

Kronik Böbrek Yetersizliğinde Serum Digoksin Düzeyleri*

Dr. S. Mehmet KAYACAN¹, Dr. Aydın TÜRKMEN¹,

Dr. Nazmiye ÖZBİLGİN², Dr. Tefik ECDER¹, Dr. Nilgün AYSUNA¹,

Dr. Ergin ARK¹,

İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı¹, Siyami Ersek Göğüs Cerrahisi Merkezi², İSTANBUL

- ✓ Kronik böbrek yetersizliği olgularında digital benzeri maddeler nedeni ile serum digoksin düzeyi değerlendirilmeleri sıklıkla güçlüklerle yol açabilmektedir. Bu çalışmada değişik derecelerdeki renal fonksiyon bozukluğunun serum digoksin düzeylerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Kronik böbrek yetersizlikli 61 hasta digital alan (Grup I) ve almayan (Grup II) olarak ikiye, her iki grup da kreatinin klirenslerine göre (>50, 10-50, <10 cm³/dk) olmak üzere 3 alt gruba ayrılmıştır. Digital alan ve almayan hastalar kreatinin klirensleri alt grupları aynı olmak üzere birbirleri ile eşlenerek incelenmiştir. Tüm hastaların serum digoksin düzeyleri ölçümünde ELISA kemilüminesans yöntemi kullanılmıştır. Kreatinin klirensi >10 cm³/dk olan Grup Ia ve Ib'deki hastaların serum digoksin düzeyleri Grup IIa ve IIb'deki hastalara göre anlamlı olarak fazla (p<0.001) bulunurken, kreatinin klirensi <10 cm³/dk olan Grup Ic ile IIc arasında anlamlı (p<0.05) ancak daha zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Hiç digoksin kullanmayan hastaların tümünün serumlarında digoksin saptanması ilginç bulunmuştur. Bunun yanında, serum digoksin düzeyleri digoksin almayan grup içinde kreatinin klirensi >10 cm³/dk olan grupta <10 cm³/dk olan gruba göre anlamlı (p<0.001) olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak, serum digoksin düzeylerinin değerlendirildiği kronik böbrek yetersizlikli hastalarda endojen digoksin benzeri maddelerin var olabileceğinin unutulmaması gerektiği ve özellikle diyaliz öncesi dönemde bu endojen maddelerin hatalı sonuçlara yol açabileceği kanısına varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, serum digoksin düzeyleri

✓ Serum Digoxin Levels in Chronic Renal Failure

The interpretation of serum digoxin level in chronic renal failure could be difficult due to endogeneous digoxin like substances. The aim of this study was to determine the effect of different stages of renal failure on serum digoxin levels. Sixty-one patients with chronic renal failure were included in the study and were separated into two groups (Group I: patients on digoxin therapy, Group II: patients without digoxin therapy). Each group was further divided into three subgroups depending on the patients' creatinine clearances (a: >50, b: 10-50, c: <10 cm³/min). Five of the patients in group Ic and eight of the patients in group IIc were treated with hemodialysis. Patients with same creatinine clearance either on digoxin therapy or not were matched and evaluated accordingly. Serum digoxin levels of all patients were measured by ELISA chemiluminescence method. Serum digoxin levels of patients in groups Ia and Ib were significantly higher than that of groups IIa and IIb (p<0.001), while there was a significant (p<0.05) but weak correlation between groups Ic and IIc. Interestingly, digoxin was determined in the serums of all the patients without

*: XIV. Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz ve Transplantasyon Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

digoxin therapy. Among patients without digoxin therapy, serum digoxin levels were significantly higher in the group with creatinine clearance $>10 \text{ cm}^3/\text{min}$ than the group with creatinine clearance $<10 \text{ cm}^3/\text{min}$.

As a result, while evaluating serum digoxin levels of patients with chronic renal failure, one should keep endogenous digoxin like factors in mind and beware of the faulty, results due to these factors especially in the predialysis stage.

