

Serum Digoksin Seviyesi Ölçümünün Klinik Önemi

Doç.Dr.Gönan DENİZ*,
Doç.Dr.Şahin SAVALI*,
Dr.Öğuzhan YILDIR*

Digoksin bir kalp glikozid olarak konjestif kalp yetersizliğini ve özellikle supraventriküler originli birçok kardiyak aritminin tedavisinde kullanılan esansiyel bir ilaçtır. İngiliz doktor, William Withering tarafından 1785'de ilk kez tıp uygulamalarında kullanıldığından beri, zamanla birçok kalp hastalığı için değerli bir ilaç haline gelmiştir (1).

Mutlaka Avrupa ülkelerinde resmi olmayan istatistiklere göre, total popülasyonun %1-5'i digoksin almaktadır. Kalp glikozitleri ile tedavi gören hastaların %10'undan fazlası 65 yaşın üzerindedir. Digoksin tedavisi gören 5 yaşından küçük pediatrik hastalar ise total popülasyonun %0.1-0.5'ini teşkil etmektedirler (2). Digoksinin geniş kullanım alanı ve faydalı kontraktif etkisine, yüksek miktarda toksik etkeni de eşlik etmekte ve diğer ilaçlarla beraber %20-25 oranında ortaya çıkmaktadır. Hastalara bağlı diğer olaylarında, antitansör ilaçlardan sonra ikinci sırayı digoksin almaktadır. Ancak, digoksin konsantrasyonunu genel olarak kabul edilen terapötik aralıkta tutma etrafında, digoksin tedavisini hastaların %20'ine sınırlandılabileceği de bildirilmektedir (3,4a). Bu nedenle digoksinin genç ve yaşlı hastalarda uygulanması gereken dozu, diğer ilaçlarla etkileşmesi ve kan düzeylerinin belirli büyük önem kazanmaktadır.

Digoksinin Farmakokinetik Özellikleri ve Biyoyararlanımını Değiştiren Faktörler (4,4a)

Digoksin, vücutta daha fazla bir ilaç miktarında daha az liposolübilite, daha az yavaş emilimi, serum albüminine daha düşük oran ile bağlanması ve daha az renal tübülür reabsorpsiyona uğraması gibi özellikler taşımakta, bu özellikler de predominant olarak renal eliminasyonuna olmasına ve daha kısa bir yarılanma ömrüne sahip olmasına sebep olmaktadır. Böylece renal fonksiyonu etkileyen birçok faktörle değişebilen bir eliminasyon profili ortaya çıkabilmektedir. Digoksinin başlıca farmakokinetik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Birçok madde ve ilaç, fizyolojik ve patolojik olaylar digoksin biyoyararlanımını etkilemektedir. Bunların başlıcaları Tablo 2'de özetlenmiştir.

Digoksin Kullanımında Doza Bağlı Semptom ve Belirtiler (5,6)

Yukarıda değinilen bazı faktörlerin etkisiyle digoksinin farmakokinetikliği, düzeyi ve konsantrasyon ve etkisinin değişmesi sonucu artan digoksin konsantrasyonundan dolayı toksik etkiler görülebilmektedir.

Anoreksi, iştahsızlık, baş dönmesi, sistematik toksisite gelişmesi en ilk belirtisidir. Sonra gelen bulantı, kusma santral sinir sistemidir. Gözün/daralıklardan düşük bir kalp hızı ve kusma ilişkili zayıflık olarak kabul edilmelidir. İleri kalp yetersizliği hastalarında zehirlenmeler daha sık görülmektedir. Digoksin gibi kısa etkili bir ilaç kullanılsa, ileri kalp yetersizliğinde doz azaltılması ve ilacın kesilmesi yolu ile toksik etkilerin ortadan kaldırılması daha kolay olmaktadır.

