

KLİNİKOPATOLOJİK TARTIŞMALAR SERİSİ

ŞİDDETLİ KARIN AĞRISI VE KİLO KAYBIYLA GELEN YAŞLI BİR KADIN

Yard. Doç. Dr. Serap Demir

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi

Uzm. Dr. Semin Fenççi

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Görevlisi

Dr. Figen Özmen

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

Prof. Dr. Çiğdem Gökçe, MRCP(UK)

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı

ÖZET: Bu klinikopatolojik tartışmada, yaşlı bir kadın hastada karın ağrısı ve kilo kaybının ayırıcı tanısı, daha sonra kesin tanı açıklanmıştır.

SUMMARY:In this clinicopathologic conference, the differential diagnosis of abdominal pain and weight loss in an old woman was discussed and then the diagnosis was revealed.

Bu klinikopatolojik tartışmada, bilmece özelliğinde bir olgu tanımlandıktan sonra, sık rastlanan, kolayca doğrulanabilen, çok ciddi sonuçları olabilen bir sorunun, akla getirilmezse nasıl atlanabileceği vurgulanacaktır. Sunumun diğer amacı, söz konusu tıbbi sorunun klinik tablo, tanı ve tedavi yöntemlerini hatırlatmaktır.

BİLMECE OLGUNUN SUNUMU:

1)Olgunun öyküsü: C.A., 73 yaşında bayan, dul, 4 çocuklu, ev hanımı, Kütahya'da oturuyor.

Başlıca yakınmaları : Karın ağrısı ve kilo kaybı

Şimdiki hastalığının öyküsü: Beş aydır karnının üst orta kısmında, sürekli, sıkıştırıcı tipte, yemek sonrası artan, şiddetli ağrısı varmış. İştahsızlık ve çabuk doyma başlamış ve 5 ayda yaklaşık 10 kg vermiş; 3 aydır bulantı ve kabızlığı da varmış. Yıllardır gece idrara kalkma dışında başka yakınması yokmuş. Karın ağrısıyla başvurduğu hekimler tarafından omeprazol ve opiat grubu ağrı kesiciler önerildiği öğrenilen hasta fayda görmemiş.

Özgeçmişi: 25 yıldır diabetes mellitus varmış; kan şekeri en fazla 350 mg/dl olmuş; OAD kullanmış; 20 yıldır hipertansiyon, 10 yıldır kalp yetmezliği tanısıyla izleniyormuş; 10 yıl önce taş nedeniyle kolesistektomi geçirmiş, kan nakli yapılmış. Sigara, alkol kullanımı ve allerji öyküsü yokmuş.

İlaç öyküsü: Öyküdekilere ek olarak, gliclazide 2x80 mg, metformin 2x850 mg, ramipril 1x5 mg, amlodipine 1x10 mg, digoxin 0.25 mg/gün alıyormuş.

Soygeçmişi: Bir oğlu 50 yaşındayken myokard infarktüsü nedeni ile ölmüş.

Sosyal öykü: Afyon'da yalnız yaşıyor; okuma/yazma bilmiyor; geçmişte köpek ve tavuk beslemiş.

II) Fizik Muayene Bulguları: S:

28/dak N: 82/dak, düzensiz A: 36.6°C (aksiller)

TA: 226/130 (yatarken), 190/100 (oturunca) mmHg; sağ-sol kol farkı yok

Boy: 156 cm **Ağırlık:** 71 kg

Halsiz görünümde. Lenfadenopati yok. Yüzde senil tipte keratotik lezyonlar var; cilt genelde ince ve nemli.

Baş-boyun: Bilateral proliferatif diabetik retinopati bulguları (vitreus içi kanama; retinada kanama ve eksudalar)

Kalp-damar sistemi: Kalp tepe atımı 5. interkostal aralıkta, midklaviküler hattın 2 cm solunda. Kalp atımları en sık olarak 2-3 atımda bir gelen ekstra vurular nedeniyle düzensiz. Kalpte ek ses, üfürüm ya da frotman yok.

Solunum sistemi ve memeler: Her iki meme üst dış kadrantlarında nodülerite artışı dışında özellik yok.

Batın: Kolesistektomiye ait eski skar mevcut. Karaciğer kosta yayını 3 cm. geçiyor, üst hududu 6. aralıkta, total uzunluğu yaklaşık 11 cm., duyarsız, düzgün kenarlı. Batında başka bulgu yok. Rektal muayenede özellik yok.

Genital organlar, kas-iskelet sistemi, ekstremiteler ve sinir sistemi: Patolojik bulgu yok.

III) İnceleme ve Görüntüleme Sonuçları:

Tam kan sayımı: Hb: 11.8 g/dl, Hct: 36.5%, MCV: 92.6 fl; Beyaz küre: 9300/mm³; Platelet: 257000/mm³

Sedimentasyon hızı: 50 mm/saat **İdrar:** Pyüri ve proteinüri mevcut; diğer bulgularda özellik yok.

