

Çocukluk Çağında Digoksin İntoksikasyonu: 12 Vakanın Retrospektif İncelenmesi

Digoxin Toxicity In Childhood: Report of 12 Cases

Haşim Olgun*, Mehmet Karacan*, Naci Ceviz**

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, *Yrd.Doç.Dr.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı, **Prof.Dr.

ÖZET

Digoksin terapötik penceresinin dar olması nedeniyle toksik bir ilaçtır. Bu nedenle dijitalize hastalarda %35'lere varan oranda intoksikasyonun bildirilmiş olması şaşırtıcı değildir. Dijital intoksikasyonunun iki major nedeni vardır; tedavi amacıyla digoksin alımı ve kaza ile yüksek doz digoksin alımı. Bu çalışmada 1998-2007 yılları arasında 12 digoksin intoksikasyonlu hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların intoksikasyon nedenleri, klinik bulguları, EKG özellikleri, kan digoksin düzeyleri sunuldu. Digoksin intoksikasyonunun önemi, tedavide yapılması gerekenler vurgulandı. (*Güncel Pediatri 2007; 5: 87-91*)

Anahtar kelimeler: Digoksin toksisitesi, çocuk

SUMMARY

Digoxin is a toxic drug with a narrow therapeutic window. In view of this it is perhaps not surprising that toxicity is a common occurrence, being reported in up to 35% of digitalized patients. The major causes of digitalis toxicity in infants and children are therapeutic administration and acute accidental overdose. In this retrospective study, we evaluate 11 patients with digoxin toxicity during 1998-2007. The cause of patient's intoxication, clinical observations, ECG features and blood digoxin levels are presented. The significance of digoxin intoxication and its treatment options are discussed. (*Journal of Current Pediatrics 2007; 5: 87-91*)

Key words: : Digoxin toxicity, childhood

Giriş

Digoksin, konjestif kalp yetersizliği (KKY) ve bazı aritmilerin tedavisinde yaklaşık 200 yıldır kullanılmakta olan bir kardiyak glikozittir. Digital glikozitleri hakkında farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri ile ilgili bilgiler giderek artmasına rağmen, terapötik aralığının dar olması nedeniyle erişkinlerde olduğu kadar çocuk ve infantlarda digoksin intoksikasyonu hala ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (1). Çocuklarda intoksikasyon, digoksinin yüksek dozlarda verilmesi ve tıbbi hatalar nedeniyle olabileceği gibi, ebeveynlerin ilacı yanlış dozda kullanmasından, ayrıca kaza ile digoksin alınmasından kaynaklanmaktadır (2,3,4,5).

Sekiz yıl içinde kliniğimizde digoksin intoksikasyonu

tanısı alan 12 hastanın klinik özellikleri, bize alışılmışın dışında gözlemler yapma fırsatını verdi. Bu çalışmada tedavi amacıyla veya kaza ile yüksek doz digoksin alıp intoksikasyon gelişen hastaların klinik özellikleri digoksin kullanımına dikkat çekmek amacı ile incelendi.

Gereç ve Yöntem

Kliniğimize Temmuz 1998-Mart 2007 tarihleri arasında başvuran ve digoksin intoksikasyonu tanısı alan 12 hasta çalışmaya dahil edildi. Digoksin intoksikasyonu tanısı, digoksin kullanmakta iken veya kaza ile digoksin alan hastalarda ilgili semptomlar (bulantı, kusma, iştahsızlık, halsizlik, karın ağrısı, diyare, baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozuklukları ve bilinç bulanıklığı) ve/veya

elektrokardiyografik (EKG) bulguların (atrio-ventriküler blok, ventriküler taşikardi, sinüs bradikardisi vs.) varlığı ile konuldu. Hastaların hepsinin serum digoksin düzeylerine bakıldı. Hastaların şikayetleri, öyküleri, fizik muayene ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak incelendi. İntoksikasyon nedenleri ve predispozan faktörler belirlenmeye çalışıldı. Serum digoksin düzeyleri immunoassay teknolojisi kullanılarak ölçüldü (ACMIA DGN A (DuPont Co, Wilmington, Del; assay sensitivity range, 0.26-5.10 nmol/L) [0.2-4.0 ng/ml]). Vakalar zehirlenmenin oluş şekline göre incelendi.

