

Toxicological Evaluation of Digital Glycosides in Congestive Heart Failure

Elif ÇİFTÇİ*, Sevtap AYDIN*

Toxicological Evaluation of Digital Glycosides in Congestive Heart Failure

SUMMARY

Heart failure, accompanied by structural or functional changes because of failure to deliver sufficient oxygen to meet the metabolic needs of the tissues, is a complex clinical syndrome. The basic therapeutic approaches of heart failure include nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to treat the underlying reason as a priority. In the treatment of congestive heart failure (CHF), there are very large pharmaceutical group including cardiac glycosides, diuretics, ACE inhibitors, vasodilator drugs, non-digital other inotropic drugs, and beta-adrenergic receptor blockers. In this review, the toxicity of digital glycoside which has an important place in the treatment of CHF was evaluated in detail. Digoxin has positive inotropic effect by inhibition Na⁺/K⁺ ATPase pump in cardiac cell membrane. The outcomes of adverse drug reactions with cardiac glycosides are serious owing to its narrow therapeutic index. At toxic levels, it shows toxicity by disrupting intracellular electrolyte balance excessively. The initial findings of digital toxicity are gastrointestinal complaints followed by life-threatening ventricular arrhythmias. In digital poisoning, death, generally occurs as the result of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. Factors such as metabolic and electrolyte abnormalities, myocardial ischemia, hypocalcemia, hypomagnesemia, hypercalcemia, elderly, renal dysfunction, liver disease, hypothyroidism, chronic obstructive pulmonary disease, and drug interactions have affected the emergence of digital toxicity findings. Among these factors, drug-drug and drug-nutrient interactions are the most preventable and noteworthy situations. In this review, the concept of CHF and the basic therapeutic approaches, the uses of digital glycosides, and their toxicities were discussed.

Key Words: Congestive heart failure; digital glycoside; digoxin; drug interactions; toxicity.

Konjestif Kalp Yetmezliğinde Dijital Glikozitlerinin Toksikolojik Açısından Değerlendirilmesi

ÖZET

Kalp yetersizliği kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak derecede oksijen sunamaması sonucu yapısal veya fonksiyonel değişikliklerin eşlik ettiği karmaşık klinik bir sendromdur. Kalp yetersizliğinin temel tedavi yaklaşımları arasında, öncelikle altta yatan nedeninin düzeltilmesi olup ilaç dışı ve farmakolojik tedavi yaklaşımları içermektedir. Konjestif kalp yetersizliği (KKY) tedavisinde kalp glikozitleri, diüretikler, ADE inhibitörleri, vazodilatör ilaçlar, dijital olmayan diğer inotropik ilaçlar ve beta adrenerjik reseptör blokörleri dahil çok geniş bir ilaç grubu yer alır. Bu derlemede KKY'nin tedavisinde önemli yeri olan dijital glikozitlerinin toksisitesi ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Digoksin kalp hücre membranındaki Na⁺/K⁺ ATPaz pompasının inhibe ederek pozitif inotropik etki gösterir. Kalp glikozitleri ile ters ilaç reaksiyonları terapötik indeksi dar olduğu için ciddi seyretmektedir. Toksik dozda hücre içi elektrolit dengesini aşırı bozarak toksisite gösterir. Dijital toksisitesinde ilk bulgular gastrointestinal şikayetler olup, bunu yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler izler. Dijital zehirlenmesinde genellikle ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyon sonucu ölüm gözlenir. Metabolik ve elektrolit anormallikler, miyokardiyal iskemi, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, yaşlılık, renal fonksiyon bozukluğu, karaciğer hastalığı, hipotiroidi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve ilaç etkileşimi gibi faktörler dijital toksisite bulgularının ortaya çıkmasını etkiler. Bu sayılan faktörler arasında en çok önlenebilen ve dikkat gerektiren durumlar ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşimleridir. Bu derlemede, KKY kavramı, temel tedavi yaklaşımları, dijital glikozitlerin kullanımı ve toksisiteyi tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Konjestif kalp yetersizliği; dijital glikozit; digoksin; ilaç etkileşimleri; toksisite.

Received: 01.12.2017

Revised: 09.02.2018

Accepted: 12.02.2018

* Department of Pharmaceutical Toxicology, Faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara, 06100, TURKEY

* Corresponding Author: Assoc.Prof. Sevtap AYDIN,

Hacettepe University, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Toxicology Department, Ankara, 06100, Turkey.

Tel: 312 30152167;

Fax: 312 311477;

e-mail: sevtapay@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Kalp Yetersizliğinin Tanısı, Evreleri ve Sınıflandırılması

Kalp yetersizliği (KY) kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunmasına yol açan bir durum olup, ventrikülün doluş ve/veya ejeksiyon (ventrikül sistolü ile birlikte kanın büyük damarlara atılması) yetisini etkileyen, yapısal veya işlevsel değişikliklerin neden olduğu karmaşık bir klinik sendromdur. Kalp yetmezliğinin birçok çeşidi vardır, fakat sonuç olarak dokuların kan akımının azalmasının yanında akciğer ve/veya sistemik dolaşımda konjesiyon oluşur. Bu duruma konjestif kalp yetersizliği (KKY) denir (Dickstein et al., 2008).

KY tanısında semptomlar ve klinik özgeçmiş tek başına yeterli olmadığından tipik belirtiler ile birlikte fizik muayene bulgularının ve yapısal/fonksiyonel bozukluk belirtilerinin belirlenmesi gerekmektedir (Zoghi, 2011).

KY tanısı için gerekenler;

– KY'nin tipik semptomları: Dispne, halsizlik, yorgunluk, eklemlerde şişlik

– Muayene bulguları: İstirahat taşikardisi, dar nabız basıncı, periferik ödem, boyunda venöz dolgunluk, pulmoner konjesiyon, hepatomegali

– Objektif kanıt: Kardiyomegali, ekokardiyografik bulgular, üçüncü kalp sesi, Natriüretik peptid düzeyleri

KY'nin sistolik ve diyastolik KY, akut ve kronik KY, sağ ve sol KY, yüksek ve düşük debili KY gibi birçok sınıflaması bulunmaktadır; (Zoghi, 2011)

a) Sistolik ve diyastolik KY

Sistolik KY, nefes darlığı, yorgunluk ve egzersiz intoleransı gibi klasik semptomlarla birlikte eşlik eden bozulmuş sistolik performansın (sistolde ejeksiyonun bozulması) olduğu klinik bir sendromdur. Kalp geniş ve dilate, ventrikül ise sıklıkla hipertofik durumdadır. Diyastolik KY, sıklıkla sol ventrikül hipertrofisi ve sertliğin değişmesi veya kalbin bozulmuş doluşu ile karakterizedir. Kalp küçük veya normal boyuttadır. Diyastolik KY'ne alternatif bir ifade olarak korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu KY de denir. Diyastolik KY'ne hipertansiyon veya mitral yetmezlik gibi ciddi sistemik belirtiler eşlik edebilir (Fuster et al., 2008).

b) Akut ve kronik KY

Akut KY sendromu kalp yetmezliği semptom ve bulguların kısa bir zaman diliminde (saatler, günler veya haftalar) ilerleyici olarak ortaya çıkması şeklinde tanımlanır. Akut KY ventrikülün akut bölgesel iskemisi veya nekrozu, atriyal fibrilasyon, aritmiler veya kapak fonksiyonundaki ani kayıplar gibi belirtilerle ortaya çıkar (Fuster et al., 2008). Kronik KY kardiyak debisi sınırlı, perfüzyonu yetersiz ve hasarlı iskelet ka-

sından oluşturulan nörolojik sinyaller sonucu ortaya çıkabilir. Sıvı birikimi ile KKY olan pulmoner konjesiyon ve periferik ödemin gelişmesine neden olur (Fuster et al., 2008).

c) Sol ve sağ KY

Kalp boşluklarına göre yapılan bir sınıflandırma olup, sıvı birikmesine bağlı olarak gelişen pulmoner ödem veya ayak bileği ödemi esas alınarak yapılır (Dickstein et al., 2008). Sol KY'nde pulmoner ven ve kapillerde artmış basınç ve konjesiyona bağlı semptomlar görülür (Fuster et al., 2008). Ventrikül, kanı aorta pompalayamadığı için atriyumda biriken kan, basınç yükselmesine bağlı olarak akciğer konjesiyonunu geliştirir (Ensar, 2010). Sağ KY genellikle sağ ventrikül (RV) dilatasyonu ve belirgin derecede sağ ventriküler sistolik performans bozukluğu ile karakterizedir. Periferik ödem gibi doku konjesiyonuna neden olan klinik bir sendromdur. Sağ taraflı kalp yetmezliği genellikle sol taraflı kalp yetmezliği sonucu gelişir (Fuster et al., 2008). Bunun en sık nedeni ise sol ventrikül yetersizliğinin neden olduğu böbrek perfüzyonu yetersizliği, su-tuz retansiyonu, dolaşımda sıvı birikmesi ve yükselen pulmoner arter basıncıdır (Dickstein et al., 2008).

d) Yüksek ve düşük debili KY

Kalbin debisine bağlı olarak çıkan KY'dir. Yüksek debili KY'nin en sık nedenleri arasında anemi, tirotoksikoz, septisemi, karaciğer yetmezliği, ateriovenöz şantlar (atardamarlar arası oluşturulan özel bağlantılar) yer almaktadır (Dickstein et al., 2008). Yüksek debili durumlar nadiren tek başlarına KY'ne neden olurken, altta yatan bir kalp hastalığı ile bir arada bulunduğu sıklıkla KY'ne neden olur. Yüksek debili KY'nde ekstremite sıcak ve kırmızı, nabız basıncı normal veya çoğu kez artmış olarak bulunur. Konjenital, valvüler, romatizmal, hipertansif, koroner kardiyomiyopati nedenli birçok kardiyovasküler hastalıkta düşük debili KY görülür. Düşük debili KY'nde sistemik vazokonstriksiyon, soğuk, soluk ve hatta bazen siyanotik ekstremite görülür. Düşük debili KY'nin ileri aşamalarında ise atım hacminin bariz azalmasına bağlı olarak nabız basıncı düşer (Akçiçek et al., 2003).

e) New York Kalp Birliği (NYHA, New York Heart Association) sınıflaması

KY'nin semptomların ciddiyetine ve fiziksel aktiviteye göre tanımlanmasını içermektedir (Tablo 1) (ESC, 2012; McMurray et al., 2012). NYHA sınıflaması, hastalığın güçlü bir prognoz göstergesi ile birlikte risk belirleyicisidir (NYHA, 1994).

