

# Digoksin Tedavisinde Yaş, Cinsiyet ve Eşlik Eden Hastalıkların Serum Digoksin Seviyeleri Üzerine Etkisi

## Effects of Age, Gender, and Comorbid Diseases on Serum Digoxin Levels During Digoxin Treatment

Zeynep ÖZTÜRK<sup>1</sup> , Serap ÇUHADAR<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Digoksin kalp yetmezliği ve atrial fibrilasyonda ventriküler ritmin kontrolünde sıklıkla kullanılmaktadır. Digoksinin terapötik serum düzeyleri 0,5-2 ng/mL arasındadır. Zehirlenme akut olarak kazara ya da intihar amaçlı kullanımlarda veya kronik tedavi esnasında oluşabilir. Bu çalışmada serum digoksin düzeyleri yüksekliğinin sıklığını ve yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalıklarla olan ilişkisini saptamaya çalıştık.

**Yöntemler:** Üç yıllık (Ocak 2009- Aralık 2011) bir kesitsel çalışma yürütüldü. Hastaneye ayaktan başvuran ya da yatan toplam 2480 hasta dahil edildi. Serum digoksin seviyeleri, yaş, cinsiyet ve eşlik eden hastalık tanıları geriye dönük olarak laboratuvar bilgi sisteminden alındı.

**Bulgular:** Ortalama yaşı 71,33±12,24 (min: 18, max: 97) olan hastaların %74,1'i yaşlıydı (yaş ≥65). Yüksek serum düzeylerinin oranı, genel çalışma popülasyonumuzda %17,8 olarak bulundu (n=439). Yüksek serum digoksin seviyeleri olan hastaların %87,9'u yaşlı ve %71'i kadın idi. Serum digoksin seviyeleri 2 ng/mL'nin üzerinde olan hastalarda en sık eşlik eden bulgu ve hastalıklar, kadınlarda dispne ve kusma, erkeklerde kalp yetmezliği ve göğüs ağrısı idi.

**Sonuç:** Bu çalışma serum digoksin düzeylerinin yüksekliğinin ileri yaş ve kadın cinsiyetiyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Geriatrik olgularda ilaç güvenliği konusunda dikkatli olunması önem taşımaktadır. Yaşla birlikte digoksinin farmakokinetiğinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle terapötik ilaç düzeyi takibinin gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Digoksin, zehirlenme, cinsiyet, yaş

### ABSTRACT

**Objective:** Digoxin is widely used in controlling ventricular rhythm in atrial fibrillation and heart failure. Therapeutic serum levels of digoxin are 0.5–2 ng/mL. Toxicity may occur after acute accidental or suicidal ingestion or with chronic therapy. In this study, we aimed to determine the frequency of high serum digoxin levels and its association with factors, such as age, gender, and comorbidities.

**Methods:** A 3-year (January 2009–December 2011) cross-sectional study was performed, and a total of 2480 patients who were hospitalized or visited the outpatient clinics were included in this study. Details of serum digoxin levels, age, gender, and comorbidities were retrospectively retrieved from the laboratory data system.

**Results:** The mean (range) age was 71.33±12.24 (min. 18, max. 97) years and 74.1% of the patients were elderly (age≥65). The rate of high serum digoxin levels was found to be 17.8% in our study population (n=439). A total of 87.9% of the patients with high serum digoxin levels were elderly and 71% of them were females. The most common symptoms and comorbidities in patients who had serum digoxin levels >2 ng/mL were dyspnea and vomiting in females, heart failure and chest pain in males.

**Conclusion:** This study shows that higher serum digoxin levels are associated with older age and female gender. Increased awareness of medication safety in geriatric population is important. Because of altered pharmacokinetics of digoxin with age, therapeutic monitoring is needed.

