

KÖPEKLERDE DENEYSEL AKUT DİGOKSİN TOKSİKASYONUNDA Lİ- DOKAİN'İN ETKİSİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Studies on the Effect of Lidocaine in Acute Digoxin Toxication Induced Experimentally

Kemal IRMAK* Gürbüz GÖKÇE* Erkan SURAL* Mehmet KAYA**
Erdoğan UZLU* A. Haydar KIRMIZIGÜL* Metin ÇENESİZ**

ÖZET

Bu çalışmada her biri 4 köpekten oluşan 3 grup hayvanda, digoksin'in değişik dozlarıyla toksikasyon denemeleri yapıldı. I. gruba 0.1 mg/kg, II. gruba 0.2 mg/kg (Kontrol), III. gruba 0.2 mg/kg dozda digoksin İ.V. yolla uygulandı. Üçüncü gruptaki hayvanlarda EKG bulguları izlenerek 4 mg/kg dozda lidokain hidroklorür İ.V. yolla verildi. Her üç gruptaki hayvanlarda digoksin enjeksiyonunu takiben kusma, sık defekasyon, ürinyasyon ve saldırganlık belirtileri saptandı. Birinci gruptaki hayvanların 4 günlük EKG bulguları incelendiğinde; digoksin enjeksiyonunu takiben üç saat sonra bradikardi, ST dalgasında çökme, 2 ve 3. günlerde taşikardi, 4. günde normal ritim, II. ve III. gruptaki hayvanlarda ventriküler aritmi, 2. derece AV blokajı, ventriküler fibrilasyon ve bunu takiben ölümler gözlemlendi. Üçüncü gruptaki hayvanların birinde tedavi amaçlı lidokain uygulamasını takiben EKG ve klinik bulgularda iyileşme oluşurken, diğer hayvanların hepsinin lidokain enjeksiyonuna rağmen öldükleri gözlemlendi. Birinci gruptaki hayvanların 4 günlük hematolojik incelemelerinde; total eritrosit (RBC), total lökosit (WBC), hematokrit (PCV) değerlerinde istatistiksel bir farklılık gözlenmezken, hemoglobin (Hb) değerlerinde 4. gün, 1. güne göre yüksek ($p<0.05$) tespit edildi.

Sonuç olarak; 0.1 mg/kg dozda digoksin uygulamasını takiben 3 saat sonra bradikardi ve ST çökmesi, 2, 3. günlerde sinüzal taşikardi, 4. günde normal ritim gözlemlendi. Şiddetli digoksin toksikasyonu 0.2 mg/kg dozda oluştu. Tedavi amacıyla lidokain (4mg/kg) verilen köpeklerin sadece birinde ventriküler fibrilasyon normal sinüzal ritme dönüştü, buna ek olarak 2. derecede AV bloku gözlenen hayvanların hepsinde lidokain etkisiz kaldı.

Anahtar Sözcükler: Digoksin toksikasyonu, Köpek, Tedavi, Lidokain

SUMMARY

In this study, the toxication experiments were made in three groups including four dogs of each, using with different doses of digoxin. Digoxin were applied 0.1 and 0.2 mg/kg in doses intravenously to the 1st and 2nd group in sequence. Group 2 was designated as control. Lidocaine hydrochloride was applied 4 mg/kg in doses intravenously when digoxin toxicosis observed. The frequent defecation, urination and excitation symptoms were observed in response to digoxin toxicosis in all groups. As a result of evaluation of ECG recording during four days after the digoxin application, the bradycardia and ST segment deviation at three hours, sinus tachycardia, in 2nd and 3rd days, and normal sinus rhythm in the first group and the 2nd degree AV blockage, ventricular arrhythmia and fibrillation followed by deaths in 2nd and 3rd groups of animals were observed after digoxin toxication. Only one animals of 3rd groups recovered that was determined by clinical observation and ECG findings following lidocaine HCl application, but remained animals were died even lidocaine were injected. Whereas it has not been found any significant different among the group in total erythrocytes (RBC), white blood cell (WBC) counts and haematocrit (PCV) value, the haemoglobin (Hb) has been determined in higher value in the first days concerning fourth days ($p<0.05$).

