

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE SAĞLIK  
ÇALIŞANLARINA VERİLEN EĞİTİM SONRASI  
DİGOKSİN TERAPÖTİK İLAÇ DÜZEYİ  
İZLEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ŞEYMA ÖNCÜ

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2020

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ FARMAKOLOJİ  
ANABİLİM DALI

**BİR ÜNİVERSİTE HASTANESİNDE SAĞLIK  
ÇALIŞANLARINA VERİLEN EĞİTİM SONRASI  
DİGOKSİN TERAPÖTİK İLAÇ DÜZEYİ  
İZLEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ŞEYMA ÖNCÜ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. AYŞE GELAL

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 2018.KB.SAG.058  
sayı ile desteklenmiştir.

## **İÇİNDEKİLER**

### **Sayfa no**

|       |                                                                                  |       |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I.    | TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ                                                            | i     |
| II.   | KISALTMALAR                                                                      | iii   |
| III.  | TEŞEKKÜR                                                                         | iv    |
| IV.   | ÖZET                                                                             | 1-2   |
| V.    | SUMMARY                                                                          | 3-4   |
| VI.   | GİRİŞ VE AMAÇ                                                                    | 5-7   |
| VII.  | GENEL BİLGİLER                                                                   | 8-32  |
|       | VII. A. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Tanımı ve Tarihsel Gelişimi                 | 8     |
|       | VII. B. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Yapılması Gerekli Olduğu Durumlar           | 9     |
|       | VII. C. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Yapılan İlaçlar                             | 11    |
|       | VII. D. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Süreci                                      | 13    |
|       | VII. E. Terapötik İlaç Düzeyi İzleminin Yararları                                | 20    |
|       | VII. F. Digoksin ile İlgili Genel Bilgiler                                       | 22    |
|       | VII. G. Digoksin Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi                                    | 29    |
|       | VII. H. Digoksin Terapötik İlaç Düzeyi İzleminde Karşılaşılan Sorunlar           | 30    |
| VIII. | GEREÇ VE YÖNTEM                                                                  | 33-39 |
|       | VIII. A. Araştırma Tasarımı                                                      | 33    |
|       | VIII. B. Araştırma Popülasyonu                                                   | 33    |
|       | VIII. C. Eğitim                                                                  | 33    |
|       | VIII. D. Eğitim Materyali                                                        | 34    |
|       | VIII. E. Digoksin Kullanan Hastalara Ait Tıbbi Verilerin Kaydedilmesi            | 34    |
|       | VIII. F. Araştırmanın Değişkenleri                                               | 35    |
|       | VIII. G. Veri Toplama Yöntemi                                                    | 35    |
|       | VIII. H. Digoksin Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Uygunluk Kriterleri               | 36    |
|       | VIII. I. Laboratuvar Analizi                                                     | 36    |
|       | VIII. J. Serum Digoksin Konsantrasyonuna Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi | 36    |
|       | VIII. K. Digoksin Toksisitesinin Değerlendirilmesi                               | 39    |
|       | VIII. L. İstatistiksel Analiz                                                    | 39    |
|       | VIII. M. Etik İlkeler                                                            | 39    |

|       |                                                                                                                                                             |       |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| IX.   | BULGULAR                                                                                                                                                    | 40-52 |
|       | IX. A. Digoksin ile Tedavi Edilen ve Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Yapılan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri, Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları | 40    |
|       | IX. B. Digoksin Terapötik İlaç Düzey İzlemi Uygunluğunun Değerlendirilmesi                                                                                  | 43    |
|       | IX. C. Serum Digoksin Konsantrasyonuna Etki Eden Faktörler                                                                                                  | 50    |
|       | IX. D. Digoksin Toksisitesi                                                                                                                                 | 52    |
| X.    | TARTIŞMA                                                                                                                                                    | 53-57 |
| XI.   | KISITLILIKLAR                                                                                                                                               | 58    |
| XII.  | SONUÇ VE ÖNERİLER                                                                                                                                           | 59    |
| XIII. | KAYNAKLAR                                                                                                                                                   | 60-70 |
| XIV.  | EK 1. Eğitim Materyali                                                                                                                                      | 71    |
|       | EK 2. Veri Kayıt Formu                                                                                                                                      | 73    |
|       | EK 3. Çalışmanın ‘ <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> ’ de (30/09/2019 tarihli) Yayınlanan Makalesi                                               | 78    |

## **I. TABLO VE ŞEKİL DİZİNİ**

### **I. A. Tablo Dizini**

Tablo 1. Terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılan ilaçlar

Tablo 2. Terapötik ilaç düzeyi izlemi sık yapılan ilaçların kan örneği alım zamanları ve terapötik aralıkları

Tablo 3. Kanda ilaç düzeyi ölçüm yöntemleri

Tablo 4. Digoksinin etkileri

Tablo 5. Digoksinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişikliğe neden olan durumlar

Tablo 6. Digoksin ile potansiyel ilaç-ilac etkileşimine neden olabilecek ilaçlar

Tablo 7. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminde yapılan hatalar ile ilgili araştırmalar

Tablo 8. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi uygunluk kriterleri

Tablo 9. Digoksin ile orta ve ciddi düzeyde etkileşime neden olabilecek ilaçlar

Tablo 10. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri

Tablo 11. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılan hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Tablo 12. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi endikasyonlarının değerlendirilmesi

Tablo 13. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre değerlendirilmesi

Tablo 14. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre değerlendirilmesi

Tablo 15. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi uygunluğunu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi

Tablo 16. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin serum digoksin konsantrasyonuna göre değerlendirilmesi

Tablo 17. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin aylara göre değerlendirilmesi

Tablo 18. Serum digoksin konsantrasyonu ölçüldükten sonra sonuca göre yapılan digoksin tedavisi değişikliğinin değerlendirilmesi

Tablo 19. Serum digoksin konsantrasyon ölçüm sonucunun hastaya ait demografik, klinik özellikler ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi

## **I. B. Şekil Dizini**

Şekil 1. Terapötik aralık

Şekil 2. Yinelenen dozlarda ilaç verilmesi durumunda konsantrasyon-zaman eğrisi

Şekil 3. Terapötik ilaç düzeyi izlemi süreci

Şekil 4. Araştırma planı

Şekil 5. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin uygunluk kriterlerine göre değerlendirilmesi



## **II. KISALTMALAR**

TİDİ: Terapötik ilaç düzeyi izlemi  
SDK: Serum digoksin konsantrasyonu  
DEÜAUH: Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi  
ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü  
MTK: Minimum toksik konsantrasyon  
MEK: Minimum etkili ilaç konsantrasyonu  
GC: Gas chromatography  
HPLC: High performance liquid chromatography  
LC/MS: Liquid chromatography-Mass spectrometry  
CYP450: Sitokrom P450  
P-gp: P-glikoprotein  
LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu  
EKG: Elektrokardiyogram  
DIG: The Digitalis Investigation Group  
ICD-10: International Classification of Diseases  
VKİ: Vücut kitle indeksi  
BUN: Kan üre azotu  
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı  
HbA1c: Hemoglobin A1c  
BNP: Beyin natriüretik peptidi  
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein  
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein  
ALT: Alanin aminotransferaz  
AST: Aspartat aminotransferaz  
TSH: Tiroid stimüle edici hormon  
ft3: Serbest T3  
ft4: Serbest T4  
MCV: Ortalama eritrosit hacmi  
PLT: Platelet

### **III. TEŞEKKÜR**

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda yardım eden, bilgisi, düzeni, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ayşe GELAL'a, uzmanlık eğitimime katkıları olan başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şule KALKAN olmak üzere değerli hocalarım Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK, Prof. Dr. Mukaddes GÜMÜŞTEKİN, Prof. Dr. Nergiz DURMUŞ, Doç. Dr. Nil Hocaoglu AKSAY, Doç. Dr. Aylin ARICI ve değerli hocam Prof. Dr. Sedef GİDENER'e içtenlikle teşekkür ederim.

Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na, değerli hocalarım Prof. Dr. Özgür ASLAN ve Prof. Dr. Reyhan UÇKU'ya çalışmama olan yardım ve katkıları için çok teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince daima yakın destek ve dostluklarını gördüğüm tüm doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca tüm eğitim sürem boyunca beni yalnız bırakmayarak her konuda destek olan başta eşim Sertaç ÖNCÜ olmak üzere tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Şeyma ÖNCÜ**  
**İzmir-2020**

#### **IV. ÖZET**

### **Bir Üniversite Hastanesinde Sağlık Çalışanlarına Verilen Eğitim Sonrası Digoksin Terapötik İlaç Düzeyi İzleminin Değerlendirilmesi**

Şeyma Öncü, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### **Amaç**

Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ), ölçülen serum ilaç konsantrasyonunun ilaca ve hastaya ait özellikler ile yorumlanmasıdır. Rutin bir uygulama olarak değil, belirli endikasyonlarda ve uygun zamanlarda yapıldığında faydalı olabilmektedir. Serum digoksin konsantrasyon (SDK) ölçüm uygunluğunu retrospektif olarak değerlendirdiğimiz önceki çalışmamızda ölçümlerin %98'inin kan örneği alım zamanı açısından uygun olmadığını bulmuştuk. Bu çalışmada sağlık çalışanlarına digoksin TİDİ konusunda eğitim verildikten sonra TİDİ uygunluğunun ve uygun olmayan istemlerde rol oynayan faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

#### **Yöntem**

Yarı deneysel bir çalışmadır. Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı asistan ve hemşirelerine Aralık 2017'de ilk eğitim verildikten sonra Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında Kardiyoloji Kliniği'nde yatan, digoksin tedavisi alan hastaların tıbbi verileri prospektif olarak kaydedildi. Çalışma süresince verilen eğitimler devam etti. Hastaların TİDİ uygunluğu doğru endikasyon ve doğru zamanda kan alma kriterlerine göre değerlendirildi; SDK ölçüm sonucuna göre yapılan tedavi değişiklikleri yorumlandı. Ayrıca SDK'nu etkileyen faktörler ve digoksin toksisitesi de incelendi. Sonuçlar tanımlayıcı istatistik, student t test, Kruskal Wallis, Mann Whitney U, ki-kare ve lojistik regresyon analizi ile sunuldu.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **Bulgular**

SDK ölçümü yapılan 121 hastada (yaş:  $71.0 \pm 12.6$ , %56.2'si kadın) toplam 232 digoksin TİDİ yapılmıştı. Bu istemlerin %55.6'sı uygundu: istemlerin %88.4'ü uygun endikasyonda yapılmış, bunların da %62.9'unda kan örnekleri uygun zamanda alınmıştı. Digoksin TİDİ yapılmayan 49 hastanın %28.6'sında ise endikasyon olmasına rağmen istem yapılmamıştı. Hasta yaşının artması, kadın cinsiyet, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma, yüksek serum BNP düzeyi,

Koroner Yoğun Bakım Servisi'nde yatıyor olmak ve daha fazla kullanılan ilaç sayısı ile uygun olmayan digoksin TİDİ arasında anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Zamana göre değerlendirildiğinde, uygun olmayan TİDİ oranlarının çalışmanın ilk üç ayında en düşük düzeyde olduğu, sonraki üçer aylık dilimlerde ise giderek arttığı (%25.0, %42.5, %47.3 ve %52.2) görüldü ( $p=0.006$ ). SDK (ortalama  $1.10 \pm 0.69$  ng/mL) hastaların %14.0'ünde subterapötik, %77.7'sinde terapötik, %8.3'ünde toksik düzeyde bulundu. Bu hastaların %39.7'sinin digoksin tedavisinde değişiklik yapıldı. Yüksek SDK ile yetmiş yaş üzerinde olma, kadın cinsiyet, böbrek fonksiyon testlerinde bozulma ve serum sodyum düzey düşüklüğü arasında anlamlı ilişki bulundu. Hastaların %31.4'ünde ise bir veya birden fazla SDK'nda artışa neden olabilecek ilaç kullanımı vardı.

### **Sonuç**

Önceki çalışma sonuçları ile karşılaştırıldığında uygun olmayan ölçümlerin yaklaşık olarak yarı yarıya azalması, eğitimin hekim davranışlarında olumlu etki oluşturduğunu desteklemektedir. Ancak hastaya ait risk faktörlerindeki artışın uygun olmayan ölçümlerin yapılmasında hala rolü olduğu, uygun TİDİ yapılması için verilen eğitimin etkisinin zamanla azaldığı görüldü.

### **Anahtar Kelimeler**

digoksin, terapötik ilaç düzeyi izlemi, eğitim, kalp yetersizliği, atriyal fibrilasyon, serum digoksin konsantrasyonu

## **V. SUMMARY**

### **The Evaluation of Digoxin Therapeutic Drug Monitoring After Training of Healthcare Workers in a University Hospital**

Şeyma Öncü, Dokuz Eylül University School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Izmir, Turkey

#### **Objective**

Therapeutic drug monitoring (TDM) is the interpretation of the measured serum drug concentration with drug and patient characteristics. It can be useful when it is done in appropriate indications and at appropriate times, not as a routine application. Our previous retrospective study evaluating the appropriateness of serum digoxin concentration (SDC) measurements revealed errors in the timing of blood specimen collection in 98% of the tests. The aim of this study is to evaluate the appropriateness of the TDM and the factors involved in inappropriate test-ordering, after training health personnel in digoxin therapeutic drug monitoring.

#### **Methods**

This is a training-based quasi-experimental study. The residents and nurses of the Cardiology Clinic were trained first in December 2017, and refresher training courses were carried out every month throughout the study. The medical data of the inpatients receiving digoxin therapy were recorded prospectively, between January and December 2018. The appropriateness of the physicians' orders for TDM was evaluated in terms of the right indication, blood collection at the right time and interpretation of the results. Furthermore, factors affecting SDC and toxicity of digoxin were examined. The results are presented by descriptive statistics, student's t-test, Kruskal Wallis, Mann Whitney U, chi-square and logistic regression.  $P < 0.05$  accepted as statistically significant.

#### **Results**

A total of 232 TDM were ordered for 121 patients (age:  $71.0 \pm 12.6$  years, 56.2% women). Of these orders, 55.6% were considered appropriate: 88.4% for indication and 62.9% for blood collection timing. An SDC test was not ordered in 49 patients, where 14 (28.6%) were determined to have an indication. There was a significant correlation between inappropriate

order for TDM and the more advanced age, female gender, impairment of renal function tests, high levels of serum BNP, being in the Coronary Intensive Care Unit and the number of medications used ( $p < 0.05$ ). Proportion of inappropriate was at the lowest in the first three month period of the study and it was gradually increased in the following three month periods (%25.0, %42.5, %47.3 ve %52.2 respectively,  $p = 0.006$ ). SDC (mean  $1.10 \pm 0.69$  ng/mL) was found subtherapeutic in 14%, therapeutic in 77.7%, toxic in 8.3% of the patients. Change in digoxin therapy was made in 39.7% of this patients. There was a significant correlation between being older than 70 years, female gender, impairment of renal function tests, low level of serum sodium and SDC. There were at least one medication use causing increase in SDC in 31.4% of the patients.

### **Conclusion**

Approximately a one-half decrease in inappropriate tests compared with our previous study results imply that education has a positive effect on physician behaviour. However, physicians' concerns due to increased risk factors for the patient still play a role in inappropriate test-ordering. The decrease in the effect of education over time is a sign that more permanent solutions are needed.

### **Keywords**

digoxin, therapeutic drug monitoring, education, heart failure, atrial fibrillation, serum digoxin concentration

## **VI. GİRİŞ VE AMAC**

Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ), biyolojik örnekten ölçülen ilaç konsantrasyonunun hastaya ve ilaca ait özellikler (yaş, cinsiyet, boy, kilo; ilacın dozu ve kullanım süresi, ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik bilgisi) ile birlikte yorumlanmasıdır (1). TİDİ'nin asıl amacı, tedavinin optimizasyonunu sağlamak, böylece ilaç tedavisinin etkililiğini arttırmak ve ilacın serum konsantrasyonuna bağlı görülebilecek yan etkileri veya toksik etkileri azaltmaktır (2, 3). TİDİ, 1970'lerin başından beri uygulanmaktadır (4). Multidisipliner yaklaşımı gerektiren kompleks bir süreçtir. İlacın terapötik aralığı dar ise, farmakokinetiği bireyler arası büyük farklılıklar gösteriyor ise, ilaç konsantrasyonu ile klinik etki arasında direkt bir ilişki var ise ve bu etki klinik veya laboratuvar yöntemleri ile gözlemlenemiyorsa (kan basıncı, kan şekeri, kolesterol düzeyleri vb.), ilacın hedef konsantrasyon düzeyi mevcut ise, aynı ilaç dozları hastalarda farklı sonuçlara neden oluyor ise TİDİ gereklidir (5). Ancak TİDİ yapılan ilaçların sayısı nispeten azdır. Digoksin, lityum, fenitoin, siklosporin, karbamazepin ve vankomisin bu ilaçlardan birkaçıdır.

Digoksin konjestif kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyonda kullanılan, pozitif inotrop ajanlardan biridir (6, 7). İlacın dar terapötik indeksi nedeniyle toksisite riski klinik açıdan büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle eskisi kadar sık reçete edilmese de hala geçerli bir tedavi seçeneği olarak kabul edilir (8). Kalp yetersizliğinde güncel kılavuzlarda tedaviye ilk basamak olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ADEİ) ve/veya beta-bloker ile başlanması, gerektiğinde tedaviye diüretikler veya minerolokortikoid reseptör antagonistleri de eklenerek kombine tedavi yapılması, ancak bu tedavilere rağmen dirençli semptomları bulunan hastalarda digoksin tedavisine geçilmesi önerilmektedir (9). Ancak, serum digoksin konsantrasyonları ileri hasta yaşından, ilaç etkileşimlerinden, böbrek yetmezliği gibi hastalıklardan etkilenebilmektedir (10, 11). Bu nedenle digoksin ile tedavi edilen hastalarda klinik etki görülmediğinde, toksisite şüphesi geliştiğinde veya ilacın farmakokinetik/farmakodinamiğini değiştirebilecek bir durum olduğunda TİDİ yapılması önerilmekte, digoksin dozunun hastanın özelliklerine göre bireyselleştirilmesi gerekmektedir (12, 13).

Uygun TİDİ süreci, doğru endikasyonda serum ilaç düzey istemi yapılması, doğru zamanda kan alınması, doğru ölçüm yapılması, sonuçların hastanın klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte yorumlanması ile gerçekleşir ve hekim, hemşire, biyokimya uzmanı ve klinik farmakolog bu sürecin içinde yer alır (3, 5, 11). Ancak bu koşullar altında gerçekleştirilen TİDİ, optimal tedavi için ilaç dozunun bireyselleştirilmesinde önem taşır ve ekonomik açıdan

yararlı olabilir. Digoksin TİDİ, uzun yıllardır yapılmasına rağmen, hala hatalı uygulamalar görülmektedir. Endikasyon olmadığı halde serum digoksin konsantrasyonunun (SDK) ölçülmesi (14, 15), uygun olmayan zamanda kan alınması (16, 17), sonuçların hastaya ait bilgiler ile birlikte yorumlanmaması (18) yapılan hatalar arasında gösterilmiştir. Bu hataların en önemli nedenleri, bilgi eksikliği, zaman yetersizliği, deneyimsiz sağlık personeli, kılavuzların yetersiz kullanımı ve rutin alışkanlıklar olduğu belirlenmiştir (19, 20). Uygunsuz istem yapılması yanlış pozitif sonuçlara ve yüksek maliyetlere neden olabilmektedir (21). Ancak eğitim ile müdahale çalışmalarında bu hata oranlarının azaldığı bildirilmiştir (22-24).

Türkiye’de TİDİ’ne 1980’li yıllarda başlanmıştır. Ülkemizde TİDİ’nin yaygınlaştırılması ve doğru uygulanması konusunda yapılmış çalışmalar mevcuttur (25-27). Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi’nde (DEÜAUH) TİDİ servisi bulunmamaktadır. Serum ilaç düzeyi, merkez laboratuvarında ölçülmekte, hekimler ihtiyaç duyduklarında Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı’na bağlı olarak kurulmuş olan İlaç ve Zehir Danışma Merkezi’nden bilgi almaktadır.

Serum digoksin düzeyi ölçümünde kan alma zamanlarının uygunluğunu değerlendirmek amacıyla Ocak 2011-Aralık 2015 yılları arasında DEÜAUH’nde yatan ve digoksin ile tedavi edilen hastaların verilerini incelediğimiz çalışmamızda digoksin ölçümlerinin %98’sinin kan alma zamanı açısından uygun olmadığını, uygun olmayan ölçümlerin en sık Kardiyoloji ve Koroner Yoğun Bakım Servisleri’nde yapıldığını saptamıştık. Bu konuda eğitime ve hastanemizde TİDİ servisine ihtiyaç olduğunu vurgulamıştık (28).

Bu bilgiler ışığında planlanan çalışmada, Kardiyoloji Anabilim Dalı asistan hekim ve hemşirelerine digoksin farmakokinetik/farmakodinamik bilgileri ve digoksin TİDİ için dikkat edilmesi gereken hususlar konusunda eğitim verildikten sonra Kardiyoloji Servisi ve Koroner Yoğun Bakım Servisi’nde yatan ve digoksin tedavisi alan hastalarda:

1. Digoksin TİDİ uygunluğunun
2. Uygun olmayan istemlerde rol oynayan faktörlerin

değerlendirilmesi amaçlandı.

Ayrıca hastaların SDK’nu, SDK’nu etkileyen hastaya ait faktörler ve SDK sonuçlarına göre tedavide yapılan değişiklikler de değerlendirildi.

Çalışmanın sonuçları,

1. TİDİ'nin uygun yapılması amacıyla verilen eğitimin sonuçlarının alınması:

Hastaların almış oldukları tedavi sonrası ilaç düzeylerinin doğru bir şekilde izlenmesi ile oluşabilecek toksik etkileri veya yetersiz tedavileri engelleyerek hasta güvenliğinin sağlanması

2. Sağlık bütçesine düşen yükün azaltılması

3. DEÜAUH'nde TİDİ'nin doğru uygulanabilmesi için yapılabilecekler konusunda dikkatlerin çekilmesi

açısından önem taşımaktadır.



## **VII. GENEL BİLGİLER**

### **VII. A. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Tanımı ve Tarihsel Gelişimi**

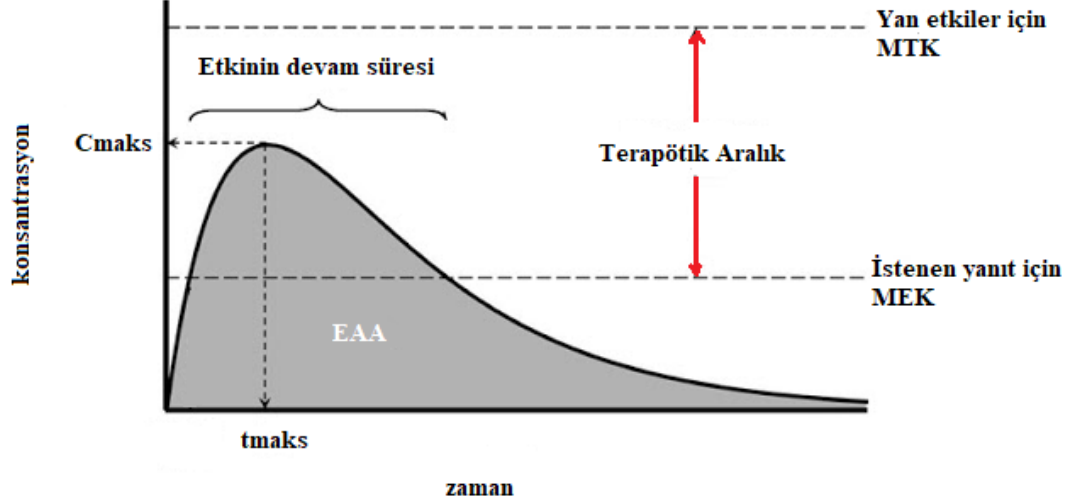
**Terapötik ilaç düzeyi izlemi (TİDİ):** Tedavi etkinliğini artırmak ve toksisiteyi önlemek amacıyla ilaç konsantrasyonlarının hedeflenen terapötik aralık içinde tutulması amacıyla çeşitli biyolojik sıvılarda ilaç konsantrasyonlarının ölçülmesi, bu ölçümlerin klinik parametreler ile yorumlanması ve sonuç olarak ilaç dozunun bireyselleştirilmesidir (1).

Bazı ilaçlar için hastalarla yapılan klinik çalışmalar ile etkili ve güvenli plazma konsantrasyonu hakkında bilgi sağlanmıştır. Bu etkili ve güvenli plazma konsantrasyonu aralığına terapötik aralık denir (Şekil 1). Klinik çalışmalarında ilacın farmakokinetik özellikleri araştırılır. Hastalara ait yaş, cinsiyet, ağırlık gibi bireysel faktörlerin yanısıra komorbidite, kullanılan ilaçlar ve bazen genetik özellikler de incelenir. Çalışma sonucunda hem tüm araştırma grubu hem de aynı özelliklere sahip katılımcılar gruplandırılarak ilk dozdan ve doz değişikliklerinden sonraki konsantrasyon-zaman grafikleri oluşturulur. Bu grafiklerden elde edilen bilgiler ile terapötik aralıklar tanımlanır. İlacın istenen etkisi bu aralık içerisinde görülmektedir. Aralığın altında etkililik azalırken üstünde de toksik etkiler ortaya çıkmaktadır. Sınırlar çok keskin değildir (5, 29).

Advers ilaç reaksiyonları ile ilgili çalışmalar yapan bilim insanları 1960'larda, fenitoin ve lityum gibi sık toksisite durumları görülen ilaçlar için terapötik aralıklar oluşturmaya başlamış, ilaç konsantrasyonları ile ilacın farmakolojik etkilerini ilişkilendirmeye başlamışlardır (30). Laboratuvar yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte 1970'lerde TİDİ kullanımı artmış; testlere ulaşımın kolay olması, basit ve hızlı bir şekilde sonuç alabilme özelliği nedeniyle 1980'lerde TİDİ birçok ilaçta sıkça uygulanmaya başlanmıştır (31). Ancak 1990'larda sağlık harcamalarında yapılan düzenlemeler ve klinik farmakolojinin gelişmesi ile birlikte her ilaç için TİDİ kullanımının uygun olmadığı, yalnızca belli durumlarda yararlı olduğu fark edilmiştir (5). İlk yıllarda biyokimya laboratuvarlarında ilaç konsantrasyonlarının ölçülerek sonuçların yalnızca 'normal' veya 'referans aralığın dışında' olduğu bilgisi kullanılmış, ancak 2000'li yıllarda sonuçların klinik ve diğer laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmesi gerekliliğini ortaya koyan çok sayıda çalışmalar yapılmıştır (32).

Böylece ilaç doz-konsantrasyon-cevap ilişkileri, ilacın farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi ile birlikte teknoloji ve analitik gelişmelerle ilişkilendirilerek TİDİ yaklaşık 60 yıldır uygulanmaktadır. TİDİ, ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri'nde, daha sonra Avustralya, Kanada, İspanya ve Hollanda başta olmak üzere diğer Avrupa ülkelerinde de rutin

klirik kullanıma girmiş ve hasta takibinin önemli bir parçası olmuştur. Ülkemizde ise Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi ve İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde, Farmakoloji Anabilim Dalı'nın öncülüğünde 1980'li yıllarda yapılmaya başlanmıştır (25).