Artan doza bağlı semptomlar şu şekilde sıralanabilir:

a. Gastrointestinal semptom ve belirtiler	Görülme Sıklığı
— İştah kaybı	%10
— Bulantı, kusma	%10
— Diyare, karın ağrısı, konstipasyon	%10
b. Nörolojik semptom ve belirtiler	
— Baş ağrısı, halsizlik, uyuşukluk, konfüzyon, deliryum, vertigo, konvülsiyon ve parestezi	%12
c. Görme ile ilgili anomalizmler	
— Sarı, yeşil renk ayırtama bozulması, renkli halüsyenasyon, skotomlar, bulanık görme	%3
d. Mikropsi, makropsi, göçme veya esliğin artması	Çok nadiren

*T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara

*Ulusal ve Yerel Sağlık Kurumları ve Servisleri Tıp Fakültesi,
Ulusal Farmakoloji ABD, ANKARA

Tablo 1. Digoksinin farmakokinetik parametreleri

Total vücut klerensi	180 ml/dak/m ²
Renal klerens	140ml/dak/m ²
Biyoyararlanım	
Tablet	%60-75
Eliksir	% 75-85
Lanoksikaps	%80-90
idrarda değişmeden atılan ilaç oranı	
intravenöz uygulamada	%72
Oral kullanımda	%54
Yanlanma ömrü	
Serumda	36 saat
Dokuda	44 saat

Tablo 2. Digoksinin farmakokinetik etkileşimleri

Biyoyararlanım	
<i>Azaltanlar</i>	<i>Artıranlar</i>
Katartikler	Lanoksikaps veya Eliksir
Antasitler	Antibiyotikler (E.Lentum)
Kolestiramin	Omeprazol
İvıalabsorbsiyon sendromları	
Barsak ödemi	
Eubacterium Lentum	
Gastrik hiperasidite	
Dağılım	
<i>Aza/fan/ar</i>	<i>Artıranlar</i>
Renal yetmezlik	Hipokalemi
Hiperkalemi	Hipertroidizm
Yaşlılık	Gebelik
Hipotroidizm	Fiziksel aktivite
Amiodaron	
Eliminasyon	
<i>Azaltanlar</i>	<i>Artıranlar</i>
Renal yetmezlik	Diyare
Aşırı diüretik alımı	Vazodilatörler
Yaşlanma	
indometazin	
Siklosporin	
Spironolakton	
Verapamil	
Kinidin	
Propafenon	

d. Kardiyak Etkiler	
— Sadece EKG düzensizliği	%10
— AV blokla birlikte paroksizmal taşikardi	%11
— ST ve T dalgasında depresyon	%8
— Bigemini	%7
— Atriyal fibrilasyon	%5
— AV-blok, ileri derecede bradikardi, SA-blok, nodal ritim, atriyal flutter, ventriküler fibrilasyona bağlı ölüm	Nadiren

ilk kardiyak belirtiler dozla ilişkili olarak ventriküler fibrilasyona sonuçlanan ilerleyici ciddi aritmilerdir. Burada hazırlayıcı etken hücre içi potasyum azalmasıdır. Buna sebep olan etkenler, potasyum atıcı diüretikler

kullanılması, uzun süre kortikosteroid uygulanması veya uzun süren bulantı kusmadır. Kardiyak glikozitler, Na-K ATPaz'ı inhibe ederek intrasellüler potasyum azalmasına yol açarlar ve bu durum terapötik ve toksik etkilerin artışında asıl etkindir. Digoksinle birlikte potasyum düzeyinin takibi kesinlikle dikkat edilmesi gereken bir durumdur, intrasellüler potasyum azalmasının digoksin zehirlenmesinden bu öneminden dolayı, digoksinin ortaya çıkardığı aritmilerin tedavisinde potasyum klorür ağız yolu ile ya da intravenöz İnfüzyonla uygulanmaktadır. Yani serum digoksin seviye ölçümleri tek başlarına fazla anlamlı olmayabilir, hipokalemi gibi kalbin dijital duyarlılığını değiştiren faktörlerin daima gözönünde tutulması gerekir.