As a result: The bradycardie and ST deviation at the 3rd hours, sinus tachicardie in 2nd and 3rd day, normal cardiac rhythms in 4th days in dogs given digoxin in 0.1 mg/kg doses were observed. The severe digoxin toxication is observed in 0.2 mg/kg in doses. Lidocaine in 4 mg/kg in doses reversed the ventricular fibrillation to normal sinus rhythm but was ineffective in animals having 2nd degree AV blockage besides ventricular fibrillation after digoxin toxicosis.

Key Words: Digoxin toxication, Dog, Treatment, Lidocaine.

GİRİŞ

Digitalis glikozidlerinden digoksin; klinik olarak pozitif inotropik, supraventriküler aritmilere karşı anti aritmik ve myokardiyal etkilerinden dolayı insan ve veteriner hekimliğinde sıkça kullanılan ilaçlardandır (1-5). Digoxin güçlü sistole, diastolik sürenin uzamasına ve kardiyak verimi artırıcı etkilere sahiptir (1).

Digitalleme sırasında elektrokardiografik olarak; P-R aralığında uzama (6), Q-T aralığında kısalma, P ve T dalgalarında değişiklik ve RS-T depresyonu olduğu bildirilmiştir (5). Toksikasyon halinde bradikardi, kısmi veya tam AV kalp bloku bigemini, trigemini ve ekstra sistollere neden olmaktadır. Ayrıca atrial ve vent-

* Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı, Kars, Türkiye

** Kafkas Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Bilim Dalı, Kars, Türkiye

rikuler taşikardi, ventrikuler fibrilasyon ve kardiyak arrest oluşabilmektedir (3).

Digoksin toksikasyonu sonucu CNS depresyonu, iştahta azalma, kusma, dehidrasyon, uzun süreli gözlemlerde kilo kaybı olduğu saptanmıştır (6).

Hematolojik olarak total eritrosit, hemoglobin, hematokrit, total lökosit ve formül lökosit sayılarında önemli bir değişiklik oluşmadığı bildirilmektedir (6,7).

Köpeklerde digoksin'in terapötik dozunun 0.022 mg/kg/gün olduğu, plazma digoksin seviyesi 2.5-6 ng/ml olduğunda orta dereceli bir toksikasyon olduğu belirlenmiştir (1).

Bu çalışmada köpeklerde deneysel olarak oluşturulan akut digoksin toksikasyonunda, klinik, elektrokardiografik ve hematolojik değişikliklerin saptanması ve akut digoksin toksikasyonunda lidokain'in sağaltıcı etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOT

Bu çalışmada, sağlıklı, ergin ve değişik ırklardan 12 adet köpek kullanıldı. Köpeklere antiparaziter ilaç uygulaması yapıldıktan sonra 20 gün süreyle bekletilerek ortama uyumları sağlandı.

Köpekler denemeler için 3 gruba ayrıldı. Birinci gruba (n=4) 0.1 mg/kg dozda digoksin İ.V. yolla bir defada uygulandı ve 4 gün süreyle gözlemlendi. İkinci gruba (n=4) 0.2 mg/kg dozda digoksin İ.V. yolla bir kez uygulandı. Üçüncü gruba (n=4) 0.2 mg/kg dozda digoksin verildikten sonra EKG de aritmilerin (2 derece AV bloku, ventriküler aritmi) gözlemlendiği anda 4 mg/kg dozda lidokain HCl intravenöz olarak verildi.

Bütün gruplarda digoksin verilmeden önce ve sonra elektrokardiogram kaydedildi ve klinik bulgular saptandı. Ayrıca I. gruptaki hayvanların digoksin uygulaması öncesi ve sonrası hematolojik değişiklikleri incelendi. İstatistiksel değerlendirmeler student t testi ile yapıldı.

BULGULAR

Klinik Bulgular: Tüm hayvanlarda digoksin İ.V. yolla verildikten sonra kusma olduğu gözlemlendi. Birinci gruptaki hayvanlarda en erken kusma 10 dakika sonra, II. ve III. gruptaki hayvanlarda ise 5 dakika sonra meydana geldi. Tüm gruplardaki hayvanlarda salivasyon, defekasyon ve ürinyasyonda artış gözlemlendi. II. ve III. gruptaki hayvanların hepsinde digoksin uygulamasından 30 dakika sonra eksitasyon belirtileri saptandı.