Şekil 1. Terapötik aralık

MTK: minimum toksik konsantrasyon MEK: minimum etkili ilaç konsantrasyonu  
Cmaks: ilacın kanda ulaştığı maksimum konsantrasyon  
tmaks: ilaç konsantrasyonu maksimuma ulaşmaya kadar geçen süre  
EAA: eğri altında kalan alan

## VII. B. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Yapılması Gerekli Olduğu Durumlar

1. İlacın terapötik aralığı dar ise (amaç serum ilaç konsantrasyonunu güvenli bir terapötik aralık içinde tutmaktır; örn. digoksin),
2. İlacın etkisi klinik olarak (kan basıncı, vücut sıcaklığı, kardiyak ritim, kan şekeri, kolesterol düzeyleri vb.) izlenemiyor ise (örn. siklosporin),
3. İlaç ve/veya metabolitlerinin konsantrasyonları ile terapötik veya toksik etkiler arasında direkt bir ilişki söz konusu ise,
4. İlacın kararlı durum konsantrasyonu bireyler arası büyük farklılıklar gösteriyor ise (bir hastada etkisizlik yaşanırken diğer hastada toksisite oluşması),

5. Bir ilaç toksik düzeyde hastaneye yatış, geri dönüşümsüz organ hasarı veya ölümle sonuçlanabilecek kadar ciddi bulgulara sebep oluyor ve TİDİ ile bu toksik etkiler ve advers reaksiyonlar önlenabiliyorsa,
6. İlaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilecek durumlar var ise,
7. Hastanın ilaç tedavisine uyumunu ölçmek amacıyla,
8. İlaç tedavisinde terapötik yetmezlik söz konusu ise,
9. Ciddi hastalık varlığında (örn.epilepsi, sepsis),
10. Uzun süreli ilaç tedavisinde (örn. antikonvülzan),
11. İlacın önerilen dozlarında kullanılmasına rağmen ilaca bağlı yan etkiler görülüyorsa,
12. İlacın dozunda değişik yapıldı ise,
13. İlacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyebilecek durumlar varlığında (örn. böbrek veya karaciğer yetmezliği, tiroid fonksiyon bozukluğu, kardiyovasküler hastalık, gebelik, malnutrisyon gelişmesi, sigara kullanımı, genetik polimorfizm vb.)
14. Tedavide orijinal ilaçtan eşdeğer ilaca veya eşdeğer ilaçtan orijinal ilaca geçildiği durumda gelişebilecek sorunlar varlığında (örn. yan etki, etkisizlik)

TİDİ yapılmalıdır (29, 31, 34, 35).

## VII. C. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Yapılan İlaçlar

Günümüzde kullanılan ilaçların sadece bir kısmı için TİDİ gereklidir. Çoğu ilaç için rutin bir izlem yapılmamaktadır (36-38). TİDİ yapılan ilaçların listesi Tablo 1’de gösterimiştir.

**Tablo 1.** Terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılan ilaçlar

| İlaç Sınıfı                                     | İlaçlar                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antiepileptik</b>                            | Fenitoin, fenobarbital, valproik asit, karbamazepin, benzodiyazepinler, etosüksimid, lamotrijin               |
| <b>Antidepresan</b>                             | İmipramin, desipramin, trimipramin, doksepin, amitriptilin, nortriptilin, klomipramin, lityum                 |
| <b>Antiaritmik</b>                              | Digoksin, digitoksin, lidokain, kinidin, amiodaron, disopiramid, prokainamid, flekainid, propranolol          |
| <b>Antibiyotik</b>                              | Gentamisin, amikasin, tobramisin, vankomisin, netilmisin                                                      |
| <b>Antiviral</b>                                | Efavirenz, ritonavir, indinavir, lopinavir                                                                    |
| <b>Antieoplastik</b>                            | Metotreksat, sisplatin                                                                                        |
| <b>Bronkodilatör</b>                            | Teofilin, kafein, aminofilin                                                                                  |
| <b>İmmünsüpresif</b>                            | Siklosporin, sirolimus, takrolimus, everolimus, mikofenolik asit                                              |
| <b>Antikoagülan</b>                             | Varfarin                                                                                                      |
| <b>Suistimal edilen ilaçlar</b>                 | Amfetamin, metamfetamin, kokain, metadon, kodein, morfin, meperidin, oksikodon, propoksifen, LSD, fensiklidin |
| <b>Toksikolojik açıdan takip edilen ilaçlar</b> | Parasetamol, salisilik asit, etanol                                                                           |

Antiepileptik ilaçların TİDİ uzun yıllardır yapılmaktadır. Dozun bireyselleştirilmesi epilepsi tedavisinin temelidir ve sadece klinik bulgular ile optimal dozun saptanması zordur. Bunun çeşitli sebepleri vardır: 1) Antiepileptik ilaçlar profilaktik olarak kullanıldığından ve nöbetler düzensiz aralıklarla ortaya çıktığından reçete edilen dozun uzun süreli nöbet kontrolünün sağlanmasında yeterli olup-olmayacağını hızlı bir şekilde belirlemek zordur. 2) Klinik semptomlar ve toksisite bulguları belli-belirsiz olabilir, altta yatan hastalığın bulgularından ayırdetmek zor olabilir. 3) Klinik etkinin veya toksisitenin yaygın belirtileri için doğrudan laboratuvar belirteçleri yoktur. TİDİ, antiepileptik ilaçların serum konsantrasyonu yardımıyla tedaviyi yönlendirir. İlaçların olumsuz etkilerini en aza indirirken, nöbet baskılayıcı etkilerini optimize eder. Antiepileptik ilaçların çoğu için terapötik aralık tanımlanmıştır. Ancak bireysel farklılıklar nedeniyle bazı hastalarda terapötik aralığın dışındaki serum konsantrasyonu ile klinik yanıt elde edilebilir. Bu durumda 'bireysel serum konsantrasyonu' ile hastanın tedavisinin yönlendirilmesi ideal yoldur (39). Antiepileptik ilaçlar sitokrom p450 enzim sisteminde indüksiyon ve inhibisyona neden olarak hem kendi hem de birçok ilacın metabolizmasını değiştirebilirler. Çocuklarda, yaşlılarda, gebelikte, komorbid durumlarda ilacın farmakokinetik özellikleri değişir. Özellikle doza bağlı kompleks farmakokinetik özellik gösteren fenitoin için tedavinin bireyselleştirilmesinde TİDİ önemlidir. Epilepsi hastalarının yaklaşık üçte birinde birden fazla antiepileptik ilaç kullanımı vardır ve ilaç-ilaç etkileşimleri kaçınılmazdır. Bununla birlikte epilepsi tedavisi uzun yıllar sürmektedir. Bu nedenlerden dolayı epilepsi tedavisinde TİDİ yararları kanıtlanmış ve sık kullanılan bir tedavi aracıdır (40).

Aminoglikozid antibiyotiklerin serum konsantrasyonlarının izlenmesi, toksisite riskinin yüksek olması nedeniyle tedavinin önemli bir parçasıdır. Nefrotoksisite ve ototoksisite, aminoglikozid antibiyotiklerin en sık bildirilen yan etkileridir. Etkileri infüzyondan sonra pik konsantrasyonlarına bağlıdır. Aminoglikozidlerin farmakokinetiği kişiden kişiye önemli ölçüde değişir ve başlangıç dozunun belirlenmesini zorlaştırır. Bu değişikliğin en sık nedeni böbrek fonksiyonları ve sepsis gibi doku dağılımındaki farklılıklara neden olan durumlardır. Aminoglikozidler farmakokinetiğinin günlük olarak değişebileceği yoğun bakım hastalarında sık kullanımları TİDİ için önem kazanmaktadır (41).

İmmüsupresan ilaçların terapötik aralığı oldukça dardır ve kolaylıkla hepatotoksisite, nefrotoksisite, nörolojik ve kardiyovasküler yan etkiler gelişebilir. İlaç konsantrasyonlarındaki küçük değişiklikler greft reddine neden olabilir. Bu ilaçların farmakokinetik özellikleri hastaya ait yaş, cinsiyet gibi faktörlerden, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarından, genetik polimorfizmlerden etkilenir (42).

İmmunsupresan ilaçlara benzer şekilde lityumun terapötik aralığı oldukça dardır ve lityum kullanan hastalarda %7-13 oranında toksisite geliştiği bildirilmektedir. Biyoyararlanımı farmasötik şekline göre değişen lityumun konsantrasyonu böbrek ve tiroid fonksiyonlarından kolayca etkilenebilmektedir. Bu özelliklerin yanısıra depresyon, mani ve bipolar bozuklukların tedavisinde kullanılıyor olması, tedavide hasta uyuncunun değerlendirmek için TİDİ yapılması önerilmektedir (43).

## **VII. D. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Süreci**

TİDİ klinik uygulamanın bir parçasıdır. TİDİ ‘hangi sıklıkta izlenmeli?’, ‘yalnızca tedavi başlangıcında uygulamak yeterli mi?’ veya ‘düzenli olarak kontrol edilmeli mi?’ bu süreçte dikkat edilmesi gereken konulardır. TİDİ süreci pre-analitik, analitik ve post-analitik dönemlerden oluşmaktadır. Bu süreçte multidisipliner bir yaklaşım gerekir. Hekim, hemşire, biyokimya uzmanı, klinik farmakolog ve laboratuvar teknisyeni bu ekibin içinde yer almalı, TİDİ sürecinin başarılı bir şekilde yürütülebilmesi için ekip üyeleri arasında iyi bir iletişim olmalıdır (1, 5, 31).

### *Preanalitik Dönem:*

Bu dönem hekimin hastayı değerlendirmesi ile başlar, alınan kan örneğinin laboratuvara ulaşması ile son bulur. Hastalığın teşhis edilmesinden sonra uygun ilaç seçilir, hedef ilaç konsantrasyonuna ulaşmak amacıyla doz ayarlaması yapılır (5, 44). İlaç tedavisi başladıktan sonra ilaç düzeyi istem endikasyonları ve kan örneği alım zamanı belirlenir. ‘Hangi biyolojik örnek’, ‘hangi tüpe alınacak’ ve ‘nasıl hazırlık yapılacak’ sorularına bu dönemde cevap verilir (45).

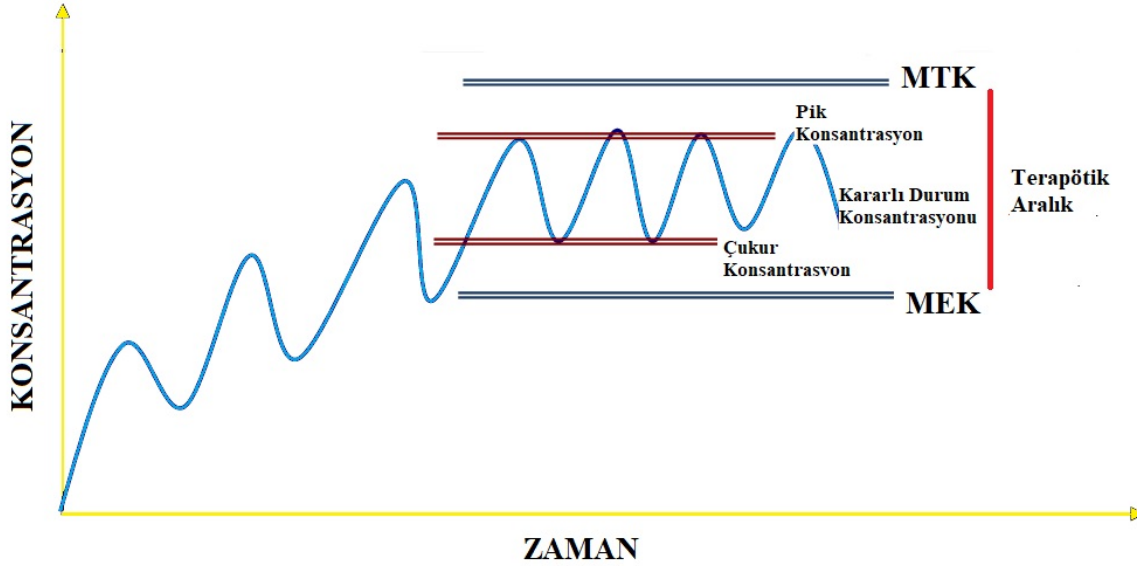
Kan örneği genellikle serum veya plazmadır. Bunun dışında ter, tükürük, idrar, BOS, anne sütü, saç, tırnak ve plasentadan da ilaç düzeyi ölçülebilir. İlaç konsantrasyonları doz intervalleri süresince değişmektedir. Kan örneği, ilaç konsantrasyonu sabit duruma geldiğinde (*kararlı durum konsantrasyonu*) alınmalıdır ve bir ilacın kararlı durum konsantrasyonuna ulaşabilmesi için yarılanma ömrünün 4-5 katı kadar süre geçmesi gerekmektedir (11, 46).

Kanda kararlı durum konsantrasyonuna ulaştıktan sonra, bir sonraki doz uygulanmadan hemen önce örnek alınmalıdır (*çukur konsantrasyon*). Çukur konsantrasyonda ilaç düzeyinin

bakılmasında amaç, ilaç verildikten sonra etkisinin devam ettiği en düşük konsantrasyon olmasıdır (1). Etki mekanizması direkt olarak maksimum serum konsantrasyonuna bağlı olan ilaçlarda çukur konsantrasyonlar ile birlikte ilacın pik konsantrasyonu da ölçülmelidir (örn. aminoglikozidler, vankomisin) (47, 48). Ayrıca toksisiteden şüphelenildiğinde de pik konsantrasyonlar tercih edilmelidir (38, 44) (Şekil 2).

İlaçların belirli bir organ veya dokuyu etkileyebilmesi için etki yerinde belirli bir konsantrasyona ulaşması gerekir. Bunun için ilaç uygulandığı yerden emildikten sonra önce kan dolaşımına, sonra da vücuda dağılır. Çukur konsantrasyonlar dışında bu dağılım fazından sonra da kan örneği alım işlemi gerçekleştirilebilir (11, 31, Tablo 2). Dağılım fazından önce kan örneği alınırsa sonuç hatalı olarak yüksek çıkabilir, ilaç dozu hatalı olarak azaltılabilir.

Preanalitik dönem, örneğin uygun koşullarda analiz yapılacağı laboratuvara ulaştırılması ile sona erer. Bu dönemde ilaç düzeyi istem endikasyonları ve kan örneği alım zamanının belirlenmesi sonuçların doğru yorumlanması açısından önemlidir.



Şekil 2. Oral olarak yinelenen dozlarda ilaç verilmesi durumunda konsantrasyon-zaman eğrisi

MTK: minimum toksik konsantrasyon

MEK: minimum etkili ilaç konsantrasyonu

**Tablo 2.** Terapötik ilaç düzeyi izlemi sık yapılan ilaçların kan örneği alım zamanları ve terapötik aralıkları

| İlaç          | Yarılma<br>Ömrü<br>(saat) | Kararlı<br>Duruma<br>Ulaşma<br>Zamanı<br>(gün) | Örnek Alma Zamanı                                                                       | Hedeflenen<br>Terapötik<br>Aralık | Dikkat edilmesi gereken durumlar                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------|---------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Digoksin      | 38-77                     | 7 -10                                          | İlaç alımından hemen önce <sup>§</sup><br>veya<br>İlaç alındıktan en az 6-8 saat sonra* | 0.8-2.0<br>ng/ mL                 | Böbrek ve tiroid fonksiyon bozukluğu, ileri yaş ve ilaç-ilaç etkileşimleri (p-gp substratıdır) konsantrasyonda artma/azalmaya neden olabilir. Serum elektrolit bozukluğu (örn.hipokalemi, hipomagnezemi) konsantrasyonu etkilemeden toksisiteye neden olabilir.                                                                               |
| Fenitoin      | 20-40                     | 4-8                                            | İlaç alımından hemen önce <sup>§</sup>                                                  | 10-20<br>µg/ mL                   | Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Hipoalbuminemi <sup>¥</sup> ve ilaç-ilaç etkileşimi (örn.valproik asit) serum ilaç konsantrasyonunun artmasına neden olabilir.                                                                                                                                                                   |
| Fenobarbital  | 50-120                    | 17-24                                          | İlaç alımından hemen önce <sup>§</sup>                                                  | 15-40<br>µg/ mL                   | Sitokrom p450 enzim indüksiyonuna bağlı ilaç-ilaç etkileşimleri ve otoindüksiyon gözlenir. Böbrek fonksiyon bozukluğunda eliminasyonu azalır, serum ilaç konsantrasyonunun artmasına neden olabilir.                                                                                                                                          |
| Valproik asit | 6-17                      | 2-3                                            | İlaç alımından hemen önce <sup>§</sup>                                                  | 50-100<br>µg/ mL                  | Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Hipoalbuminemi <sup>¥</sup> varlığı serum ilaç konsantrasyonunun artmasına neden olabilir.                                                                                                                                                                                                       |
| Karbamazepin  | 5-27                      | 7-14                                           | İlaç alımından hemen önce <sup>§</sup>                                                  | 4-10<br>µg/ mL                    | Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Hipoalbuminemi <sup>¥</sup> varlığı serum ilaç konsantrasyonunun artmasına neden olabilir. Aktif metaboliti olan karbamazepin epoksit düzeyleri de ölçülmelidir.                                                                                                                                 |
| Teofilin      | 8-10                      | 2                                              | İlaç alımından hemen önce <sup>§</sup><br>veya<br>İlaç alındıktan en az 2-6 saat sonra* | 10-20<br>µg/ mL                   | Çoğunlukla karaciğerde metabolize edilir. Kalp yetersizliği, siroz, viral hepatit ve hipotiroidizm teofilinin konsantrasyonunu yükseltir; sigara, kistik fibrozis ve hipertiroidizm kan konsantrasyonunu azaltır. İlaç-ilaç etkileşimi (örn. eritromisin, rifampin, fenobarbital) serum ilaç konsantrasyonunda artma/azalmaya neden olabilir. |
| Takrolimus    | 8-37                      | 3-5                                            | İlaç alımından hemen önce <sup>§</sup>                                                  | 5-15<br>µg/ L                     | Takrolimusun ilaç-ilaç etkileşimleri (p-gp substratıdır ve CYP enzimleri ile metabolize olur) konsantrasyonda artma/azalmaya neden olabilir.                                                                                                                                                                                                  |
| Vankomisin    | 4-6                       | 2-3                                            | İlaç alımından hemen önce <sup>§</sup><br>veya<br>İlaç alındıktan en az 1 saat sonra*   | 10-20<br>mg/L                     | S. aureus (örn. bakteriyemi, endokardit, osteomyelit, menenjit) kaynaklı enfeksiyonlarda yüksek konsantrasyon (15-20 mg/L) önerilmektedir.                                                                                                                                                                                                    |
| Lityum        | 14-24                     | 2-7                                            | İlaç alımından hemen önce <sup>§</sup><br>veya<br>İlaç alındıktan en az 12 saat sonra*  | 0.6-1.2<br>mmol/ L                | Dehidratasyon, hipotiroidizm, böbrek fonksiyonlarında azalma ve ileri yaş serum ilaç konsantrasyonunun artmasına neden olabilir.                                                                                                                                                                                                              |

<sup>§</sup>: Çukur konsantrasyonda kan örneği alınmalıdır, <sup>\*</sup>: Pik konsantrasyonda kan örneği alınmalıdır, <sup>\*\*</sup>: Dağılım fazından sonra kan örneği alınmalıdır

<sup>¥</sup>: Hipoalbuminemiye neden olan durumlar: karaciğer yetmezliği, kistik fibrozis, yanık, travma, malnutrisyon, ileri yaş, gebelik vb.

Pre-analitik dönem TİDİ sürecinde hataların %46-68 oranında, en sık yapıldığı bildirilen dönemdir (49). En sık yapılan hatalar; a) uygun olmayan endikasyonda kan örneği istemi yapılması, b) örneğin yetersiz alınması e) örnek için uygun olmayan tüp kullanımı, f) örneğin yanlış zamanda alınması g) örnek tüpüne hasta kimliğinin tanımlanmaması ve h) örneğin laboratuvara zamanında ulaştırılmamasıdır (50, 51).

#### *Analitik Dönem:*

Analitik dönem örneğin laboratuvarda test için hazırlanması ile başlar ve test sonucu laboratuvar teknisyeni tarafından doğrulandığında sona erer (49). TİDİ yıllar içinde hızlı sonuç veren ve kolay uygulanabilen analiz yöntemlerinin geliştirilmesi ile kolay uygulanabilir hale gelmiştir. İdeal bir analitik yöntem benzer yapılara sahip bileşikleri (ilaç ve metabolitlerini) ayırt edebilmeli, küçük miktarları saptayabilmeli, rutin olarak uygulanabilmeli ve uygulanan diğer ilaçlardan etkilenmemelidir. Ayrıca tekrarlanabilir olmalı ve güvenli veriler sağlamalıdır (38, 45).

Gaz kromatografisi (Gas Chromatography: GC) ve yüksek performans sıvı kromatografisi (High Performance Liquid Chromatography : HPLC) ilk uygulanan analitik yöntemler olmakla birlikte ilerleyen yıllarda sıvı kromatografi-kütle spektrometresi (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry: LC/MS) ve kapiller elektroforez tercih edilmeye başlanmıştır (52). Kromatografik yöntemler sensitivite ve spesifitesi yüksek, altın standart tanı yöntemleridir. Ancak günümüzde immunoassay yöntemler de sık kullanılmaktadır. İmmunoassay, antijen-antikor komplekslerini kullanarak ölçüm yapar. Kanda çok küçük miktarlarda bulunan ilaç konsantrasyonlarını ölçebilmesi, teknik uzmanlık gerektirmeden otomatik olarak çalışabilmesi ve hızlı ölçüm yapabilmesi diğer yöntemlere göre daha avantajlı olmasını sağlamıştır (53, 54). Analitik dönemde kanda ilaç düzeyini ölçmek için kullanılan yöntemler Tablo 3'te gösterilmiştir (31, 38).

Laboratuvar tarafından serum ilaç konsantrasyonunun ölçülmesi için kullanılan testin güvenilir ve spesifik olması ve uygun kalite kontrolünün yapılması sağlanmalıdır (55).

Analitik dönemde %3-15 oranında hata yapılmaktadır. Sık yapılan hataların a) analizörlerden kaynaklanan arızalar, b) kalite-kontrolün yapılmaması, c) örneğin uygun koşullarda saklanmaması ve d) yanlış örneğin analiz edilmesi olduğu bildirilmiştir (56, 57).

**Tablo 3.** Kanda ilaç düzeyi ölçüm yöntemleri

|                                                         |
|---------------------------------------------------------|
| 1. Radyoimmün test (Radioimmunoassay, RIA)              |
| 2. Radyoaktif olmayan immün testler                     |
| Enzyme-linked immunosorbent assay (EIA)                 |
| Fluorescence polarization immunoassay (FPIA)            |
| Homogeneous enzyme immunoassay (EMIT)                   |
| Competitive fluorescent microsphere immunoassay (CFIA)  |
| Chemiluminescence immunoassay (CLIA)                    |
| Heterogeneous enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) |
| Immunochromatography                                    |
| Latex immunoagglutination inhibition method (PENTINIA)  |
| 3. Kromatografiler                                      |
| Gaz kromatografisi (GC)                                 |
| Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi (HPLC)            |

*Postanalitik Dönem:*

Postanalitik dönem ölçülen ilaç konsantrasyon sonucunun hastaya ait klinik ve laboratuvar bulguları ile birlikte yorumlanmasını ve ilaç tedavisinde değişiklik veya ilaç tedavisinin devamı konusunda karar verilmesini içerir. Analitik dönem sonunda elde edilen sonuçlar yazılı veya elektronik ortamda terapötik aralıklarla birlikte rapor edilir. İlaç düzeyi terapötik aralıkta olmasına rağmen tedavide ilaç etkililiği görülmeyebilir ya da toksisite gelişebilir. Bu nedenle ilaç düzeyi hastanın kliniği göz önüne alınarak yorumlanmalıdır (58).

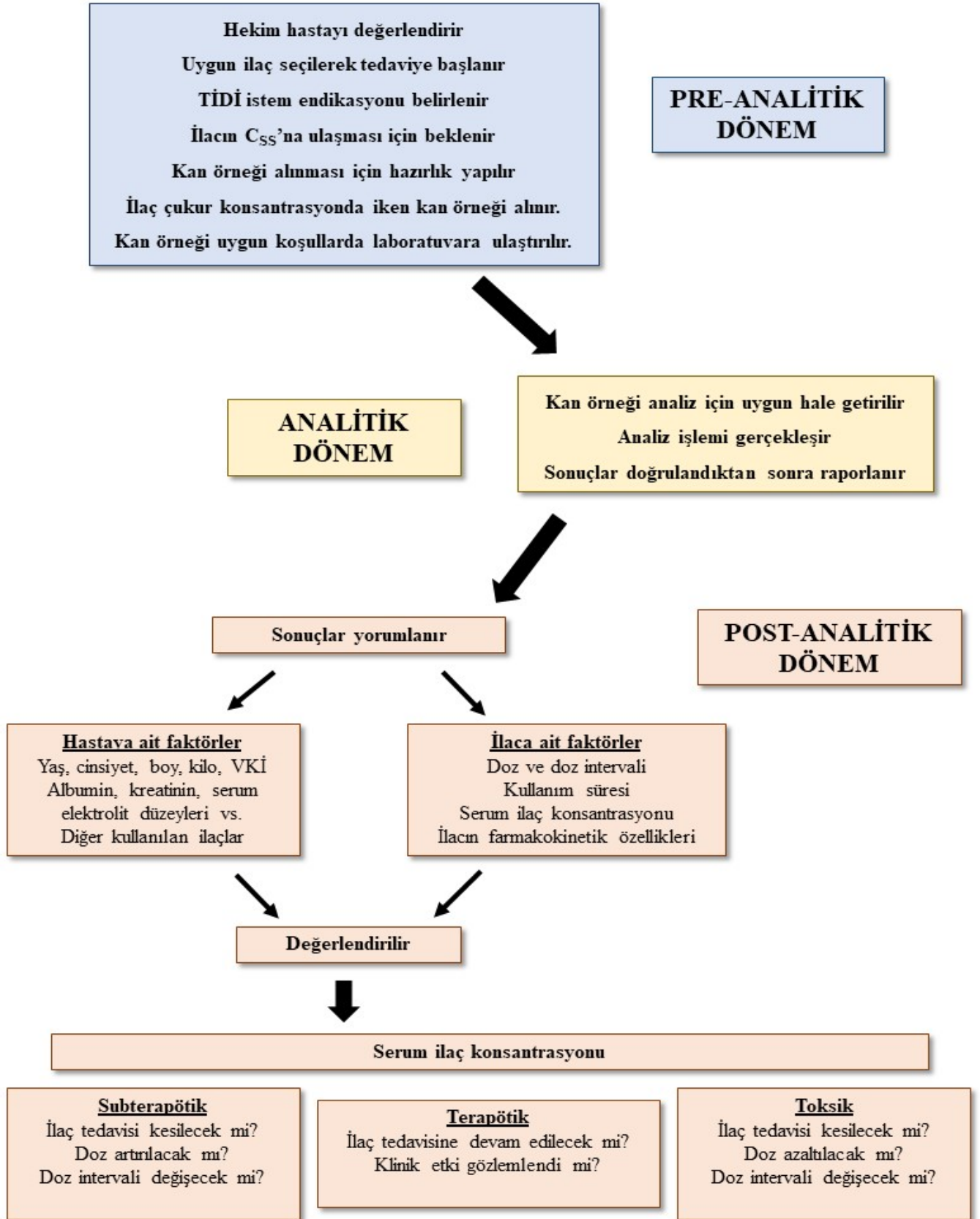
Sonuçlar yorumlanırken verilen ilaç dozu, doz intervalı, ilaç tedavisinin süresi, ilacın alınma zamanı, örnek isteme nedeni ve bireysel farklılıklar dikkate alınmalıdır. Sonucun yorumlanması ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerine bağlı olarak değişmektedir (59).