**Keywords:** Digoxin, toxicity, gender, age

### Giriş

Digoksin, uzun yıllardır kardiyovasküler tedavide kullanılan bir ilaçtır. Özellikle kalp yetmezliğinde ve atrial fibrilasyonda etkili olduğu bilinmektedir (1). Son yıllarda alternatif ilaçların (beta blokerler, anjiotensin reseptör blokerleri ve anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi) klinik kullanımı ile digoksinin tedavide etkinliği ve ilk seçenek olma durumu tartışılabilir hale gelmiştir (2-4). Üstelik bazı gözlemsel çalışmalar, digoksinin tedavide kullanılan hastalarda mortaliteyi artırıyor olabileceğini ileri sürmektedir (5, 6). Öte yandan digoksinin terapötik aralığı dar bir ilaç olduğu ve bu nedenle ilacın metaboliz-

**Cite this article as:** Öztürk Z, Çuhadar S. Effects of Age, Gender, and Comorbid Diseases on Serum Digoxin Levels During Digoxin Treatment. Bezmalem Science 2018; 6: 31-6.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Zeynep ÖZTÜRK, İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir, Türkiye E-mail: dr.zeyneb@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018 Bezmalem Vakıf Üniversitesi - Makale metnine www.bezmalemscience.org web sayfasından ulaşılabilir.  
©Copyright 2018 by Bezmalem Vakıf University - Available online at www.bezmalemscience.org

Geliş Tarihi / Received : 17.08.2016  
Kabul Tarihi / Accepted: 23.12.2016

masını etkileyecek faktörlere bağlı olarak hastalarda mortalite ve hastaneye yatışa neden olabileceği bilinmektedir (7). Bu nedenle, serum digoksin seviyeleri, olası digoksin zehirlenmesini tespit edebilmek veya önlemek amacıyla ölçülmektedir.

Digoksin zehirlenmesi, tedavide digoksin kullanımını kısıtlayabilecek esas nedenlerden biri olarak görülmektedir; ayrıca hayatı tehlike de oluşturabilmektedir. İlaç zehirlenmesi nedeniyle acil servise başvuruların en sık nedenlerinden biridir (7). Bu nedenle bu klinik tabloya doğru yaklaşabilmek ve değerlendirebilmek önemlidir. Serum digoksin düzeylerinin ölçümü yanı sıra digoksin zehirlenmesine ya da ilacın serum düzeylerinin artmasına neden olabilecek çeşitli faktörler irdelenmesi gereklidir. Digoksin toksisitesi ve tedavide digoksinin kullanıldığı hastalıkların mortalite ve morbiditesi ilgili yapılmış epidemiyolojik çalışmaların sonuçları farklılık göstermektedir (5, 8, 9). Biz çalışmamızda, hastanemizin Biyokimya laboratuvarında ölçümü yapılan serum digoksin düzeylerinin yaş, cinsiyet, başvuru bulguları ve tanıları ile olan ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

## Yöntemler

Çalışma tanımlayıcı ve geriye dönük olarak planlandı. Ocak 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda serum digoksin düzeyi ölçümü yapılmış hastaların kayıtları geriye dönük incelendi. Serum digoksin düzeyi, 2 ng/mL üzeri "yüksek" olarak değerlendirildi. Ölçüm düzeyleri, yaş, cinsiyet ve hastalık tanıları ile karşılaştırıldı. Ayrıca yüksek serum digoksin seviyeleri tespit edilen hastalarda eşlik eden hastalıkların, yaş ve cinsiyete göre dağılımı incelendi.

Hastalık tanıları, ölçümün istendiği tarihte Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (ICD) 10 kodlarına uygun olarak kodlanmış tanılardır. Çalışmadaki tüm hastalar 18 yaş ve üzeri hastalar olup çalışmanın kesitsel özelliği nedeniyle belirtilen tarihler arasındaki tüm hastalar cinsiyet ayırımı yapılmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir. Bununla birlikte aynı hastadan istenen tekrar örneklerin sonuçları çalışma dışı bırakıldı. Serum digoksin düzeyleri immünotürbidimetrik yöntemle

(Architect c16000; Abbott, Wiesbaden, Almanya) ölçüldü. Çalışma için etik kurul onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (02.06.2016 tarih ve 150 karar no).

