

# DAHİLİ TIP BİLİMLERİ

## Kardiyoloji

### Digitale Bağlı Aritmiler Elektrofizyoloji, Sınıflandırma ve Tedavi

Dr.Erdem DİKER\*

Dr.Kenan ATEŞ\*

Doç.Dr.Kenan ÖMÜRLÜ\*\*

İki yüzyıl önce, digitalis purpurea bitkisinin bazı hastalıkların tedavisinde kullanılışı William Withering tarafından tanımlanmıştır. Bu tarihten beri digital çeşitli kalb hastalıklarının tedavisinde önemli bir yere sahiptir. Atrial fibrilasyon ve kalb yetmezliği günümüzde digitalin temel kullanımı alanlarıdır. Ancak, iki yüzyıl önce Withering'in de bahsettiği gibi digital, ölüm de dahil olmak üzere birçok yan etkiye sahiptir. Beller ve arkadaşlarının hastanede yalan ve digital kullanan popülasyonu içeren çalışmasında, olguların %23'ünde toksik belirlilerin olduğu gösterilmiştir (1). Son yıllarda digitoxin kullanımının ve digitalizasyon uygulamalarının azalması ile loksile görülme oranları kısmen düşmüştür.

Digital toksitesinde görülen belirtiler Tablo 1'de gösterilmiştir (2). Bu belirtilerden gastrointestinal semptomlar sık, ancak kardiyak komplikasyonlar ciddidir.

#### Digital Toksitesinin Sellüler Elektrofizyolojisi

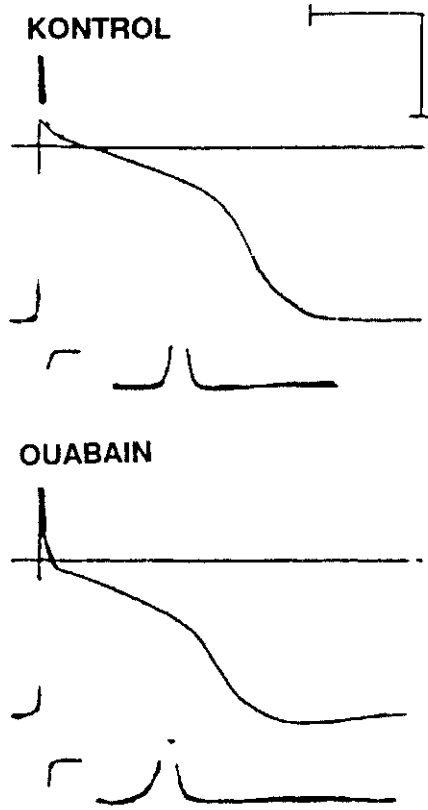
Digital toksitesi konusunda ilk sellüler elektrofizyolojik çalışmalar Woodbury ve arkadaşları tarafından 1950'li yıllarda yapılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda digitalin kalbin iletim sistemi üzerine çeşitli etkileri gösterilmiştir. Toksik konsantrasyonlarda digital atrioventriküler düğüm hücrelerinde, Purkinje liflerinde, atrium ve ventrikül kas hücrelerinde membran potansiyelini azaltır. Böylece tüm hücrelerde aksiyon potansiyeli amplitüdü

düşer, aksiyon depolarizasyon eğrisinin faz 0 eğimi (maksimal upstroke velocity = Vmax) azalır ve repolarizasyon hızlanır. Bununla beraber toksik dozda digitalin en belirgin etkisi faz 4 depolarizasyonun hızlanmasıdır. Bu durum atrioventriküler düğüm hücrelerinde ve Purkinje liflerinde görülürken, miyokard hücrelerinde görülmez. Son etkide olduğu gibi, digital kalbe hiyuarşik bir düzen içinde etki gösterir. İletim sistemi kalb kasından daha duyarlıdır.

Tablo 1.

Sık	Seyrek
<b>Gastrointestinal</b>	
Anoreksi, bulantı, kusma	Karın ağrısı, kabızlık diyare
<b>Kardiyak</b>	
Kalb yetmezliği semptomlarının şiddetlenmesi, bazı aritmiler (VPD, bloklu A T. nonparoksizmal nodal takikardi. AV blok, sinüs bradikardisi gibi)	Diğer aritmiler (Atrial fibrilasyon, flutter, VI* sinüs arrest gibi)
<b>Vizüel</b>	
Renkli halolu görme (Yeşil veya sarı)	Görmeye bulanıklık, mikropsi, ambliyopi
<b>Nörolojik semptomlar</b>	
Yorgunluk, baş ağrısı, insomniya, Konfüzyon, depresyon, baş dönmesi	Nöralji, konvülsiyonlar, delirium, psikoz.
<b>Nonspesifik</b>	
	Allerjik reaksiyonlar, idiosenkrazi, trombotopeni, jinekomasti

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları<sup>(\*)</sup> ve Kardiyoloji<sup>(\*\*)</sup> ABD, ANKARA



