

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ACİL
SERVİSİNE BAŞVURAN VE SERUM DİGOKSİN
DÜZEYİ YÜKSEK SAPTANAN OLGULARIN
GERİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. GÜLSÜM LİMON

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ ACİL
SERVİSİNE BAŞVURAN VE SERUM DİGOKSİN
DÜZEYİ YÜKSEK SAPTANAN OLGULARIN
GERİYE YÖNELİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. GÜLSÜM LİMON

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Gürkan ERSOY

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

I- Tablo ve şekil dizini	II
II- Kısaltmalar	III
III- Özet	1
IV- Summary	3
V- Giriş ve amaç	5
VI- Genel bilgiler	7
VII- Gereç ve Yöntem	27
VIII- Bulgular	29
X - Tartışma	40
XI - Sonuçlar	45
XII - Kaynaklar	47
XIII- Ek-1. Hasta Değerlendirme formu	53

I. TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ

I. A. Tablo Dizini

- Tablo 1.** Digoksinin etkileri
- Tablo 2.** Dijitallerin neden olduğu kardiyak disritmiler
- Tablo 3.** Erişkin ve çocuklarda dijital zehirlenmesinin kalp dışı bulguları
- Tablo 4.** Akut ve kronik digoksin zehirlenmesi arasındaki farklılıklar
- Tablo 5.** Dijital glikozitlerle zehirlenmelerde semptomu olmayan hastaların tedavisi
- Tablo 6.** Dijital glikozitlerle zehirlenmede semptomatik hastaların tedavisi
- Tablo 7.** Çalışmaya alınan hastaların yandaş hastalıkları
- Tablo 8.** Hastaların başvuru anındaki bilinç düzeyleri
- Tablo 9.** Hastaların başvuru anındaki klinik belirti ve bulguları
- Tablo 10.** Hastaların EKG özellikleri
- Tablo 11.** Digoksin maruziyet durumu ile diğer laboratuvar değerleri arasındaki ilişki
- Tablo 12.** Hastalara uygulanan tedaviler
- Tablo 13.** Hastaların acil servisteki klinik gidişleri
- Tablo 14.** Hastaların digoksin zehirlenmesi dışında aldığı tanılarının sistemlere göre dağılımı
- Tablo 15.** Digoksin zehirlenmesi ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki
- Tablo 16.** Digoksin zehirlenmesi ile maruziyet arasındaki ilişki
- Tablo 17.** Yandaş hastalıklar ile digoksin zehirlenmesi arasındaki ilişki
- Tablo 18.** Digoksin zehirlenmesi olgularında klinik belirti ve bulguların incelenmesi
- Tablo 19.** Digoksin zehirlenmesi olan ve olmayan hastalarda laboratuvar değerleri
- Tablo 20.** Digoksin zehirlenmesi olan ve olmayan hastaların EKG özellikleri
- Tablo 21.** Digoksin zehirlenmesi olan hastalarda tedaviler

I. B. Şekil Dizini

Şekil 1. Çalışma popülasyonu akış şeması

II. KISALTMALAR

AAPCC	(American Association of Poison Control Centers) Amerika Zehir Kontrol Merkezleri Derneği
AF	Atriyal fibrilasyon
AS	Acil servis
ATPaz	Adenozin trifosfataz
AV	Atriyoventriküler
BUN	Kan üre azotu
DEÜH	Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi
DM	Diyabetes mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
Fab	Antijen bağlayıcı fragman
FDA	İlaç ve Gıda İdaresi (Food and Drug Administration)
Gİ	Gastrointestinal
GKS	Glaskow Koma Skalası
HT	Hipertansiyon
İV	İntravenöz
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
NSR	Normal sinüs ritmi
SA	Sinoatriyal
İKYD	İleri kardiyak yaşam desteği
VEV	Ventriküler erken vuru

III. ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Serum Digoksin Düzeyi Yüksek Saptanan Olguların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi

Gülsüm Limon, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

AMAÇ

Çalışmamızın amacı, Ocak 2010 - Temmuz 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi 'ne başvuran, kan digoksin düzeyleri 1.2 ng/mL ve üzerinde ölçülen hastaların, demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını, hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve klinik sonuçlarını ortaya koymaktır

YÖNTEM

Kesitsel ve tanımlayıcı nitelikteki araştırmamızda, Ocak 2010 - Temmuz 2011 tarihleri arasında acil serviste digoksin düzeyi 1.2 ng/mL ve üzerinde olan olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri incelendi. Tüm veriler çalışma için hazırlanmış standart bilgi formlarına, daha sonra bir veri tabanı programına kaydedildi. Olguların klinik belirti ve bulguları digoksin zehirlenmesi açısından değerlendirildi. İstatistiksel analizde ki-kare ve t testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda verilerine ulaşılabilen 137 hasta çalışmaya alındı. Hastaların %68.6'sının (n=94) kadın olduğu görüldü ve yaş ortalamaları 76.1±12.2 idi. Digoksin zehirlenmesi ile cinsiyet arasında anlamlı fark yoktu. Digoksin zehirlenmesi olgularının yaş ortalaması, olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.03). Hastalarda en sık yandaş hastalık konjestif kalp yetmezliği (n=91) ve atriyal fibrilasyondur (n=74). Yavaş ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon, sinüs bradikardisi ve ventriküler erken vuru digoksin zehirlenmesi olan hastalarda anlamlı olarak fazla bulundu (p<0.05). Digoksin zehirlenmesi olan hastaların en sık kardiyak bulantı, kusma ve karın ağrısı ile acil servise başvurduğu belirlendi. Bu hastaların servislere ya da yoğun bakımlara yatış ve ölümleri anlamlı oranda yüksekti (p<0.001).

SONUÇ

Acil servisimize Ocak 2010 – Temmuz 2011 tarihleri arasında başvuran serum digoksin düzeyi 1.2 ng/mL ve üzerinde saptanan hastalardan yaşlı, bayan ve konjestif kalp yetmezliği

ve atriyal fibrilasyonu olanlarda digoksin zehirlenmesinin daha sık görüldüğünü tespit ettik. Digoksin kullanan ve bu kriterleri taşıyan hastalar özellikle acil servise bulantı, kusma gibi şikayetlerle başvurduğunda ve yeni elektrokardiyografi bulgusu da varsa digoksin zehirlenmesi düşünülmeli ve acil serviste digoksin düzeyi değerlendirilmelidir.

ANAHTAR KELİMELER

Digoksin, Zehirlenme, Acil servis

IV. SUMMARY

Evaluation of patients presented to Dokuz Eylul University Hospital Emergency Department with elevated digoxin levels retrospectively

Gülsüm Limon, University of Dokuz Eylul, School of Medicine, Department of Emergency Medicine, Izmir, Turkey.

OBJECTIVES

To investigate the demographic and clinical characteristics, laboratory measurements and treatments of patients who presented to University of Dokuz Eylul, School of Medicine, Department of Emergency Medicine and whose serum digoxin levels were 1.2 ng/mL or above.

METHODS

The demographic and clinical characteristics of patients with serum digoxin levels 1.2 ng/mL or above in the emergency department between January 2010 and July 2011 were investigated in this cross-sectional descriptive study. Data were first recorded to standart data forms prepared for the study and then to a data base program. Signs and symptoms of cases were evaluated in terms of digoxin intoxication. Chi-square and t-tests were used for the statistical analysis.

RESULTS

One hundred and thirty seven patients were included in the study. 68.6% of patients (n=94) were women with mean age 76.1 ± 12.2 . There was no statistical difference between gender and digoxin intoxication. The mean age of toxic patients was significantly higher than nontoxic patients ($p=0.03$). The most common comorbidities were congestive heart failure (n=91) and atrial fibrillation (n=74). Atrial fibrillation with slow ventricular response, sinus bradycardia and premature ventricular contractions were significantly higher in the toxic group ($p<0.05$). The most common signs and symptoms were nausea, vomiting and abdominal pain respectively. The hospitalizations and mortality of this group was significantly higher ($p<0,001$).

DISCUSSION

We found that digoxin intoxication was more common in advanced age, in females and in patients with congestive heart failure or atrial fibrillation between patients who presented to

our emergency department between January 2010 and July 2011 and whose serum digoxin levels were 1.2 ng/mL or above. Digoxin intoxication must be suspected in patients presenting to the emergency department especially with complaints such as nausea and vomiting and if there are new electrocardiographic changes; and serum digoxin levels must be sent.

KEY WORDS

Digoxin, Intoxication, Emergency department

V. GİRİS ve AMAC

Kardiyak glikozitler, kardiyovasküler tıpta kullanılan en eski bileşiklerdendir. Digoksinin hemodinamik, nörohümorale ve elektrofizyolojik parametreler üzerindeki faydalı etkileri 200 yılı aşkın klinik deneyim ve araştırmalarla bilinmektedir.¹ Digoksin günümüzde supraventriküler taşiaritmiler ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) tedavisinde kullanılmaktadır.²

Ancak kardiyak glikozitlerle olan 200 yılı aşkın bu deneyime rağmen halen zehirlenme meydana gelmektedir. Böbrek yetmezliği, elektrolit anormallikleri, birlikte ek ilaç kullanımı ve ileri yaş gibi bazı durumlar zehirlenme riskini artırmaktadır.

Kardiyak glikozitlerle zehirlenmenin tanısı güçtür, tanı koyduran ya da tanıyı dışlatan herhangi bir parametre bulunmamaktadır. Tanısında öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve kan digoksin düzeyinden faydalanılmaktadır. Kabul edilen terapötik kan digoksin düzeyi 0.5-2.0 ng/mL'dir.² Ancak kronik zehirlenmede kan digoksin düzeyi normal sınırlarda olabilir. Akut alımlarda ise ilaç alındıktan 6-8 saat sonra ölçümün yapılması gerekir, bu süreden önce yapılan ölçümler yalancı olarak yüksek çıkabilmektedir.³

Zehirlenme kronik kullanımın bir sonucu ya da akut zehirlenme şeklinde olabilir.⁴ Akut ve kronik zehirlenmede klinik bulgular farklılık gösterebilmektedir. Akut zehirlenmede semptomlar gelişmeden önce semptomsuz süren bir dönem olabilir. Gastrointestinal (Gİ) semptomlar sıklıkla zehirlenmenin en erken bulgularıdır. Artmış vagal tonusa bağlı atriyoventriküler (AV) bloklu supraventriküler disritmiler ya da bradiaritmiler gibi kardiyak disritmiler görülebilmekle beraber hayatı tehdit eden ventriküler disritmiler akut masif alımın herhangi bir evresinde ortaya çıkabilmektedir.

Kronik zehirlenmede semptom ve bulgular sıklıkla özgül değildir.² En sık eşlik eden semptomlar sıklıkla Gİ, nörolojik ya da oftalmolojik bozuklukların yol açtığı halsizlik, iştahsızlık, bulantı ya da görme bozukluğu gibi semptomlardır.⁴ Kronik zehirlenmede kan digoksin düzeyi de normal olabileceğinden tanısı oldukça zordur.

Son yıllarda digoksin zehirlenmesi sıklığının azaldığı belirtilmekle beraber halen önemli bir klinik sorundur.⁵ Kan düzeyi ölçülebilmesine karşın laboratuvarında ölçülen düzey zehirlenmenin kesin bir bulgusu değildir. Keza klinik bulgular kan digoksin düzeyi ile korele değildir, terapötik düzeylerde bile ciddi kardiyak toksisite görülebilmektedir. Terapötik düzeyi 0.5-2.0 ng/mL olarak belirtilmekle birlikte bu düzeylerde dahi zehirlenme olgularının olabileceğini tanımlayan ya da daha düşük düzeylerinin de mortaliteyle ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Miura ve arkadaşlarının⁶ çalışmasında 1.4 ng/mL'nin

üzerinde zehirlenme olgularının görüldüğü bildirilmiş, yine Rathore ve arkadaşları⁷ 1.2 ng/mL'nin üzerindeki değerlerinin artmış mortaliteyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Ülkemizde kardiyak glikozitlerle zehirlenmelerin görülme sıklığı ve ciddiyetine ilişkin yeterli epidemiyolojik araştırma bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı Ocak 2010–Temmuz 2011 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) erişkin acil servisine başvuran ve kan digoksin düzeyi 1.2 ng/mL ve üzeri ölçülen hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını, acil serviste uygulanan tedavi girişimlerini ve klinik sonuçlarını ortaya koymaktır. Çalışmamızın, ciddi zehirlenme bulguları ve ölümlerle sonuçlanarak halk sağlığını tehdit eden kardiyak glikozit zehirlenmeleri hakkında bilgilendirici ve yol gösterici bir kaynak olacağı inancındayız.

VI. GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Kardiyak glikozitler dünyanın bilinen en eski bileşiklerindedir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde kardiyak glikozit içeren bitki özleri yerliler tarafından ok ve işkence zehri olarak kullanılmışlardır. Yine eski Mısırlılar'ın 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.

Digitalis purpurea'nın kalp üzerine olan etkileri ise ilk olarak İngiliz hekim William Withering tarafından "An Account of the Foxglove and Some of Its Medical Uses. With Practical Remarks on Dropsy and Other Diseases" isimli meşhur kitabında 1785'te tanımlanmıştır.