Hastaya ait özellikler serum konsantrasyonunu etkileyebilir: Hastanın yaşı, cinsiyeti, kilo, gebelik varlığı, komorbiditeler (örn. kardiyovasküler hastalık), birlikte kullanılan ilaçlar, beslenme, alkol/sigara kullanımı, serum elektrolitleri (örn. lityum için sodyum ve potasyum değerleri), serum albümin düzeyi ilaç konsantrasyonunu yorumlarken dikkat edilmesi gereken parametrelerdir (60). Özellikle terapötik aralığı dar olan ilaçlarda farmakokinetik özelliklerine etki eden bu bireysel farklılıklar klinik olarak anlamlı sonuçlara yol açabilmektedir. Erkeklerde,

vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı ve toplam su içeriği daha fazladır. Kadınlarda ise yağlı vücut ağırlığı daha fazladır (61, 62). Yaşlı bireylerde kas kitlesi ve vücuttaki su miktarı azalır, yağ dokusu orantısal olarak artar. Hidrofilik ilaçların dağılım hacmi azalırken, serum konsantrasyonu ve toksisite riski artar. Lipofilik ilaçların ise dağılım hacmi ve etki süresi artar (63). Yaş ve cinsiyetin diazepam farmakokinetiği üzerine etkilerinin araştırıldığı prospektif bir çalışmada, ileri yaş veya kadın cinsiyette ilacın dağılımı ve eliminasyon yarılanma ömrünün anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (64). Yaşlılıkla birlikte artan hastalıklar, azalan albümin düzeyleri ve ilaç kullanımlarının artması ilaç düzeyini etkileyen diğer faktörlerdir (65). Örneğin, valproik asit veya fenitoin tedavisi alan ve hipoalbuminemiye bağlı nörotoksikite geliştiği bildirilen olgu raporları mevcuttur (66). Karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar ilaç metabolizması açısından özellikli popülasyonlardır. İlacın metabolizması ve atılımı normal bireylere göre daha yavaştır (67, 68). Kalp yetersizliği nedeniyle digoksin kullanan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda ilacın yarılanma ömründe anlamlı olarak uzama ve SDK'nda anlamlı artış saptanmıştır (69). Gebelikte kardiyak output, kan hacmi, böbrek perfüzyonu, glomerular filtrasyon hızı ve CYP enzim aktiviteleri artmaktadır (70). Mani tedavisi nedeniyle lityum tedavisi alan 4 gebenin incelendiği bir çalışmada, gebelikte lityum klirensinde artma ve serum ilaç konsantrasyonunda azalmaya bağlı olarak doz ayarlaması yapılması gerektiğinin önemi vurgulanmıştır (71). İlaç metabolizmasında rol oynayan enzimlerde kalıtsal eksiklik (zayıf metabolizör) veya aşırı ekspresyonu söz konusu olabilir. Örneğin fenitoinin metabolizmasından sorumlu olan CYP2C9 geninde varyasyon saptanan hastalarda enzimin aktivitesinde azalma ve ilaç konsantrasyonlarında yükselmeye bağlı olarak ciddi yan etkiler görüldüğü bildirilmiştir (72, 73). Mikrozomal enzim aktivitesini değiştiren çeşitli faktörlere maruziyet de ilaç konsantrasyonunu etkiler. Örneğin, sigara içen bireylerde teofilin konsantrasyonlarında azalma, alkol kullanan bireylerde amitriptilin konsantrasyonlarında azalma görülebilir (74, 75). Obstrüktif akciğer hastalığı olan, teofilin tedavisi alan 73 hastada yapılan prospektif bir çalışmada, serum teofilin konsantrasyonunun 70 yaş ve üzerinde anlamlı olarak arttığı; sigara kullanımı ile anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur (76). Ancak tüm faktörleri birlikte değerlendirilerek hastaya uygun dozu ayarlamak karmaşık ve zordur. Bu durumlarda TİDİ, istenilen sonucu elde etmek ve doz ayarlamasının gerekli olup olmadığını değerlendirmek için yararlı bir araçtır.

Postanalitik dönemin sonunda ilaç dozu azaltılabilir, artırılabilir, ilaç tedavisi kesilebilir veya değişiklik yapılmayabilir. Bu dönemde %19-47 oranında hata yapıldığı ve en sık yapılan hataların a) sonuçların hatalı kaydedilmesi, b) sonuçların hatalı yorumlanması, c) sonuçların değerlendirilmemesi olduğu bildirilmiştir (56, 57).

## Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi



Şekil 3. Terapötik ilaç düzeyi izlemi süreci

Css: kararlı durum konsantrasyonu

VKİ: vücut kitle indeksi

## VII. E. Terapötik İlaç Düzeyi İzleminin Yararları

Çoğu ilaç genel hasta popülasyonu için “*one size fits all*” şeklinde geliştirilir ve tüm hastalara aynı doz verilir. Doz-cevap ilişkisi ve ilacın farmakokinetiğindeki değişikliklere bağlı olarak verilen dozlar aynı olsa dahi ilaç yanıtında belirgin farklılıklara neden olabilir. Son yıllarda farmakogenetik testler ilaç dozlarını bireyselleştirmek için yararlı olsa da, TİDİ hedef ilaç konsantrasyonlarını belirlemede daha etkilidir. TİDİ için ilacın dozu ve doz intervalleri, doz-cevap ilişkisi, ilaç etkililiği ve yan etkileri, ilaç konsantrasyonu ölçümü ve hedeflenen ilaç konsantrasyonu gereklidir (77).

İlaç geliştirme aşamalarında ilaca ait farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler bir elektronik program ile kaydedilir. Özellikle Faz III çalışmalarında yeni gelişen ‘*farmakometri*’ bilim dalı özel durumlarda (örn.böbrek yetmezliği) dozun belirlenmesinde yardımcı olur. Ancak ilaçlar piyasaya çıktıktan sonra verilen doz önerileri dışında tedavinin bireyselleştirilmesi için katkısı azdır. Farmakometri ve klinik uygulama arasında büyük bir boşluk bulunmaktadır. Örneğin vankomisin için belirlenen hedef konsantrasyonlar bakteri türüne göre, lityum için ise bipolar bozukluğun derecesine göre değişmektedir (78). Bu nedenle farmakometri klinik uygulamada yetersiz kalmaktadır.

Yeni bir ilaç geliştirilirken, ilacın farmakokinetiği ciddi hastalığı olanlarda veya yoğun bakım hastalarında değerlendirilmeyebilir. Bu hastalarda ilacın emilimini, dağılımını, metabolizmasını veya atılımını etkileyebilecek değişiklikler olabilir (örn. böbrek replasman tedavisi alıyor olması). Bu değişiklikler doz ayarlamaları yapılmadan ilaç etkisinin azalmasına veya toksisiteye neden olabilir. Yalnızca enzim polimorfizmi veya organ disfonksiyonu gibi hastaya ait faktörler, kritik hastalarda farmakokinetik değişkenliği açıklamak için yeterli olmaz. Ayrıca yatan hastalarda meydana gelen patofizyolojik değişiklikler nedeniyle (örneğin hastalığın ilerlemesi gibi) hastanın ilaca yanıtı değişebilir ve istenen yanıt elde etmek için ilaç dozunun değişmesi gerekebilir. TİDİ hem istenen yanıtı elde etmek için dozun ayarlanması hem de takibi açısından yararlı olmaktadır.

TİDİ, hastanın ilaç tedavisine yanıtını belirleyen faktörler hakkında daha fazla bilgi verir. Böylece hekimler TİDİ’ni bir rehber olarak kullanırlar (31). TİDİ ile advers ve toksik etkiler önlenir, ilaç-ilaç etkileşimleri değerlendirilir, hasta için en uygun doz ayarlanır, ilacın etkililiği artar, hastanın tedavi yanıtları iyileşir, hastane yatış süresi ve gereksiz sağlık harcamaları azalır (38, 79). Teofilin ve aminoglikozidlerin için TİDİ yapılması, advers reaksiyonların, yoğun bakım ve hastanede yatış süresinin, hasta başına düşen sağlık harcamalarının azalmasında etkili olduğunu bulunmuştur (80-81). Antiepileptik ilaçların TİDİ

ile nöbet kontrolünün daha etkili ve remisyon şansının daha yüksek; yan etkilerin, sağlık harcamalarının ve hastaneye yatışların daha az olduğu bildirilmiştir (1). Vorikonazol TİDİ ile ilgili yapılan bir randomize kontrollü çalışmada TİDİ'nin advers etkiler nedeniyle ilacın kesilmesini azalttığını ve invaziv mantar enfeksiyonları olan hastalarda tedavi yanıtlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (82). Ayrıca immünsüpresan ilaçların klinik etkililiği için TİDİ'nin, dozdan daha iyi bir belirleyici olduğu belirtilmiştir (42). Digoksin, teofilin ve fenitoin TİDİ ile ilgili yapılan meta-analizlerde TİDİ yapılan hastaların yapılmayan hastalara göre daha az toksisite yaşadıklarını ve TİDİ'nin maliyet-etkin olduğunu bulmuşlardır (83). Ancak TİDİ'nin klinik yararlarına yönelik yapılan çalışmaların sayısı nispeten azdır. TİDİ yapılan her ilaç için de TİDİ'nin yararlarına yönelik çalışmalar yapılmamıştır. Bu nedenle TİDİ destekli bir tedavi yönetiminde sağlam kanıtlar sağlamak amacıyla daha çok prospektif ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

TİDİ, dozu kişiselleştirmek ve her hasta için mümkün olan en iyi sonucu elde etmek için yararlı bir hasta yönetim aracıdır. Tıp alanında teknolojik ilerleme ve klinik farmakologların desteği ile elektronik ortamda her hasta için farmakokinetik/farmakodinamik modeller oluşturarak hastanın durumunu tüm yönleri ile ele almak TİDİ'nin bundan sonraki gelişim sürecinde olmalıdır. Elektronik ortamda verilerin toplanması ve ilaca olan maruziyetin görselleştirilmesi ile hastaların kendi TİDİ sürecine aktif olarak katılımları da beklenmektedir. Böylece TİDİ '*Hassas Tıp*' ın temel taşı olacaktır.

## VII. F. Digoksin ile İlgili Genel Bilgiler

Digoksin, semptomatik kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bir ilaçtır (84). Yüksük otu (*digitalis lanata*, *digitalis purpurea*) bitkisinden elde edilmektedir. Yüksük otu bitkisi binlerce yıl önce Mısır ve Roma İmparatorluğu döneminde diüretik, ekspektoran ve emetik olarak kullanıldığı tahmin edilmektedir (85, 86). Kalp hastalıklarında ilk kullanımı 18. yüzyılda İngiltere’de William Withering’in bitkinin özelliklerini keşfetmesi ile başlanmıştır (87, 88). Diüretiklerin 1960’lı yıllarda keşfine kadar kalp yetersizliği için ilk tedavi seçeneği olmuştur. Yirminci yüzyılın sonlarına doğru ADEİ, kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörlerin de keşfedilmesi ile birlikte ilk tedavi seçeneği olmasa da 200 yılı aşkın bir süredir hala kullanılmaktadır (89, 90).

### *Farmakodinamik Özellikleri ve Etki mekanizması*

a) Hücresel Etki Mekanizması: Digoksin hücre membranında bulunan  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompasını alfa alt birimine bağlanarak inhibe eder. Hücre içi sodyum miktarında artışa neden olur (91). Hücre içi değişen sodyum miktarının dengelemek amacıyla  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  antiport sistemi ile hücre dışına kalsiyum atılımı azalır. Sonuç olarak hücre içi artan kalsiyum miktarına bağlı olarak myokardın kasılma gücünde artış meydana gelir. Bu pozitif inotropik etki digoksinin kalp yetersizliği tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır (92).

b) Nörohumoral ve Elektrofizyolojik Etki Mekanizması: Digoksin terapötik dozlarda vagal tonusu artırarak parasempatik sistem aktivasyonuna ve karotid sinüste baroreseptör duyarlılığını artırarak sempatolitik etkilere neden olur. Parasempatomimetik etki ile sinoatriyal düğümde kalp atım hızını düşürerek negatif kronotrop etki; atriyoventriküler düğümde iletimi yavaşlatarak negatif dromotrop etkiye neden olur. Bu etkiler digoksinin atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır. Digoksinin terapötik düzeyde kullanımında EKG’de T dalgasında düzleşme ve ST segmentinde çökme görülebilir (91). Diğer bir etkisi ise böbrekteki  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz pompa inhibiyonu ile plazma renin aktivitesinde ve serum norepinefrin düzeyinde azalmadır (93, 94).

**Tablo 4.** Digoksinin etkileri

|                                  |                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hemodinamik etkiler</b>       | Kardiyak outputta artış<br>Pulmoner kapiller uç basıncında azalma<br>Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artma                                                                                                        |
| <b>Nörohüморal etkiler</b>       | Parasempatomimetik aktivite artışı<br>Baroreseptör duyarlılığında artış<br>Norepinefrin düzeyinde azalma<br>Renin-anjiotensin-aldosteron sistem aktivasyonunda azalma<br>Sempatik sistemde direkt olarak inhibitör etki |
| <b>Elektrofizyolojik etkiler</b> | Sinoatriyal nodda sinüs hızında yavaşlama<br>AV nod iletimde yavaşlama<br>Refrakter periyodda azalma                                                                                                                    |

#### *Farmakokinetik Özellikleri*

Digoksin gastrointestinal kanaldan %60-80 oranında absorbe edilir ve 1-3 saatte pik serum düzeyine ulaşır. Bunu 6-8 saatlik dokulara dağılım fazı takip eder. Plazma proteinlerine %25 oranında bağlanır. Sanal dağılım hacmi 5 L/kg'dır. Karaciğerde sadece % 13 oranında metabolize olurken ve % 50-70 oranında böbreklerden değişmeden atılır. Digoksin, P-glikoprotein (P-gp)'e afinitesi yüksek olan bir ilaç olması nedeniyle atılımında barsaktaki, safra yollarındaki ve proksimal renal tubulus hücrelerindeki P-gp (hücre zarında bulunan taşıyıcı protein) rol oynamaktadır. Eliminasyon yarılanma ömrü böbrek fonksiyonu normal olan hastalarda 36-48 saat iken anürik hastalarda 3-5 gündür. Kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşma süresi ise 7-10 gündür (95, 96). Digoksin'in farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişikliğe neden olan durumlar Tablo 5'de gösterilmiştir (97-100) .

#### *Klinik Kullanımı*

Digoksin uzun yıllardır kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon tedavisinde kullanılmaktadır. ADEİ ve beta blokerleri içeren standart tedavilere rağmen belirti ve semptomları gerilemeyen sistolik disfonksiyonun eşlik ettiği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %40'ın altında olan kalp yetersizliği tanılı hastaların tedavisinde kullanılması önerilmektedir (9, 101). Kalp yetersizliği olan hastalarda digoksinin yararlı etkileri arasında kalp yetersizliği semptomlarında azalma, New York Kalp Cemiyeti'nin (NYHA) konjestif kalp yetersizliği sınıflamasında iyileşme, pulmoner kapiller uç basıncında azalma, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ve kardiyak outputta artış bulunmaktadır (88).

Digoksin atriyal fibrilasyonda hız kontrolü için kullanılan önemli bir ilaçtır. Ancak hem akut hem de uzun dönem hız kontrolü için beta blokör, verapamil veya diltiazem'in öncelikle kullanılması, ancak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 altında ve sistolik disfonksiyonu olan hastalarda atriyal fibrilasyon tedavisinde betablokör ve/veya digoksin kullanılması önerilmektedir (102). EKG'de kalp bloğu, ventriküler fibrilasyon, akut myokard iskemisi, hipertrofik kardiyomyopati ve myokardit varlığında kullanımı önerilmemektedir.



**Tablo 5.** Digoksinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişikliğe neden olan durumlar

|                           |                                 | Etkisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Farmakokinetik Değişiklik | Böbrek fonksiyonlarında bozulma | Digoksin eliminasyonu azalır, yarılanma ömrü uzar, SDK artar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                           | İleri yaş                       | Fizyolojik olarak böbrek fonksiyonları ve digoksin eliminasyonu azalır, kas kitlesi azalır, vücut su miktarı azalır, yağ dokusu orantısal artar, digoksin dağılım hacmi azalır, SDK artar                                                                                                                                                                                                   |
|                           | Hipotiroidi                     | Digoksinin vücutta dağılım hacmi ve eliminasyonu azalır, SDK artar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                           | Hipertiroidi                    | Digoksinin vücutta dağılım hacmi ve eliminasyonu artar, SDK azalır                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Farmakodinamik Değişiklik | İleri yaş                       | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz enzim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak digoksinin etkisinde artmaya neden olur.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                           | Hiperpotasemi<br>Hipopotasemi   | Potasyum eksikliğinde Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz enziminde defosforilasyon meydana gelerek enzimin digoksine afinitesi artar. Digoksin daha fazla bağlanarak etkisinde artışa neden olur. Potasyum fazlalığında ise enzimde fosforilasyon meydana gelerek enzimin digoksine afinitesinin azalmasına ve digoksin etki yerine daha az bağlanarak etkisinin azalmasına neden olur. |
|                           | Hipomagnezemi                   | Magnezyum Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz enziminin kofaktörüdür. Enzim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak digoksinin etkisinde artmaya neden olur.                                                                                                                                                                                                                                 |
|                           | Hiponatremi<br>Hipokalsemi      | Hücre içi sodyum veya kalsiyum eksikliği Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup> antiport sisteminin daha az çalışmasına, digoksinin etkisinin azalmasına neden olur.                                                                                                                                                                                                                             |
|                           | Hiperkalsemi                    | Hücre içi kalsiyum artışına bağlı olarak sinerjistik etki ile digoksine olan duyarlılığın ve artimilerin artışına neden olur.                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                           | Hipotiroidi                     | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz enzim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak digoksinin etkisinin artmasına neden olur.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                           | Hipertiroidi                    | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz enzim aktivitesinde artmaya bağlı olarak digoksinin etkisinin azalmasına neden olur.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                           | Hipoksi, asidoz                 | Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz enzim aktivitesinde azalmaya bağlı olarak digoksinin etkisinin artmasına neden olur.                                                                                                                                                                                                                                                                 |

SDK: serum digoksin konsantrasyonu

## Serum Digoksin Konsantrasyonu ve Dozu

Digoksin dar bir terapötik aralığa sahip olması ilacın güvenli kullanımı açısından önem taşımaktadır. SDK için hedeflenen aralık laboratuvarlara göre değişmekle birlikte uzun yıllar boyunca 0.8-2.0 ng/mL kabul edilmiştir. Digoksinin kalp yetersizliği tedavisinde kullanımına dair yapılan ilk randomize kontrollü klinik araştırma olan *DIG çalışmasında* (The Digitalis Investigation Group), SDK'nu ortalama 0.8 ng/mL (0.5-1.5 ng/mL); diğer iki büyük çalışmada ise ortalama 1.2 ng/mL olarak bulunmuştur (103-105). *DIG çalışmasının* ileri analizlerinde SDK'nu 0.9-1.0 ng/mL arasında olanlar, 1.2 ng/mL üzerinde olanlar ve 0.5-0.8 ng/mL olanlar karşılaştırıldığında, düşük SDK'nun tüm nedenlere bağlı mortalite ve hastane yatışlarında önemli bir azalma ile ilişkili olduğu saptanmıştır (106). Bu nedenle uygulamada hala 0.8-2.0 ng/mL'lik bir terapötik aralık kullanılıyor olsa da, güncel kılavuzlarda kalp yetersizliği tedavisinde hedef SDK'nun 0.5-0.9 ng/mL olması gerektiği önerilir (101, 107).

Digoksin toksisitesi ise akut olarak aşırı ilaç alımı veya sıklıkla böbrek klirensinin azalması nedeniyle kronik bir toksisite olarak karşımıza çıkar. Toksisite tanısı; maruziyet öyküsü, klinik bulgular ve/veya EKG değişikliklerine dayanır. SDK toksik düzeyi için üst sınır 2 ng/mL olarak belirlenmekle birlikte riskli hastalarda (yaşlı hasta, böbrek yetmezliği vb.) bu üst sınır daha aşağıya çekilmiştir (107).

Akut digoksin toksisitesinde bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı gibi nonspesifik gastrointestinal sistem bulguları; baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, koma gibi nörolojik bulgular; semptomatik ve ciddi bradikardi, atriyoventriküler blok, ventriküler aritmi gibi kardiyovasküler sistem bulguları görülebilir ve genellikle SDK yüksektir (98). Kronik digoksin toksisitesinde akut toksisite ile benzer olarak bulantı, kusma, karın ağrısı, deliryum, uyuşukluk, konfüzyon, koma görülebileceği gibi ışığa karşı duyarlılık, görmede bozukluk (bulanık görme, çift görme, sarı-yeşil görme) görülebilir. Kronik toksisite ile gelen bir hastada EKG de tüm aritmiler görülebilir ancak bradikardi ve ventriküler aritmiler sıktır. SDK normal veya normalden biraz yüksektir. Günümüzde kronik digoksin toksisitesi akut zehirlenmelerden daha sık görülmektedir (108).

Digoksin ile birlikte kullanılan ilaçlar digoksin toksisitesinin gelişmesinde önemli bir yere sahiptir. Farklı mekanizmalar ile etkileşim görülebilir. Digoksin ile sık görülen ilaç-ilac etkileşimleri Tablo 6'da gösterilmiştir (98, 109).

Digoksin genelde oral olarak günde 0.125 veya 0.25 mg dozlarında reçete edilir. Hasta 70 yaşın üzerinde, düşük kas kitlesi ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma var ise daha düşük dozlarda kullanılması önerilir (98, 101). Ancak atriyal fibrilasyon tedavisinde hızlı yanıt

beklenen hastalarda intravenöz yoldan yükleme dozu uygulanması, sonrasında oral idame tedavisinin devam edilmesi önerilir (102).



**Tablo 6.** Digoksin ile potansiyel ilaç-ilaç etkileşimine neden olabilecek ilaçlar

| <b>Emilimini Artıranlar</b> | <b>Emilimini Azaltanlar</b> | <b>Eliminasyonu Azaltanlar</b> | <b>P-gp İnhibitörleri</b> | <b>Farmakodinamik Etkileşim</b> | <b>Serum Elektrolit Düzeylerine Etki Gösteren İlaçlar</b> |
|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Difenoksilat                | Kolestiramin                | Telmisartan                    | Verapamil                 | Dofetilid                       | Diüretikler                                               |
| Eritromisin                 | Kolestipol                  | Trimetoprim                    | Amiodaron                 | Dronedaron                      | Amfoterisin B                                             |
| Klaritromisin               | Antasidler                  | Spironalakton                  | Kinidin                   | Epinefrin                       | Kortikosteroidler                                         |
| Tetrasiklin                 | Metoklopramid               | Kaptopril                      | İtrakonazol               | Norepinefrin                    | Lityum tuzları                                            |
| Loperamid                   | Sükralfat                   | Kinin                          | Kaptopril                 | Dopamin                         | Salisilatlar                                              |
|                             | Antineoplastik ilaçlar      | Tolvaptan                      | Diltiazem                 | Sotalol                         | Laksatifler                                               |
|                             |                             | Diüretikler                    | Atorvastatin              | Ca-Kanal Blokörleri             |                                                           |
|                             |                             | Propafenon                     | Takrolimus                | Süksinilkolin                   |                                                           |

P-gp: P-glikoprotein

## VII. G. Digoksin Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi

Farmakokinetik özellikleri nedeniyle güvenlik ve etkililik açısından dar bir terapötik aralığa sahip olan digoksin için TİDİ gereklidir (110). Ancak TİDİ rutin bir izlem olarak değil, endikasyonlar varlığında yararlı olabilmektedir. Digoksin TİDİ için istem aşağıdaki endikasyonlar varlığında yapılmalıdır (11, 14, 15):

- a) Digoksin tedavisine yeni başlanmış olması,
- b) İlaç farmakokinetiğinde/farmakodinamiğinde değişikliğe neden olabilecek durum varlığı,
- c) İlaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilecek ilaçların tedaviye eklenmesi/çıkarılması
- d) Digoksin dozu/ doz intervali değişikliği
- e) Toksisite bulguları varlığı
- f) Hastanın uyuncunun değerlendirilmesi
- g) Tedavi başarısızlığının nedenlerinin değerlendirilmesi
- h) Son 10 aydır serum digoksin konsantrasyonu ölçülmemiş olması

Digoksin kararlı durum konsantrasyonuna ulaştıktan sonra (ortalama 7-10 gün) serum düzeyi ölçülmelidir (111). Dolayısıyla ilaç dozu değiştirildiğinde ya da ilaç konsantrasyonunu etkileyecek yeni bir durum ortaya çıktığında, en az 7-10 gün tedaviye devam edildikten sonra digoksin düzeyi ölçülmelidir. Daha sonra durumu stabil olan hastalarda SDK kontrolü yılda bir kez yapılması yeterlidir (11). Ancak hastada meydana gelen klinik değişiklikler veya şüpheli toksisite durumu varlığında TİDİ isteminin daha erken yapılması önerilir (16).

SDK'nu değerlendirirken, kan örneği son dozdan en az 6 saat sonra alınması şarttır (2). Dokulara tam olarak dağılmadan önce elde edilen bir SDK, klinik olarak önemi olmayan ancak yüksek ölçülmüş bir SDK'na neden olur. Miyokard dokusu dahil tüm dokularda, oral dozdan en az 6 saat sonra denge oluşmaktadır ve bu süre sonunda ölçülen SDK digoksinin doku konsantrasyonlarını daha doğru olarak yansıtır (98).

## **VII. H. Digoksin Terapötik İlaç Düzeyi İzleminde Karşılaşılan Sorunlar**

Digoksin çok uzun yıllardır kullanılmasına ve TİDİ yapılmasına rağmen, literatürde hala hatalı uygulamalar yapıldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Endikasyon olmadığı halde SDK ölçülmesi, uygun olmayan zamanda kan alınması, sonuçların hastaya ait bilgiler ile birlikte yorumlanmaması yapılan hatalar arasında gösterilmiştir (14-18, 112-120) (Tablo 7). Bu hataların en önemli nedenleri, bilgi eksikliği, zaman yetersizliği, deneyimsiz sağlık personeli, kılavuzların yetersiz kullanımı ve rutin alışkanlıklar olduğu belirlenmiştir (19, 20). Uygunsuz istem yapılması yanlış pozitif sonuçlara ve yüksek maliyetlere neden olabilmektedir (21).



**Tablo 7.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminde yapılan hatalar ile ilgili araştırmalar

| Yazar<br>Yer, Yıl                     | Araştırmanın Adı                                                                           | Araştırma Tasarımı ve<br>TİDİ istem sayısı (n)                        | Endikasyon<br>olmaması | Uygun Olmayan TİDİ İstemleri (%)                                   |                                        | Sonuç* |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------|
|                                       |                                                                                            |                                                                       |                        | Kan örneği alım zamanı hataları<br>Css'na<br>ulaşmadan<br>alınması | Çukur<br>konsantrasyonda<br>alınmaması |        |
| Al-Ghamdi ve ark.<br>Arabistan, 1991  | Utilization of digoxin and theophylline assays in the eastern province                     | Prospektif, gözlemsel araştırma<br>n= 585                             | %32                    |                                                                    | %40 <sup>§</sup>                       | DY     |
| Kumana ve ark.<br>Çin, 1992           | Audit exposes flawed blood sampling for "digoxin levels"                                   | Prospektif, gözlemsel araştırma<br>n= 209                             | DY                     | DY                                                                 | %31                                    | DY     |
| Copeland ve ark.<br>İngiltere, 1992   | Inappropriate digoxin monitoring                                                           | Prospektif, gözlemsel araştırma<br>n= 113                             | % 45                   | % 12                                                               | % 27                                   | % 75   |
| Williamson ve ark.<br>ABD, 1998       | Digoxin toxicity                                                                           | Prospektif, gözlemsel araştırma<br>n= 3434                            | DY                     | DY                                                                 | %16                                    | DY     |
| Canas ve ark.<br>ABD, 1999            | Evaluating the appropriateness of digoxin level monitoring                                 | Prospektif, gözlemsel araştırma<br>n= 224                             | % 84                   | %87                                                                | DY                                     | DY     |
| Mordasini ve ark.<br>İsviçre, 2002    | Appropriateness of digoxin level monitoring                                                | Retrospektif, gözlemsel araştırma<br>(elektronik veri analizi) n= 210 | % 32                   | % 35                                                               | % 8                                    | %59    |
| Mayan ve ark.<br>İsrail, 2002         | Use of digoxin monitoring in a hospital setting as an essential tool in optimizing therapy | Prospektif, gözlemsel araştırma<br>n= 68                              | %66                    | DY                                                                 | DY                                     | DY     |
| Sidwell ve ark.<br>Yeni Zelanda, 2003 | Digoxin therapeutic drug monitoring: an audit and review                                   | Prospektif gözlemsel araştırma<br>n= 100                              | % 53                   | % 19                                                               | % 32                                   | %71    |

§: Kan alım zamanı için iki kriter birlikte değerlendirilmiştir.