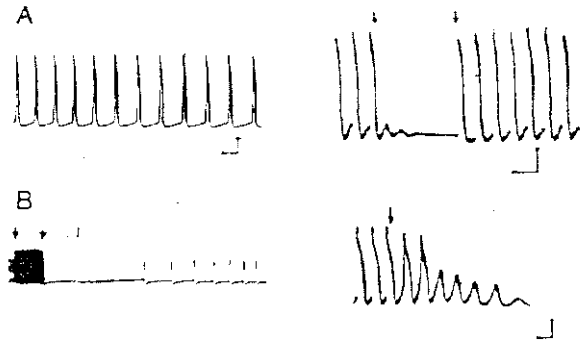
Şekil 1. Köpek purkinje liflerinin toksik konsantrasyonda digitale maruziyeti sonucu oluşan tipik etki. İstirahat potansiyeli azalmakta, amplitüd azalmakta, voltaj-zaman «polarizasyonu hızlanmakta, V max azalmakta, faz 4 eğimi artmaktadır.

Eğer toksik digital dozlarına uzun süre maruz kalırsa elektriksel sessizlik olur (3,4).

Digitalin toksik dozlardaki etkisi, Na/K pompasının irJribisyonu sonucu oluşur. Son yıllarda iyi bir şekilde ortaya konulduğu gibi, Na/K pompası, kalb hücre membranının yüksek potasyum geçirgenliğine rağmen hücre içi potasyumu yüksek, sodyumu ise düşük tutar. Böylece yüksek negatif istirahat membran potansiyelinin korunmasını sağlar (5). Pompa inhibe olduğunda ekstrasellüler potasyum yükselirken, intrasellüler sodyum hücre içinde birikmeye başlar (6). Sonuçta, membran istirahat potansiyeli azalır. Artmış ekstrasellüler potasyum, membran potasyum geçirgenliğini artırarak repolarizasyonu hızlandırır. İstirahat potansiyelinin azalması, faz 1 eğiminin azalması ve aksiyon potansiyelinin düşmesi

ile iletim sisteminde yavaşlamalara neden olur (Şekil 1). Ayrıca digitalin bu etkisinin yanısıra, asetilkolin salınımını artırıcı etkisi de vardır. Böylece parasempatik etkiye duyarlı sinüs düğümü, atrioventriküler düğüm, atrium kası gibi dokularda iletim daha da bozulur (3).

Bazı olgularda digital intoksikasyonunda oluşan takiaritmilerin nedeni, faz 4 depolarizasyon eğiminin artmasıdır (4). Ancak son on yıl içinde digitalin yukarıda belirtilen takiaritimi yapıcı mekanizmasının yanısıra, başka bir mekanizmanın da söz konusu olduğu tesbit edilmiştir (7,8). Bu mekanizma geç afterdepolarizasyonlar veya başka bir ifadeyle osilatör afterpotansiyellerdir (Şekil 2). Geç afterdepolarizasyonlar membran potansiyelinde repolarizasyon tamamlandıktan sonra oluşan osilasyonlardır. Na/K ATPase sisteminin inhibe olması ile,  $Na^+$  —  $CA^{++}$  değişimi sonucunda intrasellüler kalsiyum konsantrasyonu artar. Bu durum etradoksin duyarlı »sodyum kanalları (hızlı sodyum kanallarından farklı) aracılığıyla geçici akımların oluşmasına neden olur. Bu akımlar afterdepolarizasyonların meydana gelmesinde en önemli faktördür. İnsanlarda geç afterdepolarizasyonlar digitale bağlı olmayan aritmilerin oluşumunda rol oynarlar. Fakat yapılan elektrofizyolojik çalışmalarda, digital toksitesinde görülen



Şekil 2. Köpek purkinje liflerinde otomatik aktivite ile (sol taraf), geç afterdepolarizasyonların (sağ taraf) karşılaştırılması. A'da faz 4 depolarizasyonuna sahip otomatik lifler gösteriliyor. Bunun sağ tarafında ise digitalis-toksik lifde faz 4 depolarizasyonları görülmektedir. Birinci okta stimülasyon kesilmiştir. Stimülasyon yeniden başlayınca kadar membran potansiyelindeki osilasyonlar görülmektedir. B'de solda overdrive pacinin otomatik ritim üzerindeki etkisi görülüyor. Hızlı pacin birinci okla başlıyor ve ikinci okla bitiyor. Bundan sonra uzun bir elektriksel sessizlik olduğu görülmeyle, sonra otomatik ritim başlar ve hızlanır. Sağda digital-toksik lifdeki pacing etkisi gösteriliyor. Üç siklus boyunca preparat pace edilmiştir. Okla gösterilen yerde pace durdurulmuştur. Pacing sonrası "delayed afterdepolarisation" larla tetiklenen aksiyon potansiyelleri görülmektedir.

birçok takiaritmilerin nedeninin geç aflerdepolari-zasyonlar olduğu gösterilmiştir (3,4,7,8).

