

Klinik Araştırma

Digoksin Kullanan Hastalarda Serum Digoksin Düzeylerini Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi ve Klinik Önemi

Uzm.Dr. Demet Menekşe GEREDİ*, Dr. Ruslan KOBOEV*, Prof.Dr. Nail ÇAĞLAR*, Prof.Dr. Mustafa KILIÇKAP*
Prof.Dr. Çetin EROL*

Öz

Amaç: Digoksin ülkemizde sık kullanılan kardiyak ilaçlardanır. Avrupa ülkeleri arasında en fazla Türkiye’de kullanıldığı çalışmalarda gösterilmiştir. Çalışmanın amacı; digoksinin mevcut kılavuzlardaki endikasyonlarda kullanılıp kullanılmadığını değerlendirmek, digoksinin oral alınma zamanı ile serum düzeyi tayini zamanı arasındaki ilişki ve klinik önemi, digoksin düzeylerini etkileyen diğer faktörlerin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji servisine başvuran hastalar arasından digoksin kullanan, serum digoksin düzeyi bakılan 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, digoksin kullanım endikasyonları, eşlik eden hastalıkları, laboratuvar bulguları, kreatinin klirensi, elektrokardiyografi ve ekokardiyografi bulguları, kullandığı ilaçlar, digoksin kullanım şekli ve serum digoksin düzeylerinin bakıldığı saatler kaydedildi.

Bulgular: Serum digoksin düzeyi ve digoksinin alındığı saat arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($r=0,056$, $p=0,586$). Serum digoksin düzeyi ve digoksin düzeyi bakıldığı saat arasında istatistiksel ($r=-0,38$, $p<0,01$) anlamlı ilişki saptandı. Digoksin düzeyini etkileyen faktörlerin arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın, haftalık digoksin dozu ($B=0,221$, $p=0,001$) ve kreatinin klirensi olduğu bulundu ($B=-0,213$, $p=0,001$). Nomograma göre önerilen digoksin dozu ile kullanılan doz arasındaki fark ve serum digoksin düzeyi arasında pozitif yönde zayıf-orta derecede istatistiksel anlamlı ilişki izlendi ($r=0,36$; $p=0,007$). Digoksin düzeyini etkileyen ilaçların, serum digoksin düzeyi arasındaki ilişkisine bakıldığında, sadece varfarinin digoksin düzeyi ile zayıf-orta pozitif yönde ilişkisi olduğu saptandı ($r=0,28$; $p=0,05$).

Sonuç: Digoksin düzeylerini etkileyebilecek faktörlerden en önemlisinin, digoksin dozu ve kreatinin klirensi olduğu saptandı. Digoksin düzeyi tespit edilmede bir standart olmaması nedeni ile digoksinin oral verilme zamanı ile serum düzeyi tayini zamanı arasındaki ilişki araştırıldı, anlamlı istatistiksel fark izlendi. Mevcut bilgilere göre klinik pratik uygulamada ilaç etkileşimleri düşünülerek digoksinin tek doz akşam saatlerinde verilmesi, digoksin düzeyi ölçümü minimal 6 saat, optimal 12 saat sonra bakılması çalışmamıza göre önerilebilir. Digoksin toksisitesini öngörmek amaçlı varfarin kullanan hastalarda düzenli digoksin düzeyi bakılması uygun olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Digoksin, Digoksin düzeyi, Kreatinin klirensi, İlaç etkileşimi

Evaluation and Clinical Significance of Factors Affecting the Serum Digoxin Levels in Patients Taking Digoxin

Abstract

Objective: Digoxin is one of the commonly used cardiac drugs in our country. It was shown that, digoxin had been used most common in Turkey among European countries, according to the studies. The aim of the study was to evaluate whether digoxin was used or not according to indications of the current guidelines, and to investigate the relationship between digoxin oral taking time and blood digoxin levels and its clinical importance, and the other factors affecting the blood digoxin level.

Material and Method: Patients, who were admitted to Ankara University School of Medicine-Department of Cardiology, and digoxin level were controlled, enrolled to our study. Patients demographic characteristics, indications for use of digoxin, accompanying diseases, laboratory findings, creatinine clearance, electrocardiography and echocardiography findings, medications, digoxin usage, and the blood sample taking hour after digoxin taking were recorded.