Rutin kan biyokimyası: Açlık kan şekeri: 80 mg/dl, BUN: 37.10 mg/dl, Kreatinin: 2.06 mg/dl, Ürik asit: 7.3 mg/dl, Total protein: 6.7 g/dl, Albumin: 3.3 g/dl, Trigliserid: 245 mg/dl, Total kolesterol: 210 mg/dl, Kalsiyum: 8.4 mg/dl, Fosfor: 4.1 mg/dl, Amilaz: 72 U/L, Alkalen fosfataz: 216 U/L, AST: 14 U/L, ALT: 2 U/L, LDH: 356 U/L, Total bilirubin: 0.5 mg/dl, Direkt bilirubin: 0.2 mg/dl, Na: 137 mEq/l, K: 4,17 mEq/l, Cl: 103.9 mEq/l

Spot idrar protein: 101.55 mg/dl; **Spot idrar kreatinin:** 32.79 mg/dl

Tiroid fonksiyon testleri: Serbest T3: 2.50 pg/ml, serbest T4: 1.75 ng/ml, TSH: 1.39 µIU/ml

Anemiye yönelik incelemeler: Serum Ferritin: 95.3 ng/ml; Vitamin B₁₂: 170 pg/ml; Folik asit: 3.6 ng/ml

EKG: Normal sinüs ritminde, anterolateral iskemi bulguları mevcut.

Posteroanterior akciğer grafisi: Kardiyotorasik indeks artmış, aort genişliği artmış ve topuzu belirgin.

IV) İzlem Bulguları:

Yattığı gün yapılan bir kan incelemesiyle hastanın tanısı doğrulanmış ve alınan önlemlerle tüm yakınma ve bulguları kaybolmuştur.

1) TANI NEDİR?

2) HANGİ

İNCELEMEYLE

DOĞRULANABİLİR?

YORUM VE TARTIŞMA:

Yemek sonrası artan epigastrik ağrı tanımlayan bir hastanın ayırıcı tanısında komplike peptik ülser, mide kanseri ve kansere hazırlayıcı neden olarak atrofik gastrit düşünülmelidir (1-3). Kilo kaybı mide kanserini, serum vitamin B₁₂ düzeyi düşüklüğü ise atrofik gastriti destekleyen özelliklerdir (2,4). Peptik ülser yaşlılarda atipik seyredebilir (5). Hastaya yapılması gereken incelemeler arasında üst gastrointestinal endoskopi olmakla birlikte, aranan olasılıklar kan incelemesiyle

gösterilmediğinden, asıl sorunu oluşturuyor olamazlar.

Karın ağrısıyla gelen bir hastada taş nedeniyle kolesistektomi öyküsü varsa, ayırıcı tanıda koledokta taşı, darlık ya da inflamasyon olabileceği de düşünülmelidir, ancak hastada idrar-gaita renginde değişme, sarılık, ateş, titreme, kaşıntı ve batında periton uyarımı bulguları olmaması bu olasılıktan uzaklaştırır.

İleri yaşta bir hastada iştahsızlık, çabuk doyma, kilo kaybıyla birlikte kabızlık, özellikle anemiyle birlikte olunca, kolon kanserinin elenmesini de gerektirir. Gaitada gizli kan pozitif bulunursa kolona yönelik görüntülemeler yararlı olur. Kolon kanserinde tepkisel pilor spazmına ikincil karın ağrısı ve bulantı olabilir (6). Ancak kan incelemesiyle kolon kanseri tanısı konmadığından hastanın asıl sorunu kolon kanseri de olamaz.

Hipertiroidide kilo kaybı görüldüğü gibi gastrointestinal yakınmalar da olabilir. Hastada B₁₂ eksikliği vardır; otoimmün kökenli B₁₂ eksikliğine, yine otoimmün olan Graves Hastalığı eşlik edebilir. Ancak hastanın tiroid testlerinin normal oluşu hipertiroididen uzaklaştırır.

Karın ağrısı ve kilo kaybı, kalp yetmezliğine de ikincil olabilir; mekanizmasının gastrointestinal iskemi olduğu sanılmaktadır (7). Ancak hastanın başvurusunda kalp yetmezliğini destekleyen belirti ya da bulgu olmadığından, tanıda yanılğı ya da ilaçlarla kompanse olduğu akla gelmektedir. Kompanse kalp yetmezliğinde ciddi gastrointestinal iskemi beklenmez.

Hastanın köpek ve tavuk beslemiş olması zoonotik hastalıkları akla getirirse de aradan uzun zaman geçmiş olması ve destekleyici veri olmaması, bu olasılığı da elemektedir.