Ekstrasellüler potasyum seviyesindeki değişimler de, dijital toksitesinde digitalin etkisini modifiye eden önemli bir faktördür. Potasyum düzeyinin düşmesi, digitalin reseptörlere bağlanmasını artırır. Bu şekilde, hipopotasemide digitale bağlı aritmiler artar. Bununla beraber ekstrasellüler potasyum seviyesi düştüğünde, kardiak glikozidlerin etkilerinden bağımsız olarak spontan faz 4 depolarizasyon artar. Ekstrasellüler potasyum seviyesi arttığında ise repolarizasyon hızlanır, membran istirahat potansiyeli azalır, aksiyon potansiyeli amplitüdü ve eğimi (upstroke velocity) azalır. Sonuçta iletim hızı düşer (3,4).

### Digitale Bağlı Aritmilerin Sınıflandırılması

Digital kardiotoksitesine bağlı aritmiler kalb hızı, rilm veya impuls oluşum yerine göre sınıflandırılabilirler. Ancak elektrofizyolojik mekanizmalara göre sınıflandırmanın daha rasyonel ve bilgi verici olduğu düşünülmektedir. Fisch ve arkadaşları digitale bağlı aritmileri böyle sınıflandırmışlardır (9).

Bu sınıflandırmaya göre:

1. Reentry, otomatisme artışı veya herikisinin beraber olduğu ektopik ritimler. Digital etkisiyle oluşan ektopik ritimlerin otomatisme artışı sonucunda mı, yoksa reentry sonucunda mı oluştuğunun ayırımı sıklıkla zordur. Otomatik orijinli olduğunu destekleyen belirti ritmin nisbeten yavaş ortaya çıkması ve kaybolması, füzyon komplekslerinin olmaması ve ektopik fokusun korunmasıdır. Paroksizmal olmayan nodal takikardi, nodal kaçış ritmi, nadiren parasistoli, bidireksiyonel ventriküler takikardi genellikle otomatik orijinlidir. Atrial fibrillasyon, ventriküler flutter genellikle reentry sonucunda oluşur.

2. Pacemaker'lerin depresyonu ile oluşan aritmiler. Digital toksitesinin nadir görülen bir belirtisidir. Sinüs düğümünün yavaşlamaları ve sinüs duraklamaları oluşabilir. Sinüs düğümünde yavaşlama ile başka bir alt odağın hızlanması beraber olabilir (atrioventriküler dissosiasyon). Atrioventriküler dissosiasyon olduğunda alttaki odağın hızlanmış olması büyük oranda digital toksitesini düşündürür.

3. İletim depresyonu ile oluşan aritmiler. Digitale bağlı iletim depresyonu AV blok veya çıkış bloku şeklinde kendini gösterir. Digitalin miyokard, His demeti, dallar ve sol dalın fasiküllerinin iletimi üzerine etkisi minimaldir. Digital toksitesinde birinci derecede AV blok ve ikinci derecede Tip I AV blok sık görülürse de, komplet blok nadirdir. Buna karşın digital toksitesini ile beraber olan atrial fibrilasyonda komplet AV blok sıktır. Diğer taraftan komplet AV blok atrial flutter ve takikardilerde de nadirdir. Bu olayın nedeninden daha sonra daha detaylı olarak bahsedilecektir.

Digital toksitesinin ilginç bir belirtisi de çıkış bloku (exit block)'dur. Digital toksitesindeki çıkış bloku sinüs ritminde veya çeşitli aritmilerde görülebilir (atrial takikardi, atrial flutter, nodalritim, ventriküler takikardi gibi). Sinoatrial çakış blokunda, perinodal doku çıkış blokunu arttırır. Nedeni, elektrofizyolojik olarak sinüs düğümü etrafındaki dokunun atrium kasına göre digitale daha duyarlı olmasıdır.

4. İletim depresyonu ile birlikte olan ektopik ritimler. Digitalin istenen terapötik etkilerinden biri özellikle AV düğüm düzeyinde iletimin yavaşlamasıdır. Digital kullanımı sırasında ektopik ritimle beraber iletimde depresyon görünmesi digital toksitesini kuvvetle düşündürür. İletim depresyonunun genellikle AV düğümde görülmesine karşın, ektopik impulslar iletim sisteminin herhangi bir yerinden köken alabilirler.

5. Atrioventriküler dissosiasyon. Dominant pacemaker'ın baskılanması ve beraberinde kaçış ritminin oluşması veya başka bir odağın hızlanması ile oluşur. Diğer taraftan dominant pacemaker'ın hızı normal kalabilirken, altta başka bir odak hızlanabilir. Digital toksitesinde görülen nadir bir durum ise intranodal dissosiasyondur. Burada atrium ve ventrikül iki ayrı AV nodal pacemaker ile aktive olur.