Results: A significant difference between serum levels of digoxin and blood sample taking hour after pill swallowing was not detected ($r=0.056$, $p=0.586$). It was demonstrated modest relationship between serum digoxin level and the time of worked of digoxin level ($r=-0.38$, $p<0.01$). The factors affecting digoxin level statistically significant difference were found as: a weekly dose of digoxin ($B=0.221$, $p=0.001$), and creatinine clearance ($B=-0.213$, $p=0.001$). A positive and a weak to moderate statistically significant correlation was observed between digoxin dose difference (between the recommended doses of digoxin based on nomogram and the digoxin dosage used by the patient) and the serum digoxin level ($r=0.36$; $p=0.007$). As we investigate the relationship between the drugs that affect the level of serum digoxin and digoxin level, only warfarin was shown a weak-to-moderate positive correlation with digoxin blood level ($r=0.28$; $p=0.05$).

Conclusion: The relationship between digoxin oral taken time and blood levels were investigated due to the lack of standardization in determining the level of digoxin and a significant statistical difference was found. According to the available data, digoxin should be taken as a single dose in the evening hours and the measurement of digoxin level on minimum 6 hours and optimal 12 hours after taking digoxin dosage may be recommended in clinical practice. It is recommended that regular control of digoxin levels in patients using warfarin.

Keywords: Digoxin, Digoxin level, Creatinine clearance, Drug interactions

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: Menekşe Gerede, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara e-posta: drmeneksegerede@yahoo.com

Geliş Tarihi: 29.11.2014 Kabul Tarihi: 07.01.2015

Giriş

Günümüzde digoksin, esas olarak kalp yetersizliği (KY) ve atriyal fibrilasyon (AF) tedavisinde kullanılmaktadır.¹ Ancak hekimlerin digoksin reçete ederken kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarına günlük pratikte yeterince yer vermedikleri gösterilmiştir. Türkiye'nin de katıldığı IMPROVEMENT-HF (Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe) çalışmasında; Avrupa ülkeleri arasında en fazla Türkiye'de digoksin kullanıldığı² ve ülkemizdeki KY popülasyonunda, hastaların yaklaşık %10'unun beta bloker kullanırken, digoksin kullanım sıklığının ise %55 olduğu bulunmuştur.² Digoksin eski bir ilaç olmasına ve faydası konusunda randomize çalışmaların olmamasına rağmen halen AF'si olan hastalarda AFFIRM (AF Follow-Up Investigation of Rhythm Management) çalışmasının verilerine göre, hız kontrol kolunda hastaların >%70'i digoksin kullanmaktadır.³ AF ve Atriyal Flutter (AFL) hastalarında ventikül hız kontrolü sağlanması için, kombinasyon tedavisinde ve KY'nin eşlik ettiği hastalarda kullanılması önerilmektedir [European Society of Cardiology (ESC) AF kılavuzu 2010 sınıf IIa endikasyon, American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) AF kılavuzu 2014 sınıf IIa endikasyon].^{4,5} Son KY kılavuzlarında ise kullanımı ACC/AHA 2013'de sınıf IIa, ESC 2012'de sınıf IIb düzeyinde önerilmektedir.^{6,7}

Digoksin terapötik penceresinin dar olması nedeni ile toksik bir ilaçtır. DIG (Digitalis Investigation Group) çalışması verilerine göre; digoksin konsantrasyonu 0,5-0,9 ng/mL olanlarda tüm sebeplere bağlı ölüm ve tüm nedenlerle hastaneye yatış riski plaseboya kıyasla her iki cinste de düşük bulunurken;^{8,9} digoksin konsantrasyonu $\geq 1,2$ ng/mL olanlarda mortalite önemli derecede artarak %12'lere ulaşmaktadır.¹⁰ Bu sebeple digoksin düzeyi ölçümleri uzun zamandır tedavide yardımcı olarak kullanılmaktadır ancak ölçüm zamanıyla ilgili bir standardizasyon problemi mevcuttur.

Serum digoksin düzeyi, hastanın eşlik eden hastalıkları, kilosu, yaşı, çeşitli elektrolit bozuklukları, ilaçları ve böbrek yetmezliğinde değişmektedir. Son zamanlarda digoksin dozunu belirlemek amaçlı çeşitli nomogramlar yayınlamıştır. Bauman JL ve ark. serum digoksin düzeyi hedefini 0,7 ng/mL varsayarak ve kreatinin klirensi ve