1885'te Thomas Richard Fraser tarafından ilk defa kardiyookaktif bir glikozit olan strofantinik asit izole edilmiştir. 1906'da ise Albert Fraenkel'in strofantinik asidin enjekte edilebilen formunu üretmeyi başarması ile glikozitler kardiyovasküler tıpta önemli rol oynamaya başlamışlardır.⁸

Yirminci yüzyılın başlarında atriyal fibrilasyon (AF), daha sonra da konjestif kalp yetmezliği (KKY) tedavisindeki önemi vurgulanmıştır.⁹

Kardiyak glikozitlerden biri olan digoksin kalp yetmezliği tedavisinde Amerika'daki İlaç ve Gıda İdaresi (FDA) tarafından 1998'de PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular), RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the Angiotensin Converting Enzyme) ve DIG (Digitalis Investigation Group) klinik çalışmaları temel alınarak kabul edilmiştir.^{10,11,12} Ayrıca AF'si olan hastalarda ventriküler yanıt kontrolünde de onay almıştır. Amerika Kardiyoloji Derneği/ Amerika Kalp Heyeti (ACC/AHA) rehberleri azalmış sistolik fonksiyonu olan semptomatik kronik kalp yetmezliği hastalarında (sınıf IIa), sistolik fonksiyonu korunmuş semptomatik kronik kalp yetmezliği hastalarında (sınıf IIb) ve/veya hızlı ventrikül yanıtı AF'de hız kontrolünde (sınıf IIa) digoksini önermektedir.¹³ Amerika Kalp Yetmezliği Cemiyeti de benzer önerilerde bulunmuştur.¹⁴

Digoksin hafif ve orta kalp yetmezliğinin tedavisinde onaylanmış pozitif inotropik etkileri olan tek oral ajandır. Amerika Kalp Yetmezliği Cemiyeti rehberleri sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40'ın altında olan hastaların tedavisinde digoksini anjiyotensin

dönüştürücü enzim inhibitörleri ve beta blokerler gibi mortaliteye faydası kanıtlanmış tedavilere ek tedavi olarak önermektedir.¹⁵

Dijitallerin Farmakokinetik Özellikleri

Digoksin GI sistemden hızla emilir ve emildikten sonra 6-8 saatlik bir süreçte yavaşça dokulara dağılır. 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 başlıca 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 çözümlerin başlangıçta antijen bağlayıcı fragman (Fab) vermeye göre daha çok zaman ve para kaybına yol açmasına neden olur.¹⁵

Digoksinin, her birinin biyoyararlanımı birbirinden farklılık gösteren çeşitli formülasyonları mevcuttur (tablet %70, kapsül %90, intravenöz (İV) %100). Etki başlangıç süresi İV uygulandığında 15-30 dakikadır, ağızdan alındığında ise 30 dakika ile 2 saat arasında değişir. İV ve oral digoksinin pik etki süresi sırasıyla 1-4 saat ve 2-6 saattir. Digoksinin metabolizması sitokrom-P450 sistemine bağımlı değildir. Normal renal fonksiyonlu hastalarda kararlı durum konsantrasyonuna tedavi başladıktan sonra 5-7 gün içinde ulaşırken bozulmuş böbrek fonksiyonu durumunda bu süre 15-20 günü bulabilmektedir.¹⁵

Dijitallerin Farmakodinamik Özellikleri

Digoksin ve diğer kardiyak glikozitlerin farmakolojik etkileri membrana bağlı sodyum-potasyum adenozin trifosfat (ATPaz)'ın alt ünitelerine bağlanması ve bu enzimi inhibe etmesi yoluyla olur.² Terapötik dozlarda dijitalerin iki etkisi vardır:

1. Kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak debiyi artırmak için myokardın kasılma gücünü artırır;

2. AF’de ventriküler hızı yavaşlatmak için AV iletiyi azaltır⁴. Sodyum-potasyum ATPaz pompasının inhibisyonu hücre içi sodyum konsantrasyonunda artışa ve bu da sodyum-kalsiyum değiş tokuşunda artışa neden olur. Neticede proteinlerin kasılması için gerekli hücre kalsiyum konsantrasyonunda artış olur ve bu durum artmış inotropi ile sonuçlanır. Sodyum-potasyum ATPaz pompasının inhibisyonu ayrıca elektriksel olarak uyarılabilen hücrelerde istirahat transmembran potansiyelini ve aksiyon potansiyelini de etkiler². Digoksinin etkileri Tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1. Digoksinin Etkileri¹

Hemodinamik etkiler	Artmış kardiyak output Azalmış pulmoner kapiller köşe basıncı Artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Nörohümorale etkiler	Vagomimetik aktivite Baroreseptör duyarlılığında artış Serum norepinefrin konsantrasyonunda azalma Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonunda azalma Direkt sempatoinhibitör etki Yüksek dozlarda artmış sempatik sinir sistemi çıkışı Azalmış sitokin konsantrasyonları
Elektrofizyolojik etkiler	Sinoatriyal (SA) nod: Sinüs hızında yavaşlama Atriyum: Etkisi yok ya da azalmış refrakter periyod AV nod: İletimde yavaşlama Ventrikül ve Purkinje lifleri: Pratikte düşük terapötik dozlarda elektrofizyolojik etkisi yok

Diğer kardiyovasküler ilaçların aksine dijitaler herhangi bir disritmi veya iletim bloğuna yol açabilirler ve bradikardiler de taşikardiler kadar sıktır⁴. Dijitalerin neden olduğu kardiyak disritmiler tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Dijitallerin neden olduğu kardiyak disritmiler

Özgöl olmayan	Prematür ventriküler kasılmalar; özellikle bigemine veya multiform Birinci, ikinci ve üçüncü derece AV blok Sinüs bradikardisi Sinüs taşikardisi Sinoatriyal blok ya da arrest Yavaş ventrikül yanıtı AF Atriyal taşikardi Kavşak (kaçış) ritmi AV dissosiasyon Ventriküler bigemini ve trigemini Ventriküler taşikardi Torsades de pointes Ventriküler fibrilasyon
Daha özgöl ama patognomonik değil	Yavaş, düzenli ventriküler yanıtı AF (AV dissosiasyon) Paroksizmal olmayan kavşak taşikardisi (hız 70-130 atım/dk) Bloklu atriyal taşikardi (atriyal hız sıklıkla 150-200 atım/dk) İkiyönlü ventriküler taşikardi

Dijitallerin SA ve AV nod liflerine doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Terapötik düzeylerde dijitaller dolaylı yoldan vagal aktiviteyi artırır ve sempatik aktiviteyi azaltırlar. Toksik düzeylerde ise doğrudan SA nodda uyarı iletimini durdururlar, AV nod üzerinden iletiyi baskırlar ve SA nod ile AV nodların katekolaminlere duyarlılığını artırırlar. Ayrıca Purkinje lifleri üzerine dijitallerin üç primer etkisi bulunmaktadır:

1. İstirahat potansiyelini azaltarak faz 0 depolarizasyonu ve iletim hızını azaltırlar;
2. Elektriksel uyarıya kas liflerinin duyarlılığını artıran aksiyon potansiyeli süresini kısaltırlar;
3. Faz 4 repolarizasyonun hızını artırarak otomatisiteyi artırırlar. Aşırı toksik düzeylerde bu etkiler mekanik ve elektriksel uyarıya tehlikeli bir duyarlılık artışı ile sonuçlanır. Pacemaker kataterleri ve kardiyoversiyon asistoli, ventriküler taşikardiler ve ventriküler fibrilasyonla sonuçlanabilir.⁴

Digoksin Zehirlenmesinde Etkili Faktörler

Klinikte digoksin toksisitesi; digoksin ile çeşitli elektrolit ve renal anormalliklerin etkileşiminden etkilenmektedir. Normal digoksin düzeyi (0.5-2 ng/mL) olan ancak böbrek yetmezliği ya da ciddi hipokalemi olan bir hastada, yüksek digoksin düzeyi olan ancak böbrek ya da elektrolit bozukluğu olmayan hastaya göre daha ciddi kardiyotoksikite görülebilmektedir. Digoksin zehirlenmesini en sık tetikleyen neden sıklıkla kalp yetmezliği hastalarında diüretik tedavi ve sekonder hiperaldosteronizmin bir sonucu olarak ortaya çıkan potasyum depolarında azalmadır.

Böbrek fonksiyonlarında bozukluk, dehidratasyon, elektrolit bozuklukları ve ilaç etkileşimleri sıklıkla kronik toksisiteyi tetiklemektedir. Akut aşırı alım ya da kardiyak glikozit içeren bitkilere kazara maruziyet akut toksisiteye neden olabilmektedir.

Artmış biyoyararlanıma bağlı olarak da toksisite oluşabilmektedir. Barsak florasını baskılayan antibiyotikler digoksinin emilimini artırabilmektedir

Dijital toksisitesinin diğer nedenleri:

- İleri yaş
- Myokardiyal infarktüs ya da iskemi
- Hipotiroidi
- Hiperkalsemi
- Böbrek yetmezliği¹⁶
- Hipertiroidi
- Hipoksemi
- Alkaloz
- Asidoz
- Myokardiyal hastalık

Myokardiyal iskemi durumunda sodium-potasyum ATPaz pompası baskılanır ve myokardiyal otomatistide değişiklik olur. Bu durumda digoksin toksisitesinin gelişmesi daha kolaydır.

Hipotiroidili hastalar azalmış böbrek atılımı ve daha düşük dağılım hacmi nedeniyle digoksin toksisitesine yatkındırlar.

Elektrolitler:

Hipomagnezemi, hiperkalsemi, hipernatremi ve hipokalemi toksisiteyi tetikleyebilmektedir. Hipokalemi sıklıkla kronik toksisitede veya diüretik kullanan hastalarda görülmektedir; hipokalemi durumunda sodyum-potasyum ATPaz pompasının hızı azalmakta ve dijitalere bağlı pompa inhibisyonu alevlenmektedir.

Hiperkalemi de toksisiteyi kötüleştirebilmektedir. Hiperkalemi; özellikle akut alımda; digoksin toksisitesi tarafından sıklıkla tetiklenen bir elektrolit anormalliğidir. Hiperkalemi ayrıca digoksin toksisitesini tetikleyen akut böbrek yetmezliği ile de ilişkili olabilmektedir. Kronik digoksin toksisitesi sıklıkla hiperkalemiye neden olmaz.

İlaçlar:

Bazı ilaçlar digoksinin plazma düzeylerini doğrudan artırırken bazı ilaçlar da renal atılımını değiştirir ya da elektrolit anormalliklerini indükler.¹⁷ Digoksin toksisitesine yol açtığı bildirilen ilaçlar aşağıda belirtilmiştir;

- Amiloride; digoksinin inotropik etkisini azaltabilmektedir.
- Amiodaron; digoksinin böbrekle ve böbrek dışı atılımını azaltır ve kalp hızına ek etkileri olabilmektedir.
- Benzodiyazepinler (alprazolam, diazepam); izole digoksin toksisitesi ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.
- Beta blokerler (propranolol, metoprolol, atenolol); kalp hızına ek etkileri olabilmektedir; karvedilol ise ek olarak digoksinin kan düzeyini artırabilmektedir.
- Kalsiyum kanal blokerleri; Diltiazem and verapamil serum digoksin düzeylerini artırır; ancak tüm kalsiyum kanal blokerleri aynı etkiyi göstermez.
- Siklosporin; olasılıkla azalmış renal atılıma bağlı olarak digoksin düzeylerini artırabilir.
- Eritromisin, klaritromisin¹⁸, ve tetrasiklinler; digoksin düzeylerini artırabilirler.
- Propafenon; digoksin düzeyini arttırır ama etkileri değişikdir.

- Kinidin; digoksin düzeyini etkileyebilir ama klinik etkisi değişkendir
- Propiltiourasil; tiroid hormon düzeylerini azaltarak digoksin düzeyini artırabilir.
- İndometazin
- Spironolakton; digoksin düzeylerini doğrudan arttırabilir ve renal atılda değişikliğe neden olabilir.
- Hidroklorotiyazid; Furosemid ve diğer loop diüretikleri
- Triamteren
- Amfoterisin B
- Süksinilkolin; artmış disritmi riski bildirilmiştir.^{2,16,19,20,21}

Digoksinin hem yükleme hem de idame dozları hastanın kilosu, yaşı, böbrek fonksiyonu ve kullandığı ilaçlar gibi birtakım hastaya özel faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Hastadan hastaya değişen bu durumlar, uygun digoksin dozunun belirlenmesinde göz önünde bulundurulmalıdır. Digoksinin doku dağılım hacmi yüksektir bu nedenle vücut ağırlığı digoksinin uygun dozunu belirlemede anahtar bir role sahiptir. Düşük vücut ağırlıklı hastalarda ilacın dağılacağı daha az doku olduğundan daha yüksek vücut ağırlıklı hastalarla kıyaslandığında serum digoksin konsantrasyonu artabilmektedir¹. Bu nedenle düşük vücut ağırlıklı hastalarda sıklıkla daha düşük dozlarda digoksin gerekmektedir. Renal atılım, digoksinin vücuttan uzaklaştırılmasının %50 ile 70'inden sorumludur. Azalmış renal fonksiyonu olan hastalarda eğer ilaç dozu uygun şekilde ayarlanmazsa ilaç vücutta birikmeye başlar ve digoksin toksisitesi riski artar.¹ Bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda daha düşük yükleme ve idame dozları kullanılmalıdır. İlerleyen yaşla birlikte sıklıkla kas kitlesinde azalma ve bunun sonucu olarak daha düşük vücut kilosu olur. Ayrıca yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonları olabilmekte ve digoksinin vücuttan atılma hızında azalma olabilmektedir. Böyle durumlarda digoksin daha dikkatli kullanılmalı ve hastalar daha sık takibe çağrılarak digoksin dozu düzenlenmelidir.^{1,15} Yaşlılarda daha düşük digoksin yükleme ve idame dozları tercih edilmelidir. Koroner iskemisi olan hastalarda digoksin daha düşük dozda başlanmalıdır çünkü myokardiyal iskemi digoksine olan doku duyarlılığında artışa yol açabilmektedir.¹⁵

Digoksin Zehirlenmesinde Epidemiyoloji

Hastaneye yatışların yaklaşık %0,4'ü digoksin zehirlenmesine bağlıdır. Ayaktan hastaların yaklaşık %1,1'inde ve bakım evlerinde yaşayanların %10-18'inde bu toksisite gelişmektedir. 1990'da yayımlanan geniş bir çalışmaya göre digoksinle tedavi edilen kalp yetmezliği hastalarının %0,8'inde digoksin toksisitesi meydana gelmiştir.¹⁷ Amerika'da 1994 ile 2004 yılları arasında digoksin kullanımında azalmaya bağlı olarak toksisite insidansında da azalma saptanmıştır.⁵

Digoksin toksisitesi insidansı kalp yetmezliği ve aritmilerin tedavisinde digoksin kullanımının azalması, ilaç düzeylerinin hızlı tespiti, digoksinin diğer ilaçlarla olan etkileşimlerinin bilincinde artış gibi bir takım faktörlere bağlı olarak azalmıştır.¹⁹ 2006'da Amerika Zehir Kontrol Merkezleri Derneği (AAPCC) 2610 toksik dijital maruziyeti bildirmişken 2009'da ise 2550 vaka bildirilmiştir.²²

Digoksin Zehirlenmesinde Semptom Ve bulgular

Hem farmasötik formülasyonları hem de doğada bulunan kardiyak glikozit kaynakları zehirlenmeye neden olabilmektedir.²³ Digoksinin dar bir terapötik indeksi vardır ve farmakolojik aktivitesinin artması sonucu toksisite kolaylıkla oluşabilmektedir.² Kronik dijital zehirlenmesinin kendine has semptom ve bulguları yoktur. En sık görülen semptomlar bulantı, iştahsızlık, halsizlik ve görsel bozukluklar olmakla birlikte çeşitli Gİ, nörolojik ve oftalmolojik bozukluklar görülebilmektedir (Tablo 3). Bildirilen psikiyatrik semptomlar arasında konfüzyon, dezoryantasyon, deliryum ve halüsinasyonlar bulunmaktadır. Bu nedenle bilinç bulanıklığı ile başvuran, yaşlı ve digoksin kullanan hastalarda digoksin zehirlenmesi akılda tutulmalıdır. Ayrıca toksisite durumunda nesnelere çevresinde sarı-yeşil halolar görülmesi de rapor edilmiştir.²⁴ Sarı-yeşil halo görme en sık olanıdır ama kırmızı, kahverengi, mavi ve beyaz halo da olabilir. Ayrıca puslu görme, fotofobi, fotopsi, görme keskinliğinde azalma, ksantopsi (ışıklar etrafında sarı halolar) ve geçici amlodipi veya skotoma da neden olabilir.¹⁹

