

Recognize and Treatment of Digitalis Intoxication

Dewi H Suprobo, Bambang B Siswanto, Yoga Yuniadi, Ganesja M. Harimurti

Background: Digitalis is the oldest compound in cardiovascular medicine that continues to be used in contemporary clinical practice. It is one of the most frequently prescribed medications and has historically been implicated as one of the most common causes of adverse drug reactions. Despite the fact that digitalis preparations have been used therapeutically for more than 200 years, diagnosis of digoxin toxicity remains difficult. Signs and symptoms associated with toxicity are nonspecific, as are electrocardiographic changes, and the "therapeutic" and "toxic" concentrations overlap.

Objective: to present a case report of digoxin intoxication and to review the diagnosis and management of the disease.

Summary: We have reported a case related to intoxication of a drug that is one of the most frequently prescribed medications and has historically been implicated as one of the most common causes of adverse drug reactions. This fact is reasonable since digoxin has a narrow margin of safety, where at the therapeutic dosage digoxin could induce intoxication. Moreover the response to this drug is influenced by many factors. Although the general manifestation of digoxin intoxication is not specified, but in patient who are in digoxin therapy with clinical manifestation of digoxin intoxication, we have to put digoxin intoxication as one of our differential diagnosis. The diagnosis is supported by the ECG manifestation and confirmed by the examination of serum digoxin level. Eventhough, normal digoxin level could also induce intoxication. The initial management of digoxin intoxication is early recognition that a dysrhythmia and/or noncardiac manifestation may be related to digitalis intoxication and stop the digoxin therapy. Immunotherapy, in hemodynamically stable or unstable patients, is a first-line therapy.

(J Kardiol Indones. 2011;32:36-41)

Keywords: digoxin intoxication, arrhythmia, digoxin level.

Department of Cardiology and
Vascular Medicine, Faculty of
Medicine,
University of Indonesia, and
National Cardiovascular Center
Harapan Kita, Jakarta

Intoksikasi Digoksin: Bagaimana Cara Mengenali Dan Penatalaksanaannya

Dewi H Suprobo, Bambang B Siswanto, Yoga Yuniadi, Ganesja M. Harimurti

Latar Belakang: Digoksin merupakan komponen tertua dalam pengobatan kardiovaskular yang terus-meneris digunakan dalam praktek kedokteran saat ini. Obat ini merupakan obat yang paling sering diresepkan dan sejak dulu menjadi penyebab efek samping obat yang paling umum. Meskipun pada kenyataannya salah satu preparat digitalis ini telah banyak digunakan lebih dari 200 tahun, diagnosis intoksikasi digoksin masih sulit ditegakkan. Gejala dan tanda intoksikasi tidak spesifik, begitu pula gambaran perubahan EKG, sementara kadar terapi dan toksik tumpang tindih.

Tujuan: untuk mempresentasikan sebuah laporan kasus intoksikasi digoksin dan mengkaji ulang diagnosis serta penatalaksanaannya.

Ringkasan: Telah dilaporkan satu kasus yang berkaitan dengan intoksikasi salah satu obat yang paling sering diberikan oleh dokter dan sejak dulu telah menjadi penyebab efek samping obat yang paling sering. Fakta ini sangat beralasan, oleh karena digoksin mempunyai batas aman yang sempit, dimana dosis terapinya dapat mencetuskan intoksikasi. Terlebih lagi respon tubuh terhadap obat ini dipengaruhi oleh beberapa faktor. Meskipun manifestasinya tidak spesifik, akan tetapi pada pasien dalam terapi digoksin dengan manifestasi klinis yang mengarah pada intoksikasi digoksin, maka intoksikasi digoksin harus menjadi salah satu diagnosis banding kita. Diagnosis ini ditunjang oleh manifestasi EKG dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan kadar digoksin plasma. Meskipun demikian kadar digoksin yang normal pun dapat menyebabkan intoksikasi. Penatalaksanaan awal intoksikasi digoksin adalah pengenalan disritmia dan atau manifestasi kardiak yang berhubungan dengan intoksikasi digoksin, serta penghentian digoksin. Sementara itu terapi lini pertama pada kasus dengan hemodinamik stabil seperti pada kasus ini adalah imunoterapi.