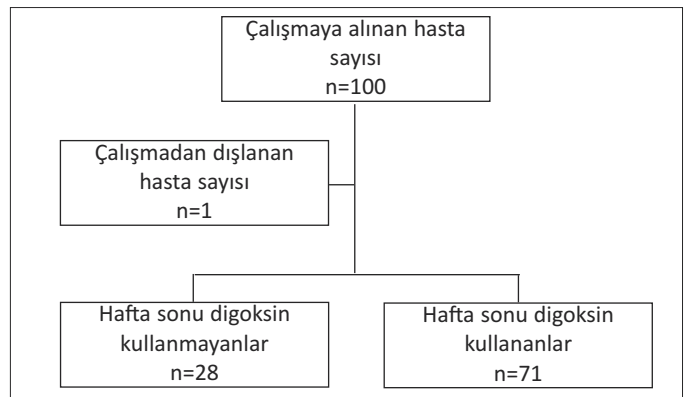
ideal vücut ağırlığı kullanarak (Tablo I) bir nomogram düzenlemiştir.¹¹

Bu çalışmanın amacı, ilk olarak ülkemizde sıklıkla kullanılmakta olan digoksinin gerçekten doğru ve kılavuzlarda önerilen endikasyonlarda kullanılıp kullanılmadığını araştırmak, ikinci olarak oral ilaç alınma zamanı ile digoksin düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek ve son olarak da ilaç düzeyini etkileyen faktörleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Araştırmaya hastanemiz kardiyoloji servisine başvuran hastalar arasından digoksin kullanan ve serum digoksin düzeyi bakılan olgular alındı. Hastaların demografik özellikleri, digoksin kullanım endikasyonları, eşlik eden hastalıkları, klinik KY (New York Heart Association-NYHA) sınıflaması, laboratuvar bulguları, kreatinin klirensi (Cockcroft-Gault formülü ile hesaplanan), elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) bulguları, kullandığı ilaçlar, digoksin kullanım şekli ve serum digoksin düzeylerine bakılan saatler kaydedildi. Yatarak tedavi gören KY ve AF tanısı olan digoksin kullanan 18 yaş ve üstü hastalar çalışmaya dahil edilirken; digoksin kullanmayan hastalar veya digoksin seviyesi ölçülmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Yüz hasta çalışmaya dahil edildi. TSH değeri çok yüksek olan bir hasta ile haftasonu digoksin kullanmayan 28 hasta; serum digoksin düzeylerinin yanıltıcı olabileceği düşünülerek çalışma dışı bırakıldı ve analizler kalan 71 hasta üzerinden yapıldı (Şekil 1).



Şekil 1: Çalışma popülasyonu akış şeması

Serum digoksin düzeyleri homojen immüno-assay yöntemiyle değerlendirildi (DRI®, Microgenics Corporation, USA).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel değerlendirmelerde SPSS 20 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) bilgisayar programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (interquartile range: IQR) olarak, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edildi. Digoksin düzeyini etkileyen faktörleri belirlemek için çok değişkenli doğrusal regresyon analizi kullanıldı. Bu analize yaş, cinsiyet, kreatinin klerensi, KOAH, potasyum, kalsiyum, magnezyum, TSH, digoksinin haftalık dozu, digoksin alımından düzeyinin ölçümüne kadar geçen süre, spironolakton, diüretik, kalsiyum kanal blokleri ve amiodaron kullanımı değişkenleri alındı. Normal dağılım varsayımını sağlamak için digoksin düzeyi ve digoksin alımından kan düzeyinin ölçümüne kadar geçen süre değişkenlerine Log10 dönüşümü, kreatinin klirensine Ln logaritma dönüşümü, yaş değişkenine ise -negatif çarpık dağılım göstermesi nedeniyle-reflected değerleri alınarak karekök dönüşümü uygulanıp, tekrar reflected değerleri alınarak analizler uygulandı. Analizde geriye doğru eleme yöntemi kullanıldı. Son modelde model dışı kalan ancak digoksin düzeyini etkilemesi muhtemel olan cinsiyet, potasyum ve magnezyum düzeyleri ile digoksin alımından sonra geçen süre değişkenleri "forced entry" yöntemi ile tekrar modele alındı. İlk model ile benzer değerler elde edildiğinden sadece ilk modele ait olan sonuçlar verildi. Haftasonu digoksin kullanmayan hastalar dahil edildiğinde de analizler benzer sonuçları verdi. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı kabul edildi. Hastaların aldığı günlük doz ile nomogram ile hesaplanan doz arasındaki farkın digoksin düzeyi ile ilişkisi Spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. P değerinin $<0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Demografik Bilgileri

Çalışmaya alınan hastaların 43'ü erkek (%60,6), 28'i kadındı (%39,4). Yaş ortalamaları $65,44 \pm 13,21$ (25-85). Vücut kitle indeksi (VKİ) en düşük 21 cm/m^2 , en yüksek 40 cm/m^2 hesaplandı, ortalaması $27,51 \pm 4,57$ 'di (Tablo I).