Tablo 3: Erişkin ve çocuklarda dijital zehirlenmesinin kalp dışı bulguları

Genel	Güçsüzlük, bitkinlik, kırgınlık
Gİ	Bulantı ve kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal
Oftalmolojik	Bulanık görme, fotofobi, sarı-yeşil kromatopsi (kırmızı, kahverengi, mavi de olabilir), geçici skotom, geçici körlük, geçici diplopik
Nörolojik	Sersemlik, baş ağrısı, konfüzyon, dezoryantasyon, deliryum, görsel ve işitsel halüsinasyonlar, akut psikoz, somnolans, anormal rüyalar, pareteziler ve nevrалji, afazi, nöbetler

Akut ve kronik zehirlenme arasında belirgin farklılıklar vardır. (Tablo 4) Kronik zehirlenmede başlangıç daha sinsidir ve daha yüksek mortalite ile seyrederek. Kronik toksisitede LL_{50} (%50 mortalite ile seyreden düzey) sadece 6 ng/ml'dir. Akut zehirlenme için LL_{50} bilinmemektedir ama özellikle çocuklarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Kronik zehirlenme hastalarında hemen daima altta yatan ve morbidite ve mortaliteye katkıda bulunan bir kalp hastalığı mevcuttur. Akut toksisite nadiren silik bulgularla ortaya çıkarken kronik toksisitede tanı koymak güç olabilmektedir. Bulantı, kusma ve uyuşukluk hissi en sık kalp dışı semptomlardır.¹

Tablo 4. Akut ve kronik digoksin zehirlenmesi arasındaki farklılıklar

AKUT ZEHİRLENME	
Öykü	Yanlışlıkla ya da istemli alım
Gİ etkiler	Bulantı ve kusma
SSS etkileri	Başağrısı, sersemlik, konfüzyon, koma
Kardiyak etkiler	Bradikardiler ya da atriyoventriküler bloklü supraventriküler taşiaritmiler
Elektrolit anormallikleri	Hiperkalemi
Digoksin düzeyi	Ciddi yükseklik (örnek ilk altı saatte alınmışsa)
KRONİK ZEHİRLENME	
Öykü	Tipik olarak diüretik kullanan yaşlı kardiyak hastalar, böbrek yetmezliği olabilir
Gİ etkiler	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı
SSS etkileri	Halsizlik, bitkinlik, konfüzyon, deliryum, koma
Kardiyak etkiler	Hemen her türlü ventriküler ve supraventriküler disritmiler görülebilir, ventriküler disritmiler sıktır
Elektrolit anormallikleri	Normal ya da düşük serum potasyumu, hipomagnezemi
Digoksin düzeyi	Minimal artış ya da normal

Akut zehirlenme durumunda semptomlar gelişmeden önce birkaç saat süren semptomsuz bir dönem olabilir. Zehirlenmenin en erken bulgusu sıklıkla Gİ bulgularıdır. Artmış santral vagal tonus sonucu tipik olarak bradikardiler ya da AV bloklü supraventriküler disritmiler oluşur; ancak, akut aşırı alımlarda herhangi bir evrede hayatı tehdit eden ventriküler disritmiler gelişebilmektedir.^{25,26}

Sodyum-potasyum ATPaz'ın akut etkilenimi nedeniyle hiperkalemi gelişebilmekte ve bununla ilişkili elektrokardiyografi (EKG)'de anormallikler olabilmektedir. İlacın vücutta dağılımı tamamlanmadan önce kan örneği alınır (alımı takiben 6-8 saat), serum digoksin düzeyleri hastada henüz çok az semptom varken çok yüksek saptanabilir. Ancak kardiyak glikozit zehirlenmesi tanısı sadece serum digoksin yüksekliğinden ziyade klinik ve EKG bulgularına da dayanmaktadır. Akut zehirlenme sıklıkla hiperkalemi ile koreledir, serum digoksin düzeyi ile korelasyon zayıftır.^{23,27}

Kronik zehirlenme sıklıkla yaşlılarda oluşmaktadır ve semptom ve bulgular influenza ve gastroenterit gibi sık rastlanan hastalıkları taklit edebilmektedir. Bilinç durumunda değişiklik ve psikiyatrik semptomlar digoksin zehirlenmesinin bulguları olabilir. Hemen her türlü kardiyak disritmi görülebilmektedir ancak ventriküler disritmiler kronik zehirlenmede akut zehirlenmeye göre daha sık oluşmaktadır.^{25,26} Benzer şekilde letarji, deliryum, konfüzyon, dezoryantasyon gibi nörolojik bulgular kronik toksisitede daha belirgin olabilmektedir.²⁸

Hem akut hem de kronik zehirlenme durumunda en önemli bulgular kardiyak bulgulardır. Dijital toksisitesinin kardiyak bulguları hızlı ventrikül yanıtı AF dışında herhangi bir aritmi olabilir.²⁵ Dijital tedavisi almakta olup özellikle yeni ileti bozukluğu ya da disritmisi olan ve dijital zehirlenmesi ile tutarlı semptomları olan her hastada da dijital toksisitesi akılda tutulmalıdır.

Serum digoksin düzeyi kronik zehirlenmenin ciddiyetinin kesin bir göstergesi değildir. Kronik zehirlenmede serum potasyum düzeyi sıklıkla normal ya da düşüktür ama böbrek yetmezliği durumunda artabilir. Eşlik eden hastalıklar (örn; kalp hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, hipotiroidi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), elektrolit bozuklukları (örn; hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi) ve hipoksi digoksin toksisitesini kötüleştirir.^{29,30}

Yaşlı hastalar kronik digoksin zehirlenmesi açısından genç popülasyona göre daha yüksek risk teşkil eder çünkü böbrek fonksiyonlarında ve vücut ağırlığında azalma, digoksinin farmakokinetiğini değiştirerek normal terapötik aralıkta da toksisiteye yol açabilmektedir.²¹ Ayrıca eşlik eden hastalıklar ve çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak bu popülasyon toksisite açısından daha yüksek risk teşkil eder.^{21,31}

Digoksin Zehirlenmesinde Tanı ve Ayırıcı Tanı

Digoksin zehirlenmesi tanısı; akut ya da kronik durumda; öykü, fizik muayene ve laboratuvar çalışmaları kullanılarak konur; tek başına hiçbir öge zehirlenme tanısı koydurtmaz ya da tanıyı dışlatmaz. Kalp yetmezliği ve normal böbrek fonksiyonları olan hastalarda günlük digoksin dozu sıklıkla 125 ile 250 mikrogram arasındadır. Erişkinde digoksin toksisitesi 1-2 gramlık tek alımla oluşabilmektedir ve erişkinde 10 gram ve çocukta 4 gramlık akut alımda ölümler görülebilmektedir.

Ayırıcı tanıda bradiaritmiye yol açan kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, sınıf IA antiaritmikler (prokainamid ve kinidin), klonidin gibi toksinler; organofosfatlı insektisitlerle zehirlenmeler ve kardiyotoksik bitkiler (örn; rhododendron, boğanotu, tütün, çöpleme, porsuk ağacı çileği) yer almaktadır. Supraventriküler aritmilerin ve kardiyak ileti bloklarının eşlik ettiği hasta sinüs sendromu da digoksin zehirlenmesini taklit edebilmektedir.

Digoksin zehirlenmesinden şüphelenilen hastalarda yapılması gereken tetkikler²³:

- Serum digoksin düzeyi (akut toksisitede alımı takiben altı saat sonra, kronik toksisitede başvuru anında)
- Serum potasyum düzeyi
- Böbrek fonksiyonlarının tespiti için kan üre azotu (BUN) ve kreatinin
- Seri EKG'ler

EKG:

Terapötik digoksin düzeylerinde dört özgül EKG bulgusu tanımlanmıştır ve bunlar toksisite bulguları değildir. Bu bulgular T düzleşmesi ya da inversiyonu gibi T dalgası değişiklikleri, QT aralığında kısalma, ST segmentinde kepçe şeklinde çökme ve U dalgasının amplitüdünde artıştır.²⁵

Gelişen toksik kardiyak disritmiler sıklıkla özgül değildir ve hayatı tehdit edebilmektedir. Bu nedenle toksisite durumunda kardiyak monitörizasyon ve seri EKG takibi önemlidir.²³ En sık disritmi sık ventriküler erken vurular (VEV)'dir.^{25,26} Herhangi bir supraventriküler taşiaritmi ve AV blok veya kavşak kaçış ritimlerinde digoksin toksisitesinden şüphelenilmelidir. İkiyönlü ventriküler taşikardi nadirdir ama göreceli olarak dijital toksisitesine özgüdür.^{25,26} Ventriküler aritmiler kronik toksisitede daha sık görülmektedir ve yine kronik kalp hastalığı olanlarda daha sıktır.³²

Laboratuvar:

Akut zehirlenme durumunda serum potasyum ve digoksin düzeyleri yararlı tanısal bilgi sağlayabilmektedir. Digoksin düzeyinin kesin ölçümünü elde edebilmek için kan örnekleri İV dozdan dört saat sonra ve oral dozdan altı saat sonra alınmalıdır. Eğer örnek hemen alınırsa geniş dağılım hacmi nedeniyle gerekli olan zaman geçmemiş olacağından yanlış yüksek çıkma olasılığı artar. . Ayrıca, serum digoksin düzeyi klinik bulgularla korele değildir ve ciddi kardiyak toksisiteye rağmen terapötik aralıkta olabilir. Akut dijital toksisitesinde hiperkalemi major bir bulgudur ve mortalitenin önemli bir göstergesidir.²³ Bu

durum ilk defa 91 hasta ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada kasıtlı alıma bağlı akut digoksin zehirlenmesi saptanan 91 hasta ele alınmış, başlangıç potasyum düzeyi 5.5 mEq/L üzerinde tespit edilen hastaların öldüğü gözlenmiştir; potasyum düzeyi 5.0 mEq/L altında olan hastaların ise yaşadığı tespit edilmiştir.²⁷ Bu korelasyon bitkilerle olan kardiyak glikozit alımlarında da gösterilmiştir.^{33,34}

Sodyum-potasyum ATPaz pompasının akut etkilenmesi serum potasyum düzeylerinde ciddi artışla sonuçlanabilmektedir.^{27,29} Serum potasyum düzeyi akut zehirlenme durumunda serum digoksin düzeyinden daha iyi bir tanısal belirteç olabilmektedir.²⁷ Kronik toksisitede ise akut toksisiteden farklı olarak serum potasyum ve digoksin düzeyleri daha az tanısaldır. Bu hastalarda serum potasyum düzeyi sıklıkla normal ya da eşlik eden diüretik tedavi kullanımına bağlı olarak düşük olabilir ama böbrek yetmezliği varsa yüksek de tespit edilebilir. Bu nedenle, serum potasyum düzeyi, digoksinin sodyum-potasyum ATPaz pompasını inhibisyon derecesine göre altta yatan komorbid durumları daha iyi yansıtabilmektedir.

Tedavi olarak dijital glikozit kullanmayan hastada akut alımda pozitif serum düzeyi tanısaldır. Bunun nadir bir istisnası, neonatlarda ve böbrek yetmezliği ya da karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda tespit edilmiş olan digoksin benzeri immünreaktif maddenin varlığıdır. Gebelerde, akromegali ve subaraknoid kanaması olanlarda da endojen digoksin benzeri maddeler tanımlanmıştır.³⁵ Buna ek olarak hayvanlarda ve bitkilerde doğal olarak oluşan dijital glikozitler digoksin ve digitoksin analizleri ile çapraz reaksiyona girebilmektedir.³⁶ Çapraz reaksiyonun derecesi bilinmemektedir ve bu glikozitlerin serum düzeyleri ile toksisite arasında net ilişki gösterilememiştir.

Digoksin Zehirlenmesinde Tedavi

Acil Serviste Bakım

Digoksinle zehirlenmiş hastanın yönetimi genel destek tedaviyi, toksisitenin özgül komplikasyonlarının tedavisini, daha fazla ilaç emiliminin engellenmesini, ilaç eliminasyonunun artırılmasını ve antidot uygulamasını içermektedir (Tablo 5 - 6).¹⁹

Tablo 5. Dijital Glikozitlerle Zehirlemelerde Semptomu Olmayan Hastaların Tedavisi²

Öykü
Kardiyak monitörizasyon
İV yol
Gİ dekontaminasyon: aktif kömür, 1 gr/kg ağızdan
Sık değerlendirme
İhtiyaç olması olasılığına karşı gerekli Fab miktarının hesaplanması

Semptomatik hastaların asemptomatik hastalarda yapılan uygulamalara ek olarak klinik bulgularına göre tedavisi düzenlenir (Tablo 6).

Tablo 6. Dijital Glikozitlerle Zehirlemelerde Semptomatik Hastaların Tedavisi²

Bradikardiler	Atropin: 0,5-2 mg İV Pacemaker: eksternal ya da transvenöz Digoksine spesifik Fab antikor fragmanları: İV infüzyon
Ventriküler disritmiler	Digoksine spesifik Fab antikor fragmanları: İV infüzyon ya da bolus Magnezyum sülfat: 2-4 gram İV Lidokain: 1 mg/kg Fosfenitoin: 15 mg PE/kg, 150 mg PE/dk infüzyon Elektrokardiyoversiyon: 10-25 J
Kardiyak arrest	İKYD protokollerine göre CPR Digoksine spesifik Fab antikor fragmanları: İV bolus (alınan miktar bilinmiyorsa 5-10 vial)
Hiperkalemi	Kalsiyum klorid ve kalsiyum glokonattan kaçınılması Glukoz-insülin Sodyum bikarbonat Digoksine spesifik Fab antikor fragmanları: İV infüzyon ya da bolus Potasyum bağlayıcı resin Hemodiyaliz
Hipomagnezemi	Replasmandan önce renal durumun değerlendirilmesi Magnezyum sülfat: 2-4 gr İV

İKYD: İleri kardiyak yaşam desteği; Fab: antijen bağlayıcı fragman; PE: fenitoin ekivalanları

Kazara ya da istemli alımlarda başvuru anında semptom olmasa bile, toksisitenin hayatı tehdit edici komplikasyonlarına karşı uyanık olunmalıdır. Semptomu olmayan hastanın yönetiminde ilaç emiliminin engellenmesi ve toksisite gelişimi açısından yakın monitörizasyon yer almaktadır.