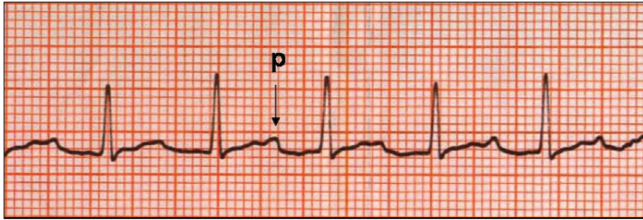
Sonuç

Çalışmaya alınan 12 hastanın ortalama yaşı 32.9 ± 25.5 ay (aralık 6-96 ay, ortanca 33) idi. Erkek/kız oranı 1:1 olarak saptandı. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de verildi.

Olguların 5'inde kaza ile digoksin alımı, 6'sında yanlış dozda digoksin kullanımı sonucu, 1 hastada da normal dozda digoksin kullanımına rağmen intoksikasyon gelişmişti.

En sık tespit edilen semptom kusma idi (12 hastanın 6'sında mevcuttu). Kaza ile digoksin almış olan 5 hastanın 3'ünde (hasta 1,2,3) kusma, bir hastada uykuya meyil (hasta 5) mevcut iken bir hastada klinik bulgu yoktu. Olgu 2'nin EKG'si normal iken 4 hastada (olgu 1,3 ve 4,5) anormal EKG bulguları vardı. Yüksek doz digoksin alarak zehirlenme gelişen 5 hastanın hiçbirinde komplikasyon gelişmedi, şifa ile taburcu edildi.

Üç hasta kliniğimize başka bir merkezde digoksin başlanmış veya yükleme dozunda digoksin yapıldıktan sonra gönderilmiş olan hastalardı. Hastalarla birlikte digoksin verildiğini belirten epikriz gönderilmemişti. Klini-



Resim 1. I. derece AV blok (hasta 5)



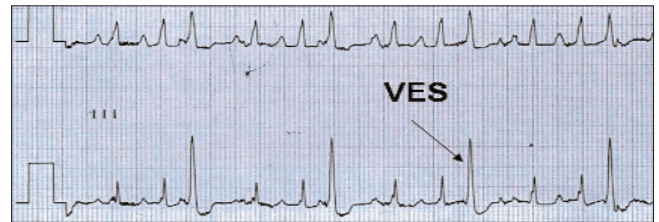
Resim 2. AV tam blok (hasta 9)

ğimizde de digoksin kullanımı konusunda yeterli sorgulama yapılmadan tekrar yükleme dozunda intravenöz yolla digoksin uygulanmıştı. Bu hastaların 3'ünün de EKG'lerinde birinci derece atrio-ventriküler blok mevcut idi. Primer olarak dilate kardiyomyopati ve akciğer enfeksiyonu tespit edilen bir hastada (hasta 8) sık ventriküler ekstra sistol (VES) saptandı. Bu hastada yapılan Holter analizinde sık nonsustained ventriküler taşikardi atakları gözlemlendi. Hasta 6 ve 8 ventriküler fibrilasyon gelişimi sonucu kaybedildi. Bir hasta (hasta 7) primer akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi.

Dört hastada da KKY nedeni ile idame dozda digoksin alırken zehirlenme bulguları gelişmişti. Bu hastalardan biri (hasta 9) komplet endokardiyal yastık defekti vardı ve Eisenmenger sendromu gelişmişti. EKG'sinde AV tam blok tespit edilen hastaya geçici pil takılırken ventriküler fibrilasyon gelişti ve kaybedildi. Fallot Tetralojisi olan bir hastada (hasta 10), daha önce başlanmış olan digoksinin yüksek dozda verilmesine bağlı intoksikasyon gelişmişti. Bir hasta (hasta 11) anemi nedeni ile tetkik edilirken kalp yetersizliği bulguları saptanması üzerine dijitalize edilmiş, daha sonra aritmi saptanmıştı. EKG'de birinci derece blok, ikinci derece tip I blok ve ikinci derece tip II blok saptandı. İki aylıkken VSD tanısı alan ve KKY nedeniyle digoksin başlanan bir hasta (hasta 12), akut gastroenterit gelişmesi sonucu hastaneye yatırılmış, çekilen EKG'sinde I ve II derece tip II blok tespit edilmişti, digoksin kesilmesi sonucu EKG bulguları normale döndü. Üç hastanın bulguları (hasta 10,11,12), digoksinin kesilmesi ve medikal tedavi ile düzeldi, şifa ile taburcu edildi.

