T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE DİGOKSİN ZEHİRLENMELERİNİN GERİYE DÖNÜK UZUN DÖNEM DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pelin Deniz KOCAHAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ

ADANA-2025

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE DİGOKSİN ZEHİRLENMELERİNİN GERİYE DÖNÜK UZUN DÖNEM DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Pelin Deniz KOCAHAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Tezimin tüm aşamalarında desteğini esirgemeyen anabilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ'e, uzmanlık eğitimim süresince edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamdaki yardım, sabır hoşgörüleri için anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Ayça AKALIN'a, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım kıymetli hocalarıma, zor çalışma şartlarında büyük bir aile olduğumuzu her zaman hissettiren acil tıp asistanları, hemşireleri, personellerinden oluşan Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı ailesine; desteğini hep hissettiğim ve benim üzerimde çok büyük emekleri olan sevgi ve emekle beni bugünlere ulaştıran canım anneme, babama, ablama, kardeşime ve zorlu asistanlık sürecinde beni sabırla destekleyen, sevgisini her daim hissettiğim oğlum Turgut Kuzey KOCAHAN'a ve babası biricik eşim Dr. Metin KOCAHAN'a;

Sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Pelin Deniz KOCAHAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR I
İÇİNDEKİLER II
TABLOLAR LİSTESİ IV
ŞEKİLLER LİSTESİ V
KISALTMALAR LİSTESİ VI
ÖZET VIII
ABSTRACT IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Tarihçe 3
2.2. Dijitallerin Farmakokinetik Özellikleri 3
2.3. Digoksinin Farmakodinamik Özellikleri 3
2.4. Digoksinin Etkileri 4
2.4.1. Hemodinamik Etkiler 4
2.4.2. Nöroendokrin Etkiler 4
2.4.3. Elektrofizyolojik Etkiler 4
2.5. Digoksin Zehirlenmesinde Etkili Faktörler 5
2.6. Digoksin Zehirlenmesinde Epidemiyoloji 6
2.7. Serum Digoksin Düzeyi 7
2.8. Digoksin Zehirlenmesinde Bulgu ve Belirtiler 7
2.8.1. Digoksin Zehirlenmesinin EKG bulguları 8
2.9. Digoksin Zehirlenmesinde Tanı ve Ayırıcı Tanı 9
2.10. Digoksin Zehirlenmesinde Elektrolit Anormallikleri 10
2.11. Digoksin Zehirlenmesinde Tedavi 10

2.11.1. Gastrointestinal Dekontaminasyon 11
2.11.2. Antikor (Fab) Fragmanları ile Antidotal Tedavi 11
2.11.3. Elektrolit Anormallikleri 12
2.11.4. Ekstrakorporal Tedavi 12
2.11.5. Digoksin Zehirlenmesinde Klinik Seyir 13
2.11.6. Hastaneye Yatış ve Taburculuk 13
3. GEREÇ ve YÖNTEM 14
3.1. Çalışma Dizaynı 14
3.2. Çalışmaya Alınan Hastalarda Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri 14
3.3. İstatistiksel Analiz 15
4. BULGULAR 16
4.1. Genel Bulgular 16
4.2. Hastaların Başvuru Şikayetleri 17
4.3. Yandaş Hastalıklar 17
4.4. Vital Bulgular 17
4.5. Görüntüleme Bulguları 17
4.6. EKG Bulguları 18
4.7. Ekokardiyografik Sınıflama 18
4.8. Laboratuvar Değerleri 19
4.9. mREMS Skoru 19
4.10. Uygulanan Tedaviler 19
4.11. Acil Servis Sonlanımı 20
5. TARTIŞMA 21
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 27
7. KAYNAKLAR 29

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. Digoksinin etkileri **5**
Tablo 2. Digoksin ilaç etkileşimi **6**
Tablo 3. Digoksin zehirlenmesinde akut ve kronik bulgular **8**
Tablo 4. Digoksin zehirlenmesinde görülen EKG bulguları **9**
Tablo 5. mREMS skoru (modified Rapid Emergency Medicine Score) **14**
Tablo 6. Hastaların başvuru şikayetleri **17**
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların yandaş hastalıkları **17**
Tablo 8. Hastaların EKG bulguları **18**
Tablo 9. Hastaların ekokardiyografik sınıflamaya göre dağılımı **19**
Tablo 10. Digoksin ve laboratuvar değerlerinin incelenmesi **19**
Tablo 11. Uygulanan tedaviler **20**
Tablo 12. Hastaların acil servis sonlanımı **20**

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. Çalışma süresince acil servise başvuran toplam hasta ve digoksin zehirlenme sayıları..... 16

KISALTMALAR LİSTESİ

AAPCC : Association of American Poison Control Center (Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği)
AC : Activated Charcoal (Aktif Kömür)
AF : Atrial Fibrilasyon
AS : Acil Servis
ATPaz : Adenozintrifosfataz
AV : Atriyoventriküler
Cr : Kreatin
DIG : Digitalis İnvestigation Group (Dijital Araştırma Grubu)
DM : Diyabetes Mellitus
ECL : Electrochemical İmmunassay
EF : Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyografi
Fab : Antigen Binding Fragment (Antijen Bağlayıcı Fragman)
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi
Gİ : Gastrointestinal
HT : Hipertansiyon
IV : Intravenöz
K : Potasyum
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği
KO : Kardiyak Output
KY : Kalp Yetmezliği
LBBB : Sol Dal Bloğu
Na : Sodyum
RBBB : Sağ Dal Bloğu
SA : Sinoatriyal
VEV : Ventriküler Ekstra Vuru
VF : Ventriküler Fibrilasyon
VT : Ventriküler Taşikardi

WBC **:** Beyaz Kan Hücresi

YBÜ **:** Yoğun Bakım Ünitesi

ÖZET

Acil Serviste Digoksin Zehirlenmelerinin Geriye Dönük Uzun Dönem Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Digoksin zehirlenmesi, digoksinin dar güvenlik aralığı nedeniyle özellikle yaşlı hastalarda gözden kaçabilen belirti ve bulgularla acil servise başvurabilir. Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına başvuran ve kan digoksin düzeyi 2.0 ng/ml ve üzerinde olan 18 yaş ve üzeri hastaların acil tanı ve tedavisinde önceliklerini ve risk faktörlerini belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda acil servise 01.05.2013-31.07.2024 tarihleri arasında başvuran kan digoksin düzeyi 2.0 ng/ml ve üzerinde olan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıkları, klinik belirti ve bulguları, yapılan tetkik ve sonuçları (EKG, laboratuvar bulguları; glukoz, kan üre azotu, kreatinin, sodyum, potasyum, hemogram, CK-MB, troponin) tedavi bilgileri, ekokardiyografi bulguları, kan digoksin düzeyleri, mREMS skoru kullanılarak hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve klinik sonlanımlarını değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 104'ü kadın (%74.3) 36'sının ise erkek (25.7) ve yaş ortalamaları 73.6±11.2 olarak bulundu. Eşlik eden hastalıklar sırasıyla KAH %96.4, KKY %94.3, HT %78.6, DM %41.4, KBY %9.3 idi. Hastaların en sık geliş şikayetleri ise nefes darlığı (%52.9), Gİ sistem bulguları (%33.6), göğüs ağrısı (%31.4), senkop (%7.1), nörolojik (%5) idi. Hastalarda EKG'de normal ventrikül yanıtlı atrial fibrilasyon (%47.1) en sık karşımıza çıkarken ikinci sırada yavaş ventrikül yanıtlı atriyal fibrilasyon (%32.1) olduğu görüldü. Digoksin seviyesi ile bakıldığında, K, üre, Cr ve hemoglobin bakımından aynı yönlü bir ilişki var iken lökosit ile ters yönlü bir ilişki bulundu. Hastaların başvuru anında %97.9'unun (n=137) mREMS skorunun <13 olduğu, %2.1'inin (n=3) mREMS skorunun >13 olduğu belirlendi. Acil servis de ölen hastaların mREMS skorunun da >13 olduğu görüldü. Hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde hastaların %92.1'ine (n= 129) eşlik eden hastalıklar ve metabolik durumlara yönelik medikal tedavi uygulanmış olup, %5'inde (n=7) sadece ilacın kesildiği ve takip yapıldığı, hastaların %2.9'unda (n=4) tedavi verilmediği görüldü. Hastaların AS'deki klinik gidişleri incelendiğinde %25.7'sinin (n=36) acil servisten taburcu olduğu, %18.6'sının (n=26) kardiyoloji servise yattığı, %50'sinin (n=70) koroner yoğun bakıma yattığı, %2.1'inin (n=3) acil serviste öldüğü belirlendi.

Sonuç: Digoksin zehirlenmesi yaşlı, kadın ve KAH ve KKY olan hastalarda daha sık görüldüğü bulundu. Yaptığımız bu çalışmada digoksin kullanan ve bu kriterleri taşıyan hastalar özellikle acil servise nefes darlığı, bulantı-kusma gibi şikayetlerle başvurduğunda triyaj anında mREMS skoru ile değerlendirilmesi önemlidir. Potasyum, üre, kreatin ve hemoglobin değeri yüksekliği olup serum digoksin düzeyi 2 ng/mL'nin üzerindeyse digoksin zehirlenmesi düşünülmeli, hasta kırmızı alanda tetkik edilip tedavisine başlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, digoksin zehirlenmesi, klinik, laboratuvar, tanı

ABSTRACT

Retrospective Long-Term Evaluation of Digoxin Poisoning in the Emergency Department

Introduction and Objective: Digoxin toxicity can present to the emergency department with subtle signs and symptoms, particularly in elderly patients, due to the drug's narrow therapeutic window. The aim of our study is to identify the priorities in emergency diagnosis and treatment, as well as the risk factors, in patients aged 18 and over who presented to the Emergency Medicine Department of Çukurova University Faculty of Medicine with serum digoxin levels of 2.0 ng/mL or higher.

Materials and Methods: In our study, we aimed to evaluate the demographic characteristics (age, sex), comorbidities, clinical signs and symptoms, diagnostic tests and their results (ECG, laboratory findings including glucose, blood urea nitrogen, creatinine, sodium, potassium, complete blood count, CK-MB, troponin), treatment details, echocardiographic findings, serum digoxin levels, treatment methods applied, and clinical outcomes of patients aged 18 years and older who presented to the emergency department between May 1, 2013, and July 31, 2024, with serum digoxin levels of 2.0 ng/mL or higher, using the mREMS score.