Tablo 1. NYHA Sınıflandırması

Sınıf	Belirtiler
Sınıf I	Fiziksel aktivite kısıtlanması yok. Olağan fiziksel etkinlik beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açmaz.
Sınıf II	Hafif fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
Sınıf III	Belirgin fiziksel etkinlik kısıtlanması. Dinlenme sırasında rahattır, ancak olağan düzeyin altında fiziksel aktivite nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi bir fiziksel etkinlik sürdürülemez. Dinlenme sırasında belirtiler olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda rahatsızlık artar.

f) Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association) KY evrelemesi

ACC/AHA KY'ni 4 evrede incelemektedir (Tablo 2). ACC/AHA evreleme sistemini KY'ni, progresif bir sendrom olduğunu göz önüne alarak yapar. Semptomatik olmayan (asemptomatik) evre A ve B hastaları, KY için risk faktörü taşıyan hasta gruplarını ifade eder. NYHA sınıflaması yanında risk ve tedavi yönlendirmesinde tamamlayıcı bir evreleme sistemidir (Zoghi, 2011).

Tablo 2. ACC/AHA KY sınıflaması

Sınıf	Belirtiler
Evre A	Aseptomatik, kalp hasarı yok ancak KY için risk faktörleri var (örneğin; hipertansiyon)
Evre B	Aseptomatik, yapısal kalp hasarı ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu var (örneğin; sol ventrikül hipertrofisi, miyokard infarktüsü)
Evre C	Semptomatik, kalp hasarı var
Evre D	Refrakter (ileri son safha) ve son dönem kalp yetersizliği, ciddi fonksiyon kapasite bozukluğu var.

g) Killip sınıflandırması

Akut miyokard infarktüsü geçirmiş olan 250 hastanın incelendiği bir çalışma sonucu ortaya çıkmıştır. Bu sınıflandırma da miyokardiyal hasarın derecesine göre 4 evre bulunmaktadır (Tablo 3).

Killip kolay bir sınıflandırma olmasına rağmen sınıf II ve III'ün ayrımı çoğu zaman mümkün değildir. Akciğerde konjesyona bakılmaksızın tüm kardiyojenik şok hastaları sınıf IV'de yer almaktadır, oysa konjesyonun varlığının prognozu etkileyebileceği bildirilmektedir (Killip & Kimball, 1967).

h) Forester sınıflandırması

Killip sınıflandırmasının ayrıntılı olarak klinik ve hemodinamik bulguları açısından sınırların daha kesin çizgilerle ayrıldığı bir sınıflandırmadır (Tablo 4) (Forrester et al., 1977).

Tablo 3. Akut miyokard infarktüsü sonrası Killip sınıflandırması

Killip	Özellik	Mortalite %
I	Kalp yetersizliği bulgusu yok	6
II	Akciğerlerde raller, S ₃ galo ve jugular venöz basınç artışı	17
III	Akut pulmoner ödem	38
IV	Kardiyojenik şok	81

Tablo 4. Forester sınıflandırması

Sınıf	Özellik	Mortalite %
Sınıf I	Pulmoner konjesyon veya periferik hipoperfüzyonu olmayanlar	2.2
Sınıf II	Periferik hipoperfüzyon olmadan pulmoner konjesyonu olanlar	10.1
Sınıf III	Pulmoner konjesyonu olmadan periferik hiperperfüzyonu olanlar	22.4
Sınıf IV	Pulmoner konjesyon ve periferik hipoperfüzyonu olanlar	55.5

Klinik bulgular: Periferik hipoperfüzyon (filiform nabız, soğuk cilt, periferik siyanoz, hipotansiyon, taşikardi, konfüzyon, oligüri)
Hemodinamik bulgular: Doku perfüzyonu (kardiyak indeks 2.2 L/dk/m² ve pulmoner konjesyon: PCWP (Pulmonary Capillary Wedge Pressure) 18 mmHg)

Konjestif Kalp Yetersizliğinin Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

KY'nin görülme sıklığı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde giderek artmaktadır ve bu artışın önümüzdeki 15-20 yıl içinde toplum sağlığını tehdit eden boyutlara ulaşacağı tahmin edilmektedir (Bui et al., 2011; Heidenreich et al., 2013; Tokgözoğlu et al., 2017).

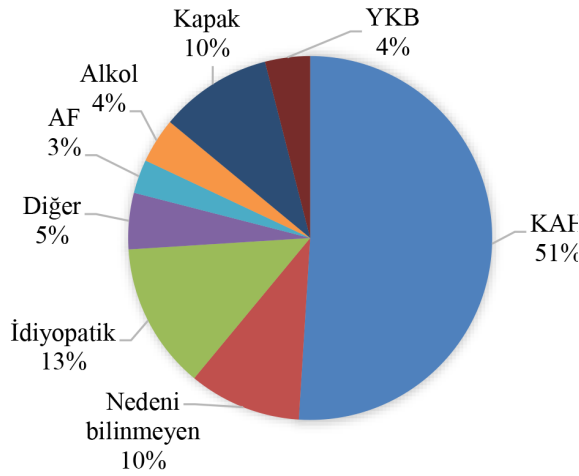
KY'nin giderek artmasının altında yatan hastalıklar vardır. Bunlar kalp krizi, kalp damar hastalığı, kalp kapak hastalıkları, hipertansiyon ve şeker hastalıkları gibi zaman içerisinde KY'nin gelişmesinde rol oynamaktadır. KY'nin diğer bir artış nedeni ise toplumun yaşlanmasıdır; çünkü yaş ilerledikçe KY görülme sıklığında endişe verici bir artış görülmektedir (Değertekin et al., 2012; Tokgözoğlu et al., 2017).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin yürüttüğü ve bir prevelans çalışması olan HAPPY (*Heart Failure Prevalence and Predictors in Turkey*) çalışmasının sonuçlarına göre 35 yaş üstü erişkinlerde KY prevelansının % 6.9 olarak bildirilmiştir. Türkiye'de 2010 yılı kayıtlarına göre 35 yaş üstü nüfusu 29.6 milyon olarak rapor edilmiştir. Bu durumda ülkemizde yaklaşık olarak 2 milyon 424 erişkinde KY olduğu ileri sürülmüştür. Ülkemizde 35 yaş üzeri erişkinlerdeki KY prevelans değeri Avrupa ve Amerika ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir (Değertekin et al., 2012).

KY'ne bağlı sosyoekonomik yükün artarak devam ettiği görülmektedir. Dünya bankası verilerine göre

KY'nin, 2012 yılında 197 ülkeye maliyeti yaklaşık 108 milyar dolar olacağı ve bu rakamın her yıl artacağı beklenmektedir (Mebazaa et al., 2015). ABD'nin verilerine göre 2030 yılında KY'nin toplam maliyetinin 2 kat artarak yaklaşık 70 milyar dolar olacağı tahmin edilmektedir (Cook et al., 2014). 2012 yılında ise toplam maliyetin yaklaşık 31 milyar dolar olduğu ve bu maliyetin %80'ini ise hastaneye yatışın oluşturduğu belirtilmektedir (Mebazaa et al., 2015). Ülkemize KY hastasının yıllık maliyetinin 5000 TL civarında olduğu belirtilmektedir (Tokgözoğlu et al., 2017).

KY'ne zemin hazırlayan hastalıklar; hipertansiyon, diabetes mellitus, obezite, kalp damar hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, kalp kapak hastalığı, kalp ritim bozuklukları, kalp kası hastalığı veya doğumsal kalp hastalığıdır. Bu hastalıkların erken tespiti ve tedavisi ile KY önlenmektedir (Kannel et al., 1994; Maggioni et al., 2013). Şekil 1'de KY'ne neden olan etkenler verilmiştir. Bunların arasında %51 ile ilk sırayı KAH almaktadır (Fox et al, 2001).



Şekil 1. Araştırmaya dayalı kalp yetersizliği etiyolojisi. AF, atriyal fibrilasyon; KAH, koroner arter hastalığı; YKB, yüksek kan basıncı (Fox et al, 2001).

Konjestif Kalp Yetersizliğinin Prognozu

KY yaşamı tehdit eden bir sağlık sorunu olmakla birlikte 65 yaş üzeri hastalarda en sık ve giderek artan hastaneye yatış sebebi olmaktadır (Tokgözoğlu et al., 2017). Yapılan çalışmalarda bağırsak, meme ve prostat gibi bazı kanser tiplerinden daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (Stewart et al., 2001; Askoxylakis et al., 2010).

Durağan seyirli KY hastalarında yıllık genel mortalite %7.2 iken ileri evre olanlarda ise %13.5'dir. 5 yıllık mortalite oranı ise yaklaşık %50'dir. Mortalite özellikle teşhisten sonraki ilk 3 ayda yüksek seyretmektedir (Fuster et al., 2008; Tokgözoğlu et al., 2017).

Kötü prognozla ilişkili faktörler arasında erkek cinsiyet, ileri yaş, daha ciddi semptomlar, koroner arter hastalığı (özellikle akut koroner sendrom), hi-

potansiyon, bozulmuş renal fonksiyon, hiponatremi ve artmış plazma BNP (B tipi natriüretik peptid) konsantrasyonu sayılabilir (Fuster et al., 2008).

Konjestif Kalp Yetersizliği Risk Faktörü ve Korunma

KY'nin en önemli ve en önde gelen nedeni koroner kalp hastalığıdır. İkinci en önemli nedeni ise kan basıncının yüksek seyretmesidir (hipertansiyon). Bu iki önemli neden dışında farklı hastalıklar da KY'nin gelişmesine sebep olabilir. Ayrıca bazı ilaçların yan etkileri (bazı kanser ilaçları), bazı toksinler (aşırı alkol tüketimi), bazı enfeksiyonlar (virüslere bağlı kalp kası iltihabı), bazı metabolik hastalıklar (diabetes mellitus) ve obezite gibi nedenler de konjestif KY'ne neden olabilir. Kalp ritim bozuklukları (çok hızlı veya yavaş hızları gibi), böbrek yetersizliği, kansızlık, tiroid bezinin aşırı veya az çalışması KY'ne neden olabilir. Ancak bu risk faktörleri olmadan da doğrudan KY tablosu geliştirebileceği unutulmamalıdır (Tokgözoğlu et al., 2017).

Obezite doğrudan KY'ne neden olmaz, dolaylı olarak dislipidemi, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet ve sol ventrikül hipertrofi oluşturarak KY'ne neden olur (Kannel et al., 1994).