6. Tetiklenmiş otomatisme" (triggered automaticity). Tetiklenmiş otomatisme klinikte üç şekilde görülür. Prematür ektopik impulsdan sonra nodal impulsların hızlanması (burada prematür atım tetikleyici mekanizmadır), daha nadir olarak ventriküler aritmilerin supraventriküler takikardileri tetiklemesi ve daha da nadir olarak nodal takikardinin ventriküler takikardiyi tetiklemesi şeklinde görülür (9).

Irons ve Orgain 1966 yılında yayınladıkları araştırmalarında digitale bağlı aritmilerin görülme sıklığını tesbit etmişlerdir (10). (Tablo 2) Oranın %100'ün üzerinde olmasının nedeni, bir kişide birden fazla ritm bozukluğunun görülmesidir. Bu çalışmada digital intoksikasyonunda en sık görülen aritminin, ventriküler ektoptik aktivite (VEA) olduğu saptanmıştır. İkinci sırayı kalb blokları oluşturmaktadır. Genelde de digital toksitesinde en sık görülen aritminin ventriküler ektoptik aktivite olduğu düşünülmektedir. İkinci sıklıkta görülen aritmi Irons ve Orgain ile Freidberg ve Donoso'ya göre AV blok, Von Capeller'e göre nonparoksizmal nodal takikardidir (11,12).

### Digital Toksitesini Etkileyen ve Aritmi Oluşumunda Rol Oynayan Faktörler

Digital toleransını etkileyen ve digital kardiotoksitesinin oluşumunda rol oynayan birçok faktör vardır. Bunlar:

**Yaş:** Bir ay-iki yaş arası çocuklar daha ileri yaştaki çocuklara ve erişkinlere göre digitali daha iyi tolere ederler. Prematür ve yeni doğanın digital toleransı azdır. İleri yaşlarda ise digitalin eliminasyonu azaldığından, tolerans da azalır (13).

**Ağırlık:** Vücut ağırlığı ile digital toleransı arasında direkt bir ilişki yoktur (13).

**Cinsiyet:** Digitalin estrogen benzeri etkileri vardır. Bunun sonucunda özellikle karaciğer hastalığı

olanlarda jinekomasti görülür. Son zamanlarda estrogenlerin digital toksitesine karşı koruyucu olabileceği konusunda bazı görüşler öne sürülmektedir (13).

**Kan Grupları:** Yapılan çalışmalarda 0 grubu şahıslarda digital toksitesinin A, B ve AB gruplarına göre daha az görüldüğü tesbit edilmiştir (13).

**Böbrek Fonksiyonları:** Böbrek fonksiyonları bozulduğunda özellikle digoksinin eliminasyonu azalır ve toksite riski artar (13).

**Sarılık:** Sarılıkta bradikardi ve vagal stimülasyona eğilim vardır. Bunun nedeni biriken safra tuzlarının digitale benzer etki göstermesidir. Anlaşılacağı gibi sarılıkta digitale duyarlılık artmaktadır (13).

**Kardiopulmoner Bypass:** Kardiopulmoner bypass sonrasında oksijenatörde küçük miktarda digital kaybedilebilir. Ancak özellikle bypass sonrası ilk 24 saatte miyokardın digital duyarlılığının arttığı saptanmıştır. Görülen toksite kan gazları ve elektrolit düzeylerinden bağımsızdır (13).

**Sempatik Stimülasyon ve Katekolaminler:** Sempatik stimülasyon ve katekolaminler digitalin antiadrenerjik, vagal etkilerine zıt etki oluştururlar. Sempatik astimülasyonun arttığı atrial fibrilasyon durumlarında ventrikül hızını düşürmek için daha yüksek digital dozlarına ihtiyaç vardır. Diğer taraftan katekolaminler katekolaminler olomatisite artışına bağlı ektoptik aktiviteyi de arttırırlar. Beta adrenerjik blokaj yapan ilaçlar ise, digitalin meydana getirdiği atrioventriküler düğümdeki iletim yavaşlamasını fazlalaştırırlar. Aynı zamanda bu ajanlar digital etkiyle oluşan kompleksleri de önlerler. Bunun nedeni sempatik blokajdan çok, direkt antiaritmik etkidir. Denerve veya reserpin ile katekolamin depleasyonu yapılmış kalplerde ventriküler ektoptik kompleks oluşturacak digital dozunun değişmediği gösterilmiştir (3,13).