Birinci gruptaki hayvanların 4 gün boyunca yapılan klinik gözlemlerinde; 1. gün görülen salivasyon, vomitus, sık defekasyon ve ürinyasyon belirtilerine 2, 3 ve 4. günlerde rastlanmadı. İkinci, 3 ve 4. günlerde bu gruptaki tüm hayvanların genel durumlarının ve iştahlarının normal olduğu belirlendi. İkinci gruptaki hayvanların hepsi digoksin uygulamasından 30-45 dakika sonra öldü.

Üçüncü gruptaki hayvanların digoksin uygulanmasından 5-10 dakika sonra şiddetli toksikasyon belirtileri gösterdikleri saptandı. Bu gruptaki hayvanlara tedavi amacıyla 4 mg/kg dozda lidokain hidroklorür uygulamaları yapıldı. Lidokain enjeksiyonu yapılan hayvanlardan biri klinik iyileşme gösterirken, diğerleri öldüler.

Hematolojik Bulgular: Birinci grupta yer alan ve 0.1 mg/kg dozda digoksin uygulanan köpeklerin dört günlük hematolojik değerlendirmeleri Tablo 1'de verilmiştir. RBC, WBC, PCV değerlerinde istatistiksel bir farklılık gözlenmezken, Hb değerlerinde 4. gün 1. güne göre yüksek ($p<0.05$) tespit edildi.

EKG Bulguları: Birinci grupta (0.1 mg/kg dozda) digoksin uygulanan köpeklerin dört günlük EKG bulgularının değerlendirmelerinde; digoksin enjeksiyonundan 3 saat sonra dakika kalp atım sayısında azalma, ST dalgasında çökme, 2 ve 3. günlerde sinuzal taşikardi, 4. gün normal ritimler elde edildi (Şekil 1).

İkinci gruptaki hayvanlara 0.2 mg/kg dozda digoksin uygulandıktan sonra bradikardi, 2. derece AV blokajı, ventriküler taşikardi, ekstrasistol ve fibrilasyon gözlemlendi (Şekil 2, 3). Bu gruptaki hayvanların hepsi digoksin enjeksiyo-

nundan 30-45 dakika sonra şiddetli ventriküler taşikardi ve fibrilasyonu takiben öldüler.

Üçüncü gruptaki hayvanlarda 0.2 mg/kg dozda digoksin enjeksiyonundan sonra toksikasyon belirtileri 10 dakika içinde ortaya çıktı. Bu gruptaki hayvanlarda da ventriküler taşikardi, 2.

tedir (1).

Teske ve ark (6), digoksin'in serumda toksik düzeylere ulaşmasıyla bir hemokonsantrasyonun olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak, çalışmamızda digoxin toksikasyonundan sonra hematokrit değerlerinde belirgin bir değişim gözlenmemiştir. Sadece hemoglobin değerlerin-

Tablo 1. Digoksin (0.1 mg/kg dozda i.v.) uygulanan köeklerde (n=4) ortalama WBC, RBC, PCV ve Hb değerleri ve istatistiksel önemlilikleri.

Table 1. The mean WBC, RBC, PCV and Hb values and their statistical significance in dogs (n=4) that administered digoxin (0.1 mg/kg I.V.)

| Parametreler | G Ü N L E R | | | |
|--|---------------|--------------|--------------|--------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | x±Sx | x±Sx | x±Sx | x±Sx |
| WBC (x10 ³ /mm ³) | 11.513±0.098 | 11.350±0.032 | 11.328±0.064 | 11.430±0.053 |
| RBC (x10 ⁶ /mm ³) | 6.763±0.058 | 6.868±0.048 | 6.773±0.093 | 6.823±0.060 |
| PCV (%) | 41.000±0.408 | 41.500±0.204 | 40.750±0.177 | 41.000±0.500 |
| Hb (gr/dl) | 13.975±0.530* | 14.175±0.154 | 14.400±0.115 | 14.275±0.000 |

* Hemoglobin 1. gün - 4. gün, p<0.05

derecede AV blokajı, ventriküler aritmi bulguları saptandı. Tedavi amacıyla 4 mg/kg dozda lidokain hidroklorür enjeksiyonu İ.V. olarak hemen uygulandı. Bu gruptaki köpeklerin bir tanesinde klinik ve EKG bulgularında iyileşme gözlenirken, üç tanesinin öldüğü saptandı (Şekil 4).

TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada her 3 gruptaki hayvanlarda, digoksin enjeksiyonunda 5-10 dakika sonra kusma, salivasyon, sık defekasyon, ürinyasyon ve saldırganlık belirtilerinin görülmesi literatür verileriyle uygunluk göstermektedir (6-8). Hayvanlarda ayrıca libido artışı gözlemlendi. Bu bulgular Başoğlu ve ark (7)'nin bildirdiklerine benzerlik göstermektedir. Kusmanın prerenal azotemi ve ilacın böbrekler üzerindeki toksik etkilerinden kaynaklandığı bildirilmiştir (1). Teske ve ark (4), digoksin toksikasyonu oluşturulan köpeklerde merkezi sinir sisteminin (MSS) deprese olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada ise, aksine digoksin enjeksiyonunu semptomların digoksin etkisiyle, merkezi sinir sisteminde intraselüler kaybindan oluştuğu ileri sürülmek-

de toksikasyondan sonraki 4. günde istatistiksel önemde (p<0.05) bir artış oluşmuştur.

Başoğlu ve ark (7), digoxin toksikasyonu oluşturulan köpeklerde EKG'de; toksikasyondan sonraki saatlerde sino-atrial ve atrio-ventriküler blok, birinci günde bradikardi, ikinci günde atrial taşikardi oluştuğunu bildirmişlerdir. Benzer dozlarda digoksin'in uygulandığı bu çalışmada ikinci derece AV blokajı gözlenmiştir. Ancak bu dozun iki katı bir doz uygulandığında buna ilave olarak şiddetli ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gözlenmiştir. Bu bulgular literatür bilgilerini destekler niteliktedir (3). Kontrol grubunda yüksek dozda (0.2 mg/kg) digoxin uygulanan hayvanların hepsi bu nedenle şiddetli ventriküler aritmileri takiben ölmüştür. Aynı dozda digoxin uygulanan üçüncü gruptaki hayvanlardan ancak bir tanesinde iyileşme gözlenmiştir. Bunun nedeni lidokain'in şiddetli aritmilerin başladığı anda verilmesi olabilir. Çünkü özellikle ventriküler aritmiler dolaşımında ileri derecede yetmezlik oluşturduğundan, intravenöz olarak verilen lidokain dokulara daha geç ulaşabilir. Bu nedenle de lidokain'in etkisi gecikebilir.

Üçüncü gruptaki hayvanlarda (0.2 mg/kg dozda) digoksin uygulamasını takiben ventriküler aritmi, ventriküler taşikardi, ekstrasistol ve fibrilasyon bulguları saptandı. Digoksin toksikasyonuna karşı tedavi amacıyla kolesistramin (6), lidokain ve fenitoin (1-3) gibi değişik ilaçlar denenmiştir. Bu çalışmada lidokain uygulaması yapılmıştır. Lidokainin köpeklerde ventriküler fibrilasyon eşiğini yükselttiği (10), fakat lidokainin digoksin toksikasyonundan kaynaklanan SA, Av ve intraventriküler bloklarda kontrendike olduğu bildirilmiştir. Lidokain'in hipokalemik hallerde etkisiz kaldığı da öne sürülmektedir (3).