Klinikte, digoksin tedavisi yapılırken, hastanın renal fonksiyon testleri, klinik durumu, potasyum düzeyi dikkate alınarak, ortaya çıkan zehirlenme belirtilerinin irdelenmesinde serum digoksin seviye ölçümleri önemli bir kriter olarak önemini sürdürmektedir (7-13).

Serum Digoksin Seviye Ölçümleri

Serum ve plazma digoksin seviyesi ölçümleri 15 yıldan daha uzun süredir tedavide yardımcı olarak kullanılmaktadır. Ancak, özellikle poliklinik hastaları için bir standardizasyon problemi gözlenmektedir. Bu problem, günlük fiziksel aktivitenin serum digoksin konsantrasyonunu azaltması ile ilgilidir (8). Esasen hasta iki saat boyunca sırtüstü yatar durumda dinlendirildiğinde yeni bir serum kararlı durum konsantrasyonuna erişilmektedir (9). Bu istirahat pozisyonu ile, hastalarda %0-%75 arasında değişen serum digoksin konsantrasyonu artışı olduğu saptanmıştır (10). Bu fark, ilacın İskelet kası gibi dokulara bağlanmasıdaki farklılıktan ileri gelmektedir.

Farmakokinetik bilgiler kardiyak glikozitler için serum düzeyi ölçmek amacıyla kan örneği alınmasının zamanlamasına yardımcı olmaktadır (11-13). Yükleme dozu olmaksızın uygulama yapıldığında kararlı durum konsantrasyonuna 4 yarılanma ömrü kadar sürede ulaşılması söz konusu olup, bu farmakokinetik kural digoksin için uygulandığında 30 saatx4-120 saat=5 gün içinde serum digoksin konsantrasyonunun kararlı duruma ulaşacağı öngörülebilir. Serum seviyesi için en uygun ölçüm günü 5'nci gündür. Digoksin gibi birinci derece kinetiğine sahip ilaçlarda, kararlı durumdaki minimum ve maksimum konsantrasyonlar doza ve doz oranına bağlıdır. Bu sebeple ölçülen ve İstlenen konsantrasyonlar arası oran doz ayarlamak için kullanılabilir (14):

$$\frac{\text{Css (ölçülen)}}{\text{Css (istenen)}} = \frac{\text{Doz (önceki)}}{\text{Doz (yeni)}}$$

(Css=Concentration steady state=Kararlı durum konsantrasyonu)

Böylece renal fonksiyonda bir değişme yoksa, serum konsantrasyonunda öngörülebilir değişme yapacak dozlar seçilebilir. Yeni doz uygulama neticesinde, kararlı duruma ulaşma süresi ve serum digoksin ölçümü için gerekli süre yine 5 gün olacaktır.

Bu bilgiler absorpsiyonun, vücut dağılımının ve yarılanma ömrünün değişmemesi esasına bağlıdır. Averaj serum digoksin seviyesi, digoksin günlük dozu (mg) 3,4 rakamı ile çarpılarak öngörülebilir. Örneğin 0.25 mg/gün digoksin alan hastada serum konsantrasyonu kararlı duruma eriştiğinde (5'nci gün) 0.85 ng/ml olacaktır (15).

Rutin serum digoksin seviye ölçülmesinin gerekli görüldüğü durumlar:

- Doz seçimindeki İsabettliliğin belirlenmesi,
- Uyunç takibi,
- Biyoyararlanım belirlenmesi,
- Uygun dozlarda yetersiz (klinik ve EKG) düzelme,
- Değişen ve düzelen renal yetmezlikle paralel olarak doz değişiminin uygunluğunun takibi,
- Hemodinamik değişikliklerin etkisinin belirlenmesi,
- ilaç etkileşimleri ve yukarıda bahsedildiği gibi digoksin toksisitesi durumlarında yapılır.