## İstatiksel analiz

İstatiksel analiz için Statistical Package for the Social Sciences 18.0 versiyon (SPSS, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Sonuçlar sayı, yüzde ve ortalama±standart sapma olarak sunuldu. Kategorik değişkenler açısından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare ve Fisher'ın Ki-Kare testleri ile incelenerek p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Ocak 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında, toplam 2480 hasta sonucu tespit edilerek incelemeye alındı. Bunlardan 1550'si kadın olup 930'u erkek hasta idi. Serum digoksin düzeyi istenen hastaların yaş grupları incelendiğinde 65 yaş ve üzeri hastaların (n=1839, %74,1) çoğunlukta olduğu görüldü. Ortalama yaş 71,33±12,24 (min. 18, max. 97) olarak kaydedildi. Hastaların sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de detaylı olarak verilmiştir.

2480 hastanın serum digoksin seviyeleri incelendiğinde büyük oranda (%41,23) terapötik aralıkta bulunduğu saptandı. 372 hastanın (%15) serum digoksin düzeyi ölçülemeyecek kadar düşük (0,19 ng/mL'nin altında) ve 24 hastanın (%1) ise 5 ng/mL'nin üzerinde bulundu. Yüksek serum digoksin düzeyi tespit edilen hasta sayısı 439 (%17,8) olarak kaydedildi (Tablo 1).

**Tablo 1. Serum digoksin düzeyleri (ng/mL)**

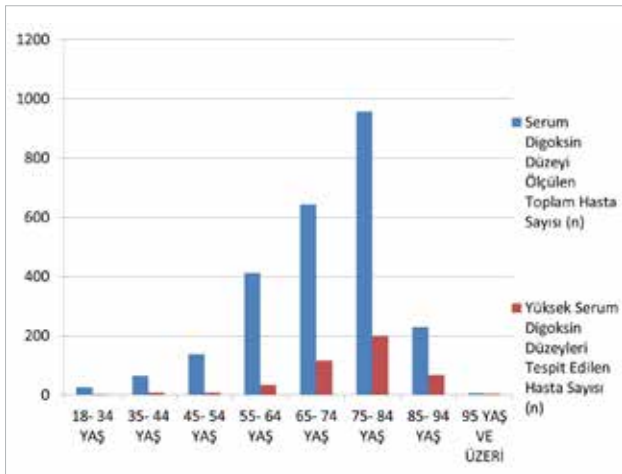
Serum digoksin düzeyi (ng/mL)	n (%)
<0,19	372 (15)
0,20-0,80	644 (25,9)
0,81-2,00	1025 (41,3)
2,01-5,00	415 (16,8)
>5,00	24 (1)

**Tablo 2. Yüksek serum digoksin düzeylerinin yaş ve cinsiyete göre dağılımı**

Serum digoksin düzeyi (ng/mL)	Toplam Hasta, n	Kadın hasta, n (%)	Erkek hasta, n (%)	65 yaş üzeri hasta, n (%)	65 yaş altı hasta, n (%)
2,01-2,50	161	110 (68,3)	51 (31,7)	138 (85,7)	23 (14,3)
2,51-3,00	119	80 (67,2)	39 (32,8)	106 (89,1)	13 (10,9)
3,01-3,50	62	49 (79,1)	13 (20,9)	53 (85,5)	9 (14,5)
3,51-4,00	39	31 (79,5)	8 (20,5)	38 (97,5)	1 (2,5)
4,01-4,50	19	15 (79,0)	4 (21,0)	18 (94,7)	1 (5,3)
4,51-5,00	15	9 (60,0)	6 (40,0)	12 (80,0)	3 (20,0)
> 5,00	24	18 (75)	6 (25)	21 (87,5)	3 (12,5)
> 2,00	439	312 (71,0)	127 (29,0)	386 (87,9)	53 (12,1)