Key words: *Chronic renal failure, serum digoxin levels*

GİRİŞ

Böbrek veya karaciğer yetersizliği olan hastalar, yenidoğanlar ve üçüncü trimesterdeki hipertansif gebelerin serumlarında endojen digoksin benzeri immunoreaktif faktörlerin (EDİF) bulunduğu bilinmektedir⁽¹⁾. Nitekim benzer immunoreaktiviteye amniotik sıvıda, kord kanında ve normal insanların idrar ve serumunda da rastlanır. Ayrıca digoksin verilmeyen böbrek yetersizliği olan hastalardaki serum digoksin düzeylerinin normal böbrek fonksiyonu olan kontrol grubuna göre oldukça fazla olduğu da gözlenmiştir⁽²⁾. Endojen digoksin benzeri immunoreaktif faktörler (EDİF) serum digoksin ölçümlerinde yanlış pozitifliklere yol açabilmektedir⁽³⁾. Bu da digoksin kullanan hastalarda terapötik ve toksik referans sınırlarını etkilemektedir. Digoksin tayininde kullanılan antikolar ile immunoreaktif çapraz reaksiyona yol açan faktör(ler) bazen ekzojen digoksin ile elde edilen terapötik sınırları aşan digoksin konsantrasyonlarına da yol açabilir⁽⁴⁾. İlginç olarak bu endojen faktörler ekzojen digoksinin terapötik etkilerini taklit edebilir^(3,5). Değişik derecelerdeki renal fonksiyon bozukluklarında da digoksin metabolizmasının değiştiği gösterilmiştir. Örneğin, önceden beri digoksin kullanan akut böbrek yetersizlikli bir hastada anormal serum digoksin düzeyinin yüksek olmaya devam ettiği görülmüştür^(6,7). Buna karşın orta derecede böbrek yetersizliği olan hastalarda artmış olan EDİF ve Na-K-ATPaz aktivitesinin kronik hemodiyaliz hastalarında pek fazla artmadığı da bildirilmiştir^(3,5).

Digital türevi ilaçlara, kronik böbrek yetersizlikli hastalarda da zaman zaman ihtiyaç duyulmaktadır. Hipertansiyonun, kronik asidozun ve çeşitli toksik metabolitlerin miyokard fonksiyonlarını bozduğu bilinmektedir. Bu fonksiyon bozukluklarının tedavisinde öncelikle hipervolemi, hipertansiyon gibi faktörlerle mücadele edilir. Buna rağmen bir kısım hastada kardiyotonik tedaviye gereksinim duyulur. Bu grup hastalarda EDİF nedeni ile zaten dar bir terapötik marjı olan digoksinin serum düzeylerinin yorumlanması sorun yaratabilir.

Bu çalışmamızda değişik derecelerdeki böbrek fonksiyon bozukluğunun serum digoksin düzeyi üzerine olan etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi Nefroloji Servisi'nde değişik amaçlarla yatırılan ve kronik böbrek yetersizliği saptanan 61 hasta alınmıştır. Hastaların 28'i kadın, 33'ü erkektir. Hastalar digoksin kullanmakta olanlar (Grup I, n:27) ve olmayanlar (Grup II, n:34) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Grup I'e alınan hastalarda en az 1 aydır düzenli digoksin kullanma koşulu aranmıştır. Her iki gruptaki hastalar da kreatinin klirensi düzeylerine göre (a: $>50 \text{ cm}^3/\text{dk}$, b: $10-50 \text{ cm}^3/\text{dk}$ ve c: $<10 \text{ cm}^3/\text{dk}$) 3 alt gruba ayrılmıştır. Grup Ic'deki hastalardan 5'i, Grup IIc'deki hastalardan ise 8'i kronik hemodiyaliz programındaydı. Hastaların biyokimyasal parametreleri, hemogramları, EKG ve telekardiografileri, kullanmakta oldukları antihipertansif ilaçlar incelenmiştir. Her hastada

ELİSA kemiluminesans yöntemiyle serum digoksin düzeyi ölçüldü. Daha sonra aynı kreatinin klirensi grubundaki digoksin kullanan ve kullanmayan hastaların verileri Student t-testi ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

Karşılıklı eşlenen gruplar arasında EKG değişiklikleri (sol ventrikül hipertrofi kriterleri alınarak), teleradyografileri (kardiyotorasik indekse göre), biyokimyasal ve antihipertansif tedaviler açısından anlamlı bir farklılık görülmezken dijital kullanan hastaların yaşları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Şöyle ki; yaş ortalaması Ia ve IIa için sırasıyla 53.30±15.75, 44±17.38, Ib ve IIb için sırasıyla 52.33±25.71, 47.86±20.88, Ic ve IIc için sırasıyla 54.12±15.44, 46.83±18.07 bulunmuştur.