KY'nin azaltılmasında en önemli husus altta yatan temel nedenleri (koroner kalp hastalığı ve hipertansiyon) kontrol altına almaktır. Ayrıca sigara, obezite ve kolesterol yüksekliği gibi risk faktörlerini azaltmak ve sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, düşük tuz tüketimi gibi konularda halkı bilinçlendirmek ve farkındalık yaratmak önemlidir (ECS, 2012; Khatibzadeh et al., 2013).

Konjestif Kalp Yetersizliği Tanı ve Tedavi

a) Tanı

Avrupa Kardiyoloji Derneği KY tanısı ve olası nedeni için rutin bir değerlendirme önermektedir. Bir kez KY tanısı konulduğunda kardiyak disfonksiyonun ciddiyetinin ve tipinin belirlenmesi için, ilk basamak olarak iki boyutlu ekokardiyografi ve/veya radyonüklid ventrikülografi ile ejeksiyon fraksiyonu ölçümü önerilmektedir. KY'nin iki formu olan sistolik ve diyastolik ayırımında ejeksiyon fraksiyonu en önemli belirleyici risk faktörlerinden biridir (Fuster et al., 2008). KY'ni tanımlamak için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (EF) ölçülmesi gerekir. EF, sistol sonu hacminin diyastol sonu hacminden çıkarılması ile elde edilen atım hacminin, diyastol sonu hacmine bölünmesiyle hesaplanır (ESC, 2012; McMurray et al., 2012).

KY'nin sıklıkla görülen belirtileri arasında; egzersiz dispnesi, ortopne, paroksizmal nokturnal dispne, alt ekstremitte ödemi, öksürük (genellikle geceleri artar), abdominal şikayetler (bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrısı, abdominal şişkinlik), yorgunluk, nok-

türü, uyku bozuklukları ve anoreksi, fiziksel bulgular arasında; sıklıkla artmış juguler venöz basınç, raller, sürekli ve yer değiştirmiş apikal impuls, S₃ gallop, hepatomegali, asit ve periferik ödem yer almaktadır (Fuster et al., 2008).

KY tanısının erken konulması, hastalık seyrini yavaşlatarak ölüm ve hastaneye yatışı ve ilerlemiş olgularda ise kullanılan maliyeti yüksek tedavilerin gereksinimi azaltır. KY tanısı koymak oldukça güçtür, çünkü KY belirtilerinin çoğu ayırt edici değildir ve sınırlı tanısal değer taşımaktadır.

KY tanısında kullanılan ve diğer belirleyici bir faktör olan natriüretik peptitler 'dışlayıcı' testler olarak kullanılmaktadır. En çok kullanılan natriüretik peptit tipi, B tipi natriüretik peptit ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptit (NT-proBNP). Bu değerler akut ortaya çıkan veya belirtilerin kötüleştiği hastalarda ve belirtilerin daha yavaş ortaya çıktığı hastalarda değişiklik gösterir (ECS, 2012).

KY tanısında altta yatan nedenin belirlenmesi çok önemlidir. Altta yatan nedenlerin düzeltilmesiyle hastalığın seyri belirgin derecede düzelebilmektedir. KY belirtilerinin çoğu su ve tuz tutulumuna bağlı olduğundan ve diüretik tedaviyle çözülebileceğinden bu tedaviyi alan hastalarda KY belirtiler görülmez. Bu nedenlerden dolayı KY hastalarında yalnızca ekokardiyografi ile ventrikül işlevlerinin değerlendirilmesi yeterli değildir, gerekli hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme gibi ileri görüntüleme tekniklerinin uygulanmasıyla altta yatan neden daha doğru şekilde ortaya çıkabilir (Değertekin et al., 2012, Tokgözoğlu et al., 2017).

KY belirtileri ile acil servise başvuran hastalar mutlaka kardiyolog tarafından değerlendirilmeli, kardiyologun olmadığı durumlarda ise acil servis ekibinin KY tanısal algoritmasını iyi bilmesi ve bunu uygulaması gereklidir (Tokgözoğlu et al., 2017).

b) Tedavi

Tedavinin ana prensipleri aşağıdaki gibi sıralanabilir;

- Altta yatan nedenin düzeltilmesi veya daha iyi bir duruma getirilmesi
- KY'ni olumsuz yönde etkileyen faktörlerin ortadan kaldırılması
- Fazla kiloları azaltarak ve fiziksel aktiviteyi kısıtlayarak kalp üzerine binen yükün azaltılması
- KY durumunun farmakolojik tedavi ile düzeltilmesi

Son gelişmelere göre KY'nin tedavisinde her ne kadar farmakolojik ve girişimsel yaklaşımlarda önemli gelişmeler kaydedilse bile nonfarmakolojik yaklaşım prensipleri de halen önemini korumaktadır (Akçiçek et al., 2003; Oktay, 2011).

Nonfarmakolojik yaklaşım;

- Tuz alımı kısıtlanmalı (günlük tuz alımı 2-3 g)
- Su kısıtlanmalı
- Sigara bırakılmalı
- Alkol tüketimi sınırlandırılmalı veya tamamen yasaklanmalıdır
- Kilo kontrolü sağlanmalı
- Günlük fiziksel aktivite.

KY durumunun farmakolojik tedavi ile düzeltilmesinde, düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) (sistolik kalp yetersizliği) ve korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliğinin (KEF-KY) (diyastolik kalp yetersizliği) farmakolojik tedavisi yer almaktadır.

Tanı konulan KY hastalarında tedavi amacı belirti ve bulguları düzeltmek, hastane yatışını azaltmak ve sağkalımı arttırmaktır. DEF-KY hastalarının ilaç ve cihaz kullanımını içeren tedavi stratejileri yer almaktadır. Üç nörohormonal antagonist anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü, betabloker ve bir mineralokortikoid antagonist içeren üçlü ilaç kombinasyonu sistolik KY'nin seyrini düzeltebileceğinden her hastaya verilmesi önerilmektedir. Bu ilaçlar genellikle konjesyon belirti ve bulgularını rahatlatan bir diüretik ile bir arada kullanılmaktadır (Oktay, 2011; ESC, 2012).

KEF-KY hastalarında günümüze kadar yapılan çoğu tedavinin mortalite ve morbiditeyi azaltabileceği gösterilememiştir. Su ve sodyum tutulumunu kontrol altına almak, nefes darlığı ve ödemi azaltmak üzere diüretikler kullanılır. Hasta sayısının oldukça az olduğu iki çalışmada (<30 hasta) hız-kısıtlayıcı kalsiyum kanal blokörü (KKB) verapamilin egzersiz kapasitesini ve belirtileri iyileştirebildiği gösterilmiştir. AF'li KEF-KY hastalarına betablokerler, ventrikül hızını düzenlemek üzere verilebilir (Oktay, 2011; ESC 2012).

KY'nin tedavisine başlamadan önce yetersizliğin dijital cevap veren bir türde olup olmadığına ve dijital duyarlı ise yetmezliğin derecesine göre değerlendirilir. Dijital duyarlı düşük debili yetmezlik bulunan bir hasta NYHA sınıflandırmasına göre sınıf I'e girerse tedaviye gerek yoktur. Sınıf II, III ve IV hastalarda dijital, diüretik ve ADE inhibitörü birlikte verilmelidir. Gerektiği durumlarda ise vazodilatör bir ilaç tedaviye eklenebilir (Kayaalp, 2002).

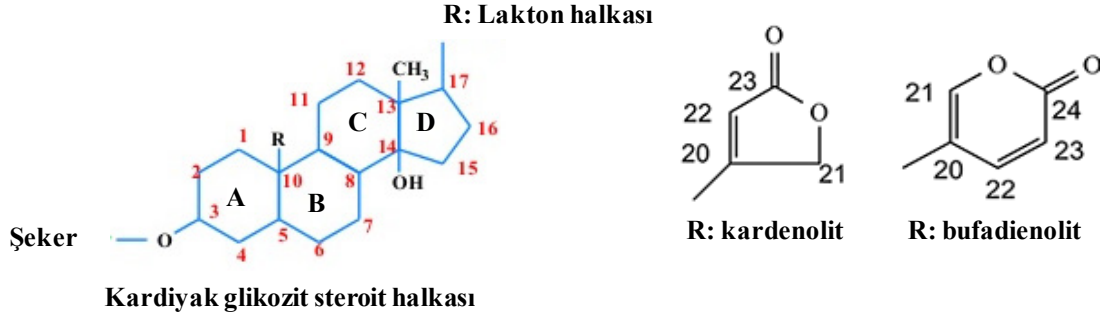
Konjestif KY'nin hemodinamik bozukluklarını düzeltebilen ilaçlar arasında; kalp glikozitleri (dijitaler), diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, vazodilatör ilaçlar, dijital-dışı inotropik ilaçlar, beta-adrenerjik reseptör blokörler yer alır (Kayaalp, 2002).

Kalp Glikozitleri (Dijitaler)

Kalp glikozitleri, halk arasında yüksük otu olarak bilinen *Digitalis purpurea* ve *Digitalis lanata*

adlı bitkilerin yapraklarından elde edilir. Aktif glikozit dijitoksin *Digitalis purpurea*'dan, digoksin ise *Digitalis lanata*'dan elde edilir. Kardiyak glikozitler steroid iskeleti taşırlar ve aglikonlarındaki değişikliğe göre kardenolitler (glikonun 17 numaralı konumuna α , β -doymamış beş üyeli lakton halkasının β -konumunda bağlanmasıyla oluşur) ve bufadienolitler (aglikonun 17 numaralı konumuna piron halkasının bağlanmasıyla oluşur) olmak üzere iki sınıfa

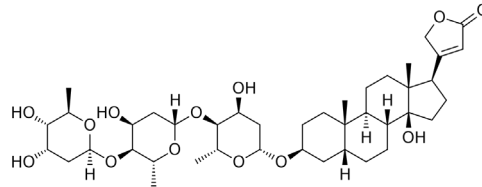
ayrılırlar. Kalp glikozitleri yapısal olarak aglikon ve karbonhidrat olmak üzere iki kısımdan oluşur. Aglikon kısmı, steroid halkası ve halka sistemine C-17'den bağlı bir lakton halkasından, karbonhidrat kısmı ise aglikona C-3'den eter bağıyla bağlı, farklı şeker (oz) moleküllerinden (oligosakkarit) oluşur. Şekerler genellikle 2-deoksi ozlar şeklindedir (Şekil 2-4) (Ark, 2009; Hamlyn et al., 1991; Kayaalp, 2002; Michalak et al., 2017; Sloan, 1983).