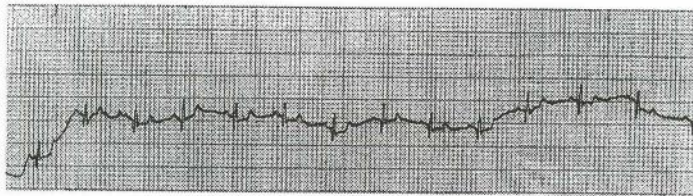
Sonuç olarak, bu çalışma digoksin toksikasyonunda lidokain'in etkili olabileceği düşündürmektedir. Ancak lidokain'in digoksin toksikasyonunun klinik semptomları başlar başlamaz verilmesi, iyileşmede önemli görülmektedir. Lidokain'in ventriküler aritmi eşiğini yükselttiği göz önüne alınarak, digoksin toksikasyonunda lidokain'in güvenle kullanılabilmesi için biyokimyasal parametreleri de-

içeren daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

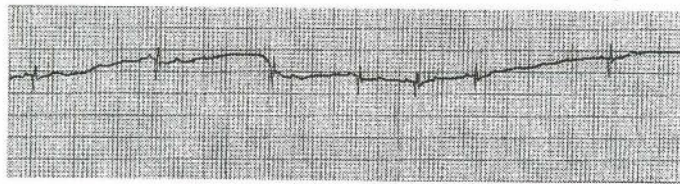
KAYNAKLAR

1. Keene B W and Rush E: Therapy of heart failure, In: Text book of veterinary internal medicine: Ed. Ettinger S J: W B Saunders Comp. Phyladelphia, 943-949, 1989.
2. Nelson R W, Couto C G: Essantials of small animal internal medicine, Mosby year book. London, 56-67, 1992.
3. Adams H R: Digital, other inotropic agents and vasodilator drugs. In: Veterinary pharmacology and therapeutics, 6th Ed. Iowa, 455-512, 1988.
4. Başoğlu A: Kalbin kasılma gücünü arttırıcı (+inotrop) sağıtım: Türk Vet Hek Derg 5(1): 14-16,1993.
5. Atkins C E, Snyder P S, Keene B W, Rush J E, Eicker S: Efficacy of digoxin for treatment of cats with dilated cardiomyopathy. JAVMA, 196(9), 1453-1469
6. Tekse R H, Bishop P, Righter F, Detweller D K: Subacute digoxin toxicosis in the beagle dog toxicology and appl. Pharm, 35, 283-301, 1976.
7. Hamlin R H, Hobson J L: Digoxin in dogs: Once a day or twice a day. JAVMA, 184(8): 953-955, 1984.
9. Ettinger S: Therapeutic digitalization of dog in congestive heart failure. JAVMA, 148(5): 525-531, 1966.
10. Gerstenblith G, et al: Quantitative study of the effect of lidocaine on the thershold for ventricular fibrillation in the dog. Am J Cardiol, 30: 252, 1972.

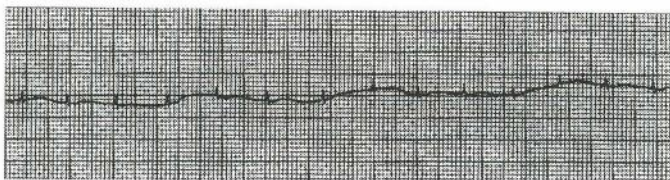
Şekil 1. Bir köpekte 0.1 mg/kg dozda digoksin uygulanmadan önce ve sonraki günlerde (a: kontrol, b: 3 saat sonra, c: 1. gün, d: 2. gün, e: 3. gün) kaydedilen EKG (II. derivasyon, 1cm=1mV, 25mm/sn)
Figure 1. Recorded EKG (II. derivation, 1cm=1mV, 25 mm/sn) in a dog before and after administration of digoxin (0.1 mg/kg) on days (a: control, b: 3 hours later, c: 1st day, d: 2nd day, e: 3rd day).