Zehirlenme bulguları geliştiğinde olguların ortalama serum digoksin düzeyleri 6.0 ± 1.9 ng/ml (aralık: 2.5-8.4; ortanca: 6.4) olarak saptandı. Kan digoksin düzeyi 8 ng/ml ve üzerinde olan 3 hastaya fazladan yükleme digoksin yapılmıştı. Bu hastaların birinde böbrek yetersizliği mevcuttu.

Oniki hastanın dördü kaybedildi. Üç hasta yatışından kısa süre sonra gelişen ventriküler taşikardi ve/veya ventriküler fibrilasyon nedeniyle kaybedilirken, bir hasta serum digoksin seviyesinin normale dönmesine ve digoksin zehirlenmesi bulgularının kaybolmasına rağmen akciğer hastalığı nedeni ile kaybedildi.



Resim 3. Ventriküler erken atım (hasta 8)

Tartışma

Digoksin zehirlenmesi, digoksin tedavisi alan hastaların %5-15'inde görülebilen önemli bir klinik problemdir (6). Digoksin zehirlenmesinin klinik bulguları kalp ile ilgili ve kalp dışı olmak üzere iki gruba ayrılır. Digoksin, ileti sistemini baskılayarak ve kardiyak otonomitesini uyarak kalp ile ilgili bulgulara neden olur. İletim sisteminin baskılanması sonucu sinoatriyal (SA) ve atrioventriküler (AV) düğümünden kaynaklanan kalp blokları gelişir. SA düğümünün baskılanması sonucu en sık sinüs bradikardisi gelişir. AV düğüm, SA düğümünden çok daha sık etkilenir. Birinci derece AV blok, en yaygın görülen digital etkisidir. Daha ciddi ze-

hirlenmelerde Mobitz tip I veya AV dissosiasyonla birlikte III. derece AV blok görülebilir. Mobitz tip II ikinci derece AV blok, dijital intoksikasyonunun nadir görülen bir komplikasyonudur (2,7). Özellikle küçük çocuklarda toksisitenin kalp ile ilgili bulguları ilk ve tek semptom olabilir.

Digoksin toksisitesi bulguları olan 12 hastamızın 11'inde (%91) EKG değişiklikleri saptandı. En sık gelişen EKG bulgusu ileti bozukluklu idi. Hastaların %58'inde I. derece AV blok gelişmişti (Resim 1). Diğer EKG bulguları; II. derece blok, AV tam blok, sinüs bradikardisi, ventriküler ekstrasistol (VES), ST-T değişiklikleri idi (Resim 2-3). Hastalarımızdaki EKG bulguları literatürdeki verilerle benzer idi (1,7).

Tablo 1: Digoksin intoksikasyonu olan hastaların genel özellikleri

SIRA NO	YAŞ (AY)	CİNSİYET	ZEHİRLENME NEDENİ	BAŞVURU YAKINMASI	PRİMER HASTALIĞI	EKG	KAN DIGOKSİN DÜZEYİ (NG/ML)	SONUÇ
1	36	K	Digoksin içme	-Kusma	Yok	1. derece AV blok Yaygın T dalga negatifliği	8	Şifa
2	42	K	Digoksin içme	-Kusma	Yok	Normal	6	Şifa
3	30	K	Digoksin içme	-Kusma	Yok	Sinüs bradikardisi	4.3	Şifa
4	60	K	Digoksin içme	-Yok	Yok	VES	7.2	Şifa
5	36	K	Digoksin içme	-Uykuya meyil	Yok	1. derece AV blok	3.4	Şifa
6	6	K	Ek doz digoksin yüklemesi	-İshal-Kusma -Huzursuzluk -Emmeme	VSD AGE ABY	1. derece AV blok Yaygın ST-T değişikliği	8.2	Eksitus
7	15	E	Ek doz digoksin yüklemesi	-Solunum sıkıntısı	Akciğer enfeksiyonu	1. derece AV blok	8	Eksitus
8	14	K	Ek doz digoksin yüklemesi	-Öksürük -Solunum sıkıntısı	AC enfeksiyonu Dilate KMP	1. derece AV blok Ünifokal, bigemine, trigemine VES	8.4	Eksitus
9	18	E	Normal doz digoksin kullanımı	-Emmeme -Uykuya meyil	Down sendromu KEYD Pulmoner Hipertansiyon	AV tam blok Junctional escape ritim (80-95/dk)	5	Eksitus
10	96	E	Yüksek doz digoksin kullanımı	-Bulantı -Kusma -Solunum sıkıntısı	Opere FT Rezidüel VSD Rezidüel PS TY (ağır)	Komplet sağ dal blok	6.8	Şifa
11	36	K	Normal doz digoksin kullanımı	-Solukluk -Solunum sıkıntısı	Anemi tetkik	Sinüs bradikardisi I. derece AV blok II. derece tip I ve tip II AV blok	5.3	Şifa
12	6	E	Normal doz digoksin kullanımı	-İshal -Bulantı -Uykuya meyil	VSD AGE	I. derece AV blok II. derece tip II blok	2.5	Şifa