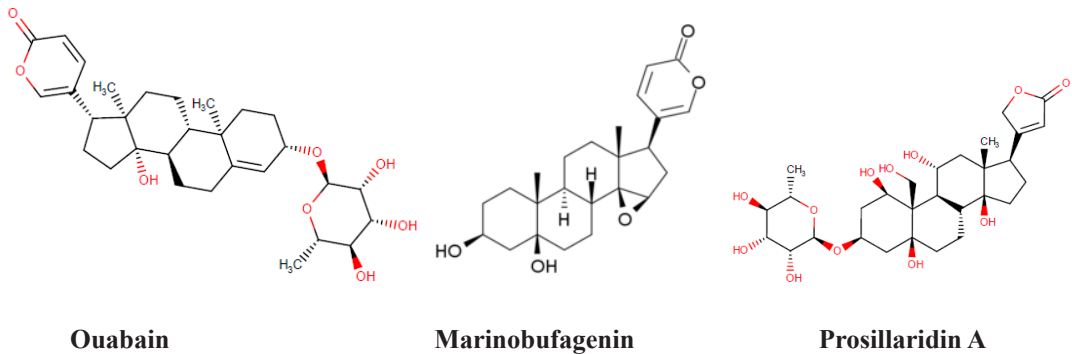
Şekil 2. Kardiyak glikozit kimyasal yapısı.

Kalp glikozitlerin pozitif inotrop etkisinden steroid iskeleti sorumludur. Kardenolitlerdeki beş üyeli lakton halkasının açılması veya doyurulması aktivitenin düşmesine neden olur. Kardenolit aglikonu içeren kalp glikozitlerinin aktivitesi bufadienolit aglikonu taşıyan bileşiklere göre daha yüksektir. Aktivite için steroid halka sisteminin A-B halkasının cis, B-C halkasının trans, C-D halkasının cis konformasyonunda olması gerekir ve ayrıca A halkasının üç numaralı konumundaki hidroksil grubunun ise β -konumunda olması gereklidir (Michalak et al., 2017).

Hamlyn ve arkadaşları tarafından ilk defa 1991 yılında memelilerde ouabainin olduğu gösterilmiştir, fakat daha sonraki yıllarda ouabainin dışında grubun diğer üyelerinin de endojen olarak vücutta bulunduğu tespit edilmiştir (Hamlyn et al., 1991). Endojen kardiyak glikozitler memelilerde böbrek üstü bezleri tarafından sentezlenir ve ACTH (adrenokortikotropik hormon), anjiyotensin II, vazopresin ve katekolaminlerin kontrolünde salgılanır (Ark, 2009).



Şekil 3. Digoksinin kimyasal yapısı (Sloan, 1983).



Şekil 4. Bazı kardiyak glikozitlerin kimyasal yapıları. Ouabain bir kardenolittir ve prosillaridin A ise bir bufadienolittir (Hamlyn et al., 1991).

Kalp Glikozitlerinin Farmakokinetik Özellikleri

Digoksin gastrointestinal kanalda ince bağırsaktan pasif difüzyonla hızlı bir şekilde emilir. Bulunduğu formülasyon şekline göre absorpsiyon oranı değişebilmektedir. Standart tablet formülasyonlarının absorpsiyon oranının %55-75, jelatin kapsül içerisinde yer alan çözeltisinin ise absorpsiyon oranının %90-100 arasında değiştiği bildirilmektedir. Digoksin başlıca böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılır, dijitoksin ise karaciğerde metabolize edilir ve inaktif metabolitlerine konjuge edilir. Digoksinin çok az bir kısmı karaciğerde metabolize edilir ve renal tübüler sekresyona uğrar. Digoksin p-glikoprotein substratıdır. Proteine bağlanma oranı düşük olup, %20-30 arasında değişir. Adipoz dokulara dağılımı ise önemsiz düzeydedir. Kan-beyin bariyerini ve placentayı geçebilir. Digoksinin dağılım hacmi geniş olup, yetişkinlerde vücuttaki dağılımı yaklaşık olarak 5 L/kg'dır. Tedavi

dozunda yarı ömrü ise 36-48 saattir. Glomerüler filtrasyon oranı düşük hastalarda bu süre uzayabilmektedir. Dijitoksinin enterohepatik siklusa katıldığından dolayı yarı ömrü ise ortalama 100 saattir (Tablo 5) (Francke, 2006; Ochs et al., 1981; Satinder et al., 1987).

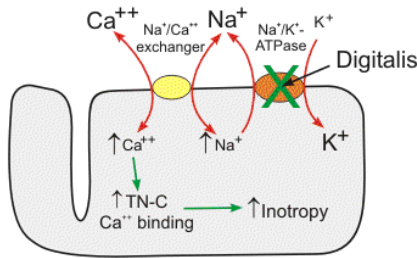
Karaciğerde digoksin yaklaşık %16 oranında metabolize edilir; digoksinin-bisdigitoksozit, digoksinin-monodigitoksozit ve majör metabolit 3-β-digoksinine dönüşür. 3-β-digoksinin 3-ke-to-digoksinin ve 3-α-digoksinine metabolize olur. Metabolitleri glukuronit ve sülfat konjugatlarına dönüştürülerek atılır. Oral uygulama sonrası digoksinin büyük bir kısmı böbreklerden atılır, ayrıca p-glikoprotein aracılığıyla safra içerisinde bağırsak lümenine de salgılanır. İntravenöz uygulama sonrası digoksin %50-70 oranında idrarla atılır. (Yang, 2014).

Tablo 5. Digoksin ve dijitoksinin farmakokinetiği

	Biyoyararlanım (%)	Plazma proteinine bağlanma (%)	Dağılım (L/kg)	Plazma yarılanma süresi (gün)
Digoksin	60 (50-80)	25 (20-30)	5 (4-8)	1.7
Dijitoksin	90 (80-100)	93 (80-97)	0.46 (0.40- 0.65)	7.0

Kalp Glikozitlerinin Farmakodinamik Özellikleri

Dijital glikozitleri, kalp hücre membranındaki özgün reseptörlere bağlanarak Na⁺/K⁺ ATPaz pompasını inaktive eder. Böylelikle hücre içi sodyum iyonu ve hücreler arası potasyum iyon konsantrasyonu artar. Na⁺/Ca⁺⁺ değişimi ile hücre içi kalsiyum iyonu konsantrasyonunda yükselme olur. Tedavi dozunda kalsiyum iyon konsantrasyonunun artması kardiyak kontraktiletiyi (kasılmayı) artırır. Pozitif inotropik etki bu şekilde ortaya çıkar (Şekil 5) (Ochs et al., 1981; Sloan, 1983; Satar, 2009).



Şekil 5. Miyokard hücre membranında bulunan ve kalp glikozitlerinin etki yerlerini teşkil eden iyon transport sistemleri (Ochs et al., 1981).

Kalp glikozitleri pozitif inotropik etkileri sonucu sistolik disfonksiyona bağlı konjestif KY'nde aşağıdaki olaylara neden olurlar (Kayaalp, 2002):

- Kalp atış hacmini ve debisini arttırmırlar
- Kalbin tonusunu arttırmırlar ve yetmezlik sonucu büyümüş olan kalbin diyastolik hacmini azaltırlar

– Sistol sonu ventrikül içinde kalan rezidüel kan hacmini ve ortalama diyastol basıncını azaltırlar. Ejeksiyon fraksiyonunu yükseltirler.

– Santral ve periferik venöz basınç ve akciğer ven basıncının azalması sonucunda kapillerdeki hidrostatik basınç azalacağından ödemi ortadan kaldırırlar.

– Sistol süresini kısaltarak diyastol süresini uzatırlar.

– Artan kalp debisiyle birlikte böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızı da artar. Bu etki, yetmezlik sonucu ortaya çıkan renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerindeki uyarıcı etkiyi de ortadan kaldırır. Bu durum ödemin ortadan kalkmasına yardımcı olur.

– Normal bir kalpte kontraktiletinin artması oksijen tüketimini artırırken, kalp yetersizliğinde digoksin tedavisiyle kalp boyutları küçülür, ventrikül duvar gerilimi azalır ve kalp hızı düşer ve bunun sonucunda oksijen tüketimi azalır.

Kalp glikozitlerinin pozitif inotropik etkinin yanında nörohormonal yanıtı da baskılayarak etkili olduğu düşünülmektedir. Örneğin böbrek tübüllerindeki Na⁺/K⁺ ATPaz pompasını inhibe ederek distal tübüllere sodyum salınımını artırır ve bunun sonucu olarak da böbrekten renin salınımını azaltırlar (Ochs et al., 1981; Kayaalp, 2002).

Digoksinin semptomimetik ve parasempatik (vagal) etkileri de vardır. Digoksin sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltarak ve parasempatik sinir aktivitesini artırarak supraventriküler taşikardide ventrikü-

ler yanıtı yavaşlatır. Supraventriküler taşikardisi olan hastalar içinde digoksinen en fazla yararlanacak olan hasta grubu, akut veya kronik atriyal fibrilasyonu olan semptomatik ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalardır. Bu hastalarda ventriküler hız fazla olduğu için diyastol süresi kısalmıştır. Sistolik disfonksiyon nedeniyle diyastol sonu basıncı artmış sol ventrikülü olan KY hastalarında diyastol süresinin kısılması, pulmoner kojesyon semptom ve bulguların daha da artmasına neden olur (Kepez ve Kabakçı, 2004).

Kalp Yetersizliğinin Digoksin ile Tedavisi

Digoksinin KY hastalarında yararlılığını gösteren birçok klinik çalışma yapılmıştır. PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin) ve RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme) gibi randomize kontrollü çalışmalarda; NYHA sınıf II-III semptomları bulunan ve ejeksiyon fraksiyonu %35 ve altında bulunan hastalarda digoksinin tedaviden kaldırılmasının etkileri araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda digoksin kesilen grupta ADE inhibitörü ve diüretik tedavisine rağmen, digoksinin kesilmediği gruba göre semptomlarda belirgin bir kötüleşme görülmüştür, efor kapasitesinde ve ejeksiyon fraksiyonunda belirgin bir azalma gözlenmiştir (Tauke et al., 1994).

“The Digitalis Investigation Group Study (DIG)”nın randomize çift-kör klinik çalışmasına göre digoksinin mortalite ve hastaneye yatış üzerindeki etkisi incelenmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları 0.45 veya daha düşük olan hastalar, diüretik ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerine ek olarak digoksin kullanan grup (3397 hasta) veya plasebo grup (3403 hasta) olarak rastgele gruplanmıştır (medyan doz digoksin, 0.25 mg/gün, ortalama takip, 37 ay). Ejeksiyon fraksiyonu 0.45’in üzerinde olan ve yardımcı tedavi alan hastalar digoksin kullanan grup (492 hasta) ve plasebo grup (496 hasta) olarak rastgele ayrılmıştır. Tedavi sonucunda ejeksiyon fraksiyonu %45 ve altında olan ve digoksin tedavisi almış olan hastalarda KY’ne bağlı hastanede kalış süresinde belirgin derecede (%6) azalma görülmüştür, ancak mortalite ve miyokardiyal iskemi veya aritmi görülme sıklığında plasebo ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Riaz and Forker, 1998; Kepez ve ark., 2004).

Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda günümüzde ADE inhibitörü, beta-blokör ve diüretik kullanan semptomatik (NYHA sınıf II-IV) olan hastalarda ve ağır KY (NYHA sınıf IV) olan tüm hastalarda tedaviye digoksinin eklenmesi önerilmektedir. Digoksin tedavisi ile KY semptomları azalmakta, efor kapasitesi ve kardiyak performansı artmakta ve KY’ne bağlı hastaneye yatışlarda azalma görülmektedir (Kepez ve Kabakçı, 2004).

ACC kılavuzuna göre; digoksin günlük olarak 0.125 ile 0.25 mg arasında dozlarda başlanması öner-

ilmektedir. Terapötik serum konsantrasyonları 0.6-1.2 ng/mLdir. 70 yaş üzerindeki hastalarda, böbrek fonksiyonu bozukluğu olan veya düşük beden kitle indeksine sahip olan hastalarda düşük dozlarda (günlük veya gün aşırı 0.125 mg) digoksin kullanımı önerilmektedir. KY hastalarında yüksek dozlarla (0.375-0.50 mg) yapılan tedaviye nadiren ihtiyaç duyulmaktadır (Yancy et al., 2013).

Serum digoksin düzeyi takibi ilaç toksisitesinin değerlendirilmesinde fayda sağlamaktadır. Serum digoksin seviyelerine göre doz ayarlamasının klinikte önemli bir yararı kanıtlanamamıştır. Ancak yapılan çalışmalara göre düşük serum digoksin seviyesinin (0.09 ng/mL altında) kardiyovasküler yan etkilerin oluşma sıklığını azaltmada etkili olduğu ve düşük dozlarda toksik etkilerinin daha az gözlemlendiği bildirilmektedir (Adams et al., 2002; Yancy et al., 2013).

Kalp Glikozitlerinin Yan Etkileri

Kalp glikozitlerinin kalp ile ilgili yan etkileri terapötik etkilerin şiddetlenmesinden ileri gelir. Kalp glikozitleri güvenli doz aralığı dar olan ilaçlardır. Tedavi dozunun biraz aşılması toksisiteye neden olabilir. Toksik dozda ise depolarizasyon sonrası gecikmeye neden olabileceğinden ventriküler ektopi, taşiaritmiler, sinüs bradikardisi gibi ileti bozukluklarına neden olurlar. Ekstrasellüler potasyum konsantrasyonunun artması toksik dozda his-purkinje liflerinin iletimindeki yetersizlik sonucu tekrarlayan ventriküler taşikardi, otomatisitenin (kalbin kendiliğinden uyarılması) artmasıyla ventriküler ektopi ve taşikardi ve hiperkalemiye neden olabilir (Satar, 2009).

Potansiyel yan etkiler arasında en önemlileri sinoatriyal blok, AV blok, atriyal ve ventriküler aritmilerdir. Ayrıca konfüzyon, bulantı, iştahsızlık ve renkli görmede bozukluklar da ortaya çıkabilir (Oktay, 2011).

Dijital zehirlenmenin en önemli kardiyak belirtisi taşiaritmiler ve iletim blokları şeklinde kendini gösteren ritim bozukluklarıdır. Bunlar; en sık görülen ventriküler bigemini ve trigeminidir. Multifokal ektopik atışlar ve ileri dönemde ventriküler taşikardi oluşur. Ölüm nedeni ise genellikle ventriküler taşikardi veya ventriküler fibrilasyondur. Kalp glikozitleri genellikle tam bloka kadar giden her dereceden A-V (atriyoventriküler) iletim blokuna neden olurken, nadiren sinoatriyal düğüm bloku oluştururlar. Hasta EKG (elektrokardiyografi) ile izlenemediği durumlarda eğer nabız 60’ın altına düşerse A-V tam blok kanıtı olarak kabul edilir. Çocuklarda oluşan aritmiler erişkinlerdeki gibi ventriküler kaynaklı değil atriyum kaynaklı olur. Kalp glikozitlerinin kalp dışında başka organlar üzerinde de yan etkileri vardır (Kayaalp, 2002; Roberts et al., 2016; Vyas et al., 2016):

– Kemoreseptör tetikleyici bölgeyi uyardıkları için bulantı ve kusma yaparlar. İştahsızlık, nadiren ishal ve karın ağrısı da yapabilirler. Glikozitlerin emetik

etkisine duyarlılık bireyler arasında farklılık gösterebilir.

– Görme netliğini azaltırlar. Koyu renkli cisimlerin etrafında beyaz bir hale görebilirler. Sarı ve yeşille ilgili diskromatopsi yapabilirler.

– Konfüzyon, deliryum, ve halüsinasyonlar nadiren de konvülsiyonlar oluşturabilirler. Baş ağrısı, baş dönmesi, nöraljik yüz ağrısı, uyuşukluk, yorgunluk, kırıklık ve paresteziler gibi çeşitli nöropsişik yan tesirlere neden olabilirler.

Bu etkiler genellikle glikozitlerin kalp üzerinde toksik etkiye yol açan doz düzeylerinde ortaya çıkmaktadır.

– Ürtiker, diğer türlü cilt döküntüleri, eozinofili ve trombositopeni şeklindeki alerjik reaksiyonlar nadiren oluşur.

– Uzun süre dijital kullanımı erkeklerde jinekoma, kadınlarda ise meme bezlerinde büyümeye neden olur. Bu etkilerin ise çok az da olsa östrojenik steroidlere yapıcı benzetildiklerinden ileri geldiği düşünülmektedir. İki yıldan uzun süre dijital kullanımının postmenapozal kadınların çoğunda vajinanın skuamöz epitelinde olgunlaşmaya neden olduğu bildirilmiştir. Bu ilaçların hipofizde folikül stimulan hormon salgılanmasını inhibe edebildikleri gösterilmiştir (Kayaalp, 2002).

Dijitaler toksik dozda depolarizasyon sonrası gecikmeye neden olarak ventriküler ektopi, taşiaritmiler sinüs bradikardisi gibi ileti bozukluklarına neden olurlar. Ekstrasellüler potasyum konsantrasyonunun artması toksik dozda his-purkinje liflerinin iletimindeki yetersizlik sonucu reentran ventriküler taşikardi, otomatitesinin artmasıyla ventriküler ektopi, taşikardi ve hiperkalemiye neden olabilirler (Satar, 2009; Roberts et al., 2016; Vyas et al., 2016).

Dijitaler Na^{++}/K^{+} ATPaz enzimini inhibe ederek sodyum kalsiyum değişimini aktive eder ve hücre içi kalsiyum miktarını artırır. Özellikle KY olup yüksek ventrikül cevaplı atriyal fibrilasyon gelişmiş olgularda dijitaler ventrikül hızını kontrole alırlar. Bu antiaritmik etkiden tip-2 muskarinik resptörler de sorumludur. Dijital intoksasyonu da benzer aritmilere aynı mekanizma ile ortaya çıkmaktadır. Digoksin, tedavi dozunda hücre içi Na^{++}/K^{+} ATPaz enziminin %10-30'unu inhibe ederken, toksik dozda Na^{++}/K^{+} ATPaz'ın %30'undan fazlasını inhibe etmekte ve hücre içi elektrolit dengesi aşırı bozulduğu için zehirlenme durumu ortaya çıkmaktadır (Satar, 2009; Roberts et al., 2016; Vyas et al., 2016).

Kalp Glikozitlerinin Toksikitesi

Digoksinin toksik düzeyleri terapötik dozuna yakındır. Kalp glikozitlerinin yaygın kullanımı, terapötik ve toksik dozları arasındaki aralığın çok dar olması yüksek toksisite insidansına ve mortalite oranının yüksek olmasına neden olur.

Deney hayvanları ile yapılan çeşitli çalışmalarda digoksinin kardiyak toksisitesinin türler arası farklılık gösterdiği ve en duyarlı türün kobay olduğu görülmektedir. Digoksinin oral LD_{50} değerleri fare, sıçan ve kobayda sırasıyla 17.8 mg/kg, 28.3 mg/kg, 3.5 mg/kg olarak bildirilmektedir. Sıçan ve farelerde subkutan olarak uygulamada LD_{50} değeri sırasına 30 mg/kg ve 0.6 mg/kg olarak bildirilmiştir (Weinhouse et al., 1983).

Kalp Glikozitlerinin Zehirlenme Tanısı

İlaç zehirlenmelerinde hastanın hikayesi ayrıntılı bir şekilde sorgulanır. Dijitalerin güvenlik aralığı dar olduğu için zehirlenme akut ve kronik toksisite olmak üzere iki kısımda değerlendirilir. Acil servise bulantı, kusma, güçsüzlük, bradikardi ve atriyoventriküler bloklu supraventriküler aritmi ile başvuran bir hastada digoksin zehirlenmesi sorgulanmalıdır. Bu hastalardan hemogram, biyokimyasal parametreler ve digoksin kan düzeyi için kan örneği alınmalıdır. Hastanın kalp ritminin sürekli monitörizasyonu sağlanmalı ve ekokardiyografi takibi mutlaka yapılmalıdır. Ancak zehirlenme bulgularının şiddeti ile digoksin kan düzeyi her zaman orantılı değildir. Digoksinin doku düzeyi ile kan düzeyleri farklı olduğu için, tedavi dozunda bile zehirlenme bulguları gözlenebilir. Toksikite ise doku düzeyi ile ilişkilidir. Akut toksisiteelerde digoksinin kan düzeyi genelde yüksek bulunurken, kronik toksisiteelerde digoksin kan seviyesi normal ya da hafif yüksektir (Satar, 2009; Vyas et al., 2016).

Akut zehirlenme tablosu digoksinin intihar amacıyla aşırı miktarda alınması, yanlışlıkla aşırı dozda alınması veya yüksek oranda kalp glikozitlerini içeren bitkilerin alınması ile ortaya çıkarken, ilacı kronik olarak kullanan hastalarda ise ilacın unutulup tekrar alınması ya da atılımını ya da metabolizmasını bozan başka ilaçların alınması sonucu (ilaç etkileşimleri) ve bazı hastalıkların (böbrek işlev bozukluğu, dehidratasyon, elektrolit bozukluğu gibi) devreye girmesiyle kronik zehirlenme bulguları ortaya çıkmaktadır (Satar, 2009; Vyas et al., 2016).

