



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE KRONİK DİGOKSİN TOKSİSİTESİ  
TANISI ALAN HASTALARIN GERİYE DÖNÜK  
İNCELENMESİ**

Dr. Fatma ÇAT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Cüneyt AYRIK

MERSİN – 2018



T.C.

MERSİN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE KRONİK DİGOKSİN TOKSİSİTESİ  
TANISI ALAN HASTALARIN GERİYE DÖNÜK  
İNCELENMESİ**

Dr. Fatma ÇAT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Cüneyt AYRIK

MERSİN – 2018

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım, sabır ve hoşgörülerini için anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Cüneyt AYRIK'a, tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen anabilim dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Hüseyin NARCI'ya, anabilim dalı öğretim üyelerimiz sayın Doç. Dr. Ataman KÖSE'ye ve sayın Doç. Dr. Seyran BOZKURT BABUŐ'a, tezimin istatistiksel analizindeki yardım ve katkılarından dolayı sayın Doç. Dr. Semra ERDOĞAN'a, zor çalışma şartlarında büyük bir aile olduğumuzu her zaman hissettiren acil tıp asistanları, hemőireleri, destek personellerinden oluşan Mersin Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı ailesine, desteğini hep hissettiğim ve benim üzerimde çok büyük emekleri olan kıymetli aileme teşekkür ederim.

*Dr. Fatma ÇAT*

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	5
İNGİLİZCE ÖZET .....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Tarihçe.....	9
2.2. Digoksin İntoksikasyonunda Epidemiyoloji .....	9
2.3. Dijitallerin Farmakokinetik Özellikleri.....	10
2.4. Digoksinin Farmakodinamik Özellikleri .....	11
2.4.1. Hemodinamik Etkiler.....	11
2.4.2. Nöroendokrin Etkiler .....	11
2.4.3. Elektrofizyolojik Etkiler .....	12
2.5. Digoksin Zehirlenmesinde Etkili Faktörler .....	13
2.6. Digoksin Zehirlenmesinde Semptom ve Bulgular.....	15
2.7. Laboratuvar ve EKG Değerlendirme .....	16
2.7.1. Elektrolit Anormallikleri .....	17
2.7.2. Serum Digoksin Konsantrasyonu .....	18
2.7.3. Elektrokardiyografi .....	19
2.8. Digoksin Zehirlenmesinde Tanı ve Ayırıcı Tanı .....	19
2.9. Digoksin Zehirlenmesinde Tedavi .....	20
2.9.1. Temel Önlemler ve Aritmiler .....	20
2.9.2. Antikor (Fab) Fragmanları ile Antidotale Tedavi .....	20
2.9.3. Gastrointestinal Dekontaminasyon .....	22
2.9.4. Elektrolit Anormallikleri .....	23
2.9.5. Böbrek Yetmezliği Varlığında Tedavi.....	24
2.9.6. Fab Parçasının Dozlanması .....	24
2.9.7. Ekstrakorporal Tedavi.....	24
2.10. Taburculuk .....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
3.1. Çalışma Dizaynı .....	26
3.2. Çalışmaya Alınan Hastalarda Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri .....	26
3.3. İstatistiksel Analiz.....	26
4. BULGULAR.....	28

4.1. Genel Bulgular .....	28
4.2. Yaş ve Cinsiyet Bilgileri.....	29
4.3. Yandaş Hastalıklar .....	29
4.5. Semptom ve Bulgular.....	30
4.6. EKG Bulguları .....	31
4.7. Ekokardiyografik Sınıflama .....	32
4.8. Laboratuvar Değerleri .....	33
4.8. Uygulanan Tedaviler .....	35
4.9. Klinik Gidiş Sonuçları .....	35
4.10. Hastane Sonlanımı .....	36
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	43
7. KAYNAKLAR.....	45
8. KISALTMALAR DİZİNİ .....	54
9. ŞEKİLLER DİZİNİ.....	56
10. TABLOLAR DİZİNİ .....	57

## ÖZET

Digoksin kalp yetmezliği (KY) tedavisinde, uzun süredir kullanımda olan ucuz bir ilaçtır. Digoksin toksisitesi kasıtlı ya da kasıtsız aşırı alımla akut şekilde ya da tedavi sırasında meydana gelen kronik toksisite şeklinde gelişebilir. Bu çalışmanın amacı yüksek serum digoksin seviyesi tespit edilen hastaların klinik özelliklerini saptamaktır.

Bu retrospektif çalışma, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (MÜTFH) Acil Tıp Anabilim Dalına 01.01.2012-31.07.2017 tarihleri arasında başvuran, kan digoksin düzeyi 2.0 ng/ml üzerinde olan, 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, başvuru nedenleri, laboratuvar bulguları ve acil servis sonuçları önceden hazırlanan formlara kaydedildi. Ayrıca hastalar 65 yaş üstü ve altı olmak üzere iki gruba ayrılarak ayrıca karşılaştırma yapıldı.

Çalışmaya, 79 erkek, 188 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması  $73.5 \pm 12.1$  idi. Klinik semptomlar sıklık sırasına göre nefes darlığı %35.1, göğüs ağrısı %23.4 ve bulantı-kusma %22.9 idi. En sık yandaş hastalık kalp yetmezliği (%76.6) iken ikinci sırada hipertansiyon (HT) (%71.3) olarak bulundu. 65 yaş altı hastalarda kalp kapak hastalığı daha sıklıkla (p<0.005). 65 yaş üstü hastalarda sodyum (Na) değeri anlamlı olarak yüksekti (r=0.282, p<0.001). EKG bulguları arasında en sık atriyal fibrilasyon (%57.4) ve ikinci sıklıkta sinüs ritmi (43.5) saptandı. Digoksin seviyesi ile K, üre, Cr, CK-MB ve troponin arasında aynı yönlü doğrusal bir ilişki var iken hemoglobin ile ters yönlü bir ilişki bulundu. Mortalite ile digoksin seviyesi arasında anlamlı ilişki saptandı (p=0.006).

Hastaların büyük çoğunluğunda (%79.8) digoksinin kesildiği yada gözlem dışında herhangi bir tedavi yapılmadığı saptandı. Hastaların %94.1'inin (n=177) taburcu olduğu ve %5.9'unun (n=11) öldüğü bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Acil, digoksin zehirlenmesi, klinik, laboratuvar, tanı

## ABSTRACT

Digoksin is a cheap drug that has been used in treating coronary failures for a long period of time. Digoksin toxicity can show itself as acute toxicity due to intentional or unintentional overdosing; or chronic toxicity that happens during treatment. This study aims at identifying clinical characteristics of the patients with high serum digoksin levels.

This retrospective study involved patients 18 years old and above visiting Mersin University Faculty of Medicine Hospital Emergency Medical Department with a blood digoksin level over 2.0 ng/ml between 01.01.2012 and 31.07.2017. Patients' demographic characteristics, causes of hospital visits, laboratory findings and emergency care finalizations are all recorded on pre-prepared forms. Moreover, patients are divided into two groups as above and below 65 years old for additional comparison.

The study involved 79 males with a total of 188 patients. The mean age of the patients was  $73.5 \pm 12.1$ . Most frequent clinical symptoms were shortness of breath 35.1%, chest pain 23.4% and nausea-vomiting 22.9% respectively. It was found that heart failure (76.6%) and hypertension (71.3%) were the two most frequent accompanying illnesses. Patients under 65 years of old mostly had valvular defect ( $p < 0.005$ ). Sodium (Na) value was significantly higher in patients older than 65 years ( $r = 0.282$ ,  $p < 0.001$ ). Atrial fibrillation (57.4%) and sinus rhythm (43.5%) were respectively the two most frequently revealed by EKG findings. It was found that Digoksin level has a direct, linear relationship with K, urea, Cr, CK-MB and troponin; while being inversely related to hemoglobin. It was found that there is a significant correlation between mortality and digoksin level ( $p = 0.006$ ).

In the vast majority of patients (79.8%) digoxin was discontinued and no treatment was observed except for the observation. It was determined that 94.1% of the patients ( $n = 177$ ) were discharged and 5.9% died.

**Key Words:** Emergency, digoksin poisoning, clinic, laboratory, diagnosis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tıpta kullanılan en eski bileşiklerden biri olan digoksinin hemodinamik, nörohümorale ve elektrofizyolojik parametreler üzerindeki faydalı etkileri 200 yılı aşkın klinik deneyim ve araştırmalarla bilinmektedir<sup>1</sup>. 1785 yılında Sir William Withering tilkiotu kullanımıyla ilgili tezini yayınladığından bu yana dijital preparatları ödem ve kronik kalp yetmezliği tedavisinde hekimlerce kullanıldı<sup>2</sup>. Günümüzde digoksin, kalp yetmezliğinde (KY) ve atriyal fibrilasyonda (AF) kullanılmaktadır<sup>3</sup>.

Son yıllarda kalp yetmezliği olan hastaları tedavi etmek için kullanılan bir takım karmaşık yönetim seçenekleri ve yeni terapötik ajanlar geliştirilmiş olsa da, digoksin, uzun süredir kullanımda olan iyi tolere edilmiş ve ucuz bir ilaç olarak, en sık kullanılanlardan biri ve hala tedavinin ilk tercihi olmaya devam ediyor<sup>4</sup>.

Digoksin, kalp yetmezliği hastalarında, özellikle düşük dozlar kullanıldığında, mortaliteyi artırmayan tek oral inotrop ajandır. Günümüzde digoksinin ACE inhibitörleri veya diüretiklerin terapötik dozlarına rağmen belirti ve semptomlar göstermeye devam eden düşük ejeksiyon fraksiyonlu (EF) kalp yetmezliği ve KY olan veya olmayan AF varlığında kullanılması önerilmektedir<sup>2</sup>.

Dijital Araştırma Grubu (DIG) çalışmasında, digoksin, KY ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları baskılanmış hastalarda hastaneye yatış oranını düşürdüğü, ancak mortalite veya tüm hastaneye yatışlar üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı belirtilmiştir<sup>5</sup>. Ancak dar terapötik aralığı olması, uzun yarılanma ömrü, yüksek dağılım hacmi ve özellikle böbreklerden atılması nedeniyle ciddi yan etki potansiyeline sahiptir<sup>6</sup>.

Kantitatif serum digoksin konsantrasyonu, standart radyoimmünoassay kullanan çoğu hastane laboratuvarında kolayca ölçülür. Kalp yetmezliği olan hastalar için yaklaşık terapötik aralık 0.5-0.8 ng/mL (0.65-1 nmol/L) olup, tipik bir immünoassay referans aralığı 0.8-2.0 ng/mL (1-2.6 nmol/L) arasındadır. DIG grubundaki verilerin retrospektif analizi, 1.2-2.0 ng/mL arasında değişen serum digoksin düzeylerinin, kalp yetmezliği olan kadınlarda plaseboya göre yüksek oranda mortalite ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur<sup>7</sup>.



Digoksin toksisitesi ya kasıtlı yada kasıtsız aşırı alımla akut şekilde yada tedavi sırasında meydana gelen kronik toksisite şeklinde gelişebilir. Kronik digoksin toksisite tanısı, özellikle yaşlı hastalarda yüksek klinik şüphe ile konmaktadır. Hastalar sadece bulantı kusma şikayeti ile acil servise başvurabilirler<sup>4,8</sup>. Digoksin kullanan hastaların yaklaşık %4-10'unda kronik toksisite görülebilir<sup>9</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki tüm hastane başvurularının yaklaşık %0.4'ü dijital toksisitesiyle olurken, digoksin kullanan ayaktan hastaların yaklaşık %1.1'inde dijital toksisitesi gelişmektedir. 1990'da yayınlanan büyük bir araştırmaya göre, kesin digoksin toksisitesi digoksin ile tedavi edilen KY olan hastaların %0.8'inde gerçekleşti<sup>10</sup>.

Ülkemizde digoksin intoksikasyonu ile ilgili yeterli veri kaydı olmamakla birlikte; IMPROVEMENT HF (Avrupa'da Kalp Yetmezliğinin Yönetiminin İyileştirilmesi ve Farkındalığının Arttırılması) çalışmasında digoksinin Avrupa ülkeleri arasında en fazla Türkiye'de kullanıldığı gösterilmiştir<sup>11</sup>.

Bu çalışmada acil servise (AS) gelen ve kronik digoksin intoksikasyonu tespit edilen hastaların demografik özelliklerini, başvuru nedenlerini, laboratuvar bulgularını, risk faktörleri ve hastane sonlanımlarını geriye dönük araştırmak planlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tarihçe

Dijitallerin tıp uygulamasına girişı 1785'te William Withering'in yayınladığı makalesi ile başlamıştır. Ancak daha öncesinde dünyanın çeşitli bölgelerinde kardiyak glikozit içeren bitki özleri yerliler tarafından ok ve işkence zehri olarak kullanılmışlardır. Yine eski Mısırlıların ada soğanını ilaç olarak kullandığı bilinmektedir ve Romenler de diüretik, emetik, kalp kuvvetlendirici ve fare zehri olarak kullanmışlardır. Yüksükotunun iyileştirici özelliği ilk defa milattan sonra 1250'de Gallerli hekimlerin yazılarında dile getirilmiştir ve 1542'de Leonhart Fuchs tarafından bir bitki olarak tanımlanmış ve Digitalis Purpurea olarak isimlendirilmiştir<sup>2</sup>. Withering'in yazılarına göre, digitallerin, özellikle düzensiz nabızlı hastalarda, kalp atış hızını yavaşlattığı ve diüresi arttırdığı düşünölmektedir<sup>2</sup>. 20. yüzyılın başlarında digital preparatlarının KY ve sinüs ritmi olan hastalarda yararlı olduğu düşünölmüştür. 200 yıldan fazla süredir kullanılmakta olan kardiyak glikozitlerin klinik faydalarının tartışılması sonucu, 1990 yılların başında PROVED (*Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoksin*) ve RADIANCE (*Randomized Assessment of Digoksin on Inhibitors of the Angiotensin Converting Enzyme*) alışmaları yapılmış ve digoksinin kesilmesi sonrası KY semptomlarda alevlenme ve efor kapasitesinde azalma saptanmıştır<sup>12,13</sup>.