Serum Digoksin Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Rutin serum digoksin seviye ölçümlerinde, serum digoksin seviyeleri terapötik aralığa uygun olsa da, iki önemli faktörler grubunu dikkate almak gerekmektedir;

a. Ölçülen serum digoksin konsantrasyonu normal terapötik aralığa uymakta ancak toksik belirtiler var ise aşağıdaki faktörlerin etkileri söz konusu olabilir (15);

- Hipopotasemi (Diüretik, adrenokortikoidler, katekolaminler, katyon değiştirici reçineler, glikoz ve İnsülin infüzyonu gibi sebeplerle oluşabilir).
- Hipomagnezemi (Alkolizm ve diüretik kullanımda görülebilir).
- Hiperkalsemi (Kalsiyum Na K ATPaz ile etkileşir ayrıca digoksinin myokarda bağlanmasını artırarak toksik belirtileri ortaya çıkarabilir).
- Hipotiroidizm (Digoksinin myokarda bağlanmasını ve myokardın hassasiyetini artırabilir).
- Dijitalere hipersensitivite (ilaca bağlı veya idiyopatik olabilir).
- Akut myokard İnfarktüsü (Myokardın digoksine hassasiyeti artar).
- Arteriyel hipoksi (Kronik kor pulmonalede sempatik stimülasyon ve buna bağlı aritmi insidansının artışı örnek verilebilir).
- Na-K ATPaz enzimlerinin subtipleri digoksine değişen derecelerde alinit gösterirler. Subtipler kişiler arasında farklı dağılım gösterebildiği için digoksine hipersensitivite söz konusu olabilir.

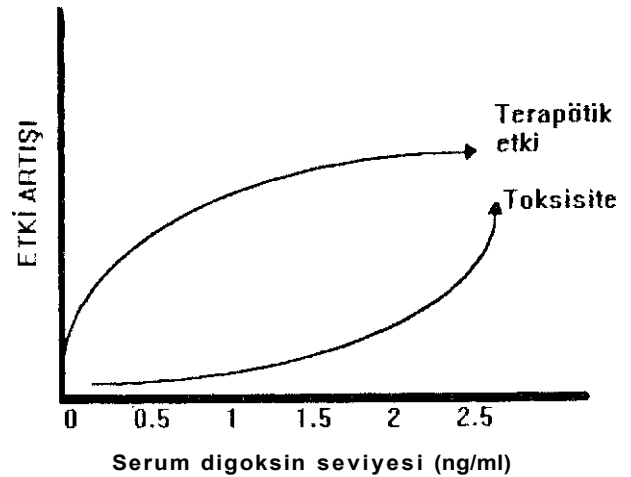
b. Ölçülen serum digoksin seviyesi normal terapötik aralığa uymakta ancak, klinik ve EKG'de iyileşme

yetersiz ise aşağıdaki faktörlerin etkileri söz konusu olabilir (15);

- Hiperpotasemi
- Halotan anestezisi (Dijitalere sensittivite azalır).
- Hipotermi (Dijitalere sensittivite azalır).

Digoksin uygulaması sırasında gözlenen doza bağlı semptom ve bulguların digoksin zehirlenmesine bağlanabilmesi için, klinisyen ve farmakolog arasında bu klinik tablonun oluşumunda digoksinin sorumlu olduğu ortak kararına varılmış olmalıdır. Serum digoksin konsantrasyonlarının önceden değinilen "digoksinin farmakokinetiğini değiştiren faktörler" ve "rutin serum digoksin seviye ölçümleri" başlıkları altında verilen bilgilerle yorumlanması sonucunda hastanın klinik durumundan digoksin zehirlenmesinin mi yoksa yetersiz tedavinin mi sorumlu olduğu ortaya çıkarılacaktır.