(J Kardiol Indones. 2011;32:36-41)

Kata kunci: intoksikasi digoksin, aritmia, kadar digoxin.

Digoksin merupakan salah satu obat yang paling sering diberikan oleh dokter dan sejak dulu diketahui paling sering menimbulkan efek samping obat. Hal ini mungkin dikarenakan dosis toksik digitalis cukup dekat dengan dosis terapi, adanya kecenderungan terjadi

akumulasi, dan dipengaruhi oleh kadar elektrolit yang tidak seimbang. Meskipun tanda-tanda pada kasus intoksikasi digoksin sangat umum, deteksi adanya suatu intoksikasi tidaklah semudah apa yang selama ini diperkirakan. Gejala umum intoksikasi digoksin tidak spesifik dan gambaran elektrokardiogram dapat berupa aritmia dalam bentuk apapun. Lebih dari itu penilaian penyebab manifestasi klinis yang paling umum terjadi, yaitu gejala gastrointestinal pada usia tua sangat sulit.

Alamat Korespondensi:

Dr. dr. Bambang Budi Siswanto, SpJP Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
E-mail: bbs@cbn.net.id

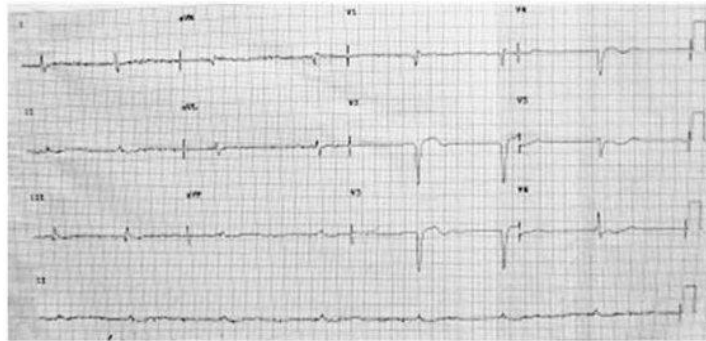
Laporan Kasus

Seorang laki-laki usia 77 tahun datang dengan keluhan utama mual dan muntah yang semakin sering sejak 3 hari SMRS. Keluhan muntah lebih dari 3 kali dalam sehari, berupa air, kadang-kadang berupa makanan. Keluhan nyeri dada, sesak nafas, sakit kepala, kepala terasa melayang, demam ataupun nyeri perut disangkal. Tidak ada keluhan yang berkaitan dengan buang air besar dan buang air kecil. Begitu pula keluhan yang mengarah pada. Dari riwayat penyakit dahulu, diketahui bahwa pasien sebulan yang lalu pernah dirawat dengan diagnosis *chronic heart failure* *fc II ec old anterior myocardial infarction, chronic kidney disease* stadium V dalam terapi hemodialisis, Hipertensi stadium 1, paroxysmal atrial fibrilasi, and post PCI pada bulan Oktober 2010. Obat-obatan yang terakhir kali diminum adalah ISDN 3x10 mg, Hydralazine 3x50 mg, Asam asetilsalisilat 1x100 mg, Furosemid 1x40 mg, Simvastatin 1x20 mg, Asam folat 1x, Digoksin 1x0,5 mg (terakhir kali minum > 6 jam

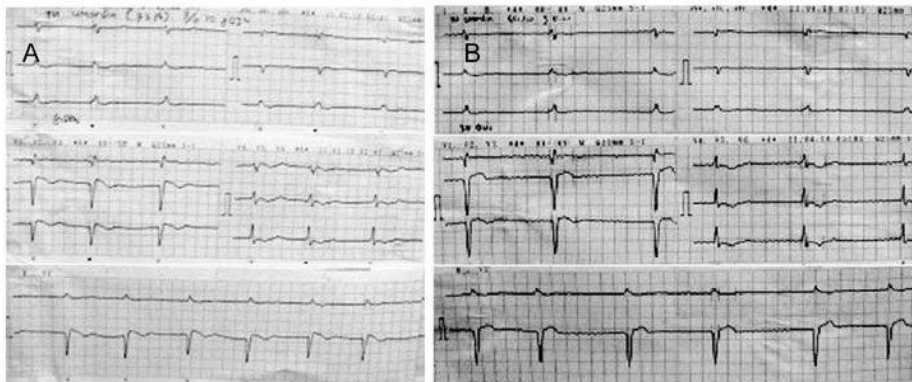
yang lalu), Clopidrogel bisulfate 1x75 mg.