**Tablo 3.** Yüksek serum digoksin düzeylerine sahip hastalarda eşlik eden tanıların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Eşlik eden tanı	Toplam hasta, n	Kadın hasta, n	Erkek hasta, n	65 yaş üzeri hasta, n	65 yaş altı hasta, n
Dispne	48	38	10	43	5
Kalp yetmezliği	46	28	18	37	9
Göğüs ağrısı	43	28	15	41	2
Bulantı kusma	39	33	6	35	4
Atrial fibrilasyon	30	23	7	29	1
Bradikardi	20	18	2	20	0
Çarpıntı	18	14	4	19	1
Kırgınlık yorgunluk	16	14	2	16	0
Karın ağrısı	14	13	1	13	1
Serebrovasküler bozukluk	14	13	1	13	1
Esansiyel hipertansiyon	10	7	3	9	1
Konjestif kalp yetmezliği	8	4	4	6	2
Pnömoni	6	3	3	5	1
Aterosklerotik kalp hastalığı	6	3	3	6	0
Baş dönmesi	6	4	2	3	3
Sol ventrikül yetmezliği	5	3	2	4	1

**Şekil 1.** Serum digoksin düzeylerinin yaş gruplarında dağılımı

Ölçüm sonuçları yıllara göre analiz edildiğinde toplam 2480 hastaya ait örneklerin, 740'ının 2009 yılında, 1024'ünün 2010 ve 716'sının 2011 yılında değerlendirildiği görülmüştür. Yüksek serum digoksin düzeyleri ise 2009 yılında ölçümlerin %14,3'ünde, 2010 yılında %18,5'inde ve 2011 yılında %19,9'unda tespit edilmiştir.

Yüksek serum digoksin düzeyleri tespit edilen hastalar incelendiğinde, %87,9'unun 65 yaş ve üzeri olduğu görüldü. Ayrıca 439 hastanın 312'si (%71,0) kadın iken, 127'si (%29,0) erkek hasta idi. Tablo 2'de detaylandırılmış serum digoksin seviyeleri, kadın ve erkek hastalar ile 65 yaş üstü ve altı hasta-

larda incelendiğinde herhangi bir aralıkta anlamlılık gösterecek şekilde dağılmadığı gözlemlendi. Bununla birlikte olguların, cinsiyet (kadın olma/olmama) ve yaş gruplarına göre (65 yaş üzeri olma/olmama) dağılımında istatistiksel anlamlılık tespit edildi (her iki belirteç için  $p < 0,01$ ).

Serum digoksin düzeyi ölçümü için biyokimya laboratuvarımıza başvurular en çok acil polikliniğinden (1407 hasta, %56,7) olup bunu sırasıyla, kardiyoloji servisi (250 hasta, %10,0), kardiyoloji poliklinik (173 hasta, %6,9), dahiliye servisi (163 hasta, %6,5) ve koroner yoğun bakım birimi (106 hasta, %4,2) izlemekteydi. Yüksek tespit edilen digoksin seviyeleri de (439 hasta), en sık acil poliklinik (256 hasta), kardiyoloji servisi (54 hasta), koroner yoğun bakım birimi (33 hasta), dahiliye servisi (29 hasta) ve kardiyoloji poliklinik (23 hasta) hastalarına aitti.

Yüksek serum digoksin düzeylerine eşlik eden tanıları analiz edildiğinde, sırasıyla dispne, kalp yetmezliği, göğüs ağrısı, bulantı kusma, atrial fibrilasyon, bradikardi, çarpıntı, kırgınlık yorgunluk, karın ağrısı, serebrovasküler bozukluk, esansiyel hipertansiyon hastalarda en sık kaydedilen tanıları idi (Tablo 3). Kadın hastalar ile 65 yaş ve üzeri hastalarda en sık kaydedilen tanı dispne iken, erkek hastalar ve 65 yaş altı hastalarda en sık kaydedilen tanının kalp yetmezliği olduğu saptandı. Bradikardi, kırgınlık yorgunluk ve aterosklerotik kalp hastalığı tanıları 65 yaş altı hastalarda hiç gözlenmezken karın ağrısı, serebrovasküler bozukluk ve bradikardi tanıları sıklıkla kadın hastalarda kaydedildi.