Findings: Out of the patients, 104 were female (74.3%) and 36 were male (25.7%), with a mean age of 73.6±11.2 years. The most common comorbidities were coronary artery disease (CAD) in 96.4%, heart failure (HF) in 94.3%, hypertension (HT) in 78.6%, diabetes mellitus (DM) in 41.4%, and chronic kidney disease (CKD) in 9.3%. The most frequent presenting complaints were dyspnea (52.9%), gastrointestinal symptoms (33.6%), chest pain (31.4%), syncope (7.1%), and neurological findings (5%). On electrocardiography (ECG), the most common finding was atrial fibrillation with normal ventricular response (47.1%), followed by atrial fibrillation with slow ventricular response (32.1%). When evaluating digoxin levels, a positive correlation was observed with potassium, urea, creatinine, and hemoglobin, whereas a negative correlation was found with leukocyte count. At presentation, 97.9% of the patients (n=137) had a modified Rapid Emergency Medicine Score (mREMS) of <13, and 2.1% (n=3) had a score >13. Among those who died in the emergency department, the mREMS score was found to be >13. Regarding treatments administered, 92.1% of the patients (n=129) received medical treatment targeting comorbidities and metabolic conditions, while in 5% (n=7), only drug discontinuation and observation were performed. No treatment was administered in 2.9% (n=4) of the patients. When evaluating the clinical course in the emergency department (ED), 25.7% (n=36) of the patients were discharged, 18.6% (n=26) were admitted to the cardiology service, 50% (n=70) were admitted to the coronary intensive care unit, and 2.1% (n=3) died in the ED.

Results: Digoxin toxicity is more frequently observed in elderly patients, women, and individuals with coronary artery disease (CAD) or congestive heart failure (CHF). In our study, we emphasize the importance of evaluating such patients-especially those

presenting to the emergency department with symptoms like dyspnea, nausea, or vomiting—using the Modified Rapid Emergency Medicine Score (mREMS) during triage. If laboratory findings reveal elevated potassium, urea, creatinine, and hemoglobin levels, and the serum digoxin concentration exceeds 2 ng/mL, digoxin toxicity should be strongly suspected. These patients should be promptly assessed and treated in the red zone of the emergency department.

Keywords: Emergency, digoxin toxicity, clinical, laboratory, diagnosis

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tıpta kullanılan en eski bileşiklerden biri olan digoksinin faydalı etkileri 200 yılı aşkın klinik deneyim ve araştırmalarla bilinmektedir. Sir William Withering 1785 yılında tilkiotu kullanımıyla ilgili tezini yayınladığından bu yana digoksin ödem ve kronik kalp yetmezliği tedavisinde hekimlerce kullanıldı.[1]

Günümüzde ise digoksin kalp yetmezliği (HF) ve atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerikan Kalp Derneği ve Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin kılavuzları kalp yetmezliği bulgu ve belirtileri olan hastaların, standart tedaviye rağmen yakınmasının devam ettiği durumlarda digoksin kullanmalarının düşünülebileceğini önermektedir.[2]

Digoksinin tedavi aralığı dardır.[3] Tedavi aralığının dar olması, uzun yarılanma ömrü, yüksek dağılım hacmi ve özellikle böbreklerden atılması nedeniyle ciddi yan etki potansiyeline sahiptir.[4]

Serum digoksin seviyesi, standart radyoimünoassay kullanan çoğu hastane laboratuvarında sayısal olarak kolayca ölçülür. Kalp yetmezliği olan hastalar için yaklaşık tedavi aralığı 0.5-0.8 ng/mL (0.65-1 nmol/L) olup, tipik bir immünoassay ölçüm aralığı 0.8-2.0 ng/mL (1-2.6 nmol/L) arasındadır. DIG (Digitalis Investigation Group)'daki verilerin geriye dönük analizi, 1.2-2.0 ng/mL arasında değişen serum digoksin düzeylerinin, kalp yetmezliği olan kadınlarda plaseboya göre yüksek oranda ölüm oranı ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.[7]

Digoksin zehirlenmesi ya kasıtlı yada kasıtsız aşırı alımla akut şekilde yada tedavi sırasında meydana gelen kronik zehirlenme şeklinde gelişebilir.[5] Digoksin zehirlenmesinin tanısı klinik deneyim ve bilimsel kaynaklardaki mevcut kanıtlara dayanarak, digoksin zehirlenmesini düşündüren klinik özelliklere (EKG değişiklikleri dahil) ve serum digoksin düzeylerinin değerlendirilmesiyle doğrulanabilir.[6]

Digoksin zehirlenmesi yaşayan hastalar gastrointestinal sistem bulguları (bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal gibi) ile acil servise başvurabilirler. Ancak hızlı ventriküler yanıt dışındaki her türlü disritmi, digoksin zehirlenmesinin tek belirtisi olabilir. Anandhi ve arkadaşları ciddi disritmileri olan hastaların uzamış PR aralığı, EKG'de digoksin etkisi, hiperkalemi, artmış serum digoksin seviyeleri olduğu ve hastanede kalış sürelerinin uzadığını bildirmiştir.[7]

Digoksin zehirlenmesi alternatif kardiyovasküler ilaçların varlığı, zehirlenmeye karşı klinisyenlerin artan dikkati ve şüphesi, serum digoksin düzeyleri ölçüm testlerinin geçmiş yıllara göre gelişmiş olması zehirlenme oranında azalmaya neden olmuştur.[8] Ancak digoksin zehirlenmesi günümüzde halen önemli bir klinik sorundur.[9] ABD'de 2020 yılında ilaçla ilişkili ölümlerin %0.45'ini ve 2021'de %1'ini digoksin zehirlenmesi oluşturmuştur.[27]

Digoksin zehirlenmesine ilişkin ileriye yönelik çalışmaların sayısının az olması ve kaynakların kalitesi ile kapsamının sınırlı olması, digoksin zehirlenmesinin önlenmesi, tanısı ve yönetiminde klinisyenler için zorluklar yaratmaktadır.[10]

Ülkemizde digoksin zehirlenmelerinin görülme sıklığı ve ciddiyetine ilişkin yeterli epidemiyolojik araştırma bulunmamaktadır. Bu çalışmada acil servise (AS) gelen ve digoksin zehirlenmesi tespit edilen hastaların demografik özelliklerini, başvuru nedenlerini, laboratuvar bulgularını, risk faktörleri ve hastane sonlanımlarını geriye dönük 11 yıl süreçte araştırılması planlandı. Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Kliniği bölgenin toksikoloji merkezi olup tüm toksikoloji olgularının tanı, tedavi ve takiplerini acil tıp asistanları ve öğretim üyeleri tarafından yapılmaktadır. Çalışmamızın digoksin zehirlenmeleri acil tanı ve tedavisi ve zehirlenmelere yönelik yaklaşım algoritması hakkında bilgilendirici ve yol gösterici bir kaynak olacağı inancındayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Kardiyak glikozitler dünyanın en eski bileşiklerindendir. Eski Mısırlılardan beri çeşitli kültürler kalp glikozitleri içeren şifalı bitkiler kullanıyordu. Yüksükotunun iyileştirici özelliği ilk defa milattan sonra 1250'de Gallerli hekimlerin yazılarında dile getirilmiş ve 1542 yılında Alman bilim insanı Leonhart Fuchs yüksükotu bitkisini Digitalis Purpurea olarak isimlendirmiştir.[11]

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.[12] Yirminci yüzyılın başlarında ise Sir James Mackenzie digoksinin aritmiler üzerinde koruyucu etkisi tanımlamıştır.[13] Tarihsel köklerine rağmen FDA (U.S. Food and Drug Administration) digoksin kullanımını 1990'ların sonunda onaylamıştır. Bununla birlikte son çalışmalar, digoksinin ölüm oranları ve zarar verme üzerindeki etkileri konusunda karmaşık sonuçlar ortaya koymuş ve kullanımıyla ilgili tartışmalar doğurmuştur. Bütün bunlara rağmen digoksin en son kılavuzlarda belirli kalp yetmezliği hastaları arasında hala önerilmektedir.[14]

2.2. Dijitallerin Farmakokinetik Özellikleri

Digoksin geniş bir dağılım hacmine sahiptir. (4-7 L/kg)[15] Gastrointestinal kanaldan yüzde 70 oranında emilir ve serum albüminine yaklaşık yüzde 25 oranında bağlanır.[16] Digoksinin etki başlangıcı ağızdan alımından 30 dakika ile 2 saat arasında ve intravenöz (IV) uygulamadan 15 ile 30 dakika arasında gerçekleşir. Atılımın temel yolu böbrekler ile olur ve karaciğer ise bu görevi destekler. Böbrek fonksiyonu normal olanlarda yarılanma ömrü yaklaşık 36 saattir.[17] Digoksin dağılım hacminin geniş olması nedeniyle peritoneal veya hemodiyaliz ile etkin bir şekilde vücuttan uzaklaştırılamaz.[18]

2.3. Digoksinin Farmakodinamik Özellikleri

Digoksinin birinci etki mekanizması sodyum-potasyum (Na+/K+) pompasını inhibe ederek kontraktil proteinler için mevcut olan hücre içi kalsiyum (Ca2+)

konsantrasyonunu arttırmaktır. Hücre içindeki Na+ konsantrasyonu artar, bu da Ca2+'nin hücreye girmesini kolaylaştırır.[17] Artan hücre içi kalsiyum düzeyi kalp kasılmasını artırarak digoksinin pozitif inotrop etkisini sağlar.[12] Digoksinin bir diğer etkisi ise vagal uyarıyı artırıp atriyoventriküler (AV) iletimi yavaşlatmaktır. Bu etkileriyle digoksin ritim bozukluğu olan kalp yetersizliği hastalarında hız kontrolü için önemli bir tedavi etkeni haline gelmiştir.[17]

2.4. Digoksinin Etkileri

2.4.1. Hemodinamik Etkiler

Digoksin normal kişilerde kalp debisini değiştirmez. Kalp yetmezliği olan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu (EF) iyileştirir ve sistemik vasküler direnci düşürürken hem istirahatte hem de egzersiz sırasında kardiyak outputu (KO) arttırır.[15]

2.4.2. Nöroendokrin Etkiler

Digoksin Na+/K+ ATPaz'ı inhibe edip, bunun sonucunda kardiyak baroreseptörleri daha uyarılabilir hale getirmesi ile santral sinir sistemindeki sempatik çıkış azalır. Digoksinin sempatoinhibitör etkisi aynı zamanda böbrekte renin-anjiotensin-aldosteron (RAA) sisteminin baskılanmasına neden olmaktadır.[19] Artmış renin düzeyi kalp yetmezliği için kötü klinik seyir göstergesidir ve digoksin uygulamasıyla renin aktivitesi azalır. Daha sonra da sırasıyla anjiyotensin II ve aldosteron seviyelerini düşürür. Bu azalma, kardiyak output artışı ve kalp yetmezliği hastalarının seyrinde iyileşmeyle ilişkilendirilebilir.[20]

2.4.3. Elektrofizyolojik Etkiler

Digoksin sodyum-potasyum ATPaz'ı inhibe ederek kardiyak miyositlerin hücre içi kalsiyum düzeyini artırır. Bu da kalp aksiyon potansiyelinin faz 4 ve faz 0'daki uzamasına neden olur ve AV nodunun refraktör dönemi artar. Refraktör dönemi uzaması ve AV nodal iletim hızı azalması birlikte görülür.