DIG klinik çalışmasında digoksin kullanan hastalarda KY nedeni ile hastane yatışlarının azaldığı saptanmış, fakat mortalite üzerine etkisinin olmadığını görölmüştür<sup>14,15</sup>.

### 2.2. Digoksin İntoksikasyonunda Epidemiyoloji

See ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada, 2005 ve 2010 yılları arasında ABD'nde her yıl ortalama 5156 hasta acil servise digoksin toksisitesi nedeniyle başvurdu. Amerika'da Ulusal Elektronik Yaralanma Gözetim Sistemi — Kooperatif Yan Etki İlaç Etkinliği Gözlem Projesi, Ulusal Ambulatuvar Tıbbi Bakım ve Ulusal Hastane Ambulatuvar Tıbbi Bakım anketi 40 yaş ve üstü hastalarda ilaç toksisitesi ile ilişkili acil servis başvurularının %1'inin digoksin toksisitesinden kaynaklandığını ve bu rakamın 85 yaş ve üstü yaşlı hastalar için %3.3'e yükseldiğini tespit etmiştir<sup>16</sup>.

2011 yılında, Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği (AAPCC), bitkisel kardiyak glikozitlere bağlı 1336 maruz kalma ve ilaç olan kalp glikozitlerine bağlı 1601 maruz kalma bildirmiştir<sup>1</sup>.

AAPCC, digital maruziyet sayısının kalsiyum kanal bloker toksisitesinden (5140 vaka) veya beta bloker toksisitesinden (10485 vaka) çok daha düşük olduğunu bildirdi. Bununla birlikte, digital toksisitesinden kaynaklanan mortalite oranı 27 ölüme karşın, kalsiyum kanal antagonistlerinden 26 ölüm ve beta bloker toksisitesine bağlı 9 ölüm ile çok daha yüksek idi<sup>17</sup>.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, digital toksisitesi için hastaneye yatışlar 1991'den 2004'e dramatik bir şekilde düşüş gösterdi<sup>9</sup>. Bu düşüş, ilaç etkileşimlerinin artan farkındalığı, digoksinin diğer ilaçlar ve prosedürlerle değiştirilmesi de dahil olmak üzere kateter ablasyon ve ilaç seviyelerinin ölçümüne ulaşılabilirlik gibi bir dizi faktöre bağlandı<sup>18</sup>.

Ülkemizde digoksin intoksikasyonu ile ilgili yeterli veri kaydı olmamakla birlikte; IMPROVEMENT HF (Avrupa'da Kalp Yetmezliğinin Yönetiminin İyileştirilmesi ve Farkındalığının Arttırılması) çalışmasında Avrupa ülkeleri arasında en fazla Türkiye'de kullanıldığı gösterilmiştir<sup>11</sup>.

### **2.3. Dijitallerin Farmakokinetik Özellikleri**

Digoksin gastrointestinal (Gİ) sistemden hızla emilir ve emildikten sonra 6-8 saatlik bir süreçte dokulara dağılımı gerçekleşir. Geniş bir dağılım hacmine sahiptir (terapötik dozlarda 7 L/kg ve akut doz aşımı durumunda 5-6 L/kg). Yani dijitalerin sadece az bir kısmı damar içinde kalır ve ilaç kalp dokusunda yoğunlaşır. Enterohepatik dolaşıma az oranda katılır. Atılım temel olarak böbrekler yoluyla olur; böbrek fonksiyonu normal olanlarda yarılanma ömrü yaklaşık 36-48 saat, anürik hastalarda ise ortalama 3.5-5 gündür. Proteine bağlanma oranı yaklaşık %25'tir. Belirgin proteine bağlanma oranı ve geniş dağılım hacmi hemodiyaliz, hemoperfüzyon ve Exchange transfüzyonu etkisiz kılmaktadır. Uzun yarılanma ömrü ise pacemaker, atropin ve antidisritmik ilaçlar gibi geçici çözümler başlangıçta antijen bağlayıcı fragman (Fab) vermeye göre daha çok zaman ve para kaybına neden olur<sup>19</sup>.

Digoksinin, her birinin biyoyararlanımı birbirinden farklılık gösteren çeşitli formülasyonları mevcuttur (tablet %70, intravenöz (IV) %100). Etki başlangıç süresi IV uygulandığında 15-30 dakikadır, ağızdan alındığında ise 30 dakika ile 2 saat arasında değişir. IV ve oral digoksinin pik etki süresi sırasıyla 1-4 saat ve 2-6 saattir. Normal renal fonksiyonlu hastalarda kararlı durum konsantrasyonuna tedavi başladıktan sonra 5-7 gün içinde ulaşması nedeni ile son oral dozdan 6-8 saat sonra, en uygun 12 saat sonra serum digoksin düzeyi bakılması tavsiye edilmektedir. Bir doz digoksin ile elde edilen kan seviyesi çoklu farmakokinetik faktörler ve digoksine duyarlık nedeni ile değişiklik gösterebilir<sup>20</sup>.

#### **2.4. Digoksinin Farmakodinamik Özellikleri**

Digoksinin birincil etki mekanizması, sodyum-potasyum-ATPaz'ın membrana bağlı alfa alt birimlerini inhibe edebilmesi ve böylece, kontraktıl proteinler için mevcut olan hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu arttıran sodyum-kalsiyum alışverişini destekleyebilmesidir. Bu, miyokardiyal kontraksiyonun kuvvetinde artışa neden olur. Digoksinin hem inotropik hem de aritmojenik etkileri sodyum pompası üzerindeki etkileriyle ilişkilidir. Sodyum pompasının inhibisyonu, KY modelinde baroreseptör hassasiyetini de artırabilir ve dijital preparatlarının nöroendokrin etkilerinden bazılarını açıklayabilir<sup>2,20,21</sup>.

##### **2.4.1. Hemodinamik Etkiler**

Dijital preparatları normal kişilerde kalp debisini değiştirmez. Sistolik KY ve sinüs ritmi olan hastalarda, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu iyileştirir ve pulmoner kapiler kama basıncını düşürürken, hem istirahatte hem de egzersiz sırasında kardiyak outputu (KO) artırır<sup>2</sup>.

##### **2.4.2. Nöroendokrin Etkiler**

Digoksin, vasküler düz kastaki hücre içi kalsiyumu artırarak periferik direnci ve venöz tonusu artırabilir. Vagal afferent liflerdeki sodyum-potasyum-ATPaz'ın inhibisyonu kardiyak baroreseptörleri sentize etme sonucu santral sinir sistemindeki sempatik çıkışı azaltır. KY digoksinin genellikle sempatoinhibitör etkisi mevcut olup plazma norepinefrin konsantrasyonunda

azalmaya sebep olacaktır. Aynı zamanda böbrekteki sodyum-potasyum ATPaz'ın inhibisyon sonucu renin sekresyonunu azaltmaktadır<sup>20,22,23</sup>.

**Tablo 1. Digoksinin etkileri**

<b>Hemodinamik etkiler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Artmış kardiyak output</li><li>➤ Azalmış pulmoner kapiller uç basıncı</li><li>➤ Artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu</li></ul>
<b>Elektrofizyolojik etkiler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Sinoatriyal nod (SA): Sinüs hızında yavaşlama</li><li>➤ Atriyum: Etkisi yok ya da azalmış refrakter periyod</li><li>➤ Atriyovenrikular nod (AV): İletimde yavaşlama</li><li>➤ Ventrikül ve Purkinje lifleri: Terapötik dozlarda etkisi yok</li></ul>
<b>Nörohümorale etkiler:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Vagomimetik aktivite</li><li>➤ Baro reseptör duyarlılığında artış</li><li>➤ Serum norepinefrin konsantrasyonunda azalma</li><li>➤ Renin-angiotensin sisteminin aktivasyonunda azalma</li><li>➤ Direkt sempatoinhibitör etki</li><li>➤ Yüksek dozlarda artmış sempatik sinir sistemi çıkışı</li><li>➤ Azalmış sitokin konsantrasyonları</li></ul>

### 2.4.3. Elektrofizyolojik Etkiler

Digoksinin elektrofizyolojik etkileri, sodyum pompasının inhibisyonu ve otonom sinir sistemi üzerindeki etkisine bağlıdır. Toksik olmayan dozlarda verilmesi en çok kalp yetmezliğinde sinüs hızının yavaşlatılması neden olur. Dijitaler atriyal miyokarda baskın bir parasempatomimetik eylem gösterir ve iletimi yavaşlatır ve atriyoventriküler (AV) nod refraktifliğini uzatır. Purkinje lifleri ve ventriküler kaslarda elektrofizyolojik etkiler hemen hemen hiç yoktur. Toksik dozlar, atriyal lifleri, otonom sinir sistemine, kolinerjik olarak aracılık edilen yüksek dereceli AV bloğuna ve spontan diyastolik repolarizasyon

oranına bağılı olarak Purkinje liflerinin hızlı spontan ritimlerinin oluşumuna bağılı olmayan otomatik impuls başlangıcına yatkın hale getirir<sup>24</sup>.

Digoksinin bu elektrokardiyografik etkilerin sonucunda elektrokardiyografide (EKG): PR uzaması, QT aralığında kısalma, özgül olmayan ST-T değişiklikleri gözlenmekte (*down-sloping* ST depresyonu, T dalgasının düzleşmesi ya da inversiyonu) ve U dalgasının amplitüdünde artışır gözlenebilmektedir<sup>20,25</sup>.

Dijital zehirlenmesinin, ölümcül ventriküler aritmileri üretebileceği açık olmakla birlikte, iskemi yokluğunda terapötik dozda aritmileri artırabilecek gibi görünmemektedir<sup>26</sup>.

### **Tablo 2. Digoksin zehirlenmesinin EKG bulguları**

- Sinüs bradikardisi, taşikardi, blok, arrest
- Bloklı ektopik atriyal taşikardi
- Atriyal fibrilasyon ve flutter
- AV düğüm bloğu
- Junctional ritim, taşikardi ve bradikardi
- Ventriküler aritmiler
  - Ventriküler erken vuruşlar
  - Ventriküler taşikardi
  - Ventriküler fibrilasyon
  - İki yönlü ventriküler taşikardi

### **2.5. Digoksin Zehirlenmesinde Etkili Faktörler**

Toksik ile terapötik doz aralığı arasındaki fark digoksin için azdır ve 0.5-2 ng/mL arasında olduğu belirlenmiştir. Kanda bulunan digoksin seviyeleri mutlaka toksisite ile ilişkili olmadığı için tanı zor ve genellikle klinik olarak yapılır. Zehirlenmenin akut veya kronik olup olmadığını belirlemek için maruz kalma öyküsü gereklidir. Bildirilen zehirlenmelerin çoğu kronik toksisiteden kaynaklanmaktadır.

Digoksin atılımı eliminasyonun ana yolu olan glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ile yakından alakalıdır. Digoksin hemen hemen hepsi aktif metabolitler

olarak küçük bir bölüm hariç idrar ile değişmeden atılır. Digoksinin %25-28'i nonrenal yollarla yok edilir. Biliyer atılım belirli bir dozun %30'una kadar yükselebilir, ancak enterohepatik döngü önemsiz gibi gözükmetedir<sup>27 (27)</sup>.

Digoksin öncelikle böbrekler tarafından temizlendiğinden böbrek yetmezliği digoksin dağılımının ekstrasvasküler hacmini azaltır ve serum digoksin konsantrasyonunu yükseltir. Bu sebeple, altta yatan renal hastalığı olan hastalarda doz değiştirilmeli ve düzenli serum digoksin konsantrasyonunu takibi yapılmalıdır. Hemodiyaliz de dahil olmak üzere ciddi böbrek yetmezliğinde hem başlangıç yükleme dozu hem de idame dozu azaltılmalıdır. Başlangıç dozu, ideal vücut ağırlığı ve kreatinin klirensi ile belirlenmeli ve normograma göre çizilmelidir<sup>21,28,29</sup>.

Hipokalemi, hiperkalsemi ve hipomagnezeminin toksisite etkilerini kötüleştirdiği bilinmektedir bu yüzden elektrolitler de değerlendirilmelidir<sup>30</sup>.