Normal rutin ölçümlerde, yükleme dozu kullanılmamışsa, tedaviye başlangıç gününden itibaren 5'nci gün, yeni bir doz verilmeden evvel serum digoksin seviye ölçümü istenmelidir. Ancak, 2'nci gün yapılan bir ölçüm de ulaşılabilecek kararlı durum konsantrasyonunun %50'sini gösterir, idame dozu buna göre düzenlenebilir (4). Yükleme dozu verilmişse, idameye başlanmadan evvel serum digoksin seviye ölçümü yapılabilir. En uygunu yükleme dozunu takiben 12 saat sonra ölçüm yapılmasıdır. Klinisyen, serum digoksin seviyesi ölçümü isteğini kararlı durumda mı, veya sadece yükleme dozunu takiben mi istediğini belirtmelidir. Ancak zehirlenme belirtileri (klinik ve EKG) ortaya çıktığında serum digoksin seviyesi ölçümü, klinisyene yön vermesi açısından önem arzeder ve kararlı durum konsantrasyonuna ulaşıp ulaşılmadığı dikkate alınmadan acil olarak yapılmalıdır. Son 20 aylık süre içinde laboratuvarımıza rutin veya acil digoksin seviyesi ölçümü isteğiyle 871 kan örneği gelmiş ve bunlarda digoksin düzeyleri polarizasyon immünoessey yöntemine göre



Şekil 1. Serum digoksin konsantrasyonu ile terapötik etki ve toksisite arasındaki ilişkinin şeması. 2.0 ng/ml'nin üzerindeki serum digoksin düzeylerinde, terapötik etkide minimal fakat toksik etkide dramatik artışlar görülmektedir.

tain edilmiştir. Gönderilen numunelerin 505'inde (%58) tayin edilen serum digoksin seviyesi tedavi aralığı içinde, 205'inde (%24) tedavi aralığının altında ve 161 'inde (%18) tedavi aralığının üzerindedir, ilginç olarak, tedavi aralığının üzerindeki 161 numunenin 26'sında 4 ng/ml'nin üzerinde serum digoksin seviyeleri saptanmış ve bunların tümü acil analiz isteği ile laboratuvarımıza gönderilmiştir. Çoğu rutin ölçüm isteği ile yollanmış olan ve tedavi aralığının altında serum digoksin düzeyi saptadığımız 205 numunelik (%24) oran. dogestrand ve diğ. tarafından benzer şartlarda yapılan bir çalışmada (10) poliklinik hastalan için geçerli olduğu bildirilen ve yukarıda bahsedilen standardizasyon problemine bağlı olabilir. Çözüm yolu, ölçüm amacıyla kan alınmadan evvel hastanın sırtüstü yatar pozisyonunda dinlendirilmesidir.

Sinüs ritmindeki bir hastada, kronik digoksin uygulamasına suboptimal bir cevap alınıyorsa, serum konsantrasyonu ölçümü dozun artırılması için oldukça önemlidir. Serum kararlı durum konsantrasyonu <1 ng/ml olan hastalarda, 1.5 ng/ml'ye çıktığında sübjektif ve objektif gelişme olduğu gösterilmiştir (4). Şekil 1'de serum digoksin konsantrasyonu, fizyolojik etki ve toksisite arası ilişki görülmektedir. Eğer 1.0 ile 1.5 ng/ml arası bir kararlı durum konsantrasyonuna erişilirse, maksimuma yakın bir digoksin etkisi çok düşük toksisite riski ile elde edilebilir.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Serum digoksin seviye ölçümlerinde alınan sonuçlar değerlendirilirken yaşla birlikte değişen eliminasyon

kapasitesi göz önünde bulundurulmalıdır. Aynı serum digoksin konsantrasyonu infantlarda vücut alanı başına daha yüksek dozda digoksinle elde edilebilir. Yaşlılarda digoksin eliminasyonu renal fonksiyonlara paralel olarak azalır, böylece normal erişkin doz şeması kullanıldığında yaşlılarda toksik belirtiler ortaya çıkabilir.

Renal yetmezlikte eliminasyon azalacağından digoksin konsantrasyonu ve toksisitesi artar. Eşlik eden hastalıklar ve kullanılan diğer ilaçlar da digoksin dağılım ve eliminasyonu değiştirerek, toksik etkilerin ortaya çıkmasını kolaylaştırabilirler.