**Potasyum:** Ekstrasellüler potasyumda artma Na/K ATPase'a digitalin bağlanmasını azaltır, sonuçta digitalin inotropik etkisi azalır ve digital etkisiyle oluşan ektoptik ritimler baskılanır. Hiperkalemili hastalar ektoptik aktivite ortaya çıkmadan, yüksek digital dozlarını tolere edebilirler. Potasyum ve digitalin AV düğüm üzerine etkisi ise daha kompleksdir." Düşük ve yüksek potasyum konsantrasyonları AV iletimi deprese eder. Yapılan çalışmalar digitale bağlı AV iletim bozukluğu olanlarda, hiperkaleminin

Tablo 2. Irons ve Orgain'e Göre Digitale Bağlı Aritmilerin Görülme Sıklığı

Ritm	İnsidans	%0
Sık VPD	Total	48
	Multifokal	16
	Bigemine	24
Nodal takikardi		13
Nodal ritm		4
AV dissosiasyon		9
Kalb bloğu	Birinci derece	12
	İkinci derece	11
	Üçüncü derece	11
PAT		13
	Bloklı	
Atrial fibrillasyon		10
Atrial flutter		16
Ventriküler takikardi		10
Sinüs bradikardi		16
Ventriküler fibrillasyon		12

elkisinin tahmin edilemeyeceğini göstermiştir. Bu etki sadece potasyum konsantrasyonuna bağlı değildir. Potasyumun verilme hızı, AV düğümün yapısal bütünlüğü de bu konuda rol oynar. Hipokalemi digitale bağlı AV iletim bozukluğunu şiddetlendirir. Hipokalemi olan hastalarda, digital verilmesiyle en sık oluşan ritm bozuklukları bloklü atrial takikardi ve nonparoksizmal AV nodal takikardidir. Bu aritmilerin oluşum nedeni, hipokalemi sonucunda oluşan otomatisme artışı ve AV düğümün deprese olmasıdır. Digital ve hipokalemi ventrikül refrakter periyodunu kısaltır. Bunun sonucunda ektojik komplekslerin ikilenme aralığı kısalır, yavaş yayılan ektojik impulslar rcentry'ye neden olup ventrikülü fibrilasyona sokabilir. İn vitro çalışmalarda digitalin faz 4 diastolik depolarizasyonu hızlandırarak otomatisteyi arttırdığını göstermiştir (3,13).

**Kalsiyum:** Digital alan hastalara kalsiyum verilmesinin ventriküler takikardi ve fibrilasyona neden olabileceği gösterilmiştir. Deney hayvanlarında toksik dozda digital verilirken, kan kalsiyum düzeyinin yükselmesi aritmilere yol açar (13).

**Asit-Baz Dengesi:** pH değişiklikleri potasyum düzeyi ve iyonize kalsiyum düzeyini değiştirerek digital toleransını etkilediğinden, pH'nın direkt etkisini göstermek güçtür. Yapılan çalışmalarda respiratuar veya metabolik alkaloz durumlarında ovabainin ortalama letal dozunun azaldığı gösterilmiştir. Bu duruma hipokalemiden bağımsızdır. Çünkü, hipokalemi potasyum infüzyonu ile düzeltilse de, alkalozun aritmi oluşturucu etkisi devam eder (13).

**pCh ve pCÜ2 Değişiklikleri:** Kobaylarda yapılan çalışmalarda kan O<sub>2</sub> parsiyel bancı arttıkça aritmi oluşturacak digital dozunun arttığı gösterilmiştir. Hipoksi, digitale benzer şekilde efektif refrakter periyodu kısaltır ve otomatisteyi arttırır (13).

**Temperatür:** Köpeklerde yüksek temperatürün digitalin toksik ve letal dozunun düşürdüğü gösterilmiştir. Orta derecede hipotermi ise digital toleransını arttırmaktadır (13).

**Elektrik Şoku:** Digital verilmesi, ventriküler takikardi veya ventriküler fibrilasyon oluşturacak elektrik enerjisi miktarını düşürür. Yeni yapılan bir çalışmada, köpeklere değişik dozlarda digital ve elektrik enerjisi verilmiştir. Araştırmacıların ulaştığı sonuçta göre, digital toksisitesi olanlarda direkt elektrik

akımı ile aritmi riski artmakta, ancak toksik olmayan digital düzeylerinde riskde artış olmamaktadır (13).

**Miyokard İnfarktüsü:** Kedilerde koroner arter ligasyonu yapıldığı dönemde digital duyarlılığının artırmadığı, buna karşın infarktın iyileşme döneminde duyarlılığın arttığı gösterilmiştir. Köpeklerde ise her iki dönemde de duyarlılık artmaktadır. Akut miyokard infarktüsü geçeren insanlarda yapılan bir çalışmada, ilaç verildikten sonraki üç saat içinde ventriküler aritmilerin insidans ve tipinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. İnsanda miyokard infarktüsünde terapötik konsantrasyonlardaki digitale duyarlılığın arttığına dair bir delil yoktur (13).

**Kronik Akciğer Hastalıkları:** Kronik akciğer hastalıklarında digital toleransı hakkında görüş birliği yoktur. Yapılan bir çalışmada, kronik kor pulmonalesi olanlarda digital verildiğinde özellikle supra-ventriküler aritmilerin arttığı gösterilmiştir. Kor pulmonalci hastalarda normal dozdaki digitalin ektojik pacemaker aktivitesini arttırdığı, değişik derecelerde blok oluşturduğu düşünülmektedir (13).