Digoksinle olan ilaç etkileşimleri aşağıdaki beş sınıfa ayrılır:

- (1) P-glikoprotein akışı taşıyıcılarının inhibitörleri amiodaron, kinidin ve verapamil gibi serum digoksin konsantrasyonunu artırır;
- (2) P-glikoproteinin indükleyicileri rifampisin ve fenitoin gibi serum digoksin konsantrasyonunu azaltır;
- (3) kolestiramin ve antasitler bağırsak absorpsiyonunun azaltır;
- (4) kalbi mevcut digoksin seviyesine hassaslaştıran elektrolit bozuklukları, özellikle hipokalemi ve hipomagnezemi;
- (5) digoksin metabolizmasının %15'inden sorumlu olan digoksin hidrolizi makrolidler ile engellenir.

Digoksin, bağırsak ve renal P-glikoproteininin bir substrattır. P-glikoprotein, birçok ilacı bağırsaklara veya proksimal renal tüplere atan ve böylece serum konsantrasyonlarını düşüren bir pompadır. P-glikoprotein aktivitesini değiştiren tüm ilaçlar serum digoksin konsantrasyonlarını artırabilir<sup>31,32</sup>.

Sinüs düğüm hastalığı, ikinci veya üçüncü derece AV bloğu, aksesuar AV yolları (Wolff-Parkinson-White sendrom), kardiyak amiloidoz ve hipertrofik

kardiyomiyopati bulunan hastalarda genellikle kaçınılmalıdır. Digoksin; böbrek yetmezliği, hipokalemi, hipomagnezemi ve hipotiroidi hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. Çünkü bu hastalarda digoksin zehirlenmesi riski daha yüksek olabilir. Akut miyokard enfarktüsü veya devam eden iskemisi olan hastalarda ve elektriksel kardiyoversiyon geçiren hastalarda da dikkatli kullanılmalı veya hiç kullanılmamalıdır<sup>1</sup>.

## **2.6. Digoksin Zehirlenmesinde Semptom ve Bulgular**

Digoksin düzeyleri 2.0 ng/ml'nin üzerine çıktığında toksik etkiler belirgin olarak artar<sup>23</sup>. Digoksin yan etkileri gastrointestinal (mide bulantısı ve kusma), nörolojik (görme bozuklukları ve yönelim bozukluğu) ve kardiyak (aritmler) gibi bir dizi klinik etkiyi içerir. Hastalar başlangıçta bulantı, kusma ve ishale yakalanmaktadır. Kronik toksisitelerde, görsel değişiklikler meydana gelebilir. Digoksin doz aşımında erken EKG değişiklikleri ekstrasistoller ve hafif derecede AV nod bloğunu içerir. Ek olarak, iskemik değişiklikleri taklit edebilecek ST depresyonu olabilir. Bradiaritmiler ikinci derece ve üçüncü derece kalp bloğu ve yavaş ventriküler yanıtı AF'dir. Junctional ve atriyal taşikardiler ortaya çıkar; bunlar çoğunlukla dakikada 80-100 vuruş oranları gösterir ve bu nedenle hızlanan kaçış ritimleri veya yavaş supraventriküler taşikardi sayılabilir. Ventriküler taşikardi artmış otomatizmadan ve erken ve geç depolarizasyondan kaynaklanır. Ventriküler fibrilasyon zehirlenmeyi de karmaşık hale getirebilir<sup>33</sup>. Digoksin toksisitesinin belirti ve bulguları tablo 3 de özetlenmiştir.



**Tablo 3. Digoksin Toksisitesinin major belirtileri**

<p><b>Kardiyak:</b></p> <p><i>Sinoatriyal nod:</i> Sinus bradikardisi, sinoatriyal arrest yada çıkış bloğu</p> <p><i>Atrium:</i> Paroksizmal atriyal taşikardi, atriyal fibrilasyon</p> <p><i>Atrioventriküler nod:</i> Wenckebach 2 ve 3 AV bloğu, kavşak ritmi</p> <p><i>His-Purkinje sistemi:</i> Kaçış veya hızlanmış ritm, paroksizmal olmayan kavşak taşikardisi</p> <p><i>Ventrikül-Prematüre atımlar:</i> Tek odaklı veya çok odaklı bigemine, trigemine</p>
<p><b>Gastrointestinal:</b></p> <p>Anoreksi, mide bulantısı, kusma, ishal</p> <p>Vazokonstriktif etkisi (mezenterik iskemi)</p>
<p><b>Santral sinir sistemi:</b></p> <p>Baş ağrısı, halsizlik, nevrojenik ağrı, ajitasyon, anksiyete, konfüzyon, deliriyum, nöbetler</p>
<p><b>Oftalmolojik:</b></p> <p>Bulanık görme, fotofobi, sarı-yeşil kromatopsi (kırmızı, kahverengi, mavi), geçici skotom, geçici körlük, geçici diplopi</p>

## 2.7. Laboratuvar ve EKG Değerlendirme

Digoksin toksisitesi şüphesi bulunan hastada aşağıdaki testler istenmelidir:

- Serum digoksin konsantrasyonu: Akut doz aşımı için alım esnasında ve alımından yaklaşık altı saat sonra; kronik toksisite için, başvuru anında serum digoksin konsantrasyonu
- Serum K konsantrasyonu
- Böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek için kreatinin ve üre
- Seri EKG'ler

Suicid amaçlı alımlarında ek olarak;

- Parmak ucu kan glikozu (bilinç değişikliği varlığında dışlama amaçlı)

- Asetaminofen ve salisilat seviyeleri (sık görülen çoklu ilaç alımını dışlamak için)

Doğurganlık çağındaki kadınlarda gebelik testi bakılmalıdır.

### 2.7.1. Elektrolit Anormallikleri

Kalp ve iskelet kasında sodyum-potasyum-ATPaz'ın inhibisyonu, hücre dışı potasyumun artmasına neden olur. Bu nedenle, hiperkalemi, akut digoksin toksisitesinin önemli bir belirteçidir ve mortaliteyi öngörür. Digital zehirlenmesi durumunda diğer elektrolit anormallikleri de ortaya çıkabilir.

Akut toksisitede, hiperkalemi derecesi mortalite ile korelasyon gösterir. Bu ilk olarak, Fab fragmanları ile tedavinin başlamasından önce yapılan klasik bir çalışmada gösterildi. Araştırmacılar öncelikli olarak kasıtlı olarak digoksin alan ve dozaşımından kaynaklanan akut digoksin zehirlenmesi kabul edilen 91 hasta ile yapılan çalışmada başlangıç K konsantrasyonu 5.5 mEq/L (veya mmol/L)'nin üzerinde olan hastalardan hiçbirinin hayatta kalmadığını kaydederken, K konsantrasyonu 5 mEq/L'nin altında olan hastaların hiçbirinde ölüm olmadığı kaydedilmiştir<sup>34</sup>. Bu korelasyon, bitkisel kardiyak glikozid alımlarında da gösterilmiştir<sup>35,36</sup>.

Kronik toksisite varlığında, hipokalemi daha çok endişe vericidir. Hipokalemi, hipomagnezemi ve hiperkalsemi gibi çeşitli elektrolit anormallikleri, hastada digoksinin toksik etkilerine duyarlılığını artırır<sup>37</sup> (37). Bu hastalarda hipokaleminin en yaygın nedeni kalp yetmezliğini tedavi etmek için kullanılan diüretikler olmakla beraber diğer nedenlerle de (ör. ishal veya kusma) meydana gelebilir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu, kronik digoksin toksisitesinde yaygın olarak görülür ve genellikle digoksin konsantrasyonundaki yükselişin nedenidir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir ve BUN ve kreatinin ölçümlerini ve böbrek perfüzyonunu değerlendirmek için idrar çıkışı takibini içeren bir değerlendirme yapılmalıdır.

## 2.7.2. Serum Digoksin Konsantrasyonu

Digoksinin terapötik penceresi "terapötik" ve "toksik" serum konsantrasyonları arasında önemli bir üstüste binme nedeniyle dar olup, konsantrasyon birçok faktörden etkilenebilir (ör. böbrek fonksiyonlarında bozulma, diğer ilaçlar). Bu nedenle, uygun bir terapötik serum digoksin konsantrasyonunun belirlenmesi zor olabilir<sup>38</sup>.

Kan örnekleri, ideal olarak doğru bir ölçüm elde etmek için intravenöz bir dozdan dört saat sonra veya oral bir dozdan altı saat sonra toplanmalıdır. Büyük dağılım hacmi nedeniyle ilacın dengelenmesi gereken zaman beklenmeksizin veya yuttuktan hemen sonra ölçüm yapılırsa serum digoksin konsantrasyonu yanlışlıkla yüksek gelebilir.

Serum digoksin konsantrasyonu mutlaka toksisite ile ilişkili değildir. Çok sayıda rapor, "toksik" seviyesi olan asemptomatik hastaları tanımlarken, bazıları terapötik aralıktaki serum digoksin konsantrasyonuna rağmen önemli toksisiteye sahip hastaları tanımladı<sup>39,40,41</sup>.

Toksisitenin klinik bulguları ile ilişkili olmayabilmelerine rağmen, bazı durumlarda Fab fragmanları ile antidotal tedavinin dozajlamasını belirlemek için serum digoksin seviyeleri kullanılır<sup>42</sup>.

Digoksin immünoassay digoksin ölçmek için özel olarak tasarlanmış olmasına rağmen, diğer kardiyak glikozitler ile çapraz reaktivite meydana gelir. Sonuç olarak, çeşitli bitki türlerinde bulunan gibi başka bir kardiyak glikozid ile zehirlenen hastalar, başlangıçtaki digoksin konsantrasyonunda artışa neden olabilirler. Bununla birlikte, çapraz reaktivite tamamlanmadığı için yüksek digoksin konsantrasyonu, bu gibi durumlarda sadece maruz kalmayı teyit eder ve sayısal ölçüm ile toksisite derecesi arasında korelasyon yoktur. Bu nedenle, bu durumdada Fab fragmanları ile antidotal tedaviyi hesaplamak için digoksin konsantrasyonu kullanılmamalıdır<sup>43</sup>.

Fab fragmanlarının uygulanmasını takiben, digoksin serum immünoassayları güvenilirmez, çünkü hem bağlanmış hem de bağlanmamış ilaçları ölçerler. Fab tedavisi, serbest digoksin seviyesinin sifıra yaklaştırmasına rağmen, ölçülen digoksin konsantrasyonunda sıklıkla bir yükselme görülür<sup>44,45</sup>.

Gebe kadınlarda, yenidoğanlarda ve akromegali, subaraknoid kanama, karaciğer hastalığı ve endojen digoksin benzeri maddeler nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda artmış digoksin düzeyleri saptanmıştır. Endojen digoksin benzeri maddelerin klinik önemi bilinmemektedir<sup>46</sup>.

### **2.7.3. Elektrokardiyografi**

Ventriküler erken vuru (VEV), digital toksisitesinin neden olduğu en yaygın ritim bozukluğudur<sup>47</sup>. Diğerleri arasında bradikardi, AV bloklu atriyal taşiaritmiler, ventriküler hipertrofi, junctional ritimler, çeşitli derecelerde AV nod blokajı, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon bulunur. Nadiren de olsa, iki yönlü ventriküler taşikardi, digoksin toksisitesi için patognomonik olmamakla birlikte karşılaşılmaktadır; digoksin, bu aritmiye neden olan bilinen birkaç ksenobiyotikten biridir.

Ventriküler aritmilerin, kronik toksisite ve kronik kalp hastalığı olan hastalarda daha yaygın olduğu bildirilmektedir<sup>40</sup>. EKG'de "dijital efekt" denilen bulgular, T dalgası değişiklikleri (yassılaştırma veya ters çevirme), QT aralığı kısaltılması, lateral derivasyonlarda ST depresyonuna sahip ST segmentleri ve U dalgalarının artan amplitüdünden oluşur. Genellikle kronik digoksin kullanımı ile görülür ve toksisite klinik belirtileri ile iyi korelasyon göstermez<sup>33</sup>.

### **2.8. Digoksin Zehirlenmesinde Tanı ve Ayırıcı Tanı**

Dijital (kardiyak glikozit) toksisite teşhisi klinik bir maruziyet hikayesi olan hastalarda klinik özellikler ve/veya elektrokardiyografik bulgular bir arada esas alınarak oluşturulmaktadır. İzole yüksek serum digoksin konsantrasyonları maruz kalmayı teyit edebilir, ancak toksisitenin klinik belirtileri ile tutarlı bir şekilde korelasyon göstermez. Akut doz aşımının ardından hasta birkaç saat boyunca asemptomatik kalabilir ve kardiyak (aritmi), gastrointestinal (anoreksi, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı) ve nörolojik bulguları (konfüzyon, güçsüzlük, deliryum) daha sonra görülebilir. Dijital toksisitesinin kardiyak bulguları, hızla düzenlenen atriyal aritmiler haricinde neredeyse her türlü aritmiyi içerebilir. Hiperkalemi, akut toksisite için önemli bir belirteç ve prognostik göstergedir. Kronik toksisite, teşhis koyulması daha zordur çünkü semptom başlangıcı daha sinsi olma eğilimindedir ve digoksin konsantrasyonları asgari

düzeye çıkabilir. Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve alfa agonistleri (ör. Klonidin) ile zehirlenme, dijital toksisitesine benzer bir şekilde ortaya çıkabilir; bradikardi ve hipotansiyon belirgin özellikler taşır. Yüksek bir serum digoksin konsantrasyonu, dijital zehirlenmesini ayırt eder. Buna ek olarak, ciddi kalsiyum kanal blokerleri toksisitesinde genellikle hiperglisemi görülür. Klonidin zehirlenmesi digoksin zehirlenmesinde görülenlerden daha fazla santral sinir sistemi depresyonu, solunum depresyonu ve miyozise yol açar.