Pada pemeriksaan fisik, pasien dalam keadaan sadar, dengan kondisi umum cukup baik. Tekanan darah 158/60 mmHg, denyut nadi 43 x/minute, ireguler dan cukup kuat, frekuensi pernafasan 22 kali per menit, saturasi oksigen 99%, berat badan 60 kg dan tinggi badan 165 cm (IMT: 22 kg/m²) dengan suhu normal. Pada pemeriksaan lainnya dalam batas normal.

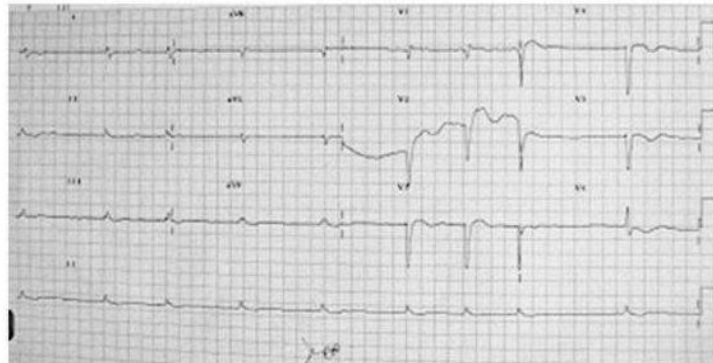
Gambaran EKG pada pasien ini menunjukkan adanya atrial fibrilasi dengan kecepatan QRS 43 kali per menit, aksis QRS normal, durasi QRS 0,08", gelombang Q di V1-V4. Foto torak menunjukkan gambaran kardiomegali dengan elongasi dan kalsifikasi pada daerah aorta. Sedangkan pada pemeriksaan laboratorium diperoleh data hemoglobin 9,6 mg/dl, ureum 59 mg/dl, BUN 28 mg/dl, kreatinin 6,4 mg/dl, CCT 10,97, natrium 135 mmol/L, kalium 5,0 mmol/L, klorida 95 mmol/L, total kalsium 2,0 mmol/L, magnesium 1,9 mmol/L, dan kadar digoksin > 4 ng/ml.



Gambar 1. ECG



Gambar 2. A. EKG hari pertama, B. EKG hari kedua.



Gambar 3. EKG hari kelima

Dari data di atas, pasien didiagnosis dengan intoksikasi digoksin, *chronic heart failure fc II ec old anterior myocardial infarction, chronic kidney disease stadium V* dengan terapi hemodialisis, hipertensi stadium I, *atrial fibrillation slow ventricular response*, and post PCI pada Oktober 2010. Manifestasi EKG pada pasien ini adalah kasus bradiaritmia dengan kondisi hemodinamik stabil, oleh karena itu diputuskan untuk menghentikan pemberian obat digoksin untuk sementara waktu dan melakukan observasi kondisi hemodinamik pasien ini, dengan tetap direncanakan untuk pemasangan TPM (*temporary pacemaker*) apabila kondisi pasien menjadi tidak stabil. Untuk terapi yang lain tetap diberikan dan pasien direncanakan untuk hemodialisis sesuai jadwal rutinnya.

Selama perawatan di rumah sakit, keadaan hemodinamik pasien stabil dengan perbaikan pada kondisi klinis pasien walaupun gambaran EKG tidak menunjukkan banyak perubahan. Sebagai evaluasi, pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan kadar digoksin ulang, akan tetapi kondisi klinis pasien dijadikan parameter adanya perbaikan. Pasien dipulangkan pada hari perawatan kedelapan, dengan gambaran EKG *atrial fibrillation normal ventricular response*.