**İlaç Etkileşimleri:** Digital ile beraber antasid, kaolin pektat, sulfasalazine, neomisin, paraamino sahsilik asit (PAS) verilmesi digoksin absorpsiyonunu azaltır (14). Bu ilaçların digital kullanan hastada aniden kesilmesi ise serum digoksininin toksik düzeylere çıkmasına neden olur. Digoksin düzeyinde artmaya neden olan diğer önemli bir ajanda kinindir. Kinidin, olguların %90'ında kan digoksin düzeyini yükseltir. Kinidin ve digoksin beraber kullanıldığında, digoksin düzeyi 6 kat kadar yükselebilir. Ancak ortalama artış yaklaşık iki kattır. Kinidin meydana getirdiği artışın nedeni kesin olarak bilinmemektedir (15). Bu nedenle kinidin ile digoksinin beraber kullanımı sırasında digoksin dozu yarıya düşürülmelidir.

Potent bir antiaritmik olan amiodaron da serum digoksin düzeyinde %25-75'lik bir yükselmeye neden olmaktadır. Serum digoksin düzeyindeki yükselme amiodaron dozu ile ilişkilidir (15). Digital ile etkileşen bir diğer ilaç verapamildir. Verapamil serum digoksin düzeyini yükseltir ve bu yükselme verapamil dozu ile yakın ilişkilidir. Diğer kalsiyum kanal blokörlerinden nifedipine serum digoksin düzeyini

etkilemezken, nikardipin serum digoksin düzeyini minimal artırır. Yüksek dozlarda diltiazem de serum digoksin düzeyinde hafif bir artış oluşturur (14).

Kalb ilaçları dışında amphotericin-B, beta adrenajik agonistler, süksinil kolin, spironolaktone ve amoloridin çeşitli mekanizmalarla digital toksitesine eğilimi arttırdığı gösterilmiştir (16).

#### Tedavi

Serum digital düzeyinin tayini, digital verilmesi sırasında sık kullanılan bir gözlem yöntemidir. Ancak serum digital düzeyinin anlamını fazla abartmak gerekir. Serum digital düzeyinin yüksek olması (digoksin için 2 ng/ml'nin üzeri) her zaman toksiteyi göstermez, ancak toksitenin büyük olasılıkla mümkün olduğunu düşündürür. Diğer taraftan günlük fiziksel aktivitenin, digoksinin iskelet kasına bağlanmasını arttırarak, serum düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir (17). Klinik durumla serum digoksin düzeyi arasında mümkün olan en iyi korelasyonun sağlanabilmesi için, serum digoksin düzeyinin standart bir istirahattan sonra ölçülmesi önerilmektedir (18). Digitale bağlı aritmiler genellikle digoksin düzeyi 2 ng/ml'nin üzerine çıktığı zaman görülür. Diğer taraftan atrial fibrilasyon durumunda digital kullanımı, bu yüzden bazı özellikler taşımaktadır. Digital atrial fibrilasyonda iki sinerjik mekanizma ile ventrikül hızını düşürür. Bu mekanizmalar AV düğümde refrakter periyodun uzaması ve atrium miyokardında refrakter periyod kısalınca, belli bir zaman diliminde atrioventriküler düğümüne giden impuls sayısı artacaktır. Daha fazla impuls, AV düğümde daha fazla gizil iletme (concealed conduction) yol açacak ve böylece ventriküle daha az impuls geçeceğinden, ventrikül hızı düşecektir. Sonuçta atrial fibrilasyonda ventrikül hızını kontrol edebilmek için, toksik kabul edilen digital düzeylerine çıkılması gerekebilir. Böylece durumlarda yüksek dozda digital kullanılmasının sakıncası yoktur. Toksitenin diğer belirtileri yönünden takip edildiği sürece, ventrikül hızını düşürecek şekilde toksik kabul edilen düzeylerde digoksin kullanılabilir (19). Sonuçta, digitalin serum düzeyinin tayini toksiteyi göstermede önemli bilgiler verir. Ancak her yüksek düzey toksiteyi göstermediği gibi, her normal düzeyde toksiteyi tamamen ekarte ettirmez. Toksiteyi değerlendirirken, önemli bir fak-

tör olan serum potasyum düzeyini ve diğer toleransı etkileyen faktörleri de gözardı etmemek gerekir.

Digital birçok dokuyu dağılır. En yüksek doku konsantrasyonuna böbreklerde ulaşır. İkinci yüksek doku konsantrasyonunun bulunduğu yer kalbdır. Öte yandan serum digital düzeyi ile kalbdaki düzey arasında bir ilişki varsa da, serum düzeyi her zaman kalb doku konsantrasyonunu da yansıtmaz (20,21).