Acil serviste elektrolit düzeylerinin, serum kreatinin ve digoksin düzeylerinin tespiti gereklidir.³⁷

Hayatı Tehdit Eden Durumların Tedavisi

Hayatı tehdit eden disritmi durumunda hipoksi, hipoglisemi, hipovolemi ve elektrolit anormallikleri hızlıca tanınmalı ve düzeltilmelidir. İV magnezyumun dijital glikozit toksisitesinde ventriküler iritabiliteyi etkisizleştirdiği rapor edilmiştir.³⁸ Bradiaritmilerin tedavisinde atropin ve pacemaker (eksternal ve transvenöz) başarıyla uygulanmaktadır.³⁹ Hem fenitoin hem de lidokain ventriküler otomatisiteyi baskılayarak fibrilasyon eşliğini artırır ama fenitoinin AV nodda iletiyi hızlandırma yeteneği nedeniyle bazı toksikologlar tarafından digoksin toksisitesine bağlı ventriküler disritmilerin tedavisinde tercih edilen antiaritmik ilaç olarak belirtilmiştir. Fenitoin yükleme dozu 10-15 mg/kg ve infüzyon hızı 25-50 mg/dk'dır. Lidokain başlangıçta 1-3 mg/kg dozunda birkaç dakikada verilebilir ve sonrasında 1-4 mg/dk hızında infüzyon başlanabilir.⁴ Bazı durumlarda terapötik fenitoin düzeylerine hızlıca ulaşmak hedeflendiğinde fosfenitoin fenitoinin yerini almaktadır çünkü fosfenitoinin maksimum uygulama hızı fenitoinden üç kat daha hızlıdır. Bu durum teorik olarak stabil olmayan hastaların tedavisinde önem arz etmektedir. Diğer taraftan; kinidin ve prokainamid gibi sınıf IA antiaritmikler kontrendikedir çünkü bu grup ilaçlar AV nodal iletiyi baskılayarak dijitalerin indüklediği kardiyak toksisiteyi artırır. Digoksine spesifik Fab hayatı tehdit eden ve tedaviye hemen cevap vermeyen aritmilerde tedavi seçeneğidir.^{40,41,42}

Elektriksel kardioversiyon ventriküler fibrilasyonu tetikleyebilmektedir ve sadece son seçenek olarak düşünülmelidir. Gerekirse 10-25 Joule gibi düşük doz uygulanmalı ve ventriküler fibrilasyon gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır.

Akut digoksin toksisitesine ikincil hiperkalemi hayatı tehdit edebilir ve hızlı tedavi gerektirir. Tedavide İV glukoz, insülin ve sodyum bikarbonat uygulaması ile potasyum bağlayıcı resinin enteral verilmesi yer almaktadır. Digoksinin indüklediği hiperkaleminin geriye döndürülmesinde digoksine spesifik Fab endikasyonu bulunmaktadır. Kalsiyum klorid ya da kalsiyum glukonat uygulaması tartışmalıdır. Eski literatürde digoksin zehirlenmesi olan hastalarda kalsiyum uygulamasının ventriküler disritmi insidansını ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir. Ama bu durum bir hayvan çalışmasında ve digoksin zehirlenmesi olup İV

kalsiyum yapılan ve ventriküler disritmi ya da mortalitede artış saptanmayan sınırlı sayıda yapılan retrospektif bir çalışmada desteklenmemektedir.^{43,44,45}

Albuterol gibi inhale beta agonistler hiperkalemi tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak bu kardiyak stimulan ajanların digoksin toksisitesi durumunda kullanımının zararlı olup olmadığı bilinmemektedir

Gİ Dekontaminasyon ve Atılımının Artırılması:

Akut digoksin alımının erken evresinde aktif kömür uygulamasının faydası olabilmektedir⁴¹. Akut zakkum alımını takiben uygulanan aktif kömürün de faydası gösterilmiştir ama kardiyoaaktif glikozit içeren diğer bitkilerle olan zehirlenmede kullanımının faydalı olduğuna dair veri yoktur.⁴⁶ Digoksin zehirlenmesi olgularında olasılıkla lavaj sırasında vagal uyarıya bağlı asistoli rapor edildiğinden gastrik lavaj önerilmemektedir. Eğer lavaj yapılacaksa öncesinde atropin uygulaması önerilmektedir. Katartiklerin, zorlu diürezin, hemodiyaliz ya da hemoperfüzyonun dijital glikozitlerin atılımının artırılmasında rolü yoktur.

Digoksine Spesifik Fab:

Fab tedavisinden önce tanımlanmış tüm girişimlere rağmen mortalite oranı %23'tü.⁴ Fab tedavisinin hem akut hem de kronik zehirlenmelerde %90 yanıt oranı ile başarılı olduğu kanıtlanmıştır.⁴ Digoksine spesifik Fab, koyunda oluşturulan digoksine karşı immünglobülin G'den elde edilmektedir. İV uygulamayı takiben digoksine spesifik antikorlar damar içindeki serbest digoksine bağlanır. Daha sonra interstisyel boşluğa yayılarak oradaki serbest digoksine bağlanır. Hücre içi digoksinin hareketini kolaylaştıran konsantrasyon gradyenti saptanmıştır ve digoksin, kalpteki bağlanma bölgelerinden (sodyum-potasyum ATPaz enziminin dış yüzeyi) ayrılarak interstisyel ya da damar içi boşluklara geçer. Damar içindeki aktif olmayan, antikora bağlı olan digoksin artar. Fab'a bağlı digoksinin uzaklaştırılma hızı hastanın renal durumuna ve idrarla eliminasyon kapasitesine bağlıdır.¹⁹ Ciddi zehirlenme bulguları olan 150 hasta ile yapılan bir çalışmada, hastaların %90'ında Fab uygulamasından sonra hayatı tehdit eden disritmilerin ve hiperkaleminin geri döndüğü ya da belirgin iyileşme olduğu tespit edilmiştir.⁴⁰ Digoksin immün Fab ciddi disritmilerin tedavisinde ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır ve digoksin toksisitesi şüphesi durumunda hemen uygulanmalıdır.^{47,48,49}

Olguların çoğunda kardiyak ritimde düzelleme, uygulamanın birinci saati içinde gerçekleşmiştir. İlk yanıt için ortalama süre Fab infüzyonunun tamamlanmasından sonra 19 dakikadır ama dijital toksisitesine bağlı ritimlerin tam geri dönüşü saatler sürebilmektedir.⁴

Diğer kardiyak glikozitlerle olan çapraz reaksiyon nedeniyle digoksin spesifik Fab'ın digoksin, zakkum ve yüksükotu zehirlenmelerinde de faydalı olduğu bildirilmiştir.^{41,42,46,50}

Erişkinlerde dijital antikor uygulaması endikasyonları

- Ciddi ventriküler disritmiler
- Atropine yanıtız progresif ve hemodinamik bozukluğa yol açan bradidisritmiler
- Serum potasyumunun 5 mEq/L üzerinde olması
- Hızla gelişen ritim bozuklukları veya yükselen serum potasyum düzeyi
- Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ya da trisiklik antidepresanlar gibi ek kardiyotoksik ilaç alımı
- Kardiyak glikozit içerdiği bilinen bitki alımı ve ciddi disritmiler (nadir)
- 10 mg üstünde akut alım ve yukardaki maddelerden birinin varlığı
- Kararlı durum serum digoksin düzeyinin 6 ng/mL üstünde olması ve yukardaki maddelerden birinin varlığı

Fab uygulamasının bazı yan etkileri bulunmaktadır.^{40,42} İnotropik destek için digoksin bağımlı olan hastalarda kardiyojenik şok geliştiği rapor edilmiştir.⁵¹ Ek olarak AF'de ventriküler yanıt artabilmektedir. Digoksin toksisitesi geriye döndükçe hızla hipokalemi gelişebilmektedir. Kızarıklık, yüzde şişlik gibi akut hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Tekrarlayan uygulamalarda dahi serum hastalığı ya da anafilaksi gözlenmesi oldukça nadirdir.⁵¹

Deri testlerinin allerjik yanıtları tahmin etmede yararlılığı kanıtlanmamıştır ve tedaviyi geciktirebilir.⁵² Digoksin spesifik Fab tedavisinde başarısızlık; yetersiz doz ayarlamasına, uygulamadan önce hastanın ölmek üzere olması durumuna ve yanlış digoksin toksisitesi tanısına bağlanmıştır.⁵¹ Digoksin spesifik Fab dozu toplam vücut digoksin yüküne dayanmaktadır; alınan doza ya da serum digoksin düzeyine göre hesaplanabilmektedir

Alınan miktara göre:

Toplam vücut yükü= Alınan miktar (miligram) x 0.80 (biyoyararlanım)

Serum digoksin düzeyine göre:

Toplam vücut yükü= [serum digoxin düzeyi (nanogram/mL) x 5.6 L/kg x vücut ağırlığı (kg)]/1000

Hesaplanan toplam vücut yükünü etkisiz hale getirmek için gerekli digoksin spesifik Fab antikor fragmanı vial sayısının hesaplanması (bir vial yaklaşık 0,5 mg digoksine bağlanan 38 veya 40 mg digoksin spesifik Fab antikor fragmanı içerir) :

Vial sayısı= toplam vücut yükü/0.5

Vial sayısı= [serum digoksin düzeyi (ng/mL) x vücut ağırlığı (kg)]/100

Klinik çalışmalar ciddi digoksin toksisitesi gelişen hastaları etkili bir şekilde tedavi etmek için ortalama 200 ile 480 mg (5-12 vial)'ın gerektiğini bildirmişlerdir.⁴⁰ Hayatı tehdit eden durumlarda alınan doz bilinmiyor ve serum düzeyi ölçümü yapılamıyorsa başlangıç tedavi için 5-10 vial önerilmektedir. Digoksine spesifik Fab İV yoldan 30 dakikada verilir ancak kardiyak arrest durumunda İV bolus verilebilir.

Digoksine spesifik Fab uygulaması ardından elde edilen serum digoksin düzeyinin klinik toksisite ile ilişkisi zayıftır. Çoğu laboratuvar analizinde Fab'a bağlanan ve bağlanmamış digoksin birbirinden ayırt edilemediğinden, Fab uygulamasını takiben elde edilen total serum düzeyleri 10-20 kat artabilmektedir.⁴⁰ Ancak Fab-digoksin kompleksi farmakolojik olarak aktif olmadığından, bu artmış düzey klinik toksisite ile korele değildir. Fab-digoksin kompleksi böbrekler yoluyla vücuttan uzaklaştırılır.⁵³ Böbrek yetmezliği durumunda bu kompleks dolaşımında daha uzun süre kalmaktadır.⁵⁴ Böbrek yetmezliği olan hastalarda kompleks vücuttan uzaklaştırılınca kadar toksisite durumu 10 güne kadar devam edebilir⁵³.

Hemodiyaliz ve aktif kömürle hemoperfüzyonun dijital zehirlenmesinin yönetiminde rolü yoktur. Fab kullanımı olmadan bu prosedürlerin endikasyonu yoktur, çünkü digoksinin moleküler ağırlığı hemodiyalizin başarılı olamayacağı kadar büyüktür. Ayrıca digoksinin dağılım hacmi çok fazla olduğundan bu yaklaşımlar uygun değildir. Hemodiyaliz, Fab uygulaması sonrası gereksizdir.¹⁹

Elektrolitlerin düzeltilmesi:

Kronik zehirlenme olgularında sıklıkla görülen hipokalemide serum potasyumunun 3.5-4 mEq/L'e çıkarılması tedavinin önemli bir basamağıdır. Potasyum oral (daha güvenli) ya da İV yoldan verilebilir ancak saatte 10-40 mEq'dan daha hızlı düzeltilmesi tehlikelidir. Hiperkalsemi dijital zehirlenmesini şiddetlendirebilmesine rağmen son zamanlarda yapılan çalışmalarda dijital zehirlenmesi durumundaki hiperkaleminin tedavisinde İV kalsiyumun

güvenle kullanılabilmesi belirtilmiştir.⁴ Kalsiyum tuzları periferik yoldan ya da santral venöz kataterden birkaç dakikada verilmelidir.

Diüretik tedavi kullanan pek çok hastada ayrıca, ölçülen serum magnezyum düzeyi normal olsa bile magnezyum eksikliği de bulunmaktadır. Eğer belirgin magnezyum eksikliğinden şüpheleniliyorsa 1-2 gr magnezyum sülfat 10-20 dakikada verilmesini takiben 1-2 gr/saat infüzyona başlanabilir. Hastalar, sıklıkla derin tendon reflekslerinin progresif kaybından önce meydana gelen solunum baskılanması açısından yakından gözlenmelidir. Hipermağnezemi dijital zehirlenmesini kötüleştirebilir ama magnezyumun digoksinin tetiklediği taşidisritimleri geriye döndürdüğü bildirilmiştir. Magnezyum yavaş infüzyon şeklinde verilmeli ve kalp bloğu ya da bradikardi gelişmesi durumunda infüzyon durdurulmalıdır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda magnezyumdan sakınılmalıdır. Magnezyumun bradidisritimler ve iletim bloklarındaki rolü belirsizdir ama olasılıkla uyarı oluşumunu ve AV iletiyi bozduğundan hipermağnezemi tehlikeli olabilmektedir.

Atropin

Atropin genellikle ciddi bradikardide ve ileri derece AV bloklarda kullanılmaktadır. Genel olarak bradikardi ya da AV blok geliştiğinde eksternal ya da transvenöz pacemaker hazır edilmelidir.

Pacemaker

Transvenöz pacemaker yıllarca tedavinin köşe taşı olmuştur ama katater, dijitaler tarafından irritabl hale getirilen myokarda ventriküler taşidisritimleri tetikleyebilmektedir. Kardiyak pacemaker'da iyatrojenik kazalar sıklıkla (14/39, %36) ve sıklıkla ölümcüldür (5/39, %13).⁴ Fab'ın etki göstermesini bekleyene kadar transvenöz pacemaker'dan ziyade eksternal pacemaker ile hastayı takip etmek daha güvenli olabilir. Taşidisritimlerin tedavisinde kardiyoversiyon ve defibrilasyon asistoliye yol açabilir.

Digoksin Zehirlenmesinde Prognoz

İleri yaş ve eşlik eden yandaş hastalıklar nedeni ile prognoz iyi değildir. Hastanın yeni disritmisinin olması, ileri derecede AV blok veya diğer ciddi EKG anormallikleri morbidite ve mortaliteyi artırır. Dijital kullanımının azalması, digoksin formülasyonu geliştirilmesi, daha öngörülebilir ilaç biyoyararlanımı, farmakokinetiğinin daha iyi anlaşılması, gelişmiş laboratuvar radyoimmunoassay yöntemleri, ilaç-ilaç etkileşimlerinin farkındalığının artması¹⁸, artmış toksisite riski için faktörlerin daha iyi anlaşılması ve kalp yetmezliği ve supraventriküler taşikardi için diğer ilaçların ve kateter ablasyon tedavisi gibi tekniklerin varlığı nedeniyle dijital zehirlenmesinin insidansı geçtiğimiz yıllar içinde azalmıştır.

Morbidite genelde %4.6-10 iken digoksin düzeyi 6 ng/dL'nin üzerinde iken %50'nin üzerindedir. Mortalite oranları ise yapılan çalışmanın popülasyonuna göre değişmektedir. Erişkinlerde mortalite eşlik eden yandaş hastalıklara bağlıdır. Genel olarak yaşlı popülasyon diğer erişkin ve çocuk yaşlara göre daha kötü sonuçlara sahiptir.