Toksikolojik etyolojiler, dijital zehirlenmesine benzer belirtiler ve bulgularla da ortaya çıkabilir. Bunlar; hasta-sinüs sendromu, hipotermi, hipotiroidizm, miyokard enfarktüsü ve diğer nedenlerden kaynaklanan hiperkalemi içerebilir<sup>48</sup>.

## **2.9. Digoksin Zehirlenmesinde Tedavi**

### **2.9.1. Temel Önlemler ve Aritmiler**

Dijital toksisiteden şüphelenildiğinde, aşağıdaki tedbirler uygulanmalıdır:

- Hava yolu, solunum ve dolaşımı değerlendirme; gerektiğinde dengeleme
- Hastayı sürekli kardiyak ve nabız oksimetre monitörlerine yerleştirme
- IV erişim kurulması
- EKG
- Zihinsel durum değişiklikleri varsa parmak çubuğu glikoz ölçümü

### **2.9.2. Antikor (Fab) Fragmanları ile Antidotall Tedavi**

Dijital zehirlenmenin erken tanınması ve Fab parçalarının derhal uygulanması, ciddi zehirlenmenin başarılı bir şekilde tedavisi için gereklidir<sup>21,49</sup>. Fab fragmanları son derece etkili ve güvenlidir ve kardiyak glikozid zehirlenmesinin yönetimini değiştirmiştir<sup>49,50</sup>.

Fab fragmanlarının dozajı, klinik duruma (ör. ajan ve alınan miktar ve serum digoksin konsantrasyonu) dayanır ve ayrı ayrı ele alınmaktadır. Bilinmeyen miktarda dijitalin akut olarak tüketilmesinin ardından ampirik tedavi

yetişkinler için 10 viyal digoksin Fab fragmanından veya çocuklar için 5 flakondan oluşur ve bir şişe yaklaşık 0.5 mg digoksin sağlar<sup>48</sup>.

Karşılaştırılabilir etkinlik ve güvenlikle alternatif bir terapi bulunmadığından ciddi dijital zehirlenmelerin tümünde Fab fragmanları verilmelidir. Fab parçalarının dijital toksisiteye ve aşağıdakilerden herhangi birine sahip hastalara verilmesi önerilir:

- Hayatı tehdit eden veya hemodinamik olarak kararsız aritmi (ör. ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, asistol, tam kalp bloğu, Mobitz II kalp bloğu, semptomatik bradikardi)
- Hiperkalemi (serum potasyumu > 5 ile 5.5 meq/L [ $> 5$  ile 5.5 mmol/L])
- Hipoperfüzyona bağlı uç organ işlev bozukluğunun kanıtı (ör. böbrek yetmezliği, değişmiş zihinsel durum)

Genellikle serum digoksin konsantrasyonuna veya alınan miktara dayanan Fab fragmanları ile tedaviyi önerilmemektedir; Tedavi, yukarıda tarif edilen klinik bulgulara dayanmaktadır. Bununla birlikte, serum digoksin konsantrasyonu akut alımlarda kararlı durumda 10 ng/mL'den (13 nmol/L) fazla veya kronik alımlarda 4 ng/mL'den (5.1 nmol/L) fazla ise veya bir yetişkin 10 mg'dan fazla yutarsa veya 4 mg'dan daha fazla akut bir şekilde alınırsa Fab fragmanları veren bazı savunucular vardır.

Çapraz reaktivite, digoksin ve diğer kardiyak glikozitler arasında bulunur. Bu nedenle, digoksin spesifik antikolar hem bitkilerden, hem de hayvanlardan alınan kardiyak glikozitleri içeren zehirlenmeyi tedavi etmek için kullanılabilir<sup>35,51,52</sup>. Bununla birlikte, doğal olarak oluşan kardiyak glikozitlerde toksisite derecesi serum digoksin konsantrasyonu ile korelasyon göstermediğinden, Fab parçalarının dozajlaması ampirik olarak yapılmalıdır.

Digoksin spesifik antikor (Fab) fragmanları 1976'da ortaya çıkmıştır<sup>40,53</sup> (40)<sup>(53)</sup>. Fab fragmanlarının yararı için kanıtlar o zamandan beri ortaya çıkan birçok olgu serisinde bulunur<sup>50,54</sup>.

Kalp pili kullanan hastalarda altta yatan kardiyak ritmin saptanması ve erken dijital toksisite bulguları tespit edilmesi zor olabilir. Bu hastalardaki EKG, orta ile şiddetli dijital toksisitesine rağmen ventriküler ektopi veya bradiaritmi

olmadan tempolu bir ritim gösterebilir. Serum potasyum konsantrasyonu 5 ile 5.5 meq/L'nin [ $> 5$  ile  $5.5$  mmol/L] veya klinik semptomların önemli (ör. ensefalopati) veya ilerleyici olduğu durumlarda bu hastaları digoksin spesifik antikör fragmanlarıyla tedavi edilmelidir<sup>48</sup>.

### **2.9.3. Gastrointestinal Dekontaminasyon**

Gastrointestinal dekontaminasyon için aktif kömür (AC) veya kolestiramin kullanımı digital zehirlenmesi olan hastalarda primer tedavi değil, yardımcı tedavi olarak görülmelidir.

Akut digitalis zehirlenmesinden şüphelenilen ve 1-2 saat içinde acil servise başvuran hastalar AC uygulamasından fayda görebilir. Standart doz 1 g/kg'dır (maksimum 50 g). AC uygulanması kararı, hastanın hava yolunu dikkatli ve yeterli bir şekilde koruduğundan emin olduktan sonra yapılmalıdır. AC, kronik digital toksisiteli hastalara fayda sağlama olasılığı düşüktür.

Kardiyak glikozitler, bir derece enterohepatik veya enteroenterik tekrar dolaşıma girerler ve aktif kömürle adsorbe edilirler. Bununla birlikte, sarı zakkum zehirlenmesinde AC veya çoklu doz AC'nin etkinliği ile ilgili karışık klinik veriler vardır: Bir randomize çalışma, AC uygulaması ile mortalitede bir azalma buldu<sup>55</sup>, diğerinde ise bulunmadı<sup>56</sup>.

Fab fragmanları kolaylıkla elde edilemediğinde AC veya çoklu doz AC, sarı zakkum zehirlenmesine sahip hastalarda makul müdahalelerdir, ancak etkinlikleri belirsizdir. Sarı zakkum zehirlenmesinden diğer glikozitlerle zehirlenmelere (ör. digoksin) ilişkin verilerin çıkarılması dikkatle yapılmalıdır. En önemlisi; ne AC ne de çoklu doz AC, Fab fragmanları mevcut olduğunda herhangi bir kardiyak glikozid zehirlenmesi için Fab fragmanı terapisine bir alternatif olarak düşünülmemelidir. Fab fragmanı tedavisi digital zehirlenmesi için temel tedavi olmaya devam etmektedir.

Kolestiramin, enterohepatik yeniden dolaşımı kesebilir ve onun kullanımı, Fab fragmanları bulunmayan akut dijital intoksikasyon ve renal yetmezlikli hastalarda bildirilmiştir. Kullanıldığında doz ağız yoluyla 4 g günde iki kez verilir<sup>57,58</sup>.

#### 2.9.4. Elektrolit Anormallikleri

Hiperkalemi, akut dijital zehirlenmelerinde sık görülür ve toksisite derecesini ve ölüm riskini yansıtır. Bununla birlikte, hiperkaleminin kendisi ölüme neden olmaz ve insülin ve dekstroz, sodyum bikarbonat veya iyon değişim reçineleri gibi potasyum düşürücü ajanlar ile tedavi mortaliteyi düşürmez<sup>34</sup>.

Fab fragmanları ile tedavi başladıktan sonra, rejenere sodyum potasyum-ATPaz potasyumları hücre içine geri döndürdükçe hiperkalemi hızla düzeltilir. Bu nedenle, potasyum düşürücü ajanlar ile agresif tedavi, antidotal tedavinin ardından önemli hipokalemiye neden olabilir.

Dijital zehirlenmesi olan bir hasta hipokalemik ise, hipokalemi dijital toksisitesini arttırdığından potasyum uygulanmalıdır<sup>39</sup>. Potasyum replasmanı ihtiyacı, özellikle Fab fragmanları ile tedavi edilecek hastalar için önemlidir çünkü bu tedavi serum potasyumunda daha da azalmaya yol açar. Birçok hipokalemik hasta aynı zamanda hipomagnezemiktir ve magnezyum da verilmelidir.

Hiperkalemi tedavisinde dijital toksisitesi olan hastalara kalsiyum verilmemesi gerektiği öğretilmiştir. Bu öğretim esasen 1933'e kadar uzanan beş yayınlanmış vakaya dayanmaktadır. Bu beş olgunun sadece üçünde kalsiyum uygulaması ile digoksin toksisitesi arasında geçici bir ilişki vardır<sup>59,60</sup>. Bazı çalışmalar, digoksin verilen hiperkalemik hayvanlarda normalokalemik hayvanlardan daha düşük dozlarla yan etki yarattığını göstermiştir<sup>61,62</sup>. Bununla birlikte fizyolojik, serum kalsiyum konsantrasyonlarını içeren diğer hayvan deneylerinde artmış toksisite görülmemiştir<sup>63</sup>.

Digoksin kaynaklı hiperkalemi tedavisinde yan etkiler olmaksızın kalsiyum alan hastaların birkaç vaka bildirimini bulunmaktadır<sup>64,65</sup>. Buna ek olarak, digoksin toksisitesi olan geniş retrospektif bir hasta serisinde kalsiyumun uygulanmasına bağlı herhangi bir kötü sonuç bulunamamıştır<sup>66</sup>.

Yine de, hiperkalemi ölüm nedeni değildir ve digitalis zehirlenmesinde aşırı hücre içi kalsiyum bulunduğundan, digoksin toksisitesi bilinen hiperkalemik



hastalarda rutin kalsiyum uygulaması önerilmemektedir. Bu durumda hiperkalemi en iyi digoksin spesifik antikor parçacıkları ile tedavi edilir.

### **2.9.5. Böbrek Yetmezliği Varlığında Tedavi**

Diüretiklerden veya gastrointestinal kayıplardan hacim tükenmesi prerenal hastalığa neden olabilir, bu da dijital toksisiteye katkıda bulunur. Bu gibi durumlarda uygun sıvı resüsitasyonu gerekir.

### **2.9.6. Fab Parçasının Dozlanması**

Digoksin spesifik antikor (Fab) fragmanlarının dozu, böbrek yetmezliği olan hastalarda ayarlanmaya ihtiyaç duyulmaz, ancak hem digoksin hem de Fab fragmanlarının eliminasyonu belirgin şekilde uzar<sup>67,68,69</sup>. Ventriküler aritmileri de içeren tekrarlayan digoksin toksisite vakaları, antidotal tedaviden 72-90 saat sonra bildirilmiştir. Böylece, önemli böbrek yetmezliği olan, Fab tedavisi alan herhangi bir hasta, yakından izlenen bir ortamda en az 72 saat monitorize izlenmelidir<sup>44</sup>.

### **2.9.7. Ekstrakorporal Tedavi**

Digoksinin geniş dağıtım hacmi ve molekül ağırlığı nedeniyle ekstrakorporal uzaklaştırma yararlı değildir. Digoksin toksisitesinin idamesinde hemoperfüzyon hem de hemodiyaliz yararlı olduğu gösterilememiştir<sup>70,71,72</sup>. Fab fragmanlarının kombinasyonu ve plazmaferez, birkaç böbrek yetmezliği hastasında belirgin başarı ile kullanılmıştır<sup>73,74</sup>.

## **2.10. Taburculuk**

Dijital toksisite bulgusu olan tüm hastalar sürekli kardiyak monitörizasyon ile hastaneye yatırılmalıdır<sup>75</sup>.

Yatış kriterleri şunları içerir:

- Yeni kalp ritmi bozuklukları
- Şiddetli bradiaritmiler
- Gelişmiş AV bloğu
- QRS aralığının akut uzaması
- Şiddetli elektrolit anormallikleri, özellikle hipokalemi veya hiperkalemi

- Kendine bakamama
- İntihar düşüncesi

Yoğun bakım ünitesi (YBÜ) kabul kriterleri şunlardır:

- Hemodinamik istikrarsızlık
- Refrakter ritim bozukluğu
- Hiperkalemi
- Böbrek yetmezliği

Fab parçalarını alan herhangi bir hasta, yoğun bakım ortamında en az 24 saat gözlem yapmayı gerektirir.

Fab fragmanları ile antidotal tedavi almayan daha az ciddi digitalis toksisite belirtileri olan hastalar, serum potasyum ve digoksin konsantrasyonlarının seri ölçümleri için takibe alınmalıdır. Seri EKG takibe yapılmalıdır. EKG'leri almak için geçen zaman aralığı, hastanın klinik durumuna bağlı olarak değişmekle birlikte, kardiyak monitörde önemli değişiklikler olması halinde yeni bir EKG elde edilmelidir.