Diskusi

Dari kasus di atas, diketahui bahwa pasien tidak pernah mendapat terapi digoksin sebelumnya, dan setelah pemberian digoksin oral 0,5 mg sehari, menunjukkan adanya gejala intoksikasi. Meskipun dosis yang diberikan masih dalam batas dosis terapi, digoksin masih sangat mungkin menjadi penyebab keluhan gastrointestinal yang dialami pasien. Seperti yang dikatakan oleh Bullock dan Hall dalam penelitiannya,

gejala-gejala umum intoksikasi digoksin, meliputi anoreksia, perasaan mual dan muntah serta diare tidaklah spesifik. Manifestasi gastrointestinal sangat umum dialami oleh pasien usia lanjut, pasien dengan gastritis, *chronic heart failure* atau *chronic kidney disease*. Meskipun demikian, adanya keluhan gastrointestinal dan malaise pada pasien dalam terapi digoksin seharusnya menimbulkan kecurigaan bahwa pasien tersebut mengalami intoksikasi digoksin.¹ Pada kasus ini tidak terdapat kelainan pada penglihatan yang merupakan gejala paling umum pada intoksikasi digitalis. Kelainan ini dapat berupa gangguan penglihatan warna, khususnya chromatopsia (persepsi subyektif bahwa warna benda yang dilihat tidak mempunyai warna sesuai aslinya).² Sementara bradiaritmia dapat merupakan salah satu manifestasi klinis intoksikasi digoksin.

Digoksin, 65–80% diserap setelah pemberian secara oral. Begitu sampai ke dalam darah, seluruh golongan glikosida jantung didistribusikan secara merata ke jaringan-jaringan, meliputi sistem saraf pusat.³ Akan tetapi, distribusi digoksin memang relatif lambat; oleh karena itu, meskipun diberikan melalui intravena, ada kelambatan beberapa jam antara pemberian obat dengan efek antiaritmia. Waktu paruh eliminasi digoksin adalah 36 jam pada pasien dengan fungsi ginjal normal. Oleh karena itu digoksin dapat diberikan sekali dalam sehari. Sedangkan kadar digoksin dalam darah yang dicapai setelah pemberian selama seminggu senagai permulaan terapi pemeliharaan.⁴

Digoksin dieksresi melalui ginjal dengan *clearance rate* yang sebanding dengan *glomerular filtration rate*. Gagal ginjal akan memperlama waktu paruh digoksin dan mengurangi volume distribusi ekstrasvaskuler.⁵ Waktu paruh meningkat pada pasien dengan kelainan

ginjal yang lanjut (hingga 3-5 hari); volume distribusi dan clearance rate, keduanya akan menurun pada pasien lanjut usia. Dikarenakan sempitnya indeks terapi, penggunaan obat ini pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan pada pasien usia lanjut harus sangat hati-hati sekali.⁴ Seperti apa yang dinyatakan oleh Doering pada penelitiannya di tahun 1977, orang usia lanjut dengan gangguan fungsi ginjal rentan untuk terjadi intoksikasi digitalis.⁶ Sementara Soffer and Dubnow, pada penelitiannya, menyatakan bahwa insiden reaksi toksik meningkat dengan tajam sesuai dengan usia dan dosis yang diberikan pada pasien tua harus lebih kecil.⁷ Selain itu pada satu penelitian oleh Lubash dkk, diketahui bahwa intoksikasi digitalis dijumpai pada 30 % pasien dengan terapi dialisis yang mendapatkan terapi digitalis.⁸

Selain faktor usia dan kelainan fungsi ginjal, kita harus menilai secara hati-hati adanya kondisi ketidakseimbangan elektrolit yang dapat mempengaruhi mekanisme kerja digoksin. Hipokalemia berpotensi untuk mencetuskan aritmia.⁹ Kalium dan digitalis berinteraksi dengan saling menghambat satu sama lain untuk berikatan dengan Na⁺/K⁺ ATPase. Ion kalsium memfasilitasi aksi toksik glikosida jantung dengan mempercepat penyimpanan kalsium intraseluler yang berlebihan yang mendasari gangguan otomatisitas yang dicetuskan digitalis. Oleh karena itu hiperkalsemia meningkatkan risiko aritmia akibat digitalis. Sedangkan magnesium memberikan efek sebaliknya.¹⁰