Altmış beş yaş ve üzeri hastalarda yüksek serum digoksin seviyelerine eşlik eden tanıların yaş grupları içerisinde detaylı

**Tablo 4.** Yüksek serum digoksin düzeylerine eşlik eden tanıların 65 yaş ve üzeri hastalarda dağılımı

Eşlik eden tanı	65 yaş ve üzeri, n	65-69 yaş, n	70-79 yaş, n	80-89 yaş, n	90 yaş ve üzeri, n
Dispne	43	5	16	20	2
Kalp yetmezliği	37	5	18	14	0
Göğüs ağrısı	41	8	14	18	1
Bulantı kusma	35	0	16	19	0
Atrial fibrilasyon	29	1	8	19	1
Bradikardi	20	4	5	10	1
Çarpıntı	19	2	10	4	1
Kırgınlık yorgunluk	16	4	3	8	1
Karın ağrısı	13	1	7	5	0
Serebrovasküler bozukluk	13	0	3	8	2
Esansiyel hipertansiyon	9	1	4	3	1
Konjestif kalp yetmezliği	6	0	1	5	0
Pnömoni	5	0	4	1	0
Aterosklerotik kalp hastalığı	6	0	1	5	0
Baş dönmesi	3	0	1	1	1
Sol ventrikül yetmezliği	4	0	2	2	0

dağılımı Tablo 4'te verilmiştir. Bulantı kusma, serebrovasküler bozukluk, konjestif kalp yetmezliği, pnömoni, aterosklerotik kalp hastalığı, baş dönmesi ve sol ventrikül yetmezliği 65-69 yaş arası hastalarda kaydedilen tanıları arasında yer almadığı saptandı. Bununla birlikte özellikle serebrovasküler bozukluk, konjestif kalp yetmezliği ve aterosklerotik kalp hastalığı tanıların 80-89 yaş aralığında yoğunlaştığı tespit edildi.

## Tartışma

Digoksin kalp hastalıklarının tedavisinde klinikte kullanılan en eski ilaçlardan biridir (9). Esas olarak atrial fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliği tedavisinde kalp hızı kontrolünü sağlamak amacıyla kullanılır. Terapötik aralığı dar olan ilaçlar arasında bulunan ve uzun süreli kullanım gerekliliği de olabilen bu ilacın serum düzeyleri kontrol amaçlı ya da zehirlenme şüphesinde ölçülerek özellikle klinik bulguları olan hastalarda yol gösterici olabilir. Bununla birlikte serum digoksin düzeylerinin yüksek olması tek başına digoksin zehirlenmesi tanısı koymak için yeterli değildir; çünkü digoksinin dağılım hacmi oldukça geniştir ve serum düzeyleri dokuda dağılmış olan digoksin hakkında bilgi vermez (10).

Atrial fibrilasyon ve konjestif kalp yetmezliğine dair epidemiyolojik araştırmalar erkek cinsiyet ve ileri yaşın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (11, 12). Bununla birlikte kadın hastalarda atrial fibrilasyonun mortalitesi ve inme riskinin, erkek hastalara göre yüksek olduğu, özellikle yaşlı kadınlarda yüksek kan basıncının ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliğinin erkeklere göre fazla görüldüğü gösterilmiştir (13, 14). Çalışmamızın sonuçlarına göre, serum digoksin