Digoksinin bu elektrokardiyografik etkileri sonucu elektrokardiyografide; PR aralığı uzaması, QT aralığında kısalma, ST-T dalgası değişikleri görülebilir.[2]

Digoksinin hemodinamik, nörohumoral, elektrofizyolojik etkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.[21]

Tablo 1. Digoksinin etkileri

Hemodinamik etkiler	Artmış kardiyak output
	Azalmış pulmoner kapiller köşe basıncı
	Artmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
Nörohumoral etkiler	Vagomimetik etkiler
	Baroreseptör duyarlılığında artış
	Serum norepinefrin konsantrasyonunda azalma
	Renin-anjiotensin 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 yada azalmış refraktör periyod
	AV nod: İletimde yavaşlama
	Ventrikül ve Purkinje lifleri: Pratikte düşük terapötik dozlarda elektrofizyolojik etkisi yok

2.5. Digoksin Zehirlenmesinde Etkili Faktörler

Digoksin dar güvenlik aralığına sahip olup, özellikle böbrek fonksiyonu bozulmuş ve elektrolit bozuklukları olan hastalarda zehirlenme yaygın görülmektedir. Bu sebeple böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz azaltılmalıdır. Akut böbrek hasarına yol açan durumlar ise (örneğin, dehidratasyon, septik şok, glomerüler veya tübüler hastalıklar veya dekompanse kalp yetmezliği gibi) zehirlenmeye yatkınlık oluşturabilir.

İleri yaş: İleri yaşta kas kütlesinin azalması ve böbrek fonksiyonlarının bozulmasıyla birlikte digoksinin dağılım hacmi azalır ve serum düzeyi artar.[17]

Elektrolit bozuklukları: Potasyum ve digoksin aynı ATPaz bağlanma noktası için rekabet eder; bu nedenle, hiperkalemi digoksinin etkisini azaltırken, hipokalemi hastayı digoksin zehirlenmesine yatkın hale getirir.[22] Ayrıca düşük magnezyum seviyesi de zehirlenmeyi tetikleyebilmektedir.[23]

İlaçlar: Digoksin zehirlenmesine yol açabilecek çeşitli ilaç etkileşimlerine sahiptir. Özellikle P glikoprotein'i inhibe eden ilaçlar, digoksinin serum düzeyini artırabilir. Bunlar, amiodaron, kinidin, dronedaron gibi birkaç antiaritmik, nondihidropiridin kalsiyum kanal blokerleri, propafenon, flekainid, klaritromisin, siklosporin, itrakonazol gibi diğeri ilaçları içerir.

Bazı antibiyotikler ise digoksinin bağırsak mikroflorasındaki ilk yıkımını azaltarak emilimini artırabilir. Makrolidler ve tetrasiklinler, bu mekanizmayı inhibe ederek serum digoksin seviyelerini artırabilirler. Diüretikler, glomerüler filtrasyon hızını azaltarak ve hipokalemiye neden olarak serum digoksin konsantrasyonlarını artırabilir; bu da digoksinin aritmi riskini artırır.[24] Digoksin-ilaç etkileşimi Tablo 2'de özetlenmiştir.[25]

Tablo 2. Digoksin ilaç etkileşimi

İlaç	Serum Digoksin Düzeyine Etkisi	Mekanizması
Amiodaron	Yükseltir	Renal klirensi azaltabilir
Kinidin	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Propafenon	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Nifedipin	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Diltiazem	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Verapamil	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Makrolid antibiyotikler	Yükseltir	Bağırsak florasını değiştirir renal klirensi azaltır
Tetrasiklin	Yükseltir	Bağırsak florasını değiştirir
İtrakonazol	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Siklosporin	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Rifampin	Düşürür	İntestinal p-glikoproteinlerin indüksiyonunu yapar
Spironolakton	Yükseltir	Renal klirensi azaltır

2.6. Digoksin Zehirlenmesinde Epidemiyoloji

Digoksin seviyesinin tespiti ve ilaç etkileşimlerinin anlaşılmasına bağlı olarak digoksin zehirlenmesinin görülme sıklığı zamanla azalmıştır. Bununla birlikte, tedavide dar güvenlik aralığına sahip olup kullanımının yaygın olması nedeniyle zehirlenme vakaları hala önemli bir problem olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri zehir kontrol merkezine göre, 2011 yılında 2513 digoksin zehirlenme olgu bildirilmiş, bunlardan 27'si ölümle sonuçlanmıştır.[26]

Ayrıca digoksin toksisitesi, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm advers ilaç olaylarının %0.3'ünü oluşturmaktadır ve bunların %82.1'i dar tedavi aralığı nedeniyle hastaneye yatmaktadır.[2] ABD'de 2020 yılında ilaçla ilişkili ölümlerin %0.45'ini ve 2021'de %1'ini digoksin zehirlenmesi oluşturmuştur.[27]

Benzer şekilde, Mısır'da Ain-Shams Zehir Kontrol Merkezi, akut digoksin zehirlenmesi olgularının 2013 yılında 82(% 0.4) iken, 2015 yılında 22(%0.1) vakaya düştüğünü raporlamıştır.[7]

2.7. Serum Digoksin Düzeyi

Yüksek serum digoksin seviyesi zehirlenme ile ilişkilidir ancak bazı hastalarda digoksin konsantrasyonu 2 ng/ml'den düşükken zehirlenme belirtileri görülmüş, ancak 2 ng/ml' yi aşan bazı hastalarda belirtiler görülmemiştir.[28]

Digoksin serum düzeyi ve farmakokinetiğinin hastanın yaşı, kas kütlesi, böbrek fonksiyonundan etkilenmesi ve digoksinin hastanın kullandığı diğer ilaçlarla etkileşime girmesi bu kötü korelasyonun olası bir katkı sağlayıcısıdır.[29]

Serum digoksin seviyelerinin zehirlenme şiddetini gösterebilmesi için, son dozdan en az 6 saat geçmesi gerekmektedir çünkü dokulara tam olarak dağılımı birkaç saat alır ve alındıktan sonraki ilk birkaç saat içindeki serum digoksin seviyeleri, terapötik etkinliği veya potansiyel zehirlenmeyi yansıtmaz.[6]

2.8. Digoksin Zehirlenmesinde Bulgu ve Belirtiler

Akut ve kronik zehirlenme arasında belirgin farklılıklar vardır. Akut zehirlenmede durumunda şikayetler olmadan önce birkaç saat süren yakınmanın olmadığı bir dönem olabilir. Bulantı, kusma, karın ağrısı ilk görülen şikayetlerdir. Kronik zehirlenmede bulgular daha sinsi olup tanı koyma daha zorlu olabilir. Görme belirtileri ve nörolojik belirtiler kronik zehirlenmenin bir göstergesi olabilir.[30] 1925 yılında Boston Medical and Surgery Journal'da yayınlanan makalede digoksinle ilişkili görme belirtileri ilk kez raporlanmıştır.[31]

Digoksin yan etkileri gastrointestinal (iştah kaybı, mide bulantısı ve kusma) , nörolojik (baş ağrısı, bilinç bulanıklığı) , görsel (bulanık görme, renk algısındaki değişiklikler) ve kardiyak aritmiler gibi bir dizi klinik etkiyi içerir.[32] Digoksin zehirlenmesinde çeşitli aritmiler (AV blokları, prematüre ventriküler vurular, bradikardi ve ventriküler taşikardi) görülebilir.[26]

Digoksin zehirlenmesinde akut ve kronik bulgular Tablo 3' de özetlenmiştir.

Tablo 3. Digoksin zehirlenmesinde akut ve kronik bulgular[25]

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

Hayatı tehdit eden digoksin toksisitesi belirtileri ise şunlardır:

- Ventriküler taşikardi veya fibrilasyon
- Asistoli, semptomatik yüksek dereceli atriyoventriküler blok veya atropine dirençli bradikardi
- Şiddetli hiperpotasemi (serum potasyumu >6.5 mmol/L)
- End-organ disfonksiyonu ile ilişkili hipotansiyon[32]

2.8.1. Digoksin Zehirlenmesinin EKG bulguları

Digoksin zehirlenmesine bağlı aritmilerin sınıflandırması ilk kez Fisch ve Knoebel tarafından 1985 yılında yapılmıştır. Digoksinin atriyoventriküler (AV) nod üzerinde etkin gecikme süresini uzatmak, kısmi vagal ve antiadrenerjik etkiler aracılığıyla çeşitli etkileri olduğu düşünülmektedir. Atrium, ventrikül, his demeti veya bundle branchlerde iletim hızında belirgin etkisi olmadığı için sol dal bloğu, sağ dal bloğu veya intraventriküler iletim gecikmesi digoksin zehirlenmesinde beklenen bulgular değildir.[33]

Ventriküler erken vuru (VEV), digoksin zehirlenmesinin neden olduğu en yaygın ritim bozukluğudur.[33]

Digoksin zehirlenmesinde; sinüs bradikardisi, AF ile yavaş ventriküler yanıtlı AF, atriyoventriküler ve intraventriküler iletim bozuklukları, aşağıya eğilen ST-T değişiklikleri (özellikle V4'ten V6'ya kadar olan derivasyonlar, II, III, aVF

derivasyonlarında), aVR ve V1 derivasyonlarında ST segment yükselmesi, QT aralığının kısalması, bloklu atriyal taşikardi, jüksiyonel taşikardi, ventriküler taşikardi ve sık atriyal veya ventriküler erken atımlar gibi belirtileri içerir.[2] EKG'de digoksin etkisi olarak adlandırılan T dalgasında düzleşme, ters dönme, ST segmentinin çukurlaşması ve lateral derivasyonlarda ST depresyonu gibi bulgular içerir. Digoksin zehirlenmesi düşünülen hastalarda yakın EKG takibi yapılmalıdır.[26]

Digoksin zehirlenmesinde görülen EKG bulguları Tablo 4' te özetlenmiştir.[2]

Tablo 4. Digoksin zehirlenmesinde görülen EKG bulguları

Digoksin zehirlenmesinin EKG bulguları
Sinüs bradikardisi, taşikardi, blok, arrest
Bloklu ektopik atriyal taşikardi
Atriyal fibrilasyon ve flutter
AV düğüm bloğu
Junctional ritim, taşikardi ve bradikardi
Ventriküler aritmiler: Ventriküler erken vurular Ventriküler taşikardi Ventriküler fibrilasyon İki yönlü ventriküler taşikardi

2.9. Digoksin Zehirlenmesinde Tanı ve Ayırıcı Tanı

Digoksin zehirlenme teşhisi ilaç alım öyküsü olan hastalarda klinik özellikler ve/veya elektrokardiyografik bulgular bir arada esas alınarak oluşturulmaktadır. Zehirlenme belirtileri sıklıkla özgül değildir, karakteristik EKG özelliklerini hızlı bir şekilde tanımak ve yüksek şüphe düzeyi tanı konulmasında yardımcı olur.[34]

Digoksin zehirlenme tanısı sadece izole serum digoksin düzeyi yüksekliği ile değil hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilerek tanı konulur. Zehirlenmenin belirtileri arasında gastroinstestinal, nörolojik ve kardiyak yakınmalar yer alır. Digoksin zehirlenmesinin kardiyak bulguları her türlü disritmiyi içerebilir. Beta blokör, kalsiyum kanal blokör zehirlenmesi, akut böbrek yetmezliği gibi durumlar ayırıcı tanıda düşünülmelidir.[26]