Digoksin toksisite şüphesi olan fakat belirgin bulgu göstermeyen veya böbrek hastalığı olmayan hastalar kardiyak monitörizasyona alınır ve yaklaşık altı saat boyunca gözlemlenir. Asemptomatik kalan ve tekrar serum digoksin konsantrasyonu artış göstermeyen hastalar taburcu edilebilirler.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamızda Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına 01.01.2012-31.07.2017 tarihleri arasında başvuran kan digoksin düzeyi ölçümü yapılan ve kan digoksin düzeyi 2.0 ng/ml üzerinde olan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/06/2017 tarihli 2017/196 sayılı kurul kararıyla onay alındı. Çalışma hastane elektronik medikal bilgi sistemi taranarak retrospektif olarak gerçekleştirildi.

Hastaların başvuru tarihleri (gün, ay, yıl), yaş, cinsiyet, akut ya da kronik ilaç alım durumu, eşlik eden hastalıkları, klinik belirti ve bulguları, yapılan tetkik sonuçları (EKG, laboratuvar bulguları; glukoz, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, hemogram, CK-MB, troponin) tedavi bilgileri, ekokardiyografi bulguları, kan digoksin düzeyleri ve sonuç bilgileri çalışma formuna kaydedildi.

Ayrıca hastalar yaşlarına göre 2 gruba ayrılarak gruplar arasında tüm değişkenler karşılaştırıldı.

- Grup 1: 65 yaş altı
- Grup 2: 65 yaş üstü

Kan digoksin seviyesi ECL (ElectroChemiLuminescence) immunoassay yöntemi ile ölçüldü.

#### 3.2. Çalışmaya Alınan Hastalarda Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmamız tedavi amaçlı düzenli digoksin kullanan 18 yaş ve üzeri hastalarda yapıldı. Sürekli digoksin kullanmayan akut alımla başvuran hastalar ve bilgilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

#### 3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli ölçümlere ait normallik kontrolleri Shapiro Wilk testine göre test edilmiştir. Cinsiyete göre yaş ortalamaları arasındaki farklılıklar için Student t testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Sürekli ölçümler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar

için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak minimum, maksimum, ortanca, %25-75 yüzdeler verilmiştir. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkiler için de Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar için Pearson, Likelihood Ratio ve Fisher Exact ki-kare testleri kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak sayı ve yüzde değerleri verilmiştir. İstatistik anlamlılık olarak  $p < 0.05$  alınmıştır.

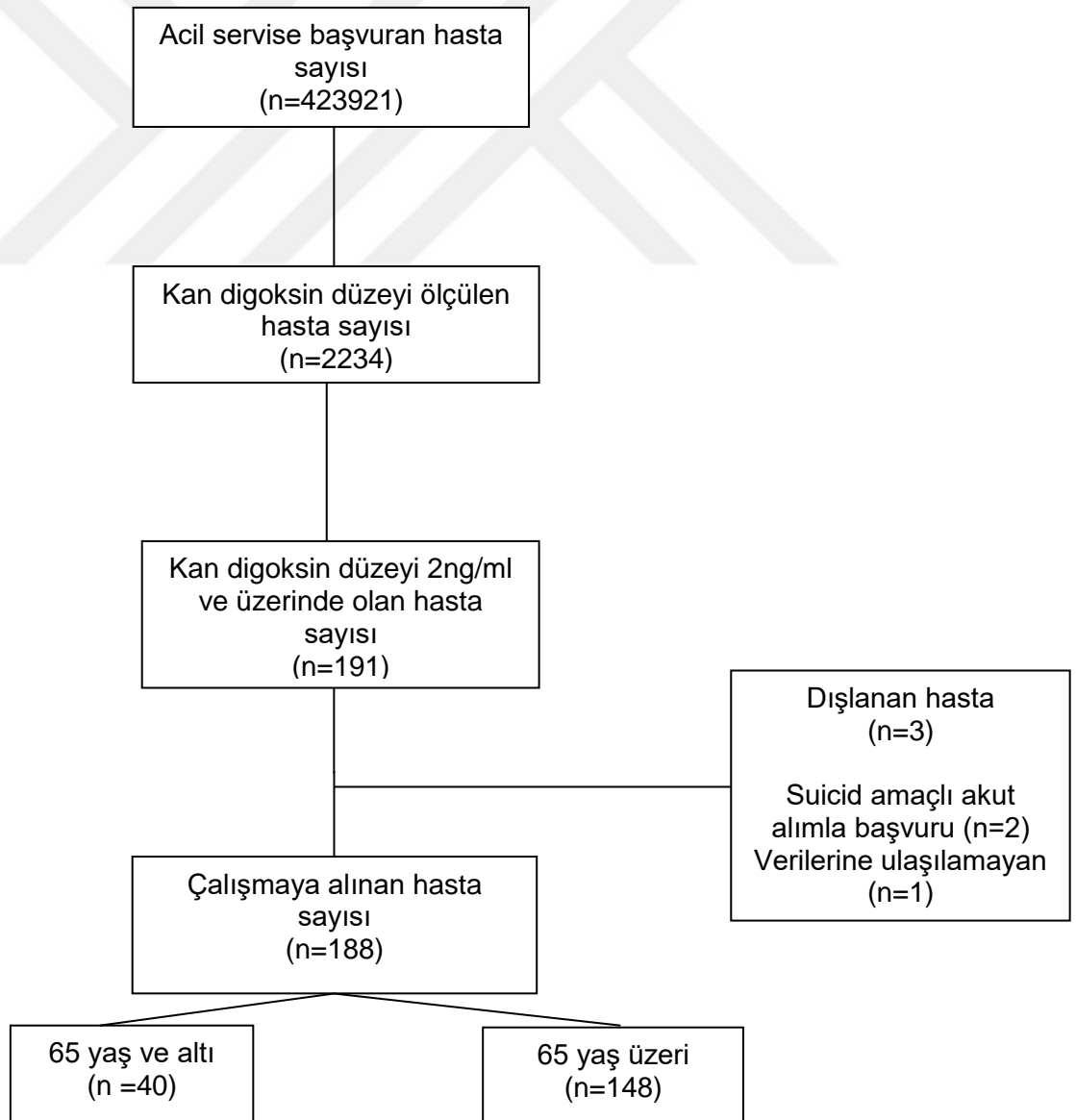


## 4. BULGULAR

### 4.1. Genel Bulgular

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (MEÜTFH) Erişkin AS'sine 01.01.2012-31.07.2017 tarihleri arasında 423921 hasta başvurdu. Bu tarihlerde acil servise başvuran hastalardan 2234 hastada kan digoksin düzeyi ölçüldü. Kan digoksin düzeyi ölçülüp 2 ng/mL ve üzerinde saptanan 191 hasta tespit edildi. İki hasta suicid amaçlı akut alım ile başvurduğu için, bir hasta ise verilerine ulaşılamadığından çalışma dışı bırakıldı ve 188 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar aynı dönemde AS'ye başvuran tüm hastaların %0.045'ini oluşturuyordu. Şekil 1'de özetlenmiştir.

**Şekil 1. Çalışma popülasyonunun akış şeması**



#### 4.2. Yaş ve Cinsiyet Bilgileri

Çalışmaya alınan hastaların 79'ünün erkek (%42), 109'ünün ise kadın (%58) olduğu görüldü ve yaş ortalamaları  $73.5 \pm 12.1$  olarak hesaplanmıştır. Ayrıca, kadınların yaş ortalamaları  $73.8 \pm 12.7$  ve erkeklerin yaş ortalamaları  $73.0 \pm 11.2$  olarak hesaplanmış olup yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ( $p=0.637$ ). Hastalardan en genç olanı 18, en yaşlısı 96 yaşındaydı.

Hastaların %21.3'ünün 65 yaş ve altı, %78.7'sinin 65 yaş ve üstü olduğu görüldü. Ayrıca, 65 yaş altı ve üstü digoksin seviyeleri ve cinsiyet bakımından digoksin seviyeleri arasındaki farklılıklar incelenmiş istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (sırasıyla p değerleri; 0.768; 0.486). Bunlara ait tanımlayıcı istatistikler (minimum, maksimum, medyan, %25-75 yüzdeler) Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4. Digoksin seviyelerinin yaş ve cinsiyetle ilişkisi**

		Min-Max	Medyan [%25-75 yüzdeler]	p
Yaş	65 yaş ve altı	2.09-5.00	2.7 [2.33-3.15]	0.768
	65 yaş üzeri	0-9.31	2.63 [2.27-3.24]	
Cinsiyet	Kadın	0-9.31	2.62 [2.27-3.11]	0.486
	Erkek	0-8.2	2.75 [2.28-3.34]	

#### 4.3. Yandaş Hastalıklar

En sık yandaş hastalık KKY ( $n=144$ ) iken ikinci sırada HT'nin ( $n=134$ ) olduğu görüldü. 65 yaş altı hastalarda kalp kapak hastalığı daha sık yandaş hastalık olarak görülürken, diğer hastalıklar açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 5).

**Tablo 5. Çalışmaya alınan hastaların yandaş hastalıkları**

		65 yaş ve altı		65 yaş üstü		p
		Sayı (n)	Yüzde%	Sayı (n)	Yüzde %	
KY	Var	31	21.5	113	78.5	0.477
	Yok	9	27.3	24	72.7	
HT	Var	29	21.6	105	78.4	0.977
	Yok	9	21.4	33	78.6	
DM	Var	16	29.1	39	70.9	0.103
	Yok	22	18.2	99	81.8	
KBY	Var	6	27.3	16	72.7	0.537
	Yok	33	21.4	121	78.6	
AF	Var	14	21.2	52	78.8	0.195
	Yok	24	30.8	54	69.2	
Kapak hast.	Var	8	50	8	50	<b>0.005</b>
	Yok	32	19.6	131	80.4	
KAH	Var	14	17.3	67	82.7	0.120
	Yok	26	27.1	70	72.9	

#### 4.5. Semptom ve Bulgular

Digoksin seviyesi yüksek tespit edilen hastaların acil servise başvuru nedenleri açısından değerlendirildiğinde en sık semptomun nefes darlığı (n=66) olduğu, digoksin intoksikasyonunda sık görülen bulgu olan bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomların 3. sırada yer aldığı görüldü (Tablo 6).

**Tablo 6. Hastaların başvuru şikayetleri**

		n	%
Şikayet	Nefes darlığı	66	35.1
	Göğüs ağrısı	44	23.4
	Gİ sistem	43	22.9
	Nörolojik	10	5.3
	Senkop	5	2.7
	Diğer	20	10.6

#### **4.6. EKG Bulguları**

Digoksin seviyesi yüksek tespit edilen hastalarda EKG'de atrial fibrilasyon ile düzensiz ritimler en sık karşımıza çıkarken (sırası ile yavaş, normal, hızlı) ikinci sırada sinüs ritmi (sırasıyla normal, bradikardi, taşikardi) görülmüştür.

**Tablo 7. Hastaların EKG bulguları**

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal sinüs ritmi	31	28.7
Yavaş ventrikül yanıtı AF	26	24.1
Hızlı ventrikül yanıtı AF	11	10.2
Normal ventrikül yanıtı AF	25	23.1
Birinci derece AV blok	3	2.8
Dal bloğu (RBBB, LBBB)	21	19.4
VEV	5	4.6
İkinci-üçüncü derece AV blok	3	2.8
Sinüs taşikardi	3	2.8
Sinüs bradikardi	13	12
VF- VT	1	0.9
Pacemaker ritm	5	4.6



#### 4.7. Ekokardiyografik Sınıflama

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından 20 Mayıs 2016'da yayınlanan 'Kronik ve Akut Kalp Yetmezliğinde Tanı ve Tedavi Kılavuzu'da LVEF'na EF>%50 ise korunmuş EF (HFpEF) ve EF<%40 ise düşük EF (HFrfEF) olarak tanımlanırken, EF %40-49 arasında ise orta düzeyde EF (HFmrEF) olarak tanımlanmıştır.

Hastalarımızın %53.3'ünde (n=48) EF %40 altında olup, %30'unda sistolik kalp yetmezliği olmayan hastalar olduğu görülmüştür (Tablo 8).

**Tablo 8. Hastaların ekokardiyografik sınıflamaya göre dağılımı**

		Sayı (n)	Yüzde (%)
EKO	Düşük EF (<%40)	48	53.3
	Orta EF (%40-49)	15	16.7
	Korunmuş EF (>%50)	27	30.0

#### 4.8. Laboratuvar Değerleri

**Tablo 9. Digoksin seviyesi ve yaş ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki**

		Digoksin seviyesi	K+	Na <sup>++</sup>	Üre	Kreatinin	WBC	Glukoz	HGB	CKMB	Troponin
Yaş	r	0.121	-0.052	0.282	-0.091	-0.125	<b>0.019</b>	-0.134	-0.062	-0.109	0.060
	p	0.098	0.484	<b>&lt;0.001</b>	0.229	0.087	0.800	0.071	0.397	0.167	0.451
Digoksin seviyesi	r		0.172	<b>0.034</b>	0.241	0.266	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.010</b>	-0.184	0.217	0.194
	p		<b>0.019</b>	0.642	<b>0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.990	0.896	<b>0.011</b>	<b>0.006</b>	<b>0.013</b>
Potasyum	r			<b>-0.020</b>	0.317	0.258	-0.005	<b>0.008</b>	-0.089	0.195	-0.059
	p			0.791	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.948	0.910	0.226	<b>0.013</b>	0.456
Sodyum	r				-0.126	-0.077	-0.217	-0.328	-0.058	<b>0.002</b>	-0.073
	p				0.096	0.297	<b>0.003</b>	<b>&lt;0.001</b>	0.432	0.981	0.358
Üre	r					0.667	0.182	0.121	<b>-0.038</b>	0.376	0.319
	p					<b>&lt;0.001</b>	<b>0.016</b>	0.118	0.617	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
Kreatinin	r						<b>0.009</b>	0.111	-0.121	0.304	0.273
	p						0.905	0.136	0.099	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>
WBC	r							0.274	0.086	<b>0.049</b>	0.198
	p							<b>&lt;0.001</b>	0.241	0.539	<b>0.012</b>
Glukoz	r								0.082	<b>-0.032</b>	0.077
	p								0.274	0.690	0.342
HGB	r									0.103	0.053
	p									0.195	0.504
CKMB	r										0.494
	p										<b>&lt;0.001</b>

Yaş değişkeni ile sadece sodyum değerleri arasında doğrusal bir ilişkiden bahsedebiliriz ( $r=0.282$ ,  $p<0.001$ ). Yaş arttıkça sodyum değerleri de artmaktadır.