Endikasyon ve KY klinik sınıflaması

Çalışmaya alınan hastaların; %5,6'sında sadece AF tanısı, %94,4'ünde KY tanısı mevcuttu. KY etyolojisinin

de iskemik ve non-iskemik etyoloji benzer oranda izlendi [33 hasta (%46,5) ve 34 hasta (%53,5)]. Digoksin kullanan hastaların %76,1'nin sınıf III KY olduğu tespit edildi (Tablo II ve III). KY tanısı olan 38 (%53,5) hastada AF vardı.

Tablo I: Demografik özellikler

Parametre	Mean Ortalama \pm SD	Median (IQR-interquartile range)
Yaş (yıl)	65,44 \pm 13,21	66 (60-75)
VKI (kg/m ²)	27,51 \pm 4,57	27 (24-30)
Cinsiyet	Hasta sayısı	Hasta yüzdesi
Kadın	28	39,4
Erkek	43	60,6

Tablo II: Digoksin kullanım endikasyonu

Endikasyon	Hasta sayısı (%)
Atriyal fibrilasyon	4 (5,6)
Kalp Yetmezliği	67 (94,4)
-İskemik etyoloji	33 (46,5)
-Dilate kardiyomiyopati	34 (53,5)

Tablo III: Klinik KY sınıflamasına göre hasta dağılımı

KKY klinik sınıflama (NYHA)	Hasta sayısı (%)
Sınıf I	2 (2,7)
Sınıf II	6 (8,5)
Sınıf III	54 (76,1)
Sınıf IV	9 (12,7)

Eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlar

En sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (HT) olarak bulunmuştur; toplam 50 (%70,4) hastada tespit edilmiş olup kadınlarda daha sık görülmüştür (%42,24). İkinci sırada diabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) yer almaktaydı. Hastaların kayıtlarına göre 43 (%60,6) hastada AF, 28 (%39,4) hastada sinüs ritmi (Sr) mevcuttu, ortalama kalp hızı her iki grupta 85 ± 23 ' idi (Tablo IV).

Tablo IV: Eşlik eden hastalıklar

Hastalıklar	Hasta sayısı (%)
Hipertansiyon	50 (70,4)
Metabolik sendrom	30 (42,3)
KBY	30 (42,3)
DM	30 (42,3)
KOAH	24 (33,8)
Romatizmal kalp hastalığı	10 (14,1)
AF	43 (60,6)

KBY: Kronik böbrek yetmezliği, DM: Diabetes Mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AF: Atriyal fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon mevcut hastaların 34'ü beta bloker, 9'ü kalsiyum kanal blokeri kullanmaktaydı. Analize alınan hastaların 67'sinde (%94,4) furosemid kullanımı mevcut olup, 43 (%60,6) hasta spironolakton ile birlikte kullanmaktaydı. Digoksin düzeyini etkileyen ilaçlardan spironolaktonu 43 hasta (%60,6), proton pompa inhibitörünü 42 hasta (%59,2), amiodaronu 9 hasta (%12,7) kullanmaktaydı (Tablo V). Digoksin düzeyini etkileyen ilaçların serum digoksin düzeyi ile olan ilişkisine bakıldığında, sadece varfarinin digoksin düzeyi ile zayıf-orta seviyede pozitif yönlü ilişkisi olduğu saptanmıştır ($r=0,28$; $p=0,05$).

Tablo V: Hastaların kullandığı ilaçlar

İlaçlar	Hasta sayısı (%)
Diüretik	67 (94,4)
Beta-blokerler	55 (77,5)
ACE-I/ARB	53 (74,6)
Varfarin	46 (64,8)
Spironolakton	43 (60,6)
Proton pompa inhibitörü	42 (59,2)
ASA	34 (47,9)
Statin	20 (28,2)
Oral antidiyabetikler	14 (19,7)
Nitratlar	12 (16,9)
Kalsiyum kanal blokerleri	12 (16,9)
Trimetazidin	11 (15,5)
Amiodaron	9 (12,7)
Levotiroksin	8 (11,3)
Diğer oral antikoagülanlar (dabigatran)	2 (2,8)

ACEI/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim/anjiyotensin reseptör blokeri, ASA: Asetil salisilat

Laboratuvar bulgular

Çalışmaya alınan hastaların elektrolit bulguları normal sınırlardaydı (potasyum $4,37\pm 0,53$ mEq/L, sodyum

$136,03\pm 5,18$ mEq/L, kalsiyum $8,91\pm 0,48$ mEq/L, magnezyum $2,05\pm 0,24$ mEq/L). TSH normal sınırlarda (ortalama $1,99\pm 1,49$ ng/mL) izlendi. Kreatinin klirensi (GFR) Cockcroft-Gault formülüne göre hesaplandı ve ortalama $67,63\pm 33,15$ mL/dk bulundu (Tablo VI).