Diabetik hastada karın ağrısı mutlaka hiperglisemik ketoasidozu da akla getirmelidir; ketoasidozda 'yalancı' akut batın (8) ya da akut pankreatit gibi nedenlerle gerçek akut batın (9) olabilir. Ancak hastada hiperglisemi olmaması ve ağrının süresi bu olasılıkları ortadan kaldırır. Diabetik hastalarda gastrointestinal sistemin otonomik denetiminin bozulmasıyla peptik ülser olmadan sindirimsizlik, karın ağrısı, bulantı, kusma görülebilmektedir

(10,11); hastada otonomik nöropati lehine bulgu (ortostatik hipotansiyon) olmakla birlikte, başvuru nedeni olan yakınmalarının çok kısa sürede (aylar içinde) ortaya çıkışı, yıllar içinde gelişmesi beklenen otonomik nöropatiye ikincil olmadığını düşündürür. Diabetik hastalarda sık görülen üriner infeksiyonun (12) da karın ağrısı yapabilmesine karşılık, 5 ay sürmesi ve kilo kaybını açıklaması beklenmez. Dahası, pyüri mutlaka infeksiyon anlamına gelmez; diabete ve hipertansiyona ikincil renal interstisyel hasarı da yansıtabilir (13). Ateş olmasa da, kilo kaybı olan bir diabetik hastada pyürinin renal tüberküloza bağlı olması da akla gelebilir (13); ancak renal tüberküloz da kan incelemesiyle tanımlanacağından, bu olasılığı da elemek gerekir.

Hastanın aterosklerotik risk etkenlerinin çokluğu, diabetik, hipertansif ve yaşlı olup, oğlunun erken yaşta miyokard infarktüsünden olması, mezenterik arterlerde tıkanmayı akla getirir. Ancak akut batın, gastrointestinal kanama ve atrial fibrilasyonun yokluğu, mezenterik tıkanmadan uzaklaştırır. Kan üre azotunun, kreatinine oranının (14) yüksek olmayışı da gastrointestinal kanamayı desteklemez.

Hastanın gerçek sorununu bulmakta, eldeki ilk inceleme sonuçları yol gösterici özelliktedir. Serum kreatinin değerine göre, hastanın kreatinin klirensi Cockcroft-Gault formülüyle (15) hesaplandığında, normalden az (33 ml/dakika) olduğu anlaşılmaktadır. Proteinüri, anlık idrar örneğinden hesaplanan protein / kreatinin oranına göre (16), günde 3 gram üzerindedir; yıllardır noktürisinin olduğu dikkate alınınca, en büyük olasılıkla, diabetik nefropatiye sekonder nefrotik sendromla birlikte kronik böbrek yetmezliğinin olduğu düşünülebilir.

Böbrek yetmezliğinde digoxin gibi renal yolla atılan ilaçlar birikir (17). Digoxin kutuları içindeki uyarıları okuma şansını olmayan hasta, diabete ve hipertansiyona ikincil olarak böbrek işlevlerinde gelişen bozulma sonrasında, digoxinle zehirlenmiş olabilir (18). Bu hasta için en yararlı olacak olan ve tanıyı

doğrulaması en fazla olası inceleme kan digoxin düzeyidir.

Bu noktada, digoxinle ilgili aşağıdaki önemli temel bilgileri hatırlamakta yarar vardır:

1)Digoxin ve diğer digital bileşikleri, etkili oldukları kadar tehlikeli de olan ilaçlardır.

Digital bileşiklerinin adları kökenlerini yansıtır. Tıpta kullanılanlar, 'kalp glikozidleri' olarak bilinip; Digitalis purpurea (erguvanı yüksük otu) ve Digitalis lanata (beyaz yüksük otu) bitkilerinin yapraklarından elde edilirler. En çok kullanılan digital bileşiği olan digoxin, D. Lanata yapraklarından elde edilen Lanatosid C ön maddesinden üretilmektedir. 'Strophantus gratus' adlı bitkinin tohumları ve 'Acocanthera ouabaio' bitkisinden, kısa etki süreli bir kalp glikozidi olan ouabain elde edilir (19). Yunanlı ve Romalı hekimler tarafından bilinmeyen digital bileşikleri, orta çağda halk arasında kullanılmaya başlanmış, topikal kullanımlarının ardından, kalp yetmezliği tedavisindeki yer ve sistemik kullanımları 18. yüzyılda William Withering tarafından gösterilmiştir (20,21).

Digital bileşikleri asıl etkilerini kalpte gösterirler. Kalp kası hücrelerinde ATP harcayarak hücre dışına sodyum atan, içeriye potasyum alan 'sodyum-potasyum ATPaz pompası' (Na/K-ATPaz) sistemini engelleyerek hücre içinde sodyum artışına neden olur; sodyumla kalsiyumun yer değiştirmesi, hücre-içi kalsiyum artışına ve sonuçta myokard kasılma gücünün artmasına neden olur. Digital bileşiklerinin, parasempatik uyarım, sempatik baskılanma ve böbrekte renin salınımında azalmaya neden olma şeklinde etkileri de vardır (22).