\*: Endikasyon ve kan alım zamanları birlikte değerlendirilmiştir.

DY: Değerlendirme yapılmamıştır.

**Tablo 7.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminde yapılan hatalar ile ilgili araştırmalar (tablonun devamı)

| Yazar<br>Yer, Yıl                | Araştırmanın Adı                                                                                                          | Araştırma Tasarımı ve TİDİ istem<br>sayısı (n)                          | Uygun Olmayan TİDİ İstemleri (%) |                                 |                                        | Sonuç* |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------|--------|
|                                  |                                                                                                                           |                                                                         | Endikasyon<br>olmaması           | Kan örneği alım zamanı hataları |                                        |        |
|                                  |                                                                                                                           |                                                                         |                                  | Css'na<br>ulaşmadan<br>alınması | Çukur<br>konsantrasyonda<br>alınmaması |        |
| Puche ve ark.<br>İspanya, 2004   | Inappropriate blood levels of digoxin in a study of 2,846 patients from a teaching hospital: the influence of age and sex | Retrospektif, gözlemsel araştırma (elektronik veri analizi)<br>n= 5623  | DY                               | DY                              | DY                                     | %55    |
| Lippi ve ark.<br>İtalya, 2007    | Appropriateness of serum digoxin levels                                                                                   | Retrospektif, gözlemsel araştırma (elektronik veri analizi)<br>n= 2477  | DY                               | DY                              | DY                                     | %45    |
| Hamzah ve ark.<br>Malezya, 2008  | Evaluation of blood sampling times and indications for therapeutic drug monitoring services                               | Prospektif, gözlemsel araştırma<br>n= 29                                | %31                              | %38                             | DY                                     | DY     |
| Oricco ve ark.<br>ABD, 2011      | Assessment of the appropriateness of serum digoxin concentration measurement in a medical group setting                   | Retrospektif, gözlemsel araştırma (elektronik veri analizi)<br>n= 90    | %39                              | DY                              | DY                                     | DY     |
| Ragab ve ark.<br>Arabistan, 2012 | Clinical utility of serum digoxin level in cardiac patients for diagnosis of chronic digitalis toxicity                   | Prospektif, gözlemsel araştırma<br>n= 217                               | DY                               | DY                              | %4.2                                   | DY     |
| Huang ve ark.<br>Çin, 2012       | Appropriateness of digoxin level monitoring in a children's hospital                                                      | Retrospektif gözlemsel araştırma (elektronik veri analizi)<br>n= 291    | % 11                             | % 22                            | % 32                                   | % 43   |
| Öncü ve ark.<br>Türkiye, 2018    | Appropriateness of digoxin measurement in hospitalized patients                                                           | Retrospektif gözlemsel araştırma (elektronik veri analizi)<br>n= 11.407 | DY                               | %98                             | DY                                     | DY     |

\*: Endikasyon ve kan alım zamanları birlikte değerlendirilmiştir.

DY: Değerlendirme yapılmamıştır.

## **VIII. GEREK VE YÖNTEM**

### **VIII. A. Araştırma Tasarımı**

Araştırma eğitim ile yarı deneysel bir çalışmadır, 27 Aralık 2017-31 Aralık 2018 tarihleri arasında yürütülmüştür.

### **VIII. B. Araştırma Popülasyonu**

Kardiyoloji Kliniği'nde (Kardiyoloji Servisi ve Koroner Yoğun Bakım) 1 Ocak 2018-31 Aralık 2018 tarihleri arasında yatan ve digoksin kullanan hastalar örneklemini oluşturdu. Daha önce yürümüş olduğumuz (28) çalışma verilerine göre 2015 yılında Kardiyoloji Kliniği'nde yatan, oral yolla digoksin kullanan ve serum digoksin konsantrasyonu ölçülen hasta sayısı 276 idi. Bu veriden yararlanılarak örnek büyüklüğü hesaplandı. Digoksin TİDİ uygunluğunu etkileyen faktörler bilinmeyen prevalans %50 kabul edilerek, %5 sapma ve %95 güven düzeyinde; *Open Epi* programı ile en az 161 kişi olarak bulundu. Ancak örnek seçilmeyip, dahil olma kriterlerini karşılayan tüm hastaların verileri çalışmaya alındı.

Kardiyoloji Kliniği'nde yatarak tedavi olan, digoksin (oral ve intranevöz) tedavisi alan, 18 yaş ve üzerinde, çalışmaya katılmak için '*Bilgilendirilmiş Olur*' veren tüm hastalar çalışmaya dahil edildi.

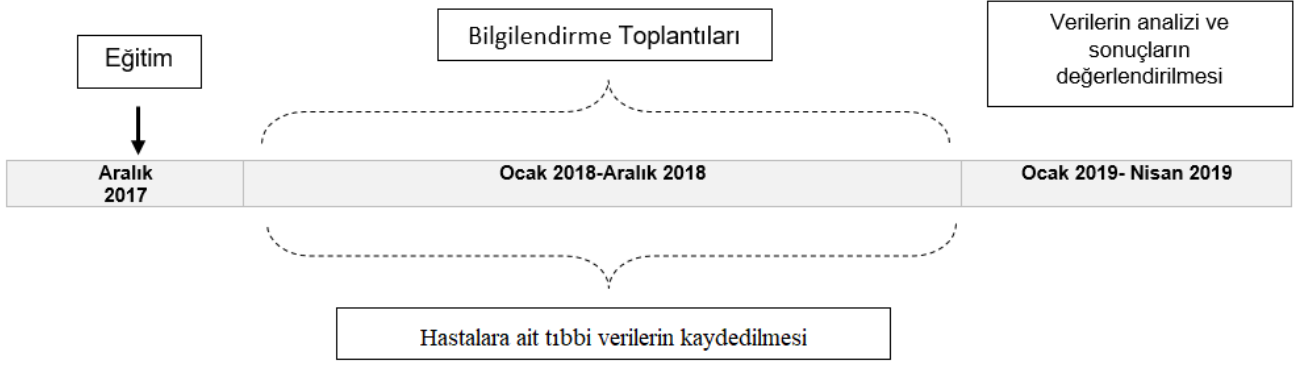
### **VIII. C. Eğitim**

İlk eğitim, 27 Aralık 2017 tarihinde Kardiyoloji Anabilim Dalı eğitim saatinde, asistan hekim ve hemşirelere yönelik yaklaşık 1 saat süren sözlü sunum olarak verildi. Eğitimin içeriğini;

a) TİDİ'nin tanımı, b) TİDİ'nin gerekli olduğu durumlar, c) TİDİ yapılan ilaçlar, c) TİDİ dönemleri, d) digoksine ait farmakokinetik ve farmakodinamik bilgiler, f) digoksin toksisitesi ve ilaç-ilaç etkileşimleri, g) TİDİ'nde sık yapılan hatalar, h) digoksin TİDİ uygunluk kriterleri, i) sonuçların yorumlanmasında dikkat edilecek hususlar, j) araştırmaya hakkında genel bilgiler oluşturuyordu. Aynı eğitim yeni başlayan asistan hekim ve hemşireler için de tekrarlandı.

Çalışma süresince her ayın son haftası olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalı asistan hekim ve hemşireleri ile yaklaşık 15 dakika olmak üzere interaktif bilgilendirme toplantıları

yapıldı (Şekil 4). Bilgilendirme toplantılarının içeriğini ‘digoksin TİDİ uygunluk kriterleri’ oluşturdu.



Şekil 4. Araştırma planı

#### VIII. D. Eğitim Materyali

Eğitimde sunulan bilgileri içeren yazılı bir doküman hazırlanarak eğitim sırasında katılımcılara dağıtıldı. Klinik pratikte yol gösterici olması amacıyla hazırlanan Digoksin TİDİ algoritması da bu eğitim materyaline eklendi (EK. 1).

#### VIII. E. Digoksin Kullanan Hastalara Ait Tıbbi Verilerin Kaydedilmesi

Hastaların her bir yatışına ait aşağıdaki veriler kaydedildi:

- Yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi,
- Yattığı servis, yatış nedeni ve hastanede yatış süresi,
- Hastanın tanısı, komorbid hastalıkları (ICD-10 tanı kodları) ve komorbidite sayısı,
- Kullanmakta olduğu ilaçlar, ilaçların etkin maddeleri, dozları ve kullanım süresi,

- e) Yatışı sırasında yeni başlanmış olan ilaçlar, etkin maddeleri, dozları ve kullanım süresi,
- f) Digoksin dozu, doz intervali, farmasötik formu ve kullanım süresi,
- g) Hastanın yatışı sırasında digoksin kullanımına bağlı görülen yan etkiler/toksisite bulguları,
- h) TİDİ istem tarihi ve endikasyonu,
- i) SDK sonucu ve ölçülen SDK sayısı,
- j) Ardışık TİDİ istemleri arasında geçen zaman,
- k) Son dozdan, kan örneği alım zamanına kadar geçen süre,
- l) SDK görüldükten sonra yapılan tedavi değişikliği,
- m) Laboratuvar verileri [BUN, kreatinin ve GFR düzeyi, potasyum, kalsiyum, magnezyum, sodyum, açlık kan glikozu ve HbA1c, lipid paneli (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), tiroid fonksiyon testleri (TSH, fT3, fT4), hemogram]
- n) Görüntüleme bulguları (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)

#### **VIII. F. Araştırmanın Değişkenleri**

Araştırmanın bağımlı değişkeni digoksin TİDİ uygunluğu; bağımsız değişkenleri hastalara ait demografik özellikler, laboratuvar bulguları, görüntüleme bulguları, hastanede yatış süresi ve ilaç kullanım bilgileri idi.

Araştırmanın tanımlayıcı değişkenleri ise hastalara ait demografik özellikler, laboratuvar bulguları, serum digoksin konsantrasyon sonucu görüldükten sonra tedavi değişikliği, digoksine bağlı görülen yan etkiler/toksisite bulguları, ilaç kullanım bilgileri ve digoksin ile ciddi/orta düzeyde etkileşim olasılığı olan ilaçlar değerlendirildi.

#### **VIII. G. Veri Toplama Yöntemi**

Çalışmaya dahil olan her hastanın verileri için ‘veri kayıt formları’ oluşturuldu (EK. 2). Bu formlara hasta dosyasından alınan ve hastane elektronik ortamında sunulan bilgilerin yanısıra hasta ile yüz yüze yapılan görüşmelerden elde edilen bilgiler kaydedildi. Veri kayıt formu şu bölümlerden oluşuyordu; a) demografik özellikler, b) kullanılan ilaçlara ait bilgiler,

c) laboratuvar bulguları, d) digoksin kullanımı ve TİDİ hakkında bilgiler, e) TİDİ uygunluğunun değerlendirildiği sonuç sayfası.

#### **VIII. H. Digoksin TİDİ Uygunluk Kriterleri**

Digoksin TİDİ için uygunluk kriterleri literatür doğrultusunda oluşturuldu ve Tablo 8’de verildi (5, 11, 14, 17). Bu kriterlerin sağlanmadığı istemler ‘*uygun olmayan digoksin TİDİ*’ olarak kabul edildi.

#### **VIII. I. Laboratuvar Analizi**

Serum digoksin konsantrasyonu, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı’nda AU5800 cihaz (Beckman Coulter Inc, CA, ABD) ve PETIA (particle-enhanced turbidimetric immunoassay) yöntemi ile ölçüldü. Digoksin için terapötik aralık 0.8-2.0 ng /mL olarak kabul edildi. Ancak, kalp yetersizliği nedeniyle digoksin kullanan hastalarda yapılan klinik araştırma sonuçlarına göre SDK 0.5-0.9 ng/mL olarak önerilmektedir (93). Bu nedenle çalışmamızın analizlerinde digoksin için terapötik aralık: 0.5-0.9 ng/mL, üst sınır: 2.0 ng/mL olarak alınmıştır.

#### **VIII. J. Serum Digoksin Konsantrasyonuna Etki Eden Faktörlerin Değerlendirilmesi**

Serum digoksin konsantrasyonuna etki eden faktörler değerlendirildi. Digoksinin farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyen parametreler; hastaya ait demografik (yaş, cinsiyet), klinik özellikler (böbrek ve tiroid fonksiyon bozukluğu), laboratuvar bulguları (serum kreatinin, BUN, GFR, potasyum, sodyum, magnezyum, kalsiyum düzeyleri) ve SDK’nun yükselmesine neden olabilecek kanıt düzeyi ‘çok iyi/iyi’ düzeyde olan ‘orta’ ve ‘ciddi’ düzeyde etkileşime neden olabilecek ilaçlar analize alındı (96) (Tablo 9).

**Tablo 8.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi uygunluk kriterleri

| <b>Uygunluk Kriterleri</b> |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1) Uygun Endikasyon</b> | a) Digoksin tedavisine yeni başlanmış olması                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                            | b) İlacın farmakokinetik özelliklerini değiştiren durumların varlığı                                          | -Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma<br>-Yaşlı hasta olması (70 <)<br>-Tiroid fonksiyon bozukluğu                                                                                                                                               |
|                            | c) İlacın farmakodinamik özelliklerini değiştiren durumların varlığı                                          | -Hipokalemi/Hiperkalemi<br>-Hipomagnezemi<br>-Hiponatremi<br>-Hiperkalsemi/Hipokalsemi<br>-Hipotiroidi /Hipertiroidi<br>-Hipoksi ve asidoz                                                                                                       |
|                            | d) Tedavide doz değişikliği yapılması                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                            | e) Digoksin toksisite bulguları varlığı                                                                       | Bulantı, kusma, baş ağrısı, karın ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, koma, bradikardi, atriyoventriküler blok, ventriküler aritmi, ışığa karşı duyarlılık, görmede bozukluk vb.                                                                     |
|                            | f) Tedaviye digoksin ile ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilecek ilaç eklenmesi veya tedaviden çıkarılması | Amiodaron, verapamil, diltiazem, propafenon, spironolakton, ranolazin, telmisartan vb.                                                                                                                                                           |
|                            | g) Bir önceki serum digoksin konsantrasyonlarının düşük veya yüksek saptanması                                | Toksik konsantrasyon: 2.0 ng/ mL ≤                                                                                                                                                                                                               |
|                            | h) Son 10 aydır serum digoksin konsantrasyonu ölçülmemiş olması                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                            | i) Hasta uyuncunun değerlendirilmesi                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                            | j) Tedavi başarısızlığının nedenlerini ortaya koymak                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>2) Uygun Zaman</b>      | a) Ölçümler arasında 7 gün ve üzerinde zaman bulunması                                                        | Digoksin tedavisine yeni başlandıktan veya digoksin dozu değiştirildikten sonra TİDİ istemi yapılacak ise; digoksin eliminasyon yarılanma ömrünün 4-5 katı kadar süre geçip kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşıldıktan sonra istem yapılması |
|                            | b) Son digoksin dozundan en az 6 saat sonra kan örneği alınması                                               | Kan numunesinin, digoksinin dokulara dağılım fazından sonra alınması                                                                                                                                                                             |

**Tablo 9.** Digoksin ile orta ve ciddi düzeyde etkileşime neden olabilecek ilaçlar

| İlaç                                                                          | Etkileşim Mekanizması                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CİDDİ DÜZEYDE ETKİLEŞİM</b>                                                |                                                                                                       |
| Amiodaron<br>Diltiazem<br>Propafenon<br>Ranolazin<br>Telmisartan<br>Verapamil | P-gp inhibisyonuna bağlı olarak SDK’nda artış ve digoksin toksisite riskinde artış                    |
| Hidroklortiyazid<br>İndapamid                                                 | Diüretiklerin neden olduğu hipopotasemi ve hipomagnezemi nedeniyle digoksin toksisite riskinde artış  |
| Rabeprazol                                                                    | Digoksin emilimini artırarak SDK’nda artış                                                            |
| Alprazolam<br>Spironolakton                                                   | Digoksin eliminasyonunda azalmaya bağlı olarak SDK’nda artış                                          |
| <b>ORTA DÜZEYDE ETKİLEŞİM</b>                                                 |                                                                                                       |
| Atenolol<br>Bisoprolol<br>Metoprolol<br>Propranolol                           | Additif etki ile atriyoventriküler iletimin azalması, bradikardi ve digoksin toksisite riskinde artış |
| Omeprazol                                                                     | Digoksin emilimini artırarak SDK’nda artış                                                            |
| Tikagrelor                                                                    | P-gp inhibisyonuna bağlı olarak SDK’nda artış ve digoksin toksisite riskinde artış                    |
| Trazodon                                                                      | Digoksin toksisitesi ve SDK’nda artış<br>(mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır)                   |

P-gp: P-glikoprotein

SDK: Serum Digoksin Konsantrasyonu

### VIII. K. Digoksin Toksisitesinin Değerlendirilmesi

Hastaların Kardiyoloji Kliniği'ne yatışı sırasında ilk ölçülen SDK'nu değerlendirmeye alındı. SDK 2 ng/mL üzerinde ve altında saptanan hastaların demografik (yaş, cinsiyet, VKİ) ve klinik özellikleri (komorbidite sayısı, yatış süresi), laboratuvar (serum kreatinin, BUN, GFR, BNP, TSH, potasyum, sodyum, magnezyum, kalsiyum düzeyleri), görüntüleme bulguları (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu), ilaç kullanım bilgileri (digoksin dozu, digoksin ile potansiyel ilaç-ilaç etkileşimi varlığı) karşılaştırıldı. Ayrıca digoksine bağlı görülen klinik toksisite bulguları ve EKG bulguları kaydedildi.

### VIII. L. İstatistiksel Analiz

Hastaların her yatışına ait demografik veriler ve laboratuvar bulguları için tanımlayıcı istatistik yapıldı. Sonuçlar sayı (n), yüzde (%), ortalama  $\pm$  standart sapma (S) olarak verildi. Bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki kategorik değişkenler için *ki kare* ve *eğimde ki kare* testi; sayısal değişkenler için parametrik verilerde *t-testi*, nonparametrik verilerde *Kruskal Wallis* ve *Mann Whitney U* testi ile değerlendirildi. Çok değişkenli analiz olarak lojistik regresyon analizi yapılarak, tek değişkenli analizde anlamlı ilişki bulunan değişkenler modele alındı. Birbiriyle korelasyonu yüksek olan (GFR ve kreatinin) değişkenlerden biri modele alındı. Veriler SPSS-22 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile analiz edildi. Araştırmamızda  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### VIII. M. Etik İlkeler

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu (tarih: 07.12.2017, karar no: 2017/28-36) onayından sonra başladı, Helsinki Bildirgesi ilkeleri doğrultusunda yürütüldü. Kişisel Sağlık Verilerinin İşlenmesi ve Mahremiyetinin Sağlanması Hakkında Yönetmelik ve Helsinki Bildirgesi ilkeleri gereğince hastalara ait tüm kimlik bilgileri anonimleştirildi.

## **IX. BULGULAR**

### **IX. A. Digoksin ile Tedavi Edilen ve Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Yapılan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri, Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları**

Kardiyoloji Kliniği'nde Ocak 2018-Aralık 2018 tarihleri arasında yatan ve digoksin ile tedavi edilen toplam hasta sayısı 170 idi. Bu hastaların 147'si Kardiyoloji Servisi, 23'ü ise Koroner Yoğun Bakım'da yatmaktaydı. Tüm hastaların yaş ortalaması  $70.0 \pm 12.4$  (aralık: 21-98 yıl), 99'u (%58.2) kadındı. Kadınların yaş ortalaması  $73.4 \pm 11.4$ , erkeklerin yaş ortalaması  $67.9 \pm 13.6$  olarak bulundu ( $p=0.017$ ). Hastaların %21.2'si kalp yetersizliği, %4.1'i atriyal fibrilasyon, %74.7'si kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon nedeniyle digoksin tedavisi alıyordu. Hastalarda kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon dışında en sık görülen 5 komorbidite: hipertansiyon (%65.3), diyabetes mellitus (%41.1), hiperlipidemi (%18.8), kronik iskemik kalp hastalığı (%18.2) ve kronik obstruktif akciğer hastalığı (%17.7) olarak saptandı.

Hastaların 121'inde digoksin TİDİ izlemi için 232 SDK ölçümü yapıldı. Her hasta yatışı için ortalama  $1.9 \pm 1.7$  (aralık: 1-11 istem) istem yapıldığı, istemler arası ortalama  $3.1 \pm 3.0$  gün (aralık: 1-16 gün) olduğu bulundu. Ortalama SDK  $1.10 \pm 0.69$  ng/mL olarak saptandı. Digoksin TİDİ izlemi yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 10, laboratuvar ve görüntüleme bulguları Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 10.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılan hastaların demografik ve klinik özellikleri

| <b>Demografik özellikler</b><br>(n=121)         | Kardiyoloji Kliniği |
|-------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Yaş (yıl), ortalama±S</b>                    | 71.0 ± 12.6         |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>                          |                     |
| <b>Kadın</b>                                    | 68 (56.2)           |
| <b>Erkek</b>                                    | 53 (43.8)           |
| <b>Boy (cm), ortalama±S</b>                     | 166.3±10.3          |
| <b>Ağırlık (kg), ortalama±S</b>                 | 71.9±12.8           |
| <b>VKİ, ortalama±S</b>                          | 26.5 ± 4.4          |
| <b>Hastanede yatış süresi (gün), ortalama±S</b> | 12.7±11.0           |
| <b>Yatış tanısı, n (%)</b>                      |                     |
| <b>Kalp yetersizliği</b>                        | 26 (21.5)           |
| <b>Atriyal fibrilasyon</b>                      | 4 (3.3)             |
| <b>Kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon</b> | 91 (75.2)           |
| <b>Komorbidite sayısı, ortalama±S</b>           | 4.6±1.6             |
| <b>Kullanılan ilaç sayısı, ortalama±S</b>       | 10.5±2.9            |
| <b>Digoksin dozu (mg/gün), ortalama±S</b>       | 0.16±0.07           |
| <b>Digoksin doz intervali, n (%)</b>            |                     |
| <b>Günde 1 kez</b>                              | 92 (76.0)           |
| <b>Haftada 3 gün</b>                            | 3 (2.5)             |
| <b>Haftada 4 gün</b>                            | 7 (5.8)             |
| <b>Haftada 5 gün</b>                            | 19 (15.7)           |
| <b>SDK (ng/mL)</b>                              | 1.10±0.69           |

Kardiyoloji Kliniği: Kardiyoloji Servisi ve Koroner Yoğun Bakım

n: hasta yatış sayısı    VKİ: vücut kitle indeksi    SDK: serum digoksin konsantrasyonu

**Tablo 11.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılan hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları

| Laboratuvar ve Görüntüleme Bulguları<br>(n=121) |                                  | Normal Değerler             | Kardiyoloji<br>Kliniği<br>(ortalama±S) |
|-------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------|
| <b>Böbrek Fonksiyon Testleri</b>                | <b>Kreatinin (mg/dL)</b>         | 0.6-1.1 mg/dL               | 1.1±0.6                                |
|                                                 | <b>GFR (CKD-EPI)</b>             | 90 <                        | 66.4±27.1                              |
|                                                 | <b>BUN (mg/ dL)</b>              | 6-20 mg/dL                  | 32.4±26.3                              |
| <b>Serum Elektrolitleri</b>                     | <b>Potasyum (mmol/L)</b>         | 3.5-5.1 mmol/L              | 4.1±0.5                                |
|                                                 | <b>Sodyum (mmol/L)</b>           | 136-145 mmol/L              | 137.9±6.8 *                            |
|                                                 | <b>Kalsiyum (mg/dL)</b>          | 8.8-10.6 mmol/L             | 8.9±0.6 *                              |
|                                                 | <b>Magnezyum (mg/dL)</b>         | 0.77-1.03 mmol/L            | 0.8±0.1 *                              |
| <b>Glikoz Paneli</b>                            | <b>Açlık kan glikozu (mg/dL)</b> | 70-100 mg/dL                | 123.9±46.6 *                           |
|                                                 | <b>HbA1c (%)</b>                 | %4 - %6                     | 10.7±19.4 *                            |
| <b>Lipid Paneli</b>                             | <b>LDL (mg/ dL)</b>              | < 130 mg/dL                 | 92.1±33.2 *                            |
|                                                 | <b>HDL (mg/ dL)</b>              | > 50 mg/dL                  | 36.3±12.7 *                            |
|                                                 | <b>Trigliserid (mg/ dL)</b>      | < 150 mg/dL                 | 123.5±75.6 *                           |
|                                                 | <b>Total Kolesterol (mg/ dL)</b> | < 200 mg/dL                 | 153.6±42.4 *                           |
| <b>Karaciğer Fonksiyon Testleri</b>             | <b>AST (U/L)</b>                 | 0-35 U/L                    | 43.7±90.3 *                            |
|                                                 | <b>ALT (U/L)</b>                 | 0-35 U/L                    | 39.5±118.4                             |
| <b>Tiroid Fonksiyon Testleri</b>                | <b>TSH (µIU/mL)</b>              | 0.38-5.33 µIU/mL            | 2.3±3.5 *                              |
|                                                 | <b>fT3 (pg/mL)</b>               | 2.5-3.9 pg/mL               | 2.3±0.7 *                              |
|                                                 | <b>fT4 (ng/dL)</b>               | 0.5-1.51 ng/dL              | 1.1±0.3 *                              |
| <b>Hemogram Değerleri</b>                       | <b>Hemoglobin (g/dL)</b>         | 13.5-17.5 g/dL              | 11.6±1.9 *                             |
|                                                 | <b>MCV (fL)</b>                  | 80.7-95.5 fL                | 84.3±7.2 *                             |
|                                                 | <b>PLT (10<sup>3</sup>/uL)</b>   | 156-373 10 <sup>3</sup> /uL | 532.5±282.3 *                          |
| <b>Kardiyak Hormon</b>                          | <b>BNP (pg/mL)</b>               | 0-100 pg/mL                 | 785.7±821.7 *                          |
| <b>Görüntüleme Bulgusu</b>                      | <b>LVEF (%)</b>                  | %50 - %70                   | 43.5±15.0 *                            |

Kardiyoloji Kliniği: Kardiyoloji Servisi ve Koroner Yoğun Bakım

n: hasta yatış sayısı; \*: n<121

LVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

## IX. B. Digoksin Terapötik İlaç Düzey İzlemi Uygunluğunun Değerlendirilmesi

### Uygun Endikasyon

Yapılan digoksin TİDİ istemlerinin %88.4'ü (n=205) uygun endikasyonda idi. Bu endikasyonlar arasında digoksinin farmakokinetik özelliğini değiştirecek durumların olması (%69.0), digoksinin farmakodinamik özelliğini değiştirecek durumların olması (%38.4) ve son 10 aydır digoksin konsantrasyonunun ölçülmemiş olması (%32.3) en fazla idi (Tablo 12). Digoksin farmakokinetiğini değiştiren durumlar içerisinde en sık neden ise 126 istemde (%54.3) böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olarak saptandı. Hastaların 74'ünde yapılan 143 (%61.6) TİDİ isteminde birden fazla endikasyon vardı.