ölümünü isteyen hastaların önemli bir kısmını kadın hastalar oluşturmakta ve kadın hasta sayısı, erkek hastalara göre 1,66 kat fazlaydı. Yaklaşık 4 hastadan 3'ü 65 yaş üzerindedir. Sonuç olarak örnekleri değerlendirilen hastaların çoğunluğunu yaşlı ve kadın hastalar oluşturmaktaydı ki bu durum, digoksin kullanımı gerektiren kalp hastalığının yaşlı kadın hastalarda daha sık komplike hale geldiğini desteklemektedir. Şekil 1'de detaylandırıldığı gibi, yaş gruplarına göre serum digoksin düzeylerinin ölçümü en sık 75-84 yaş grubunda gerçekleştirilmiş, ek olarak bu yaş grubunda en fazla oranda yüksek ölçümlere rastlanmıştır.

Serum digoksin düzeyi ölçülen 2480 hastanın 439'unda, %17,8'inde, 2 ng/mL'nin üzerinde sonuçlar elde edilmiştir. Ölçümlerin %41,3'ü 0,8-2 ng/mL terapötik aralıkta kaydedilmiştir. Çalışmamızda yüksek serum digoksin düzeylerinin kadın ve ileri yaş ile anlamlı ilişki göstermesi, ölçüm yapılan hastaların önemli oranda kadın ve ileri yaş hasta olmasına bağlanabilir. Digoksin tedavisi alan yaşlı kadın hastalarda hastaneye yatış oranlarının diğer hastalara göre daha fazla olduğu önceki çalışmalarda da gösterilmiştir (15).

Serum digoksin düzeyi ölçümlerinin değerlendirildiği zaman aralığı yıllara göre (2009-2011) kıyaslandığında, başvurularında 2010 yılında diğer yıllara oranla bir miktar artış tespit edilmiştir. Yüksek serum digoksin seviyelerinin tespit oranının ise yıllar içerisinde hafif bir artış gösterdiği gözlenmiştir. Bu konuda yapılmış bazı çalışmalar digoksin toksisitesi vakalarında 2000'li yıllarda bir azalma olduğunu öne sürse de (16, 17) son yıllarda yapılmış çalışmalarda bizim çalışma sonuçlarımızla benzer şekilde yüksek serum digoksin seviyeleriyle digoksin

toksitesisi vakalarında son yıllarda bir artış ortaya konulmuştur (18).

Başvuruların ve yüksek tespit edilen ölçümlerin büyük çoğunluğu acil polikliniğine gelen hastalara aitti. Önemli bir kısmı da kardiyoloji servisi ve polikliniği ile koroner yoğun bakım ünitesinde tedavi gören hastalara aitti. Eşlik eden tanılarının da bu sonuçlara paralel olarak en sık zehirlenme bulguları (dispne, göğüs ağrısı, bulantı kusma, bradikardi, çarpıntı, yorgunluk, karın ağrısı gibi), ayrıca kalp yetmezliği, atrial fibrilasyon olduğu görülmektedir. Digoksinle akut zehirlenmelerde kusma, karın ağrısı, göğüs ağrısı, nefes darlığı, sinüs bradikardisi siktir. Bunun yanı sıra ventriküler taşikardi ya da fibrilasyon oluşabilir. Kronik zehirlenmelerde ise görme bozuklukları, yorgunluk, sinüs bradikardisi, yavaşlamış ventriküler yanıtı atrial fibrilasyon ya da ventriküler aritmi (ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon) görülebilir (19). Kadın hastalarda nefes darlığının, erkek hastalarda ise kalp yetmezliğinin en sık bildirilen hastalık tanısı olması, kadın hastalarda digoksin toksitesisinin daha semptomatik olduğunu, erkek hastalarda ise bilinen kalp yetmezliği tanısının önceden mevcut olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, başta serum kreatinin düzeyleri olmak üzere, digoksin farmakokinetiğini etkileyebilecek başka parametrelerin ölçüm analizine eklenmemiş olmasıdır. Örneklem büyüklüğünde kayda değer değişikliklere yol açacağı düşünüldüğünden diğer parametreler çalışmaya dahil edilmemiştir. Öte yandan retrospektif olarak güvenilir ölçüm raporlarından taranan sonuçların, oldukça büyük bir örneklemede incelenmiş olması, istatistiksel anlamlılıkların ortaya konulabilmesi açısından değerlidir.