Tedavi olarak digoksin kullanmayan hastada akut alımda anlamlı serum düzeyi yüksekliği tanısaldır. Bunun nadir bir istisnası, neonatlarda ve böbrek yetmezliği ya da karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda tespit edilmiş olan digoksin benzeri immünreaktif maddenin varlığıdır. Gebelerde, prematüre yenidoğanlarda 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]

2.10. Digoksin Zehirlenmesinde Elektrolit Anormallikleri

Digoksinin Na+/K+-ATPaz' ı inhibisyonu hücre dışı potasyumun artmasına neden olur. Bu nedenle, hiperkalemi, akut digoksin zehirlenmesinde önemli bir belirteçtir ve ölüm oranının artması ile ilişkilidir. Digoksin zehirlenmesi durumunda diğer elektrolit anormallikleri de ortaya çıkabilir. Hipokalemi ve hipomagnezemi görülen elektrolit bozukluklarındandır ve kardiyak toksisiteyi artırdığından acil tedavi önemlidir.[37]

Digoksin toksisitesiyle başvuran hastaların çoğu yaşlıdır ve genellikle serum digoksin düzeylerini etkileyebilecek birden fazla ilaç kullanmaktadırlar. Kronik digoksin toksisitesi, genellikle bu hasta grubunda diüretiklerin kullanımı nedeniyle meydana gelen elektrolit bozuklukları ile ortaya çıkar.[38] Digoksin zehirlenmelerinden en yüksek riskle ilişkilendirilen diüretik loop diüretikleridir.[29] Böbrek fonksiyon bozukluğu, kronik digoksin zehirlenmesinde yaygın olarak görülür ve genellikle digoksin plazma seviyelerindeki yükselişin nedenidir. Bu nedenle böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi önemlidir.[18]

2.11. Digoksin Zehirlenmesinde Tedavi

Acil serviste digoksin zehirlenmesinden şüphe edilmesi durumunda, hasta yönetimi önemlidir. Hasta birden çok ilaç almışsa ve altta yatan hastalıkları varsa kırmızı alanda takip edilmelidir. Solunum ve dolaşımı öncelikle değerlendirilmelidir. Kardiyak ve nabız oksimetre monitörlerine yerleştirip vital bulguları gözlenmelidir. EKG çekilerek ritim kontrolü yapılmalıdır. Hastaya tercihen 2 geniş damar yolu açılmalı ve destek sıvı tedavisi başlanmalıdır.[39]

Zehirlenme durumunda digoksinin kullanımı kesilmelidir.[16] Hastaya ilk bir saat içerisinde mide yıkaması yapılır ancak bradikardik hastalarda mide yıkaması önerilmez. Digoksin zehirlenmesi düşünülen hastalarda aktif kömür verilebilir.[16] Özellikle ilacı yakın zamanda almış yakınması olan hastalar için aktif kömür faydalıdır.[9] Digoksini bağlayan reçineler de (kolestiramin ve kolestipol gibi) intestinal emilimin azalmasına yardımcı olurlar.[39]

Digoksinle zehirlenen hastalar kardiyak disritmi açısından sürekli EKG takibi yapılması, elektrolitik dengesizlikleri tedavi edilmesi, ilaç düzeyinin güvenli tedavi aralığı seviyesine inene kadar takip edilmesi gerektirir.[40]

2.11.1. Gastrointestinal Dekontaminasyon

Digoksin zehirlenmesinden şüphelenilen hastalarda, özellikle digoksin alımından ilk 6 saatte, hastalar aktif kömür (AC) uygulamasından fayda görebilirler. AC'nin standart dozu 1g/kg'dır. AC kullanımının 12-18 saatte digoksin seviyesini yaklaşık yüzde 30 azalttığı tespit edilmiştir. Fab tedavisi digoksin zehirlenmelerinde bilinen en etkili ilaçtır ancak pahalıdır ve bazı ülkelerde temin edilmesi zordur. AC uygulaması Fab tedavisine alternatif tedavi olarak düşünülmemelidir.[41]

2.11.2. Antikor (Fab) Fragmanları ile Antidotal Tedavi

Digoksin-spesifik antikorlar (digoksin-Fab'ları) ilk kez 1967 yılında geliştirilmiştir. 1976'da M. A. Dijkman ve Smith ve arkadaşları, 22.5 mg digoksin alan bir hastayı geleneksel tedavi başarısız olduktan sonra digoksin-Fab'ları ile tedavi etmeyi başardılar. On yıl sonra, sınırlı verilerle ve randomize plasebo kontrollü denemeler tamamlanmadan ilk digoksin-Fab ürünü ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. Günümüzde özellikle hayatı tehdit eden ciddi digoksin zehirlenmelerinde Fab'ların kullanımı önerilmektedir. 40 mglık Fab yaklaşık 0.5 mg digoksini nötralize edebilir. Birçok hasta için 40-80 mg Fab akut digoksin zehirlenmelerinde tedavi olarak yeterli bulunmuştur.[41] Fab, digoksini Na+-K+-ATPaz'dan uzaklaştırarak toksisiteyi azaltan yüksek bağlanma affinitesine sahiptir. Çünkü anti-digoxin Fab, digoksin immünolojik testleri ile ilişkili ilkelerde tartışılan prensiplere benzer şekilde diğer kardiyak glikozitlerle de bağlanabilir.[28]

Fab fragmanlarının aşağıdakilerden herhangi birine sahip hastalara verilmesi önerilir:

- Hayatı tehdit eden veya hemodinamik olarak kararsız aritmi (ör. ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, asistol, tam kalp bloğu)
- Şiddetli hiperkalemi (serum potasyum >6,5 mmol/L)
- Hipoperfüzyona bağlı uç organ işlev bozukluğunun kanıtı

Digoksin immün Fab uygulandıktan sonra hastaların gözlem altında tutulması ve vital bulgular, potasyum seviyeleri, böbrek fonksiyonu (serum üre ve kreatinin) ve EKG takibinin yapılması gerekmektedir.[6] Fab verilen hastaların yaklaşık %1'inde alerjik meydana geldiği yapılan çalışmalarda görülmüştür.[42]

2.11.3. Elektrolit Anormallikleri

Hiperkalemi, akut digoksin zehirlenmelerinde sık görülür, zehirlenme derecesini ve ölüm riskini yansıtır. Fab fragmanları ile tedavi başlandıktan sonra hiperkalemi hızla düzeltilir. Dijital zehirlenmesi olan bir hasta hipokalemik ise, hipokalemi digoksin zehirlenmesini arttırdığından potasyum uygulanmalıdır.[6] Potasyum replasmanı ihtiyacı, özellikle Fab fragmanları ile tedavi edilecek hastalar için önemlidir çünkü bu tedavi serum potasyumunda daha da azalmaya yol açar. Hiperkalemik hastalarda tedavi (glukoz, insülin ve bikarbonat) zaten uygulanmış ve mevcut tedaviye Fab tedavisi eklenmişse, hipokalemi daha da derinleşebilir.[43] Potasyum ve magnezyum dengesizliklerinin düzeltilmesi önemlidir çünkü bu elektrolit dengesizlikleri mevcut disritmileri kötüleştirebilir. Hiperpotasemi, VT veya ventriküler fibrilasyon başlatabileceği veya mevcut ventriküler disritmileri kötüleştirebileceği için kalsiyumla tedavi edilmemelidir.[44] İntravenöz kalsiyumun digoksin zehirlenmesinde kullanımı önerilmemektedir.[21] Bu görüş yapılan hayvan deneylerine dayanılmaktadır. Yüksek düzeyde hücre içi kalsiyumun, troponin C'ye bağlanarak kontraktil olmayan bir duruma neden olabileceği gösterilmiştir. Bu teoriye taş kalp teorisi adı verilmiştir. Bu teoride zehirlenmeye neden olan kalsiyum düzeyi > 20 mg/dL olduğu için bu yükseklik gerçek dışı olarak değerlendirilip teori eleştirilmiştir. Daha yeni hayvan çalışmaları daha makul kalsiyum düzeyinde bu tür zehirlenme veya ölüm riski olmadığını göstermiştir.[45]

2.11.4. Ekstrakorporal Tedavi

Digoksinin geniş dağılım hacmi ve molekül ağırlığı nedeniyle zehirlenme durumunda hemoperfüzyon hem de hemodiyalizin yararlı olduğu gösterilememiştir.[22]

Ventriküler disritmi varlığında lidokain veya magnezyum sülfat uygulanabilir. Bradikardi durumunda ise atropin verilebilir.[6] Atropine yanıtsız bradikardi ve kalp bloğu durumunda geçici pacemaker düşünülebilir.[44] AV nodda iletiyi artırıcı özelliği olduğundan ventriküler disritmilerin tedavisinde fenitoin de kullanılabilir.[46]

Adrenalin ve izoprenalinin ventriküler fibrilasyonu neden olabileceği için mümkün olduğunca uygulamaktan kaçınılmalıdır.[6]

Digoksin reçete eden doktorun, dar güvenlik aralığına ve karmaşık farmakokinetiğe sahip olan digoksini anlayıp, hastayı da kullanımı konusunda eğitmeye zaman ayırması gerekmektedir.[47]

2.11.5. Digoksin Zehirlenmesinde Klinik Seyir

İleri yaş ve eşlik eden yandaş hastalıklar nedeni ile digoksin zehirlenmesi ile başvuran hastalarda klinik seyir iyi değildir. Digoksin kullanımının azalması, digoksin formülasyonu geliştirilmesi, daha öngörülebilir ilaç biyoyararlanımı, farmakokinetiğinin daha iyi anlaşılması, gelişmiş laboratuar radyoimmunoassay yöntemleri, ilaç-ilaç etkileşimlerinin farkındalığının artması nedeniyle zehirlenme görülme sıklığı azalmıştır.[8]

Bir Amerikan çalışması, 2005 ile 2010 yılları arasında digoksin toksisitesinin yılda 5000 hastanın acil servise başvurduğunu ve başvuranların %75'inden fazlasının hastaneye yatış gerektirdiğini göstermiştir. Digoksin immün fab uygulaması sonrasında bile, ölüm oranı %17-33 arasında bildirilmiştir.[38] İspanya'da 2015-2021 yılları arasında 658 digoksin zehirlenme vakası üzerinde yapılan çalışmada yedi günlük ölüm oranı %4.5 ve otuz günlük ölüm oranı %11.1 olduğu görülmüştür.[26]

2.11.6. Hastaneye Yatış ve Taburculuk

Ciddi yakınma ve bulguları olan tüm hastalar yatırılmalıdır. Hiperkalemi, disritmi, AV blok veya eşlik eden ciddi hastalığı olan tüm hastalar yoğun bakımda takip edilmelidir. Şikayetleri olmayan hastalar 12 saat gözlem altında tutulmalıdır.[39]

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına 01.05.2013-31.07.2024 tarihleri arasında başvuran ve kan digoksin düzeyi 2.0 ng/ml ve üzerinde olan 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edildi. Çalışma hastanemiz Mergen sistemi üzerinden ICD-10 kodları taranarak geriye dönük olarak gerçekleştirildi.