VSD : Ventriküler septal defekt
FT : Fallot tetralojisi
VES : Ventriküler ekstrasistol
KEYD : Komplet endokardiyal yastık defekti
PS : Pulmoner stenoz

TY : Triküspit yetmezliği
AGE : Akut gastroenterit
ABY : Akut böbrek yetmezliği
KMP : Kardiyomyopati

Digoksin alımından sonraki ilk 24 saat içinde sık ventriküler erken atımlar, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon atakları ile seyreden ve ölümlü sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (5). Daha önce yapılan çalışmalarda EKG de PR mesafesinin uzaması ve serum digoksin düzeyi artışı arasında bir ilişki gösterildiği gibi, dijital zehirlenmesinin bulgusu olarak aniden ektopik ventriküler aritmilerin ortaya çıkmasının yaygın olduğu gösterilmiştir (5).

Digoksin intoksikasyonunun kalp dışı bulguları olarak en çok etkilenen sistemler, gastrointestinal ve santral sinir sistemleridir (SSS). Gastrointestinal sistem bulguları; bulantı, kusma, karın ağrısıdır. Gastrointestinal şikayetler genellikle intoksikasyonun erken döneminde ortaya çıkar (1,2,8). En sık görülen SSS semptomları olarak letarji, konfüzyon, halüsinasyonlar sayılabilir (9).

Hastalarımızın % 54'ü gastrointestinal sistem bulguları ile getirilmiş olup en sık geliş şikayeti kusma idi. SSS bulgusu sadece 3 hastada mevcut olup, bu şikayet uykuya meyil idi.

Tedavi amacı ile digoksin kullanılırken zehirlenme bulgularının ortaya çıkmasının yanı sıra, kaza ile digoksin alımı sonucu zehirlenme bulguları ile acil servise başvurular zaman zaman görülmektedir. Herhangi bir konjenital kalp hastalığı nedeniyle veya konjestif kalp yetersizliği nedeniyle digoksin verilen hastalar, digoksin zehirlenmesi bakımından daha büyük risk altındadır (1). Kaza ile digoksin alan ve zehirlenme bulguları ile kliniğimize başvuran hastalar dışındaki hastaların tamamı, ya idame dozda digoksin tedavisi alan, ya da konjestif kalp yetersizliği nedeniyle başka bir kurumda dijitalize edilmiş hastalardı.

Biri haricinde olgularımızın tamamı altı yaşından küçük olup, cinsiyete göre dağılımları arasında anlamlı bir fark yoktu. Lewander ve ark. (2) İspanya'da 10 yılda 3 büyük hastaneye akut digoksin zehirlenmesi ile başvuran 41 hastanın %90'nın beş yaşından küçük olduğunu bildirmiştir. Amerikan Zehir Kontrol Merkezi Derneği Toksik Maruziyeti İzleme Sistemi (AAPCC-TESS) tarafından, 1997 yılında yaklaşık 3000 kişinin kardiyak glikozit nedeniyle zehirlendiği ve bu olguların 1/3'ünü 6 yaşından küçük çocukların oluşturduğu bildirilmiştir. Amerika'da 1990-1997 yılları arasında idame dozda dijital tedavisi alırken zehirlenme bulguları ile başvuran çocuklardan sadece bir tanesinin hayatını kaybettiği bildirilmiştir (2).

Serum digoksin düzeyleri ile hastaların semptomları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek çocukluk yaş grubunda çok zordur. En sık görülen kalp dışı semptom olarak karşımıza çıkan kusma çocukluk çağında birçok durum-

da görülebileceğinden, çocuklarda özellikle iletim bozukluklarından oluşan ve yüzey EKG'de bulgu veren kalp ile ilgili semptomlar, digoksin zehirlenmesini göstermede daha çok uyarıcıdır.