Serum digoksin düzeyi 25 hastada (%35,2) 0,5-0,9 ng/mL arasında, 20 hastada (%28,2) $>1,2$ ng/mL izlendi (Tablo VII).

Tablo VII: Hastaların digoksin düzeyleri

Serum digoksin düzeyi (ng/mL)	Hasta sayısı (%)
$<0,49$	10 (%10)
$>0,50-0,90$	36 (%36)
$>0,90-1,20$	24 (%24)
$>1,20-2,0$	24 (%24)
$>2,0$	6 (%6)

Ortalama serum digoksin düzeyi $1,12\pm 0,78$ ng/mL saptandı. Bu değer yüksek doz digoksin kullanılmamasına rağmen (ortalama $0,93\pm 0,45$ mg/hafta), önerilen terapötik digoksin düzeylerinden (0,5-0,9 ng/mL) daha yüksek idi.

Elektrokardiyografi ve Ekokardiyografi bulgular

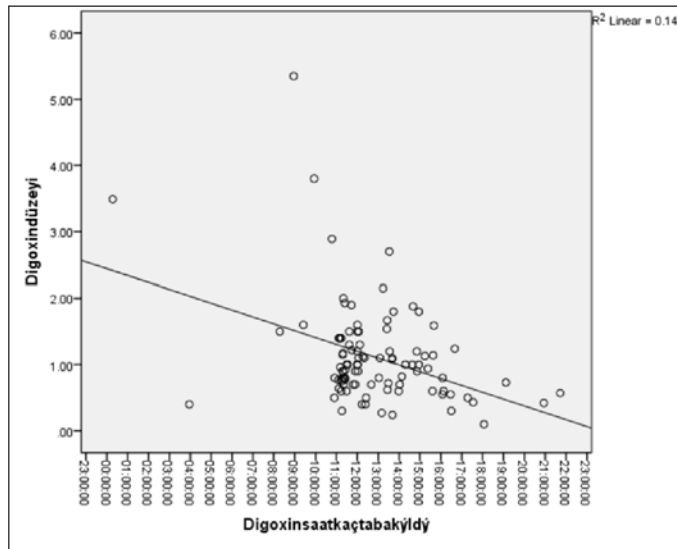
Çalışmaya alınan hastaların ekokardiyografi ile bakılan EF değerlerinin ortalaması $26,32\pm 11,02$ olup, cinsiyet farkı olduğu gözlemlendi: Kadın hastalarda EF ortalaması $33,33\pm 10,34$ iken, erkek hastalarda $22,71\pm 9,63$ bulundu ($p<0,005$). Sol atriyum boyutu ortalaması $5,16\pm 1,05$ cm saptandı; AF'si olan hastalarda ortalama sol atriyum boyutu $5,55\pm 1,14$ cm iken, sinüzal ritimde olan hastalarda $4,66\pm 0,64$ cm idi ($p<0,005$).

Tablo VI: Laboratuvar özellikleri

Laboratuvar parametreleri	Mean \pm SD	Median (IQR)
Kreatinin (mg/dL)	$1,27\pm 0,49$	1,19 (0,89-0,54)
BUN (mg/dL)	$31,13\pm 18,26$	25 (17-42)
Sodyum (mEq/L)	$136,03\pm 5,18$	137 (133-140)
Potasyum (mEq/L)	$4,37\pm 0,53$	4,3 (4,0-4,6)
Magnezyum (mEq/L)	$2,05\pm 0,24$	2,04 (1,93-2,23)
TSH (ng/mL)	$1,99\pm 1,49$	1,67 (0,83-2,54)
Kalsiyum (mEq/L)	$8,91\pm 0,48$	8,80 (8,6-9,25)
Açlık kan şekeri (mg/dL)	$109,48\pm 39,22$	100 (83-130)
HDL (mg/dL)	$34,77\pm 11,23$	35,30 (29-41)
LDL (mg/dL)	$91,62\pm 30,86$	85 (71-111)
Trigliserid (mg/dL)	$135,48\pm 141,67$	91 (66-150)
Kreatinin klirensi (mL/min)	$67,63\pm 33,15$	55,30 (40-86,20)
Digoksin düzeyi (ng/mL)	$1,12\pm 0,78$	1,0 (0,7-1,4)
Digoksin: haftalık doz (mg/hafta)	$0,93\pm 0,45$	0,87 (0,5-1,0)