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

Çalışmamızda travma dışı hastane başvuruları için hastane içi ölüm oranının güçlü bir tahmincisi olduğu kanıtlanmış bir triyaj skoru olan mREMS kullanılmıştır. Bu sınıflandırma sisteminde (mREMS'de) yaş, sistolik kan basıncı, nabız, solunum hızı, oksijen saturasyonu, GKS değerlendirilir. mREMS 0-26 arası puanlanabilir, skoru 13'ün üzerinde olan hastalar ölüm oranı açısından yüksek risklidir. Bu skorlama Tablo 5'te belirtilmiştir.[48]

Tablo 5. mREMS skoru (modified Rapid Emergency Medicine Score)

	0	1	2	3	4	5	6
Yaş	<44	45-64		65-74	>74		
Sistolik Kan Basıncı	110-159	160-199 90-109	>200 80-89		<79		
Kalp Hızı	70-109		110-139 55-69	140-179 40-54	>179 <39		
Solunum Sayısı	12-24	25-34 10-11	6-9	35-49	>49 <5		
SO_2	>89	86-89		75-85	<75		
GKS	14-15		8-13			5-7	3-4

3.2. Çalışmaya Alınan Hastalarda Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Araştırmamıza acil servise başvuran 18 yaş üzeri olup digoksin seviyesi 2 ve üzeri olan hastalar dahil edilmiştir.

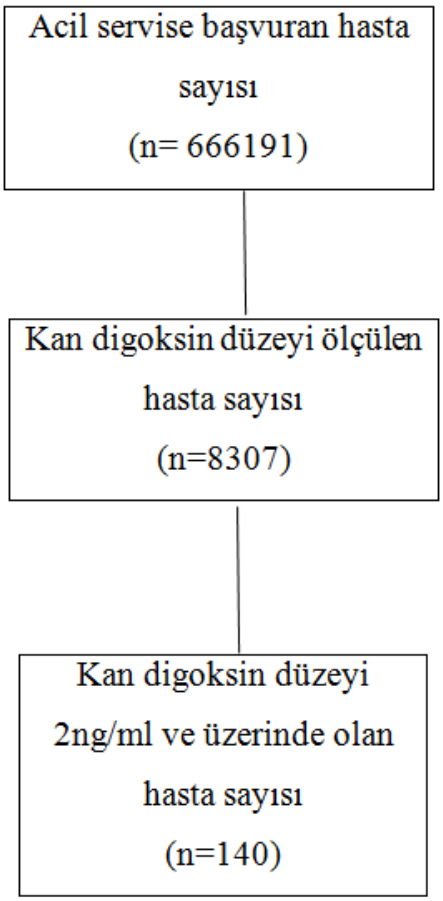
3.3. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Sayısal ölçümler arasındaki etkileşimi incelemede varsayımların sağlanması durumunda Pearson korelasyonu, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Spearman korelasyonu kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Verilerin istatiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.[49]

4. BULGULAR

4.1. Genel Bulgular

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (ÇÜTFH) Erişkin acil servisine 01.05.2013-31.05.2024 tarihleri arasında 666191 hasta başvurdu. Bu tarihlerde acil servise başvuran hastalardan 8307 hastada kan digoksin düzeyi ölçüldü. Kan digoksin düzeyi ölçülüp 2 ng/mL ve üzerinde saptanan 140 hasta tespit edildi. Çalışmaya alınan hastalar aynı dönemde acil servise başvuran tüm hastaların %0.02'sini oluşturuyordu. Digoksin zehirlenmesi, AS'e başvuran zehirlenme belirtisi gösteren toplam hastaların ise %1.6'sını oluşturuyordu. Çalışmamıza 104'ü kadın (%74.3) 36'sının ise erkek (25.7) ve yaş ortalamaları 73.6±11.2 olan toplam 140 hasta dahil edildi.



Şekil 1. Çalışma süresince acil servise başvuran toplam hasta ve digoksin zehirlenme sayıları

4.2. Hastaların Başvuru Şikayetleri

Digoksin seviyesi yüksek tespit edilen hastaların acil servise başvuru nedenleri açısından değerlendirildiğinde en sık yakınma nefes darlığı (n=74) olduğu belirlendi.

Tablo 6. Hastaların başvuru şikayetleri

		n	%
Şikayet	Nefes darlığı	74	52.9
	Gİ sistem	47	33.6
	Göğüs ağrısı	44	31.4
	Senkop	10	7.1
	Nörolojik	7	5

4.3. Yandaş Hastalıklar

En sık yandaş hastalık KAH (n=135) iken ikinci sırada KKY'nin (n=132) olduğu tespit edildi.

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların yandaş hastalıkları

		n	%
Yandaş hastalıklar	Koroner arter hastalığı	135	96.4
	Kalp yetmezliği	132	94.3
	Hipertansiyon	110	78.6
	Diabetes mellitus	58	41.4
	Kronik böbrek yetmezliği	13	9.3

4.4. Vital Bulgular

Hastaların geliş vitallerine bakıldığında ortalama değerleri sistolik tansiyon 124.5±29, diyastolik tansiyon 68±11.6, ateş 36±0.2, oksijen satürasyonu 95.2±3.5, solunum sayısı 18.8±3.1 olduğu görüldü.

4.5. Görüntüleme Bulguları

Başvuran hastaların %85'ine (n=120) görüntüleme (direkt grafi, bilgisayarlı tomografi) yapıldı. Hastaların %58'inde (n=70) kardiyak yüklenme bulguları, %25'inde (n=30) pnomöni bulguları, %17'sinde (n=20) ise normal parankim bulguları olduğu görüldü. Nefes darlığı şikayetiyle başvuran 74 hasta incelendiğinde ise hastaların %75'inde (n=56) kardiyak yüklenme bulguları, %20'sinde (n=15) pnomöni

olduğu görüldü. %5.4 (n=4) hastanın ise akciğer parankiminin normal olduğu tespit edildi.

4.6. EKG Bulguları

Digoksin seviyesi yüksek tespit edilen hastalarda EKG'de normal ventrikül yanıtlı atrial fibrilasyon en sık karşımıza çıkarken ikinci sırada yavaş ventrikül yanıtlı atriyal fibrilasyon olduğu görüldü.

EKG bulguları ve digoksin seviyesi incelendiğinde, EKG'de AF'si olan hastalarda digoksin seviyesi EKG'sinde diğer ritimler (sinüs, dal bloğu, sinüs bradikardisi, AV blok) olan hastalara göre düşük bulundu (p=0.001).

Tablo 8. Hastaların EKG bulguları

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal ventrikül yanıtlı AF	66	47.1
Yavaş ventrikül yanıtlı AF	45	32.1
Hızlı ventrikül yanıtlı AF	15	10.7
Sinüs ritmi	5	3.6
Dal bloğu	3	2.1
Sinüs bradikardisi	2	1.4
Pacemaker ritim	2	1.4
Birinci derece AV blok	1	0.7
İkinci-üçüncü derece AV blok	1	0.7

4.7. Ekokardiyografik Sınıflama

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) tarafından 2023 yılında yayınlanan 'Kronik ve Akut Kalp Yetmezliğinde Tanı ve Tedavi Kılavuzu'nda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) EF>%50 ise korunmuş EF (HFpEF) ve EF<%40 ise düşük EF (HFrEF) olarak tanımlanırken, EF %40-49 arasında ise orta düzeyde EF (HFmrEF) olarak tanımlanmıştır.

Hastalarımızın %15.7'sinde (n=22) EF %40 altında olup, % 47.9'unda sistolik kalp yetmezliği olmayan hastalar olduğu görülmüştür. Hastaların acil servise en sık başvuru şikayetinin nefes darlığı olduğu görülmüştü. EKO sınıflaması ile nefes darlığı şikayeti olan hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0.287).

Tablo 9. Hastaların ekokardiyografik sınıflamaya göre dağılımı

		n	%
EKO	Düşük EF (<%40)	22	15.7
	Orta EF (%40-49)	51	36.4
	Korunmuş EF (>%50)	67	47.9

4.8. Laboratuvar Değerleri

Hastaların ortalama serum digoksin seviyesi 3,07±1 idi. Digoksin seviyesi ile bakıldığında, potasyum, hemoglobin, kreatin ve üre bakımından pozitif bir ilişki gözlenmiştir. Yani digoksin seviyesi arttıkça, potasyum, hemoglobin, kreatin ve üre değerleri artmaktadır. Digoksin seviyesi ve lökosit değeri ile negatif bir ilişki gözlenmektedir. Yani digoksin seviyesi arttıkça lökosit değeri azalmaktadır. Korelasyon katsayıları ve değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Digoksin ve laboratuvar değerlerinin incelenmesi

	Digoksin seviyesi	
	r	p
K+	0,176	**0,037**
Hb	0,171	**0,040**
Kreatin	0,209	**0,013**
Üre	0,208	**0,014**
WBC	-0,09	0,287
CKMB	0,036	0,670
Troponin	0,004	0,958
Mg	0,014	0,918
Laktat	0,152	0,073
Ca++	-0,09	0,313
Na+	0,05	0,550

4.9. mREMS Skoru

Digoksin seviyesi yüksek olan hastaların başvuru anında %97.9'unun (n=137) mREMS skorunun <13 olduğu, %2.1'inin (n=3) mREMS skorunun >13 olduğu belirlendi. Acil servis de ölen hastaların mREMS skorunun da >13 olduğu olduğu görüldü. Digoksin ve mREMS skoru arasında anlamlı bir ilişki yoktu (p=0.132).

4.10. Uygulanan Tedaviler

Hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde hastaların %92.1'ine (n= 129) eşlik eden hastalıklar ve metabolik durumlara yönelik medikal tedavi uygulanmış olup, %5'inde (n=7) sadece ilacın kesildiği ve takip yapıldığı, hastaların %2.9' unda (n=4)

tedavi verilmediği görüldü (Tablo 11). Hastalara fab tedavisi uygulanmadı ve pacemaker takılmadı.