Digoksin seviyesi ile bakıldığında, potasyum, üre, kreatin, CK-MB ve troponin bakımından aynı yönlü doğrusal bir ilişki var iken hemoglobin ile ters yönlü doğrusal bir ilişki gözlenmektedir. Korelasyon katsayıları ve p değerleri yukarıdaki tabloda verilmiştir.

**Tablo 10. Laboratuvar parametrelerinin yaşa göre ortalamalarının karşılaştırılması**

	65 yaş ve altı		65 yaş üzeri		p
	Min-Max	Medyan [%25-75 yüzelikler]	Min-Max	Medyan [%25-75 yüzelikler]	
<b>Potasyum</b>	3.6-7.54	4.68 [4.24-5.91]	2.78-7.59	4.72 [4.31-5.31]	0.404
<b>Sodyum</b>	113.47-146	132.02 [128-136]	117.93-147	135 [132.02-138.1]	<b>0.004</b>
<b>Üre</b>	21.5-212.99	75.13 [44.97-119.53]	4.58-547	71.02 [48.3-114.73]	0.908
<b>Kreatin</b>	0.40-3.20	1.51 [1.13-1.92]	0.5-11	1.23 [0.99-1.68]	0.068
<b>Lökosit</b>	3.56-22.1	9.6 [7.45-11.7]	1.74-66.11	9.46 [7.5-13.2]	0.587
<b>Glukoz</b>	59.16-525	132 [104.4-206]	31-501.4	127.6 [107-170.3]	0.743
<b>Hemoglobin</b>	7.8-15.3	10.9 [9.7-13.6]	3.8-18.2	11.6 [10.4-12.9]	0.477
<b>CK-MB</b>	0.57-44.2	2.6 [1.65-4.34]	0.001-39.2	2.1 [1.25-3.6]	0.069
<b>Troponin</b>	0.006-1.09	0.053 [0.024-0.096]	0.01-39.75	0.059 [0.029-0.11]	0.738

Sodyumun 65 yaş üzeri hastalarda anlamlı yüksek bulunması dışında diğer değerler açısından iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark gözlenmemiştir.

#### 4.8. Uygulanan Tedaviler

Hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde hastaların %45.2'sinde (n= 85) sadece ilacın kesildiği ve takip yapıldığı, %1.6'sında (n=3) digoksin intoksikasyonuna bağlı gelişen aritmiler nedeni ile pacemaker takıldığı, hastaların %18.6'sında (n=35) eşlik eden hastalıklar ve metabolik durumlara yönelik tedavilerin uygulanmış olduğu, hastaların %34.6'sında ise tedavi verilmediği görüldü (Tablo 10).

**Tablo 11. Hastalara uygulanan tedaviler**

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi	İlaç kesilmesi	85	45.2
	Pacemaker takılması	3	1.6
	Medikal tedavi	35	18.6
	Tedavi uygulanmadı	65	34.6

#### 4.9. Klinik Gidiş Sonuçları

Hastaların AS'deki klinik gidişleri incelendiğinde %56.9'unun acil servisten taburcu olduğu, %29.3'ünün servislere yattığı, %12.2'sinin yoğun bakıma yattığı, %0.5'inin acil serviste öldüğü görüldü (Tablo 11).

**Tablo 12. Acil servis sonlanımı**

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Acil servis sonlanımı	Taburcu	107	56.9
	Yoğun bakım yatış	23	12.2
	Servislere yatış	55	29.3
	Ölüm	1	0.5
	Tedaviyi red	2	1.1

#### 4.10. Hastane Sonlanımı

Hastane sonlanımı açısından değerlendirildiğinde hastaların %5.9'unun (n=11) öldüğü, %94.1'inin (n=177) taburcu olduğu görüldü. Taburcu edilen hastalar ile mortalite gözlenen hastalar arasında digoksin düzeyi açısından anlamlı fark olduğu görüldü.

**Tablo 13. Digoksin seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki**

		Min-max	Medyan [%25-75 yüzdeler]	p
Hastane sonlanım	Ölüm	2.02-9.31	4.05 [2.62-4.65]	<b>0.006</b>
	Taburcu	0-8.02	2.62 [2.26-3.08]	

## 5. TARTIŞMA

Digoksin sıklıkla AF ve KY de kullanılan ve zehirlenmelere yolaçabilen bir ajandır<sup>3</sup>. IMPROVEMENT HF çalışmasında digoksinin Avrupa ülkeleri arasında en fazla Türkiye’de kullanıldığı gösterilmiştir<sup>11</sup>. Son yıllarda kalp yetmezliği ve aritmilerin tedavisinde yeni ve daha etkin moleküllerin kullanımıyla beraber digoksin kullanımının azalması, ilaç düzeylerinin birçok merkezde kolaylıkla tespit edilebiliyor olması ve hasta-doktorlar tarafından digoksinin diğer ilaçlarla etkileşimlerinin farkındalığında artış olması nedeniyle digoksin intoksikasyon sıklığında azalma görülmüştür<sup>76</sup>. 1994 ve 2004 yılları arasında Haynes ve arkadaşları digoksin kullanımında azalmaya bağlı olarak digoksin zehirlenmelerinin azaldığını bildirmişlerdir<sup>9</sup>. Aarnoudse ve arkadaşları ise hastaneye başvuran tüm hastaların %0.04’ünün digoksin zehirlenmesi nedeniyle olduğu saptamışlardır<sup>77</sup>. Bizim çalışmamızda digoksin seviyesi ölçülen hastalar aynı dönemde acil servise başvuran tüm hastaların %0.53’ünü oluşturdu. Digoksin seviyesi toksik düzeyde tespit edilen hastalar aynı dönemde AS’e başvuran tüm hastaların %0.045’sini oluşturmaktaydı. Digoksin zehirlenmesi olan hastaların toplam hasta başvurularına oranı diğer çalışmalarla benzerdi.

Digoksin intoksikasyonu AS’e ilaç ilişkili başvurular içinde, özelliklede yaşlı popülasyonda azımsanmayacak düzeydedir. Budnitz ve arkadaşları, 65 yaş üstü hastaların ilaca bağlı nedenlerle hastaneye yatırılması olasılıklarının yedi kat fazla olduğunu belirtmişlerdir<sup>78</sup>. Budnitz ve arkadaşlarının bir diğer çalışmasında 65 yaş ve üstü hastaların acil servise ilaca bağlı etkilerle en sık başvurularının varfarin, insülin ve digoksin ile meydana geldiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca bu ilaçlara bağlı başvuruların diğer ilaçlara kıyasla 35 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir<sup>79</sup>. Miura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yaş artışı ile digoksin toksisitesi sıklığında artış saptandığı rapor edilmiştir<sup>80</sup>. Ewy ve arkadaşlarının çalışmasında aynı dozda digoksin kullanan hastalarda, yaşlılarda gençlere göre kan digoksin konsantrasyonunun daha yüksek ve yarılanma ömrünün daha uzun olduğu gösterilmiştir<sup>81</sup>. Çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları  $73.5 \pm 12.1$  olarak bulundu. Hastaların %21.3’ünün 65 yaş ve altı, %78.7’sinin 65 yaş üstü olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak

çalışmamızda da yaşlılarda digoksin intoksikasyonun daha sık olduğu görüldü. Ancak 65 yaş altı ve üstü hastaların kan digoksin seviyeleri arasında anlamlı farklılık gözlenmedi.

Digoksin intoksikasyonu cinsiyetler arasında farklılıklar gösterebilir. Aarnoudse ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kadınlarda digoksin zehirlenmesinin 1.4 kat daha fazla olduğu saptamışlardır<sup>77</sup>. Rathore ve arkadaşlarının çalışmasında digoksin intoksikasyonu gelişen kadınlarda herhangi bir nedene bağlı ölümlerin daha sık olduğu gösterilmiştir<sup>82</sup>. Çalışmamızda hastaların 79'unun erkek (%42), 109'unun ise kadın (%58) olduğu ve kadınlarda digoksin zehirlenmesi gelişme olasılığının 1.38 kat fazla olduğu görüldü. Ayrıca herhangi bir nedene bağlı ölümlerin %83.3'ünü kadınlar %16.7'sini erkekler oluşturuyordu. Bulgularımız literatürdeki diğer çalışmaları destekler nitelikteydi. Digoksin kullanıcılarında digoksin düzeylerinin yüksek olması durumunda, özellikle kadınların intoksikasyon yönünden daha fazla risk altında olduğu gözönünde bulundurulmalıdır.

Digoksin düşük EF'li kalp yetmezliğinde kontraktiletiyi arttırmak, AF varlığında ise hız kontrolü sağlanması amacıyla kullanılmaktadır<sup>83,84</sup>. Yaşlı hastalarda KBH, KKY gibi hastalıkların insidans ve prevalansının yüksek olması beklenilmektedir<sup>85,86</sup>. Pita-Fernández ve arkadaşlarının, AS'e başvuran yaşlı hastalarda, digoksin zehirlenmelerini inceledikleri çalışmalarında hastaların %81'inde kardiyak valvulopati, %68.3'ünde HT ve %46.3'ünde iskemik kalp hastalığı saptanmışlardır<sup>87</sup>. Limon ve arkadaşlarının çalışmasında ise digoksin zehirlenmesi olan hastaların %66'sında KKY ve %63'ünde AF olduğu bildirilmiştir<sup>8</sup>. Bizim çalışmamızda digoksin zehirlenmesi olan hastaların %76.6'sında KKY, %71.3'ünde HT ve %43'ünde KAH olduğunu belirledik. Digoksinin en sık kullanım endikasyonları KKY ve AF'nin olması nedeniyle KKY için bu beklediğimiz bir sonuçtu. Ancak son kılavuzlarda digoksinin AF'de hız kontrolü için ilk seçenek olarak önerilmemesi bizim çalışmamızda AF sıklığının daha düşük çıkmasına neden olmuş olabilir. Daha sık görülen ek hastalıklar, esansiyel hipertansiyon ve diabetes mellitus olup, bunlar da hastaların ortalama yaşıyla uyumludur. Valvulopati sıklığının saptanamaması çalışmamızın retrospektif olması ve sadece valvuloplasti yapılan hastalar tespit edilmesinden ileri geldiği düşünülmektedir. Hastalarımızda eşlik eden hastalıklar yönünden

65 yaş altı ve üstü olarak değerlendirdiğimizde kalp kapak hastalıkları dışında diğer kronik hastalıklar yönünden fark yoktu.

Digoksin zehirlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastalar geniş bir şikâyet yelpazesine sahip olabilirler. Bu spektrum, hafif gastrointestinal şikayetten ciddi bradikardinin neden olduğu senkopa kadar değişir ve bu şikayetlerin herhangi biri digoksin zehirlenmesi için spesifik değildir. Semptomlar genellikle digoksinin arttırdığı vagal tonustan kaynaklanmaktadır<sup>4</sup>. Lely ve arkadaşlarının digoksin intoksikasyonunun non-kardiyak semptomlarının sıklığını incelediği çalışmasında; hastaların %80'inde iştahsızlık ve bulantı olduğunu, %65'inde karın ağrısı, %95'inde görsel şikayetler, %95 hastada iştahsızlık, %82'sinde yorgunluk ve kas-eklem şikayetleri, %65' inde psikiyatrik şikayetler (ajitasyon sinirlilik, kötü rüya görme, halüsinasyon) olduğu görülmüştür. Limon ve arkadaşları en sık başvuru yakınmalarını sıklık sırasına göre bulantı ve kusma (%19.7), bilinç bulanıklığı (%15.3) karın ağrısı (%8) olarak tespit etmişlerdir<sup>8</sup>. Pita-Fernández ve arkadaşlarının çalışmasında en sık şikayetlerin bulantı ve kusma olduğu bildirilmişti<sup>87</sup>. Bizim çalışmamızda başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde en sık semptom nefes darlığı (%35.1) iken, nefes darlığını sırasıyla göğüs ağrısı (%23.4), bulantı-kusma (%22.9), bilinç bulanıklığı-baş dönmesi (%5.3) izlemekteydi. Ayrıca diğer çalışmalarda daha sık görüldüğü belirtilen psikiyatrik, görsel şikayetlerin ve halsizlik, iştahsızlık, kas-eklem ağrısı gibi şikayetlerin daha seyrek olduğu görüldü. Bu durum; çalışmaya, hastaların ilk ve tek şikayetlerinin dahil edilmesinden kaynaklanmış olabilir.

