clinical study with serum level correlations. New Engl. J. Med., 284:989-997, 1971.

2. Fogelman AM, JT Lamont, S Finkelstein, E Rado: Fallibility of plasma digoxin in differentiating toxic from nontoxic patients. Lancet, 2:727-729, 1971.

3. Noble RJ: Limitations of serum digitalis levels. *Cardiol. Clin.*, 6:299-305.
4. Bartelstone IJ, N Kahn, ID Mandel: Salivary potassium concentrations as an indicator of digitalis toxicity. *IADR Program and Abstracts*, p. 169, 1969.
5. Wotman S, JT Bigger, ID Mandel, HJ Bartelstone: Salivary electrolytes in the detection of digitalis toxicity. *New Engl. J. Med.* 285:871-876,1971.
6. Swanson M, L Cacace, G Chun, M Itano: Saliva calcium and potassium concentrations in the detection of digitalis toxicity. *Circulation*, 460:736-738, 1973.
7. Scheneyer L H, JA Young: Salivary secretion of electrolytes. *Physiol. Rev.*, 52:720-727, 1972.
8. Mandel ID, A Kutscher, CR Denning: Salivary studies in cystic fibrosis. *Am.J.Dis. Child*, 113:431-438, 1967.
9. Mandel ID, A Kutscher, CR Denning: Calcium and phosphorous levels in submaxillary saliva. *Clin. Pediat.*, 8:161-164, 1969.
10. Mandel ID, R Katz: The effect of pharmacologic agents on salivary secretion and composition. *J. Oral Therap. Pharmacol.*, 4:260-264, 1968.
11. Huag W, RB Forney, JR Patrick: Inhibition of red cell Na-K ATPase in digitalized patients. *Life Sci.*, 20:2037-2038, 1977.
12. Nişancı Y, A Ekmekçi, M Meriç: Digitalis zehirlenmesi ve duyarlılığında eritrosit membranı Na, K ATP-ase aktivitesinin araştırılması ve klinik önemi. *İst. Tıp Fak. Mecm.*, 45:457-466, 1982.
13. Willam A H, M Daniel: Changes in red blood cell electrolyte concentrations in digitalis intoxication. *Am. Hear. J.*, 14:106-109, 1983.