Tablo 11. Uygulanan tedaviler

		Sayı (n)	Yüzde (%)
Tedavi	Medikal tedavi	129	97.9
	İlacın kesilmesi	7	5
	Tedavi verilmedi	4	2.9

4.11. Acil Servis Sonlanımı

Hastaların AS'deki klinik gidişleri incelendiğinde %25.7'sinin (n=36) acil servisten taburcu olduğu, %18.6'sının (n=26) kardiyoloji servise yattığı, %50'sinin (n=70) koroner yoğun bakıma yattığı, %2.1'inin (n=3) acil serviste öldüğü, %3.6' sının (n=5) tedaviyi kabul etmeyip acil servisten kendi isteği ile ayrıldığı belirlendi (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların acil servis sonlanımı

		Sayı(n)	Yüzde(%)
Acil servis sonlanımı	Yoğun bakım yatış	70	50
	Taburcu	36	25.7
	Servis yatış	26	18.6
	Kendi isteği ile terk	5	3.6
	Ölüm	3	2.1

5. TARTIŞMA

Acil servis başvurularında zehirlenmeler görülme sıklığı nedeniyle önem arz eder. Hastanemiz bölge zehirlenme referans hastanesi konumunda olduğundan tüm toksikoloji olgularının tanı ve takiplerini tarafımızca yapılmaktadır. Yaşlı hasta grubunun ve çoklu ilaç kullanımının fazla olması hastalarda zehirlenmenin ortaya çıkmasını kolaylaştırmıştır. Digoksin sıklıkla AF ve KY'de kullanılan bir ilaçtır. Uzun süreli tedavi sırasında ya da akut aşırı alımla zehirlenmeye neden olabilir. Digoksinin dar güvenlik aralığına sahip olması, klinik bulgu ve belirtilerin sinsi seyretmesi nedeniyle özellikle digoksin kullanan yaşlı hastalarda zehirlenme olasılığının akla gelmesi tanı ve erken tedavinin sağlanmasını sağlar. Genel zehirlenme sıklığı yıllar içinde azalmış olsa da hala klinik açıdan önemlidir. Avustralya Sağlık ve Refah Enstitüsü 2011-12 yıllarında 139 hastada digoksin zehirlenme vakası kaydetmiştir.[42] Amerika Birleşik Devletleri'nde 56 hastanede yatışı incelenen 1.189.839 hastadan 836'sının digoksin zehirlenmesi tanısı aldığı yapılan incelemede görülmüştür.[50] Acil servisimizde ise çalışmaya alınan hastalar aynı dönemde AS'ye başvuran tüm hastaların %0.02'sini oluşturuyordu. Digoksin zehirlenmesi, AS'ye başvuran zehirlenme belirtisi gösteren toplam hastaların ise %1.6'sını oluşturduğu görüldü.

Digoksin, tedavide dar güvenlik aralığına sahiptir. 1968-1969 yıllarında Massachusetts General Hospital'a yatırılan ve 5 günden fazla süreyle digoksin tedavisi gören 131 hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya dayanarak digoksin için toksik seviye olarak >2.0 ng/ml değerini belirlemiştir. Çalışmada, hastaların yakınma ve bulguları gözlenmiş, EKG takibi yapılmış ve EKG'leri bağımsız kardiyologlar tarafından değerlendirilmiştir. Serum digoksin seviyeleri, radyoimmünoassay yöntemiyle ölçülmüştür. Çalışma bulguları şu şekilde özetlenebilir: "Benzer ortalama günlük digoksin dozlarına rağmen, digoksin zehirlenmesi yaşayan hastaların ortalama serum digoksin konsantrasyonu 3.7±1.0 ng/ml iken, zehirlenme belirtisi göstermeyen hastalarda bu değer 1.4±0.7 ng/ml olarak bulunmuş ve bu hastaların %90'ının serum digoksin seviyelerinin 2.0 ng/ml veya daha düşük olduğu, zehirlenme belirtisi gösteren hastaların ise %87'sinin seviyelerinin 2.0 ng/ml'nin üzerinde olduğu belirtilmiştir." ve 1974 yılı itibarıyle, digoksin için güvenli tedavi aralığı 0.8-2.0 ng/ml olarak belirlenmiş ve 0.8 ng/ml'nin altındaki seviyeler alt güvenlik aralığı olarak kabul edilmiştir.[29] Tatlısu

ve arkadaşlarının yaptığı ‘ Inappropriate use of digoxin in patients presenting with digoxin’ isimli çalışmada digoksin zehirlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların ortalama digoksin düzeyinin 3.34±1.23 ng/mL olduğu görülmüştür.[51] Çalışmamızda hastaların ortalama digoksin düzeyi 3,07±1 idi.

Digoksin zehirlenmesi nedeniyle hastalar acil servise çeşitli şikayetlerle başvurabilirler. Bu şikayetler çoğu zaman spesifik değildir. Gastrointestinal sistem bulguları genellikle sık görülür ve digoksin zehirlenmesi bildirilmiş hastaların yaklaşık %30-70’inde görülür.[52] Bilinç bulanıklığı, uyku hali, ajitasyon ve anksiyete, digoksin zehirlenmesinde görülebilen nörolojik bozukluklar olup Borron ve arkadaşlarının Fransa’da yaptığı ‘Yaşlı Hastalarda Digoksin Toksisitesinin Yönetimine Yönelik Güncel Yaklaşımlar’ isimli çalışmada hastaların %25’inde ilk yakınma olarak görülmüştür.[53] See ve arkadaşlarının Amerika’da yaptığı digoksin zehirlenmesi nedeniyle acil servis başvuruların ve hastaneye yatışların incelendiği çalışmada digoksin zehirlenmesi nedeniyle acil servise başvuran hastaların %9,7’sinde GİS bulguları, %25.2’sinde nörolojik bulgular, %44.5’inde ise kardiyak şikayetlerin olduğu belirtilmiştir.[54] Tatlısu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise digoksin zehirlenmesiyle başvuran hastaların %91’inde GİS semptomları, %5’inde senkop ve %1’inde ise başvuru anında çarpıntı şikayeti olduğu görülmüştür.[51] Bizim çalışmamızda başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde en sık şikayet nefes darlığı (%52.9) iken, nefes darlığını sırasıyla bulantı-kusma (%33.6) göğüs ağrısı (%31.4) , senkop (%7.1) ve diğer nörolojik bulgular (%5) izlemekteydi.

Digoksin akut zehirlenmesinde, sodyum-potasyum-ATPaz pompasının aktivasyonu nedeniyle hiperkalemi görülebilir.[52] Buna karşılık, kronik digoksin kullanıcıları sıklıkla eşzamanlı diüretik kullanımından dolayı hipokalemi geliştirirler.[55] Digoksin zehirlenmesi olan hastalarda kalp yetmezliği olan ancak zehirlenme belirtisi göstermeyen hastalara göre üre ve serum kreatinin düzeylerindeki artış anlamlı bulunmuştur. Digoksin zehirlenmesinde yaygın olarak görülen kusmanın sebep olduğu dehidratasyon da serum üre ve kreatinin değerlerinin yükselmesine sebep olabilir.[53] Evered ve arkadaşlarının yaptığı ‘Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients’ isimli çalışmada digoksin zehirlenmesi ile başvuran hastalarda kan üre düzeyinin, yüksek plazma digoksin seviyesi ile doğrudan ilişkili olduğu ifade edilmiştir.[56] Steiner ve arkadaşlarının yaptığı ‘Incidence of digoxin toxicity in

outpatients' isimli çalışmada %14.3'ünde hipokalemi ve %17.9'unda kreatinin düzeylerinde artış olduğu görülmüştür. Bunun yanında hastaların %5.5'inde 1 yıllık bir süre içinde olası ilaç etkileşimleri vardı.[57] Bizim çalışmamızda digoksin seviyesi ile bakıldığında, potasyum, hemoglobin, kreatin ve üre bakımından anlamlı olarak yüksek, serum lökosit düzeyi ile anlamlı düşük olduğu görüldü.

Digoksin zehirlenmesinin erken döneminde her türlü ritim bozukluğu görülebilir ve bu disritmilerin görülmesi 6 saate kadar gecikebilir.[53] Digoksin zehirlenmesi olan hastalarda EKG bulguları çeşitlilik gösterse de Darlene Dobkowski ve arkadaşları en sık EKG bulgusunun ventriküler erken vuru olduğunu belirtmiştir.[58] Pita-Fernández ve arkadaşlarının Acil Serviste 'Digoksin zehirlenmesi olan yaşlı hastaların klinik bulguları' isimli çalışmasında ise en sık EKG bulguları AF (%85) olarak saptamışlardır ve bu hastaların %47.5'inde kalp hızının 60/dakika altında olduğunu belirtmişlerdir. Diğer sık görülen elektrokardiyografik değişiklikler ise hızlı ventriküler yanıtlı atriyal fibrilasyon, ventriküler ekstrasistol ve jonksiyonel ritim olduğunu tespit etmişlerdir.[59] Bizim çalışmamızda ise hastaların %89.9'unda AF (n=126) en sık EKG bulgusu idi. Hastaların %5'inde (n=7) ise sinüs ritmi görüldü. AF görülen hastalarda da görülme sıklıklarına göre sırasıyla normal-yavaş-hızlı AF tespit edildi. Sinüs ritmi tespit edilenlerinde normal sinüs ritmi ve sinüs bradikardisi görüldü. EKG bulguları ve digoksin seviyesi incelendiğinde ise EKG'de AF'si olan hastalarda digoksin seviyesi EKG'sinde diğer ritimler (sinüs, dal bloğu, sinüs bradikardisi, AV blok) olan hastalara göre anlamlı olarak düşük bulundu.

Hooman Arbabian ve arkadaşlarının yaptığı 'Elderly patients with suspected chronic digoxin toxicity: A comparison of clinical characteristics of patients receiving and not receiving digoxin-Fab' isimli çalışmada hastaların %87'sinde atriyal fibrilasyon, %45'inde konjestif kalp yetmezliği tanısı kaydedilmiştir.[55] Alex Manini ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ise hastaların % 84' ünde hipertansiyon, %80'inde konjestif kalp yetersizliği ve %48'inde koroner arter hastalığı bulunmaktaydı.[60] Radka Kockova ve arkadaşlarının yaptığı geriye dönük digoksin serum seviyesi yüksek olan hastaların beş yıl süreyle incelendiği çalışmada digoksin zehirlenmesine eşlik eden hastalıklarla ilgili olarak, hastaların %14'ünde kreatinin klirensinin normal seviyede (≥ 60 ml/dak) olduğu tespit edilmiştir.[61] 2015 yılında digoksin zehirlenmesi incelenen 99 hastanın 91'inde (%91) AF ve hastaların 44'ünde (%44) sol ventrikül sistolik

disfonksiyonu olduğu görülmüştür.[51] Çalışmamızda hastaların %96.4'ünde KAH, %94.3'ünde KKY, %78.6'sında hipertansiyon, %41.4'ünde DM, %9.3'ünde KBY vardı. Digoksinin kullanım endikasyonu ve hastaların yaş ortalamasının yüksek olması nedeniyle bu beklediğimiz bir sonuçtu.

Digoksin zehirlenmesi acil servise ilaç ilişkili başvurular içinde özelliklede yaşlı hasta grubunda azımsanmayacak düzeydedir. Böbrek fonksiyonundaki yaşa bağlı değişiklikler, azalmış iskelet kası kütlesi ve çoklu ilaç kullanımı yaşlı hastaları zehirlenme açısından daha riskli hale getirmiştir.[62] Amerika'da 836 digoksin zehirlenmesi üzerine yapılan çalışmada görülmüştür ki zehirlenme vakalarının en yaygın nedeni özellikle yaşlı bireylerdeki böbrek fonksiyonlarındaki bozulmadır.[50] 2015 yılında digoksin zehirlenmesi üzerine yapılan çalışmada hastaların ortalama yaşının 78.8±9.7 yıl olduğu görülmüştür.[51] Çalışmamızda hastaların yaş ortalamaları 73.5±11.5 olarak bulundu.