## Sonuç

Bu çalışmada 2009-2011 yılları arasında laboratuvarımızda analiz edilen serum digoksin seviyeleri, bilinen terapötik konsantrasyon aralığının üst sınırını da oluşturan 2 ng/mL değeri baz alınarak değerlendirilmiştir. Serum digoksin konsantrasyonlarının ölçümü için yaygın olarak kullanılan aralık da 0,8-2,0 ng/mL'dir. Bu konsantrasyon aralığı, ilaç etkinliğini ölçmek için değil, digoksin toksitesisini değerlendirmek amacıyla klinik bulgular ışığında kullanılabilir (2, 20). 2000'li yıllarda yapılan retrospektif analizler, 1 ng/mL üzeri serum digoksin seviyeleri olan hastalarda mortalitenin arttığını ve 0,8 ng/mL'nin altında mortalitenin azaldığını ortaya koymuştur (21, 22). Bu çalışma sonuçlarını destekler şekilde, son yıllarda Avrupa ve Amerika'da yayınlanan bazı klinik kılavuzlarda terapötik serum digoksin düzeylerinin 0,5-1,0 ng/mL olarak değiştirilmesi yönünde görüşler yer almaktadır (23, 24). Bu konudaki görüş ortaklıklarına rağmen, hala pek çok laboratuvarında digoksin ölçümü için 2,0 ng/mL üst sınır olarak kullanılmaktadır (25). Düşük ilaç konsantrasyonu hedeflemenin, hastalarda ilaç seviyelerinin subterapötik seviyelerde kalmasına yol açmak gibi olumsuz sonuçları olabilir. Bununla birlikte serum digoksin düzeyleri, sadece toksisite değerlendirmesinde ve klinik bulgular ışığında fikir verebilir. Bu nedenle klinik

tablonun, cinsiyet, yaş, eşlik eden bulgular ve hastalıklar gibi diğer faktörler ile birlikte değerlendirilmesi en doğrusu olacaktır.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (02.06.2016 tarih ve 150 karar no) alınmıştır.

**Hasta Onamı:** Yazılı hasta onamı retrospektif analizden dolayı alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - Z.Ö., S.Ç.; Tasarım - Z.Ö., S.Ç.; Denetleme - Z.Ö., S.Ç.; Kaynaklar - Z.Ö., S.Ç.; Malzemeler - Z.Ö., S.Ç.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Z.Ö.; Analiz ve/veya Yorum - Z.Ö.; Literatür Taraması - Z.Ö., S.Ç.; Yazıyı Yazan - Z.Ö.; Eleştirel İnceleme - Z.Ö., S.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Non-Interventional Clinical Studies Ethics Committee of Izmir Katip Celebi University (Date: 02.06.2016, Decision No: 150).

**Informed Consent:** Written informed consent was not obtained from patients due to the retrospective design of study.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Concept - Z.Ö., S.Ç.; Design - Z.Ö., S.Ç.; Supervision - Z.Ö., S.Ç.; Resource - Z.Ö., S.Ç.; Materials - Z.Ö., S.Ç.; Data Collection and/or Processing - Z.Ö.; Analysis and/or Interpretation - Z.Ö.; Literature Search - Z.Ö., S.Ç.; Writing - Z.Ö.; Critical Reviews - Z.Ö., S.Ç.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## Kaynaklar