**Tablo 12.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi endikasyonlarının değerlendirilmesi

| Endikasyonlar<br>(n=232)                               | n (%)*     |
|--------------------------------------------------------|------------|
| Digoksin tedavisine yeni başlanmış olması              | 37 (19.4)  |
| Digoksinin farmakokinetiğini değiştiren durum varlığı  | 160 (69.0) |
| Digoksinin farmakodinamiğini değiştiren durum varlığı  | 89 (38.4)  |
| Digoksin dozu veya doz intervali değişikliği yapılması | 4 (1.7)    |
| Klinik olarak digoksin toksisite bulgularının varlığı  | 4 (1.7)    |
| Bir önceki ölçülen SDK'nun yüksek/düşük saptanması     | 34 (14.7)  |
| Son 10 aydır SDK ölçülmemiş olması                     | 75 (32.3)  |

n: Digoksin TİDİ istem sayısı

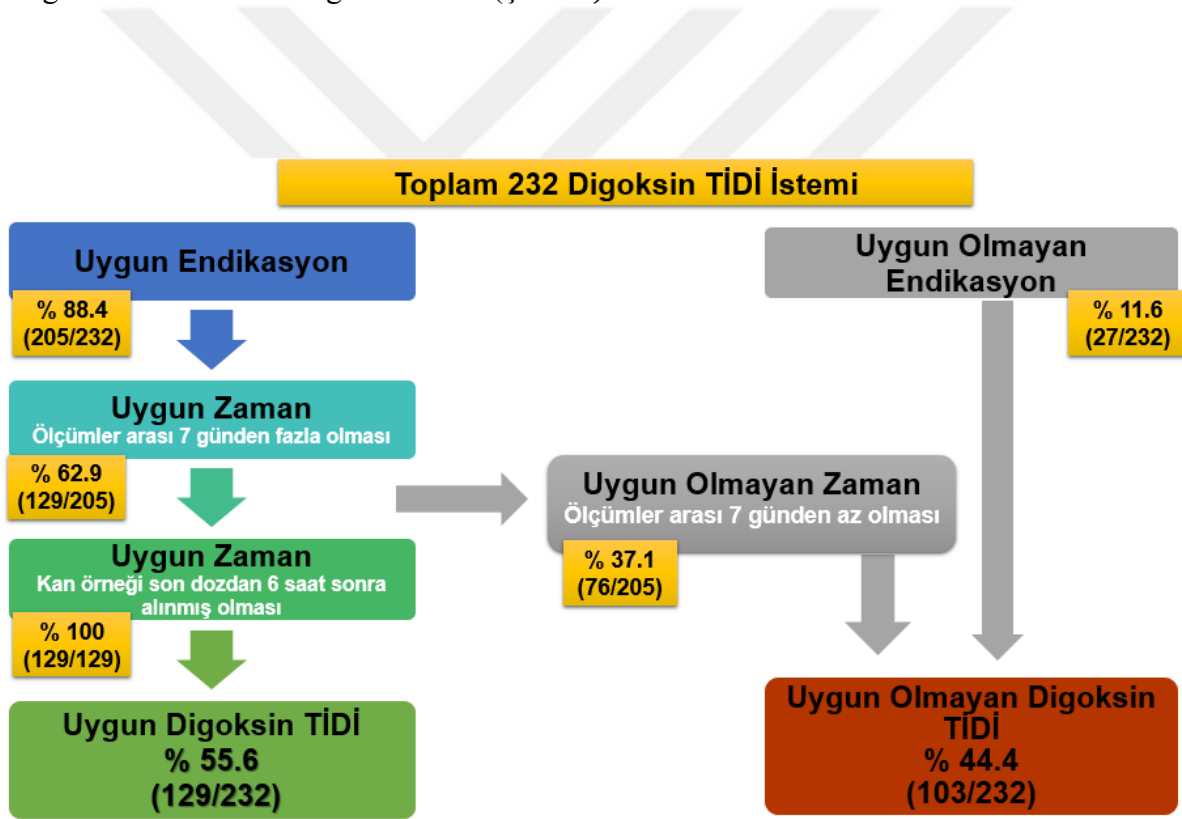
\*: birden fazla TİDİ istem endikasyonu vardır.

SDK: serum digoksin konsantrasyonu

### Uygun Kan Alım Zamanı

Uygun endikasyonda yapılan digoksin TİDİ istemleri (n=205) digoksinin kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşması için geçen süre açısından değerlendirildiğinde, 129 istemin (%62.9) uygun zamanda yapıldığı saptandı. Önceki retrospektif çalışmamızın (28) sonuçları ile karşılaştırma yapabilmek için endikasyon uygunluğuna bakılmaksızın sadece kan alma zamanı uygunluğu değerlendirildiğinde, digoksin TİDİ istemlerinin (n=232) 100'ünün (%43.1) kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmadan istenen, uygun olmayan istemler olduğu bulundu. İstemlerin hepsinde kan örneği son digoksin dozundan 6 saat sonra alınmıştı.

Digoksin TİDİ istemlerinin %55.6'sı (n=129) hem istem endikasyonu hem de kan alım zamanı açısından uygun olarak değerlendirildi. İstemlerin %44.4 (n=103)'ü ise uygun olmayan digoksin TİDİ olarak değerlendirildi (Şekil 5).



Şekil 5. Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin uygunluk kriterlerine göre değerlendirilmesi  
TİDİ: Terapötik ilaç düzeyi izlemi

### Uygun Olmayan Digoksin Terapötik İlaç Düzeyi İzleminde Rol Oynayan Faktörler

Daha ileri yaş, kadın cinsiyet, daha fazla kullanılan ilaç sayısı, Koroner Yoğun Bakım'da yatıyor olmak, yüksek serum kreatinin, BUN düzeyleri, düşük GFR düzeyi ve yüksek BNP düzeyi tüm kriterler (endikasyon ve kan alım zamanı) birlikte değerlendirildiğinde digoksin TİDİ'nin uygun yapılmamasına etki eden faktörler olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı saptadı (Tablo 13 ve Tablo 14).

**Tablo 13.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin hastaların demografik ve klinik özelliklerine göre değerlendirilmesi

| Demografik ve klinik özellikler<br>(n=232) | Uygun TİDİ<br>(ortalama ± S, n=129) | Uygun olmayan<br>TİDİ<br>(ortalama ± S, n=103) | P                 |
|--------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------|
| Yaş (yıl)                                  | 68.5 ± 14.6                         | 76.1 ± 11.0                                    | <b>&lt;0.001*</b> |
| Cinsiyet (n, %)                            |                                     |                                                |                   |
| Kadın                                      | 68 (49.3)                           | 70 (50.7)                                      | <b>0.019*</b>     |
| Erkek                                      | 61 (64.9)                           | 33 (35.1)                                      |                   |
| Boy (cm)                                   | 166.7 ± 10.1                        | 164.2 ± 10.0                                   | 0.057             |
| Ağırlık (kg)                               | 72.6 ± 13.1                         | 70.0 ± 13.0                                    | 0.134*            |
| Vücut kitle indeksi                        | 26.1 ± 4.4                          | 25.9 ± 4.1                                     | 0.700             |
| Hastanede yatış süresi (gün)               | 16.3 ± 16.1                         | 15.3 ± 11.5                                    | 0.618*            |
| Komorbidite sayısı                         | 4.5 ± 1.6                           | 4.8 ± 1.2                                      | 0.091*            |
| Kullanılan ilaç sayısı                     | 9.8 ± 3.1                           | 11.3 ± 4.0                                     | <b>0.001*</b>     |
| Digoksin dozu (mg/gün)                     | 0.10 ± 0.08                         | 0.14 ± 0.07                                    | 0.095*            |
| Tedavi için yatışı yapılan klinik (n, %)   |                                     |                                                |                   |
| Kardiyoloji Servisi                        | 109 (64.5)                          | 60 (35.5)                                      | <b>&lt;0.001*</b> |
| Koroner Yoğun Bakım                        | 20 (31.7)                           | 43 (68.3)                                      |                   |

\*: t testi

‡: ki kare analizi

n: Digoksin TİDİ istem sayısı

**Tablo 14.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre değerlendirilmesi

| Laboratuvar (serum) ve görüntüleme bulguları (n=232) | Uygun TİDİ (ortalama ± S, n=129) | Uygun olmayan TİDİ (ortalama ± S, n=103) | P                 |
|------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|-------------------|
| Kreatinin (mg/dL)                                    | 1.1 ± 0.6                        | 1.4 ± 0.5                                | <b>&lt;0.001*</b> |
| GFR (CKD-EPI)                                        | 73.5 ± 30.6                      | 46.7 ± 22.9                              | <b>&lt;0.001*</b> |
| BUN (mg/dL)                                          | 30.8 ± 25.0                      | 42.4 ± 50.0                              | <b>0.023*</b>     |
| Potasyum (mmol/L)                                    | 4.2 ± 0.6                        | 4.1 ± 0.6                                | 0.464*            |
| Sodyum (mmol/L)                                      | 137.8 ± 6.8                      | 137.2 ± 3.8                              | 0.419*            |
| Kalsiyum (mmol/L, n=217)                             | 8.9 ± 0.7                        | 8.8 ± 0.6                                | 0.109*            |
| Magnezyum (mmol/L, n=181)                            | 0.8 ± 0.1                        | 0.9 ± 0.1                                | 0.530*            |
| Açlık kan glikozu (mg/dL, n=178)                     | 122.9 ± 47.2                     | 115.2 ± 35.8                             | 0.250*            |
| HbA1c (% , n=36)                                     | 7.2 ± 1.0                        | 8.1 ± 2.7                                | 0.882¥            |
| LDL (mg/ dL, n=114)                                  | 92.0 ± 34.0                      | 88.4 ± 29.6                              | 0.931¥            |
| HDL (mg/ dL, n=114)                                  | 35.7 ± 11.5                      | 39.6 ± 19.8                              | 0.928¥            |
| Total Kolesterol (mg/ dL, n=113)                     | 153.8 ± 43.4                     | 146.9 ± 38.4                             | 0.695¥            |
| AST (U/L, n=192)                                     | 43.9 ± 90.2                      | 36.7 ± 17.3                              | 0.497*            |
| ALT (U/L, n=221)                                     | 31.3 ± 25.1                      | 24.5 ± 16.9                              | 0.120*            |
| TSH (mIU/L, n=206)                                   | 2.3 ± 3.5                        | 2.0 ± 1.8                                | 0.530*            |
| fT3 (pg/mL, n=25)                                    | 2.4 ± 0.7                        | 1.8 ± 0.8                                | 0.242¥            |
| fT4 (pg/mL, n=100)                                   | 1.2 ± 0.4                        | 1.2 ± 0.2                                | 0.640¥            |
| Hemoglobin (g/dL, n=170)                             | 11.7 ± 1.9                       | 11.2 ± 1.5                               | 0.121*            |
| PLT (10 <sup>3</sup> /uL, n=170)                     | 528.9 ± 783.9                    | 250.8 ± 109.9                            | 0.385*            |
| BNP (pg/mL, n=204)                                   | 639.6 ± 651.4                    | 1207.9 ± 1056.6                          | <b>&lt;0.001*</b> |
| SDK (ng/mL)                                          | 1.1 ± 0.7                        | 1.2 ± 0.7                                | 0.470*            |
| Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (% , n=107)       | 44.0 ± 14.7                      | 45.8 ± 13.5                              | 0.328*            |

\*: *t* testi ; ¥: Mann Whitney U testi  
SDK: serum digoksin konsantrasyonu

n: Digoksin TİDİ istem sayısı

Çok değişkenli analiz sonucuna göre serum GFR, BNP düzeyleri ve kullanılan ilaç sayısı modelde anlamlılığını sürdürdü (Tablo 15).

**Tablo 15.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izlemi uygunluğunu etkileyen faktörlerin çok değişkenli analizi

| Değişken (n=232)                                           | $\beta$ | SE    | P            | OR (%95 GA)         |
|------------------------------------------------------------|---------|-------|--------------|---------------------|
| Yaş (yıl)                                                  | 0.018   | 0.019 | 0.295        | 1.02 (0.96-1.10)    |
| Cinsiyet (kadın/ erkek)                                    | 0.335   | 0.461 | 0.468        | 1.40 (0.56-3.5)     |
| BUN (mg/ dL)                                               | -0.002  | 0.005 | 0.875        | 1.0 (0.99-1.00)     |
| GFR (CKD-EPI)                                              | -0.031  | 0.008 | <b>0.000</b> | 0.969 (0.954-0.986) |
| BNP (pg/ mL)                                               | 0.000   | 0.000 | <b>0.027</b> | 1.001 (1.000-1.001) |
| İlaç sayısı (n)                                            | 0.163   | 0.055 | <b>0.007</b> | 1.210 (1.091-1.342) |
| Yattığı Servis<br>(Kardiyoloji Servis/Koroner Yoğun bakım) | -.831   | .418  | 0.073        | 0.857 (0.348-1.921) |

Cinsiyet: erkek; yattığı servis: Kardiyoloji Servisi referans alınmıştır  
n: Digoksin TİDİ istem sayısı

SDK'ya göre uygun olmayan TİDİ oranları değerlendirildiğinde, SDK yükseldikçe uygun olmayan TİDİ'nin arttığı görüldü ancak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 16).

**Tablo 16.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin serum digoksin konsantrasyonuna göre değerlendirilmesi

| SDK<br>(n=232)        | Uygun olmayan TİDİ<br>n(%) <sup>‡</sup> | P*    |
|-----------------------|-----------------------------------------|-------|
| 0.5 ng/mL > (n=27)    | 9 (33.3)                                | 0.569 |
| 0.5-0.9 ng/mL (n=80)  | 35 (43.8)                               |       |
| 0.9-2.0 ng/mL (n=106) | 49 (46.2)                               |       |
| 2.0 ng/mL < (n=19)    | 10 (52.6)                               |       |

\*: ki-kare analizi      ‡: satır yüzdesi      n: Digoksin TİDİ istem sayısı

Digoksin TİDİ, yıl içinde aylara göre değerlendirildiğinde, uygun olmayan TİDİ'nin araştırma başladıktan sonra ilk üç ay en düşük düzeyde (%25.0) olduğu, sonraki üçer aylık dilimlerde uygun olmayan TİDİ'nin sırasıyla %42.5, %47.3 ve %52.2 olduğu görüldü (p=0.006) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Digoksin terapötik ilaç düzeyi izleminin aylara göre değerlendirilmesi

| Aylar<br>(n=232)            | Uygun olmayan TİDİ<br>n(%) <sup>‡</sup> | P*           |
|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------|
| Ocak-Şubat-Mart (n=36)      | 9 (25.0)                                | <b>0.006</b> |
| Nisan-Mayıs-Haziran (n=53)  | 22 (41.5)                               |              |
| Temmuz-Ağustos-Eylül (n=55) | 26 (47.3)                               |              |
| Ekim-Kasım-Aralık (n=88)    | 46 (52.2)                               |              |
| Toplam istem sayısı= 232    |                                         |              |

\*: eğiminde ki kare analizi

‡: satır yüzdesi

#### *Digoksin TİDİ Yapılmayan Hastalar*

TİDİ yapılan (n=121) ve yapılmayan (n=49) hastaların demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Yalnızca Kardiyoloji Kliniği'nde yatış süresi açısından anlamlı fark bulundu. Digoksin TİDİ yapılan hastaların ortalama yatış süresi 12.7±11.0 gün; TİDİ yapılmayan hastaların ortalama yatış süresi 7.4± 4.4 gün olarak saptandı (p<0.001). Digoksin TİDİ yapılmayan 49 hastanın 35'inde (%71.4) istem endikasyonu yok iken 14'ünde (%28.6) endikasyon olmasına rağmen istem yapılmamıştı. Bu istem endikasyonları; son 10 aydır digoksin konsantrasyonu ölçülmemiş olması, 70 yaş üzeri yaşlı hasta olması, digoksinin farmakokinetik/farmakodinamik özelliklerini değiştirecek durum varlığı, ilaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilecek ilaçların (amiodaron ve spironolakton) tedaviye eklenmesi ve digoksin tedavisine yeni başlanmış olması idi.

### Serum Digoksin Konsantrasyonu Ölçüm Sonucunun Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Digoksin TİDİ yapılan hastaların yatışları sırasında yapılan ilk ölçümlerin sonuçları: 17 hastada (%14.0) subterapötik, 44 hastada (%36.4) terapötik, 10 hastada (%8.3) toksik düzeyde saptandı. SDK yükseldikçe digoksin tedavisinde değişiklik yapılan hasta oranı arttı (Tablo 18). Hastaların 48'sinde (%39.7) digoksin tedavisinde değişiklik yapıldı. SDK subterapötik düzeyde saptanan 17 hastanın ise sadece 4'ünün (%23.5) tedavisinde değişiklik yapıldı: 2 hastanın digoksin dozu artırıldı, 1 hastanın doz interval süresi azaltıldı, 1 hastanın ise digoksin tedavisi kesildi. SDK toksik düzeyde saptanan 10 hastanın 9'unda digoksin tedavisi kesilirken 1'inde intervali uzatıldı.

**Tablo 18.** Serum digoksin konsantrasyonu ölçüldükten sonra sonuca göre yapılan digoksin tedavisi değişikliğinin değerlendirilmesi

| Serum digoksin konsantrasyonu | Digoksin tedavisinde değişiklik yapılan hasta sayısı (%) <sup>‡</sup> | P*     |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------|
| 0.5 ng/mL > (n=17)            | 4 (23.5)                                                              | <0.001 |
| 0.5-0.9 ng/mL (n=44)          | 8 (18.2)                                                              |        |
| 0.9-2.0 ng/mL (n=50)          | 26 (52.0)                                                             |        |
| 2.0 ng/mL < (n=10)            | 10 (100)                                                              |        |
| Toplam hasta sayısı= 121      | 48 (39.7)                                                             |        |

\*: ki-kare analizi

‡: satır yüzdesi

## IX. C. Serum Digoksin Konsantrasyonuna Etki Eden Faktörler

SDK ortalama  $1.10 \pm 0.69$  ng/mL (0.18-4.10) olarak saptandı. Kalp yetersizliği tanısı olan hastalarda SDK ortalama  $1.08 \pm 0.63$ ; atriyal fibrilasyon tanısı olan hastalarda  $1.05 \pm 0.62$ ; hem kalp yetersizliği hem de atriyal fibrilasyon tanısı olan hastalarda ise  $1.12 \pm 0.7$  ng/mL olarak bulundu. Yetmiş yaş üzeri olma, kadın cinsiyet, böbrek fonksiyon testlerinde kötüleşme ve serum sodyum düzeyi düşüklüğü anlamlı olarak serum digoksin konsantrasyonunu artıran faktörlerdi. Hipotiroidi ve böbrek yetmezliği tanısı, daha yüksek serum potasyum ve daha düşük kalsiyum düzeyi olan hastalarda SDK'nu daha yüksek saptandı ancak anlamlı değildi (Tablo 19).

Digoksin TİDİ yapılan hastaların SDK'nda yükselmeye neden olabilecek ilaçlar değerlendirildi; 83 hastada (%68.6) SDK'nda artışa neden olabilecek ilaç kullanımı yoktu ve SDK ortalama  $1.11 \pm 0.70$  ng/mL saptandı. Otuz sekiz hastada (%31.4) bir veya birden fazla SDK'nda artışa neden olabilecek ilaç kullanımı vardı ve SDK'nu ortalama  $1.27 \pm 1.48$  ng/mL bulundu ( $p=0.417$ ). Hastaların kullandıkları ve SDK'nun yükselmesine neden olabilecek ilaçlar omeprazol (n=29), spironolakton (n=26), amiodaron (n=25), diltiazem (n=9), trazodon (n=7), , ranolazin (n=6), tikagrelor (n=6), alprozolam (n=5), telmisartan (n=3), propafenon (n=2), verapamil (n=1) idi.

**Tablo 19.** Serum digoksin konsantrasyon ölçüm sonucunun hastaya ait demografik, klinik özellikler ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilmesi

| Demografik ve Klinik Özellikler                                                    | SDK<br>(ortalama±S) | P                            |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------------|
| Yaş                                                                                |                     |                              |
| 70 yaş altı (n=96)                                                                 | 0.95 ± 0.6          | <b>0.003<sup>a</sup></b>     |
| 70 yaş ve üzeri (n=136)                                                            | 1.22 ± 0.73         |                              |
| Cinsiyet                                                                           |                     |                              |
| Kadın (n=138)                                                                      | 1.24 ± 0.77         | <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> |
| Erkek (n=94)                                                                       | 0.92 ± 0.47         |                              |
| Tiroid Fonk. Bozukluğu                                                             |                     |                              |
| Hipotiroidi (n=24)                                                                 | 1.27 ± 0.79         | 0.260 <sup>b</sup>           |
| Normal (n=195)                                                                     | 1.11 ± 0.69         |                              |
| Hipertiroidi (n=13)                                                                | 0.86 ± 0.34         |                              |
| Böbrek Yetmezliği                                                                  |                     |                              |
| Var (n=38)                                                                         | 1.28 ± 0.88         | 0.166 <sup>a</sup>           |
| Yok (n=194)                                                                        | 1.07 ± 0.63         |                              |
| Digoksinin farmakokinetiğini değiştirerek<br>SDK'nu yükseltebilecek ilaç kullanımı |                     |                              |
| Var (n=38)                                                                         | 1.27 ± 1.48         | 0.417 <sup>a</sup>           |
| Yok (n=83)                                                                         | 1.11 ± 0.70         |                              |
| Laboratuvar Bulguları (serum)                                                      |                     |                              |
| Kreatinin                                                                          |                     |                              |
| Normal (n=90)                                                                      | 0.92 ± 0.47         | <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> |
| Yüksek (n=142)                                                                     | 1.23 ± 0.77         |                              |
| GFR                                                                                |                     |                              |
| Normal (n=187)                                                                     | 0.84 ± 0.42         | <b>&lt;0.001<sup>a</sup></b> |
| Düşük (n=45)                                                                       | 1.17 ± 0.72         |                              |
| BUN                                                                                |                     |                              |
| Normal (n=53)                                                                      | 0.97 ± 0.51         | <b>0.028<sup>a</sup></b>     |
| Yüksek (n=169)                                                                     | 1.16 ± 0.72         |                              |
| Potasyum                                                                           |                     |                              |
| Düşük (n=28)                                                                       | 0.90 ± 0.49         | 0.260 <sup>b</sup>           |
| Normal (=193)                                                                      | 1.13 ± 0.69         |                              |
| Yüksek (n=11)                                                                      | 1.29 ± 1.00         |                              |
| Kalsiyum                                                                           |                     |                              |
| Düşük (n=91)                                                                       | 1.17 ± 0.74         | 0.324 <sup>a</sup>           |
| Normal (n=125)                                                                     | 1.07 ± 0.65         |                              |
| Sodyum                                                                             |                     |                              |
| Düşük (n=70)                                                                       | 1.34 ± 0.83         | <b>0.003<sup>a</sup></b>     |
| Normal (n=156)                                                                     | 1.00 ± 0.57         |                              |
| Magnezyum                                                                          |                     |                              |
| Düşük (n=46)                                                                       | 1.02 ± 0.68         | 0.689 <sup>a</sup>           |
| Normal (n=135)                                                                     | 1.06 ± 0.59         |                              |

<sup>a</sup>: t-test; <sup>b</sup>: Kruskal Wallis testi; SDK: serum digoksin konsantrasyonu  
referans aralıkları: kreatinin: 0.6-1.1 mg/dL; BUN: 6-20 mg/dL; sodyum: 136-145 mmmol/L;  
potasyum: 3.5-5.1 mmol/L; kalsiyum: 8.8-10.6 mmmol/L; magnezyum: 0.77-1.03 mmmol/L;  
GFR: >90 n: Digoksin TİDİ istem sayısı

#### **IX. D. Digoksin Toksisitesi**

Hastaların 10'unda (%8.3) SDK toksik düzeyde ( $3.0 \pm 0.7$  ng/mL) saptandı. Dokuz hastada kalp yetersizliği ve atriyal fibrilasyon, 1 hastada sadece kalp yetersizliği tanısı ile digoksin kullanım endikasyonu vardı. Bu hastaların 4'ünde digoksin toksisite bulgusu (bulantı ve kusma, halsizlik, oral alım azlığı, baş dönmesi, uykuya meyil; EKG'de yavaş ventrikül yanıtı atriyal fibrilasyon ve bradikardi) gelişmişti. Bir hastada ciddi bradikardi (35 atım/ dk) olması sebebiyle geçici pil takıldı. Digoksin tedavisi kesilen hastalardan birinde, tedavi kesildikten 14 gün sonra mortalite gelişti.

Daha yaşlı hasta olmak, yüksek serum kreatinin ve BUN düzeyi ve düşük GFR düzeyi SDK'nun yüksek saptanmasına etki eden faktörler olarak değerlendirildi ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p<0.05$ ). Tedavide alınan günlük digoksin dozu, SDK toksik üzerinde saptanan hastalarda daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hastaların kullanmakta oldukları ilaçlar incelendiğinde, 4 hastada digoksin ile potansiyel ilaç-ilac etkileşimine neden olabilecek ve SDK'nu yükseltebilecek birden fazla ilaç kullanımı vardı. Bu ilaçlar amiodaron (3 hasta), spironolakton (2 hasta) ve verapamil (1 hasta) idi.

## **X. TARTIŞMA**

Bu çalışmada, Kardiyoloji Kliniği'nde çalışan asistan hekim ve hemşirelere digoksin farmakokinetik/farmakodinamik özellikleri ve TİDİ sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar konusunda eğitim verildikten sonra yapılan değerlendirmelerde SDK istemlerinin %44.4'ünün uygun olmadığı; bunların %11.6'sının uygun endikasyonda istem yapılmamasından, %37.1'inin kan alma zamanının doğru olmamasından kaynaklandığı görüldü. Eğitime rağmen uygun olmayan istem oranının yüksek olması soruna yönelik başka yöntemlerin de gerekliliğini desteklemektedir.

Ocak 2011-Aralık 2015 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde yatan ve digoksin ile tedavi edilen hastaların serum digoksin düzeyi ölçümlerinin uygunluğunu değerlendirdiğimiz çalışmamızda ölçümlerin %98'sinin kan alım zamanı açısından uygun olmadığını, uygunsuz istemlerin en sık Kardiyoloji Servis ve Koroner Yoğun Bakım'da yapıldığını bulmuştuk. İyileştirmeye yönelik olarak da aralarında TİDİ konusunda eğitimin de olduğu bazı önerilerde bulunmuştuk (28). Retrospektif olarak planlanmış, sınırlılıkları olan bu çalışma, prospektif olarak planladığımız, eğitim ile girişim uyguladığımız şimdiki çalışmanın temelini oluşturmuştur.