Raja rao ve arkadaşlarının yaptığı 'Digoxin Toxicity with Normal Digoxin and Serum Potassium Levels: Beware of Magnesium, the Hidden Malefactor' isimli çalışmada kadınların toksisite riskinin erkeklere göre 1.4 kat daha yüksek olduğu görülmüştür.[63] Alex Manini ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise digoksin zehirlenmesi şüphesiyle başvuran hastaların %73'ü kadındı.[60] Erkekler ve kadınlar arasında bulunan görülme sıklığı farkının eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar gibi faktöre bağlı olabileceği gibi DIG (Digitalis İnvestigation Group) denemesinin post-hoc analizinde kadınların erkeklere göre daha sık diüretik kullandığı ve daha düşük potasyum seviyelerine sahip olduğu görülmüştür bu da zehirlenme açısından daha fazla duyarlılığa yol açabilir. Ayrıca 2001 ile 2004 yılları arasında Hollanda'da yapılan çalışmada, çalışma dönemi boyunca 2.6 milyon digoksin reçetesi yazılıp, bunların 1.6 milyonunun (%61.5) kadınlara yazıldığı belirtilmiştir.[64]

Çalışmamızda hastaların 104'ünün kadın (%74.3), 36'sının ise erkek (%25.7) olduğu görüldü. Bulgularımız diğer çalışmaları destekler nitelikteydi. Digoksin kullanıcılarında digoksin düzeylerinin yüksek olması durumunda, özellikle kadınların zehirlenmesi yönünden daha fazla risk altında olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Raja rao ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada digoksin zehirlenmesi tüm hastane başvurularının %0.04'ünde tespit edilmiştir.[63] Hastanemizde ise digoksin seviyesi

yüksek tespit edilen hastalar aynı dönemde AS'ye başvuran tüm hastaların %0.02'sini oluşturmaktaydı.

2005 ile 2010 yılları arasında 441 digoksin zehirlenmesi üzerine yapılan çalışmada hastaların %78,8'i hastaneye gözlem ve tedavi amacıyla yatırılmıştır.[54] Adrianus Aarnoudse ve arkadaşlarının yaptığı 'Age- and Gender-Specific Incidence of Hospitalisation for Digoxin Intoxication' isimli çalışmada digoksin zehirlenmesi, hastane yatışların %0.04'ünde bildirilmiştir.[59]

Digoksin zehirlenmesi geçmişte yüksek ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir, 1970'lerde yapılan çalışmada digoksin zehirlenmesi olan hastalarda ölüm oranı %41 olarak bildirilmiş ve başka bir çalışmada, digoksin zehirlenmesi olan hastaların %47'sinin yaşamı tehdit eden aritmiler yaşadığı rapor edilmiştir. Digoksin ile ilişkili yüksek ölüm oranları bildirilse de günümüzde digoksinin daha öngörülebilir ilaç biyoyararlanımı, ilaç etkileşimlerinin daha iyi anlaşılması, zehirlenme konusunda farkındalığın artması zehirlenme sıklığının azalmasına ve klinik seyrin_iyileşmesine katkı sağlamıştır.[64] Limon ve arkadaşlarının İzmir'de 3 farklı hastanede yaptığı 'Retrospective evaluation of patients with elevated digoxin levels at an emergency department' isimli geriye dönük çalışmada digoksin zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların %10.2'si acil serviste hayatını kaybetmiş, %21.9'u yoğun bakım ünitesine yatmıştır.[65] İspanya'da 171 adet digoksin zehirlenmesi vakası üzerinde yapılan çalışmada acil serviste ilk ölüm oranı %6,4 olduğu, 30 günün sonunda ise bu oranın %13,4 olarak bulunduğu görülmüştür.[66] Digoksin zehirlenmesi nedeniyle başvuran 40 yaş altındaki yetişkin hastalarda ölüm oranı %8 iken, 40-50 yaş arasındaki hastalarda %34'e, 60 yaş ve üzerindeki hastalarda ise %58'e çıktığı yapılan bazı çalışmalarda belirtilmiştir.[53] 2015 yılında yapılan çalışmada ise digoksin zehirlenmesiyle hastaneye yatırılan hastaların %16'sı hayatını kaybetmiştir.[51]

Çalışmamızda hastaların AS'deki klinik gidişleri incelendiğinde %50'sinin yoğun bakıma yattığı, %25.7'sinin acil servisten taburcu olduğu, %18.6'sının servise yattığı, %2.1'inin acil serviste öldüğü görüldü. Çalışmamızda kullanılan mREMS skoru digoksin zehirlenmesi ile başvuran hastaların ölüm oranını belirlemek açısından anlamlı olduğu görülmüştür. Hastaların acil servise farklı klinik bulgularla gelmesi tanı koymayı zorlaştırsa da mREMS skoru 13'ün üzerinde olan hastalar kırmızı alana alınıp tanı ve

tedavi açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Tarafımıza digoksin zehirlenmesi ile başvurup mREMS skoru 13'ün üzerinde olan hastaların tamamı hayatını kaybetmiştir.

Özetle; Tüm çalışma sonuçlarımız göz önüne alındığında acil servislerde zehirlenme erken tanısının akut ya da kronik önemli olduğu özellikle triyaj sistemlerinde risk faktörlerini belirleyici skorlama sistemlerinin kullanılması hasta yoğunluğunun fazla olduğu acil servislerde risk faktörlerini belirlemesi açısında erken tanı, tedavide ve dolayısıyla ölüm oranının belirlenmesinde dikkati çekmiştir. Özellikle tedavi aralığı dar olan digoksin gibi ilaçların kronik kullanımında altta yatan böbrek hastalığı olanlarda daha sıklıkla ve erken dönemde zehirlenmeye neden olduğu özellikle yaşlı hastalarda bu konuda bilgilendirmenin yapılması, sık kontrollerle tedavinin ve ilaç dozunun düzenlenmesi olası zehirlenmenin erken tanısında etkin olabilir. Ayrıca potasyum, üre, kreatin ve hemoglobin değeri yüksekliğinin digoksin alan hastalarda akut zehirlenme tanısında klinik seyrin kötüye gittiğinin hızlı ve etkin acil servis tedavisiyle ölüm oranının azaltılacağı düşünülmüştür. Önceki çalışmalarla benzer şekilde kadın hasta grubunda digoksin zehirlenmesine bağlı sıklığı ve etkileniminin fazla olduğu çalışmamızda görülmüş olup bunun diüretik kullanımına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Acil servise nefes darlığı ile gelip, digoksin kullanan, kalp yetmezliği olan kadın hastaların potasyum üre kreatin seviyesi de yüksekse ve triyajda mREMS skoru 13'ün üzerinde ise ölüm oranının yüksek olacağı ve bu nedenle etkin ve hızlı acil servis tedavisine başlanması önemlidir. Zehirlenme ile başvuran hastaların EKG'sinde sıklıkla AF görülmesi digoksinin çoğunlukla AF' si olan hastalara reçete edilmesinden dolayı beklenen bir sonuç olmuştur. Acil servise nefes darlığı ile gelen hastalarda ayırıcı tanı yapılırken digoksin kullanım öyküsü araştırılarak buna bağlı zehirlenme olabileceği akla gelip digoksin seviyesi gönderilmelidir. Bu erken tanı, tedavi ve ölüm oranının azaltılması için önemlidir.

Sonuç olarak, Digoksin zehirlenmesi yaşlı, kadın ve KAH ve KKY olan hastalarda daha sık görüldüğü bulundu. Yaptığımız bu çalışmada digoksin kullanan ve bu kriterleri taşıyan hastalar özellikle acil servise nefes darlığı, bulantı-kusma gibi şikayetlerle başvurduğunda triyaj anında mREMS skoru ile değerlendirilmesi önemlidir. Serum digoksin düzeyi 2 ng/mL'nin üzerindeyse digoksin zehirlenmesi düşünülmeli, hasta kırmızı alanda tetkik edilip tedavisine başlanmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu geriye dönük çalışma, acil servis başvurusunda bulunan ve serum digoksin düzeyi ≥2 ng/mL olarak ölçülen 140 olgunun yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, başvuru anındaki klinik tabloları ve laboratuvar parametreleri hakkında kapsamlı bir değerlendirme sunmaktadır. Elde ettiğimiz verilere göre;

1. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalına 01.05.2013-31.07.2024 tarihleri arasında başvuran digoksin zehirlenmesi tanısı alan olgular aynı dönemde AS'e başvuran tüm hastaların %0.02'sini (n=140) oluşturmaktaydı.
2. Hastaların 104'ü kadın (%74.3) 36'sının ise erkek (25.7) ve yaş ortalamaları 73.6±11.2 olarak bulundu. Önceki araştırmalarda da, digoksin tedavisi gören kadın hastalarda digoksin düzeylerinin daha yüksek olma eğiliminde olduğu rapor edilmiştir.
3. Hastaların geliş vitallerine bakıldığında ortalama değerleri sistolik tansiyon 124.5±29, diyastolik tansiyon 68±11.6, ateş 36±0.2, oksijen satürasyonu 95.2±3.5, solunum sayısı 18.8±3.1 olduğu görüldü.
4. Başvuran hastaların %85'ine (n=120) görüntüleme.(direkt grafi, bilgisayarlı tomografi) yapıldı. Hastaların %58'inde (n=70) kardiyak yüklenme bulguları, %25'inde (n=30) pnomöni bulguları, %17'sinde (n=20) ise normal parankim bulguları olduğu belirlendi.
5. Digoksin zehirlenmesi olan hastalarda KAH %96.4, KKY %94.3, HT %78.6, DM %41.4, KBY %9.3 en sık eşlik eden hastalıklardı.
6. Hastaların en sık geliş şikayetleri sıklıklarına göre; nefes darlığı (%52.9), Gİ sistem bulguları (%33.6), göğüs ağrısı (%31.4), senkop (%7.1), nörolojik (%5) idi.
7. Hastalarda EKG'de normal ventrikül yanıtlı atrial fibrilasyon (%47.1) en sık karşımıza çıkarken ikinci sırada yavaş ventrikül yanıtlı atriyal fibrilasyon (%32.1) olduğu görüldü.
8. Hastalarımızın %15.7'sinde (n=22) EF %40 altında olup, % 47.9'unda sistolik kalp yetmezliği olmayan hastalar olduğu görülmüştür.

9. Digoksin seviyesi ile bakıldığında, K, üre, Cr ve hemoglobin bakımından pozitif bir ilişki var iken lökosit ile negatif bir ilişki bulundu.

10. Hastaların başvuru anında %97.9'unun (n=137) mREMS skorunun <13 olduğu, %2.1' inin (n=3) mREMS skorunun >13 olduğu belirlendi. Acil servis de ölen hastaların mREMS skorunun da >13 olduğu olduğu görüldü.

11. Hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildiğinde hastaların %92.1'ine (n= 129) eşlik eden hastalıklar ve metabolik durumlara yönelik medikal tedavi uygulanmış olup, %5'inde (n=7) sadece ilacın kesildiği ve takip yapıldığı, hastaların %2.9'unda (n=4) tedavi verilmediği görüldü. Hastalara Fab tedavisi uygulanmadı ve pacemaker takılmadı.