İdame dozda oral digoksin tedavisi alan ve zehirlenme bulguları olmayan 131 yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, serum digoksin düzeyi 1.4 ± 0.7 ng/ml olarak bulunmuştur. Zehirlenme bulguları olmayan bu hastaların %90'dan fazlasının serum digoksin seviyeleri 2 ng/ml'nin altında bulunmuştur. Kesin olarak digoksin zehirlenmesi bulguları gösteren ve kalp hastalığı nedeniyle hastanede yatan 48 hastanın %87'sinin serum digoksin düzeyi 2 ng/ml (3.7 ± 1.0)'den yüksek bulunmuştur (5). Hastalarımızda tespit edilen en düşük serum digoksin seviyesi 2.5 ng/ml, ortalama digoksin düzeyleri 6.0 ± 1.9 ng/ml idi.

Kaybedilen 4 hastanın 3'ünün serum digoksin seviyeleri 8 ng/ml ve üzerinde bulundu. Serum digoksin seviyesi 5 ng/ml olarak ölçülmesine rağmen kaybedilen bir hasta Down Sendromu olup, komplet endokardiyal yastık defekti tanısı almıştı. Yetişkin ve çocuklarda yapılan çalışmalarda serum digoksin düzeyinin 3 ng/ml'nin üzerinde ölçüldüğü tüm durumlar toksisite ile ilişkili bulunmuştur. Oysa 2 ng/dl'nin altında ölçülmesi halinde nadi-ren toksisite ile ilişkilendirilmiştir. Geçiş değeri olarak 2-3 ng/ml arası kabul edilmiştir (10,11).

Digoksin intoksikasyonunun başlangıç tedavisi, intoksikasyonlara genel yaklaşım gibidir. Bu uygulamalar, öncelikle digoksinin kesilmesi, zehirlenme oral alımdan sonra gelişmişse ve 4 saatten az bir süre geçmişse, önce gastrik lavaj ve ardından aktif kömür verilmesidir. Eğer 4 saatten fazla bir süre geçmişse sadece aktif kömür verilmesidir (1,12). Digoksin intoksikasyonuna yönelik tedavide ayrıca, hipokalemi, hipoksemi, dehidratasyon gibi tabloyu ağırlaştırabilecek durumlar düzeltilmeli, disritmiler tedavi edilmeli ve çok ciddi vakalarda digoksin spesifik Fab antikor fragmanı verilmelidir (1,13).

Hastanın toksisite belirtileri belirgin değilse sadece digoksinin kesilmesi ve varsa elektrolit dengesizliğinin düzeltilmesi yeterlidir. Hastanın eğer disritmisi varsa, bu hastanın prognozunun kötü olduğunun göstergesidir ve hasta koroner yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir (14). Eğer bradikardi varsa standart dozda atropin önerilir. İsopteranol gibi katekolaminler ventriküler aritmilere neden olabileceğinden kontrendikedir. Bazı hastalara pace takılmıştır. Fakat yapılan çalışmalarda digoksin-spesifik Fab fragmanlarının daha faydalı olduğu gösterilmiştir (15). Malign ventriküler disritmiler beta-blokörler,

lidokain ve fenitoin ile tedavi edilmelidir. Asistole neden olabileceğinden mümkünse kardiyoversiyondan kaçınılmalıdır. Mutlaka yapılması gerekiyorsa en düşük enerji dozu ile yapılmalıdır (14).

Kaza ile digoksin içme sonucu kliniğimize getirilen 5 hastanın 3'ü herhangi bir tedavi gerekmeden düzeldi. Sinüs bradikardisi gelişen 1 hastaya atropin tedavisi verildi ve tedaviye cevap alındı. Hipokalemiden dolayı potasyum verilmesi gereken bir hastaya, ventriküler ekstra atımlar çıkması nedeniyle fenitoin tedavisi verildi. Kaza ile digoksin içen hastalarımızın tümü şifa ile taburcu edildi.

Digoksin toksisitesi, miyokarda potasyum seviyesinin düşmesine neden olur. Hastalarda hipokalemi varsa düzeltilmelidir. Genellikle 20 mmol/saat dozunda yeterli olmaktadır. Asistole neden olabileceğinden daha yüksek dozda potasyum verilmesinden kaçınılmalıdır (14). Hastada hiperpotasemi de digoksin intoksikasyonunun prognozunu kötüleştirir. Hiperpotasemisi olan hastalarda hücre içinde kalsiyum yüksek olduğundan, hiperpotasemiye düzeltmede kalsiyum verilmesi kontraindikedir (14).