Önceki çalışmamızda tüm kliniklerde her hasta yatışı için ortalama 6.4 SDK ölçümü yapıldığını, Kardiyoloji Kliniği'nde SDK ölçümleri arasındaki sürenin ortalama 1.6 gün olduğunu ve ölçümlerinin %98'inin digoksin kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşmadan yapıldığını saptamıştık (28). Bu çalışmada verilen eğitimin etkisi ile her hasta yatışı için istemin 1.9'a düştüğünü, Kardiyoloji Kliniği'nde SDK ölçümleri arasındaki sürenin 3.1 güne çıktığını, kararlı durum konsantrasyonuna ulaşmadan yapılan uygun olmayan ölçümlerin yaklaşık olarak yarı yarıya azaldığını bulduk. Uygun olmayan zamanda ölçüm yapılma oranının ve istem sıklığının eğitim ile azalmasına rağmen hala devam ettiğini gördük. Benzer şekilde literatürde de TİDİ konusunda yapılan eğitimlerin istem sayısını ve hata oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Pearce ve ark. yaptıkları çalışmada eğitim ile uygun olmayan endikasyonda yapılan digoksin TİDİ istemlerinin %17; uygun olmayan zamanda alınan kan örneklerinin %26-34 oranında azaldığı saptanmıştır (121). Carroll ve ark. tarafından yapılan araştırmada, aminoglikozid ve/veya vankomisin kullanan hastalarda uygun serum ilaç konsantrasyonu ölçüm istemleri eğitim öncesi %12-21 iken eğitim sonrası %66-83 oranlarına çıkmıştır (122). Eğitim ile müdahale sonrası digoksin TİDİ sıklığında %20 oranında azalma gösterilmiştir (24). Minshall ve ark. antiepileptik ilaçların TİDİ istem sıklığı üzerinde eğitimin etkisini araştırdıkları çalışmada ise eğitim sonrası istem sıklığında %34-47 oranında azalma

saptamışlardır (123). Swartling ve ark. yaptıkları çalışmada sağlık çalışanlarına verilen eğitim sonrası vankomisin TİDİ'nde kan alım zamanı açısından hata oranlarında %19-%41 oranında azalma görülmüştür (124). Melanson ve ark. yaptıkları çalışmada vankomisinin kan alım zamanı hataları, hemşirelere uygulanan eğitim ve TİDİ istemi sırasında yapılan elektronik hatırlatıcıların desteği ile %39'dan %32'ye düşmüştür (125). Yakın zamanda Pea ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise, eğitim ve klinik farmakoloji desteği ile, istemlerdeki hata oranı %19.5'dan, %10.5'e kadar düşmüştür (22). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde eğitimin etkisi ile uygun olmayan TİDİ oranı yaklaşık yarı-yarıya azalmıştır. Ancak her ay bilgilendirme toplantıları yapılmış olmasına rağmen zaman geçtikçe uygun olmayan TİDİ istemlerinin ilk aylara göre arttığı da gözlemlenmiştir ve eğitimin etkisi giderek azalmıştır. Benzer şekilde tıpta hekimlere verilen eğitimlerin etkisinin zamanla giderek azaldığı başka çalışmalarda da gösterilmiştir (126, 127).

Çalışmada uygun olmayan TİDİ istemlerinin %11.6'sı uygun endikasyonda istem yapılmamasından, %37.1'i de kan alma zamanının doğru olmamasından kaynaklanıyordu. 2000'li yıllardan önce yapılan çalışmalarda digoksin TİDİ için uygun olmayan endikasyon oranı %32-84 oranında değişmekle birlikte en sık nedenin rutin alışkanlıklar olduğu farkedilmiştir (112, 114, 116). 2000'li yılların başına yapılan iki prospektif çalışmada ise istemlerin %53 ve %66'sında endikasyon olmadığı; endikasyonu olan istemlerin en sık nedeninin digoksin toksisite bulgularının varlığı olduğu bulunmuştur (14, 18). Hamzah ve ark. tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, 6 farklı ilaç için TİDİ değerlendirilmiş olup, digoksin TİDİ istemlerinin %31'inde uygun endikasyonda yapılmadığı saptanmıştır (119). Oricco ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada ise istemlerin %39'unun endikasyon olmadan yapılan rutin alışkanlıklar olduğu, endikasyonu olan istemlerin en sık nedeninin önceki çalışmalara benzer olarak digoksin toksisite bulgularının varlığı olduğu saptanmıştır (15). Daha yakın bir zamanda pediatrik yaş grubunda yapılan, verilerinin retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada ise uygun olmayan endikasyonda yapılan istemlerin oranı %11 olarak saptanmıştır ve bizim sonuçlarımız ile benzerdir. Aynı çalışmada istemlerde en sık endikasyon nedeni digoksin tedavisine yeni başlanmış olması; uygun olmayan istemlerin de en sık nedeninin ölçümün tekrar edilmesi olduğu belirtilmiştir (17). Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda endikasyonların en sık nedeni digoksinin farmakokinetik/farmakodinamik özelliğini değiştirecek durumların varlığı idi.

Çalışmamızdan elde edilen bilgiler hekimlerin çoğunlukla uygun endikasyonda TİDİ istemi yaptıklarını ancak toksisite gelişme riski yüksek olan hastalarda SDK'nu daha sık takip

etmek istediklerini düşündürmüştür. Diğer bir deyişle, hekimlerin hastalarına dair duydukları endişenin, uygun olmayan TİDİ istemini artırdığı düşünülmektedir.

Digoksin dar bir terapötik aralığa sahiptir, kolaylıkla toksisite geliştirebilmektedir. Renal yol elimine edilir. Yaş arttıkça renal tübüler sekresyon ve glomerüler filtrasyon hızı fizyolojik olarak azalır (128). Ayrıca glomerüler filtrasyon hızı kadınlarda erkeklere oranla daha düşüktür (62). Kalp yetersizliğinde renal fonksiyonda azalmaya neden olur (129). Artmış BNP ilerlemiş kalp yetersizliğinin göstergesidir (101). Özellikle amiodaron, verapamil ve diltiazem gibi ilaçlar P-gp aracılı farmakokinetik etkileşim ile SDK'nda yükselmeye neden olabilir (109, 130). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak ileri yaş, kadın cinsiyet ve böbrek fonksiyon testlerinde kötüleşme ve düşük sodyum düzeyi ile hem yüksek SDK hem de uygunsuz TİDİ oranları ile anlamlı ilişki bulundu (131-132). Bu hastaların yanı sıra BNP düzeyi yüksek olan hastalarda ve fazla sayıda ilaç kullanan hastalarda uygun olmayan digoksin TİDİ daha fazla idi. Bu durum, digoksin toksisite riskini artıran faktörlerin Kardiyoloji Kliniği hekimleri tarafından bilindiğini ancak risk taşıyan hastalarında SDK'nu daha sık ölçmek isteyerek digoksin farmakokinetiği ile uyumlu olmayan TİDİ'nden kaçınmadıklarını göstermektedir.

Çalışmamızda hiponatremisi olan hastaların SDK'nu, anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Hücre içi sodyum eksikliğinde, SDK'nu etkilenmeden,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  antiport sisteminin daha az çalışması ve digoksinin etkisinde azalma meydana gelmesi beklenir. Ancak tam tersine yüksek SDK'nun  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPaz inhibisyonuna bağlı olarak hiponatremiye neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (133).

Digoksin ile potansiyel ilaç-ilâç etkileşimi ile SDK'nda artışa neden olabilecek ilaç kullanan hastaların oranı %31.4 idi ve SDK ortalamaları anlamlı olmasa da daha yüksekti. Birinci basamak sağlık hizmetlerinde yapılan iki çalışmada bu oran %17 ve %56.3 olarak bulunmuştur (134-135). Çalışmamızdaki hastaların hastanede yatarak tedavi gören hastalar olması ve kullanılan ilaç sayısının yüksek olması dolayısı ile ilaç-ilâç etkileşim riskinin yüksek olmasında rol oynamış olabilir.

TİDİ'nde sonuçların hastaya (demografik, klinik ve laboratuvar) ve ilaca (farmakokinetik ve farmakodinamik) ait faktörler ile birlikte yorumlanarak tedavinin bireyselleştirilmesi bu sürecin son basamağıdır. Bunu yaparken, hekim sadece konsantrasyonu değil aynı zamanda konsantrasyon ve klinik etkiler arasındaki ilişkiyi etkileyebilecek diğer tüm özellikleri dikkate almalıdır. Çalışmada, SDK sonucuna göre hekimin tedavi planı değerlendirildiğinde, SDK toksik düzeyde saptanan hastaların hepsinde, subterapötik düzeyde saptanan hastaların ise yaklaşık dörtte birinde digoksin tedavisinde değişiklik yapılmıştır. Benzer şekilde Mayan ve ark. yaptıkları çalışmada SDK subterapötik düzeyde saptanan

hastaların %21'inde tedavi değişikliği yapıldığı bulunmuştur (18). *DIG çalışması* ileri analizlerinde, düşük SDK ile mortalitenin azaldığı gösterilmiş, hedef SDK 0.5-0.9 ng/mL olarak önerilmiştir. Ancak 0.5 ng/mL altındaki konsantrasyonlarda digoksin etkililiğine dair bir veri bulunmamaktadır (106, 136-138). Bu nedenle hekimler subterapötik düzeyde saptanan bu hastaların %76.5'inde digoksin tedavisinde değişiklik yapmak istememiş olabilir. Ancak düşük konsantrasyonların digoksin tedavidesinde başarısızlığa, bunun sonucunda hastanede uzun yatış süresine ve artan tedavi masraflarına neden olabileceği de unutulmamalıdır (139). Ayrıca tedavide en az değişikliğin (%18 oranında) yapıldığı SDK'nun 0.5-0.9 ng/mL aralığında olduğu saptanmıştır. Bu da hekimlerin laboratuvar referans aralığının 0.8-2 ng/mL olmasına rağmen *DIG çalışması* sonucunda kalp yetersizliğinde önerilen referans aralıklarını dikkate aldıklarını göstermektedir.

Çalışmada, 10 hastada (%8.3) SDK'nu toksik seviyelerde saptanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak bu hastalar daha yaşlı, serum kreatinin ve BUN değerleri yüksek ve GFR değerleri düşük olan hastalardı (140). Önceki çalışmamızda, 2011-2015 yılları arasında SDK toksik düzeyde olan hastaların oranı %10.4 idi (yayınlanmamış veri). Literatürde ise bu oran %9-17 arasında değişmektedir (18, 115, 120, 130, 131, 141). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %6.7-%24.2 arasındadır (26, 142, 143). Hem kalp yetersizliğinde hem de atriyal fibrilasyon tedavisinde digoksin kullanımının azalmasına rağmen, toksisite riskinin ciddi olarak azalmadığı, hala önemli bir klinik sorun olmaya devam ettiği görülmektedir.

TİDİ, digoksin kullanan hastalarda tedavi yönetiminin ayrılmaz bir parçasıdır. Her ne kadar terapötik indeksinin dar olması klinik uygulamada TİDİ'in yapılmasını gerekli hale getirse de, rutin bir tetkik olarak kullanıldığında değil, uygun kriterler varlığında yapıldığında faydalı olabilmektedir (4). Endikasyon olmadığı halde TİDİ istemi yapılması gereksiz yere kan örneği alınmasına ve sağlık harcamalarında artışa neden olur. Tam tersi, endikasyon varlığında istem yapılmaması da tanı konulmamış veya tanısında geç kalınmış bir morbidite ile sonuçlanabilir, hastanede kalış süresinin uzamasına; sağlık harcamalarında artışa, iş yükü ve zaman kaybına neden olabilir (144). Çalışmamızda uygun olmayan TİDİ istemlerinin büyük çoğunluğunu, digoksin kararlı serum konsantrasyonuna ulaşmadan, kısa zaman aralıkları ile yapılan istemler oluştuyordu. Uygun olmayan istemlerin toksisite gelişme riski yüksek olan hastalarda daha fazla olması, hekimlerin yaşadıkları kaygı nedeniyle SDK'nu daha sık takip etmek istemeleri ile ilişkili olabilir. Bunun dışında hekimlerin klinik pratikteki rutin alışkanlıkları, hata yapma endişeleri, deneyimsizliği, önceki test sonuçlarını kontrol etmeden her vizitte bir önceki gün istenilen testlerin tekrar edilmesi, kan testlerine kolay erişilebilirlik

ve sağlık harcamalarına dikkat edilmemesi de uygun olmayan istemlerin diğer nedenleri arasında sayılabilir (144-146).

Önceki çalışmamızın sonuçlarında hata oranını azaltmak için ‘TİDİ konusunda eğitime’, ‘serum ilaç düzey ölçümü ile ilgili hastanede standart kılavuzlara’, ‘uygunsuz istemlerde elektronik uyarı sistemine’ ve ‘TİDİ servisine’ olan ihtiyacı gündeme getirmiştik. Ancak bu çalışma ile sadece eğitimin ve TİDİ isteminde dikkat edilecek hususları içeren broşürün paylaşılmasının sorunu azaltsa da tamamen çözmede yeterli olamadığını gördük. Hata oranının minimuma indirilebilmesi için eğitimin yanı sıra elektronik ortamda yapılan istemlere hatırlatıcılar ile geri bildirimlerin eklenmesi ve multidisipliner bir TİDİ servisinin kurulması, kılavuzların hazırlanması bundan sonra izlenebilecek yol olarak idareciler ile paylaşılması uygun olacaktır (147).



## **XI. KISITLILIKLAR**

1. Bu çalışmada sadece digoksin TİDİ değerlendirilmiştir. Sonuç diğer ilaçlara ekstrapole edilemez. Dolayısıyla TİDİ yapılan tüm ilaçların TİDİ uygunluğunu değerlendirmek için ek çalışmalara gereksinim vardır.
2. Bu çalışma sadece Kardiyoloji Kliniği'nde yürütülmüştür. Önceki retrospektif çalışmamızın sonuçları dikkate alındığında diğer birimlerde de TİDİ konusunda benzer çalışmalara ihtiyaç vardır.



## **XII. SONUÇ VE ÖNERİLER**

Sonuç olarak, kardiyoloji kliniğinde eğitim verildikten sonra digoksin TİDİ'nin izlendiği bu çalışma ile TİDİ istemlerinin %55.6'sının uygun olduğu, yaklaşık olarak hastaların %40'ında sonucuna göre tedavide değişiklik yapıldığı bulundu. Uygun olmayan TİDİ'lerinin çoğunun kan alım zamanına dikkat edilmemesinden kaynaklandığı görüldü. Retrospektif olarak kan alım zamanı uygunluğunun değerlendirildiği önceki çalışma sonuçları ile karşılaştırıldığında uygun olmayan ölçümlerin yaklaşık yarı yarıya azaldığı bulundu. Bu bulgu verilen eğitim ve eğitim materyallerinin uygun TİDİ'ni artırmada etkili olduğunu desteklemektedir. Ancak eğitime rağmen TİDİ istemlerinin %44.4'ünün uygun olmaması ek başka politikaların uygulanması gerekliliğini de göstermektedir.

1. Eğitimin tüm anabilim dallarına ve süreçte yer alan tüm anabilim dalı çalışanlarına verilerek sürekli hale getirilmesi
2. Elektronik ortamda TİDİ isteminde 'pop up' uyarıların konulması
3. Hastanede serum ilaç düzeyi ölçümlerine dair standart kılavuzlar oluşturulması ve tüm birimlere dağıtılması
4. Çalışmamıza benzer şekilde TİDİ kayıt formlarının oluşturulması
5. Multidisipliner bir TİDİ servisinin kurulması

hatalı laboratuvar sonuçlarının ve buna bağlı olarak düzenlenen hatalı tedavi rejimlerinin önlenmesinde, bu alanda sağlık sistemindeki gereksiz harcamaların azaltılmasında rol oynayacaktır.

### **XIII. KAYNAKLAR**

1. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. Korean J Intern Med. 2009;24(1):1-10.
2. Buclin T, Gotta V, Fuchs A, Widmer N, Aronson J. Monitoring drug therapy. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(6):917-923.
3. Ghiculescu RA. Therapeutic drug monitoring: which drugs, why, when and how to do it. Aust. Prescr. 2008;31:42–44.
4. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit. 2005;27(1):10-17.
5. Gross AS. Best practice in therapeutic drug monitoring. Br J Clin Pharmacol. 2001;52 Suppl 1(Suppl 1):5S-10S.
6. Vamos M, Erath JW, Benz AP, Lopes RD, Hohnloser SH. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: an update. Am J Cardiol. 2019;123(1):69-74.
7. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ. 2015;351:h4937.
8. Turakhia MP, Santangeli P, Winkelmayer WC, 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(7):660-668.
9. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37(27):2129-2200.
10. Yang EH, Shah S, Criley JM. Digitalis toxicity: a fading but crucial complication to recognize. Am J Med. 2012;125(4):337-343.
11. Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, et al. Guidelines for therapeutic drug monitoring of cardiovascular drugs clinical use of blood drug concentration monitoring (JCS 2015) - Digest Version. Circ J. 2017;81(4):581-612.
12. Lucas C, Donovan P. 'Just a repeat' - When drug monitoring is indicated. Aust Fam Physician. 2013;42(1-2):18-22.

13. Barclay M, Begg E. The practice of digoxin therapeutic drug monitoring. *N Z Med J*. 2003;116(1187):U704.
14. Sidwell A, Barclay M, Begg E, Moore G. Digoxin therapeutic drug monitoring: an audit and review. *N Z Med J*. 2003;116(1187):U708.
15. Orrico KB, Wu M, Wilson AR. Assessment of the appropriateness of serum digoxin concentration measurement in a medical group setting. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(9):695-700.
16. Mordasini MR, Krähenbühl S, Schlienger RG. Appropriateness of digoxin level monitoring. *Swiss Med Wkly*. 2002;132(35-36):506-512.
17. Huang Y, Cao D, Li Z. Appropriateness of digoxin level monitoring in a Children's Hospital. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;6(42):2938-2944.
18. Mayan H, Bloom E, Hoffman A. Use of digoxin monitoring in a hospital setting as an essential tool in optimizing therapy. *Journal of Pharmacy Technology*. 2002;18(3):133-137.
19. Miyakis S, Karamanof G, Lontos M, Mountokalakis TD. Factors contributing to inappropriate ordering of tests in an academic medical department and the effect of an educational feedback strategy. *Postgrad Med J*. 2006;82(974):823-829.
20. Norris RL, Martin JH, Thompson E, et al. Current status of therapeutic drug monitoring in Australia and New Zealand: a need for improved assay evaluation, best practice guidelines, and professional development. *Ther Drug Monit*. 2010;32(5):615-623.
21. Ostad Haji E, Mann K, Dragicevic A, et al. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring for depressed patients treated with citalopram. *Ther Drug Monit*. 2013;35(3):396-401.
22. Pea F, Dose L, Cojutti P, et al. Educational and organizational interventions to improve the usefulness of clinical pharmacological advice for personalized drug dosing based on therapeutic drug monitoring. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(5):432-437.
23. D'Angio RG, Stevenson JG, Lively BT, Morgan JE. Therapeutic drug monitoring: improved performance through educational intervention. *Ther Drug Monit*. 1990;12(2):173-181.
24. Fraser GL, Wennberg DE, Dickens JD Jr, Lambrew CT. Changing physician behavior in ordering digoxin assays. *Ann Pharmacother*. 1996;30(5):449-454.
25. Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi Eğitimi. Türk Farmakoloji Derneği, XVII. Farmakoloji Eğitim Sempozyumu. 2010. Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti.
26. Ozyigit F, Kocak FE, Arikan I, Genc O. A retrospective analysis about the quality of therapeutic drug monitoring of digoxin. *Sch Acad J Pharm*. 2015;4(6):331-336.

27. Gerede DM, Koboev R, Caglar N, Kılıçkap M, Cetin E. Digoksin kullanan hastalarda serum digoksin düzeylerini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi ve klinik önemi. MN Kardiyoloji. 2015;22(1):30-36.
28. Oncu S, Gelal A, Aslan O, Ucku RS. Appropriateness of digoxin measurement in hospitalized patients. Biochem Med (Zagreb). 2018;28(1):010901.
29. Saleem, MA, Basharat R, Rana NA, Khattak SAK. Role of clinician in therapeutic drug monitoring practice. Clinical Practice. 2020;17(1):1429-1435.
30. Basalingappa S, Sharma A, Amarnath S. Basic concepts of therapeutic drug monitoring. Int J Current Pharm 2014;5(4):70-75.
31. Hazarika I. Therapeutic drug monitoring (TDM): an aspect of clinical pharmacology and pharmacy practice. Ther Drug Monit 2015;5(3):27-34.
32. Gogtay NJ, Kshirsagar NA, Dalvi SS. Therapeutic drug monitoring in a developing country: an overview. Br J Clin Pharmacol. 2001;52:103S-108S.
33. Baumann P, Ulrich S, Eckermann G, et al. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. Dialogues Clin Neurosci. 2005;7(3):231-247.
34. Suthakaran C, Adithan C. Therapeutic drug monitoring—concepts, methodology, clinical applications and limitations. Health Administrator. 2006;19(1):22-26.
35. Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. Arch Dis Child. 2016;101(4):377-381.
36. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N. Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools. Clin Pharmacokinet. 2013;52(1):9-22.
37. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018;51(1-02):9-62.
38. Junaid T, Wu X, Thanukrishnan H, Venkataramanan R. Therapeutic Drug Monitoring. Clinical Pharmacy Education, Practice and Research. 2019;425-435.
39. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2008;49(7):1239-1276.
40. Jacob S, Nair AB. An Updated Overview on Therapeutic Drug Monitoring of Recent Antiepileptic Drugs. Drugs R D. 2016;16(4):303-316.

41. Roberts JA, Norris R, Paterson DL, Martin JH. Therapeutic drug monitoring of antimicrobials. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(1):27-36.
42. Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N, Mohammadpour AH, Shamsara J. A review on therapeutic drug monitoring of immunosuppressant drugs. *Iran J Basic Med Sci*. 2011;14(6):485-498.
43. Mose T, Damkier P, Petersen M, Antonsen S. Therapeutic Drug Monitoring of Lithium: A Study of the Accuracy and Analytical Variation Between Laboratories in Denmark. *Ther Drug Monit*. 2015;37(4):466-471.
44. Llorente Fernández E, Parés L, Ajuria I, et al. State of the art in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(4):437-446.
45. Neogi SS, Mehndiratta M, Gupta DP, Puri D. Pre-analytical phase in clinical chemistry laboratory. *J Clin Sci Res*. 2016;5(3):171-178.
46. Ito S. Pharmacokinetics 101. *Paediatr Child Health*. 2011;16(9):535-536.
47. du Toit M, Burger JR, Rakumakoe DM, Rheeders M. Standards of aminoglycoside therapeutic drug monitoring in a South African private hospital: perspectives and implications. *Ghana Med J*. 2019;53(1):8-12.
48. Hanberger H, Edlund C, Furebring M, et al. Rational use of aminoglycosides-review and recommendations by the Swedish Reference Group for Antibiotics (SRGA). *Scand J Infect Dis*. 2013;45(3):161-175.
49. Hammerling JA. A review of medical errors in laboratory diagnostics and where we are today. *Laboratory medicine*. 2012;43(2):41-44.
50. Plebani M, Sciacovelli L, Aita A, Pelloso M, Chiozza ML. Performance criteria and quality indicators for the pre-analytical phase. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(6):943-948.
51. Najat D. Prevalence of pre-analytical errors in clinical chemistry diagnostic labs in Sulaimani City of Iraqi Kurdistan. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170211.
52. Épshtein, NA. Structure of chemical compounds, methods of analysis and process control. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2004;38(4):212-228.
53. Darwish IA. Immunoassay Methods and their applications in pharmaceutical analysis: basic methodology and recent advances. *Int J Biomed Sci*. 2006;2(3):217-235.
54. Jaworska A, Fornasaro S, Sergo V, Bonifacio A. Potential of Surface Enhanced Raman Spectroscopy (SERS) in Therapeutic Drug Monitoring (TDM). A Critical Review. *Biosensors (Basel)*. 2016;6(3):47.
55. Sciacovelli L, Secchiero S, Zardo L, Plebani M. The role of the external quality assessment. *Biochimica medica*. 2010; 20(2):160-164.

56. Carraro P, Plebani M. Errors in a stat laboratory: types and frequencies 10 years later. *Clin Chem*. 2007;53(7):1338-1342.
57. Kimengech KK, Waithaka SK, Onyuka J, Kigundu CS. Determination of errors that compromise the quality of laboratory service in a tertiary hospital. *Asian Journal of Medical Sciences*. 2017;8(1):64-70.
58. Sikaris K. Performance criteria of the post-analytical phase. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53(6):949-958.
59. Nwobodo N. Therapeutic drug monitoring in a developing nation: a clinical guide. *JRSM Open*. 2014;5(8):2054270414531121.
60. Lynch SS. Overview of Response to Drugs. *Merck Manual*. 2019;8:1-2.
61. Soldin OP, Mattison DR. Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(3):143-157.
62. Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):107-121.
63. Lonsdale DO, Baker EH. Understanding and managing medication in elderly people. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2013;27(5):767-788.
64. Ochs HR, Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Feyerabend H, Dengler HJ. Diazepam kinetics in relation to age and sex. *Pharmacology*. 1981;23(1):24-30.
65. Ruscin JM. Aging and Drugs. *Merck Manual*. 2018;12:1-15.
66. Gidal BE, Collins DM, Beinlich BR. Apparent valproic acid neurotoxicity in a hypoalbuminemic patient. *Ann Pharmacother*. 1993;27(1):32-35.
67. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147-1161.
68. Aymanns C, Keller F, Maus S, Hartmann B, Czock D. Review on pharmacokinetics and pharmacodynamics and the aging kidney. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):314-327.
69. Doherty JE, Perkins WH, Wilson MC. Studies with tritiated digoxin in renal failure. *Am J Med*. 1964;37:536-544.
70. Dawes M, Chowienzyk PJ. Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2001;15(6):819-826.
71. Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR. Lithium and pregnancy. II. Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. *Br Med J*. 1973;2(5859):137-138.
72. Ramasamy K, Narayan SK, Chanolean S, Chandrasekaran A. Severe phenytoin toxicity in a CYP2C9\*3\*3 homozygous mutant from India. *Neurol India*. 2007;55(4):408-409.

73. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-141.
74. Goseva Z, Gjorcev A, Kaeva BJ, Janeva EJ, Angelovska I. Analysis of plasma concentrations of theophylline in smoking and nonsmoking patients with asthma. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3(4):672-675.
75. Koski A, Ojanperä I, Vuori E. Interaction of alcohol and drugs in fatal poisonings. *Hum Exp Toxicol.* 2003;22(5):281-287.
76. Talseth T, Boye NP, Kongerud J, Bredesen JE. Aging, cigarette smoking and oral theophylline requirement. *Eur J Clin Pharmacol.* 1981;21(1):33-37.
77. Jang SH, Yan Z, Lazor JA. Therapeutic drug monitoring: A patient management tool for precision medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;99(2):148-150.
78. Buclin T, Thoma Y, Widmer N, et al. The Steps to Therapeutic Drug Monitoring: A Structured Approach Illustrated With Imatinib. *Front Pharmacol.* 2020;11:177.
79. Dasgupta A. Clinical utility of free drug monitoring. *Clin Chem Lab Med.* 2002;40(10):986-993.
80. Crist KD, Nahata MC, Ety J. Positive impact of a therapeutic drug monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalization. *Ther Drug Monit* 1987;9:306–310.
81. Mungall D, Marshall J, Penn D, et al. Individualizing theophylline therapy: the impact of clinical pharmacokinetics on patient outcomes. *Ther Drug Monit.* 1983;5(1):95-102.
82. Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012;55(8):1080-1087.
83. Ried LD, Horn JR, McKenna DA. Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions; a meta-analysis. *Ther Drug Monit.* 1990;12:72–78.
84. Stucky MA, Goldberger ZD. Digoxin: its role in contemporary medicine. *Postgrad Med J.* 2015;91(1079):514-518.
85. van Tellingen C. Pliny's pharmacopoeia or the Roman treat. *Neth Heart J.* 2007;15(3):118-120.
86. Hollman A. Plants in cardiology: medicinal plant discovery. *Br Heart J.* 1992;67:506.
87. Withering W. An account of the foxglove and some of its medicinal uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. 1785. Birmingham, England.
88. Ewy GA. Digoxin: the art and science. *Am J Med.* 2015;128(12):1272-1274.

