

T. C.  
DİCLE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Farmakoloji  
Anabilim Dalı  
Birim Yöneticisi .  
Prof. Dr. Olcay GEDİK

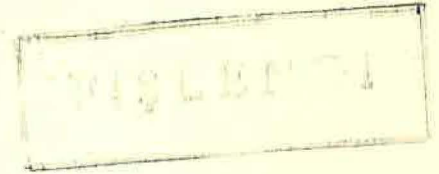
# Difenilhidantoin'in İzole Kalp Üzerindeki Etkileri

( DOKTORA TEZİ )

Doktora Yöneticisi :  
Prof. Dr. Işık TUĞLULAR

Ecz. Güner ULAK

DIYARBAKIR, 1983



T. C.	
DİCLE ÜNİVERSİTESİ	
KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	1993/1614
Tasnif No.	1378-242
1657	

142  
1983

DİCLE ÜNİVERSİTESİ	
MEDİTERRANEA KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	43554
Tasnif No.	615-71
ULA	
1983	

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. L İ T E R A T Ü R B İ L G İ S İ	1
Difenilhidantoin'in kardiyovasküler sisteme etkileri	2
Antiaritmik etkileri	5
Farmakokinetiği	13
Toksik etkileri	16
ARİTMOJENİK VE KARDİYAK STİMÜLAN BAZI AJANLAR	
1. Kardiyotonik glikozitler	18
2. İzoproterenol	23
3. Teofilin	25
II. Ö Z E L Ç A L I Ş M A L A R	
GEREÇ VE YÖNTEM	27
SONUÇLAR	30
TARTIŞMA	39
ÖZET	45
SUMMARY	46
LİTERATÜR	47
BİYOGRAFİ	55



## GİRİŞ

Esas itibariyle grand mal tipi epilepsinin tedavisinde kullanılan bir ilaç olan difenilhidantoin'in hemodinamik sistem üzerine etkileri birçok çalışmaların konusu olmuş ve kalp üzerindeki ilginç etkileri, kardiyak aritmilerin tedavisindeki değerinin belirlenmesinde klinik araştırmaları ivedileştirmiştir.

Difenilhidantoin güçlü bir antiaritmik ajandır. Klinik kullanılışının hergün biraz daha artmasına rağmen, bu ilacın insan hemodinamik sistemi üzerine etkileriyle ilgili çok az araştırma yapılmıştır. Bu çalışmalarda daha çok sistemik ve pulmoner arteriyel basınç ve kardiyak debi üzerine olan etkileri incelenmiştir. Klinikte kullanılan antiaritmik ajanların çoğu terapötik konsantrasyonlarda miyokardı deprese ederler. Difenilhidantoin de intakt köpek kalbinde ( 54 ) ve kalp rahatsızlığı olan hastalarda ( 50 ) negatif inotropik etki göstermektedir. İzole kalp dokusunda ise difenilhidantoin'in güçlü negatif inotropik etki gösterdiği bildirilmiştir ( 44 ).

Kardiyak depresan özellikte olan difenilhidantoin otomatiziteyi deprese eder, atriyoventriküler düğümdeki iletimi hızlandırır, intraventriküler iletimi bozamaz, aksiyon potansiyelinin süresini ve efektif refrakter periyodu kısaltır, eksitabiliteyi artırabilir. Difenilhidantoin digitaliklerin spesifik antidotu olup, digital entoksikasyonlarında seçilecek ilk ilaçtır.

Birçok araştırıcı difenilhidantoin'in özellikle digital toksisitesi sonucu oluşan atriyal ve ventriküler aritmilerde, paroksizmal atriyal taşikardide ve genel anestezi-kardiyoversiyon-kardiyak kateterizasyon-koroner oklüzyon-radyoopak boya enjeksiyonu ile ilgili aritmilerde başarılı bir şekilde kullanıldığını bildirmişlerdir. Bunun yanı sıra atriyal fibrilasyon veya flater ve sinüs taşikardisinde difenilhidantoin etkin değildir.

Çalışmamızda difenilhidantoin'in kalp üzerindeki etkilerini aydınlatmak amacıyla Ringer-Lock solüsyonu ile perfüze edilen izole sıçan kalbinde bu ilacın kontraksiyon gücü ve frekans üzerindeki etkilerini ve diğer ilaçlarla olan etkileşmeleri ile etki mekanizmasını araştırdık.

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde pratik ve teorik açıdan her türlü bilimsel desteğini gördüğüm, doktora yöneticim sayın Prof. Dr. Işık TUĞLULAR'a, yetişmemde emeği geçen ve manevi desteğini esirgemeyen birim yöneticimiz sayın Prof. Dr. Olcay GEDİK rotasyonda bulunduğum sürece büyük ilgilerini gördüğüm E.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı direktörü Prof. Dr. Sezen KOŞAY en derin saygılarımı sunar, birim arkadaşlarıma teşekkür etmeyi bir borç bilirim.



## I. LİBERATÜR BİLGİSİ

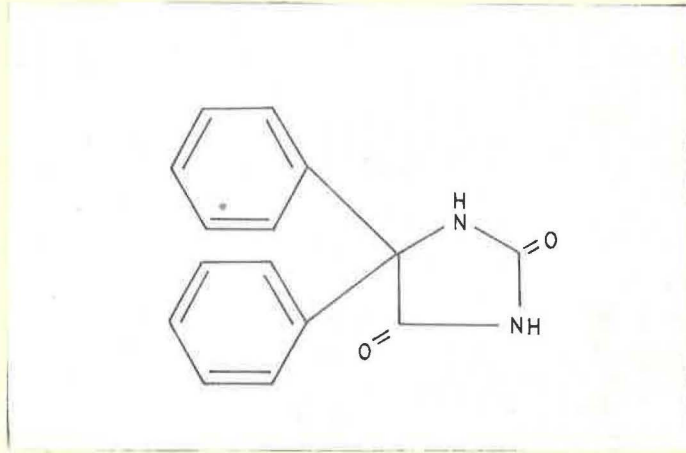
Difenilhidantoin, 1938 yılında Merritt ve Putnam tarafından antikonvülsan bir ilaç olarak tıp dünyasına tanıtılmıştır. Günümüzde halen epilepsi tedavisinde kullanılmaktadır. 1943 te Scherf ( 21 ) intravenöz verilen difenilhidantoin'den sonra elektrokardiyogramda bazı değişiklikler olduğunu belirtirken diğer araştırmacılar da difenilhidantoin verilmesine bağlı olarak bradikardi, ventriküler prematüre atımlar, konjestif kalp yetmezliği, kalp durması ve ölüm oluştuğunu bildirmişlerdir. Daha sonraları değişik tekniklerle deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, belirgin bir antiaritmik etkisinin bulunduğu saptanmıştır. Uzun süre epilepsi tedavisinde kullanılan difenilhidantoin'in kalp üzerindeki ilginç etkileri, kardiyak aritmilerin tedavisindeki değerinin belirlenmesinde klinik araştırmalar yapılmasını zorunlu kılmıştır. 1950 yılında Sidney Harris ( 32 ) in miyokard enfarktüsünde ortaya çıkan aritmilerin oluşum bakımından epilepside görülen nöbetlere benzediğini ortaya koymasından sonra, difenilhidantoin'in antiaritmik olarak kullanılabilmesi fikri gelişmiştir. Yine aynı yılda Harris ve Kokernot ( 32 ) deneysel miyokard enfarktüsünden sonra görülen ventriküler aritmileri difenilhidantoin'in ortadan kaldırdığını göstermişlerdir.

1958 yılına kadar difenilhidantoin klinikte kullanılmamıştır. Bu tarihte, prokainamid ve kinidin tedavisine yanıt vermeyen bir ventriküler taşikardi vakası difenilhidantoin ile başarılı bir şekilde tedavi edilerek bu ajanın güçlü bir antiaritmik etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır. 1960'lara kadar klinikte çok az ilgi gören bu ilacın kardiyovasküler etkileri ile ilgili sistemik çalışmalar da azdı. 1966 yılında ilk olarak Conn ve arkadaşları ( 17 ) difenilhidantoin'in insanlarda, Mierzwiak ve arkadaşları ( 54 ) deney hayvanlarında hemodinamik etkilerini araştırmışlar ve bir yıl sonra da Mercer ve Osborne ( 53 ) bu ilaç üzerinde geniş çapta araştırmalar yapmışlardır. Difenilhidantoin'in ilgi çekici diğer bir yönü de, digitaliklerin oluşturduğu idiyoventriküler ritimlerin tedavisinde en uygun ilaç olmasıdır. Difenilhidantoin'in kardiyak aritmilerin tedavisinde değeri sınırlıdır; ancak uygun elektrofizyolojik özellikleri nedeniyle sık kullanılan bir ilaç haline gelmiştir.