Akut digoksin zehirlenmelerinde serum potasyum seviyesinin yüksek bulunması, organ toksisitesinin iyi bir belirteçidir. Akut digoksin zehirlenmelerinde ilk birkaç saat içinde hasta asemptomatik olabilir. Bu hastalarda toksisitenin ilk bulguları gastrointestinal şikayetlerdir. Bunlar sıklıkla iştahsızlık, halsizlik, bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Hastada dijital alımına bağlı baş ağrısı, letarji, konfüzyon, koma görülebilir. Akut ciddi zehirlenme toksisitesinin erken dönemlerinden itibaren vagal tonusun artmasıyla bradikardiler, AV bloklu supraventriküler aritmiler, yaşamı tehdit eden ventriküler aritmiler görülebilir. Akut toksisitede genelde hiperkalemi gözlenir. Bu da hastanın kardiyak ileti bozukluğunu ağırlaştırıcı bir faktördür (Satar, 2009; Vyas et al., 2016).

Kronik zehirlenmede serum potasyum seviyesi

düşük ya da normaldir, fakat hastanın renal fonksiyonunun bozuk olduğu durumlarda hiperkalemi görülebilir. Bu zehirlenme genelde digoksin ve diüretik alan KY olan hastalarda sıklıkla görülür. Kronik dijital zehirlenmenin semptom ve bulguları gastroenterit benzeri yakınmalarla başlar. Bunlar bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Santral sinir sistemini etkileyerek konfüzyon, deliryum ve komaya da neden olur. Kronik toksisiteelerde yaygın olarak her türlü ventriküler ve supraventriküler aritmiler gözlenebilir (Dec, 2003; Satar, 2009; Roberts et al., 2016; Vyas et al., 2016).

Kronik zehirlenmede toksisite bulgularının ortaya çıkmasını etkileyen faktörler vardır. Bunlar arasında; metabolik ve elektrolit anormallikler, hipokalemi, hipomagnezemi, hiperkalsemi, miyokardiyal iskemi, yaşlılık, renal işlev bozukluğu, karaciğer hastalığı, hipotiroidi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ilaç etkileşimleri sayılmaktadır (Dec, 2003; Satar, 2009; Roberts et al., 2016; Vyas et al., 2016).

Kalp Glikozitlerinin Zehirlenme Tedavisi

Tedaviye başlama endikasyonu sadece kan düzeyi ile değil, klinik bulgular da değerlendirilerek konulmalıdır. Çünkü digoksinin toksik etkilerinden özellikle hücre içine girmiş olan kısım sorumludur ve kan digoksin düzeyi ise hücre içine giren bu düzeyi yansıtmamaktadır. Digoksin intoksikasyonda digoksin zehirlenmesine bağlı bir aritminin gelişebileceği göz ardı edilmemelidir (Kozan et al., 2011). Digoksin zehirlenmesi olan hastada yaşamı tehdit eden komplikasyonlar dikkatle takip edilmesi gerekmektedir. Asemptomatik hastaların tedavisinde hastaların ilaç emiliminin önlenmesi sağlanmalı ve toksisite gelişimi riskine karşı yakından izlenilmelidir. Dijital intoksikasyonu olan her hastanın damar yolu açılmalı ve sürekli kardiyak monitörizasyonu sağlanmalıdır. Akut alımdan birkaç saat sonra toksisite ortaya çıkmazsa gözlem süresi 12 saat daha uzatılmalıdır. Semptomatik hastaların havayolu açılmalı, yeterli ventilasyon sağlanmalı, hızlıca hipoksi, hipoglisemi, hipovolemi ve elektrolit imbalansı yönünden değerlendirilmelidir (Satar, 2009). Mümkünse serum potasyum düzeyi ölçülür. Potasyum düzeyine göre doz belirlenir, ağızdan veya acil durumlarda *i.v.* potasyum klorür verilir. Potasyum verirken hiperkalemi oluşmaması için EKG izlenerek ve kan düzeyi sık sık kontrol edilerek potasyum uygulaması yapılır. Özellikle AV iletim bozukluğu varsa çok dikkatli olunmalıdır, çünkü hiperkalemi var olan iletim bozukluğunu ve kalbin diğer parametrelerini daha da bozabilir. İntravenöz potasyum klorür infüzyonu genellikle 20 mmol/saat hızında yapılır. Duruma göre toplam 40-100 mmol potasyum verilmesi gerekebilir. Digoksin zehirlenmelerinde hiperkaleminin tedavisi ise intravenöz glukoz-insülin, sodyum bikarbonat, potasyum bağlayan reçinelerin

enteral verilmesi şeklinde olur. Hiperkaleminin tedavisinde kalsiyum klorür, kardiyak toksisiteyi arttırmaması nedeniyle verilmez (Kayaalp, 2002; Satar, 2009).

Aritmilerin tedavisinde geleneksel tedavi ve antidot tedavisi kullanılır. Bradiaritmilerin tedavisinde atropin ve kalp pili kullanılabilir. Digoksine bağlı ventriküler aritmilerin tedavisinde antiaritmik olarak fenitoin ve lidokain düşünülebilir. Fenitoin ve lidokain ventriküler otomatiziteyi baskılar ve fibrilasyon eşliğini arttırır. Fenitoin AV nodda ventriküler iletiyi hızlandırır. Sınıf 1A antiaritmikler kinidin ve prokainamid, AV nod iletimini baskıladığından kontrendikedir. Ventriküler fibrilasyona neden olabilecek ciddi ventriküler aritmilerin tedavisinde son seçenek olarak elektriksel kardiyoversiyon düşük dozda (10-25 joule) uygulanır (Satar, 2009).

Şiddetli toksisitede geleneksel tedavi genelde başarısızdır. Geleneksel tedaviye yanıt vermeyen ve yaşamsal tehlike yaratan aritmilerin tedavisinde digoksin-spesifik Fab fragmanları kullanılır. Digoksin-spesifik fab, koyunların IgG fragmanlarından elde edilir. Fab fragmanları tüm dokulara yayılır ve dokulardaki dijitaleri bağlar. Fab fragmanları verildikten sonra yaşamı tehdit eden aritmiler ve hiperkalemi önemli derecede düzelebilmektedir. Geleneksel tedaviye göre çok daha etkindir. Dijitale özgün fab fragmanları; ventriküler ritim bozuklukları, standart tedaviye cevap vermeyen hemodinamiyi bozan bradiaritmiler, dijitalin toksik seviyeleri ile beraber hiperkalemi varlığında endikedir. Ancak dijital kan düzeyinin yüksek bulunması bu antidotun verilmesi için bir endikasyon değildir. Şiddetli toksisite bulguları olan hastalarda ortalama 200-480 mg (5-12 vial) (1 vial = 40 mg) fab fragmanı uygulaması gerekmektedir. Verilme süresi 30 dakikanın üzerinde olmalıdır, fakat hastada kardiyak arrest oluşmuşsa doğrudan damar içine de uygulanabilir (Satar, 2009).

Hasta stabilize edilirken daha fazla ilaç emilimini önlemek için vücut ağırlığı başına 1 gram dozda aktif kömür verilmesi çok etkindir. Dijital zehirlenmesinde gastrik lavaj yapılan hastalara lavaj öncesi atropin yapılması önerilir. Dijital zehirlenmesinde ipeka şurubunun tedavide yeri olmamakla birlikte, zorlu diürez, hemodiyaliz ya da hemoperfüzyonun itrahi arttırıcı bir etkisi de bulunmamaktadır (Satar, 2009).

Dijital Glikozitlerle Görülen Etkileşmeler

Dijital glikozitlerinin terapötik etki aralığı dar olduğu için, ilaç-ilaç ve ilaç-besin etkileşmeleri açısından son derece ciddi ve önemli istenmeyen etkiler meydana gelir. Bu etkileşmelerden önemli olanları Tablo 7'de verilmiştir (Zipes et al., 2008).

Hipokalemi, çizgili kas ve kalp dokusunda bulunan kalp glikozitlerinin bağlanma kapasitesini geri dönüşlü bir şekilde azaltır; takiben kan dijital seviyesi

artar ve bunun sonucu dijital zehirlenmesi kolaylaşır. Tiyazid türevleri, furosemid ve bumetanid gibi diüretik ilaçlar veya glukokortikoid ilaçları hipokalemi yaparak hastanın zehirlenmesine neden olur. Bu ilaçları alan hastalara, beraberinde ağızdan potasyum klorür verilmesi tavsiye edilir. Ayrıca triamterin, spironolaktone veya amilorid gibi vücutta potasyum tutulumuna neden olan diüretiklerle birlikte alınması hipokalemiyi daha iyi bir şekilde önleyebilir. Ayrıca dijital tedavisi gören bir hastada, nefrotoksik bir ilaç olan amfo-

terisin B kullanımı, i.v. glukoz infüzyonu uygulaması, kusma ve ishal gibi durumlarda da hipokalemi gelişebilir (Kayaalp, 2002; Dec, 2003; Satar, 2009; Roberts et al., 2016; Vyas et al., 2016).

Bağırsak epitel hücrelerinde bir efluks (ilacı lümen atan) pompası olan p-glikoprotein digoksinin absorpsiyonunu engeller. Kinidin, siklosporin, makrolid antibiyotikler ve azol antifungal ilaçlar bu pompayı inhibe ederek digoksinin kan konsantrasyonunu artırır (Ochs, et al., 1981; Al-Khazaali and Arora, 2014).

Tablo 7. Digoksinle etkileşmeye giren ilaç örnekleri ve olası etki mekanizması

İlaç	Serum Digoksin Düzeyine Etkisi	Mekanizması
Amiodaron	Yükseltir	Renal klirensi azaltabilir (kesin değil)
Verapamil	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Nifedipin	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Diltiazem	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Kinidin	Yükseltir	Proteine bağlanma yerini değiştirir, renal klirensi azaltır
Propafenon	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Kaptopril	Yükseltebilir (kesin değil)	Renal klirensi azaltabilir (kesin değil)
Karvedilol	Yükseltir	Oral biyoyararlanımı azaltır
Spironolaktone	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Amilorit	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Triamteren	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Salbutamol	Düşürür	Bilinmiyor
Makrolit antibiyotikleri (eritromisin, klaritromisin)	Yükseltir	Bağırsak florasını değiştirir, renal klirensi azaltır
Tetrasiklin	Yükseltir	Bağırsak florasını değiştirir
İndemetasin	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Alprazolam	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
İtrakonazol	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Rifampin	Düşürür	İntestinal p-glikoproteinlerin indüksiyonu yapar
Sukralfat	Düşürür	İntestinal emilimi azaltır
Kolestiramin	Düşürür	İntestinal emilimi azaltır
Siklosporin	Yükseltir	Renal klirensi azaltır
Kantaron otu	Yükseltir	Renal klirensi azaltır

Adsorban etkili antiasitler, metoklorpramid, kolestiramin, sulfasalazin ve neomisin gibi ilaçlar ve fazla selülozlu bitkisel besinler digoksinin absorpsiyonunu azaltırlar (Stucky and Goldberger, 2015).