Digoksin oral verilme zamanı ile serum düzeyi tayini arasındaki ilişki

Serum digoksin düzeyini etkileyeceği düşünülerek, digoksinin alındığı saat, digoksin düzeyi ve düzeye bakıldığı saat arasındaki ilişki analiz edildi. Serum digoksin düzeyi ve digoksinin alındığı saat arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($r=0,056$, $p=0,586$). Ancak serum digoksin düzeyi ve digoksin düzeyinin bakıldığı saat arasında negatif yönde, orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ($r=-0,38$, $p<0,01$) ilişki saptandı. Yani digoksin düzeyi ne kadar erken saatte bakılırsa, digoksin seviyesi o kadar yüksek saptanmaktadır (Şekil 2) ($R^2=0,15$).



Şekil 2: Digoksin düzeyi ve digoksin düzeyinin bakıldığı saat

Çalışmaya dahil olan hastaların digoksin düzeyini etkileyen faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark, haftalık digoksin dozu ve kreatinin klirensi parametrelerinde saptandı. Haftalık digoksin dozu artıkça veya kreatinin klirensi azaldıkça serum digoksin düzeyinin yükseldiği görüldü (Tablo VIII) ($R^2=0,24$).

Tablo VIII: Digoksin düzeyini belirleyen faktörler (digoksin düzeyi log-digoksin olarak alındı)

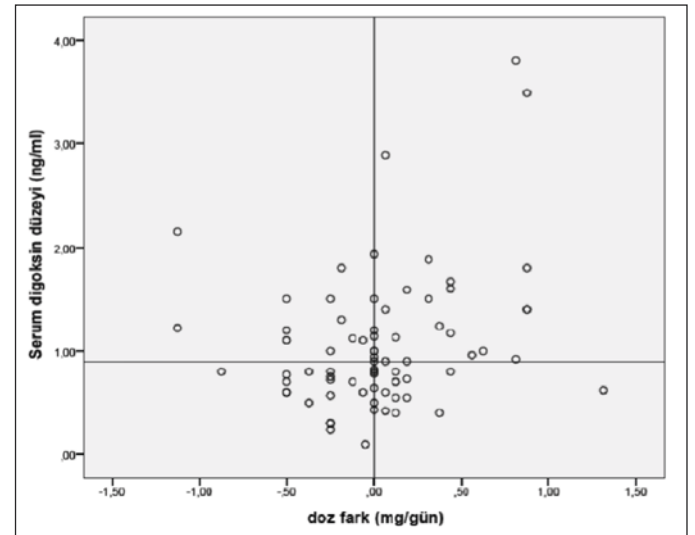
Parametre	B	Std. Error	t	P
Haftalık doz	0,221	0,064	3,441	0,001
Ln-kreatinin klirensi (doğal logaritma)	-0,213	0,061	-3,472	0,001

Hedef serum digoksin düzeyi ve nomogramı arasında ilişki

Digoksin tedavisinde uygun doz başlanması ile ilgili çeşitli nomogramlar bulunmaktadır. Biz de Bauman J.L.

ve ark. tarafından kreatinin klirensi ve ideal vücut ağırlığı kullanılarak düzenlenen nomogramı alıp, çalışma verilerimiz üzerinde ne kadar gerçeği yansıttığını değerlendirdik.¹² Nomograma ideal vücut ağırlığı (Devine formülüyle hesaplanan) <45kg olanlar dahil edilmediği için 16 hastamız analize dahil edilmedi ve ideal vücut ağırlığı >45kg üzerinde olan 55 hastanın verileri değerlendirildi. Mevcut nomogramın klinik pratikteki yerini belirlemek üzere, tahmini serum digoksin düzeyi ve alınan doz arasındaki fark analiz edildi.

Nomogramda önerilen doz ile hastanın aldığı dozun eşit olduğu vakaların sayısı 14 idi (%25). Bu hastalardan 6'sında (%43) serum digoksin düzeyi 0,5 ile 0,9 ng/mL arasında, yani DIG çalışmasında önerilen aralıktaydı (Şekil 3).