Digitalin kardiyak toksitesinin en önemli belirtisi, digitale bağlı olduğu düşünülen aritmilerdir. Bu aritmilerde tedavi yaklaşımı şöyledir:

1. Potasyum düzeyi düşük, digital toksitesine bağlı ektopik aritmilerin olduğu hastalarda tedavi potasyum verilmesidir.
2. Potasyum düzeyi normal ve ektopik aritmilerin olduğu hastalarda lidokain veya fenitoin gibi antiaritmik ajanlar kullanılır.
3. Semptomatik sinoatrial blok, sinüs arrest veya AV bloklarda geçici pacing yapılması gerekir (20,22,23).

Bazı araştırmacılar digital toksitesinde potasyum düzeyi düşük olmasa bile normalin üst sınırına, hatta daha da üstüne çıkıncaya kadar potasyum verilmesini savunmaktadırlar (24,25). Ancak böbrek yetmezliği olan olgularda potasyum dikkatli kullanılmalı, AV blok olan olgularda iletimi daha da bozabileceğinden kullanılmamalıdır (24,26).

Lidokain digitale bağlı ventriküler aritmilerde öncelikle tercih edilecek ilaçtır. Bu tercihi belirleyen en önemli faktör, ventriküler ektopiyi baskılayarak hemodinami, sinoatrial düğüm, AV düğüm ve otonomik sinir sistemi üzerine olumsuz etkilerinin olmamasıdır (27). Fenitoin'de bu konuda lidokain ile kıyaslanabilecek kadar iyi bir ilaçtır. Ayrıca lidokainden farklı olarak supraventriküler aritmilerde de etkilidir. Benzer şekilde AV blokun bulunduğu ektopik aritmilerde, AV iletimi kolaylaştırması da diğer olumlu etkisidir (28).

Son yıllarda bulunan bazı spesifik antikorlarla digital toksitesinin tedavisinde yeni bir dönem açılmıştır. Digoksin spesifik antikor (Fab) diye adlandırılan bu antikorlar, digoksin için çok spesifik olan antagonistlerdir. Digoksin spesifik antikorlar eritrositlerde digoksin etkisiyle oluşan iyon transportunun inhibisyonunu önlerler, izole kas preparatlarında inotropik etkiyi ortadan kaldırır, köpeklerde digi-

tal etkisiyle oluşan ventriküler takikardiyi düzeltirler. Antikoron digoksine afinitesi kalb reseptörüne afinitesinden fazladır. Antikor digoksine bir kez bağlandıktan sonra, ilacın farmakolojik aktivitesi ortadan kalkar. Fab, in vivo uygulamaya elverişli bir antikor fragmanıdır. Yapılan çalışmalarda bir Ig molekülünün iki digoksin molekülünü bağladığı gösterilmiştir. Bu molekül papain enizimi ile parçalandıktan sonra Fab fragmanı oluşur. Fab fragmanı IgG'nin üçte biri kadardır. Bir digoksin molekülünü bağlar ve digoksine karşı afinitesi intakt Ig gibidir. Fab'ın intaktı IgG molekülüne göre bir takım avantajları vardır. Ekstrasellüler sıvıda denge dağılımı daha hızlıdır, dağılım volümü daha yüksektir ve eliminasyon yarı ömrü daha kısadır (22,23).

Fab ilk kez 1976 yılında intihar amacıyla 22.5 mg digoksin alan, potasyumu 8.9 mmol/L olan ve üçüncü derecede AV blok bulunan bir hastada kullanılmıştır. Fab intravenöz verildikten 3 saat sonra ritm sinüzale dönmüş, potasyum düzeyi ise 3.5 mmol/L'ye düşmüştür. Daha sonra Fab'ın olumlu etkilerinin bildirildiği birçok çalışma yayınlanmıştır (22,23,29).