2)Digoxin en sık kullanılan ilaçlardan biri olduğu halde toksik etkileri unutulabilmektedir. 1994'de A.B.D.'de 3.47 milyon hastanın kalp yetmezliği nedeni ile tedavi gördüğü, yarısının digoxin kullandığı bildirilmiştir (23). Digoxin, en çok reçete edilen ilaçlar arasında 5. sırada olup, serum düzeyi en fazla izlenen ilaçtır (23) ama intoksikasyonu gözden kaçabilir. Digoxinin farmakokinetik ve farmakodinamik

özelliklerini iyi bilmek hatayı azaltır. Plazma yarı ömrü 36 saat olan digoxinin % 75'i hızla emilir, kalanı bağırsak bakterileri tarafından etkisiz ürünlere çevrilir. Digoksinin tedavi edici sayılan kan düzeyi 1-2 ng/ml olup, etkisini kalp ve iskelet kasındaki reseptörlerine bağlanarak gösterir. Emilen digoxinin çoğu glomerüler filtrasyon ve tübüler salınımla böbreklerden değişmeden atılırken, %25'i non-renal yolla atılır.

3)Böbrek yetmezliği ya da yetmezlik riski olan hastalarda digoxin zehirlenmesi riski yüksektir.

Atılımının genelde renal yolla oluşu nedeniyle, böbrek yetmezliğinde, digoxin birikerek, zehirlenmeye neden olabilir. Diğer yandan, digoxinin hücre içine potasyum alınmasını sağlayan Na-K-ATPaz sistemine olan baskılayıcı etkisi nedeniyle özellikle böbrek yetmezliğinde hiperkalemi riskini arttıracak unutulmamalıdır.

4)Böbrek yetmezliğinde digoxin kullanımında çok dikkatli olmak ve bazı ilkelere uymak gerekir.

Her yaşta günlük digoxin dozu renal fonksiyona göre belirlenmelidir. Renal fonksiyonun belirlenmesinde güvenilecek parametre ise kan üre azotu ve serum kreatininin mutlak değeri değil, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) göstergesi olarak kullanılan bir ölçüt olmalıdır; genelde kreatinin klirensi kullanılır.

Yalnızca serum kreatininin değerine bakıp, hastanın yaşını ve kas kitlesini dikkate almamak büyük yanılgıya yol açabilir. Aynı serum kreatinin değeri, yaşlı ve kas kitlesi düşük bir kişide, genç ve kas kitlesi yüksek bir diğerine göre çok daha az kreatinin klirensi anlamına gelir. Dahası, kronik böbrek yetmezliğinde GFR normalin % 50'sinin altına inmeden serum kreatinin düzeyi normalin üzerine çıkmaz; bu durum kalan sağlam nefronlardaki artan GFR ve tübüler salınımla ilgilidir. Hastanın kreatinin klirensini bilmek, digoxin gibi renal atılımlı ilaçların kullanımında aşırıya kaçmamak için şarttır. Klirens 24 saatlik idrara göre hesaplanabilir ama, aşağıdaki Cockcroft-Gault formülüyle,

serum kreatinini değerine göre hesaplamak çok pratiktir (15):

$$\text{Kreatinin klirensi} = \frac{(140 - \text{Yaş}) \times \text{Kg}}{\text{Serum kreatinin} \times 72}$$

Kadınlarda, eşit ağırlıktaki bir erkeğe göre kas kitlesi % 15 daha az olduğundan, yukarıdaki formülle bulunan sayının 0.85 ile çarpılması gerekir.

Digoxinin ' dengeli durum' oluşturan serum düzeyine ulaşması normalde yaklaşık 180 saat sürer. Böbrek yetmezliğinde digoxinin yarı ömrü uzadığından, ' dengeli durum' oluşması da gecikir. Akut sol kalp yetmezliği gibi digoxinin hemen etkili olması istenen durumlarda, 1 mg'a kadar yükleme **dozu** gerekir. Yükleme gerektirecek kadar acil bir durum yoksa, doğrudan idameye geçilir; günlük oral idame dozu normal renal fonksiyonlu erişkinlerde 0.25 mg'dır. Anefrik hastalarda bile digoxinin yükleme dozunu azaltmaya gerek yoktur ancak kreatinin klirensindeki azalmaya göre, idame dozları azaltmak ve/veya aralıklarını arttırmak gerekir; ciddi renal yetmezlikte doz ayarlaması için en iyi yol serum digoxin düzeyine bakmaktır (17,18).

Böbrek yetmezliğinde hepatik atılımı nedeniyle digitoxin kullanımı uygun görünse de, serum düzeyinin rutin ölçülememesi ve yarı ömrünün digoxinden de uzun olması, olumsuz özellikleri arasındadır.