Antiarritmik ajanlar otomatizite ve iletim üzerine olan etkileri bakımından genel olarak iki sınıfa ayrılmışlardır ( 10, 21 ). Kinidin, prokainamid ve propranolol gibi otomatizite ve iletiyi deprese edenler ( 1. grup ) ve lidokain, difenilhidantoin ve bretilyum gibi otomatiziteyi deprese eden ancak iletiyi artıran ilaçlar ( 2. grup ).

Difenilhidantoin sodyum  $C_{15}H_{11}N_2NaO_2$  (274,26) benzaldehit ve üreden hareketle elde edilen beyaz, renksiz bir tozdur ( 2 ). Az higroskopik olup havaya maruz bırakıldığında  $CO_2$  absorbe ederek difenilhidantoin kaybı olur.



ŞEKİL 1. : 5,5-Difenilhidantoin sodyum

### DİFENİLHİDANTOİN'İN KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

Esas itibariyle grand mal tipi epilipsinin tedavisinde kullanılan bir ilaç olan difenilhidantoin, otomatik hücrelerin ve bu arada ektopik odakların spontan olarak depolarizasyonunu deprese eder. Otomatizite artmış durumda ise ilacın depresan etkisi daha belirgindir. Buna karşın A-V düğümdeki iletimi inhibe etmez, aksine hızlandırır. Atriyal kaynaklı aritmilerde etkisizdir. İntra-ventriküler iletimi bozamaz. Re-entry olayına neden olan tek yönlü bloku ortadan kaldıracaktır. Aksiyon potansiyelinin süresini ve efektif refrakter periyodu kısaltır. Eksitabiliteyi artırabilir ( 45 ). Birçok araştırmacı difenilhidantoin'in değişik kardiyak aritmileri ortadan kaldırdığını bildirmiştir ( 50 ). Kullanılma alanının gittikçe artmasına rağmen, bu ilacın insan hemodinamik sistemi üzerine etkileriyle ilgili tek bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada ise sadece sistemik ve pulmoner arteriyel basınçla kardiyak debi ölçülmüştür ( 17 ). Bu ajanın intravenöz verilmesiyle bu parametrelerde belirgin değişiklikler görülmemesine

rağmen, laboratuvar hayvanlarında negatif inotropik etki izlenmiştir ( 54 ). Kardiyak debide değişiklik olmaksızın, miyokardın kontraksiyon durumu değişebileceğinden difenilhidantoin'in insan ventrikül fonksiyonu üzerine etkilerinin daha detaylı olarak araştırılması öngörülmüştür. Bu amaçla Lieberson ve arkadaşları ( 50 ) kalp rahatsızlığı olan hastalarda difenilhidantoin'in miyokard fonksiyonu üzerine etkilerini araştırmışlar ve miyokard fonksiyonlarını deprese ettiğini, ancak bu etkinin kısa süreli olduğunu ve kardiyak debiyi azaltacak boyutta olmadığını vurgulamışlardır.

Pacemaker aktivitesi : Difenilhidantoin, pentobarbital anestezisi altındaki köpeklerde kalp atım sayısını değiştirmez ( 33 ). Rosati ve arkadaşları ( 59 ) anestezi edilmemiş hayvanlarda intakt kalbin hızlandığını, ancak kronik denerve kalbin yavaşladığını izlemişlerdir. Önceleri kalp atım sayısındaki artış antikolinergik etkiye bağlanılmış, ancak izole atriyum üzerindeki çalışmalar difenilhidantoin'in sinüs atım sayısı üzerine çok az bir etkisi olduğunu ve asetilkolin veya izoproteranolün kronotropik etkilerini değiştirmediğini ortaya koymuşlardır. Yüksek konsantrasyonlarda (  $10^{-4}$  M ) S-A nodal hücrelerinde faz-4 depolarizasyonunun direkt olarak depresyonu görülmüştür ( 70 ). Purkinje dokusunda pacemaker aktivitesinin depresyonu çok daha düşük konsantrasyonlarda görülür ve bu hem intakt kalpte, hem de izole preparatlarda izlenmiştir ( 33,59 ). Bu etki digital entoksikasyonlarında çok önemli olup difenilhidantoin'in ventriküler ektopik ritimlerin tedavisindeki klinik yararlılığını ortaya koymaktadır.

Kardiyak eksitabilite ve refrakter periyod : Difenilhidantoin'in kalbin uyarılabilme özelliğini deprese etmediği, atriyum ve ventriküllerde refrakter periyodu arttırmadığı ve özel iletim dokusunda refrakter periyodu etkilemediği bilinmektedir ( 70 ). İzole purkinje dokusunda aksiyon potansiyeli süresini kısaltır ancak refrakter periyod etkilenmez. Bu özellik ilacın intraventriküler iletim üzerine etkili olduğunu göstermektedir.



İletim hızı : Difenilhidantoin purkinje liflerinde  $dv/dt$  oranını oldukça artırır. Rölatif refrakter periyodun ilk devrelerinde başlayan ( yani tam repolarizasyondan önce ) aksiyon potansiyelinin yükselme oranı ve membran duyarlılığı artar. Aksiyon potansiyeli süresi ve refrakter periyod üzerine olan bu iki etkisine bağlı olarak bozulmuş olan iletimi ve bloktaki değişikliği azaltmalı ve böylece ritim düzensizliklerini hafifletmelidir. Katzung ve Jensen ( 44 ) tavşan atriyum kasında kinidine benzer negatif dromotropik ve inotropik etkileri izlenmişlerdir. Difenilhidantoin insanlarda atriyoventriküler ( A-V ) iletimi minimum oranda etkiler. Difenilhidantoin anestezi edilmiş ( 33 ) veya edilmemiş ( 59 ) köpeklerde A-V ileti zamanını uzatır. İleti üzerine etkilerinin kolinerjik veya adrenerjik bloklarla etkilenmediği bildirilmiştir. Diğer yandan Rosati ve arkadaşları ( 59 ) kardiyak denervasyon ile bu etkinin ortadan kalktığını bulmuşlardır. Sasyniuk ve Dresel ( 64 ) de izole köpek kalbinde difenilhidantoin'in en azından normal atım sayısını azalttığını göstermişlerdir.

Difenilhidantoin ile yapılan elektrofizyolojik çalışmalar sonucu ( 33 ) ilacın ventriküler otomatiziteyi deprese ettiği, A-V iletiyi hızlandırdığı, intraventriküler ileti ve sinüs hızı üzerine çok az veya tamamen etkisiz olduğu ortaya konmuştur.

Kalp kontraktilesi : Karşılaştırılabilen konsantrasyonlarda difenilhidantoin, kinidin ve prokain amid'e oranla kontraktilesiyi daha az deprese eder ( 21,54 ). İzole atriyum kasının gerilim gücünü azaltmaz ( 70 ) ; köpek kalbinde asetilstrofantidin'in pozitif inotropik etkisini önlemez ve insanda da sol ventrikülün gücünü çok az etkiler ( 50 ).

Klinikte kullanılan antiaritmik ilaçların çoğu, terapötik konsantrasyonlarda bile kalbin kasılma gücünü azaltırlar. Difenilhidantoin de intakt köpek kalbinde ( 54 ) ve kalp rahatsızlığı olan kişilerde ( 50 ) negatif inotropik etki gösterir. İzole kalp dokusunda ise güçlü negatif inotropik etkisinin olduğu bildirilmiştir ( 7,44 ). Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, difenilhidantoin'in hem istirahat ve hem de uyarım durumunda aksonların  $Ca^{++}$ -uptake'ini azalttığının saptanması, kalpte oluşturduğu negatif inotropik etkisinin de  $Ca$ 'un hücreye girişinin engellenmesi sonucu oluştuğunu düşündürmektedir.



Kalp frekansı : Difenilhidantoin'in spontan atriyum hızını azalttığı bildirilmiştir ( 44,70 ). Negatif inotropik etkisine göre bu sinerjistik bir etkidir ( 7 ).