Sementara itu, dari pemeriksaan fisik, denyut nadi tidak teratur dan lambat, 43 kali per menit. Pemeriksaan lain dalam batas normal. Kecurigaan kepada kelainan organ lain seperti saluran cerna, hati, dan ginjal dapat dikonfirmasi melalui pemeriksaan laboratorium. Begitu pula kecurigaan keluhan gastrointestinal sebagai salah satu manifestasi infark miokard dapat dikonfirmasi melalui pemeriksaan EKG. Bentuk aritmia apapun, termasuk *atrial fibrillation slow ventricular response*, dapat merupakan manifestasi EKG intoksikasi digitalis dan tidak ada satupun gambaran EKG yang patognomonik pada keadaan dimana kadar digoksin berlebihan. Kombinasi antara peningkatan otomatisitas dan gangguan konduksi (contohnya *AV block* disertai dengan *accelerated junctional*) menunjukkan kemungkinan besar adanya intoksikasi bahkan pada pasien yang kadar serumnya masih dalam rentang dosis terapi.¹¹

Munculnya gejala malaise, gangguan gastrointestinal, atau aritmia baru pada pasien yang menerima

digitalis memberikan kecurigaan adanya intoksikasi. Apabila gejala-gejala tersebut membaik setelah penghentian obat atau pengurangan dosis digoksin, maka hal ini semakin mendukung adanya intoksikasi digoksin. Pengukuran konsentrasi glikosida dalam plasma atau serum, bersamaan dengan perkiraan konsentrasi kalium dalam plasma akan sangat membantu penegakan diagnosis. Apabila konsentrasi kalium normal, sangat tidak mungkin terjadi intoksikasi digoksin dengan konsentrasi digoksin di bawah 2 ng/ml, sedangkan intoksikasi sangat mungkin terjadi bila kadar digoksin dalam serum di atas 4 ng/ml. Meskipun begitu pada pasien dengan kadar kalium di bawah normal, kadar glikosida antara di bawah 2 ng/ml mungkin masih dapat dikaitkan dengan intoksikasi.¹²

Kadar digoksin plasma dapat digunakan untuk memonitor toksisitas dan sebagai petunjuk dosis pengobatan yang tepat. Kadar terapi bervariasi antara 0,6-1,3 ng/mL. Kadar digoksin dalam serum yang berkaitan dengan toksisitas tumpang tindih antara rentang dosis terapi dengan dosis yang toksik karena banyak sekali faktor yang meningkatkan potensi terjadinya toksisitas digoksin. Oleh karena onset kerja digoksin yang terlambat, setidaknya 6 jam setelah pemberian obat dan pengambilan sampel pengukuran kadar digoksin sehingga mencegah peningkatan kadar yang tidak sebenarnya. Terlalu mengandalkan kadar digoksin tanpa melihat manifestasi klinis dapat menyebabkan pengambilan keputusan intervensi yang tidak sesuai dan mahal.¹¹ Cara yang terbaik adalah dengan memantau kadar digoksin dan menghubungkannya dengan kadar kalium dan manifestasi klinis dan gambaran EKG. Kadar digoksin yang diukur sebelum 6-8 jam setelah proses cerna mencerminkan distribusi awal obat akan tetapi bukan kadar dalam jaringan yang sebenarnya dan tidak bisa menjadi prediktor adanya intoksikasi. Waktu paruh dalam plasma memendek menjadi 10-25 jam pada pencernaan secara akut dan masif, dibandingkan dengan pada proses cerna yang tidak toksik yaitu 36 jam.¹²

Penatalaksanaan yang efektif berdasarkan pada penemuan awal bahwa disritmia dan atau manifestasi nonkardiak mungkin berhubungan dengan intoksikasi digoksin. Prinsip umum penatalaksanaan meliputi penilaian beratnya masalah dan penyebab terjadinya toksisitas (misalnya, fungsi ginjal, dosis yang diberikan, obat yang diberikan bersamaan, dan apakah dosis yang berlebihan sengaja atau tidak sengaja diberikan. Kedua,

faktor-faktor yang mempengaruhi pengobatan, antara lain usia, riwayat penyakit, kronik tidaknya intoksikasi digoksin, adanya penyakit jantung dan atau gangguan fungsi ginjal, dan yang paling penting perubahan EKG. Ketiga, penilaian kondisi hemodinamik, meliputi EKG 12 lead dan monitor jantung, begitu pula perawatan di ICU dan akses intravena. Keempat, pengukuran elektrolit secara cepat, meliputi kalium dan kalsium, kreatinin, dan kadar digoksin.¹²