89. Ventura HO, Mehra MR. Bloodletting as a cure for dropsy: heart failure down the ages. *J Card Fail*. 2005;11(4):247-252.
90. Falk RH, Leavitt JI. Digoxin for atrial fibrillation: a drug whose time has gone? *Ann Intern Med*. 1991;114(7):573-575.
91. Gheorghiade M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2004;109(24):2959-2964.
92. Prassas I, Diamandis EP. Novel therapeutic applications of cardiac glycosides. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(11):926-935.
93. Toretti J, Hendler E, Weinstein E, Longnecker RE, Epstein FH. Functional significance of Na-K-ATPase in the kidney: effects of ouabain inhibition. *Amer J Physiol*. 1972;222:1398-1405.
94. Roberts DM, Gallapathy G, Dunuwille A, Chan BS. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81(3):488-495.
95. Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:130-135.
96. Micromedex Healthcare Series. Internet database. Greenwood Village. Thomson Reuters. URL: <https://www.micromedexsolutions.com/> erişim tarihi: 27.06.2020
97. Aronson JK, Hardman M. ABC of monitoring drug therapy. *BMJ*. 1992;305(6862):1149-1152.
98. MacLeod-Glover N, Mink M, Yarema M, Chuang R. Digoxin toxicity: Case for retiring its use in elderly patients? *Can Fam Physician*. 2016;62(3):223-228.
99. Gusarova GA, Trejo HE, Dada LA, et al. Hypoxia leads to Na-K-ATPase downregulation via  $\text{Ca}^{2+}$  release-activated  $\text{Ca}^{2+}$  channels and AMPK activation. *Mol Cell Biol*. 2011;31(17):3546-3556.
100. 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(1):28-34.
101. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 accf/aha guideline for the management of heart failure: a report of the american college of cardiology/american heart association task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of america. *Circulation*. 2017;136(6):e137-e161.
102. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962.

103. Eichhorn EJ, Lukas MA, Wu B, Shusterman N. Effect of concomitant digoxin and carvedilol therapy on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2000;86(9):1032-A11.
104. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. PROVED Investigative Group. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22(4):955-962.
105. Packer M, Gheorghiade M, Young JB, et al. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study. *N Engl J Med*. 1993;329(1):1-7.
106. 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(7):871-878.
107. Goldberger ZD, Goldberger AL. Therapeutic ranges of serum digoxin concentrations in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2012;109(12):1818-1821.
108. Pincus M. Management of digoxin toxicity. *Aust Prescr*. 2016;39(1):18-20.
109. Englund G, Hallberg P, Artursson P, Michaëlsson K, Melhus H. Association between the number of coadministered P-glycoprotein inhibitors and serum digoxin levels in patients on therapeutic drug monitoring. *BMC Med*. 2004;2:8.
110. Souza FC, Marques EB, Scaramello RB, Christianne BV. Study of digoxin use in a public health unit. *An Acad Bras Cienc*. 2015;87(2):1033-1040. Fauchier L, Grimard C, Pierre 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(2):248-254.
111. Jelliffe R. Individualizing digoxin therapy. *Therapeutic drug monitoring*. 2017;22(3):325-329.
112. Al-Ghamdi MS, Eferakeya A, Al-Sowayan S. Utilization of digoxin and theophylline assays in the eastern province. *Ann Saudi Med*. 1992;12(2):178-183.
113. Kumana CR, Chan YM, Kou M. Audit exposes flawed blood sampling for "digoxin levels". *Ther Drug Monit*. 1992;14(2):155-158.
114. Copeland RJ, Thorpe H, Kay EA. Inappropriate digoxin monitoring. *J Clin Pharm Ther*. 1992;17(3):173-174. doi:10.1111/j.1365-2710.1992.tb01288.x
115. Williamson KM, Thrasher KA, Fulton KB, et al. Digoxin toxicity: an evaluation in current clinical practice. *Arch Intern Med*. 1998;158(22):2444-2449.

116. Cañas F, Tanasijevic MJ, Ma'luf N, Bates DW. Evaluating the appropriateness of digoxin level monitoring. *Arch Intern Med.* 1999;159(4):363-368.
117. Puche Cañas E, Aomar Millán I, Carrillo Santos JC. Inappropriate blood levels of digoxin in a study of 2,849 patients from a teaching hospital: the influence of age and sex. *An Med Interna.* 2004;21(12):581-584.
118. Lippi G, Salvagno GL, Montagnana M, Brocco G, Guidi GC. Appropriateness of serum digoxin levels. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(12):1201-1202.
119. Hamzah A, Ab Rahman AF. Evaluation of blood sampling times and indications for therapeutic drug monitoring services. *Malaysian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2008;6(1):1-11.
120. Ragab AR, Al-Mazroua MK, Abdel-Rahman RH. Clinical utility of serum digoxin level in cardiac patients for diagnosis of chronic digitalis toxicity. *J Clinic Toxicol.* 2012;2(150):2161-0495.
121. Pearce GA, Day RO. Compliance with criteria necessary for effective drug concentration monitoring. *Ther Drug Monit.* 1990;12(3):250-257.
122. Carroll DJ, Austin GE, Stajich GV, Miyahara RK, Murphy JE, Ward ES. Effect of education on the appropriateness of serum drug concentration determination. *Ther Drug Monit.* 1992;14(1):81-84.
123. Minshall I, Berry D, Smith D. The impact of an educational intervention, the New GP Contract and NICE guidelines on anti-epilepsy therapeutic drug monitoring. *Seizure.* 2011;20(2):126-130.
124. Swartling M, Gupta R, Dudas V, Guglielmo BJ. Short term impact of guidelines on vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(2):282-285.
125. Melanson SE, Mijailovic AS, Wright AP, Szumita PM, Bates DW, Tanasijevic MJ. An intervention to improve the timing of vancomycin levels. *Am J Clin Pathol.* 2013;140(6):801-806. doi:10.1309/AJCPKQ6EAH7OYQLB
126. Figueiras A, Herdeiro MT, Polonia J, Gestal-Otero JJ. An educational intervention to improve physician reporting of adverse drug reactions: a cluster-randomized controlled trial. *JAMA.* 2006;296(9):1086–93
127. Lopez-Gonzalez E, Herdeiro MT, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A; GREPHEPI group. Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: a cluster randomized controlled trial. *Drug Saf.* 2015;38(2):189-196.
128. Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging.* 2000;17(5):353-362.

129. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(2):163-170.
130. Wessler JD, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 27;63(20):2176. Dosage error in article text]. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(25):2495-2502. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.058
131. Shen JZ, Zhu HJ, Liu H, et al. Individualized medication of digoxin based on the serum drug concentration and blood biochemical indexes. *Per Med*. 2020;17(1):23-31.
132. Grzešek G, Stolarek W, Kasprzak M, et al. Therapeutic drug monitoring of digoxin-20 years of experience. *Pharmacol Rep*. 2018;70(1):184-189. doi:10.1016/j.pharep.2017.08.014
133. Gordon SG, Kittleson MD. Drugs used in the management of heart disease and cardiac arrhythmias. *Small Animal Clinical Pharmacology* (second ed.), W.B. Saunders, Edinburgh. 2008;380-457.
134. Obreli-Neto PR, Nobili A, de Oliveira Baldoni A, et al. Adverse drug reactions caused by drug-drug interactions in elderly outpatients: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(12):1667-1676.
135. Bjerrum L, Andersen M, Petersen G, Kragstrup J. Exposure to potential drug interactions in primary health care. *Scand J Prim Health Care*. 2003;21(3):153-158.
136. Adams KF Jr, Butler J, Patterson JH, et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):1072-1081.
137. Adams KF Jr, Gheorghiade M, Uretsky BF, Patterson JH, Schwartz TA, Young JB. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(6):946-953.
138. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J*. 2006;27(2):178-186.
139. van Lent-Evers NA, Mathot RA, Geus WP, van Hout BA, Vinks AA. Impact of goal-oriented model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis. *Ther Drug Monit* 1999; 21:63-73.

140. Armijo JA, Pena MA, Adín J, Vega-Gil N. Association between patient age and gabapentin serum concentration-to-dose ratio: a preliminary multivariate analysis. *Ther Drug Monit.* 2004;26(6):633-637. doi:10.1097/00007691-200412000-00008
141. Vella J, Wirth F, Azzopardi LM, Serracino-Inglott A. Serum digoxin concentrations: a retrospective analysis. *Pharmacol Clin Toxicol.* 2018;6:1129.
142. Öztürk Z, Çuhadar S. Effects of Age, Gender, and Comorbid Diseases on Serum Digoxin Levels During Digoxin Treatment. *Science.* 2018;6:31-6.
143. Yilmaz I, Bilgili S, Bozkaya G. Evaluation of digoxin levels in elderly patients in a training hospital: an 11-year follow-up. *Turkish Journal of Geriatrics.* 2020;23(1):108-117.
144. Zhi M, Ding EL, Theisen-Toupal J, Whelan J, Arnaout R. The landscape of inappropriate laboratory testing: a 15-year meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(11):e78962.
145. Sedrak MS, Patel MS, Ziemba JB, et al. Residents' self-report on why they order perceived unnecessary inpatient laboratory tests. *J Hosp Med.* 2016;11(12):869-872.
146. Horvath AR. From evidence to best practice in laboratory medicine. *Clin Biochem Rev.* 2013;34(2):47-60.
147. Bates DW, Soldin SJ, Rainey PM, Micelli JN. Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem.* 1998;44(2):401-407.

## Digoksin Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi

### Serum digoksin düzeyi istem endikasyonları

- \*Digoksin tedavisine yeni başlandı.
- \*Hastada ilaç farmakokinetiğinde veya farmakodinamiğinde değişikliğe neden olabilecek durumlardan biri veya birkaçı mevcut idi (Bkz.arka sayfa).
- \*İlaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilecek ilaçlar tedaviye eklendi veya çıkarıldı (Bkz.arka sayfa).
- \*Digoksin dozu veya doz intervali değişikliği yapıldı. (BFT değerleri bozuk olan hastalar için)
- \*Toksisite bulguları mevcuttu (Bkz.arka sayfa).
- \*Hastanın tedaviye uyuncu değerlendirilmek istendi.
- \*Bir önceki serum digoksin konsantrasyonunu düşük/yüksek saptandı.
- \*Son 10 aydır serum digoksin konsantrasyonu ölçümü yapılmamıştı.

EVET

HAYIR

Kararlı durum konsantrasyonuna ulaşılması için en az 7 gün beklendi.

EVET

HAYIR

Kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşmadan serum digoksin düzeyi ölçümü için gereken durum vardı.

- Digoksin toksisite bulguları mevcuttu (Bkz.arka sayfa).

EVET

HAYIR

Kan örneği son dozdan en az 6 saat sonra alındı.

EVET

HAYIR

UYGUN ÖLÇÜM

UYGUNSUZ ÖLÇÜM

### Kullanım Endikasyonları

- Sistolik disfonksiyonun hakim olduğu konjestif kalp yetersizliği
- Supraventriküler aritmiler: atriyal fibrilasyon

### Terapötik Aralığı:

- Atriyal Fibrilasyon: 0.8-2.0 µg/L (1.0-2.6 nmol/L)
- Kalp yetersizliği: 0.5-1.0 µg/L (0.6-1.3 nmol/L)

**Eliminasyon Yarılanma Ömrü:** 36-48 saat

**Kararlı Durum Konsantrasyonlarına Ulaşma Süresi:** 7-10 gün (böbrek fonksiyonları normal olan hastalarda)

**Serum Pik Konsantrasyonlarına Ulaşma Süresi:** 1 saat

**Kan örneği alınma zamanı:** son dozdan en az 6 saat sonra

### Kan örneği istem endikasyonları:

- Digoksin tedavisine yeni başlanmış olması
- İlaç farmakokinetiğinde ve farmakodinamiğinde değişikliğe neden olabilecek durum varlığı
- İlaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilecek ilaçların tedaviye eklenmesi/çıkarılması
- Digoksin dozu / doz intervalı değişikliği (BFT değerleri bozuk olan hastalar için)
- Toksikite bulguları varlığı
- Hastanın tedaviye uyuncunun değerlendirilmesi
- Bir önceki serum digoksin konsantrasyonu düşük / yüksek saptanması
- Son 10 aydır serum digoksin konsantrasyonu ölçülmemiş olması

### İlaç Farmakokinetiğinde Değişikliğe Neden Olabilecek Durumlar

- Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma
- Yaşlı hastalar (ilk ölçüm)
- Hipotiroidi / Hipertiroidi

### İlaç Farmakodinamiğinde Değişikliğe Neden Olabilecek Durumlar

- Hipokalemi/Hiperkalemi
- Hipomagnezemi
- Hiponatremi
- Hiperkalsemi/Hipokalsemi
- Hipotiroidi / Hipertiroidi
- Hipoksi ve asidoz

### Toksikite Bulguları

#### Akut

#### Gastrointestinal sistem bulguları

Bulantı, kusma

#### Nörolojik bulgular

Baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, koma

#### Kardiyovasküler sistem bulguları

Bradikardi, atriyoventriküler blok, ventriküler aritmi

Digoksin düzeyi genellikle yüksektir.

#### Kronik

#### Gastrointestinal sistem bulguları

Bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare veya kabızlık

#### Nörolojik bulgular

Deliryum, uyuşukluk, konfüzyon, koma  
ışığa karşı duyarlılık, görmede bozukluk (bulanık görme, çift görme, sarı-yeşil görme)

#### Kardiyovasküler sistem bulguları

Tüm aritmiler görülebilir

(Bradikardi ve ventriküler aritmi en sık)

Digoksin düzeyi normal veya biraz yüksektir.

### İlaç-ilaç Etkileşimi \*

\*: Tüm ilaç-ilaç etkileşimlerini içermemektedir. En sık görülen etkileşimler verilmiştir.

| Emilimini Arttıran İlaçlar | Emilimini Azaltan İlaçlar | P-gp İnhibitörleri |              | Farmakodinamik Etkileşim Gösteren İlaçlar | Eliminasyonu Azaltanlar | Serum Elektrolit Düzeylerine Etki Gösteren İlaçlar |
|----------------------------|---------------------------|--------------------|--------------|-------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------|
| Difenoksilat               | Kolestiramin              | Verapamil          | Diltiazem    | Dofetilid                                 | Telmisartan             | Diüretikler                                        |
| Eritromisin                | Kolestipol                | Amiodaron          | Propafenon   | Dronedaron                                | Trimetoprim             | Amfoterisin B                                      |
| Klaritromisin              | Antasidler                | Eritromisin        | Karvedilol   | Epinefrin                                 | Spironalakton           | Kortikosteroidler                                  |
| Tetrasiklin                | Metoklopramid             | Kinidin            | Nifedipin    | Norepinefrin                              | Kaptopril               | Lityum tuzları                                     |
| Loperamid                  | Sükralfat                 | Kaptopril          | Atorvastatin | Dopamin                                   | Kinin                   | Salisilatlar                                       |
|                            | Antineoplastik ilaçlar    | İtrakonazol        | Takrolimus   | Sotalol                                   | Tolvaptan               | Laksatifler                                        |
|                            |                           | Siklosporin        | Omeprazol    | Ca-Kanal Blokörleri                       | Diüretikler             |                                                    |
|                            |                           | Sertralin          |              | Süksinilkolin                             | Propafenon              |                                                    |

**EK 2. Veri Kayıt Formu****Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi  
Veri Kayıt Formu****Hasta No:****Yattığı Servis:**

- ☐ Kardiyoloji Servisi  
☐ Koroner Yoğun Bakım

|                                                    |                                                      |                                              |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>Yaş:</b>                                        |                                                      |                                              |
| <b>Cinsiyet:</b>                                   | <input type="checkbox"/> Kadın                       | <input type="checkbox"/> Erkek               |
| <b>Kilo (kg):</b>                                  | <b>Boy (cm):</b>                                     | <b>VKI:</b>                                  |
| <b>Yatış nedeni (tanısı):</b>                      | <input type="checkbox"/> Konjestif kalp yetersizliği | <input type="checkbox"/> Atriyal fibrilasyon |
|                                                    | <input type="checkbox"/> Diğer:                      |                                              |
| <b>Gebelik varlığı</b>                             | <input type="checkbox"/> Var                         | <input type="checkbox"/> Yok                 |
| <b>Allerji varlığı</b>                             | <input type="checkbox"/> Var                         | <input type="checkbox"/> Yok                 |
| <b>Sigara kullanımı</b>                            | <input type="checkbox"/> Var                         | <input type="checkbox"/> Yok                 |
| <b>Alkol kullanımı</b>                             | <input type="checkbox"/> Var                         | <input type="checkbox"/> Yok                 |
| <b>Bitkisel ürün kullanımı</b>                     | <input type="checkbox"/> Var                         | <input type="checkbox"/> Yok                 |
| <b>Hastanede yatış süresi:</b>                     |                                                      |                                              |
| <b>ICD-10 tanı kodları:</b>                        | 1.                                                   | Süresi:                                      |
|                                                    | 2.                                                   | Süresi:                                      |
|                                                    | 3.                                                   | Süresi:                                      |
|                                                    | 4.                                                   | Süresi:                                      |
|                                                    | 5.                                                   | Süresi:                                      |
|                                                    | 6.                                                   | Süresi:                                      |
|                                                    | 7.                                                   | Süresi:                                      |
|                                                    | 8.                                                   | Süresi:                                      |
| <b>Toplam komorbidite sayısı:</b>                  |                                                      |                                              |
| <b>Kullanmakta olduğu ilaçlar</b>                  |                                                      |                                              |
| 1)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |
| 2)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |
| 3)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |
| 4)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |
| 5)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |
| 6)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |
| <b>Toplam kullanılan ilaç sayısı:</b>              |                                                      |                                              |
| <b>Yatış sırasında yeni başlanmış olan ilaçlar</b> |                                                      |                                              |
| 1)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |
| 2)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |
| 3)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |
| 4)                                                 | Dozu:                                                | Süresi:                                      |

**EK 2. Veri Kayıt Formu (devamı)**

| Laboratuvar Bulguları       |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
|-----------------------------|----|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| Ölçüm NO                    | 1. | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Tarih                       |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Kreatinin (mg/dL)           |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Kreatinin Klerensi          |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| GFR                         |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| BUN (mg/dL)                 |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Potasyum (mmol/L)           |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Sodyum (mmol/L)             |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Kalsiyum (mg/dL)            |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Magnezyum (mg/dL)           |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Açlık kan şekeri (mg/dL)    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| HmgA1c (%)                  |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Total kolesterol (mg/dL)    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| HDL kolesterol (mg/dL)      |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| LDL kolesterol (mg/dL)      |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Trigliserid (mg/dL)         |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| AST (U/L)                   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| ALT (U/L)                   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| GGT (U/L)                   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| TSH (μIU/mL)                |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| fT3 (Serbest T3)<br>(pg/mL) |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| fT4 (Serbest T4)(pg/mL)     |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Kan gazı (mmHg)             |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| Hemoglobin (g/dL)           |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| HCT (%)                     |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| MCV (fL)                    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| MCHC (g/dL)                 |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| RDW (%)                     |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| PLT (10 <sup>3</sup> /μL)   |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |
| LVEF (%)                    |    |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |

**EK 2. Veri Kayıt Formu (devamı)****Digoksin Kullanımına Ait Bilgiler**  
( İlk ölçülen serum digoksin düzeyi için doldurulacaktır)

|                                                                                         |                               |                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Digoksin:</b>                                                                        | <input type="checkbox"/> Oral | <input type="checkbox"/> Parenteral |
| <b>Dozu:</b>                                                                            | <b>Doz intervalı:</b>         | <b>Kullanım süresi:</b>             |
| Yatışı sırasında digoksine bağlı görülen toksik etkiler: <input type="checkbox"/> Var : |                               | <input type="checkbox"/> Yok        |

|                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İstem tarihi:                                                                                            | Bir önceki istemden sonra geçen süre (gün):                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Son dozdan kan örneği alım zamanına kadar geçen süre (saat):                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| İstem endikasyonu:                                                                                       | <input type="checkbox"/> Digoksin tedavisine yeni başlanmış olması                                                                                                                                                                                                                                                            | Kaç gün önce digoksin tedavisine başlandı:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> İlaç farmakokinetiğinde değişikliğe neden olabilecek durum varlığı: <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma</li><li><input type="checkbox"/> Yaşlı hasta (70 &lt;)</li><li><input type="checkbox"/> Hipotiroidi / Hipertiroidi</li></ul> | <input type="checkbox"/> İlaç farmakodinamiğinde değişikliğe neden olabilecek durum varlığı: <ul style="list-style-type: none"><li><input type="checkbox"/> Hipokalemi/Hiperkalemi</li><li><input type="checkbox"/> Hipomagnezemi</li><li><input type="checkbox"/> Hiperkalsemi/Hipokalsemi</li><li><input type="checkbox"/> Hipotiroidi / Hipertiroidi</li></ul> |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> İlaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilecek ilaçların tedaviye eklenmesi/çıkarılması:                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Digoksin dozu / doz intervalı değişikliği (BFT değerleri bozuk olan hastalar için)                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Toksikite bulguları varlığı:                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Hastanın tedaviye uyuncunun değerlendirilmesi:                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Tedavi başarısızlığının nedenlerinin değerlendirilmesi:                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Bir önceki serum digoksin konsantrasyonu düşük / yüksek saptanması                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Son 10 aydır serum digoksin konsantrasyonu ölçülmemiş olması <input type="checkbox"/> Bilinmiyor <input type="checkbox"/> Bilinmiyor                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Diğer:                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Konsantrasyon (ng/mL):                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Konsantrasyon değerlendirildikten sonra dozda değişiklik yapılmış mı?                                    | <input type="checkbox"/> Evet <input type="checkbox"/> Hayır                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Yapılan değişiklik:</b>                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Digoksin dozu artırıldı                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Digoksin dozu azaltıldı                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Digoksin tedavisi kesildi                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Digoksin konsantrasyonuna etki edecek ilaç vb. faktörler kaldırıldı (açıklama): |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <input type="checkbox"/> Diğer:                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**EK 2. Veri Kayıt Formu (devamı)****İlk ölçümden sonra istem yapılan serum digoksin düzeyleri için doldurulacaktır.**

|                                                                                                          |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İstem tarihi:                                                                                            | Bir önceki istemden sonra geçen süre (gün):                                                                                                                   | Son dozdan kan örneği alım zamanına kadar geçen süre (saat):                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| İstem endikasyonu:                                                                                       | <input type="checkbox"/> İlaç farmakokinetiğinde değişikliğe neden olabilecek durum varlığı:<br><input type="checkbox"/> Böbrek fonksiyon testlerinde bozulma | <input type="checkbox"/> İlaç farmakodinamiğinde değişikliğe neden olabilecek durum varlığı:<br><input type="checkbox"/> Hipokalemi/Hiperkalemi<br><input type="checkbox"/> Hipomagnezemi<br><input type="checkbox"/> Hiponatremi<br><input type="checkbox"/> Hiperkalsemi/Hipokalsemi<br><input type="checkbox"/> Hipoksi ve asidoz |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> İlaç-ilaç etkileşimlerine neden olabilecek ilaçların tedaviye eklenmesi/çıkarılması:                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Digoksin dozu / doz intervali değişikliği                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Toksikite bulguları varlığı:                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Hastanın tedaviye uyuncunun değerlendirilmesi:                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Tedavi başarısızlığının nedenlerinin değerlendirilmesi:                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Bir önceki serum digoksin konsantrasyonunu düşük / yüksek saptanması                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Diğer:                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Konsantrasyon (ng/mL):                                                                                   |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Konsantrasyon değerlendirildikten sonra dozda değişiklik yapılmış mı?                                    | <input type="checkbox"/> Evet                                                                                                                                 | <input type="checkbox"/> Hayır                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Yapılan değişiklik:</b>                                                                               |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <input type="checkbox"/> Digoksin dozu artırıldı                                                         |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <input type="checkbox"/> Digoksin dozu azaltıldı                                                         |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <input type="checkbox"/> Digoksin tedavisi kesildi                                                       |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <input type="checkbox"/> Digoksin konsantrasyonuna etki edecek ilaç vb. faktörler kaldırıldı (açıklama): |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <input type="checkbox"/> Diğer:                                                                          |                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

**EK 2. Veri Kayıt Formu (devamı)**

|                                                          | 1.<br>Ölçüm | 2.<br>Ölçüm | 3.<br>Ölçüm | 4.<br>Ölçüm | 5.<br>Ölçüm | 6.<br>Ölçüm | 7.<br>Ölçüm | 8.<br>Ölçüm | 9.<br>Ölçüm | 10.<br>ölçüm | 11.<br>Ölçüm |
|----------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| Uygun endikasyonda istem yapıldı                         |             |             |             |             |             |             |             |             |             |              |              |
| Css Ulaşılması için / gün beklendi                       |             |             |             |             |             |             |             |             |             |              |              |
| Css ulaşılmadan SDC ölçümü için durum vardı (toksisite). |             |             |             |             |             |             |             |             |             |              |              |
| Kan örneği son dozdan 6 saat sonra alındı                |             |             |             |             |             |             |             |             |             |              |              |
| <b>SONUÇ</b>                                             |             |             |             |             |             |             |             |             |             |              |              |

|                                                            | 1.<br>Ölçüm | 2.<br>Ölçüm | 3.<br>Ölçüm | 4.<br>Ölçüm | 5.<br>Ölçüm | 6.<br>Ölçüm | 7.<br>Ölçüm | 8. Ölçüm | 9.<br>Ölçüm | 10.<br>ölçüm | 11.<br>Ölçüm |
|------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|-------------|--------------|--------------|
| Digoksin dozu artırıldı                                    |             |             |             |             |             |             |             |          |             |              |              |
| Digoksin dozu azaltıldı                                    |             |             |             |             |             |             |             |          |             |              |              |
| Digoksin tedavisi kesildi                                  |             |             |             |             |             |             |             |          |             |              |              |
| Digoksin konsantrasyonuna etki edecek faktörler kaldırıldı |             |             |             |             |             |             |             |          |             |              |              |
| Diğer                                                      |             |             |             |             |             |             |             |          |             |              |              |
| <b>SONUÇ</b>                                               |             |             |             |             |             |             |             |          |             |              |              |

## Educational intervention to improve appropriate digoxin therapeutic drug monitoring: a quasi-experimental study

Seyma Oncu <sup>1</sup>, Anil Baskurt,<sup>2</sup> Bihter Senturk,<sup>2</sup> Ozgur Aslan,<sup>2</sup> Tuncay Kume,<sup>3</sup> Reyhan Ucku,<sup>4</sup> Ayse Gelal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Pharmacology, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

<sup>4</sup>Department of Public Health, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir, Turkey

### Correspondence to

Dr Seyma Oncu, Department of Medical Pharmacology, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Izmir 35210, Turkey; dr.seymaoncu@gmail.com

Received 28 August 2019

Revised 24 September 2019

Accepted 30 September 2019

EAHP Statement 6: Education and Research.

### ABSTRACT

**Objectives** Our previous retrospective study evaluating the appropriateness of serum digoxin concentration (SDC) measurements revealed errors in the timing of blood specimen collection in 98% of the tests. The aim of this study is to evaluate the appropriateness of the SDC measurements and the factors involved in inappropriate test-ordering, after training health personnel in digoxin therapeutic drug monitoring.

**Methods** This is a training-based quasi-experimental study. The residents and nurses of the Cardiology Clinic were trained first in December 2017, and refresher training courses were carried out every month throughout the study. The medical data of the inpatients receiving digoxin therapy were recorded prospectively, between January and December 2018. The appropriateness of the physicians' orders for SDC measurement was evaluated according to the criteria of the right indication and right timing of blood collection. The results are presented by descriptive statistics, Student's t-test and  $\chi^2$  analysis.

**Results** A total of 232 SDC tests were ordered for 121 patients (age:  $71.0 \pm 12.6$  years, 56.2% women). Of these orders, 129 (55.6%) were considered appropriate: 205 (88.4%) for indication and 129 (62.9%) for blood collection timing. There was a significant correlation between inappropriate order for SDC test and the age of the patient, female gender, impairment of renal function tests, high levels of serum BNP and the number of medications used ( $P < 0.005$ ).