2008'de zehir kontrol merkezlerine bildirilen 1300 kardiyak glikozite maruziyet vakasında bir pediatrik ölü gerçekleşmiştir.⁵⁵

Bildirilen morbidite oranları da çalışmadan çalışmaya değişiklik göstermektedir. Erişkin ve pediatrik grup birlikte değerlendirildiğinde kardiyak glikozit içeren toksik bitkiler çoğu vakada morbiditeye neden olmamıştır. 2008'de AAPCC dijital benzeri bitki ile temas sonrası 518 hastayı bildirmiştir.⁵⁵ Bu hastaların 509'unda klinik etkilenme yok ya da çok az , 17 tanesinde orta derecede etkilenme, sadece bir tanesinde ise ciddi etkiler gözlenmiştir. Hiçbir hastada ölüm gözlenmemiştir. Bilgilerine ulaşılabilen 1044 dijital zehirlenmesi olan hastanın 422 tanesinde klinik etkilenme yok ya da çok az, 490 tanesinde orta derecede etki, 115 tanesinde ise ciddi etkiler gözlenmiştir. 17 tane ölüm vakası bildirilmiş ve bunlardan sadece bir tanesi pediatrik yaştadır.^{18,55}

Digoksin sık kullanılan ve zehirlenme durumunda ölüme varan ciddi klinik tablolara yol açabilen bir maddedir. Ülkemizde de kardiyak glikozitlerle zehirlenme olgularına sık olarak rastlanmaktadır. Ancak bu zehirlenmelerin görülme sıklığı ve ciddiyetine ilişkin yeterli epidemiyolojik araştırma bulunmamaktadır. Digoksin alımına bağlı zehirlenme sıklığı ve kliniğine etkili faktörler hakkında klinik çalışmalar oldukça azdır. Digoksin zehirlenmesinin klinik önemine karşın AS'den istenen digoksin düzeyleri, bu hastalarda zehirlenme sıklığı ve etkili faktörler hakkında klinik çalışmalar oldukça az sayıdadır. Bu nedenle biz, AS'mize başvuran, kan digoksin düzeyleri 1.2 ng/ml ve üzerinde ölçülen hastaların, demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar bulgularını, hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve klinik sonuçlarını ortaya koymak amacıyla bu retrospektif kesitsel-tanımlayıcı çalışmayı planladık. Rathore ve arkadaşlarının çalışmasında⁷ 1.2 ng/ml üzerindeki değerlerde artmış mortalite bildirilmesi nedeniyle kan digoksin için eşik değer 1.2 ng/ml ve üzeri kabul edilmiştir.

VII. GEREK VE YÖNTEM

Araştırmamıza 01.01.2010-31.07.2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi (DEÜH) Erişkin AS'sine başvuran hastalar arasından kan digoksin düzeyi ölçümü yapılan ve kan digoksin düzeyi 1.2 ng/ml ve üzerinde tüm olgular alındı. Verilerine ulaşılamayan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalar hastane bilgi-yönetim sisteminden (HBYS) öğrenildi, hastaların dosyaları hastane arşivinden ve HBYS'den alındı ve her hasta için birer çalışma formu dolduruldu (Ek.1). Bu hastaların başvuru tarihleri (gün, ay, yıl), yaş, cinsiyet, akut ya da kronik ilaç alımı durumu, eşlik eden hastalıkları, zehirlenme bilgileri, klinik belirti ve bulguları, yapılan tetkik sonuçları (EKG, laboratuvar bulguları; glukoz, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, hemogram, CKMB, troponin) tedavi bilgileri, kan digoksin düzeyleri ve sonuç bilgileri çalışma formuna kaydedildi.

Digoksin Zehirlenmesi Tanısında Klinik Bulguların Değerlendirilmesi

Hastanın klinik ve EKG bulgularında digoksin zehirlenmesi bulguları var ve hasta dosyasında bu durumu açıklayacak ek durum tanımlanmamış ise, digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Hastanın akut veya kronik digoksin kullanımına göre digoksin zehirlenmesiyle ilgili bulgular aşağıda sıralanmıştır;

Akut zehirlenmede;

1. Disritmilerin varlığı; AV iletide azalma ve/veya artmış otomatizmayla beraber olanlar (ör., AV blokla beraber atriyal flutter and AF, blokla beraber paroksizmal olmayan atriyal taşikardi, akselere kavşak ritm, ve/veya iki yönlü ventriküler taşikardi); VEV (özellikle bigemine yada trigemine); hızlı ventriküler yanıtli supraventriküler taşiaritmiler (ör: supraventriküler taşikardi ve sinüs taşikardisi)²⁵
2. Hiperkalemi ($\geq 5,5$ mEq/L)⁵⁶.
3. Kardiyak bulgular dışındaki olası klinik bulguların varlığı³.

Kronik Zehirlenmede;

1. Bradiaritmiler (ventriküler taşiaritmiler olabilir)
2. Normal veya düşük serum potasyum düzeyi (yüksek olabilir)⁵⁶
3. Artmış serum digoksin düzeyi (beklenen terapötik düzey $< 1,2$ ng/mL)⁷

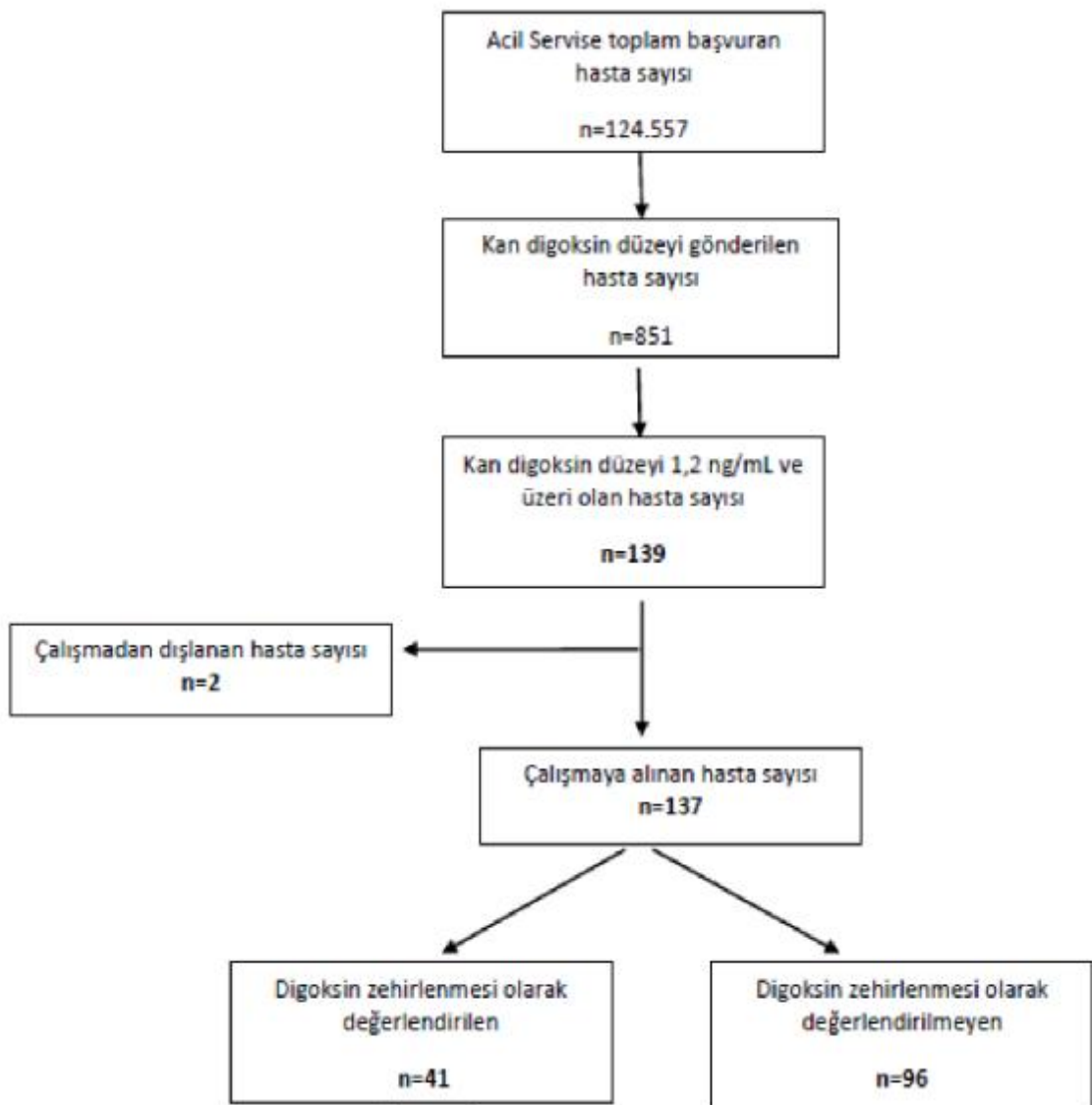
4. Kardiyak bulgular dışındaki olası klinik bulguların varlığı; halsizlik, Sindirim Sistemi: İştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, Merkezi Sinir Sistemi: Baş ağrısı, uyum bozukluğu, dalgınlık, sanrılar, deliryum, fotofobi, sarı-yeşil görme³

Çalışmadan elde edilen veriler “Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0” adlı standart programa kaydedildi. Ortalamaların karşılaştırılmasında t-testi, sayımla belirlenen değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Elde edilen verilerin $p < 0.05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Genel Bulgular

01.01.2010-31.07.2011 tarihleri arasında DEÜH Erişkin AS'sine toplam **124,557** hasta başvurdu. Bu tarihlerde acil servise başvuran hastalardan kan digoksin düzeyi ölçülüp 1.2 ng/mL ve üzerinde saptanan **139** hasta tespit edildi. İki hastanın verilerine ulaşılamadığından çalışma dışı bırakıldı ve **137** hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastalar aynı dönemde AS'ye başvuran tüm hastaların **%0.11**'ini oluşturuyordu (Şekil 1).



Şekil 1. Çalışma popülasyonu akış şeması

Yaş ve Cinsiyet Bilgileri

Çalışmaya alınan hastaların 43'ünün erkek (%31.4), 94'ünün ise kadın (%68.6) olduğu görüldü ve yaş ortalamaları 76.1 ± 12.2 idi. Hastalardan en genç olanı 20, en yaşlısı 104 yaşındaydı.

Hastaların ilaç alım durumları incelendiğinde akut ilaç maruziyeti nedeni ile başvuran iki hastanın (%1,5) yaş ortalamasının 57.5 ± 50.2 ve kronik olarak digoksin kullanan 134 hastanın (%97,8) yaş ortalamasının 76.3 ± 11.3 olduğu tespit edildi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından anlamlı istatistiksel farka rastlanmadı ($p=0.31$).

İlaç Alım Şekli

Hastaların iki tanesi (%1.5) akut alımla, 134 tanesi (%97.8) kronik alım, bir tanesi (%0.7) ise kronik zeminde akut maruziyet nedeni ile başvurdu

Çalışmaya alınan hastaların 135'inde (%98.5) digoksin hastanın kendi ilacı iken iki hastada (%1.5) kendi ilacı değildi. Hastaların tamamında maruziyet oral yolla oluşmuştu. Hastaların üçünde (%2.2) kullanması gerekenden fazla ya da intihar amaçlı yüksek doz digoksin alımı mevcuttu. Diğer hastalarda ise kronik ilaç kullanımını mevcuttu.

Yandaş hastalıklar

En sık yandaş hastalık KKY ($n=91$) iken ikinci sırada AF'nin ($n=74$) olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların yandaş hastalıkları

Yandaş hastalık	n	%
KKY	91	66.4
AF	74	54
HT	71	51.8
Diğer	47	34.3
KAH	40	29.2
DM	31	22.6
Kalp Kapak Hastalığı	18	13.1
KBY	8	5.8
Bilinmiyor	1	0.7

Glaskow Koma Skalası

Hastaların başvuru anındaki bilinç durumları değerlendirildiğinde hastaların 114 tanesinin (%83.2) Glaskow Koma Skalası (GKS) 15 idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların başvuru anındaki bilinç düzeyleri

GKS	n	%
15	114	83.2
14	4	2.9
13	1	0.7
12	4	2.9
11	2	1.4
10	2	1.4
9	4	2.9
8	2	1.4
7	2	1.4
6	2	1.4

Semptom ve Bulgular

Hastalar digoksin zehirlenmesi belirti ve bulguları açısından değerlendirildiğinde en sık semptomun bulantı ve kusma olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların başvuru anındaki klinik belirti ve bulguları

Klinik belirti ve bulgular	n	%
Bulantı ve kusma	27	19,7
Bilinç bozukluğu	21	15,3
Karın ağrısı	11	8
Görsel bulgu	3	2,2

EKG Bulguları

Hastaların EKG bulguları eskisi ile kıyaslandığında %61.3 'nün (n=84) eskisi ile uyumlu olduğu; %17.5 hastada (n=24) yeni EKG bulgusu olduğu gözlemlendi. Hastaların %21.2'nin (n=29) eski EKG bulguları ise bilinmiyordu (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların EKG özellikleri

EKG bulgusu	n	%
Makul ventrikül yanıtı AF	48	35
Yavaş ventrikül yanıtı AF	22	16.1
Hızlı ventrikül yanıtı AF	20	14.6
Sol dal bloğu	18	13.1
Normal sinüs ritmi (NSR)	18	13.1
Sinüs taşikardisi	10	7.3
VEV	6	4.4
Sağ dal bloğu	4	2.9
Sinüs bradikardisi	4	2.9
Atriyal erken vuru	2	1.5
Birinci derece AV blok	1	0.7
İkinci-üçüncü derece AV blok	1	0.7
Atriyal Flutter	1	0.7

Hastalar klinik, laboratuvar ve EKG bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde % 29.9'u (n=41) digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirildi. Hastaların %70.1 (n=96)'inde sadece kan düzeyi yüksekliği mevcuttu ve herhangi bir digoksin zehirlenme bulgusu yoktu

EKG bulguları ile ilaç alımı karşılaştırıldığında akut alımla gelen her iki hastanın ve kronik ilaç kullanan 134 hastadan 82'sinin (%61.2) EKG bulgularının eskisi ile uyumlu olduğu saptandı. Kronik digoksin kullanan hastalardan 23'ünün (%17.2) ise yeni EKG bulguları olduğu görüldü. Kronik zeminde akut etkilenmeyle gelen bir hastanın ise yeni EKG bulguları olduğu görüldü. Kronik digoksin kullanan hastalardan 29'nun (%21.6) ise eski EKG bulgularına ulaşamadı.

Laboratuvar Değerleri

Hastaların digoksine maruziyet durumu ile kan değerleri tablo 11'de verilmiştir. Hastaların maruziyet şeklinin sadece kan digoksin düzeyi üzerinde anlamlı derecede etkili olduğu diğer parametreleri ise etkilemediği tespit edildi.