12. Hastaların AS'deki klinik gidişleri incelendiğinde %25.7'sinin (n=36) acil servisten taburcu olduğu, %18.6'sının (n=26) kardiyoloji servise yattığı, %50'sinin (n=70) koroner yoğun bakıma yattığı, %2.1'inin (n=3) acil serviste öldüğü, %3.6'sının (n=5) tedaviyi kabul etmeyip acil servisten kendi isteği ile ayrıldığı belirlendi

7. KAYNAKLAR

1. **Ibrahim N.** An up-to-date review of digoxin toxicity and its management. *Int. J. Res. Pharm. Pharm. Sci,* **2019;** 4:59-64.

2. **Chang DW, et al.** Detecting Digoxin Toxicity by Artificial Intelligence-Assisted Electrocardiography. *Int J Environ Res Public Health,* **2021;** 18(7).

3. **Charfi R, et al.** Digoxin therapeutic drug monitoring: age influence and adverse events. *Tunis Med,* **2020;** 98(1):35-40.

4. **MacLeod-Glover N, et al.** Digoxin toxicity: Case for retiring its use in elderly patients? *Can Fam Physician,* **2016;** 62(3):223-8.

5. **Mansour MJ, et al.** Unusual digoxin toxicity with myocardial injury. *J Electrocardiol,* **2017;** 50(6):909-911.

6. **Andrews P, et al.** Diagnosis and practical management of digoxin toxicity: a narrative review and consensus. *European Journal of Emergency Medicine,* **2023;** 30(6):95-401.

7. **El-Sarnagawy GN, El Sharkawy SI, Helal NE.** Predictive Factors for Recurrence of Serious Arrhythmias in Patients with Acute Digoxin Poisoning. *Cardiovasc Toxicol,* **2021;** 21(10):835-847.

8. **Krim SR, et al.** Digoxin: current use and approach to toxicity. *The American journal of the medical sciences,* **2008;** 336(5):423-428.

9. **Lip GY, Metcalfe MJ, Dunn FG.** Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. *Postgrad Med J,* **1993;** 69(811):337-9.

10. **Hack JB, et al.** Expert Consensus on the Diagnosis and Management of Digoxin Toxicity. *Am J Med,* **2025;** 138(1):25-33.

11. **Gheorghiade M, Adams KF, Colucci WS.** Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation,* **2004;** 109(24):2959-2964.

12. **Stucky MA, Goldberger ZD.** Digoxin: its role in contemporary medicine. *Postgrad Med J,* **2015;** 91(1079):514-8.

13. **Fender J, et al.** Cardiac glycosides-quo vaditis?-past, present, and future? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,* **2024;** 397(12):9521-9531.

14. **Khandelwal R, et al.** A Comprehensive Review on Unveiling the Journey of Digoxin: Past, Present, and Future Perspectives. *Cureus,* **2024;** 16(3):56755.

15. **Dec GW.** Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure. *Med Clin North Am,* **2003;** 87(2):317-37.

16. **Patocka J, et al.** Digoxin: Pharmacology and toxicology-A review. *Environ Toxicol Pharmacol,* **2020;** 79:103400.

17. **Ferrari F, Santander I, Stein R.** Digoxin in Atrial Fibrillation: An Old Topic Revisited. *Curr Cardiol Rev,* **2020;** 16(2):141-146.

18. **Hanratty CG, et al.** Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs & aging,* **2000;** 17:353-362.

19. **Ahmed A, et al.** Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation,* **2006;** 114(5):397-403.

20. **Gheorghiade M, Ferguson D.** Digoxin. A neurohormonal modulator in heart failure? *Circulation,* **1991;** 84(5):2181-2186.

21. **Gheorghiade M, Van Veldhuisen DJ, Colucci WS.** Contemporary use of digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation,* **2006;** 113(21):2556-2564.

22. **Delicata L, et al.** Symptomatic digoxin toxicity in a patient on haemodialysis. *BMJ Case Rep,* **2020;** 13(6).

23. **Ziff OJ, Kotecha D.** Digoxin: The good and the bad. *Trends Cardiovasc Med,* **2016;** 26(7):585-95.

24. **Crane AD, Militello M, Faulx MD.** Digoxin is still useful, but is still causing toxicity. *Cleve Clin J Med,* **2024;** 91(8):489-499.

25. **Çiftçi E, Aydın S.** Toxicological evaluation of digital glycosides in congestive heart failure. *Fabad J Pharm Sci,* **2018;** 43(3):296-307.

26. **Rehman R, Hai O.** Digitalis Toxicity, in StatPearls, StatPearls Publishing, **2025**. Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).

27. **Supervía A, et al.** Seven- and thirty-day mortality in digoxin poisoning: Results from the DIGITOX study. *Am J Emerg Med,* **2024;** 81:92-98.

28. **Roberts DM, et al.** Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol,* **2016;** 81(3):488-95.

29. **Nix K, et al.** Chronic Digoxin Toxicity Leading to Institutionalization of an Elderly Woman. *Can J Hosp Pharm,* **2022;** 75(2):118-121.

30. **Ershad M, et al.** Cardioactive Steroid Toxicity, in StatPearls. 2025, StatPearls Publishing Copyright, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL), **2025**.

31. **Renard D, et al.** Spectrum of digoxin-induced ocular toxicity: a case report and literature review. *BMC Res Notes,* **2015;** 8:368.

32. **Andrews P, et al.** Diagnosis and practical management of digoxin toxicity: a narrative review and consensus. *Eur J Emerg Med,* **2023;** 30(6):395-401.

33. **Yang EH, Shah S, Criley JM.** Digitalis toxicity: a fading but crucial complication to recognize. *Am J Med,* **2012;** 125(4):337-43.

34. **Djohan AH, et al.** A myriad of electrocardiographic findings associated with digoxin use. *Singapore Med J,* **2020;** 61(1):9-14.

35. **Dasgupta A.** Endogenous and exogenous digoxin-like immunoreactive substances: impact on therapeutic drug monitoring of digoxin. A*merican journal of clinical pathology,* **2002;** 118(1):132-140.

36. **Dasgupta A, Emerson L.** Neutralization of cardiac toxins oleandrin, oleandrigenin, bufalin, and cinobufotalin by digibind: monitoring the effect by measuring free digitoxin concentrations. Life sciences, **1998;** 63(9):781-788.

37. **Bhasin D, Kumar R, Gupta A.** A Young Woman With Palpitations: A Poison or a Remedy? *Circulation,* **2021;** 143(23):2312-2315.

38. **Digiovanni-Kinsley S, et al.** A Case of Digoxin Toxicity Due to Acute Renal Failure. *Cureus,* **2021;** 13(8):17599.

39. **Kekeç Z.** Kardiyak Glikozid Zehirlenmeleri, in Acil Pratiğinde Klinik Toksikoloji, K. Zeynep, Editor. **2020:**201-205.

40. **Supervía A, et al.** Characteristics of digoxin toxicity attended in Spanish emergency departments according to type of poisoning and administration of digoxin antibodies: the DIGITOX study. *Emergencias,* **2023;** 35(5):328-334.

41. **Dijkman MA, Gresnigt FMJ, de Lange DW.** Digoxin-specific antibodies: a novel dosing strategy. *Neth Heart J,* **2024;** 32(2):70-73.

42. **Pincus M.** Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr,* **2016;** 39(1):18-20.

43. **Saad AF, Monsivais L, Pacheco LD.** Digoxin Therapy of Fetal Superior Ventricular Tachycardia: Are Digoxin Serum Levels Reliable? *AJP Rep,* **2016;** 6(3):272-6.

44. **Ma G, et al.** Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. *The Journal of emergency medicine,* **2001;** 20(2):145-152.

45. **Kanji S, MacLean RD.** Cardiac glycoside toxicity: more than 200 years and counting. *Crit Care Clin,* **2012;** 28(4):527-35.

46. **Kekeç Z, Topaçoğlu H.** Dijital glikozid zehirlenmesi, in acil tıp cep kitabı. **2013:**588-590.

47. **Ewy GA.** Digoxin: The Art and Science. *Am J Med,* **2015;** 128(12):1272-4.

48. **Miller RT, et al.** The modified rapid emergency medicine score: A novel trauma triage tool to predict in-hospital mortality. *Injury,* **2017;** 48(9):1870-1877.

49. **IBM Corp Released 2011.** IBM SPSS Statistics for Windows, V.A., NY: IBM Corp 2011.

50. **Gandhi AJ, et al.** Economic impact of digoxin toxicity. *Pharmacoeconomics,* **1997;** 12(2):175-81.

51. **Tatlisu MA, et al.** Inappropriate use of digoxin in patients presenting with digoxin toxicity. *J Geriatr Cardiol,* **2015;** 12(2):143-6.

52. **Bauman JL, Didomenico RJ, Galanter WL.** Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era. *Am J Cardiovasc Drugs,* **2006;** 6(2):77-86.

53. **Borron SW, Bismuth C, Muszynski J.** Advances in the management of digoxin toxicity in the older patient. *Drugs Aging,* **1997;** 10(1):18-33.

54. **See I, et al.** Emergency department visits and hospitalizations for digoxin toxicity: United States, 2005 to 2010. *Circulation: Heart Failure,* **2014;** 7(1):28-34.

55. **Arbabian H, Lee HM, Graudins A.** Elderly patients with suspected chronic digoxin toxicity: A comparison of clinical characteristics of patients receiving and not receiving digoxin-Fab. *Emerg Med Australas,* **2018;** 30(2):242-248.

56. **Evered DC, Chapman C.** Plasma digoxin concentrations and digoxin toxicity in hospital patients. *Br Heart J,* **1971;** 33(4):540-5.

57. **Steiner JF, et al.** Incidence of digoxin toxicity in outpatients. *West J Med,* **1994;** 161(5):474-8.

58. **Dobkowski D.** An older man with gout and vision changes. *Jaapa,* **2013;** 26(6):30-2.

59. **Pita-Fernández S, et al.** Clinical manifestations of elderly patients with digitalis intoxication in the emergency department. *Archives of gerontology and geriatrics,* **2011;** 53(2):106-110.

60. **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.

61. **Kockova R, et al.** Five year two center retrospective analysis of patients with toxic digoxin serum concentration. *Int J Cardiol,* **2011;** 146(3):447-8.

62. **Hauptman PJ, et al.** Digoxin Toxicity and Use of Digoxin Immune Fab: Insights From a National Hospital Database. *JACC Heart Fail,* **2016;** 4(5):357-64.

63. **Raja Rao MP, et al.** Digoxin toxicity with normal digoxin and serum potassium levels: beware of magnesium, the hidden malefactor. *J Emerg Med,* **2013;** 45(2):31-4.

64. **Aarnoudse AL, Dieleman JP, Stricker BH.** Age- and gender-specific incidence of hospitalisation for digoxin intoxication. *Drug Saf,* **2007;** 30(5):431-6.

65. Limon G, et al. Retrospective evaluation of patients with elevated digoxin levels at an emergency department. *Turk J Emerg Med,* **2016;** 16(1):17-21.

66. Supervía Caparrós A, et al. Immediate and 30 days mortality in digoxin poisoning cases attended in the Hospital Emergency Services of Catalonia, Spain. *Emergencias,* **2019;** 31(1):39-42.