Penatalaksanaan disritmia bervariasi, tergantung ada tidaknya ketidakstabilan kondisi hemodinamik, perjalanan aritmia, ada tidaknya gangguan elektrolit.¹⁴ Pada bradiaritmia yang stabil, pasien ditatalaksana dengan observasi dan penghentian obat. Pastikan status volume yang cukup untuk mengoptimalkan fungsi ginjal dalam membuang obat yang berlebihan. Obat untuk sebagian besar bradikardi adalah penghentian digoksin, sedangkan pemberian atropin atau pacu jantung sementara diperlukan pada pasien yang bergejala.

Ringkasan

Telah dilaporkan satu kasus yang berkaitan dengan intoksikasi salah satu obat yang paling sering diberikan oleh dokter dan sejak dulu telah menjadi penyebab efek samping obat yang paling sering. Fakta ini sangat beralasan, oleh karena digoksin mempunyai batas aman yang sempit, dimana dosis terapinya dapat mencetuskan intoksikasi. Terlebih lagi respon tubuh terhadap obat ini dipengaruhi oleh beberapa faktor. Meskipun manifestasinya tidak spesifik, akan tetapi pada pasien dalam terapi digoksin dengan manifestasi klinis yang mengarah pada intoksikasi digoksin, maka intoksikasi digoksin harus menjadi salah satu diagnosis banding kita. Diagnosis ini ditunjang oleh manifestasi EKG dan dikonfirmasi dengan pemeriksaan kadar digoksin plasma. Meskipun demikian kadar digoksin yang normal pun dapat menyebabkan intoksikasi. Penatalaksanaan awal intoksikasi digoksin adalah pengenalan disritmia dan atau manifestasi kardiak yang berhubungan dengan intoksikasi digoksin,

dan penghentian digoksin. Sementara itu terapi lini pertama pada kasus dengan hemodinamik stabil seperti pada kasus ini adalah imunoterapi.

Daftar Pustaka

1. Bullock RE HR. *Digitalis toxicity and poisoning. Adverse Drug Reactions and Acute Poisoning Reviews.* 1982;1:201-22.
2. Mahdyoon H BG, Rosman H, Goldstein S, Gheorghide M. *The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988.* Am Heart J 1990;120:1189-94.
3. Katzung BG. *Drugs Used in Heart Failure. Dalam: Basic and Clinical Pharmacology, 10th ed.* 2006. p889-899.
4. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. *Pharmacotherapy of Congestive Heart Failure. Dalam: Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 11th ed.* 2008. p 561-577.
5. Crijns H. *Antiarrhythmic Drugs. Dalam: Hurst's The Heart, 12th ed.* 2008.
6. Doering W, Konig E, Sturm W. *Digitalis Intoxication: Specificity and Significance of Cardiac and Extracardiac Symptoms.* Z Kardiol.1977;66:129-37.
7. Dubnow MH and Burchell HB. *A Comparison of Digitalis Intoxication in Two Separate Periods.* Annals of Internal Medicine.1965;62:956.
8. Lubash GD, Cohen BD, Braveman WS, Rubin AL, Lucky EH. *Metabolic Alteration During hemodialysis with The Artificial Kidney.* Am.J.Med. In Press.
9. Brunton L, Parker K, Blumenthal D, Buxton I. *Antiarrhythmic Drugs. Dalam: Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 11th ed.* 2008. p.596-7
10. Dec G. *Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure.* Med Clin North Am 2003;87:317
11. Hauptman PJ KR. *Digitalis.* Circulation-Journal of The American Heart Association 1999;99:1265-70
12. Dribben WH, Kirk MA. *Digitalis glycosides.* Dalam: Tintinalli JE, Kelen GB, Stapczynski JS, et al, eds. *Emergency Medicine : A Comprehensive Study Guide. 6th ed.* New York, NY: McGraw-Hill; 2004:Chap 174.
13. Kirrane BM OR, Nelson LS, et al. *Inconsistent approach to the treatment of chronic digoxin toxicity in the United States.* Hum Exp Toxicol 2009;28:285-92