Akut böbrek yetersizliği olan hastalarda digoksinin normal dozda verilmesi bile intoksikasyona neden olabileceğinden dikkatli olunmalı, özellikle çocuklarda akut gastroenterit sonucu dehidratasyon ve böbrek yetersizliği gelişebileceğinden, gerekirse bu hastalarda digoksin dozu, kreatin klerensine göre ayarlanmalı veya kesilmelidir (14).

Bir hastamızda, idame dozda digoksin kullanırken, akut gastroenterit ve dehidratasyon nedeniyle intoksikasyon bulguları ortaya çıktı. Dehidratasyonun digoksin intoksikasyonuna neden olduğu düşünüldü.

Sonuç

Konjenital kalp hastalığı tanısı ile takip edilmekte olan hastalar digoksinin kullanımı yönünden dikkatli bir şekilde sorgulanmalı ve gerekli bilgiler elde edilmeden dijitalize edilmemelidir. Dijitalize edilecek hastanın işlem öncesi EKG'si değerlendirilmeli ve digoksin kalp yetersizliğinde kısa sürede hayat kurtarıcı bir ilaç olmadığı için endikasyonları iyi belirlenerek uygulanmalıdır.

Miyokardın dijital hassas olduğu miyokardit gibi durumlar araştırıldıktan sonra dikkatli bir şekilde dijitalizasyon yapılmalıdır. Tüm bunlara ek olarak sık kullanılan bir ilaç olan digoksin, diğer tüm ilaçlar gibi evlerde çocuklardan uzak yerlerde saklanmalı ve sokaklara atılmamalıdır. Kurumlar arası sevk sırasında epikriz yazılmasının ne denli önemli olduğunun farkına varılmalı ve bu uygulama aksatılmamalıdır. Ayrıca anemiye bağlı kalp yetersizliğinin digoksin tedavisine cevap vermeyeceğinin bilinmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

Kaynaklar

1. Hastreiter AR, van der Horst RL, Chow-Tung E. Digitalis toxicity in infants and children. *Pediatr Cardiol* 1984; 5:131-48.
2. Gittelman MA, Stephan M, Perry H. Acute pediatric digoxin ingestion. *Pediatr Emerg Care* 1999; 15:359-62.
3. Kervancıoğlu M, Özbek MN, Devocioğlu C, Sucaklı İ. Ondört günlük bir yenidoğanda digoksin intoksikasyonu: Olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33:45-7.
4. Davis JA, Ravishankar C, Shah MJ. Multiple cardiac arrhythmias in a previously healthy child: a case of accidental digitalis intoxication? *Pediatr Emerg Care* 2006; 22:430-4.
5. Smith TW, Willerson JT. Suicidal and accidental digoxin ingestion. *Circulation* 1971; 44:29-35.
6. Smith TW. Digitalis: Mechanisms of action and clinical use. *N Engl J Med* 1998; 318:358-65.
7. Ma G, Brady WJ, Pollack M, Chan TC. Electrocardiographic manifestations: digitalis toxicity. *J Emerg Med* 2001; 20:145-52.
8. Bayer MJ. Recognition and management of digitalis intoxication: implications for emergency medicine. *Am J Emerg Med* 1991; 9:29-32.
9. Kelly RA, Smith TW. Recognition and management of digitalis toxicity. *Am J Cardiol* 1992; 69:108-19.
10. Soyka LF. Clinical Pharmacology of Digoksin. *Pediatr Clin North Am* 1972; 19:241-56.
11. Tuncok Y, Hazan E, Oto O, Guven H, Catalyurek H, Kalkan S. Relationship between high serum digoxin levels and toxicity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35:366-8.
12. Ponds S, Jacobs M, Marks J, Garner J, Goldschlager N, Hansen D. Treatment of digitoxin overdose with oral activated charcoal. *Lancet* 1981; 2(8256):1177-8.
13. Husby P, Farstad M, Brock-Utne JG, Koller ME, Segadal L, Lund T, Ohm OJ. Immediate control of life-threatening digoxin intoxication in a child by use of digoxin-specific antibody fragments (Fab). *Paediatr Anaesth* 2003; 13:541-9.
14. Lip GY, Metcalfe MJ, Dunn FG. Diagnosis and treatment of digoxin toxicity. *Postgrad Med J* 1993; 69:337-9.
15. Taboulet P, Baud FJ, Bismuth C. Acute digitalis intoxication: is pacing still appropriate? *Clin Toxicol* 1993; 31:261-73.