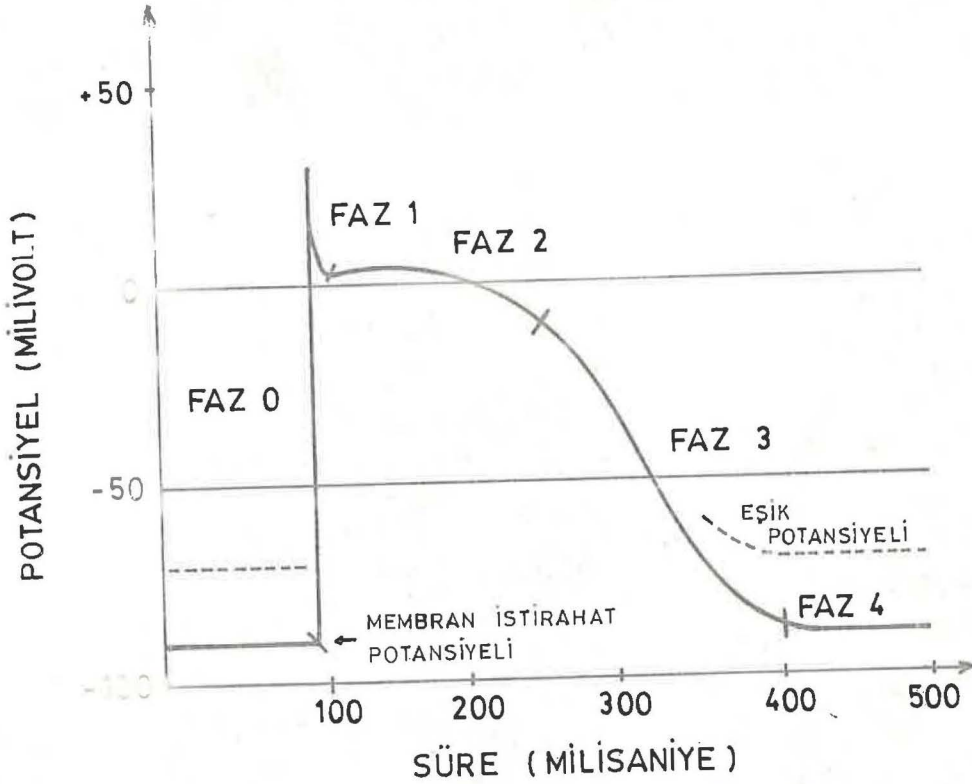
Kan basıncı : Difenilhidantoin arteriyel basıncı kınıdın veya prokainamid'den daha az düşürür. Ancak hızlı intravenöz enjeksiyonunda hipotansiyon görülür ( 21,55 ). Koroner arterlerde direkt vazodilatasyon yapar ve bu nedenle kan akımında belirgin bir artış olur. Mixtar ve arkadaşları ( 55 ) nın yaptıkları çalışmalarda kardiyovasküler denervasyona rağmen vazodilatasyon görülmesi, ilacın periferel kan damarları üzerine direkt olarak etkidini gösterir.

İyonik değişimler : Godfraind ve arkadaşları ( 26 ) difenilhidantoin'in, kalpde oluşturulan iyonik değişimleri azalttığını bildirmişlerdir. Yazarlar ilacın izole kobay kalbinde <sup>3</sup>H-ouabain alımını etkilemediğini, ancak Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-transport ATP az sistemiyle ilişkili olmaksızın sodyumun ekstrasellüler ortama atılmasını uyardığını görmüşlerdir. Fakat birçok çalışmada difenilhidantoin'in kalbin kardiyotonik glikozit alımını azalttığı da belirtilmektedir. Örneğin Allonen ve arkadaşları ( 1 ) difenilhidantoin'in etkisiyle kalbin digoksin alımının azaltıldığını kabul ederlerken, kalpte iyonik değişimlerin incelendiği başka bir çalışmada ise ( 65 ) difenilhidantoin'in kardiyotonik glikozitlerin neden olduğu intrasellüler potasyum deplesyonunu önlediğini göstermişlerdir.

### ANTIARİTMİK ETKİLERİ

Kalp, normal durumda sinoatriyal düğümde düzenli olarak oluşan impulsların atriyum dokusuna ve oradan da sırasıyla atriyovenriküler (A-V) düğüm, His demeti, sağ ve sol dallar ile Purkinje lif gebekeşi üzerinden ventrikül kasına yayılması suretiyle ritmik kontraksiyonlar yapar. Sinoatriyal düğüm hücreleri otomatisteye sahiptir, yani hücreler kendi kendine depolarize olabilirler. Normalde istirahat membran potansiyeli kalp hücrelerinin çoğunda -90 mV'dur. Elektriksel veya kimyasal tembih sonucu, yada sinüs düğümü hücrelerinde olduğu gibi spontan olarak -60 mV düzeyine yükselirse aksiyon potansiyeli gelişir. Şekil 2. de aksiyon potansiyeli eğrisi gösterilmiştir.





ŞEKİL 2. : Aksiyon potansiyeli eğrisi

-55,60 mV düzeyine kadar ( eşik potansiyel ) miyokard hücresi yeni bir uyarıya yanıt vermez, bu durumda refrakterlik söz konusudur.

Kalpte sinoatriyal düğünden başka atriyoventriküler düğüm ve civarındaki atriyum kısmı, His demeti ve Purkinje lifleri de otomatisteye sahiptirler, ancak sinoatriyal düğüm diğerlerine göre daha çabuk self-depolarize olduğundan, kalp ona bağlı olarak çalışır ve diğer yerlerdeki otomatik hücreler deşarj olanağı bulamazlar. İntakt kalpte veya izole kalp dokusunda yapılan bir çok çalışma göstermiştir ki, ventriküler aritmilerin çoğunun oluşumunda purkinje lifleri rol oynar ( 37 ).

Difenilhidantoin'in antiaritmik etkilerine geçmeden önce aritmilerin oluşum mekanizması ve fizyopatolojisinden bahsetmek yararlı olacaktır.

Aritmi oluşumunun mekanizmaları : Kalpte aritmilerin oluşmasında rol oynayan üç çeşit mekanizma vardır :

1 - Otomatisite veya impuls üretiminin bozulması : S-A düğümün self-depolarizasyon hızı, ektopik odaklarınkinin altına düştüğünde bu odaklardan biri veya birkaçı aktif hale gelir. Bunun sebebi, patolojik bir oluşum nedeniyle ektopik odakların spontan depolarizasyon hızının artarak sinüs düğümü hücrelerinin self depolarizasyon hızını geçmesidir ( S-A düğümde bir bozukluk yoktur ). Çeşitli yerlerden kaynaklanan ekstrasistol-ler, atriyum flater ve fibrilasyonu, supraventriküler taşikardi, ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonu Prinzmetal ve arkadaşlarının teorisine göre bu şekilde izah edilebilir. Atriyum flaterinde atriyumlar, içindeki belirli bir odaktan kalkan impuls- larla düzenli olarak dakikada 200-400 atış yaparlar. Atriyum fibrilasyonunda yukarıdaki teoriye göre atriyumlardan bir veya birkaç odaktan impuls doğar ve atriyumun hızı genellikle daki- kada 400-600'e çıkar. Fibrilasyon halindeki atriyum gerçekte kasılmaz; gevşemiş olup düzensiz ve asenkron titreşimler yapar. Atriyum flaterinde ventrikül atış hızı atriyumunkine eşit ola- bilir ancak genellikle 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 oranında blok olduğun- dan ventrikül atış hızı atriyumunkinin 1/2 -1/5'i kadardır. Atriyum fibrilasyonunda da A-V düğümde belirtilen şekilde bir blok vardır, ancak ventrikül atış hızı daima düzensizdir.