EKG bulguları dijital zehirlenmesi tanı ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalarda dijital intoksikasyonuna bağlı EKG bulguları farklılıklar göstermektedir. Dijital intoksikasyonunda sinüs bradikardisi, taşikardi, blok ve sinüs arresti, atriyal fibrilasyon ve flutter, AV düğüm bloğu, junctional ritim, taşikardi ve bradikardi, ventriküler aritmiler gibi aritmiler görülebilir. Takayanagi ve arkadaşlarının çalışmasında dijital intoksikasyonunda en sık EKG bulgusu olarak sinüs bradikardisi olarak tespit etmişlerdir<sup>88</sup>. Ma ve arkadaşları en sık EKG bulgusunun VEV olduğunu belirtmişlerdir<sup>33</sup>. Mahdyoon ve arkadaşları ise en sık EKG bulgularının AV blok (%66) ve sinüs bradikardisi (%26) olduğunu bildirmişlerdi<sup>10</sup>. Pita-Fernández ve arkadaşları ise en sık EKG



bulguları AF (%85) olarak saptanmışlardır ve bu hastaların%45'inde kalp hızı 60/dk'nın altındaydı<sup>87</sup>. Bizim çalışmamızda ise hastaların %50.4'ünde AF en sık EKG bulgusu idi. Hastaların %43.5'inde ise sinüs ritmi görüldü. AF görülen hastalarda da görülme sıklıklarına göre sırasıyla yavaş-normal-hızlı AF tespit edildi. Sinüs ritmi tespit edilenlerinde normal sinüs ritmi, sinüs bradikardisi ve sinüs taşikardisi görüldü. Sık görüldüğü belirtilen VEV(%4.6), AV blok(%5.6) ve RBBB-LBBB (%19.4) oranında olduğu tespit edildi.Günümüzde digoksin AF'li hastalarda halen tercih edilen bir antiaritmik olsa da, güvenlik profilinin değerlendirildiği çalışmalar çoğunlukla gözlem süresi kısa olması nedeniyle görülen EKG değişikliğinin hastanın mortalite ve morbiditesine etkilerini değerlendirebilmek adına daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>25</sup>. Mevcut bulgular ışığında, AS'e herhangi bir nedenle başvuran digoksin kullanım öyküsü bulunan hastalarda EKG'de yavaş ventrikül yanıtı AF, RBBB, LBBB, sinüs bradikardisi saptanması hastalarda digoksin zehirlenmesi olasılığını düşündürmelidir.

Digoksin akut toksisitesinde, sodyum-potasyum-ATPaz pompasının aktivasyonu nedeniyle hiperkalemi görülebilir. Buna karşılık, kronik digoksin kullanıcıları sıklıkla eşzamanlı diüretik kullanımından dolayı hipokalemi geliştirirler<sup>34</sup>. Hiperkalemi kronik digoksin zehirlenmesinde eşlik eden böbrek yetmezliği yoksa beklenen bir bulgu değildir<sup>3</sup>. Bismuth ve arkadaşlarının çalışmasında serum potasyum düzeyleri ile plazma digoksin seviyeleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu<sup>34</sup>. Smith ve arkadaşlarının çalışmasında digoksin zehirlenmesi olan hastalarda üre kreatinin değerleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş, potasyum değerleri arasında ise ilişki saptanmamıştı<sup>89</sup>. Bizim çalışmamızda akut alımla başvuran hastalar dahil edilmemiş, hastalar kronik digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilmiş olmasına rağmen hastalarda üre, kreatinin, potasyum, CK-MB ve troponin değerlerinin digoksin seviyesi artııkça doğrusal olarak arttığı gözlemlendi. Ancak 65 yaş altı ve üstü hastalar arasında sodyum dışında diğer parametreler açısından anlamlı istatistiksel fark yoktu. Hastalarda literatürden farklı tespit edilen potasyum yüksekliği hastaların kullandığı ilaçlar ve halihazırda var olan böbrek yetmezliğinden kaynaklanmış olabilir.

Digoksin toksisitesinin tedavisi, mutlaka hastanın belirtileri ve semptomları ve spesifik toksik etkileri dikkate alınarak yapılmalı, tek başına

digoksin seviyelerine göre yapılmamalıdır. Tedavi seçenekleri, kronik toksisitede sadece digoksin tedavisinin kesilmesi ile Fab fragmanları, kardiyak pacing, antiaritmik ilaçlar, magnezyum ve ciddi akut toksisite için hemodiyaliz arasında değişen geniş yelpazeden oluşur<sup>75</sup>. Akut digoksin alımının erken evresinde aktif kömür uygulamasının faydası olabilmektedir<sup>90</sup>. Çalışmamızda kronik zehirlenmeler dahil edildiğinden hastaların hiçbirine mide lavajı yapılmamıştır. Hastaların %45.2'sinde sadece ilaç kesilmesi ve takip yapıldığı %1.6'sında digoksin intoksikasyonuna bağlı gelişen aritmiler nedeni ile pacemaker takıldığı, hastaların %18.6'sinde eşlik eden hastalıklar ve metabolik durumlara yönelik diğer tedavilerin uygulanmış olduğu ve %34.6'sında ise tedavi verilmediği görüldü.

Dijital toksisite bulgusu olan tüm hastalar sürekli kardiyak monitörizasyon ile hastaneye yatırılmalıdır<sup>75</sup>. Dijital toksisite şüphesi olan fakat belirgin bulgu göstermeyen veya böbrek hastalığı olmayan hastalar kardiyak monitörizasyona alınır ve yaklaşık altı saat boyunca gözlemlenir. Asemptomatik kalan ve tekrar serum digoksin konsantrasyonu artış göstermeyen hastalar taburcu edilebilirler. Pita-Fernández ve arkadaşlarının çalışmasında digoksin zehirlenmesi olan hastaların %78.6'sının hastaneye yatırıldığı buna karşın hastaların %85.7'sinin sadece semptomatik tedavi aldığı saptanmıştı. Bu hastalar arasında AS'de ölüm olmadığı bildirilmişti<sup>87</sup>. Ordog ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %24'ünün AS'de değerlendirilip ayaktan tedavi edildiği, diğer hastaların hastaneye yatırıldığı saptanmıştı<sup>91</sup>. DIG çalışmasında tanımlandığı gibi yıllar içinde digoksin zehirlenmesi oranları azalmış ve digoksin zehirlenmesi için hastaneye yatma oranı %2'dir<sup>14</sup>. Çalışmamızda hastaların AS'deki klinik gidişleri incelendiğinde %56.9'unun acil servisten taburcu olduğu, %29.3'ünün diğer servislere yattığı, %12.2'sinin yoğun bakıma yattığı %0.5'nin acil serviste öldüğü görüldü.

Literatürde digoksin zehirlenmesi mortalitesi farklılık göstermektedir, ancak genellikle %20-30 arasında bildirilmektedir<sup>92,93</sup>. 1998'de Marik ve arkadaşları belirgin digoksin zehirlenmesi bulunan 82 hastayı analiz ettiler mortalite oranı %28 idi<sup>94</sup>. On yıl sonra, digoksin zehirlenmesi olan 1286 hastayı araştıran başka bir araştırma Aarnoudse ve arkadaşları tarafından ölüm oranı %7.7 bildirildi<sup>77</sup>. Pita-Fernández ve arkadaşlarının çalışmasında hiç ölüm bildirilmemişti<sup>87</sup>. Pap ve arkadaşları digoksin zehirlenmesi saptadıkları

hastaların %16'sının, Mahdyoon ve arkadaşları ise %41'inin öldüğünü bildirmişti<sup>10,95</sup>. Çalışmamızda hastane sonlanımı açısından değerlendirildiğinde hastaların %5.9'unun öldüğü, %94.1'inin taburcu olduğu görüldü. Farklı ölüm oranlarının bildirilmesi hastaların homojen dağılmaması; digoksin toksisite tanısında standart kriterlerin olmaması ile açıklanabilir. Bununla beraber çalışmamızda digoksin düzeyi ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmamızın tek bir merkezde, az sayıda hasta popülasyonu ile retrospektif kayıtlara dayalı olarak yapılması önemli kısıtlılığdır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, acil serviste kronik digoksin toksisitesi tanısı alan 188 hastanın demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının incelendiği retrospektif bir çalışmadır. Elde ettiğimiz verilere göre;

1. MEÜTFH Acil Servisi'ne 01.01.2012-31.07.2017 tarihleri arasında digoksin zehirlenmesi tanısı alan olgular aynı dönemde AS' e başvuran tüm hastaların %0.045'ini (n=188) oluşturmaktaydı.
2. Hastaların %42'si erkek, %58'i kadındı ve yaş ortalamaları  $73.5 \pm 12.1$  olarak bulundu.
3. Hastaların %21.3'ünün 65 yaş ve altı, %78.7'si 65 yaş üstü idi. Digoksin intoksikasyonunun yaşlılarda daha sık olduğu görüldü.
4. Digoksin zehirlenmesi olan hastalarda KKY (%76.6), HT (%71.3), KAH (%43), AF (%35.1) ve valvüloplasti (%8.5) en sık eşlik eden hastalıklardı.
5. 65 yaş altı hastalarda kalp kapak hastalıkları daha sık saptandı.
6. Semptomlar sıklık sırasına göre; nefes darlığı (%35.1), göğüs ağrısı (%23.4), bulantı-kusma (%22.9), bilinç bulanıklığı ve baş dönmesi (%5.3) idi.
7. Hastaların %57.4'ünde AF ve %43.5'inde sinüs ritmi en sık görülen EKG bulgularıydı.
8. Digoksin seviyesi ile bakıldığında, K, üre, Cr, CK-MB ve troponin bakımından aynı yönlü doğrusal bir ilişki var iken hemoglobin ile ters yönlü doğrusal bir ilişki bulundu.
9. Yaş değişkeni ile sadece sodyum değerleri arasında doğrusal bir ilişki vardı ( $r=0.282$ ,  $p<0.001$ ). Yaş arttıkça sodyum değerlerinin arttığı bulundu.
10. Hastaların büyük çoğunluğunda (%79.8) digoksinin kesildiği yada gözlem dışında herhangi bir tedavi yapılmadığı, %18.6'sında farklı tedavilerin uygulandığı, %1.6'sında pacemaker takıldığı bulundu.
11. Sonlanım açısından %56.9'unun acil servisten taburcu olduğu, %29.3'ünün servislere ve %12.2'sinin yoğun bakıma yattığı, yalnızca bir hastanın öldüğü saptandı.

12. Taburcu edilen hastalar ile mortalite gözlenen hastalar arasında digoksin düzeyi açısından anlamlı fark olduğu belirlendi.

13. Hastane sonlanımı açısından değerlendirildiğinde hastaların %94.1'inin (n=177) taburcu olduğu ve %5.9'unun (n=11) öldüğü saptandı.

Sonuç olarak digoksinin yan etkileri hakkındaki büyük deneyimler ve kalp yetmezliği için yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi yıllar boyunca digoksin kullanımı ve zehirlenme oranlarını sınırladı. Bununla birlikte, çalışmamızda tespit edilen zehirlenme ve ölüm oranı, digoksin zehirlenmesinin klinik öneminin küçümsenmemesi gerektiğini ortaya koymuştur.



## KAYNAKLAR

1. Gheorghiade M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the Management of Cardiovascular Disorders. *Circulation* 2006;113:2556-2564.
2. Eichhorn EJ, Gheorghiade M. Digoxin. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44: 251.
3. Boyle JS, Kirk MA. Digitalis Glycosides. In: Tintinalli JE, Tintinalli's Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide, seventh edition, New York, McGraw Hill, 2010: 1260-64.
4. Kirilmaz B., Saygi S, Gungor H. et al Digoxin intoxication: An old enemy in modern era. *J Geriatr Cardiol.* 2012 ; 9: 237–242.
5. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et. al., Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003 ;19;289:871-8.
6. Palatnick W, Jelic T. Emergency department management of calcium-channel blocker, beta blocker, and digoxin toxicity. *Emerg Med Pract* 2014;16:1-19.
7. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:497.
8. Limon G, Ersoy G, Oray NC, et al. Retrospective evaluation of patients with elevated digoxin levels at an emergency department. *Turk J Emerg Med* 2016;16:17-21.
9. Haynes K, Heitjan D, Kanetsky P, et al. Declining public health burden of digoxin toxicity from 1991 to 2004. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84:90-4.
10. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, et al. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J* 1990 ;120:1189-94.