5)Digoxin zehirlenmesi, çok değişik belirti ve bulgulara yol açabildiğinden tanısı güç olabilir.

Digoxin zehirlenmelerinin klasik olarak kabul edilen belirti ve bulguları Tablo 1'de özetlenmiştir.

6)Digoxin, tıkanma olmaksızın mezenterik iskemiyeye neden olabilir.

Yukarıda sözü edilen klasik zehirlenme bulgularının dışında, son yıllarda digoxin ile mezenterik iskemi arasında ilişki olduğu yönünde önemli gözlemler yapılmıştır. Mezenterik arterlerde tıkanma olmaksızın gelişen mezenterik iskeminin İngilizce karşılığı 'non-occlusive mesenteric ischemia' olup, kısaca NOMI olarak bilinir. NOMI, intestinal infarkt vakalarının yaklaşık %25-60'ını oluşturur (24); ölüm oranı %70 kadardır (25).

Başlıca NOMI nedenleri; mekanik sorunlar, ilaçlar, hematolojik ya da endokrin bozukluklar ve vaskülopatilerdir; ortak yönleri, mezenterik vazokonstriksiyon olmasıdır. Aralıklı olan vazokonstriksiyon dönemleri arasında, vazodilatasyon ve bağırsakların kandan oksijen alma kapasitelerini arttırabilmesinden oluşan adaptasyon izlenir.

Adaptasyon mekanizmalarının yetersiz kaldığı aşamadan itibaren, oksijen tüketimi azalarak, mezenterik iskemi görülmeye başlar. Villus uçlarından başlayan hasar giderek musküler tabakaya kadar ilerler. Önce soluk görülen bağırsaklar, zamanla peristaltik hareketlerini kaybederek siyanotik hal alır ve sonuçta nekroza uğrar (25).

NOMI olan hastaların çoğunun digital bileşikleri kullandığı görülmüştür. İn vivo ve in vitro ortamda, digoksin preparatlarının kasılma gücü artırıcı etkisinin, kalp ve iskelet kasına sınırlı olmadığı, arteriel ve venöz düz kas hücrelerinde de var olup, vazoreaktiviteyi arttırdığı ve mezenterik arteriollerde vazokonstriksiyona yol açtığı gösterilmiştir (26,27,28). Superior mezenterik vasküler direncin, digoxinle arttığı, artışın glukagonla geri döndürülebildiği bildirilmiştir (29). Kalp yetmezliğine bağlı gelişen NOMI'de digoxin kullanımı, NOMI riskini daha da artırır. Karşıt olarak, renin-angiotensin sistemi etkilerini bloke edici ajanların, digital bileşiklerinin mezenterik vazokonstriksiyon yapıcı etkisini azaltacağı ileri sürülmüştür (30). Günümüzde kalp yetmezliğinde tercih edilen ilaçlar digital bileşikleri değil, anjiotensin dönüştürücü enzim-inhibitörleri ve diüretiklerdir. Digoxin kullanımının, kalp yetmezliği olan hastaların yaşam sürelerine anlamlı etkisi yoktur (31).

Akut mezenterik yetmezlikte en önemli belirti karın ağrısıdır. Şiddeti, karakteri ve yeri olguya göre değişir. Hasta, şişkinlik hissi veya gastrointestinal kanama yakınmasıyla da gelebilir. Tabloya ateş, ishal, bulantı, kusma, bağırsak seslerinde azalma da eşlik edebilir. Diffüz veya lokalize abdominal hassasiyet, rebound ve rijidite ise transmural infarktı ve sekonder peritoniti gösterir.

Sistemik vazodilatörlerin yaygın olarak kullanıma girmesi, yaşlı nüfusun artmasına

rağmen NOMI olgularını azaltmıştır. Bu ilaçlar. kardiak hemodinamiyi düzelttikleri gibi, mezenterik vazospazmi da önlerler. NOMI olgularında erken tanı, morbidite ve mortalitenin önlenmesinde büyük önem taşır. Karın ağrısıyla başvuran hastalarda, özellikle, akut myokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, hipovolemi, sepsis, pankreatit, hemorajik ve diğer nedenlere bağlı şok ya da alfa adrenerjik ilaç veya digoxin kullanımı gibi ek risk faktörleri varsa NOMI akla gelmelidir. Tanıda klinik bulgular çok önemlidir; mezenterik anjiyografi küçük damarlardaki kasılmayı göstermediği gibi, kontrast maddelerin vazokonstriktör etkisi NOMI tablosunu şiddetlendirebilir.

7) Serum digoxin düzeyi, zehirlenme tanısını destekleyici bir yöntemdir; tanı koydurucu değildir.