Aynı zamanda bu ilaçlar digoksinin hepatik metabolizmasında rol oynayan CYP3A4 enzimini de inhibe ederek bu etkinin ortaya çıkmasına neden olur. Verapamil, diltiazem, propafenon ve amiodaron da plazma digoksin düzeyinde yükselme yapar. Bağırsak mikroflorasında bulunan bakteriler digoksini absorbe etmeden önce kısmen hidroliz ederek etkisizleştirirler, fakat geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılması-

la mikroflora azalacağından, digoksinin absorpsiyonu artar ve toksisite ortaya çıkabilir (Kayaalp, 2002; Stucky and Goldberger, 2015).

Digoksinin meyan kökü ile kullanımı taşikardi ve hipotansiyona neden olacağından kullanılmalıdır. Meyan kökü CYP3A4 ve CYP2D6 enzimini inhibe etmektedir. Meyan kökünün tiyazid ve loop diüretiklerle kullanılması hipokalemi ve kalp durmasına neden olabilmektedir. Meyan kökü elektrolit değişikliklerine neden olabileceğinden kullanım sırasında EKG değişiklikleri görülebilmektedir (FDA, 1982; Gezmen-Karadağ et al., 2013; Stucky and Goldberger, 2015).

Digoksin benzeri endojen maddeler, digoksinin immünoassay yöntemlerle analizini etkileyebilir (Örneğin; spironolakton). Genellikle yanlış pozitif sonuçlara neden olurken, bazen de yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. LC/MS/MS yöntemleri daha duyarlı ve doğru ölçümler verebilmektedir.

Dijital Glikozitlerinin Risk Gruplarında Güvenliliğinin Değerlendirilmesi

Kalp glikozitlerinin üreme ve gelişim sistemi üzerine toksisitesine dair bir çalışmaya rastlanmıştır. Digoksinin hamilelik ve doğum sırasında güvenliliğini ve etkisini belirleyen yeterli klinik çalışmalar bulunmamaktadır. Fötal dolaşıma geçebildiği fakat teratojen etkilerinin olmadığı bildirilmiştir. Hamilelikte "C" kategorisinde yer almaktadır. Terapötik dozlarında anne dolaşımından süte geçebildiği, fakat bebeklerde bu düzeyin bir yan etki oluşturmadığı tespit edilmiştir (Kayaalp, 2002; Wright et al., 2015; Ziff et al., 2015).

Digoksin, konjestif KY'yi olan pediatrik hastalarda miyokardiyal kasılmayı artırır fakat bu hastalarda digoksinin yararlılığını gösteren hiçbir klinik etkinlik çalışması yapılmamıştır. Digoksin ile kazanılan klinik deneyimin çoğunluğu yaşlı popülasyonda olmuştur. Bu deneyim sonucunda yaşlı ve genç hastalar arasında elde edilen yanıt ve yan etkiler konusunda farklılıklar tespit edilmemiştir. Ancak bu ilacın büyük ölçüde böbrekler tarafından atıldığı bilinmektedir ve bu nedenle böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda toksik etkiler daha fazla gözlenebilir. Yaşlı hastalarda azalmış böbrek fonksiyonu olma olasılığı daha sık olduğundan doz seçimi böbrek fonksiyonuna bakılarak yapılmalıdır. Bu yüzden ilaç kullanımı boyunca böbreklerin izlenilmesi yararlı olabilir (FDA, 1982; Wright et al., 2015; Ziff et al., 2015).

Digoksinin farmakokinetiğinde ırk ve cinsiyet farklılığı ile ilgili önemli klinik farklılıklar bildirilmemiştir. Böbrek fonksiyonun bir göstergesi olan kreatin klerensinin, digoksinin klerensi ile ilişkili olabildiği düşünülmektedir. Bilinen ya da şüphelenilen böbrek fonksiyon bozukluğu olan pediatrik hastalarda tedaviye düşük dozlarla başlanmalı ve digoksin düzeyi izlenmelidir. Akut hepatitli hastaların plazma digoksin düzeyinin genellikle sağlıklı bireylerin profil aralığında kaldığı belirtilmektedir. Hipertiroidizm durumunda düşük absorpsiyondan dolayı düşük digoksin düzeyi bildirilmiştir. Hipotiroidi hastalarında düşük digoksin dozunun uygunması gereklidir. Digoksin absorpsiyonu kronik ishal gibi malabsorpsiyon koşullarında azalabilmektedir (FDA, 1982; Wright et al., 2015; Ziff et al., 2015).

SONUÇ

Kalp yetmezliğinin görülme sıklığı dünyada giderek artmaktadır. Bunun en önemli nedeni artan nüfus ile birlikte hızlı bir şekilde yaşanan popülasyon, KY'nin gelişmesine neden olan hastalıkların varlığının

ve risk faktörlerinin artmasıdır. KY'nin en önde gelen nedeni koroner kalp hastalığı ile seyreden yüksek kan basıncıdır. KY'nin en önemli belirleyici faktörleri; sistolik ve diyastolik ayırımında kullanılan ejeksiyon fraksiyonu ile natriüretik peptitlerdir. KY'nin tedavisinin ana prensipleri genellikle altta yatan nedenin düzeltilmesi veya daha iyi duruma getirilmesi ve farmakolojik tedavidir. Sistolik KY'nin farmakolojik tedavisi ile yanıt alınabilirken, diyastolik KY'nin farmakolojik tedavisinde hastaneye yatışlarda bir azalma gözlenmemiştir.

KY'nin tedavisinde kalp glikozitleri (dijitaler), diüretikler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, vazodilatör ilaçlar, dijital-dışı inotropik ilaçlar, beta-adrenerjik reseptör blokörler yer alır. KY'nde kullanılan kalp glikozitlerinin terapötik aralığı oldukça dardır. Bu yüzden toksik etki gözlenme olasılığı yüksektir.

Kalp glikozitlerinin toksik etkilerinin ortaya çıkması her ne kadar kolay olsa da, KY tedavisinde digoksin kullanımının yararını gösteren birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalara göre KY tedavisinde digoksin verilmesi belirgin fayda sağlamaktadır. Yapılan tüm bu çalışmalar sonucunda NYHA sınıfı II, III ve IV olan hastalarda ACE inhibitörü, betablokör ve diüretik tedavisine ek olarak digoksin eklenmesi önerilmektedir.

Dijital zehirlenmelerinin ilk bulguları gastrointestinal şikayetlerdir. Bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, karın ağrısı, bradikardi digoksin intoksikasyon belirtileri arasında yer alır.

KY olan ve digoksin kullanan hastalar özellikle digoksinin toksik etkileri konusunda bilgilendirilmelidir. Özellikle yaş, vücut ağırlığı, böbrek işlevleri gibi hastaya bağlı faktörler doğru değerlendirilmeli ve tedavi edici doz aralığı izlenmeli ve bireysel doz rejimi sağlanmalıdır.

Digoksin intoksikasyonuna neden olabilecek ilaç ve besin etkileşimlerinden de hasta bilgilendirilmelidir. Potasyum düşüklüğünde daha çabuk toksik etki ortaya çıktığından potasyum içeriği yüksek yiyecek önerilirken, hiperkalsemi durumunda ise miyokardın dijital duyarlılığı artacağından kalsiyum desteği ya da kalsiyum içeriği yüksek gıdaları tüketmemesi konusunda öneride bulunmalıdır.

Konjestif KY hastalarında dijital kullanımında uygun hastalık yönetiminin sağlanması çok önemlidir. Hasta, gittiği doktor, diş hekimi, eczacı ve diğer sağlık personeline digoksin kullandığını bildirmelidir. Digoksin dışında herhangi bir ilaç alacağı zaman veya düzenli olarak aldığı bir ilacı bırakacağı zaman önce doktora ve eczacıya danışmalıdır. Hasta ilacını almayı unuttuysa, hatırladığı an almalı, ancak bir sonraki dozun alınma zamanı yaklaşmışsa o doz atlanarak yeni doz alınmalıdır. Aynı anda çift doz almaması konu-

sunda hasta uyarılmalıdır. Digoksin kullanan hastalar düzenli aralıklarla muayene edilmelidir ve kan elektrolit düzeyleri kontrol edilmelidir.