Tablo 11. Digoksine maruziyet durumu ile diğer laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

	Akut		Kronik		p değeri
	Hasta sayısı	Ortalama	Hasta sayısı	Ortalama	
Kan digoksin(ng/ml)	2	6.7	134	2.0	0.0
BUN (mg/dl)	2	15.0	133	37.9	0.29
Kreatinin (mg/dl)	2	0.9	133	1.52	0.49
Sodyum (mmol/L)	2	138.0	133	135.6	0.61
Potasyum (mmol/L)	2	3.9	133	4.6	0.26
Klor (mmol/L)	2	106.0	133	102.9	0.60
Beyaz küre (10x10 ³ /L)	2	8.8	133	11.1	0.52
Glukoz (mg/dl)	2	111.0	129	152.6	0.49
Hemoglobin (g/dL)	2	11.4	132	11.7	0.84
CKMB (ng/ml)	1	1.4	110	2.7	0,78
Troponin (ng/mL)	1	0.0	110	0.2	0,83

Uygulanan Tedaviler

Hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde hiçbir hastaya tek başına kusturma, aktif kömür veya gastrik lavajın tek başına hiçbir hastaya uygulanmadığı görüldü. Hastalardan bir tanesinin (%0.7) hiperkalemi nedeni ile hemodiyalize alındığı belirlendi. Hastaların % 64.2'sinde (n=88) eşlik eden hastalıklar ve metabolik durumlara yönelik diğer tedavilerin uygulanmış olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalar uygulanan tedaviler

Uygulanan tedavi	n	%
Eşlik eden klinik tablolara yönelik tedaviler	88	64.2
Destek tedavi	15	10.9
Pacemaker	12	8.8
Hemodiyaliz	1	0.7
Gastrik lavaj ve aktif kömür	1	0.7

Klinik Gidiş Sonuçları

Hastaların AS'deki klinik gidişleri incelendiğinde %10.2'nin öldüğü ve %21.9'nun yoğun bakıma yattığı görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların acil servisteki klinik gidişleri

Klinik gidiş	n	%
Taburcu	68	49.6
Yoğun bakıma yatış	30	21.9
Servise yatış	19	13.9
Ölüm	14	10.2
Kendi isteği ile terk	6	4.4

Hastaların nihai klinik sonuçlarına bakıldığında 107 hastanın (%78.1) tamamen iyileştiği, 21 hastanın (%15.3) ise öldüğü saptandı. Ex olan hastaların 14'ünün acil serviste, yedisinin ise servis ya da yoğun bakım izlemi sırasında öldüğü belirlendi. Kalan dokuz hastanın (%6.6) ise klinik sonucuna ulaşamadı. Ex olan hastaların hepsinin kronik digoksin kullanan hastalar olduğu tespit edildi.

Acil Servis Tanıları

Çalışmadaki hastaların digoksin zehirlenmesi tanısı dışında aldıkları tanılarının sistemlere göre dağılımı incelendiğinde en sık KKY (n=24, %17.5) ile ve akut böbrek yetmezliği (n=13, %9.4) ile tanısı aldıkları görüldü. Hastaların 16 tanesinin (%11.6) ise birden fazla tanı aldığı saptandı (Tablo14).

Tablo 14. Hastaların digoksin zehirlenmesi dışında aldığı tanıların sistemlere göre dağılımı

Sistem	n	%
Kardiyovasküler	31	22.6
Solunum	18	13.1
Genitoüriner	16	11.6
Gastrointestinal	12	8.7
Nörolojik	7	5.1
Diğer	34	24.8

Acil Serviste Kalış Süreleri

Hastaların acil serviste kalış süresi akut alımla gelen iki hastada 5.5 ± 2.1 saat ve kronik digoksin kullanıcılarında ise 15.3 ± 20.2 saat olarak bulundu. Akut alımla gelen hastaların acil serviste anlamlı olarak daha kısa kaldığı tespit edildi ($p= 0.06$)

Digoksin Zehirlenmesi Açısından Hastaların Değerlendirilmesi

Tablo 15. Digoksin zehirlenmesi ile yaş ve cinsiyet arasındaki ilişki

Digoksin zehirlenmesi	Evet		Hayır	
	n	%	n	%
Erkek	11	26.8	32	33.3
Kadın	30	73.2	64	66.7
Yaş ortalaması	79.8 \pm 11.8		74.6 \pm 12.1	

Digoksin zehirlenmesi olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.32$).

Digoksin zehirlenmesi olgularının yaş ortalaması, olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p= 0.03$)

Digoksin zehirlenmesi ile akut ya da kronik kullanım arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Digoksin zehirlenmesi ile maruziyet arasındaki ilişki

İlaç alımı	Digoksin zehirlenmesi		Toplam
	Evet	Hayır	
Akut	1	1	2
Kronik	39	95	134
Kronik üzerine akut	1	0	1
Toplam	41	96	137

Digoksin zehirlenmesinin varlığı ile hastaların yandaş hastalığı arasında anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 17).

Tablo 17. Yandaş hastalıklar ile digoksin zehirlenmesi arasındaki ilişki

Yandaş hastalık	Digoksinzehirlenmesi				p	X ²
	Evet	%	Hayır	%		
KKY	27	65.9	64	66.7	0.86	0.03
AF	26	63,4	48	50	0.09	2.75
HT	23	56.1	48	50	0.39	0.73
KAH	13	31.7	27	28,1	0.59	0.29
Diğer	10	24.4	37	37.5	0.14	2.17
DM	9	21.9	22	22,9	0.98	0.01
Kalp kapak hastalığı	4	0,9	14	14,6	0,49	0.49

Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen 41 hastanın klinik belirti ve bulguları incelendiğinde en sık kardiyak bulguların, ikinci sıklıkta bulantı ve kusmanın ve üçüncü sıklıkta da karın ağrısının olduğu görüldü (Tablo 18).

Tablo 18. Digoksin zehirlenmesi olgularında klinik belirti ve bulguların incelenmesi

Klinik belirti ve bulgular	n	%
Bulantı ve kusma	14	35
Karın ağrısı	11	27.5
Bilinç bozukluğu	8	20
Görsel bulgu	3	7.5

Digoksin zehirlenmesi olan ve olmayan hastaların kan değerleri incelendiğinde; digoksin zehirlenmesi hastalarında kan digoksin ve potasyum değerlerinin digoksin zehirlenmesi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu fark tespit edildi (Tablo 19).

Tablo 19. Digoksin zehirlenmesi olan ve olmayan hastalarda laboratuvar değerleri

Digoksin zehirlenmesi	Evet		Hayır		p
	Hasta sayısı	Ortalama	Hasta sayısı	Ortalama	
Kan digoksin(ng/ml)	41	3.35	96	1.7	0.00
BUN (mg/dl)	41	43.5	95	35	0.14
Kreatinin (mg/dl)	41	1.8	95	1.5	0.13
Sodyum (mmol/L)	41	135.5	95	135.5	0.70
Potasyum (mmol/L)	41	5.0	95	4.5	<0.05
Klor (mmol/L)	41	103.9	95	102.7	0.38
Beyaz küre(10x10 ³ /L)	41	10.8	95	11.2	0.67
Glukoz (mg/dl)	40	138.8	92	156.9	0.26
Hemoglobin (g/dL)	41	11.8	94	11.8	0.98
CKMB (ng/ml)	35	2.4	78	2.8	0.69
Troponin (ng/mL)	35	0.3	78	0.3	0.92

Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen hastalarda saptanan en düşük serum digoksin değeri 1.33 ng/mL ve en yüksek değer ise 12.28 ng/mL idi.

Yavaş ventrikül yanıtı AF, sinüs bradikardisi ve VEV digoksin zehirlenmesi olan hastalarda anlamlı olarak daha sık bulundu; hızlı ventrikül yanıtı AF ise digoksin zehirlenmesi olmayan hastalarda anlamlı olarak sıklığı (Tablo 20).

Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen 41 hastanın EKG bulguları incelendiğinde 11 hastanın (%26.8) EKG bulgularının eski, 17 hastanın (%41.5) EKG bulgularının yeni olduğu saptandı. 13 hastanın (%31.7) ise eski EKG'sine ulaşılamadı. Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilmeyen 96 hastanın EKG bulguları eskisi ile kıyaslandığında 73 hastanın (%76.1) EKG bulgularının eski olduğu, yedi hastanın (%7.3) EKG bulgularının yeni olduğu tespit edildi ve 16 hastanın (%16.6) eski EKG'sine ulaşılamadı.

Tablo 20. Digoksin zehirlenmesi olan ve olmayan hastaların EKG özellikleri

EKG bulgusu	Digoksinzehirlenmesi				p	X ²
	Evet	%	Hayır	%		
Yavaş ventrikül yanıtı AF	19	46.3	3	3.1	<0.01	41.43
Makul ventrikül yanıtı AF	11	26.8	37	37.5	0.19	1.73
Sol dal bloğu	6	14.6	12	12.5	0.68	0.17
VEV	5	12.2	1	1.1	0.03	8.90
NSR	4	9.8	14	14.6	0.44	0.59
Sinüs bradikardisi	3	7.3	1	1.1	0.04	4.18
Sağ dal bloğu	2	4.8	2	2.2	0.35	0.86
Sinüs taşikardisi	1	2.4	9	9.4	0.15	2.04
Atriyal Erken Vuru	1	2.4	1	1.1	0.52	0.43
Birinci derece AV blok	1	2.4	0	0	0.12	2.43
İkinci-üçüncü derece AV blok	0	0	1	1.1	0.51	0.41
Hızlı ventrikül yanıtı AF	0	0	20	20.8	<0.01	9.65
Atriyal flutter	0	0	1	1.1	0.51	0.42

Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen hastalara uygulanan tedaviler aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 21).

Tablo 21. Digoksin zehirlenmesi olan hastalarda tedaviler

Uygulanan tedavi	n	%
Eşlik eden klinik tablolara yönelik tedaviler	18	43.9
Destek tedavi	15	36.6
Pacemaker	11	26.8
Gastrik lavaj ve aktif kömür	1	2.4

Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen 41 hastanın 12 tanesinin (%29.3) AS'den taburcu olduğu, dört tanesinin (%9.8) AS'de ex olduğu, dört tanesinin (%9.8) servislere ve 20 tanesinin (%48.8) de yoğun bakımlara yatırıldığı tespit edildi. Bir hastanın (%2.3) ise AS'den kendi isteği ile ayrıldığı belirlendi. Servislere ya da yoğun bakımlara yatan hastalardan iki tanesinin ex olduğu, 20 tanesinin taburcu olduğu belirlendi. Üç hastanın ise klinik sonucuna ulaşamadı.

Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilmeyen 96 hastanın 56 tanesinin (%58.3) AS'den taburcu olduğu, 10 tanesinin (%10.4) AS'de ex olduğu, 15 tanesinin (%15.6) servislere ve 10 tanesinin (%10.4) de yoğun bakımlara yatırıldığı tespit edildi. Beş hastanın (%5.3) ise AS'den kendi isteği ile ayrıldığı belirlendi. Servislere ya da yoğun bakımlara yatan hastalardan beş tanesinin öldüğü, 19 tanesinin taburcu olduğu belirlendi. Altı hastanın ise klinik sonucuna ulaşılamadı.

Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen ve değerlendirilmeyen hastalar arasında servislere ya da yoğun bakımlara yatış, taburculuk ve ölüm açısından anlamlı istatistiksel fark tespit edildi ($p < 0,001$). Digoksin zehirlenmesi olan hastaların servis ya da yoğun bakımlara yatış oranları daha yüksekti. Ancak hastaların nihai klinik sonuçlarına bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (ki-kare:0.39; $p=0.82$).

X. TARTIŞMA

Digoksin sık kullanılan ve zehirlenme durumunda ölüme varan ciddi klinik tablolara yol açabilen bir maddedir. Son yıllarda digoksin toksisitesi insidansı kalp yetmezliği ve aritmilerin tedavisinde digoksin kullanımının azalması, ilaç düzeylerinin hızlı ve kesin tespiti, digoksinin diğer ilaçlarla olan etkileşimlerinin bilincinde artış gibi bir takım faktörlere bağlı olarak azalmıştır. Haynes ve arkadaşlarının çalışmasında ABD’de 1994 ve 2004 yılları arasında digoksin kullanımında azalmaya bağlı olarak digoksin zehirlenmelerinin azaldığı bildirilmiştir.⁵ 2006 yılında Amerika Zehir Kontrol Merkezleri Birliği 2610 toksik dijital maruziyeti bildirmişken 2009’da ise 2550 vaka bildirilmiştir.²² Budnitz ve arkadaşlarının 2004-2005 yıllarında ABD’de 65 yaş üstü hastaların acil servis başvurularını inceledikleri çalışmalarında acil servise başvuran her yedi hastadan bir tanesinin ilaçlarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada AS’e başvuran hastaların% 3.1’inin digoksin kullandığı ve tüm hastaların %0,024’inin digoksin zehirlenmesi olduğu bildirilmiştir.⁵⁷ Aarnoudse ve arkadaşlarının hastaneye tüm başvuruları incelediği çalışmasında ise tüm hastaların 0.04%’ünün digoksin zehirlenmesi nedeniyle olduğu bildirilmiştir.⁵⁸ Bizim çalışmamızda digoksin istenen hastalar aynı dönemde acil servise başvuran tüm hastaların %0.68’ini oluşturdu. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde digoksin zehirlenmesi olan olgular aynı dönemde AS’e başvuran tüm hastaların %0,032’sini oluşturdu. Digoksin zehirlenmesi olan hastaların toplam hasta başvurularına oranı diğer çalışmalarla benzerdi.

Digoksin özellikle yaşlı popülasyonda acil servise ilaç ilişkili başvurular arasında önemli yer tutmaktadır. Budnitz ve ark.’nın çalışmasında da 65 yaş üstü hastaların ilaca bağlı nedenlerle hastaneye yatırılması olasılığının yedi kat fazla olduğu belirtilmiştir.⁵⁷ Budnitz ve arkadaşlarının 65 yaş üstü hastaların ilaç etkilerine bağlı acil servis başvurularını inceledikleri diğer bir çalışmada AS’e ilaca bağlı etkilerle başvuruların en sık varfarin, insülin ve digoksin nedeniyle olduğu ve bu ilaçların ayaktan reçetelerde sıklığı nedeniyle diğer ilaçlardan acil servise başvuru açısından 35 kat riskli olduğunu bildirmişlerdi.⁵⁹ Miura ve ark.’nın çalışmalarında artan yaşla digoksin toksisitesi duyarlılığında artış saptanmıştır.⁶ Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 76.1±12.2 olarak bulundu. Digoksin kullanımının yaşlı popülasyonda daha sık olması nedeniyle yaş grubumuzun yüksek olması beklediğimiz bir sonuçtu. Digoksin zehirlenmesi olgularının yaş ortalaması 79.8±11.8; digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilmeyen olguların ise 74.6±12.1 olarak saptandı. Digoksin zehirlenmesi olgularının yaş ortalaması, olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0.03). Bu

sonuç digoksin zehirlenmesi olasılığının yaşla beraber arttığını gösteren diğer çalışmaları destekler niteliktedir.^{6,57,59,60}

Digoksin tedavisine yanıt cinsiyetler arasında farklılıklar gösterir. Kadınlarda digoksin kullanımına bağlı ölüm daha fazladır.⁶¹ Aarnoudse ve arkadaşlarının digoksin zehirlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan olguların inceledikleri çalışmalarında kadınlarda digoksin zehirlenmesinin 1.4 kat fazla olduğu belirlenmişti.⁵⁸ Neuvonen ve arkadaşlarının postmortem çalışmalarında digoksin düzeyleri, ABCB1 polimorfizmi ile artan mortaliteyi inceledikleri çalışmalarında kadınlarda artmış toksisite riskini bu polimorfizm ile ilişkilendirmişlerdi⁶². Çalışmamızda digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen hastaların %26.8'i erkek %73.2'si ise kadın hastaydı, digoksin zehirlenmesi ile cinsiyet arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Digoksin kullanımında kadın hastalarda digoksin düzeylerinin yüksek olması riski gözönünde bulundurulmalıdır. Özellikle kronik ilaç kullanımından önce cinsiyet-ayrılmış genotip incelemeleri hastaların zehirlenmeye duyarlılığını anlamada faydalı olabilir.