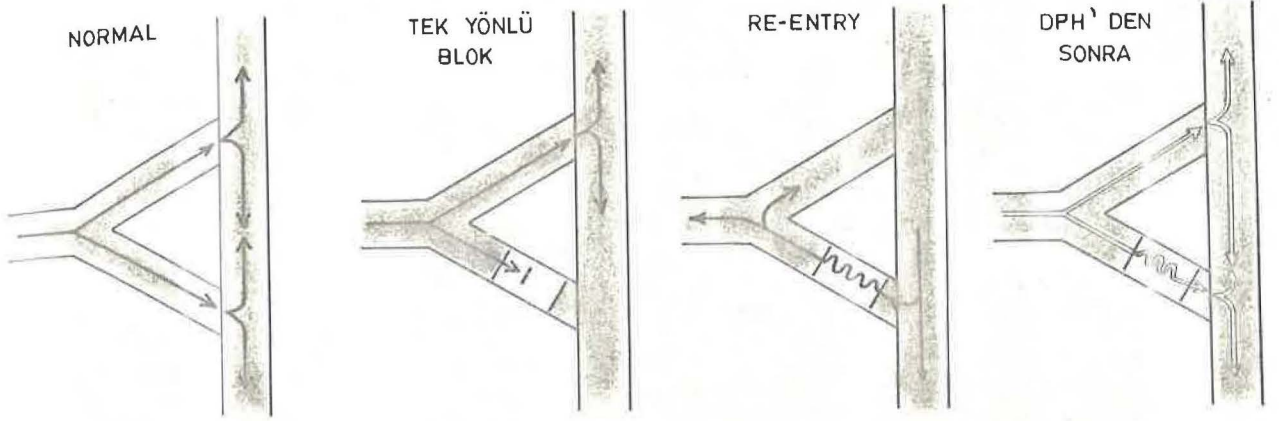
2 - Kalpde impuls iletiminin ( hız veya izlenen yol yönlerinin ) bozulması : Bir teoriye göre atriyum flateri, atriyum fibrilasyonu, ventrikül taşikardisi ve diğer bazı arit- mi türleri iletim bozukluğundan dolayıdır.

Tek yönlü blok: Lokal zedelenme, iskemi ve diğer bazı faktörler nedeniyle atriyum veya ventrikül kasında bir bölge kısmi de- polarizasyona uğrar. Bu bölgede, normal yöndeki impuls yayılması ileri derecede zayıflar veya durur.

Re-entry : Tek yönlü blok dolayısıyla, yayılan aksiyon potan- siyelinin normaldeki yolunu izlemeyip, çevreden dolayarak zede- lenmiş bölgeye gecikerek gelmesi ve onu ters yönden geçerek tekrar sağlam bölgeye erişmesidir.

Re-entry olayı sonucu meydana gelen ventriküler ekstra- sistol veya taşikardiyi difenilhidantoin'in , zedelenmiş bölgede tek yönlü bloku kaldırarak geçirdiği kabul edilir.





ŞEKİL 3. : Purkinje lifi ile ventrikül miyokard hücresi arasında oluşan Re-entry olayının şematik olarak gösterilişi ve difenilhidantoin'den sonra tek yönlü blokta meydana gelen değişimler.

Lokal re-eksitasyon : İskemi veya diğer patolojik süreçlerden dolayı zedelenmiş miyokard bölgelerinde veya bunların çevrelerinde miyokard lifleri veya lif gurupları farklı zamanlarda repolarize olabilirler. Bir lif erken repolarize olmuş fakat onun yanındaki bu esnada depolarize ise, erken repolarize olan lifin, yanındaki tarafından elektrotonik olarak uyarılmasıdır. Bu olay sonucu sporadik ekstrasistoller ve taşikardi görülebilir.

3 - Hem otomatisite, hem de iletimin bozulması : Bazı ilaçlar kalpte hem otomatisiteyi artırırılar, hem de impuls iletimini yavaşlatır veya durdururlar ( örneğin, toksik dozda kardiyotonik glikozitler ).

Kardiyak aritmilerin fizyopatolojisi : Son yıllarda miyokard hücrelerinin transmembran potansiyel karakterleri daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Hücre içi elektriksel aktivitenin mikroelektrodlar aracılığı ile saptanması ve bu durumun kardiyak impuls oluşması ve kondüksiyon ile ilgisi, aritmilerin tedavisinde ilerlemeler sağlamıştır.



Normal bir kalpte uyarım çıkarabilme pacemaker hücreleri tarafından olmaktadır. Buradan ritmik olarak dakikada 60-100 kadar impuls çıkar. Özel iletim sistemi ile kasılan miyokard hücrelerini depolarize eder ve eksitasyon-kontraksiyon olayı gerçekleşir. Sinus düğümünde bulunan bu normal pacemaker den başka atriyumun belirli yerlerinde, atriyoventriküler kavşakta ve His-Purkinje sisteminde de latent pacemakerler vardır. Sinus düğümünde bulunan pacemaker aktivitesinde her hangi bir gecikme latent pacemakerlerin kalbi uyarmalarına yol açar ( nodal ritim, idiyoventriküler ritim, v.s. ).

Normal bir pacemaker'den çıkan impulsların hızı başlıca üç faktöre bağlıdır : 1- Depolarizasyonun başladığı maksimal dinlenme potansiyeline, 2- Diyastol ile depolarizasyon bölümünün eğimine, 3- Eşik potansiyelin düzeyine. Bu faktörlerdeki değişiklikler kardiyak otomatizmayı artırırılar, yada azaltırlar. Bunun sonucu olarak sinüs hızında artma, yavaşlama veya ektopik bir ritmin gelişmesi görülür. Otomatizmadaki bu değişimler aritmilere neden olabildiği gibi diğer faktörler de aritmi oluşturabilmektedir. Hücrelerin yeterli bir dinlenme potansiyeline erişmeden spontan olarak depolarize olmaları, kalbin belirli hücre guruplarında lokal bloklara ve re-entry olaylarına neden olur. Re-entry mekanizması başlıca lokal bloklar, yavaş iletimli bölgelerin varlığı ve kısa ve uzun refrakter periyodlu hücrelerin bir arada bulunması ile oluşmaktadır. Bu nedenlerle oluşabilen re-entry mekanizması birçok ektopik ritimlerin gelişimini açıklayabilecek önemdedir.

#### Difenilhidantoin'in elektrofizyolojik özellikleri :

Difenilhidantoin'in kardiyak antiaritmik ajan olarak etki mekanizması hakkında az şey bilinmektedir. İlacın direkt olarak miyokard üzerine etki ile anti aritmik etki gösterdiği bulunmuş ( 17,33,57 ) ve santral sinir sistemindeki reflekslerle kontrol edilmediği gösterilmiştir. Doster ve arkadaşları ( 20 ) na göre difenilhidantoin'in direkt lokal etkisi koroner düz kasları gevşetmek ve kalp frekansını deprese etmektir. İlacın ne vasküler, ne de miyokardiyak etkileri hücrede membraner  $Na^+$ ,  $K^+$ - ATP az'ı üzerine sitümülan etkisinden dolayı değildir. Bazı araştırmacılar difenilhidantoin'in iletim hızını geçici olarak azalttığını bildirirken, diğerleri de intraventriküler ileti üzerine



belirgin bir etkisinin olmadığını vurgulamışlardır. Helfant ve arkadaşları ( 33 ) difenilhidantoin'in hem digital intoksike, hem de normal kalpte ventriküler otomatiziteyi belirgin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir. Buna ilaveten difenilhidantoin, glikozitlerin neden olduğu atriyoventriküler bloku azaltarak digitaliklerin A-V nodüldeki etkilerini antagonize eder.

Difenilhidantoin'in konvulsif düzensizliklerin ve trigeminal nevraljilerin tedavisindeki etki mekanizması, membran eksitasyon eşiğini yükseltmesi ve repetitif stimülasyon, hiponatremi veya hipokalsemi nedeni ile oluşan hipereksitabiliteyi önlemesi ile açıklanabilir. Difenilhidantoin beyin hücrelerinde, iskelet kasında ve kalp kasında intrasellüler sodyum konsantrasyonunu azaltır. Basset ve arkadaşları ( 6 ) nın yaptıkları çalışmada difenilhidantoin'in depolarizasyon sırasında sodyum taşıyan sistem üzerine direkt etkisi olduğunu göstermişlerdir. Bu ilacın kalp kası üzerine etkileri hakkında az şey bilinmesine rağmen, sodyum transportu ve membran eksitabilitesini etkileyen bir ajanın kalp kası üzerine elektrofizyolojik etkiler göstermesi şaşırtıcı değildir.