Şekil 3: Digoksin düzeyi ve doz arasında ilişki

Model: Doz farkı=Alınan doz-Nomogram önerilen doz

Analize göre doz farkı ve serum digoksin düzeyi arasında pozitif yönde zayıf-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($r=0,36$; $p=0,007$). Günlük digoksin doz farkı artıkça, serum digoksin düzeyinin yükseldiği saptandı.

Tartışma

Digoksin uzun yıllardır klinik pratikte kullanılan ancak son dönemlerde kullanımı daha geri plana atılmış olan bir ilaçtır. Bu nedenle digoksin ile ilgili yapılmış olan çalışmalar geçmiş verileri yansıtmakta olup, günümüze ait klinik kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Çalışmalar, hem ülkemizde hem de diğer birçok Avrupa ülkesinde hekimlerin günlük pratikte digoksin tedavisiy-

le ilişkili kanıta dayalı yaklaşımı tam olarak uygulayamadıklarını göstermektedir. IMPROVEMENT-HF çalışmasında, Türkiye'den toplam 876 hasta katılmış ve yaklaşık 83 hasta (%10) beta bloker kullanırken, 482 hastanın digoksin (%55) kullanmakta olduğu saptanmıştır.² Yine Türkiye'den 494 hastanın dahil edildiği EHFScBS (European Heart Failure Self-care Behavior Scale) çalışma sonuçlarına göre 123 hasta (%24,9) beta blokör kullanırken, 61 hastanın (%12,3) digoksin kullanmakta olduğu saptanmış ve bu yaklaşımın güncel kılavuz önerileriyle bağdaşmadığı ortaya konulmuştur.¹³

Biz çalışmamızda, digoksinin güncel kılavuzlara uygun endikasyonlarda kullanıldığını saptadık. Buna göre çalışmaya dahil edilen hastaların 67'sinde (%94,4) KY semptomlarını kontrol altına almak ve beraberindeki AF'nun hız kontrolünü sağlamak için kullanılmakta olduğunu saptadık. Digoksin kullanılan KY hastalarının ağırlıklı olarak NYHA sınıf III-IV grupta olduğu görüldü. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen digoksin kullanan 71 hastanın 55'i (%77,5) beta blokör, 53'ü (%74,6) ACE-i/ARB, ve 43'ü (%60,6) spironolakton kullanmaktaydı. Bizim verilerimiz bu konudaki diğer çalışmalarla benzer olarak bulunmuştur.^{2,13}

Digoksin düzeyi ölçümleri uzun zamandır tedaviye yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ancak bir standardizasyon problemi mevcuttur. Bu problem günlük fiziksel aktivitenin serum digoksin konsantrasyonunu azaltması ile ilgilidir. DIG çalışması¹⁴ verileri göz önüne alınarak sınıflandırıldığında; 25 hastada (%35,2) serum digoksin düzeyi 0,5-0,9 ng/mL arasında bulunurken, 20 hastada (%28,2) >1,2ng/mL olarak saptandı. Çalışmamızdaki hastaların ortalama serum digoksin düzeyinin 1,12±0,78 ng/mL olduğu görüldü; hastalarda yüksek doz digoksin kullanılmamasına rağmen (ortalama 0,93±0,45 mg/hafta), ortalama serum digoksin düzeyinin önerilen (0,5-0,9ng/mL) terapötik düzeyden daha yüksek çıktığı görüldü. Bunun sebebinin eşlik eden KBY ve digoksin düzeyini etkileyen ilaçlar olabileceği öngörüldü.

Serum digoksin düzeyini etkileyen faktörler arasında, digoksinin alındığı saat ve digoksin düzeyine bakılan saat arasında da ilişki olduğu bilinmektedir.¹⁵ Kan digoksin düzeyi gün içerisinde oynadığından, serum digoksin konsantrasyonu uygun zaman aralığında ölçülmelidir. Oral doz verildikten >6 saatten sonra, sabah digoksin ölçümü yapılacaklarda akşam üzeri tek doz verilmesi tavsiye edilmektedir.^{15,16} Çalışmamızda, serum digoksin

düzeyi ve digoksinin alındığı saat arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($r=0,056$, $p=0,586$). Ancak serum digoksin düzeyi ve digoksin düzeyi bakılan saat arasında istatistiksel ($r=-0,38$, $p<0,01$) olarak anlamlı fark saptandı. Çalışmaya dahil olan hastaların digoksin düzeyini etkileyen faktörler olarak; haftalık digoksin dozu ($B=0,221$, $p=0,001$) ve kreatinin klirensi ($B=-0,213$, $p=0,001$) tespit edildi. Haftalık digoksin dozu arttıkça ve ya kreatinin klirensi azaldıkça serum digoksin düzeyinin yükseldiği saptandı (Tablo VIII).