**Conclusions** Approximately a one-half decrease in inappropriate tests compared with our previous study results imply that education has a positive effect on physician behaviour. However, physicians' concerns due to increased risk factors for the patient still play a role in inappropriate test-ordering.

### INTRODUCTION

Digoxin is a cardiac glycoside currently used in the treatment of heart failure (HF) and atrial fibrillation (AF), though not used as much as previously.<sup>1</sup> It has a narrow therapeutic range. Therapeutic drug monitoring (TDM) is recommended in digoxin-treated cases with poor clinical effect, when toxicity is suspected or in a situation that changes the pharmacokinetics/pharmacodynamics of the drug.<sup>2</sup>

TDM is the interpretation of the drug concentration measured in the biological sample along with the drug specifications and patient's characteristics.<sup>3</sup> It is a complex process requiring a multidisciplinary approach. The best practice in TDM involves

physicians, nurses, biochemists and clinical pharmacologists, and can be achieved by appropriate indications for ordering serum drug levels, timing for blood collection, measurement and interpreting test results along with patients' clinical and laboratory findings.<sup>4</sup> TDM serves the individualisation of the drug dose for optimal treatment and it can be economically beneficial only if it is performed under these conditions.

Erroneous practices of TDM for digoxin are still seen, although they have been used for a long time. Test order for serum digoxin concentration (SDC) when not indicated, blood collection at inappropriate time and failure to interpret the results along with patients' data are mentioned as among the most common errors.<sup>5-8</sup> Training on this issue was reported to decrease these error rates in interventions.<sup>9-11</sup> There is no TDM service at Dokuz Eylul University Research and Application Hospital (DEURAH). SDCs are measured by the central laboratory, and the physicians receive relevant information from the Drug and Poison Information Centre of the Department of Medical Pharmacology. In our previous study evaluating the appropriateness of blood collection timing for SDC measurement by means of electronic records, 98% of the measurements were ordered inappropriately before the drug had reached the steady state serum concentration, and most of these test orders were from the Cardiology Clinic. We have emphasised the great need to establish a separate TDM department and provide training for TDM in DEURAH.<sup>12</sup>

The present study, planned in the light of this information, aims to evaluate the appropriateness of the SDC measurements of the inpatients receiving digoxin therapy and the factors involved in inappropriate test orders, after training physicians and nurses of the Cardiology Clinic in digoxin pharmacokinetics/pharmacodynamics and TDM-related issues in digoxin.

### METHODS

This is a training-based quasi-experimental study. The study commenced after the approval of the DEU Ethical Committee for Non-Interventional Research, and involved the patients hospitalised in the Cardiology Clinic between January 2018 and December 2018 and administered digoxin.

The inclusion criteria were being an inpatient in the Cardiology Clinic, receiving digoxin treatment,  $\geq 18$  years old and agreement to give written informed consent.



© European Association of Hospital Pharmacists 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

**To cite:** Oncu S, Baskurt A, Senturk B, et al. *Eur J Hosp Pharm* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/ejpharm-2019-002078

## Original article

**Table 1** The appropriateness criteria of the serum digoxin concentration test order

| Appropriateness criteria  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Appropriate indication | a) New-onset digoxin treatment<br>b) Presence of situations that can alter digoxin pharmacokinetics<br>c) Presence of situations that can alter digoxin pharmacodynamics<br>d) Dose change in treatment<br>e) Presence of digoxin toxicity findings<br>f) Added or omitted medication in the treatment that can cause drug-drug interactions with digoxin<br>g) Low or high values of the previous SDC measurement<br>h) No SDC measurement in the past 10 months<br>i) Assessing medication adherence<br>j) Determining the causes of treatment failure |
| 2) Appropriate timing     | a) $\geq 7$ days between measurements<br>SDC test should be ordered after starting digoxin treatment or after the digoxin dose has been changed, when steady state concentration is reached, following 4–5 times elimination half-life of digoxin<br>b) Blood sample collection at least 6 hours after the last digoxin dose. Blood sample must be collected after the tissue distribution phase of digoxin                                                                                                                                              |

SDC, serum digoxin concentration.

The training was a 1-hour oral presentation to the assistant physicians and nurses. The content consisted of the pharmacokinetics/pharmacodynamics of digoxin and the issues for TDM. A written document was distributed to the participants. The same training was also repeated for new beginners. In addition, interactive refresher training sessions of about 15 minutes were held every month throughout the study.

Data registration forms were prepared for each patient. In addition to the data in patient files, information obtained from face-to-face patient interviews were recorded on these forms. Patients' demographic characteristics (age, gender, weight, diagnosis at admission, comorbidities), laboratory findings (serum creatinine, BUN, GFR, TSH, B-type natriuretic peptide (BNP), sodium, potassium, calcium, magnesium and SDC), imaging findings (left ventricular ejection fraction), length of hospital stay, medication, treatment changes after SDC measurement and digoxin-related toxicity findings were recorded. Prescribed drugs that could potentially interfere with digoxin were evaluated. The dependent variable of the study was the inappropriate SDC testing order and the independent variables were patients' data on the registration forms.

The appropriateness criteria of the SDC measurement order were established in accordance with the literature and are presented in table 1.<sup>4 5 7 13</sup> Test orders that did not meet these criteria were considered as inappropriate SDC test orders.

SDCs were measured by particle-enhanced turbidimetric immunoassay with AU5800 (Beckman Coulter Inc, CA, USA) in the DEU Central Laboratory. The therapeutic range of digoxin was defined as 0.8–2.0 ng/mL. Based on the results of clinical studies concerning patients using digoxin due to HF however, the SDC was recommended as 0.5–0.9 ng/mL.<sup>14 15</sup> For this reason, the therapeutic range for digoxin was accepted as 0.5–0.9 ng/mL and the upper limit as 2.0 ng/mL, in our study analysis.

Descriptive statistics were performed on patients' demographic data and laboratory findings. Results were presented as number (n), percentage (%) and mean  $\pm$  SD. The relationship between dependent and independent variables was assessed by  $\chi^2$  analysis for categorical variables and Students' t-test

**Table 2** Demographic and clinical characteristics of patients with serum digoxin concentration test

| Demographic and clinical characteristics (n=121) | Mean $\pm$ SD   |
|--------------------------------------------------|-----------------|
| Age (years)                                      | 71.0 $\pm$ 12.6 |
| Women, n (%)                                     | 68 (56.2)       |
| Weight (kg)                                      | 71.9 $\pm$ 12.8 |
| Length of hospital stay (days)                   | 12.7 $\pm$ 11.0 |
| Number of comorbid diseases                      | 4.6 $\pm$ 1.6   |
| Number of medications used during hospital stay  | 10.5 $\pm$ 2.9  |
| Digoxin dosage, mg/day                           | 0.16 $\pm$ 0.07 |
| Left ventricular ejection fraction               | 43.5 $\pm$ 15.0 |
| Atrial fibrillation, n (%)                       | 4 (3.3)         |
| Heart failure, n (%)                             | 26 (21.5)       |
| Heart failure and atrial fibrillation, n (%)     | 91 (75.2)       |

for the variables specified by measurement. Logistic regression analysis was performed as multivariate analysis and the variables with a significant relationship in univariate analysis were included in the model. One of the variables with high correlation (GFR and creatinine) was included in the model. Data were analysed with the SPSS-22 (SPSS INC., Chicago, USA) statistical program.  $P < 0.05$  was considered as statistically significant.

## RESULTS

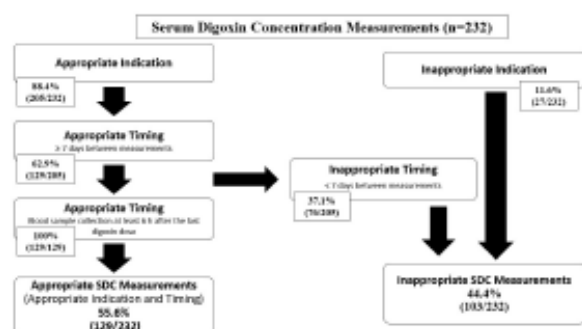
There was a total of 170 inpatients treated with digoxin in the Cardiology Clinic between January 2018 and December 2018. The mean age of these patients was 70.0  $\pm$  12.4 (range: 21–98) years (women: 73.4  $\pm$  11.4 years, men: 67.9  $\pm$  13.6 years) and 99 (58.2%) were women. Digoxin treatment was administered due to HF in 21.2%, AF in 4.1%, and HF and AF in 74.7% of the patients. Besides HF and AF, the most common five comorbid diseases were hypertension (65.3%), diabetes mellitus (41.1%), hyperlipidemia (18.8%), chronic ischaemic heart disease (18.2%) and chronic obstructive pulmonary disease (17.7%).

SDC tests were ordered in 121 of the patients using digoxin. The total number of SDC tests was 232. The mean SDC was determined as 1.1  $\pm$  0.7 ng/mL. The characteristics of the patients with SDC measurement are displayed in table 2.

An appropriate indication was determined in 205 (88.4%) of the SDC measurements. Among these indications, the presence of situations that can alter digoxin pharmacokinetics/pharmacodynamics and lack of digoxin concentration measurement for the past 10 months were the most common. Impairment in renal function tests was determined as the most common cause altering digoxin pharmacokinetics in 126 test orders (54.3%). Of the SDC test orders, 55.6% were found to be appropriate regarding indications as well as timing of blood collection (figure 1).

When compared with the results of our previous retrospective study,<sup>12</sup> 100 (43.1%) of the SDC test orders were found to be inappropriately performed before reaching the steady-state concentration, disregarding the appropriateness of indication and evaluating only for the appropriateness of blood collection timing. In all test orders, blood samples were taken 6 hours after the last digoxin dose.

Thirteen (10.7%) of the first SDC test orders at hospital admission, 36 (76.6%) of the second orders and 54 (84.4%) of the third and the following orders were inappropriate. The rate of inappropriate SDC test orders increased as the number of orders at admission increased ( $P < 0.001$ ).



**Figure 1** Evaluation of serum digoxin concentration measurements according to appropriateness criteria.

The mean number of SDC test orders was  $1.9 \pm 1.7$  (range: 1–11) per hospitalisation, and the mean interval between orders was  $3.1 \pm 3.0$  days (range: 1–16 days).

More advanced age, female gender, high serum creatinine, BUN levels, low GFR levels, high BNP levels and using a higher number of medications were evaluated as the factors acting on inappropriate SDC measurement ( $P < 0.05$ ). There was no relation between the serum levels of potassium, sodium, calcium and magnesium of patients and the appropriateness of test order (table 3). Serum GFR, BNP levels and the number of medications

**Table 3** Evaluation of serum digoxin concentration test orders according to demographic, clinical and laboratory characteristics of patients

|                                                         | Appropriate SDC test order (mean $\pm$ SD, n=129) | Inappropriate SDC test order (mean $\pm$ SD, n=103) | P-value |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------|
| <b>Demographic and clinical characteristics (n=232)</b> |                                                   |                                                     |         |
| Age (years)                                             | 68.5 $\pm$ 14.6                                   | 76.1 $\pm$ 11.0                                     | <0.001* |
| Gender (n, %)                                           |                                                   |                                                     |         |
| Female                                                  | 68 (49.3)                                         | 70 (50.7)                                           | 0.019†  |
| Male                                                    | 61 (64.9)                                         | 33 (35.1)                                           |         |
| Weight (kg)                                             | 72.6 $\pm$ 13.1                                   | 70.0 $\pm$ 13.0                                     | 0.134*  |
| Number of comorbid diseases                             | 4.5 $\pm$ 1.6                                     | 4.8 $\pm$ 1.2                                       | 0.091*  |
| Number of medications used during hospital stay         | 9.8 $\pm$ 3.1                                     | 11.3 $\pm$ 4.0                                      | 0.001*  |
| Length of hospital stay (days)                          | 16.3 $\pm$ 16.1                                   | 15.3 $\pm$ 11.5                                     | 0.618*  |
| Left ventricular ejection fraction (%)                  | 44.0 $\pm$ 14.7                                   | 45.8 $\pm$ 13.5                                     | 0.328*  |
| <b>Laboratory characteristics (serum)</b>               |                                                   |                                                     |         |
| Creatinine (mg/dL)                                      | 1.1 $\pm$ 0.6                                     | 1.4 $\pm$ 0.5                                       | <0.001* |
| GFR (CKD-EPI)                                           | 73.5 $\pm$ 30.6                                   | 46.7 $\pm$ 22.9                                     | <0.001* |
| BUN (mg/dL)                                             | 30.8 $\pm$ 25.0                                   | 42.4 $\pm$ 50.0                                     | 0.023*  |
| Potassium (mmol/L)                                      | 4.2 $\pm$ 0.6                                     | 4.1 $\pm$ 0.6                                       | 0.464*  |
| Sodium (mmol/L, n=226)                                  | 137.8 $\pm$ 6.8                                   | 137.2 $\pm$ 3.8                                     | 0.419*  |
| Calcium (mmol/L, n=217)                                 | 8.9 $\pm$ 0.7                                     | 8.8 $\pm$ 0.6                                       | 0.109*  |
| Magnesium (mmol/L, n=181)                               | 0.8 $\pm$ 0.1                                     | 0.9 $\pm$ 0.1                                       | 0.530*  |
| Digoxin (ng/mL)                                         | 1.1 $\pm$ 0.7                                     | 1.2 $\pm$ 0.7                                       | 0.470*  |
| BNP (pg/mL)                                             | 639.6 $\pm$ 651.4                                 | 1207.9 $\pm$ 1056.6                                 | <0.001* |
| TSH (mIU/L, n=206)                                      | 2.3 $\pm$ 3.5                                     | 2.0 $\pm$ 1.8                                       | 0.530*  |

\*Students' t-test.

† $\chi^2$  analysis.

BNP, B-type natriuretic peptide; GFR, glomerular filtration rate; TSH, thyroid-stimulating hormone.

**Table 4** Evaluation of digoxin regimen modification according to serum digoxin concentration

| SDC                          | Number of patients having digoxin regimen modified (%)* | P-value† |
|------------------------------|---------------------------------------------------------|----------|
| 0.5 ng/mL > (n=17)           | 4 (23.5)                                                | <0.001   |
| 0.5–0.9 ng/mL (n=44)         | 8 (18.2)                                                |          |
| 0.9–2.0 ng/mL (n=50)         | 26 (52.0)                                               |          |
| 2.0 ng/mL < (n=10)           | 10 (100)                                                |          |
| Total number of patients=121 | 48 (39.7)                                               |          |

\*line percentage.

† $\chi^2$  analysis.

SDC, serum digoxin concentration.

remained significant in the model with respect to the multivariate analysis result (OR (95% CI): 0.969 (0.954 to 0.985), 1.001 (1.000 to 1.001), 1.210 (1.091 to 1.342), respectively).

The first SDC test results following hospitalisation were sub-therapeutic in 17 patients (14.0%) and at toxic levels in 10 patients (8.3%). The rate of patients having their digoxin regimen modified increased as SDC increased. The digoxin treatment regimen changed in only four (23.5%) of the 17 patients with sub-therapeutic levels of SDC (table 4). Of the 10 patients with toxic digoxin levels, four patients had signs of digoxin toxicity (nausea, vomiting, malaise, decreased oral intake, dizziness, drowsiness, AF with slow ventricular response and bradycardia). Digoxin was discontinued in nine of 10 patients and dose interval was prolonged in one patient.

An SDC test was not ordered in 49 patients, where 35 (71.4%) had no indication but 14 (28.6%) were determined to have an indication. These indications were: lack of digoxin concentration measurement in the past 10 months; elderly patients  $\geq 70$  years; the presence of conditions that would change the pharmacokinetics/pharmacodynamics of digoxin; the addition of drugs which may cause drug–drug interactions (amiodarone, spironolactone and carvedilol); and new-onset digoxin treatment.

## DISCUSSION

In the evaluation made after training physicians and nurses of the Cardiology Clinic in digoxin pharmacokinetics/pharmacodynamics and TDM-related issues, 44.4% of SDC test orders were determined to be inappropriate. The rate of inappropriate SDC tests was reported as 75% in the prospective study by Copeland et al, but as 59% and 47% in two retrospective studies conducted after ten years.<sup>6,16,17</sup> Although relatively better when compared with the literature, our study results achieved after training were not satisfactory enough. Despite the fact that SDC tests have been performed for about 30 years in our hospital, there are still errors in test orders.

Inappropriate SDC test orders were due to inappropriate indications in 11.6% and inappropriate timing of blood collection in 37.1% of the cases. The rate of inappropriate indications for SDC measurement was between 32% and 84% in the studies conducted in the early 2000s,<sup>6,8,15</sup> but recently reported as 11.0% in a retrospective study on a paediatric age group similar to our results.<sup>7</sup>

In our previous study evaluating patient records between January 2011 and December 2015, 6.4 SDC measurements on average were determined per hospitalisation in all clinics, and the mean interval between SDC test orders was 1.6 days in the Cardiology Clinic and 98% of the measurements were performed before reaching steady-state concentrations of digoxin.<sup>12</sup> In the present study, we found that SDC test orders per each patient

## Original article

hospitalisation decreased to 1.9 and the time interval between SDC orders increased to 3.1 days, and inappropriate measurements performed before reaching steady-state concentration decreased by about a one-half, with the effect of the training given in the Cardiology Clinic. We observed that the rate of inappropriate blood collection timing decreased with training but still persisted to a certain extent. Similarly, training on TDM were shown to decrease the number of test orders and error rates in the literature. In their study on the patients using aminoglycoside and/or vancomycin, Carroll et al reported the rate of appropriate orders of serum drug concentration measurement as 12% to 21% before training and 66% to 83% after training.<sup>18</sup> A decrease of 20.2% was observed in the frequency of SDC test orders, following intervention by training.<sup>11</sup> In the study investigating the effects of training on TDM order frequency of antiepileptic drugs, Minshall et al detected a decrease of 34% to 47% in the frequency of measurement after training.<sup>19</sup> In a recent study by Pea et al, training and clinical pharmacology supported a decrease in the error rate, from 19.5% to 10.5%.<sup>9</sup> In the conclusion of our previous study, we suggested the need for 'training on TDM', 'using standard hospital guidelines on serum drug concentration measurement' and a 'TDM service' in order to reduce the failure rate. This present study, however, showed that training health personnel and distributing brochures on the issues to be considered in SDC measurement was not sufficient to eradicate the problem. Besides regular training programmes, inserting reminders and feedback messages to the test orders in the electronic environment and establishing a multidisciplinary TDM service should be recommended to the administrators, to minimise the error rate.<sup>20</sup>

Our study data revealed that physicians generally order SDC measurement with appropriate indications but they tend to more frequently monitor the patients with a high risk of developing toxicity. In other words, physicians' concerns about their patients lead to increased orders of inappropriate SDC measurements. Digoxin has a narrow therapeutic range and its toxicity can develop easily. It is eliminated through the kidneys. As age increases, renal tubular secretion and glomerular filtration rates are reduced physiologically.<sup>21</sup> Furthermore, the glomerular filtration rate is lower in women with respect to men.<sup>22</sup> HF also causes a decrease in renal functions.<sup>23</sup> Increased BNP is an indicator of advanced HF.<sup>24</sup> Medications such as amiodarone, verapamil, nifedipine and carvedilol, especially, may cause SDC increase via p-glycoprotein-mediated pharmacokinetic interactions.<sup>25</sup> The study showed that the physicians with such theoretical knowledge can give inappropriate test orders more, due to their concerns about the patients, particularly for the elderly, female and those with impaired renal function tests, with high BNP levels and those using too many drugs.

Evaluating physicians' treatment plans according to SDC test results, it was determined in the study that the digoxin regime was changed in all patients with toxic levels, but only in about one-quarter of the patients with sub-therapeutic levels of the drug. The mortality rate was shown to decrease with a lower SDC in the posthoc analysis of the DIG study, and the target SDC was recommended as 0.5 to 0.9 ng/mL. However, there is no data in the literature regarding the efficacy of digoxin at concentrations below 0.5 ng/mL.<sup>14,15,26</sup> For this reason, those physicians may have possibly refrained from making any changes in digoxin treatment in 76.5% of those patients with sub-therapeutic levels of digoxin. However, it should be noted that low concentrations may lead to failure in digoxin treatment, resulting in longer hospital stay and increased treatment costs.

In our study, toxic SDC levels were determined in 10 patients (8.3%). Williamson et al reported this rate as 9.3%, Mayan et al as 12.8% and, recently, Vella et al as 17%.<sup>8,27,28</sup> In our previous study, this rate was 10.4% between 2011 and 2015 (unpublished data). The risk of digoxin toxicity shows no significant decrease and still remains an important clinical problem, although its use in the treatment of both HF and AF decreased.

Although the narrow therapeutic index of digoxin necessitates TDM in clinical practice, it may be useful when performed with appropriate criteria, not as a routine examination, which also saves unnecessary health expenditures.<sup>1,29</sup> In our study, most of the inappropriate SDC test orders were made too early before digoxin reached the steady-state concentration, most probably due to the fact that physicians preferred to follow SDC more frequently in patients with toxicity or at high risk of developing toxicity. Physicians' routine patterns in clinical practices, fear of making mistakes, insufficient experience, test ordering without checking previous results, easy access to blood tests and disregarding health expenditure can be cited as among the additional reasons.<sup>30</sup>

The assessment of digoxin TDM only is a limitation of this study. The results cannot be extrapolated to other drugs. The prospective design of the study is important for complete data collection.

As a result, digoxin TDM was monitored after relevant training in the Cardiology Clinic, and 55.6% of the SDC test orders were found to be appropriate. Most of the inappropriate SDC measurement orders were due to timing failures in blood collection. Inappropriate test orders were reduced approximately by one half when compared with the results of our previous study where blood collection time was retrospectively evaluated. This finding shows that education and written documents are effective in improving appropriate TDM. However, even after training, 44.4% of the SDC test orders were inappropriate, implying the need for the implementation of additional policies. We suggest that warning the physicians by pop-up windows on electronic SDC test orders, creating standard guidelines for testing serum drug levels and establishing a TDM service in the hospital may help in avoiding erroneous laboratory results and reducing unnecessary expenditure in the health system.

## What this paper adds

## What is already known on this subject

- ▶ SDC measurements should be performed with proper indications and correct timing for blood sampling.
- ▶ Our recent retrospective study at our university hospital showed that the proportion of inappropriate SDC measurements was relatively high.
- ▶ According to this study, most of the inappropriate SDC measurements were due to timing failures in blood collection.

## What this study adds

- ▶ Training of relevant healthcare professionals reduced inappropriate SDC measurements through increasing the rate of correct blood collection timing.
- ▶ However, despite training, 44.4% of SDC measurement orders were still inappropriate due to improper indications and incorrect timing of blood sampling.
- ▶ This study shows that additional policies should be implemented.

**Contributors** SO, OA, TK, RU and AG were involved in the conception and design of the study. SO, AB, BS and AG performed the data collection. SO, RU and

Oncu S, et al. *Eur J Hosp Pharm* 2019;0:1–5. doi:10.1136/ehjpharm-2019-002078

AG analysed the data. All authors were involved in interpreting the data. SO and AG drafted the manuscript, and all authors were major contributors in critically reviewing the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

**Funding** This study was supported by Dokuz Eylul University Department of Scientific Research Projects (2018.KB.SAG.058).

**Competing interests** None declared.

**Patient consent for publication** Obtained.

**Ethics approval** Dokuz Eylul University Ethical Committee for Non-Interventional Research approved this study (2017/28-36).

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

**Data availability statement** No data are available.

#### ORCID iD

Seyma Oncu <http://orcid.org/0000-0003-2468-2416>

#### REFERENCES

- Vamos M, Erath JW, Benz AP, et al. Meta-analysis of effects of digoxin on survival in patients with atrial fibrillation or heart failure: an update. *Am J Cardiol* 2019;123:69–74.
- Lucas C, Donovan P. 'Just a repeat' – when drug monitoring is indicated. *Aust Fam Physician* 2013;42:18–22.
- Kang J-S, Lee M-H. Overview of therapeutic drug monitoring. *Korean J Intern Med* 2009;24:1–10.
- Aonuma K, Shiga T, Atarashi H, et al. Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Cardiovascular Drugs Clinical Use of Blood Drug Concentration Monitoring (JCS 2015)—Digest Version. *Circ J* 2017;81:581–612.
- Orrico KB, Wu M, Wilson AR. Assessment of the appropriateness of serum digoxin concentration measurement in a medical group setting. *J MCP* 2011;17:695–700.
- Mordasini MR, Krahenbuhl S, Schlegler RG. Appropriateness of digoxin level monitoring. *Swiss Med Wkly* 2002;132:506–12.
- Huang Y, Cao D, Li Z. Appropriateness of digoxin level monitoring in a Childrens Hospital. *Alt J Pharm Pharmacol* 2012;6:2938–44.
- Mayan H, Bloom E, Hoffman A. Use of digoxin monitoring in a hospital setting as an essential tool in optimizing therapy. *J Pharm Tech* 2002;18:133–7.
- Pea F, Dose L, Cojutti P, et al. Educational and organizational interventions to improve the usefulness of clinical pharmacological advice for personalized drug dosing based on therapeutic drug monitoring. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014;115:432–7.
- D'Angelo RG, Stevenson JG, Lively BT, et al. Therapeutic drug monitoring: Improved performance through educational intervention. *Ther Drug Monit* 1990;12:173–81.
- Fraser GL, Wennberg DE, Dickens JD, et al. Changing physician behavior in ordering digoxin assays. *Ann Pharmacother* 1996;30:449–54.
- Oncu S, Gelal A, Aslan O, et al. Appropriateness of digoxin measurement in hospitalized patients. *Biochemia Medica* 2018;28.
- Carlas F, Tanasijevic MJ, Ma'uf N, et al. Evaluating the appropriateness of digoxin level monitoring. *Arch Intern Med* 1999;159:363–8.
- Rathore SS, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871–8.
- Adams KF, Gheorghide M, Uretsky BF, et al. Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:946–53.
- Copeland RJ, Thorpe H, Kay EA. Inappropriate digoxin monitoring. *J Clin Pharm Ther* 1992;17:173–4.
- Uppel G, Salvagno GL, Montagnana M, et al. Appropriateness of serum digoxin levels. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:1201–2.
- Carroll DJ, Austin GE, Stajich GV, et al. Effect of education on the appropriateness of serum drug concentration determination. *Ther Drug Monit* 1992;14:81–4.
- Minshall L, Berry D, Smith D. The impact of an educational intervention, the new GP contract and NICE guidelines on anti-epilepsy therapeutic drug monitoring. *Seizure* 2011;20:126–30.
- Bates DW, Soldin SJ, Rainey PM, et al. Strategies for physician education in therapeutic drug monitoring. *Clin Chem* 1998;44:401–7.
- Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, et al. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging* 2000;17:353–62.
- Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:107–21.
- Silverberg D, Wexler D, Blum M, et al. The association between congestive heart failure and chronic renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:163–70.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on clinical practice guidelines and the heart failure society of America. *Circulation* 2017;2017:e137–61.
- Wessler JD, Grip LT, Mendell J, et al. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2495–502.
- Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the dig trial. *Eur Heart J* 2006;27:178–86.
- Williamson KM, Thrasher KA, Fulton KB, et al. Digoxin toxicity: an evaluation in current clinical practice. *Arch Intern Med* 1998;158:2444–9.
- Vella J, Wirth F, Azopardo LM, et al. Serum digoxin concentrations: a retrospective analysis. *Pharmacol Clin Toxicol* 2018;6.
- Touw DJ, Neef C, Thomson AH, et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit* 2005;27:10–17.
- Sedrak MS, Patel MS, Ziemba JB, et al. Residents' self-report on why they order perceived unnecessary inpatient laboratory tests. *J Hosp Med* 2016;11:869–72.