Difenilhidantoin'in hem spesiyalize, hem de kasılan miyokard hücrelerinde elektrofizyolojik etkilerini ortaya koyan farklı bulgular mevcut olup, elektrofizyolojik etki mekanizması henüz tartışmalıdır. Düşük konsantrasyonlarda (  $10^{-8}$  -  $10^{-6}$  M ) aksiyon potansiyeli süresini azalttığı, maksimum depolarizasyon hızı ile iletim hızına artırdığı ve stimülasyon eşiğini düşürdüğü söylenir ( 11,70 ). Difenilhidantoin'in kalp kası üzerindeki bu elektriksel özellikleri, aritmiyi önleyen bir ilaçtan çok, aritmiye neden olan bir ilacı andırır. Helfant ve arkadaşları ( 33 ) intravenöz 5 mg/kg difenilhidantoin'in PR intervalini kısalttığını göstererek bu bulguları kanıtlamışlardır. Drefius ve arkadaşları ( 21 ) na göre ise  $10^{-8}$  -  $10^{-6}$  M konsantrasyonlarında kullanılan difenilhidantoin'in aktive gösteren herhangi bir hücreden kaydedilen transmembran potansiyeli üzerine bir etkisi yoktur. 5-10 mg/lt konsantrasyonunda difenilhidantoin intra nodal ileti zamanını azaltır, ancak intraarteriyel ileti zamanını uzatır. 10 mg/lt ve daha yüksek konsantrasyonlarda His-Purkinje iletimi de deprese olur. İletimin depresyonu ile ilgili re-entry'nin



neden olduğu aritmilerde düşük konsantrasyonlarda difenilhidantoin'in iletiyi düzelterek etkin olabileceği düşünülebilir.

Son elektrofizyolojik bulgular, daha öncekilerine oranla difenilhidantoin'in elektrofizyolojisini daha çok aydınlığa kavuşturmuşlardır. Difenilhidantoin'in, terapötik kan seviyesi olduğu bildirilen 5-25 mc.g/ml konsantrasyonunda izole kalp dokusunda maksimum depolarizasyon hızını azalttığını bildirmişlerdir ( 11 ).

Kalbin otomatizmasını etkileyen ilaçlar, miyokard hücrelerinin elektrofizyolojik özelliklerini değiştirerek etki gösterirler. Bu bulgu, antiaritmik ilaçların miyokard hücrelerinin otomatizme, membran duyarlılığı, refrakter periyod ve eksitabilitesi üzerine yapılan çalışmalardan kaynaklanır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, değişik tipteki aritmilerin esas nedeni nöral hiperaktivitedir. Bazı antiaritmik ilaçlarda kalp üzerine direkt etkilerinden çok sinir sistemini etkileyerek bu aritmileri antagonize edebilirler. Örneğin toksik dozda digitalikler kalpte sempatik hiperaktivite ve daha sonra ventriküler aritmi yaparlar. Difenilhidantoin ise hiperaktiviteyi ortadan kaldırarak aritmeyi normal sinüs ritmine çevirir ( Gillis ve ark., 1971 ). Bu sonuçlar göstermiştir ki digitaliklerin nöral eksitator etkileri aritmileri doğurabilir ve difenilhidantoin'in antiaritmik etkisi de nörodepresan özelliğine bağlıdır. Evans ve arkadaşları ( 23 ) yaptıkları çalışmada difenilhidantoin'in aritmileri önleme gücünün sinir sistemi üzerine olan depresan etkisinden ileri geldiğini ve periferik nöral depresan etki veya ilacın direkt kardiyak etkisiyle ilgili olmadığını vurgulamışlardır.

Difenilhidantoin, diğer antiaritmik ajanlardan farklı olarak lokal anestezi etki göstermediğinden, etki mekanizması oldukça ilgi çekicidir ( 44 ).

Antiaritmik etkileri : Difenilhidantoin güçlü bir antiaritmik ilaçtır. Birçok araştırmacı parenteral verilen difenilhidantoin'in, özellikle digital toksisitesi sonucu oluşan supraventriküler ve ventriküler aritmilerde, paraksismal atriyal taşikardilerde etkin olduğunu göstermişlerdir. Atriyal flater veya fibrilasyonda ise az kullanılmaktadır. Oral yolla verilen difenilhidantoin değişik tipteki rekürrent



aritmilerde oldukça etkindir. Bu bilgiler, kardiyovasküler sistem üzerine etkilerinin iyi bilinmemesine rağmen, difenilhidantoin'in kardiyak aritmilerde kullanılmasını yaygınlaştırmıştır.

Digital toksisitesi ile ilgili olmayan atriyal aritmiler :  
Difenilhidantoin digital toksisitesi dışındaki nedenlere bağlı atriyal aritmilerde etkin değildir ( 76 ). Bazı atriyal taşikardi vakalarının difenilhidantoin'e yanıt vermesine rağmen, atriyal taşikardilerin çoğu, prematüre atriyal kontraksiyonlar ve atriyal flater veya fibrilasyon vakaları difenilhidantoin'den etkilenmezler ( 57,76 ).

Digital toksisitesine bağlı atriyal aritmiler : Difenilhidantoin, akut veya kronik kalp hastalıkları ile ilgili atriyal aritmilerde etkin olmamasına rağmen, digital entoksikasyonu sonucu oluşan atriyal aritmilerde oldukça etkindir. Atriyo-ventriküler bloklü veya bloksuz supraventriküler taşikardi ve paroksizmal atriyal taşikardi, bildirilen vakaların çoğunda difenilhidantoin ile normal sinüs ritmine çevrilmiştir ( 76 ). Paroksizmal atriyal fibrilasyon ve atriyal flater de difenilhidantoin'e iyi yanıt vermektedir. A-V aritmiler veya taşikardiler, difenilhidantoin ve diğer antiaritmik ilaçlara daha dayanıklıdır.

İskemik kalp hastalığı ile ilgili ventriküler aritmiler : Difenilhidantoin'in iskemik kalp hastalığı ile ilgili ventriküler prematüre kontraksiyonlar ve ventriküler taşikardilerin tedavisindeki değeri kesin değildir. Miyokard enfarktüsü sonucu oluşan akut aritmilerde kullanıldığında, ventriküler ektoptik atımları azaltmada veya ortadan kaldırmada bazen etkilidir ( 76 ). Difenilhidantoin, iskemik kalp hastalığı ile ilgili ventriküler aritmileri veya ani ölümleri önlemek amacıyla profilaktik olarak kullanıldığında etkili değildir. Difenilhidantoin'in iskemik kalp hastalığı ile ilgili ventriküler aritmilerdeki etkinliği, etki yerinde yeterli konsantrasyonda bulunmasına bağlıdır. Bigger ve arkadaşları ( 12 ) difenilhidantoin'in 10 mc.g/ml den düşük plazma konsantrasyonlarında nadiren etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Digital toksisitesi ile ilgili ventriküler aritmiler : Difenilhidantoin digitaliklerin oluşturduğu ventriküler aritmilerde ( bigeminus, unifokal ve multifokal prematüre kontraksiyonlar



ve ventriküler taşikardi dahil ) oldukça başarılı bir şekilde kullanılmaktadır ( 17,33,41,76 ). Buna rağmen normal veya aritmik kalpteki etki mekanizması hakkında az şey bilinmektedir. Bu tür aritmilerin %92 si difenilhidantoin'e çok iyi yanıt vermiştir. Helfant, Scherlag ve Damato ( 33 ) digitaliklerin terapötik dozlarına düşük toksisite gösteren hastaların yeterli digitalizasyonunda difenilhidantoin'in değerli olduğunu bildirmişlerdir. Dolayısıyla difenilhidantoin ve kardiyak glikozitler arasında az veya çok spesifik bir antagonizma olduğu görülmektedir. Difenilhidantoin, digital aritmilerinde tercihen kullanılmaktadır.

Değişik etiyolojili ventriküler aritmiler : Genel anestezi, kardiyoversiyon, kardiyak kateterizasyon, koroner oklüzyon ve radyoopak boya enjeksiyonu ile ilgili diğer aritmilerde difenilhidantoin başarılı bir şekilde kullanılır ( 57,76 ). Kalp ameliyatı süresince veya sonra görülen ventriküler aritmiler de difenilhidantoin ile iyi bir şekilde tedavi edilmektedir. Diğer yandan aterosklerotik kalp hastalığı ile ilgili ventriküler aritmiler oral veya intravenöz difenilhidantoin tedavisine sadece vasat derecede yanıt verirler. Köpeklerde anteriyor desendan koroner arterin bağlanması ile görülen ventriküler taşikardi dahil, bir çok deneysel ventriküler aritmileri ortadan kaldırmada etkindir ( 32 ). Difenilhidantoin periferel sempatik sinirlerin elektriksel olarak uyandırılması ile oluşan aritmilerde etkin değildir ( 23 ).