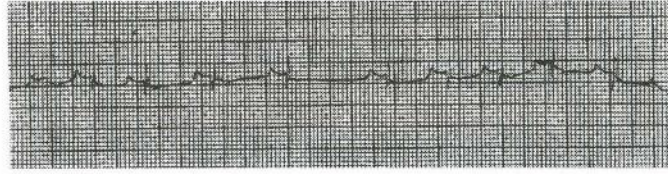
a



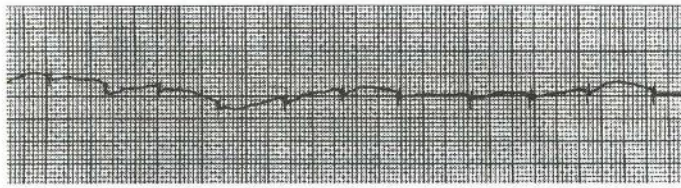
b



c



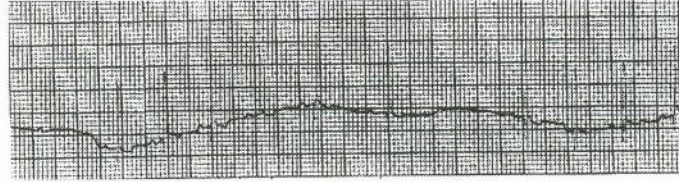
d



e

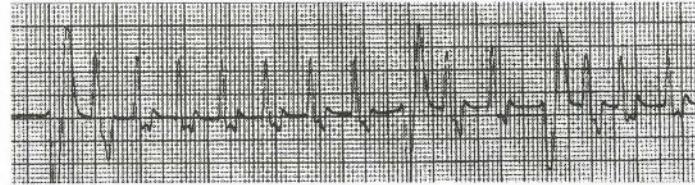
Şekil 2. Bir köpekte 0.2 mg/kg dozda digoksin uygulandıktan sonra oluşan II. derece AV bloku (1cm=1mV, 25mm/sn)

Figure 2. In a dog, II. level AV blok (1cm=1 mV, 25 mm/sn) after administration of digoxin (0.2 mg/kg).



Şekil 3. Bir köpekte 0.2 mg/kg dozda digoksin uygulandıktan sonra oluşan; a: Ekstrasistol, b: Ventriküler taşikardi, c: Fibrilasyon

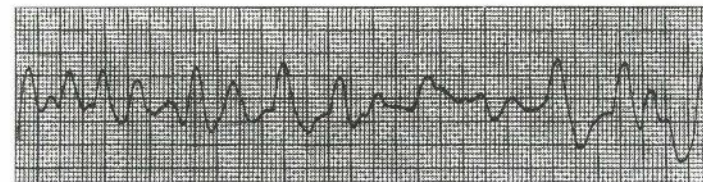
Figure 3. In a dog a: extrasistol, b: ventricular tachycardia, c: fibrillation after administration of digoxin (0.2 mg/kg).



a



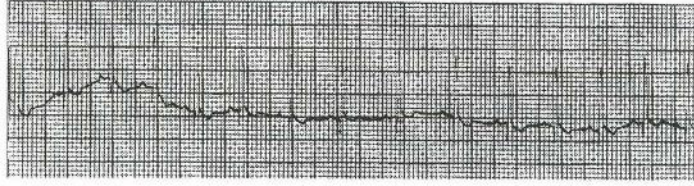
b



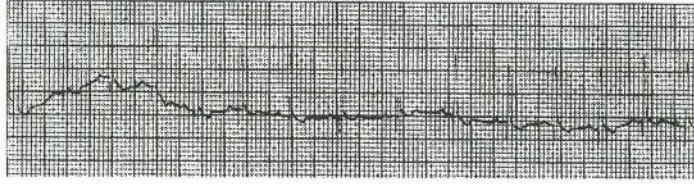
c

Şekil 4. Bir köpekte 0.2 mg/kg dozda digoksin uygulamasından önce (a) ve sonraki (b) EKG bulguları ile lidokain (4mg/kg) verildikten sonra EKG (c)

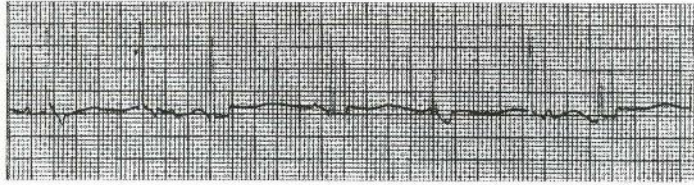
Figure 2. In a dog EKG findings before (a) and after (b) administration of digoxin (0.2 mg/kg) and EKG findings after administration of lidocain (4mg/kg).



a



b



c