Digoxin düzeyi normal sınırlar arasındayken de zehirlenme tablosu olabilir; nedeni, digoxine duyarlılığı arttıran ve Tablo 2’de özetlenen durumlardır. Digoxine diğer ilaçlar arasındaki etkileşmeler de, serum digoxin düzeyini arttırarak ya da arttırmaksızın, zehirlenmeyi kolaylaştırabilir (Tablo 3).

8) Digoxin dializ yöntemleriyle uzaklaştırılmaz ve zehirlenme yaparsa tedavisi güçtür.

Digoxin zehirlenmesinde uygulanacak yaklaşımlar Tablo 4’de özetlenmiştir. (Sunumun sonunda ilaç zehirlenmelerinde danışılacak bir telefon numarası ve internet adresi verilmiştir).

YANITLAR VE AÇIKLAMALAR

Hastanın serum digoxin düzeyi 2.80 ng/ml bulunarak (normal değerler: 0.60-2.00), digoxin zehirlenmesi doğrulandı. Kan digoxin düzeyi belirlenene dek digoxini kesme kararı alındı; tüm ağrı kesicilere son verilip, yalnızca antihipertansiflerle izlendi. Böbrek yetmezliği nedeniyle oral antidiyabetik ilaçlar da birikeceğinden, insüline geçildi. Digoxinin kesilmesini izleyerek, giderek hastanın karın ağrısının şiddeti azaldı ve 1 ay içinde tüm

yakınmaları kayboldu. İştahı düzelen hasta kilo almaya başladı. Hastanın digoxin alırken ve kesildikten sonraki seyri dikkate alınarak, digoxin ile NOMI tablosu geliştiği sonucuna varıldı. Yeniden digoxin verilmesini gerektiren belirti veya bulgu gelişmedi..

Ayırıcı tanıda sözü edilen diğer olasılıklara gelince, hastanın üst GIS endoskopisi ‘kronik gastrit’ olarak değerlendirildi. Korpus ve antrumdan yapılan biyopsi, Helicobacter pylori (+) kronik gastrit olarak yorumlandı. Ancak, aktif gastrit ya da ülser saptanmaması ve hastanın daha önce omeprazolden fayda görmemesi, karın ağrısı nedeninin kronik gastrit olmadığını gösterdi. Karın ağrısı geçtikten sonra bildirilen biopsi bulguları üzerine, H.pylori infeksiyonunu sonlandırmak için omeprazol+ amoxicillin+clarithromycin üçlü tedavisi başlandı. Çift kontrast kolon grafisiyle kolon kanseri elendi.

Olgumuz digoxin zehirlenmesinin ciddi sonuçlarına ışık tutsa da, her hastada aynı belirti ve bulguların olması beklenemez. Zehirlenmelerde her hastanın tablosu çok farklı olabilir ve zehirlenme olasılığını düşünmek, tanıya giden temel yoldur. Agatha Christie’nin digoxinin kökenini oluşturan yüksük otuyla zehirlenmiş bir kadına dair kısa öyküsünde çok ustaca vurguladığı gibi, **“Bütün ... zehirlenme olgularında sonuç hiçbir zaman kesin değildir... Ne olur? Bir ikisi hafifçe rahatsızlanır. Diğer ikisi ciddi şekilde hastalanır. Biri ölür. Bu meseleler böyledir. Sonuç hiçbir zaman kesin değildir. Ama bazı olaylarda işe başka faktörler de karışır...”** (32)

Önemli Not:Zehirlenme olgularında başvurulabilecek bilgi kaynakları:

1)Ankara Zehir Danışma Hattı;
Telefon: 0800 3147900 (Sağlık Bakanlığı’na bağlıdır)

2)Rxlist Sitesi (İnternet adresi:
<http://www.rxlist.com/>)

Tablo 1: Digoxin zehirlenmesinin belirti ve bulguları: (19,22,23)

	Belirti ve Bulgular
Gastrointestinal	İştahsızlık, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, NOMI*
Nörolojik	Halsizlik, bilinç bulanıklığı, uykusuzluk, depresyon, vertigo, pareteziler, baş ağrısı, psikoz, renk görme bozukluğu
Kardiak	Çarpıntı, aritmi (bigemini-trigemini şeklinde erken ventriküler atımlar, ventriküler taşikardi, AV dissosiasyon, hızlanmış nodal ritim, bloklü atrial taşikardi), senkop
Kan	Yüksek serum digoxin düzeyi (düşük potasyumlu hastada normal düzeyde bile zehirlenme olabilir)

*NOMI: Non-occlusive mesenteric ischemia için kısaltmadır; ayrıntılı açıklama için metne bakınız.