11. Segal J.B. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. *J Fam Pract* 2003;63:1489-509.
12. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, et. al., Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:955.
13. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et. al., Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329.
14. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure: the Digitalis Investigation Group. *N Engl J Med* 1997;336:525–533. 48.
15. Ahmed A, Waagstein F, Pitt B, et. al., Effectiveness of digoxin in reducing one-year mortality in chronic heart failure in the Digitalis Investigation Group trial. *Am J Cardiol* 2009;103:82-7.
16. See I, Shehab N, Kegler SR, et. al., Emergency department visits and hospitalizations for digoxin toxicity: United States, 2005 to 2010. *Circ Heart Fail* 2014; 7:28-34.
17. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et. al., 2011 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 29th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2012 ; 50:911-1164.
18. Chan AL, Wang MT, Su CY, et. al., Risk of digoxin intoxication caused by clarithromycin-digoxin interactions in heart failure patients: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2009 ; 65:1237-43.
19. Ehle M, Patel C, Giugliano RP. Digoxin: clinical highlights a review of digoxin and its use in contemporary medicine. *Crit Pathw Cardiol* 2011;10(2):93-8.
20. Slatton ML, Irani WN, Hall SA et. al, Does digoxin provide additional hemodynamic and autonomic benefit at higher doses in patients with mild to

moderate heart failure and normal sinus rhythm? J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1206-1213.

**21.** Hauptman PJ, Kelly RA. Digitalis. Circulation 1999;99:1265–70.

**22.** Winter M.E. Basic clinical pharmacokinetics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wikins 2004.

**23.** Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. Am J Cardiol 2012; 109:1818.

**24.** Smith TW, Antman EM, Friedman PL, et. al., Digitalis glycosides: Mechanisms and manifestations of toxicity. Prog Cardiovasc Dis, 26 (1984), pp. 413-458.

**25.** Tamargo J, Delpón E, Caballero R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. Expert Opin Drug Saf 2006;5:453-67.

**26.** Captopril-Digoxin Multicenter Research Group. Comparative effects of therapy with captopril and digoxin in patients with mild to moderate heart failure. JAMA 1988; 259, 539-544.

**27.** Lisalo E, Clinical pharmacokinetics, 1977, Volume 2, Issue 1, 1–16.

**28.** Falch, D. The influence of kidney function, body size and age on plasma concentration and urinary excretion of digoxin. Acta med. Scand 1973:194 251-256.

**29.** Lisalo, E. and Ruikka, Serum Levels and Renal Excretion of Digoxin in the elderly. Acta Medica Scandinavica 1974;196: 59–63.

**30.** Ziff O.J., Kotecha D. Digoxin: The good and the bad Trends in Cardiovascular Medicine, Volume 26, 2016.

**31.** Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, et. al., The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. J Clin Invest 1999; 104:147.



- 32.** Drescher S, Glaeser H, Mürdter T, et. al., P-glycoprotein-mediated intestinal and biliary digoxin transport in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73:223.
- 33.** Ma G, Brady WJ, Pollack M, et. al., Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. *J Emerg Med* 2001; 20:145.
- 34.** Bismuth C, Gaultier M, Conso F, et. al., Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol* 1973; 6:153.
- 35.** Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan, et. al., Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:967.
- 36.** Eddleston M, Ariaratnam CA, Sjöström L, et. al., Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. *Heart* 2000; 83:301.
- 37.** Lip GY, Metcalfe MJ, Dunn FG. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. *Postgrad Med J* 1993; 69:337.
- 38.** Smith TW, Butler VP, and Edgar H. Determination of Therapeutic and Toxic Serum Digoxin Concentrations by Radioimmunoassay. *N Engl J Med* 1969; 281:1212-1216.
- 39.** Bhatia SJ. Digitalis toxicity--turning over a new leaf? *West J Med* 1986; 145:74.
- 40.** Bayer MJ. Recognition and management of digitalis intoxication: implications for emergency medicine. *Am J Emerg Med* 1991; 9:29.
- 41.** Sonnenblick M, Abraham AS, Meshulam Z, et al. Correlation between manifestations of digoxin toxicity and serum digoxin, calcium, potassium, and magnesium concentrations and arterial pH. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983; 286:1089.

- 42.** Sabouraud A, Urtizbera M, Cano N, et. al., Specific anti-digoxin Fab fragments: an available antidote for proscillaridin and scilliroside poisoning? *Hum Exp Toxicol* 1990 ;9:191-3.
- 43.** Graves WS, Brown B, Valdes R. An Endogenous Digoxin-Like Substance in Patients with Renal Impairment *Ann Intern Med* 1983;99:604-608.
- 44.** Ujhelyi MR, Green PJ, Cummings DM, et. al., Determination of free serum digoxin concentrations in digoxin toxic patients after administration of digoxin fab antibodies. *Ther Drug Monit* 1992; 14:147.
- 45.** Flanagan RJ, Jones AL. Fab antibody fragments: some applications in clinical toxicology. *Drug Saf* 2004; 27:1115.
- 46.** Dasgupta A. Endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances: impact on therapeutic drug monitoring of digoxin. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:132.
- 47.** Li-Saw-Hee FL, Lip GY. Digoxin revisited. *QJM* 1998; 91:259.
- 48.** <https://www.uptodate.com/contents/digitalis-cardiac-glycoside>. 1 Aralık 2017.
- 49.** Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992; 69:108.
- 50.** Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, et. al., Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of a multicenter study. *Circulation* 1990;81:1744.
- 51.** Brubacher JR, Ravikumar PR, Bania T, et. al., Treatment of toad venom poisoning with digoxin-specific Fab fragments. *Chest* 1996; 110:1282.
- 52.** Cheung K, Urech R, Taylor L, et. al., Plant cardiac glycosides and digoxin Fab antibody. *J Paediatr Child Health* 1991; 27:312.
- 53.** Smith TW, Haber E, Yeatman L, et. al., Reversal of advanced digoxin intoxication with Fab fragments of digoxin-specific antibodies. *N Engl J Med* 1976; 294:797.

- 54.** Woolf AD, Wenger T, Smith TW, et. al., The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *N Engl J Med* 1992; 326:1739.
- 55.** de Silva HA, Fonseka MM, Pathmeswaran A, et. al., Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1935.
- 56.** Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, et. al., Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:579.
- 57.** Henderson RP, Solomon CP. Use of cholestyramine in the treatment of digoxin intoxication. *Arch Intern Med* 1988; 148:745.
- 58.** Rawashdeh NM, al-Hadidi HF, Irshaid YM, et. al., Gastrointestinal dialysis of digoxin using cholestyramine. *Pharmacol Toxicol* 1993; 72:245.
- 59.** Bower JO, Mengle HA. The additive effect of calcium and digitalis: a warning, with a report of two deaths. *JAMA* 1936; 106:1511.
- 60.** Kne T, Brokaw M, Wax P. Fatality from calcium chloride in a chronic digoxin toxic patient. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 5:505.
- 61.** Gold, H, Edwards, DJ. The effects of aubain on the heart in the presence of hypercalcemia. *Am Heart J* 1927; 3:45.
- 62.** Nola GT, Pope S, Harrison DC. Assessment of the synergistic relationship between serum calcium and digitalis. *Am Heart J* 1970; 79:499.
- 63.** Hack JB, Woody JH, Lewis DE, et. al., The effect of calcium chloride in treating hyperkalemia due to acute digoxin toxicity in a porcine model. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42:337.
- 64.** Fenton F, Smally AJ, Laut J. Hyperkalemia and digoxin toxicity in a patient with kidney failure. *Ann Emerg Med* 1996; 28:440.
- 65.** Van Deusen SK, Birkhahn RH, Gaeta TJ. Treatment of hyperkalemia in a patient with unrecognized digitalis toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41:373.

- 66.** Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med* 2011; 40:41.
- 67.** Renard C, Grene-Lerouge N, Beau N, et al. Pharmacokinetics of digoxin-specific Fab: effects of decreased renal function and age. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44:135.
- 68.** Ujhelyi MR, Robert S, Cummings DM, et. al., Disposition of digoxin immune Fab in patients with kidney failure. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54:388.
- 69.** Ujhelyi MR, Robert S, Cummings DM, et. al., Influence of digoxin immune Fab therapy and renal dysfunction on the disposition of total and free digoxin. *Ann Intern Med* 1993; 119:273.
- 70.** Warren SE, Fanestil DD. Digoxin overdose. Limitations of hemoperfusion-hemodialysis treatment. *JAMA* 1979; 242:2100.
- 71.** Slattery JT, Koup JR. Haemoperfusion in the management of digoxin toxicity: is it warranted? *Clin Pharmacokinet* 1979; 4:395.
- 72.** Mowry JB, Burdmann EA, Anseeuw K, et. al., Extracorporeal treatment for digoxin poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2016; 54:103.
- 73.** Santos-Araújo C, Campos M, Gavina C, et al. Combined use of plasmapheresis and antidigoxin antibodies in a patient with severe digoxin intoxication and acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:257.
- 74.** Rabetoy GM, Price CA, Findlay JW, et. al., Treatment of digoxin intoxication in a renal failure patient with digoxin-specific antibody fragments and plasmapheresis. *Am J Nephrol* 1990; 10:518.
- 75.** Patel V., Rottman JN.,et. al., Digitalis Toxicity Treatment & Management. [emedicine.medscape.com/article/154336-treatment](http://emedicine.medscape.com/article/154336-treatment). 04.03.2018.
- 76.** Gheorghide M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004; 109: 2959–2964.

- 77.** Aarnoudse A.L., Dieleman J.P., Stricker B.H. Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug Safety* 2007;30:431-6.
- 78.** Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, et. al., National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events. *JAMA* 2006;296:1858-1866.
- 79.** Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, et. al., Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755-65.
- 80.** Miura T, Kojima R, Sugiura Y, et. al., Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000;34:427-32.
- 81.** Ewy GA, Groves BM, Ball MF, et al. Digoxin metabolism in obesity. *Circulation* 1971; 44: 810.
- 82.** Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-Based Differences in the Effect of Digoxin for the Treatment of Heart Failure. *N Engl J Med* 2002; 347:1403-1411.
- 83.** January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2014 ;2;130(23):2071-104.
- 84.** Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016 Jul 14;37(27):2129-2200.
- 85.** Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et. al., Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004.

- 86.** Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et. al., Impact of evidence-based heart failure therapy use at hospital discharge on treatment rates during follow-up: a report from the Organized Prog. Am Heart J 2004 ;148:43-51.
- 87.** Pita-Fernández S, Lombardía-Cortiña M, Orozco-Veltran D, et. al., Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department. Arch Gerontol Geriatr 2011;53:e106-10.
- 88.** Takayanagi K, Jalife J. Effects of digitalis intoxication on pacemaker rhythm and synchronization in rabbit sinus node. Am J Physiol 1986; 250:H567.
- 89.** Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. J Clin Invest 1970;49:2377-86.
- 90.** Roberts DM, Buckley NA. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. Cochrane Database Syst Rev 4: 2006 18;(4).
- 91.** Ordog GJ, Benaron S, Bhasin V, et. al., Serum digoxin levels and mortality in 5,100 patients. Ann Emerg Med 1987;16:32-9.
- 92.** Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, et. al., Digoxin Immune Fab therapy in the management of digitalis intoxication: safety and efficacy results of an observational surveillance study. J Am Coll Cardiol 1991;17:590–598.
- 93.** Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, et. al., Assessment of digoxin antibody use in patients with elevated serum digoxin following chronic or acute exposure. Intensive Care Med 2008;34:1448–1453.
- 94.** Marik PE, Fromm L. A case series of hospitalized patients with elevated digoxin levels. Am J Med 1998;105:110–115.
- 95.** Pap C, Zacher G, Kárteszi M. Prognosis in acute digitalis poisoning. Orv Hetil 2005;146:507-13.

## KISALTMALAR DİZİNİ

AAPCC: Association of American Poison Control Center (Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği)

AC: Activated Charcoal (Aktif Kömür)

AF: Atrial fibrilasyon

AS: Acil servis

ATPaz: Adenozintrifosfataz

AV: Atriyoventriküler

DIG: Digitalis Investigation Group (Dijital Araştırma Grubu)

DM: Diyabetes Mellitus

ECL: Electrochemical immunassay

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

Fab: Antigen binding fragment (Antijen Bağlayıcı Fragman )

Gİ: Gastrointestinal

HT: Hipertansiyon

IV: Intravenöz

K: Potasyum

KAH: Koroner arter hastalığı

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

KY: Kalp yetmezliği

LBBB: Sol dal bloğu

MEÜTFH: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Na: Sodyum

RBBB: Sağ dal bloğu

SA: Sinoatriyal

VEV: Ventriküler ekstra vuru

VF: Ventriküler fibrilasyon

VT: Ventriküler taşikardi

WBC: Beyaz kan hücresi

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi



## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Şekiller

### Sayfa No

Şekil 1. (Çalışma popülasyonunun akış şeması)

28



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablolar</b>		<b>Sayfa No</b>
Tablo 1	(Digoksinin etkileri)	12
Tablo 2	(Digoksin zehirlenmesinin EKG bulguları)	13
Tablo 3	(Digoksin toksikasyonunun major belirtileri)	16
Tablo 4	(Digoksin seviyelerinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisi)	29
Tablo 5	(Çalışmaya alınan hastaların yandaş hastalıkları)	30
Tablo 6	(Hastaların başvuru şikayetleri)	31
Tablo 7	(Hastaların EKG bulguları)	31
Tablo 8	(Hastaların ekokardiyografik sınıflamaya göre dağılımı)	32
Tablo 9	(Digoksin seviyeleri ve yaş ile diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki)	33
Tablo 10	(Laboratuvar parametrelerinin yaşa göre ortalamalarının karşılaştırılması)	34
Tablo 11	(Hastalara uygulanan tedaviler)	35
Tablo 12	(Acil servis sonlanımları)	35
Tablo 13	(Digoksin seviyesi ile mortalite arasındaki ilişki)	36