Digoksin zehirlenmelerinin çoğunluğu kronik kullanıcılarda ortaya çıkar. Pita-Fernández ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaların çoğunluğunun uygun olmayan dozda ilaç alımına bağlı zehirlenmeye maruz kaldıkları, sadece %4.8'inin kazara alım olduğu bildirilmiştir.⁶³ Literatürde intihar amaçlı alımlar sıklıkla olgu sunumları olarak bildirilmiştir.^{64,65} Buna karşılık Antman ve arkadaşlarının hayatı tehdit eden 150 digoksin zehirlenmesini inceledikleri çalışmasında hastaların %50'sinin uzun dönem digoksin kullanıcısı olduğu, %10'unun yanlışlıkla aşırı alım olduğu ve %39'unun intihar amaçlı aşırı alım olduğu bildirilmiştir.⁴⁰ Çalışmamıza alınan tüm hastalar değerlendirildiğinde hastaların %1.5'i akut alım, %97.8'i kronik alım, %0.7'si ise kronik zeminde akut maruziyet nedeni ile başvurduğu belirlendi. Digoksin zehirlenmesi bulguları olan hastaların %95'inin kronik kullanıcı olduğu, %2.4'ünün akut alım, %2.4'ünün ise kronik zeminde akut alım olduğu belirlendi. Bu sonuç Pita-Fernández ve arkadaşlarının çalışmasına benzer niteliktedir, fakat akut alımların oranı Antman ve arkadaşlarının çalışmasından belirgin olarak düşüktür. Antman ve arkadaşları sadece hayatı tehdit eden digoksin zehirlenmeleri incelendiğinden bu çalışmada akut alımların daha çok bildirilmesi şaşırtıcı değildir. Çalışmamızda akut alımla gelen hastalardan biri 22 yaşında diğeri ise 93 yaşındaydı, ve ilaç düzeyleri sırasıyla 12.2 ng/mL ve 1.42 ng/mL idi. Bunlardan sadece bir tanesinin bulguları digoksin zehirlenmesi ile uyumluydu. Hastaların maruziyet şeklinin sadece kan digoksin düzeyi üzerinde anlamlı derecede etkili olduğu diğer laboratuvar parametrelerini ise etkilemediği tespit edildi.

Digoksin sıklıkla KKY ve AF'de hız kontrolü amaçlı kullanılmaktadır. Özellikle azalmış sol ventrikül fonksiyonu olan erkek hastalarda güvenli olduğu bildirilmiştir.^{61,65} Pita-Ferna'ndez ve arkadaşlarının AS'e başvuran yaşlı hastalarda digoksin zehirlenmelerini inceledikleri çalışmalarında ise hastaların %81'inde kardiyak valvulopati, %68.3'ünde HT ve %46.3'ünde iskemik kalp hastalığı saptanmıştı.⁶³ Bizim çalışmamızda digoksin zehirlenmesi olan hastaların %66'sında KKY, %63'ünde AF olduğu belirlendi. KKY ve AF'nin digoksinin en sık kullanım endikasyonları olması nedeniyle bu beklediğimiz bir sonuçtu. Bizim çalışmamızda valvulopati sıklığının saptanamaması çalışmamızın retrospektif yapılması ve bu nedenle tüm hastaların ikincil ileri tetkiklerinin yapılmamasıyla ilgili olabilir.

Mahdyoon ve arkadaşlarının dijital zehirlenmesi tanısı ile hastaneden taburcu olan 219 hasta ile yaptığı çalışmada kesin digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen 43 hastanın %52'sinde bulantı ve %48'inde kusmanın görüldüğü bildirildi.¹⁷ Pita-Ferna'ndez ve arkadaşlarının çalışmasında en sık şikayetlerin bulantı ve kusma olduğu bildirilmişti.⁶³ Bizim çalışmamızda genel olarak en sık başvuru yakınmaları sıklık sırasına göre bulantı ve kusma (%19.7), bilinç bulanıklığı (%15.3) karın ağrısı (%8), idi. Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen 41 hastanın klinik belirti ve bulguları incelendiğinde literatürle uyumlu olarak en sık semptomun bulantı ve kusma (%35), ikinci sıklıkta da karın ağrısı (%27.5) olduğu belirlendi.

EKG bulguları dijital zehirlenmesi tanı ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Çeşitli çalışmalar EKG bulguları sıklığı açısından farklılıklar göstermektedir. Ma ve arkadaşları en sık EKG bulgusunun VEV olduğunu belirtmişti.²⁵ Mahdyoon ve arkadaşları ise en sık EKG bulgularının AV blok (%66) ve sinüs bradikardisi (%26) olduğunu bildirmişlerdi.¹⁷ Pita-Ferna'ndez ve arkadaşlarının 42 digoksin zehirlenmesi hastası ile yaptığı çalışmada ise en sık EKG bulguları AF (%85) olarak saptanmıştı ve bu hastaların %45'inde kalp hızı 60/dk'nın altındaydı.⁶³ Bizim çalışmamızda ise digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen hastalardaki en sık EKG bulguları sırasıyla yavaş ventrikül yanıtı AF (%46.3), makul ventrikül yanıtı AF (%26.8) ve sol dal bloğuydu (%14.6). VEV ise %12.2 hastada saptandı. Digoksin zehirlenmesi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında sinüs bradikardisi, yavaş ventrikül yanıtı AF ve ventriküler erken vurunun digoksin zehirlenmesi vakalarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Ordog ve arkadaşlarının digoksin kullanan 5,100 hasta ile yaptığı çalışmada ise 65 hastada digoksin zehirlenmesi ile uyumlu yeni EKG değişikliği saptanmıştı.⁶⁶ Çalışmamızda hastaların %26,8'inin EKG bulguları eski, %41.5'inin ise EKG bulguları yeniydi. Ordog ve arkadaşlarının çalışmasında bu oranın %1.3

gibi çok daha düşük olması, bizim çalışmamızda sadece digoksin düzeyi yüksek hastaların değerlendirilmesi olabilir. Güncel literatürde digoksinin AF'li hastalarda güvenli bir antiaritmik olduğu görülmektedir. Bununla beraber digoksinin güvenlik profilinin değerlendirildiği çalışmaların çoğunda gözlem süresi kısadır ve hasta seçiminde çalışmaların çoğunda KKY hastaları dışlanmıştır.⁶⁷ Diğer yandan görülen EKG değişikliğinin hastanın mortalite ve morbiditesine etkilerini değerlendirebilmek için uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamıza göre AS'ye başka nedenlerle gelen ve digoksin kullanımı öyküsü olan hastalarda EKG'de sinüs bradikardisi, yavaş ventrikül yanıtı AF ve VEV saptanması durumunda hastaların digoksin düzeyleri görülmeli ve hastalarda digoksin zehirlenmesi durumu klinik ve laboratuvarla değerlendirilmelidir.

Smith ve arkadaşlarının çalışmasında digoksin zehirlenmesi olan hastalardaki ortalama BUN değerleri zehirlenme olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, potasyum değerleri arasında ise anlamlı fark saptanmamıştır.⁶⁸ Yine Beller ve arkadaşlarının çalışmasında da zehirlenme olan vakalarda olmayanlara göre böbrek yetmezliğinin daha sık olduğu belirtilmiştir.⁶⁹ Ancak bizim çalışmamızda digoksin zehirlenmesi ile BUN ve kreatinin değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Digoksin zehirlenmesini en sık tetikleyen neden sıklıkla kalp yetmezliği hastalarında diüretik tedavi ve sekonder hiperaldosteronizmin bir sonucu olarak ortaya çıkan potasyum depolarında azalmadır.¹⁹ Bunun bir sonucu olarak kronik digoksin kullanımına bağlı zehirlenmelerde hipokalemi daha sık görülmektedir.² Çalışmamızda kan potasyum düzeyi ise digoksin zehirlenmesi olanlarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Hiperkalemi kronik digoksin zehirlenmesinde eşlik eden böbrek yetmezliği yoksa beklenen bir bulgu değildir.² Oysa çalışmamızda hastaların büyük kısmı kronik digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuç literatürden farklılık göstermektedir. Bunun nedeni KKY ve HT hastalarının tiazid grubu diüretikleri sık kullanması olabilir, ancak bu çalışmada hastaların kullandıkları ilaçlar sorgulanmadığından potasyum yüksekliğinin ilaçlarla ilişkisi hakkında yorum yapmak mümkün değildir.

Aktif kömür ve gastrik lavaj AS'de birçok zehirlenmede kullanılan gastrointestinal dekontaminasyon yöntemleridir. Amerika ve Avrupa Zehir Danışma Merkezleri Birliklerinin bildirdiği zehirlenmelerde mide yıkaması ve aktif kömür uygulama kılavuzları, 1997 yılından sonra yayınlanmaya başladığı için bu tarihten sonra yapılan çalışmalarda dekontaminasyon oranları daha düşük bulunabilir.^{70,71} Akut digoksin alımının erken evresinde aktif kömür uygulamasının faydası olabilmektedir.⁴¹ Çalışmamızda hastaların sadece bir tanesine gastrik

lavaj ve aktif kömür uygulanmıştı. Bu hasta akut digoksin zehirlenmesi olarak AS'ye başvurmıştı. Hastalardan bir tanesinin (%0.7) hiperkalemi nedeni ile hemodiyalize alındığı belirlendi. Hastaların % 64.2'sinde (n=88) eşlik eden hastalıklar ve metabolik durumlar nedeni ile diğer tedaviler uygulanmış olduğu görüldü. Çalışmadaki hastaların çoğunluğunun kronik digoksin kullanımı sonrası zehirlenme olması nedeniyle hastaların çok azına gastrointestinal dekontaminasyon uygulanmış olması güncel literatüre uygun tedavi yapıldığını göstermektedir.

Literatürde digoksin zehirlenmesinde prognozla ilgili farklı sonuçlar bildirilmiştir. Pita-Fernández ve arkadaşlarının çalışmasında hiç ölüm bildirilmemişti.⁶³ Pap ve arkadaşları digoksin zehirlenmesi saptadıkları hastaların %16'sının, Mahdyoon ve arkadaşları ise %41'inin öldüğünü bildirmişti.^{17,60} Çalışmamızda digoksin zehirlenmesi olan hastalarda hastane içi mortalite %15 olarak belirlendi. Çalışmalarda digoksin zehirlenmesi olan hastaların heterojenitesi; digoksin zehirlenmesinin kriterlerinin standart olmaması farklı ölüm oranlarının bildirilmesini açıklayabilir. Buna karşın çalışmamızda digoksin zehirlenmesi bulguları olan ve olmayan hastaların servislere ya da yoğun bakımlara yatış, taburculuk ve ölüm oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı. Digoksin zehirlenmesi olan hastaların takibinde hekimler olası kötü sonuçlara karşın dikkatli olmalıdır. Digoksin zehirlenmesi olan hastaların sıklıkla ileri yaşta ve fazla sayıda ek hastalığı olan hastalar olması nedeniyle digoksin zehirlenmesinin mortalitesini öngörmek zordur.

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.⁶³ Ordog ve arkadaşlarının çalışmasında ise hastaların %24'ünün AS'de değerlendirilip ayaktan tedavi edildiği, diğer hastaların hastaneye yatırıldığı saptanmıştı.⁶⁶ Çalışmamızda hastaların %29.3'ünün AS'te izlenerek taburcu edildiği, %9.8 hastanın AS'de öldüğü, hastaların %58.6'sının hastaneye yatırıldığı belirlendi. Hastaneye yatırılan olguların %48.8'inin yoğun bakımlara yatırıldığı belirlendi. Çalışmamızda AS'de izlenen ve ayaktan tedavi edilen hastaların oranı Ordog ve arkadaşlarının oranına benzerdi. Buna karşılık hastaneye yatış oranımız diğer çalışmalardan düşüktü. Bu durum hastaneye yatırılarak izlenmesi gereken bir grup hastanın yatırılmadığını ve AS'de izlendiğini göstermektedir.

XI. SONUCLAR

DEÜH Acil Servisi'nde 01.01.2010-31.07.2011 tarihleri arasında digoksin düzeyi istenen hastalar aynı dönemde acil servise başvuran tüm hastaların %0.68'ini oluşturuyordu. Digoksin zehirlenmesi olan olgular aynı dönemde AS'ye başvuran tüm hastaların %0.032'sini oluşturuyordu. Digoksin zehirlenmesi olan hastaların toplam hasta başvurularına oranı Amerika verilerine benzerdi. Digoksin zehirlenmesi olan hastaların yaş ortalaması 79.8 ± 11.8 ; digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilmeyen hastaların ise 74.6 ± 12.1 olarak saptandı. Digoksin zehirlenmesi olgularının yaş ortalaması, olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen hastaların %73.2'sini kadın hastalar oluşturuyordu. Digoksin kullanımında kadın hastalarda digoksin düzeylerinin yüksek olması riski daha önceki çalışmalarda da bildirilmişti. Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen hastaların %95'inin kronik kullanıcı olduğu; bu hastalarda ki en sık yandaş hastalıkların kalp yetmezliği ve AF olduğu görüldü. Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen hastaların klinik belirti ve bulguları incelendiğinde literatürle uyumlu olarak en sık semptomun bulantı ve kusma, ikinci sıklıkta da karın ağrısı olduğu belirlendi. Hastalardaki en sık EKG bulguları yavaş ventrikül yanıtı AF, makul ventrikül yanıtı AF ve sol dal bloğuydu. Digoksin zehirlenmesi olmayan hastalarla karşılaştırıldığında sinüs bradikardisi, yavaş ventrikül yanıtı AF ve ventriküler erken vurunun digoksin zehirlenmesi olan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Kan BUN ve kreatinin değerlerinde digoksin zehirlenmesi olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark tespit edilmezken potasyum düzeyinin ise digoksin zehirlenmesi olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu. Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen ve değerlendirilmeyen hastalar arasında servislere ya da yoğun bakımlara yatış, taburculuk açısından anlamlı istatistiksel fark vardı. Buna karşılık hastaların nihai klinik sonuçlarına bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların %29.3'ünün AS'de izlenerek taburcu edildiği, %9.8 hastanın acil serviste öldüğü, hastaların %58.6'sının hastaneye yatırıldığı belirlendi. Hastaneye yatırılan hastaların %48.8'inin yoğun bakımlara yatırıldığı belirlendi. Digoksin zehirlenmesi olarak değerlendirilen ve değerlendirilmeyen hastalar arasında servislere ya da yoğun bakımlara yatış, taburculuk açısından anlamlı istatistiksel fark tespit edildi. Literatürle karşılaştırıldığında hastaneye yatırılarak izlenmesi gereken bir grup hastanın AS'de izlendiği görüldü. Hastaların sadece 1 tanesine gastrik lavaj ve aktif kömür uygulandığı, birinin hiperkalemi nedeni ile hemodiyalize alındığı, %64.2'sinde eşlik eden hastalıklar ve metabolik durumlar nedeni ile diğer tedaviler uygulanmış olduğu belirlendi. Olguların sadece birinin akut alım ile erken dönemde başvurması nedeniyle

mide yıkaması ve aktif kömür uygulaması yapıldığı görüldü. Bu da Amerika ve Avrupa Zehir Danışma Merkezleri Birlikleri'nin yayınladıkları zehirlenmelerde mide yıkaması ve aktif kömür uygulama kılavuzlarında, gastrointestinal dekontaminasyon uygulama önerilerine uymaktadır. Digoksin zehirlenmesi yaşlı, bayan ve KKY ve AF'si olan hastalarda daha sık görüldüğü bulundu. Yaptığımız bu çalışmada digoksin kullanan ve bu kriterleri taşıyan hastalar özellikle AS'e bulantı-kusma gibi şikayetlerle başvurduğunda ve yeni EKG bulgusu da varsa serum digoksin düzeyi 1.2 ng/mL'nin üzerindeyse digoksin zehirlenmesi düşünülmeli ve AS'de digoksin düzeyi değerlendirilmelidir.