Tablo 2: Digoxin zehirlenmesi riskini arttıran nedenler: (19,22,23,33)

	Etki mekanizması
Hipokalemi	Toksik etkilerine olan duyarlılık ↑
Hipomagnezemi	Toksik etkilerine olan duyarlılık ↑
Hiperkalsemi	Toksik etkilerine olan duyarlılık ↑
Akut hipoksemi	Toksik etkilerine olan duyarlılık ↑
Kronik akciğer hastalığı	Hipoksi, asid-baz dengesizliği, sempatik uyarı nedeniyle toksik etkilerine olan duyarlılık ↑
Akut myokard enfarktüsü	Kalpdeki toksik etkilerine olan duyarlılık ↑
Akut romatizmal veya viral kardit	Kalpdeki toksik etkilerine olan duyarlılık ↑ (bloklar!)
Vagal uyarım	Digoxinin SA ve AV noddaki etkileri ↑
Sempatik uyarım	Aritmi eğilimi ↑
İlaçlar	Tablo 3'de özetlenmiştir

Açıklama: ↑: Artar, ↓: Azalır; AV: Atrioventriküler; SA: Sinoatrial için kısaltmadır.

Tablo 3: Digoxinle diğer ilaçlar arasındaki önemli etkileşimleri: (19, 22, 33)

	Etkileşim sonucu
Kinidin	Klirensini azaltarak ve digoksini iskelet kasındaki bağlanma yerlerinden ayırıp serbest hale getirerek kan digoksin seviyesini ↑
Verapamil	Serum digoksin seviyesini ↑
Amiodaron ve propafenon	Serum digoksin seviyesini ↑
Klaritromisin	Serum digoksin seviyesini ↑
Diüretikler	Hipokalemi yaratarak kalbi dijital toksisitesine duyarlı hale getirir ve düşük potasyum seviyelerinde (2-3 mEq/l) digoksinin tübüler salınımını ↓
ACE inhibitörleri	Renal yetmezliği arttırdıkları durumlarda digoksinin renal atılımını azaltır ve kan digoksin düzeylerini ↑
Glukokortikoidler	Hipokalemi yaratarak etkili olurlar
Amfoterisin B	Nefrotoksiktir, hipokalemi yaratarak etkili olur
İ.V. glukoz infüzyonu	Hipokalemi yaparak etkili olur
Eritromisin, Tetrasiklin	Digoksini inaktif redüksiyon ürünlerine çeviren bakterilerin (Eubacterium lentum) ortadan kalkmasına neden olarak digoksin düzeyini ↑
Suksinilkolin	Myokard dokusunda intrasellüler potasyum ekstraksiyonuna neden

olarak kardiyak aritmi riskini ↑

Açıklama: ↑: Artar, ↓: Azalır

Tablo 4: Digoxin zehirlenmesinin tedavisi: (19, 22,33)

DİKKAT: DİGOXİN DİALİZLE UZAKLAŞTIRILAMAYAN BİR İLAÇTIR!

Aşağıdaki yollar izlenir:

- 1- Digoxin kesilir
- 2- Aritmiler açısından kardiyak monitorle izleme başlanır
- 3- Kan digoxin seviyesini yükseltecek ilaçlar kesilir
- 4- Potasyum düzeyi bakılarak, gerekiyorsa düzeltilir
- 5- Ventriküler aritmilerin gelişmesi halinde phenytoin ve lidokain verilir
- 6- AV blok gelişirse atropin ve/veya isoproterenol verilir veya pacemaker yerleştirilir
- 7- Bu tedavilere yanıt alınmadığında Digoxin Fab fragmanları (Digibind, Digitalis-Antidot) verilebilir.
(80 mg'lık tek dozu 1 mg digoksini nötralize eder. Digoxin Fab fragmanları Türkiye'de bulunmamaktadır).

KAYNAKLAR

1. Graham DY, Rakel RE, Fendrick AM et al: Recognizing peptic ulcer disease. Keys to clinical and laboratory diagnosis. Postgrad Med, 105: 113-116, 121-123, 1999.
2. Sipponen P, Marshall BJ. Gastritis and gastric cancer. Western countries. Gastroenterol Clin North Am 29(3):579-592,2000
3. Yoshida S, Saito D. Gastric premalignancy and cancer screening in high-risk patients. Am J Gastroenterol, 91(5):839-843, 1996
4. Baik HW, Russell RM: Vitamin B12 deficiency in the elderly. Annu Rev Nutr, 19: 357-377, 1999.
5. Scapa E, Horowitz M, Waron M, Eshchar J: Duodenal ulcer in the elderly. J Clin Gastroenterol, 11: 502-506, 1989.
6. Fischer JE, Nussbaum MS, Chance WT, Luchette F: Manifestations of gastrointestinal disease. In: Schwartz SI, Shires GT, Spencer FC, Daly JM, Fischer JE, Galloway AC, editors. Principles of Surgery, McGraw Hill, 1033-1079, 1999.
7. Anker SD, Coats AJS. Cardiac cachexia: A syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. Chest, 115 (3):836-847, 1999
8. Rajasoorya C, Wong SF, Chew LS. Diabetic ketoacidosis- a study of 33 episodes. Singapore Med J, 34: 381-384, 1993.
9. Nair S, Yadav D, Pitchumoni CS. Association of diabetic ketoacidosis and acute pancreatitis: observations in 100 consecutive episodes of DKA. Am J Gastroenterol, 95: 2795-2800, 2000.
10. Camilleri M. Gastrointestinal problems in diabetes. Endocrinol Metab Clin, 25: 361-378, 1996.
11. Verne GN, Sninsky CA. Diabetes and the gastrointestinal tract. Gastroenterol Clin, 27: 861-874, 1998.
12. Bonadio M, Meini M, Gigli C, Longo B, Vigna A. Urinary tract infection in diabetic patients. Urol Int, 63: 215-219, 1999.
13. Chalasani N, Clark WS, Wicox CM. Blood urea nitrogen to creatinine concentration in gastrointestinal bleeding: a reappraisal. Am J Gastroenterol, 92: 1796-1799, 1997.
14. Barnes DJ, Pinto JR, Viberti G: The patient with diabetes mellitus. In Davison AM, Cameron JS, Grünfeld J-P; Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG, editors. Oxford Textbook of Nephrology, Oxford Medical Publications, 723-775, 1998.

15. Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16: 31-41, 1976.
16. Schwab SJ, Christensen L, Dougherty K, Klahr S. Quantitation of proteinuria by the use of protein-to-creatinine ratios in single urine samples. *Arch Int Med*, 147: 943-944, 1987.
17. Ateshkadi A: Principles of drug therapy in renal failure. In Greenberg A, Cheung AK, Coffman TM, Falk RJ, Jenette JC, editors. *Primer on Kidney Diseases*, Academic Press, 298-306, 1998.
18. Bayer MJ. Recognition and management of digitalis intoxication: implications for emergency medicine. *Am J Emerg Med*, 9: S 29-32, 1991.
19. Kayaalp SO. Kalp glikozidleri ve kalp yetmezliğine karşı kullanılan diğer ilaçlar. In: *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Kayaalp SO, eds, cilt 2, 5. baskı, Feryal Matbaacılık Ltd. Şti, Ankara: 1243-1288, 1990
20. Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. *Circulation*, 99(9):1265-1270, 1999
21. Groves MJ, Bisset NG. A note on the use of topical digitalis prior to William Withering. *J Ethnopharmacol*, 35(2):99-103, 1991
22. Marcus FI, Opie LH, Sonnenblick EH, Chatterjee K (Çevirenler: Ecemiş ZA, Kaftan O, Kaftan HA, Kaftan B). *Dijitaler ve akut inotropiler*. *Drugs for the Heart (Türkçesi)*. Opie LH, eds (Çeviri editörü: Ecemiş ZA), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul:154-182, 1995
23. Gheorghide M, Pitt M. Digitalis Investigation Group (DIG) trial: a stimulus for further research. *Am Heart J*, 134(1):3-12, 1997
24. Han SY, Kwon YJ, Shin JH, Pyo HJ, Kim AR. Nonocclusive ischemia in a patient on maintenance hemodialysis. *Korean J Intern Med*, 15(1):81-4, 2000
25. Bassiouny HS. Nonocclusive mesenteric ischemia. *Surg Clin North Am*, 77(2):319-326, 1997
26. Mikkelsen E, Andersson DK, Pedersen OL. Effects of digoxin on isolated human mesenteric vessels. *Acta Pharm Tox*, 45:249-256, 1979
27. Kim EH, Gewertz BL. Chronic digitalis administration alters mesenteric vascular reactivity. *J Vasc Surg*, 5:382-389, 1987
28. Shanbour LL, Jacobson ED. Digitalis and the mesenteric circulation. *Dig Dis*, 17:826-827
29. Levinsky RA, Lewis RM, Bynum TE, Hanley HG. Digoxin induced intestinal vasoconstriction. *Circulation*, 56:130-136, 1975
30. Adar R, Salzman EW. Intestinal ischemia and digitalis. *JAMA*, 229:1577, 1974
31. Guidelines abstracted from Consensus Recommendations for the Management of Chronic Heart Failure. *J Am Geriatr Soc*, 48(11):1521-1524, 2000
32. Christie A. Ölüm Otu; Cinayetler Kulübü (aynı yazar; orijinal adı Thursday Murder Club) Gönül Suveren, çevirmen. *Altın Kitaplar Yayınevi*, 171-189, 2001.
33. Ling LJ. Antidotes. In. *Emergency Drug Therapy*. Barsan WG, Jastremski MS, Syverud SA, eds. W.B. Saunders Company, Philadelphia: 294-331, 1991

Yazışma adresi:

Yard. Doç. Dr. Serap Demir
Cumhuriyet Mah. Musamcı Ali Cad.
Pembe Köşk Apt. B blok 40/3 AFYON