Bauman ve arkadaşları¹¹ tarafından kreatinin klirensi ve ideal vücut ağırlığı kullanarak düzenlenen digoksin doz nomogramı göz önüne alınarak, digoksin tedavi dozu hesaplandığında; 14 hastanın nomogramda önerilen dozla aynı dozda digoksin kullanmakta olduğu saptandı. Bu hastalardan 6'sında (%43) serum digoksin düzeyi 0,5 ile 0,9 ng/mL arasında ölçüldü. Çalışmamızın sonuçlarına göre, günlük digoksin doz farkı arttıkça, serum digoksin düzeyinin yükseldiği ve bu nomogramın rutin de kullanılması ile digoksin dozunun daha doğru belirlenebileceği saptandı.

Elektrolit dengesizlikleri serum digoksin düzeylerini etkileyebilmektedir. Fakat çalışmamıza dahil edilen hastaların elektrolit düzeyleri normal sınırlarda olduğundan, serum digoksin seviyelerinin bu nedenle etkilenmemiş olabileceği düşünüldü.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Hasta sayısının az olması ve çalışmanın tek merkezli olarak yapılmış olması kısıtlılıklarındandır. Diğer bir kısıtlılık ise digoksin düzeyi tayini için kullanan immünoassay yöntemidir. Bu yöntemle yüksek moleküler ağırlıklı digoksin benzeri immünoreaktif faktörler (DLIF) ölçüm sonuçlarını etkileyebilmektedir.¹⁷

Sonuç

Digoksinin güncel kılavuzlara uygun olarak kullanılmakta olduğunu saptadık. Serum digoksin düzeyini etkileyecek en önemli faktörlerin; digoksin dozu, kreatinin klirensi ve beraberinde varfarin tedavisi olduğu tespit edildi. Bu bulgular KBY'si olan veya varfarin tedavisi alan hastalarda digoksin düzeyinin daha yakın takip edilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Nomogram bazlı digoksin doz hesabı ile büyük oranda terapötik düzeylere ulaşılabilmesi sebebiyle mevcut nomogramın klinik pratikte yararlı olacağı öngörülmüştür. Digoksin düzeyi ile düzeyin bakıldığı saate ait grafik verileri göz önüne

alındığında, digoksinin tek doz olarak akşam saatlerinde verilmesi ve digoksin düzeyi ölçümünün digoksin alımı-

nı takiben minimum 6 saat, optimum 12 saat sonra yapılması çalışmamızın sonucuna göre önerilebilir.

Kaynaklar

1. Boyle JS, Kirk MA. Digitalis Glycosides. In: Tintinalli JE, Tintinalli's Emergency Medicine, A Comprehensive Study Guide, seventh edition, New York, McGraw Hill, 2010: 1260-4.
2. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Increasing the awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. *Eur J Heart Fail* 1999;1:139-44.
3. Whitbeck MG, Charnigo RJ, Khairy P, et al. Increased mortality among patients taking digoxin-analysis from the AF-FIRM study. *Eur Heart J* 2012;34:1481-8.
4. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:2369-429
5. January CT et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;71:1200-15.
6. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.
7. 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 2009 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 2005 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* 2009;119:1977-2006.
8. Adams KF Jr, Gheorghide M, Uretsky BF, et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:946-53.
9. 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.
10. Ahmed A., Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006; 27:178-86.
11. Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med* 2006;166:2539-45.
12. 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.
13. Jaarsma T, Strömberg A, Mårtensson J, Dracup K. Development and testing of the European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale. *Eur J Heart Fail* 2003;5(3):363-70.
14. Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2012;109:1818.
15. Yeşim Tunçok, Nuri İ. Kalyoncu. Kardiyak glikozidlerle zehirlenmeler; T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007;61-3.
15. Opie LH, et al *Drugs for the heart*. 7th ed. Philadelphia: 2009;189-95
17. Morris RG, Jones TE, Goldsworthy SJ, Wagner TJ, Ho H, Horowitz JD. Suspected DLIS interference in the dimension DGNA digoxin assay method and the clinical application of the revised digoxin target range. *Ther Drug Monit* 2006; 28(3):454-7.