KAYNAKLAR

- Adams, K.F., Gheorghade, M., Uretsky, B.F., Petter-son, J.H., Schwartz, T.A., Young, J.B. (2002), Clinical benefits of low digoxin concentrations in heart failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 39 (6), 946-53.
- Akçiçek, F., Akyürek, Ö., Büyüköztürk, K., Canberk, A., Çağlar, N., Eryılmaz, Y., Koylan, N., Kozan, Ö., Nalbantgil, I., Oto, Ö., Tokgözoğlu, L. (2003), Kalp Yetersizliği [Heart Failure], Üniform Matbaacılık, İstanbul (Türkiye).
- Al-Khazaali, A., Arora, R. (2014), P-glycoprotein: a focus on characterizing variability in cardiovascular pharmacotherapeutics. *American Journal of Therapeutics*, 21 (1), 2-9.
- Ark, M. (2009), Sodyum Pompası, Endojen Kardiyak Glikozitler ve Bazı Hastalıkların Patofizyolojisindeki Rollerini, *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimler Dergisi*, 2 (3), 1-6.
- Askoçylakis, V., Thieke, C., Pleger, S.T., Most, P., Tanner, J., Lindel, K., Katus, H.A., Debus, J., Bischof, M. (2010), Long-term survival of cancer patients compared to heart failure and stroke: A systematic review, *BMC Cancer*, 10, 105.
- Bui, A.L., Horwich, T.B., Fonarow, G.C. (2011), Epidemiology and risk profile of heart failure, *Nature reviews. Cardiology*, 8 (1), 3-41.
- Cook, C., Cole, G., Asaria, P., Jabbour, R., Francis, D.P. (2014), The annual global economic burden of heart failure, *International Journal of Cardiology*, 171 (3), 368-76.
- Dec, G.W. (2003), Digoxin remains useful in the management of chronic heart failure, *The Medical Clinics of North America*, 87 (2), 317-37.
- Değertekin, M., Erol, Ç., Ergene, O., Tokgözoğlu, L., Aksoy, M., Erol, M.K., Eren, M., Sahin, M., Eroğlu, E., Mutlu, B., Kozan, O. (2012), Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study. *Archives of the Turkish Society of Cardiology*, 40 (4), 298-308.
- Dickstein, K., Cohen-Solal, A., Filippatos, G., McMurray, J.J., Ponikowski, P., Poole-Wilson, P.A., Strömberg, A., van Veldhuisen, D.J., Atar, D., Hoes, A.W., Keren, A., Mebazaa, A., Nieminen, M., Priori, S.G., Swedberg, K. (2008), ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), *European Heart Journal*, 10 (10), 933-89.
- Ensar, R. (2010), Kanıta Dayalı Kalp Yetersizliği Kitabı [The Book of Based-Evidence Heart Failure], Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul (Türkiye).
- ESC (European Society of Cardiology) (2012). Akut ve kronik kalp yetersizliği tanısı ve tedavisine yönelik 2012 ESC kılavuzu, Türk Kardiyol Derneği Arşivi, Suppl.3, 77-137. https://www.journalagent.com/tkd/pdfs/TKDA_40_70_77_137.pdf (Erişim tarihi: 28 Kasım 2017).
- FDA. (1982), *Digoxin oral solution*, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/021648s009lbl.pdf (Erişim tarihi: 30 Mart 2016)
- Forrester, J., Diamond, G., Swan, H. (1977), Correlative classification of clinical and hemodynamic function after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, 39 (2), 137-54.
- Fox, K.F., Cowie, M.R., Wood, D.A., Coats, A.J., Gibbs, J.S., Underwood, S.R., Turner, R.M., Poole-Wilson, P.A., Davies, S.W., Sutton, G.C. (2001), Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *European Journal of Heart Failure*, 22 (3), 228-36.
- Francke, D.E. (2006), Bioavailability of digoxin, *The Annals of Pharmacotherapy*, 40(6), 1185.
- Fuster, V., Walsh, R.A., Harrington, R.A. (2008), *Hurst's The Heart*, 13rd ed. New York, (USA): McGraw-Hill Education, New York.
- Gezmen-Karadağ, M., Türközü, D., Topağaç Kapucu, D. (2013), Bitkiler ve İlaç Etkileşimleri. *Göztepe Tıp Dergisi*, 28 (4), 164-70.
- Hamlyn, J.M., Blaustein, M.P., Bova, S., DuCharme, D.W., Harris, D.W., Mandel, F., Mathews, W.R., Ludens, J.H. (1991), Identification and characterization of a ouabain-like compound from human plasma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 88 (21), 6259-63.
- Heidenreich, P.A., Albert, N.M., Allen, L.A., Bluemke, D.A., Butler, J., Fonarow, G.C., Ikonidis, J.S., Khavjou, O., Konstam, M.A., Maddox, T.M., Nichol, G., Pham, M., Piña, I.L., Trogdon, J.G. (2013), Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association, *Circulation Heart Failure*, 6 (3), 606-19.
- Kannel, W.B., Ho, K., Thom, T. (1994), Changing epidemiological features of cardiac failure. *British Heart Journal*, 72 (2 Suppl), 3-9.
- Kayaalp, O. (2002), *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* (10.bs.). Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık.
- Kepez, A., Kabakcı, G. (2004), Kalp yetersizliği tedavisi. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 35 (2), 69-81.

- Khatibzadeh, S., Farzadfar, F., Oliver, J., Ezzati, M., Moran, A. (2013), Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis, *International Journal of Cardiology*, 168 (2), 1186-94.
- Killip, T., Kimball, J.T. (1967), Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients, *The American Journal of Cardiology*, 20 (4), 457-64.
- Kozan, Ö., Zoghi, M., Ercan, E. ve Tengiz, İ. (2011). *Temel Kardiyoloji*. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, Türkiye.
- Maggioni, A.P., Dahlström, U., Flippatos, G., Chioncel, O., Crespo Leiro, M., Drozd, J., Fruhwald, F., Gullestad, L., Logeart, D., Fabbri, G., Urso, R., Metra, M., Parissis, J., Persson, H., Ponikowski, P., Rauchhaus, M., Voors, A.A., Nielsen, O.W., Zannad, F., Tavazzi, L. (2013), EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *European Journal of Heart Failure*, 15 (7), 808-17
- McMurray, J.J.V., Adamopoulos, S., Anker, S.D., Auricchio, A., Böhm, M., Dickstein, K., Falk, V., Filippatos, G., Fonseca, C., Gomez-Sanchez, M.A., Jaarsma, T., Køber, L., Lip, G.Y., Maggioni A.P., Parkhomenko, A., Pieske, B.M., Popescu, B.A., Rønnevik, P.K., Rutten, F.H., Schwitter, J., Seferovic, P., Stepinska, J., Trindade, P.T., Voors, A.A., Zannad, F., Zeiher, A. (2012), 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, *European Heart Journal*, 33 (14), 1787-847.
- Mebazaa, A., Yilmaz, M.B., Levy, P., Ponikowski, P., Peacock, W.F., Laribi, S., Ristic, A.D., Lambrinou, E., Masip, J., Riley, J.P., McDonagh, T., Mueller, C., deFilippi, C., Harjola, V.P., Thiele, H., Piepoli, M.F., Metra, M., Maggioni, A., McMurray, J., Dickstein, K., Damman, K., Seferovic, P.M., Ruschitzka, F., Leite-Moreira, A.F., Bellou, A., Anker, S.D., Filippatos, G. (2015), Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine, *European Journal of Heart Failure*, 17 (6), 544-58.
- Michalak, M., Michalak, K., Wicha, J. (2017), The synthesis of cardenolide and bufadienolide aglycones, and related steroids bearing a heterocyclic subunit, *Natural Product Reports*, 34 (4), 361-410.
- NYHA, The Criteria Committee of the New York Heart Association. (1994), *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels*. 9th ed. Little, Brown & Co; Boston, USA, p.253-6.
- Ochs, H.R., Grube, E., Greenblatt, D.J., Arendt, R., Bodem, G. (1981), Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous digoxin and digitoxin, *Klinische Wochenschrift*, 59 (16) 889-97.
- Oktay, A. (2011), Sistolik Kalp Yetersizliği Tedavisi, *Klinik Gelişim*, 24, 11-9.
- Riaz, K., Forker, A.D. (1998), Digoxin use in congestive heart failure. Current status, *Drugs*, 55 (6), 747-58.
- Roberts, D.M., Gallapathy, G., Dunuwille, A., Chan, B.S. (2016), Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning, *British journal of Clinical Pharmacology*, 81 (3), 488-95.
- Satar, S. (2009), *Acilde Klinik Toksikoloji*. Akademisyen Kitabevi. Ankara, Türkiye.
- Sloan, R.W. (1983), Digitalis glycosides, *American Family Physician*, 28 (5), 206-16.
- Stewart, S., MacIntyre, K., Hole, D.J., Capewell, S., McMurray, J.J. (2001), More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure, *European Journal of Heart Failure*, 3 (3), 315-22.
- Stucky, M.A., Goldberger, Z.D. (2015), Digoxin: its role in contemporary medicine, *Postgraduate medical Journal*, 91 (1079), 514-8.
- Tauke, J., Goldstein, S., Gheorghiadu, M. (1994), Digoxin for chronic heart failure: a review of the randomized controlled trials with special attention to the PROVED (Prospective Randomized Study of Ventricular Failure and the Efficacy of Digoxin) and RADIANCE (Randomized Assessment of Digoxin on Inhibitors of the angiotensin Converting Enzyme) trials, *Progress in Cardiovascular Diseases*, 37 (1), 49-58.
- Tokgözoğlu, L., Yılmaz, M.B., Abacı, A., Altay, H., Atalar, E., Aydoğdu, S., Bozkurt, E., Çavuşoğlu, Y., Eren, M., Sarı, İ., Selçuk, T., Temizhan, A., Ural, D., Zoghi, M. (2017), Türkiye'de Kalp Yetersizliği Yol Haritası: Kalp yetersizliği ve buna bağlı ölümlerin önlenmesi amacıyla geliştirilebilecek politikalara ilişkin öneriler. *Türk Kardiyoloji Derneği* <https://www.tkd.org.tr/TKDDData/Uploads/files/Turkiyede-kalp-yetersizligi-yol-haritasi.pdf> (Erişim: 24.04.2017).
- Vyas, A., Bachani, N., Thakur, H., Lokhandwala, Y. (2016), Digitalis toxicity: ECG vignette, *Indian Heart Journal*, 68 (Suppl 2), 223-5.
- Weinhouse, E., Kaplanski, J., Posner J. (1983), Comparison of digoxin-induced cardiac toxicity in resistant and sensitive species, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 35 (9), 580-3.

- Wright, J.M., Page, R.L., Field, M.E. (2015), Antiarrhythmic drugs in pregnancy, *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 13 (12), 1433-44.
- Yancy, C.W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D.E., Drazner, M.H., Fonarow, G.C., Geraci, S.A., Horwich, T., Januzzi, J.L., Johnson, M.R., Kasper, E.K., Levy, W.C., Masoudi, F.A., McBride, P.E., McMurray, J.J., Mitchell, J.E., Peterson, P.N., Riegel, B., Sam, F., Stevenson, L.W., Tang, W.H., Tsai, E.J., Wilkoff, B.L. (2013), 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation*, 128 (16), 240-327.
- Yang, Y. (2014), Digoxin. In: *Hand Book of Metabolic Pathways of Xenobiotics* (Philip, L., Aizawa, H., Gan, L., Prakash, C., Zhong, D. (Eds.)) 1. Edition, John Wiley & Sons, New Jersey, USA. p1223-27.
- Ziff, O.J., Lane, D.A., Samra, M., Griffith, M., Kirchhof, P., Lip, G.Y., Steeds, R.P., Townend, J., Kotecha, D. (2015), Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *British Medical Journal*, 351, h4451.
- Zipes, D.P., Libby, P., Bonow, R.O. ve Braunwald, E. (2008), *Braunwald Kalp Hastalıkları* (Aslanger E., Şirinoğlu, I. Çeviri Editörü.). Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Ankara.
- Zoghi, M. (2011), Kalp Yetersizliğinin Tanısı, Evreleri ve Sınıflandırması. [Diagnosis, Stages and Classification of Heart Failure], *Klinik Gelişim*, 24, 1-5.