### DİFENİLHİDANTOİN'İN FARMAKOKİNETİĞİ

Difenilhidantoin, konvülsif bozuklukların tedavisi amacıyla Merrit ve Putnam tarafından kullanılmıştır. Antiepileptik ilaçların en güçlülerinden biridir. Hayvanlarda supramaksimal akımla oluşturulan maksimum ( tonik-klonik ) elektroşok konvülsiyonlarına önler. Bunun yanı sıra santral sinir sistemini deprese etmeden antiepileptik etki gösterir. Bu ajanın periferel sinirler üzerine etkisi nöral membranı stabilize etmek ve intrasellüler sodyumu azaltmaktır. Difenilhidantoin in kalp atım hızı ve atriyoventriküler ileti üzerine etkilerinde hem antikolinergik, hem de kolinerjik aktivitenin rol oynadığı değişik araştırmacılar tarafından bildirilmiştir.



Difenilhidantoin'in suda az çözülmesi ve doza bağlı olarak elimine edilmesi farmakokinetik özelliklerini büyük oranda etkilemektedir.

Difenilhidantoin zayıf bir asittir.  $PK_a$ 'sı 8,3 civarındadır. Barsaklarda bile çözünürlüğü sınırlıdır. İntramüsküler enjeksiyonunda, ilaç enjeksiyon bölgesinde birikir ve depo preparatlarda da olduğu gibi buradan yavaşça absorbe edilir.

Difenilhidantoin oral alınımından sonra çok yavaş bir şekilde gastroentestinal sistemden tama yakın oranda absorbe edilir. Karaciğerde fenol halkalarından birinin hidrosilasyonu sonucunda inaktif 5-fenil-5-parahidroksifenilhidantoin oluşur. Daha sonra bu madde glukronik asit veya sulfat ile konjuge olur. Bundan sonra safra ile barsağa atılır ( 22,49, 76 ). Difenilhidantoin'in vucuttan eliminasyon hızı metabolizma hızına bağlıdır. Az bir kısmı direkt olarak feçesle atılır. Büyük bir kısmı ise tekrar reabsorbe edilip idrarla atılır.

10 mic.g/ml den düşük plazma konsantrasyonlarında eliminasyon eksponensiyel karakterdedir ( 1. dereceden ); daha yüksek dozlarda doza bağlı eliminasyon belirgindir. Difenilhidantoin'in metabolize edilmesinde bir genetik özellik de araştırılmıştır ( 28 ).

Difenilhidantoin %70-95 oranında ve başlıca albumine olmak üzere plazma proteinlerine bağlanır. İlacın bütün dokulara dağılımı iyidir. Karaciğer ve adipoz dokudaki konsantrasyonu plazmadakinden oldukça yüksek, beyin ve böbrek konsantrasyonu ise plazmadakine hemen hemen eşittir. Böylece bildirilen dağılım volümü vücut ağırlığının % 70 i dir, ancak serbest ilaç esas alınarak hesaplandığında 7 misli büyük olabilir ( 28 ).

Pozoloji : Difenilhidantoin intravenöz veya oral olarak kullanılabilir. İntramüsküler kullanılmaz çünkü bu yolla absorpsiyon düzensizdir ve ilacın plazma düzeyi önceden bilinemez. Ayrıca intramüsküler difenilhidantoin, solüsyonun alkali olması nedeniyle doku nekrozu ve steril apselere neden olabilir.

Difenilhidantoin'in antiaritmik etkisini gösterebilmesi için aritmiden sorumlu bölgede yeterli konsantrasyonda olması gerekir. 10-20 mic.g/ml lik plazma konsantrasyonları



aritmileri önleyen terapötik düzey olarak kabul edilir ( 28, 72,76 ).Ancak,özellikle digital toksisitesi ile ilgili olmak üzere bazı kardiyak aritmiler daha düşük plazma düzeylerine yanıt verirler.Genellikle 20 mic.g/ml lik plazma konsantrasyonuna yanıt vermeyen aritmiler,daha yüksek dozlardaki difenilhidantoin'e de yanıt vermezler.

Kalpde aritmiyi ortadan kaldırmak amacıyla her 10-15 dakikada bir 50-100 mg lık doz yavaş i.v. enjeksiyon şeklinde verilir.Yetişkinlerde maksimum total dozu 10-15 mg/kg ( yaklaşık 1000 mg ) dır.Oral olarak ilk gün 1.0 g,sonraki iki gün 0.5 g ve ondan sonra da 0.4 g verilir.Yarı ömrü uzun olduğundan ve yavaş absorbe edildiğinden tek bir doz erişkinler için genellikle yeterlidir;ancak mide iritasyonu olduğunda bölünmüş dozlar halinde verilmelidir ( 22,28 ).

Son yıllara kadar kardiyak aritmilerde intravenöz difenilhidantoin'in güvenlik marjınının geniş olduğu düşünülüyordu.Ungar ve Sklaroff ( 1967 ) atriyal flaterli iki hastada difenilhidantoin'in intravenöz kullanılmasından birkaç dakika sonra ventriküler sistolden dolayı ölüm olduğunu bildirmişlerdir.Kronik kalp yetersizliği,kateşolamin depolarında azalmaya neden olduğundan,kateşolaminlerin bir kısmını veya hepsini kaybeden bir kalp difenilhidantoin'in depresan etkilerine karşı daha duyarlı olur.Bu hipotez geçerli ise,şiddetli kalp yetersizliğinde difenilhidantoin çok dikkatli kullanılmalıdır ( 59 ).

Difenilhidantoin'in plazma yarı ömrü ortalama 24 saattir.Plazma yarı ömrü doza göre artar.Bunun nedeni tahminen hidrosilasyon reaksiyonunun saturasyona yaklaşması veya metabolitlerle inhibe olmasındır ( 28 ).Tek bir oral dozdan sonra en yüksek plazma konsantrasyonları ( 2-5 mic.g/ml ) en erken 3 saat ve en geç 12 saatte ortaya çıkar ( 63,76 ). Kronik oral tedavide 6-13 günde plazma konsantrasyonu 0.9-10.5 mic.g/ml olur ( 63 ).

Fenitoin sodyum U.S.P.;B.P.,( difenilhidantoin sodyum, DİLANTİN ) oral kullanım için 30-100 mg lık kapsüller ve parenteral kullanım için özel solventli 50 mg/ml lik steril solüsyonlar halinde bulunur.Fenitoin'in ( U.S.P. ) ofisinal preparatları 50 mg lik tablet ve 125 mg/5 ml lik oral suspansiyondur ( 22,28 ).



## TOKSİK ETKİLERİ

Difenilhidantoin'in terapötik ve toksik etkileri verilmiş şekline, etki süresine, doza ve ilacın organizmada metabolize olmayan miktarına bağlıdır ( 28,49 ). Epilepsi tutarıklarının veya kardiyak aritmilerin tedavisinde çok hızlı olarak intravenöz verildiğinde en belirgin toksik etki kardiyovasküler kollaps ve santral sinir sistemi depresyonudur. Akut tedavide doz aşıldığında, başlıca serebellum ve vestibüler sistemle ilgili belirtiler ortaya çıkar. Kronik tedavi ile ilgili toksik etkiler de doza bağlı vestibüloserebellar etkilerdir. Ancak kişilik değişmesi, tutarıkların sıklaşması, gastrointestinal semptomlar, gingival hiperplazi, osteomalasi ve megaloblastik anemi gibi diğer etkiler de vardır. Hirsutizm genç dişilerde rahatsız edici bir yan etkidir. Bu yan etkiler, ilacın uygun dozlarda verilmesi ile dayanılır hale getirilebilir ve tedaviyi engellemez. Deri, kemik iliği ve karaciğer üzerine ciddi yan etkiler tahminen ilaç allerjisi ile ilgilidir. Seyrek görülmekle birlikte böyle durumlarda ilaç kesilmelidir. Difenilhidantoin'in laboratuvar hayvanları üzerindeki toksik yan etkileri ile ilgili ilk orijinal çalışmalar, yüksek dozların tolere edildiğini ve altı ay süre ile klinik dozun on misli verildiğinde hiçbir histolojik değişikliğin olmadığını göstermiştir ( 63 ).