1. Eichhorn EJ, Gheorghide M. Digoxin. Prog Cardiovasc Dis 2002; 44: 251-66. [\[CrossRef\]](#)
2. Friberg L, Hammar N, Rosenqvist M. Digoxin in atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort study of Atrial Fibrillation (SCAF). Heart 2010; 96: 275-80. [\[CrossRef\]](#)
3. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, Nonin E, Gorin L, Rauzy B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. Am J Cardiol 2009; 103: 248-54. [\[CrossRef\]](#)
4. Dhaliwal AS, Bredikis A, Habib G, Carabello BA, Ramasubbu K, Bozkurt B. Digoxin and clinical outcomes in systolic heart failure patients on contemporary background heart failure therapy. Am J Cardiol 2008; 102: 1356-60. [\[CrossRef\]](#)

5. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayr WC, Xu X, Ullal AJ, Than CT, et al. Increased mortality associated with digoxin in contemporary patients with atrial fibrillation: findings from the TREAT-AF study. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 660-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Shah M, Avgil Tsadok M, Jackevicius CA, Essebag V, Behloul H, Pilote L. Relation of digoxin use in atrial fibrillation and the risk of all-cause mortality in patients  $\geq 65$  years of age with versus without heart failure. *Am J Cardiol* 2014; 114: 401-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Hafner JW, Belknap SM, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Ann Emerg Med* 2002; 39: 258-67. [\[CrossRef\]](#)
8. Gheorghide M, Harinstein ME, Filippatos GS. Digoxin for the treatment of chronic and acute heart failure syndromes. *Acute Card Care* 2009; 11: 3-7. [\[CrossRef\]](#)
9. Vivo RP, Krim SR, Perez J, Inklab M, Tenner T Jr, Hodgson J. Digoxin: current use and approach to toxicity. *Am J Med Sci* 2008; 336: 423-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Beller GA, Smith TW, Abelman WH, Haber E, Hood WB Jr. Digitalis intoxication. A prospective clinical study with serum level correlations. *N Engl J Med* 1971; 284: 989-97. [\[CrossRef\]](#)
11. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 996-1002. [\[CrossRef\]](#)
12. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-11. [\[CrossRef\]](#)
13. Poli D, Antonucci E. Epidemiology, diagnosis, and management of atrial fibrillation in women. *Int J Womens Health* 2015; 7: 605-14. [\[CrossRef\]](#)
14. Ko D, Rahman F, Schnabel RB, Yin X, Benjamin EJ, Christophersen IE. Atrial fibrillation in women: epidemiology, pathophysiology, presentation, and prognosis. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 321-32. [\[CrossRef\]](#)
15. Dages N, Nieuwlaat R, Vardas PE, Andresen D, Lévy S, Cobbe S, et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 572-7. [\[CrossRef\]](#)
16. Haynes K, Heitjan D, Kanetsky P, Hennessy S. Declining public health burden of digoxin toxicity from 1991 to 2004. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84: 90-4. [\[CrossRef\]](#)
17. Hussain Z, Swindle J, Hauptman PJ. Digoxin use and digoxin toxicity in the post-DIG trial era. *J Card Fail* 2006; 12: 343-6. [\[CrossRef\]](#)
18. See I, Shehab N, Kegler SR, Laskar SR, Budnitz DS. Emergency department visits and hospitalizations for digoxin toxicity: United States, 2005 to 2010. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 28-34. [\[CrossRef\]](#)
19. Olson K. *Poisoning And Drug Overdose* 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 128.
20. Terra SG, Washam JB, Dunham GD, Gattis WA. Therapeutic range of digoxin's efficacy in heart failure: what is the evidence? *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1123-6.
21. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-8. [\[CrossRef\]](#)
22. Adams KF Jr, Gheorghide M, Uretsky BE, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 946-53. [\[CrossRef\]](#)
23. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givertz MM, et al. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010; 16: e1-194.
24. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787-847.
25. Hauptman PJ, McCann P, Romero JM, Mayo M. Reference laboratory values for digoxin following publication of Digitalis Investigation Group (DIG) trial data. *JAMA Int Med* 2013; 173: 1552-4. [\[CrossRef\]](#)