Değişik farmasotik preparatların oral biyoyararlanımları farklı olduğundan tedavi sırasında bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Digoksinin oral biyoyararlanımı tablet halinde verildiğinde %70, eliksir halinde verildiğinde %80-90'dır. Ağızdan alınan solüsyon (damla) şekli ve kapsül içinde solüsyon içeren şekli (lanoksikaps) kullanılarak oral biyoyararlanım %90-100'lere çıkarılabilir. Tabletleri arasında dissolüsyon farkları yeni teknolojiler sayesinde günümüzde oldukça azalmıştır.

Digoksin kullanımı sırasında serum digoksin konsantrasyonu hakkında bilgiler, yüksek digoksin ihtiyacı ve rölatif olarak küçük dozlarla oluşan sensitivite hallerini tanımda oldukça faydalıdır.

Sonuç olarak, özellikle digoksin gibi terapötik indeksi dar ilaçların serum konsantrasyonlarının hastaya ait her türlü özellik ve klinik semptomlarla birlikte titizlikle takibi ve bunlara göre tedavinin yönlendirilmesi hayati önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Elliot MA, Smith TW. Digitalis Toxicity. Ann Rev Med 1985; 36:357-67.
2. Wettrell G, Andresson KE. Cardiovascular Drugs II: digoksin. Ther Drug Monit 1986; 8:129-39.
3. Belker GA, Smith TW, Abelman WH, Haber E, Hood WB. Digitalis Intoxication. New Eng J Med 1971; 284(18):989-97.
- 3a. Kayaalp SO. Kalp glikozitleri ve kalp yetmezliğine karşı kullanılan diğer ilaçlar. In: Kayaalp SO, ed. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara; Feryal Matbaacılık, 1990:1243-88.
4. Lewis RP. Clinical Use of Serum Digoksin Concentrations. Am J Cardiol 1992; 69:97G-107G.
- 4a. Rietbrock N, Woodcock BG, Pharmacokinetics of Digoksin and Derivatives. In: Greef K, ed. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin: Springer Verlag, 1981:56/11:3-56.
5. The Medicine Group. Digoksin and Digoksin Poisoning. Med Int 1989:2523-4.
6. Chung KE. Personal Observations. In: Chung KE, ed. Digitalis Intoxication. Amsterdam: Excerpta Medica Morograph, 1969:91-132.
7. Ingelfinger JA, Goldman P. The Serum Digitalis Concentration-Does it Diagnose Digitalis Toxicity? New Eng J Med 1976; 294(16):867-70.
8. Pedersen KE, Madsen J, Kjaer K, Klitgaard NA, Hvdit S. Effects of physical activity and immobilization on plasma digoxin concentration and renal digoxin clearance. Clin Pharmacol Ther 1983; 34(3):303-8.
9. Jogestrand T, Nordlander R. Serum digoxin determination in outpatients-Need for standardization. Br J Clin Pharmac 1933; 15:55-8.
10. Jogestrand T, Edner M, Haverling M. Clinical value of serum digoxin assays in outpatients: Improvement by standardization of blood sampling. Am Heart J 1989; 117(5):1076-83.
11. Marcus FI. Digitalis pharmacokinetics and metabolism. Am J Med 1975; 58:452-9.
12. Duhme DW, Greenblat DJ, Koch-Weser J. Reduction of digoksin toxicity associated with measurement of serum levels. Ann Int Med 1974; 80:516-9.
13. Kolibash AJ, Lewis RP, Bourne DWA, Kramer WG, Reuning RH. Extension of serum digoxin concentration-response relationship to management. J Clin Pharmacol 1989; 29:300-6.
14. Benet LZ, Mitchell JL, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: Gilman GA, Rail TW, Nies AS, Taylor P, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Pergamon Press, 1990:3-32.
15. Connors JE, DiPiro JT, Sisley JF. Use of serum drug concentrations in surgical patients. Am J Surg 1988; 156:68-76.