### 1 - Ekstrakardiyak toksik etkiler

Nörolojik belirtiler : En sık görülen fonksiyonel yan etkileri oluştururlar. Bunların çoğu, ilacın yüksek dozda vestibüloserebellar sistemde disinhibisyon yapmasına bağlıdır. Deney hayvanlarına yüksek dozda verildiğinde deserebrasyon rijiditesi yapar. Nörolojik etkiler 20 mic.g/ml lik plazma konsantrasyonlarında görülmeye başlar. Bu düzeyde bulanık görme, midriazi, nistagmus görülür. Daha yüksek dozda ( 30 mic.g/ml ) Turunkal ataksi ve dizartri ortaya çıkar. Bu ana belirtilerle birlikte sersemlik hali, sinirlilik ve tremorlar belirebilir. Plazma konsantrasyonu 40 mic.g/ml nin üzerinde ise hastaların çoğu letarjik olup deliryum ve koma oluşabilir ( 2,10,22,28,45,76 ).

Gingiva hipertrofisi : Difenilhidantoin alanlarda yaklaşık % 20 oranında görülen bir histolojik bozukluktur. Çocuk-



larda erişkinlerden daha sık görülür. Gingiva bağ dokusunda kolajen metabolizmasının bozulmasına bağlı olup diş eti kanamasına neden olabilir. Difenilhidantoin değişmemiş şekilde az miktarda tükürük bezlerinden salgılanır. Tedavi sırasında salyada devamlı olarak bulunuşu ve böylece diş etlerinin bu ilaca maruz kalışı ile hipertrofi arasında bir ilişki olduğu sanılmaktadır. Hipertrofi irreversibldir, ilaç kesildikten sonra da kalır. İyi bir oral hijyen ile minimuma indirilebilir ( 2,22, 28,45,63 ).

Allerjik belirtiler : Genellikle morbiliform döküntüler şeklinde ve tedavinin ilk on günü içinde belirirler. Nadiren eksfoliyatif dermatid veya Stevens-Johnson sendromuna dönüşebilirler. Döküntü oluştuğunda ilaç kesilir veya başka bir ilaç verilir. Allerjik belirtiler hastaların % 2-10'nunda görülür. Bazen cilt döküntüsü ile birlikte ilaç ateşi, lenfadenopati ve eozinofili ortaya çıkar. Sistemik lupus eritamatöz nadirdir ( 2,22,28,45,63 ).

Hematolojik reaksiyonlar : Nötropeni, lökopeni, trombositopeni, agranülositoz ve aplastik anemi en sık görülen hematolojik reaksiyonlardandır. Megaloblastik anemi folat absorpsiyonunun ve belki de metabolizmasının değişmesine bağlıdır. Seyrek görülen bir durum olup folik asit tedavisine yanıt verir. Hodgkin hastalığını andıran lenfadenopati ve malignant lenfon, immünoglobulin A ( IgA ) yapımının azalmasına bağlıdır ( 28,45 ).

Gastrointestinal bozukluklar : Difenilhidantoin, fazla kalevi olan sodyum tuzu şeklinde kullanıldığından mideyi tahriş eder ve özellikle aç karna alındığında bulantı, kusma, epigastriyumda ağrı, akut karın krizi ve anoreksiye neden olabilir. Gastrik irritasyonu azaltmak için ilaç yemek esnasında veya yemeklerden hemen sonra bir miktar su ile birlikte alınmalıdır ( 2,22,28,45 ).

Vitamin D eksikliği : Uzun süre difenilhidantoin ile tedavi edilen çocuklarda raşitizm ve erişkinlerde osteomalasi gelişebilir. Tedavi uzun sürecekse hastaya koruyucu olarak D vitamini preparatları verilmelidir.

Endokrin etkiler : Difenilhidantoin insanlarda ve deney hayvanlarında hiperglisemi yapabilir. Antidiüretik hormon sal-



gıllanması normal olmayan hastalarda bu hormonun salgılanmasını inhibe eder. Muhtemelen intrasellüler Na'u azaltıcı bir etkiyle insülin salgılanmasını inhibe eder. Hiperglisemi ve glikozüri insülin salgılanmasının inhibisyonu ile ilgilidir ( 28 ). Hipotiroidli hastalar difenilhidantoin'e ötiroidli hastalardan daha duyarlıdırler ( 21 ).

Diğer yan etkileri : Uzun süren difenilhidantoin tedavisi hirsutizm yaparak kızlarda ve kadınlarda estetik bakımdan istenmeyen bir durum yaratır ( 2 ). Serumda K vitamini düzeyini düşürdüğünden bu ilaç ile tedavi edilen gebelerin doğan çocuklarında hipoprotrombinemi ve hemoraji görülür; etkin tedavi vitamin E veya profilaksisidir ( 21,28,45 ). Nadiren fötal hepatic nekroza neden olur ( 21,28,45 ). Teratojenik etkisi olduğuna ilişkin iddialar varsa da kesinlik kazanmamıştır.

## 2 - Kardiyak toksik etkiler

Difenilhidantoin güvenle kullanılabilmesine rağmen, birçok araştırmacı bu ilaca bağlı yan etkiler ve hatta ölüm bildirmişlerdir. Toksisite, sinüs nodül ritmisitesinden bağımsız olarak gelişir. Atriyal ve ventriküler iletinin depresyonu ile ventriküler fibrilasyon oluştuğu da bildirilmiştir. Kardiyak aritmilerin bu ilaç ile tedavisinde ölüm ile sonuçlananlar da vardır. Bildirilen iki fötal durumda da ilaç şiddetli kardiyopulmoner hastalıkla ilgili atriyal flateri ortadan kaldırmak amacı ile kullanılmış olup, ölüm kardiyak arrest sonucudur ( Unger ve Sklaroff, 1967 ).

Yüksek dozda ve intravenöz olarak verildiğinde kardiyak debiyi, sol ventriküler basıncın maksimum yükselme hızını ve miyokardın kontraksiyon gücünü azaltır. Bradikardi yapar. Sol ventrikülde diastol sonu basıncı artırır ( 21 ). A-V blok ve ventriküler asistol yapar. Tüm araştırmacılar, özellikle S-A nodal depresyon olasılığının bulunduğu durumlarda, difenilhidantoin'in çok dikkatli bir şekilde ve devamlı izlenerek kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir.

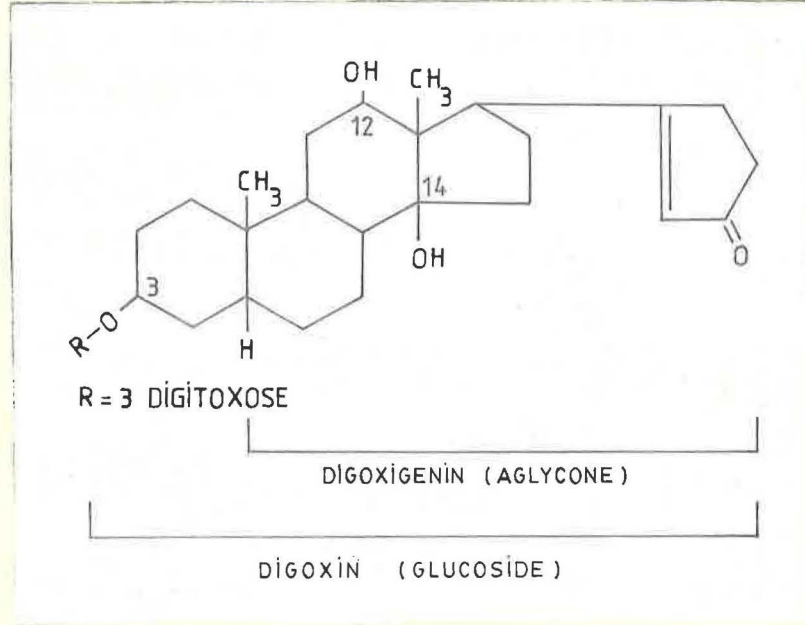
## ARİTMOJENİK VE KARDİYAK STİMÜLAN BAZI AJANLAR

### 1 - Kardiyotonik glikozitler

Konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan



kardiyotonik glikozitler bitkisel kökenlidir. Genin ve glusidik yapı olmak üzere iki bölümden oluşmuş heterosit bir yapıya sahiptirler. Kardiyotonik glikozitlerde esas etkinliği sağlayan bölüm genin'dir. Aşağıda örnek olarak digoksinin yapısı gösterilmiştir.



ŞEKİL 4. : Digoksin

Deneylerimizde kullandığımız digoksin Lanatosid C'den asetil ve glikoz yapılarının kopmasıyla elde edilmektedir. Kardiyotonik glikozitlerin en belirgin etkileri kardiyovasküler sistem üzerinedir. Miyokardın kasılma gücünü artırırılar. Kardiyak debide artma, kalp atım sayısında azalma, venöz basıncıta düşme ve periferik kan hacminde azalmaya neden olurlar. Bu etkiler pozitif inotropik aktiviteleri ( kalbin kasılma gücündeki artma ) sonucu oluşur.