Grup I'deki 27 hastadan 13'ünde kreatinin klirensi >50 cm³/dk, 6'sında 10-50 cm³/dk, 8'inde <10 cm³/dk olup sırasıyla ortalama serum digoksin düzeyleri 0.90±0.40 ng/ml, 1.1±0.70 ng/ml ve 1.0±1.32 ng/ml olarak hesaplanmıştır (Tablo I).

Grup II'deki hasta sayısı ise 34 olup; 7'sinde kreatinin klirensi >50 cm³/dk, 15'inde 10-50 cm³/dk, 12'sinde <10 cm³/dk bulunmuştur. Ortalama serum digoksin düzeyleri sırasıyla 0.02±0.02 ng/ml, 0.13±0.20 ng/ml ve 0.05±0.02 ng/ml idi (Tablo II).

Digoksin kullanan ve kullanmayan hastalardan aynı kreatinin klirensi grubunda olanların serum digoksin düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır (Tablo III). Buna göre Grup Ia ile Grup IIa arasında p<0.001, Grup Ib ile Grup IIb arasında p<0.001, Grup Ic ile IIc arasında p<0.05 kadar fark olduğu görülmüştür.

Ayrıca digoksin almayan grupta (Grup II) kreatinin klirensi >10 cm³/dk olanlar ile <10 cm³/dk olanların serum digoksin düzeyleri de karşılaştırılmış olup arada anlamlı bir

farklılık bulunmuştur (p<0.05).

TARTIŞMA

Bir kardiyak glikozid olan digoksin, dijital derivelerinden olup terapötik indeksi dar sınırlar içerisinde olan bir ilaçtır. Son dönem böbrek yetersizlikli (SDBY) hastalarda digoksin kullanımı, ilacın azalmış klirensi nedeni ile dozaj konusunda bazı güçlükler ya-

Tablo I. Grup I: Digoksin Kullanan Hastalar

Kreatinin klirensi (cm ³ /dk)	Serum digoksin düzeyi (ng/ml)	Ortalama (ng/ml)
> 50 cm ³ /dk (Ia)	0.7	0.90±0.40
	1.1	
	1.2	
	0.7	
	0.5	
	0.6	
	0.6	
	0.7	
	0.2	
	1.3	
	1.6	
	1.2	
	1.3	
10-50 cm ³ /dk (Ib)	0.7	1.1±0.70
	0.7	
	1	
	0.7	
	2.5	
<10 cm ³ /dk (Ic)	0.1	1.0±0.32
	0.2	
	0.35	
	0.4	
	0.4	
	0.8	
	1.8	
	4	

Tablo II. Grup II: Digoksin Kullanmayan Hastalar

Kreatinin klirensi (cm ³ /dk)	Serum digoksin düzeyi (ng/ml)	Ortalama (ng/ml)
> 50 cm ³ /dk (IIa)	0.05	0.02±0.02
	0.07	
	0.01	
	0.03	
	0.01	
	0.01	
	0.01	
10-50 cm ³ /dk (IIb)	0.01	0.13±0.20
	0.01	
	0.01	
	0.02	
	0.02	
	0.05	
	0.2	
	0.4	
	0.5	
	0.6	
	0.2	
	0.01	
	0.02	
0.02		
0.01		
<10 cm ³ /dk (IIc)	0.01	0.05±0.02
	0.03	
	0.03	
	0.04	
	0.05	
	0.05	
	0.06	
	0.07	
	0.07	
	0.08	
	0.09	
0.09		

ratabilmektedir. Bu nedenle sıklıkla serum digoksin seviyeleri ölçümlerine gerek duyulmaktadır. Ancak son yıllarda insan⁽¹⁾ ve hayvanlardaki^(8,9) bazı vücut sıvıları ve dokularında, digoksinle karşı oluşan antikörler ile çapraz reaksiyon veren endojen faktörler bildirilmesi ve bu faktörlerin SDBY'li hastalardaki retansiyonunun gösterilmesi digoksin düzeylerinin yorumlanmasını güçleştirebilir^(1,8,9).

Çalışmamızda EDİF'lerin değişik derecelerdeki renal fonksiyon bozukluklarındaki durumu incelenmeye çalışılmıştır.

Sonuçlar göstermektedir ki; renal replasman tedavisine ihtiyaç duyan gruplarda (kreatinin klirensi <10 cm³/dk) digoksin alan ve almayan hastalardaki serum digoksin düzeyi farklılıkları anlamlı olmakla birlikte, henüz replasman tedavisine ihtiyaç göstermeyen gruplardan daha düşüktür. Bu farklılık eksojen digoksin ya da EDİF'lerin diyalizle temizlenmesine bağlı olabilir.