XII. KAYNAKLAR

1. Gheorghide M, van Veldhuisen DJ, Colucci WS. Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2006;113(21):2556-64.
2. Boyle JS, Kirk MA. Digitalis Glycosides. In: Tintinalli JE, Tintinalli's Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide, seventh edition, New York, McGraw Hill. pp 1260-64.
3. Kardiyak glikozidlerle zehirlenmeler; T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007; editör; Yeşim Tuñçok, Nuri İhsan Kalyoncu; sayfa 61-63.
4. Roberts JD. Cardiovascular Drugs. In: Marx AJ, Rosen's Emergency Medicine, Concepts And Clinical Practice, seventh edition, Philadelphia, Mosby Elsevier, pp 1978-82.
5. Haynes K, Heitjan D, Kanetsky P, Hennessy S. Declining public health burden of digoxin toxicity from 1991 to 2004. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(1):90-4.
6. Miura T, Kojima R, Sugiura Y, Mizutani M, et al. Effect of aging on the incidence of digoxin toxicity. *Ann Pharmacother* 2000;34(4):427-32.
7. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289(7):871-8.
8. Cardiac glycosides: William Withering (1741-1799) *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology* 2005;14(1):61-2.
9. 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(1):82-7.
10. Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, 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: PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:955-962.
11. Packer M, Gheorghide M, Young JB, Costantini PJ, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993;329:1-7.
12. 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.

13. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, et al. for the American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American College of Chest Physicians, International Society for Heart and Lung Transplantation, and Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154–e235.
14. Adams JF, Lindenfield JA, Arnold JM, Baker D, et al. Heart Failure Society of America (HFSA) 2006 comprehensive heart failure practice guidelines. *J Card Fail* 2006;12:10–36.
15. 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.
16. Thacker D, Sharma J. Digoxin toxicity. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46(3):276-9.
17. Mahdyoon H, Battilana G, Rosman H, Goldstein S, et al. The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988. *Am Heart J* 1990;120(5):1189-94.
18. Chan AL, Wang MT, Su CY, Tsai FH. Risk of digoxin intoxication caused by clarithromycin-digoxin interactions in heart failure patients: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(12):1237-43.
19. Patel V. Digitalis toxicity. <http://emedicine.medscape.com/article/154336> (05.01.2012 tarihinde ulaşıldı).
20. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, et al: Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003;289(13):1652-8.
21. Vivo RP, Krim SR, Perez J, et al. Digoxin: current use and approach to toxicity. *Am J Med Sci* 2008;336(5):423-8.
22. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, Green JL, et al. 2009 Annual report of the the American Association of Poison Control Centers' national poison data system (NPDS): 27th annual report *Clin Toxicol* 2010;48(10):979-1178.
23. Levine M, O'Connor A. Digitalis (cardiac glycoside) poisoning. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2012 (05.01.2012 tarihinde ulaşıldı).

24. Piltz JR, Wertenbaker C, Lance SE, Slamovits T, et al. Digoxin toxicity. Recognizing the varied visual presentations. *J Clin Neuroophthalmol* 1993;13(4):275-80.
25. Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. *J Emerg Med* 2001;20(2):145-52.
26. Moorman JR, Pritchett EL. The arrhythmias of digitalis intoxication. *Arch Intern Med* 1985;145(7):1289-92.
27. Bismuth C, Gaultier M, Conso F, Efthymiou ML. Hyperkalemia in acute digitalis poisoning: prognostic significance and therapeutic implications. *Clin Toxicol* 1973;6(2):153-62.
28. Bhatia SJ. Digitalis toxicity--turning over a new leaf? *West J Med* 1986;145(1):74-82.
29. Smith TW: Digitalis. Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 1988;318(6):358-65.
30. Wofford, JL, Ettinger WH. Risk factors and manifestations of digoxin toxicity in the elderly. *Am J Emerg Med* 1991;9 (1),11–15.
31. Schmiedl S, Szymanski J, Rottenkolber M, Hasford J, et al. Re: Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug Saf* 2007;30(12):1171-3.
32. Bayer MJ. Recognition and management of digitalis intoxication: implications for emergency medicine. *Am J Emerg Med* 1991;9;29-32.
33. Eddleston M, Rajapakse S, Rajakanthan, Jayalath S, et al. Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355(9208):967-72.
34. Eddleston M, Ariaratnam CA, Sjöström L, Jayalath S, et al. Acute yellow oleander (*Thevetia peruviana*) poisoning: cardiac arrhythmias, electrolyte disturbances, and serum cardiac glycoside concentrations on presentation to hospital. *Heart* 2000;83(3):301-6.
35. Dasgupta A. Endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances: impact on therapeutic drug monitoring of digoxin. *Am J Clin Pathol* 2002;118(1):132-40.
36. Dasgupta A, Emerson L. Neutralization of cardiac toxins oleandrin, oleandrogenin, bufalin, and cinobufotalin by Digibind: monitoring the effect by measuring free digitoxin concentrations. *Life Sci* 1998;63(9):781-8.

37. Kirrane BM, Olmedo RE, Nelson LS, Mercurio-Zappala M, et al. Inconsistent approach to the treatment of chronic digoxin toxicity in the United States. *Hum Exp Toxicol* 2009;28(5):285-92.
38. French JH, Thomas RG, Siskind AP, Brodsky M, et al. Magnesium therapy in massive digoxin intoxication. *Ann Emerg Med* 1984;13(7):562-6.
39. Chen JY, Liu PY, Chen JH, Lin LJ. Safety of transvenous temporary cardiac pacing in patients with accidental digoxin overdose and symptomatic bradycardia. *Cardiology* 2004;102(3):152-5.
40. Antman EM, Wenger TL, Butler VP Jr, Haber E, 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(6):1744-52.
41. Roberts DM, Buckley NA. Antidotes for acute cardenolide (cardiac glycoside) poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 4: 2006 18;(4):CD005490.
42. Lapostolle F, Borron SW, Verdier C, Taboulet P, et al. Digoxin-specific Fab fragments as single first-line therapy in digitalis poisoning. *Crit Care Med* 2008;36(11):3014-8.
43. Hack JB, Woody JH, Lewis DE, Brewer K, 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(4):337-42.
44. Van Deusen SK, Birkhahn RH, Gaeta TJ. Treatment of hyperkalemia in a patient with unrecognized digitalis toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41(4):373-6.
45. Levine M, Nikkanen H, Pallin DJ. The effects of intravenous calcium in patients with digoxin toxicity. *J Emerg Med* 2011;40(1):41-6.
46. Rajapakse S. Management of yellow oleander poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(3):206-12.
47. Woolf AD, Wenger T, Smith TW, Lovejoy FH Jr. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *N Engl J Med* 1992;326(26):1739-44.
48. Smith TW, Butler VP Jr, Haber E, Fozzard H, Marcus FI, et al. Treatment of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments: experience in 26 cases. *N Engl J Med* 1982;307(22):1357-62.

49. Zucker AR, Lacina SJ, DasGupta DS, Fozzard HA, et al. Fab fragments of digoxin-specific antibodies used to reverse ventricular fibrillation induced by digoxin ingestion in a child. *Pediatrics* 1982;70(3):468-71.
50. Ramlakhan SL, Fletcher AK. It could have happened to Van Gogh: a case of fatal purple foxglove poisoning and review of the literature. *Eur J Emerg Med* 2007;14(6):356-9.
51. Hickey AR, Wenger TL, Carpenter VP, Tilson HH, 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(3):590-8.
52. Kirkpatrick CH. Allergic histories and reactions of patients treated with digoxin immune Fab (ovine) antibody. The Digibind Study Advisory Panel. *Am J Emerg Med* 1991;9(2 Suppl 1):7-10.
53. Clifton GD, McIntyre WJ, Zannikos PN, Harrison MR, et al. Free and total serum digoxin concentrations in a renal failure patient after treatment with digoxin immune Fab. *Clin Pharm* 1989;8(6):441-5.
54. Ujhelyi MR, Robert S. Pharmacokinetic aspects of digoxin -specific Fab therapy in the management of digitalis toxicity. *Clin Pharmacokinet* 1995;28(6):483-93.
55. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Green JL, et al. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. *Clin Toxicol (Phila)* 2009;47(10):911-1084.
56. Manini AF, Nelson LS, Hoffman RS. Prognostic utility of serum potassium in chronic digoxin toxicity: a case-control study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(3):173-8.
57. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, et al. National Surveillance of Emergency Department Visits for Outpatient Adverse Drug Events. *JAMA* 2006;296(15):1858-1866.
58. Aarnoudse, A.L., Dieleman, J.P., Stricker, B.H.,. Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug Safety* 2007;30(5):431-6.
59. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147(11):755-65.
60. Pap C, Zacher G, Kárteszi M. Prognosis in acute digitalis poisoning. *Orv Hetil* 2005;146(11):507-13.

61. 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.
62. Neuvonen AM, Palo JU, Sajantila A. Post-mortem ABCB1 genotyping reveals an elevated toxicity for female digoxin users. *Int J Legal Med* 2011;125(2):265-9.
63. Pita-Fernández S, Lombardía-Cortiña M, Orozco-Veltran D, Gil-Guillén V. Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department. *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53(2):e106-10.
64. Rodríguez-Calvo, M.S., Rico, R., López-Rivadulla, M., Suárez-Penaranda, J.M., Muñoz, J.I., Concheiro, L. Report of suicidal digoxin intoxication: a case report. *Med Sci Law* 2002;42, 265–268.
65. Ranquin R, Parizel G. Massive digoxin intoxication. Report of a case with serum digoxin level correlation. *Acta Cardiol* 1975;30(5):375-82.
66. Ordog GJ, Benaron S, Bhasin V, Wasserberger J, et al. Serum digoxin levels and mortality in 5,100 patients. *Ann Emerg Med* 1987;16(1):32-9.
67. Tamargo J, Delpón E, Caballero R. The safety of digoxin as a pharmacological treatment of atrial fibrillation. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(3):453-67.
68. Smith TW, Haber E. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest* 1970;49(12):2377-86.
69. Beller GA, Smith TW, Abelmann WH, Haber E, et al. Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. *N Engl J Med.* 1971;284(18):989-97.
70. AACT and EAPCCT. Position paper: Single dose activated charcoal. *Clin Toxicol* 2005;43(2):61-87.
71. AACT and EAPCCT. Position paper: Gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42(7):933-43.

EK 1*Olgu Rapor / Veri Kayıt Formu Örneği***DİGOKSİN DÜZEYİ YÜKSEK HASTA VERİ FORMU**Adı-Soyadı..... Yaşı..... Cinsiyeti erkek kadın

Protokol No-Hastane No:

Başvuru Tarihi:

Başvuru Yakınması:

İlaç Alımı: Akut Kronik Kronik+Akut BilinmiyorEşlik Eden Hastalıklar: HT DM KAH Kalp kapak hast KKY
KBY AF Diğer Bilinmiyor

Kan Digoksin Düzeyi (ng/ml):

Kendi İlacı Mı? Evet Hayır BilinmiyorAşırı Doz Alımı? Evet Hayır BilinmiyorAlım Yolu: Ağız Yolu İle Parenteral BilinmiyorBirlikte Ek İlaç Alımı?(Akut Alım İçin) Hayır Bilinmiyor Evet

Glaskow Koma Skalası:

Bulantı-kusma var yok **Karın ağrısı** var yokBaş ağrısı var yok **Vizüel Bulgular** var yokBilinç Bozukluğu Var Yok **Kardiyak Bulgu** Var Yok

Laboratuvar Bulguları

BK	glukoz	BUN	kreatinin	Na	K	Cl	Hb	CK-MB	Troponin

EKG Bulguları YVAF Ventriküler EV Atrial EV 1. Derece AV blok RBBB
 2-3.derece AV blok Sinüs bradikardisi AV disosiasyon Junctional taşikardi LBBB
 Junctional bradikardi A. fibrilasyon A.flutter Ventriküler taşikardi Sinüs
arrest Sinüs taşikardisi Normal sinüs ritmi Bilinmiyor**EKG** Eskisi ile uyumlu Yeni Bilinmiyor**Digoksin Zehirlenmesi?** EVET HAYIR**Uygulanan Tedavi** Kusturma Lavaj Aktif kömür Lavaj + Aktif kömür Pacemaker Destek tedavisi
 Hemodiyaliz Hemoperfüzyon Antidot
 Taburcu Diğer**Acil Serviste Kalış Süresi:****Klinik Gidiş:** Taburcu Servis Yatış Yoğun Bakım Yatış Sevk Ölüm Kendi İsteğiyle Terk**Klinik Sonuç:** Şifa Ölüm Bilinmiyor

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU


Konu: Karar hk.-15

30.12.2011

Doç.Dr.Gürkan ERSOY

Kurulumuz tarafından 29.12.2011 tarih ve 390-GOA protokol numaralı 2011/41-15 karar numarası ile görüşülen "Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Serum Dıgoksin Düzeyleri Yüksek Olguların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2011/41-15	Tarih: 29.12.2011
	Doç.Dr.Gürkan ERSOY'un sorumlusu Dr.Gülşüm LİMON'un yürütücüsü olduğu "Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Serum Digoksin Düzeyleri Yüksek Olguların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyil Klinik Uygulamaları Kılavuzu
---------------	---

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı)	Ph.D.Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mehtap MALKOÇ	Ph.D.Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Zühal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire, Halk Sağlığında doktora	DEU Hemşirelik Fakültesi	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nojat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Adnan MENDERES	Plastik Cerrahi	DEU Tıp Fakültesi Plastik Cerrahi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Servet AKAR	İç Hastalıkları (Romatoloji)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Ayşe Aydın ÖZKÜTÜK	Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.İşıl TEKMEN	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Ph.D.Meltem Kutlu GÜRSEL.	Hukuk	D.E.Ü Hukuk Fakültesi İdare Hukuku Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
İhsan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43 etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	390-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Serum Digoksin Düzeyleri Yüksek Olguların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	-
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Doç.Dr.Gürkan ERSOY Dr.Gülşüm LİMON Acil Tıp A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>