Digital toksitesinin tedavisinde etkili olduğu düşünülen, ancak klinik sonuçları henüz alınmamış olan bir ajanda flunarizindir. Flunarizine, temelde migren ve epilepsi profilaksisinde kullanılan bir kalsiyum antagonistidir (30). Miyokarda ise sodyum ve yavaş kalsiyum kanallarını bloke etmeden, intrasellüler kalsiyum kanallarını bloke etmeden, intrasellüler kalsiyum birikimini önler (31). Bu ajanın kobaylarda ouabain etkisiyle oluşan ventriküler takikardiyi baskıladığı gösterilmiştir (32). Bugün kardiyolojide en önemli kullanım alanını, aritmi mekanizmasının aydınlatılması amacıyla yapılan çalışmalar oluşturmaktadır (33). Geç afterdepolarizasyonları baskılaması nedeniyle, bu mekanizma ile oluşan digitale bağlı aritmilerde de kullanılabilirliği düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bazı kalb hastalıklarında çok etkili bir tedavi aracı olan digitalis glikozidleri yukarıdaki (izcilikleri bilinerek kullanılırsa daha yüz güldürücü sonuçların alınacağı unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Boiler OA, Smith TW, Abelmann WII. cl ill: Digitalis intoxication. A prospective study with serum level correlations. *N Engl J Med* 1969; 284:989.
2. Chung Ek: Manual of cardiac arrhythmias. York Medical Books 1986. p.227.
3. Mandel JW, Karagueujan lis: Smith TW: Digitalis toxicity. An overview In Mandel cardiac arrhythmias. Their mechanisms, diagnosis and management. Second Edition. J. B. Lippincott Company 1987, p>82.
4. Rosen MR: Cellular electrophysiology of digitalis toxicity. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:22A.
5. Noma A, Nakayama T, Kurachi Y. et al: Resting K conductances in pacemaker and non-pacemaker heart cells of the rabbit. *Jpn J Physiol* 1984. 34:245.
6. Lin C1, Vassale M: Role of sodium in strophanthidin toxicity of purkinje fibers. *Am J Physiol* 1978. 234:11477.
7. Hoffman BF, Rosen MR: Cellular mechanisms for cardiac arrhythmias. *Circ Res* 1981, 49:1.
8. Brugada P, Wellens ILJ: TT Ic role of triggered activity in cilinical ventricular arrhythmias. *PACK* 1984, 7:260.
9. Fisch C, Knoebel SG: Digitalis cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 1985. 5:91 A.
10. Chou TC: Llcircardiography in clinical practice. Second Edition, Cirunc and Stratton Inc 1985. p.535.
11. Freidberg CK. Donosa !: Arrhythmias and conduction disturbances due to digitalis. *Prog Cardiovasc Dis*1959-1960. 20:408.
12. Von Capeller D, Copeland GD. Stern TN: Digitalis intoxication: a clinical report of 148 cases. *Ann Intern Med* 1959, 50:869.
13. Surawicz B: Factors affecting digitalis tolerance. *J Am Coll Cardiol* 1985. 5:69A.
14. Marcus FI: Pharmacokinetic interactions between digoxin and other drugs. *J Am Coll Cardiol* 1985, 5:82A.
15. Bigger IT, Leahey EB: Quinidine and digoxin-an important interaction. *Drugs* 1982, 24:229.
16. Hoffman BF, Bigger JT: Digitalis and allied cardiac glycosides. In Goodman and Oilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. (Ed) Gilman AG, Rail W, Nies AS, Taylor F. Eighth Edition, Pergamon Press 1990, p.814.
17. Jogestrand T: Influence of evryday physical activity on the serum digoxin concentration in digoxin-trealed patients. *Clin Physiol* 1981. 1:209.
18. Jogestrand T, Fdner M, Verling M: Clinical value of serum digoxin assays in outpatients: Improvement by the standardization of blood sampling. *Am Heart J* 1989, 117:1076.
19. Meizler PL: An "Account" of digitalis and atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:60A.
20. Sel'er A: Role of serum digoxin assay in patient management. *J Am Coll Cardiol* 1985, 5:106A.

21. Haber Li: Antibodies and digitalis: The modern revolution in the use of an ancient drug. *J Am Coll Cardiol* 1985, 5:111A.
22. Smith TW, Haber Li, Yeatman L. et al: Reversal of advanced digoxin intoxication with Lab fragments of digoxin-specific antibodies. *N Engl J Med* 1976, 249:797.
23. Sonel A: Digitalis. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 1988. 1:1.
24. Mason DT, Ellis R, Ixe G, et al: Current concepts and treatment of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1977, 27:546.
25. Fisch C' Relation of electrolyt disturbances to cardiac an-tythmias. *Circulation* 1973, 47:408.
26. Fisch C, Martz BI, Priebe FII: Enhancement of potassium induced atrioventricular block by toxic doses of digitalis drugs. *J Clin Invest* 1960.39:1885.
27. Hilmi KI, Regan T.I: relative effectiveness of antiarrhythmic drugs in treatment of digitalis induced ventricular tachycardia. *Am Heart J* 1968. 76:365.
28. Helfant RH, Scherlag BJ, Damato AN: The electrophysiological properties of diphenylhydantoin sodium as compared to properties of diphenylhydantoin sodium as compared to procainamide in normal and digitalis intoxicated heart. *Circulation* 1967, 36:108.
29. Thomas I W, Vincent P, Butler E: Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. *J Am Coll Cardiol* 1985. 5:118A.
30. Holmes B, Bragden RN, Heel RC, et al: Flunarizine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 1984. 27:6.
31. Borgers M, de Claerck F, van Reempts J, et al: Selective blockade of cellular calcium overload by flunarizine. *Int Angiol* 1984, 3:25.
32. Jonkman FAM, Boddeke IIWGM, van Zwieten PA: Protective activity of calcium entry blockers against ouabain intoxication in anaesthetized guinea pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986. 8:1009.
33. Vos MA, Gorgels APM, Leunissen TDM, et al: Flunarizine allows differentiation between mechanisms of arrhythmias in the intact heart. *Circulation* 1988, 78:157.