EDİF'lerin hemodiyalizle klirensinin olduğunu gösteren bir diğer kanıt ise digoksin kullanmayan hastaların sonuçlarının irdelenmesi ile karşımıza çıkmaktadır. Kreatinin klirensi 10 cm³/dk'nın üstünde olan grupta, 10 cm³/dk'nın altında olan gruba göre serum digoksin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001). Bu farklılık EDİF'lerin hemodiyalizle klirensine bağlı olabileceği gibi EDİF'lerin salınımını etkileyebilecek hipervolem, hipertansiyon gibi değişik faktörlere de bağlı olabilir.

SONUÇ

Digoksin kullanmayan kronik böbrek yetersizlikli hastaların serumlarında ELISA kemiluminesans yöntemi ile digoksin saptanmıştır. Bu durum, önceki değişik çalışmalarda da gösterilmiş olduğu gibi EDİF varlığını göstermektedir^(2,3,5). Böbrek fonksiyon bozukluğu derecesinin digoksin alan ve al-

Tablo II. Digoksin Kullanan ve Kullanmayan Kronik Böbrek Yetersizlikli Hastaların Serum Digoksin Düzeylerinin Karşılaştırılması.

Kreatinin klirensi (cm ³ /dk)	Digoksin kullanan hastalardaki ortalama serum digoksin düzeyi (ng/ml)	Digoksin kullanmayan hastalardaki ortalama serum digoksin düzeyi (ng/ml)	p
>50 cm ³ /dk (Ia ve IIa)	0.90 ± 0.40	0.02 ± 0.02	<0.001
10-50 cm ³ /dk (Ib ve IIb)	1.1 ± 0.70	0.13 ± 0.20	<0.001
<10 cm ³ /dk	1.0 ± 1.32	0.05 ± 0.02	<0.05

mayan hastalarda serum digoksin seviyesini etkilediği görülmüştür.

Özellikle digoksin kullanan ve prediyaliz dönemindeki hastalarda EDİF'lere bağlı olarak, beklenenden daha yüksek serum digoksin düzeyleri ile karşılaşılabilir, bu nedenle bu hastaların takiplerinin yalnızca serum digoksin düzeyi ile değil, klinik parametrelerin de yardımı ile yapılmasının daha doğru olacağı kanısına varılmıştır.

Geliş tarihi : 19.01.1998

Yayına kabul tarihi : 25.03.1998

Yazışma adresi:

Dr. S. Mehmet KAYACAN

İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji B.Dalı

34390 ÇAPA/İSTANBUL

KAYNAKLAR

1. Klingmuller K, Weiler E, Kramer HJ. Digoxin-like natriuretic activity in the urine of salt-loaded healthy subjects. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 1249-1253.
2. Graves SW, Brown BA, Valdes R Jr. Digoxin-like substance in patients with renal impairment. *Ann Intern Med* 1983; 99: 604-608.
3. Kelly RA, O'Hara DS, Mitch WE, Steinman TI, Goldszer RC, Solomon HS, Smith TW. Endogenous digitalis-like factors in hypertension and chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 1986; 30: 723-729.
4. Ingelfinger JA, Goldman P. The serum digoxin concentration-does it diagnose digoxin toxicity? *N Engl J Med* 1976; 294: 867-870.
5. Kelly RA, O'Hara DS, Canessa ML, Mitch WE, Smith TW. Characterization of digitalis-like factors in human plasma: Interactions with Na-K-ATPase and crossreactivity with cardiac glycoside-specific antibodies. *J Biol Chem* 1985; 260: 11396-11405.
6. Craver JL, Valdes R Jr. Anomalous serum digoxin concentrations in uremia. *Ann Intern Med* 1983; 98: 483-484.
7. Gault HM, Gallway B, Fine A, Vasdev S. Rising serum digoxin without further dosage in acute renal failure. *Nephron* 1984; 37: 190-194.
8. Gruber KA, Whitacker JM, Buckalew Vm Jr. Endogenous digitalis-like substance in plasma of volume expanded dogs. *Nature (London)* 1980; 287: 743-749.
9. Schreiber V, Gregorova I, Pribyl T, Stepan J. Digitalis-like biological activity and immunoreactivity in chromatographic fractions of rabbit adrenal extract. *Endocrinol Exp* 1981; 15: 229-236.