Kalp kontraktilitesi : Non-toksik dozlardaki kardiyak glikozitlerin pozitif inotropik etkileri hem insanlarda, hem de hayvanlarda incelenmiştir ( 5,19 ). Digitaliklerin pozitif inotropik etkilerinin kateşolamin liberasyonu veya kateşolaminlerin etkilerinin potensiyalizasyonu ile bir ilişkisi yoktur.

Birçok araştırmacı kardiyak glikozitlerin pozitif inotropik etkilerinin doza bağlı olduğunu bildirmişlerdir. Roth-Schechter ve arkadaşları ( 61 ) izole kobay atriyumunda, kontraksiyon sonucu digoksinin reseptörlere bağlanmasının kontraksiyona bağlı pozitif inotropik etkilerinden dolayı olmasını



araştırmaları larken, kontraksiyonun glikozidin miyokard dokusunda birikmesini kolaylaştırdığını, ancak digoksinin kardiyak reseptörlere bağlanmasını artırmadığını bulmuşlardır.

Normal durumda, kalpte sistolik kasılma gücü adrenerjik etki ile yönetilir. Kalbi iş kapasitesine göre ayarlayan intrinsik bir mekanizma vardır. Adrenerjik etki altında kalp kasının iş kapasitesinin artması sonucu ventriküllerin kasılma yeteneği çoğalır. Ventriküllerin diastol sonu volümünde artma vardır. Aynı zamanda diastol sonu basınç da yükselir. Yetersizlik bulunan kalpte ise, diastol sonu hacim ve basınçtaki azalma nedeniyle total iş kapasitesi düşer. Sistolik atılım debisinde azalma görülür. Sistol sonunda ventriküllerde kalan rezidüel kan hacmi artar. Diastol süresince de kan aynı hızla ventriküllere dolmaya devam edeceğinden diastolik hacim ve basınçta bir artış oluşur. Ventriküller dilate olur. Kardiyotonik glikozitlerin etkisiyle sistemik kasılma gücündeki artış bu oluşumları ters çevirir. Boşalım artırılarak rezidüel kan azaltılır. Kalp dilatasyonu önlenir. Venöz basınç düşer. Yetersiz kalp nedeniyle oluşan periferik ödemler ortadan kaldırılır.

Kalp frekansı : Gerek kalp yetmezliği olan hastalarda ve gerekse normal kişilerde digitalikler vagal ve ekstravagal etkilerle kalp atış sayısını azaltırlar. Vagal etki refleks olarak sinus karotisteki baroreseptörlerin uyarılmasıyla meydana gelir. Ayrıca asetilkolin'in pacemaker aktivitesine ve nodal gangliyoner reseptörlere direkt etkisiyle de oluştuğu bilinmektedir ( 25 ). Yüksek dozlarda, ekstravagal tesir sonucu olarak adrenalin ve sempatik sinir stimülasyonu ile oluşturulan kromotropik etkileri önlerler.

Refrakter periyod : Kalp glikozitleri atriyumlarda refrakter periyodu vagal etkileriyle kısaltırlar ve direkt etkileriyle uzatırlar. Yüksek dozlarda genellikle uzatıcı direkt etki üstün gelir. A-V düğümde ve His demetinde ise hem direkt, hem vagal etkiyle refrakter periyod daima uzatılır ( 52,60 ). Ventriküllerde glikozitlerin direkt etkisi sonucu refrakter periyod kısalır ( 39 ). Bu etki EKG'de Q-T aralığının kısaltılmasıyla kendini gösterir.

Kalp debisi : Kardiyotonik glikozitler yetersiz kalpte debiyi artırırklar, normal ve dilate olmuş kalpte ise debiyi azaltırlar ( 28 ) .



Kardiyak eksitabilite,iletim hızı,otomatizma : Kardiyotonik glikozitler ufak dozlarda kalbin eksitabilitesini artırırklar, büyük dozlarda isenazaltırlar İletim hızı üzerine etkileri değişik kalp bölgelerinde aynı özellik gösterir.Atriyum ve ventrikül kasında iletim hızı ufak dozlarda artabilirse de, daha büyük dozlarda bu yerlerdeki impuls iletimi yavaşlatılır ( 60 ).Purkinje liflerinde iletim hızı daima azaltılır.Sinus düğümü içinde ve atriyoventriküler düğüm ile His demetinde hem vagal,nem de direkt etkiyle iletim yavaşlatılır.Bu durum EKG'de P-R aralığının uzamasıyla karakterizedir.Digitaliklerin yüksek dozları insan ve hayvanlarda tam A-V bloka neden olur.

Kalp glikozitleri doz yükseldikçe daha fazla olmak üzere kalbin çeşitli kısımlarında otomatizmayı artırırklar ( 52 ), dolayısıyla ekstrasistoller oluşur.Ekstrasistollerin ortaya çıkması,digital konsantrasyonunun toksik düzeye eriştiğini gösteren ilk belirtilerden biridir.

Kan basıncı : Deney hayvanlarında veya normal insanlarda kalp glikozitleri hızlı bir şekilde i.v. verildiklerinde,arteriyoller ve venüllerde vazokonstrüksiyon sonucu kan basıncını yükseltebilirler.Bu,kısmen periferik damarlara direkt etkiyle ve kısmen de refleks veya santral etkiyle oluşur.

Kalp glikozitlerinin etki mekanizması : Kalp glikozitlerinin etki mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte bazı hipotezler ileri sürülmüştür.Kalp glikozitlerinin kalbin enerji metabolizmasında düzeyinde bir değişiklik yapmadığı saptanmıştır.

a - Hücre kalsiyumu üzerine etki : Miyokard hücresi depolarize olurken sodyum ve kalsiyum iyonlarına karşı permeabilitesi artar.Depolarizasyon,transvers tübüller aracılığı ile sarkotübüler sistemden kalsiyumun açığa çıkmasını da artırır.Böylece kalsiyum,eksitasyon-kontraksiyon kenetini sağlar ( 14 ).Kalp glikozitleri kalsiyumun hücre içine girişini artırarak ve hücre içindeki serbest kalsiyumun sarkotübüler sistem tarafından bağlanmasını inhibe ederek,aktomiyozini etkileyen kalsiyum düzeyini yükseltirler.Bundan dolayıdır ki,dışardan verilen kalsiyum glikozitlerin kalp üzerindeki etkilerini potansiyalize eder.



b - Na<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> değişimi üzerine etki : Kalp glikozitleri ekstitabl hücre membranındaki Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup> - ATP'az'ı inhibe ederler ( 51 ). Digitaliklerin pozitif inotropik ve toksik etkileri, bu enzimin inhibisyonuna bağlıdır. Bu enzimin inhibisyonu miyokard ve diğer ekstitabl hücreler içinde Na<sup>+</sup> konsantrasyonunun artmasına ve K<sup>+</sup> konsantrasyonunun azalmasına neden olur. Ca<sup>++</sup> membran ATP azasını inhibe ettiğinden, kalp glikozitlerinin kardiyotonik etkilerini artırır. Mg<sup>++</sup> ise bu enzimin etkinliğini azalttığından, kalp glikozitlerinin kardiyotonik etkinliğini azaltır.

c - Aktomyozin üzerine etki : Kalp kasından izole edilen aktomyozin lifleri ATP tarafından kasılır. Ortama kalp glikozitleri ilave edildiğinde bu kasılmanın hız ve derecesi artar. Ancak böyle bir etkinin insan vücudunda ortaya çıkmasına ihtimal verilmemektedir.

#### Kalp glikozitlerinin kardiyak toksik etkileri :

Bütün digital preparatları yüksek dozda verildiklerinde entoksikasyon belirtilerine neden olurlar. Kalp glikozitlerinin toksik ve terapötik dozları arasındaki oran dardır. İnsanlarda letal doz tam olarak bilinmemekle birlikte kedi ve köpek gibi kalp glikozitlerine duyarlık yönünden insana benzeyen deney hayvanlarından elde edilen sonuçlara göre letal dozun aşığı yukarı % 50'sine eşit doz düzeyinde kalpte minör toksik belirtiler ( ventriküler ekstrasistol, bigemini, v.s. ), letal dozun % 60-80'ine eşit dozlarda ise taşikardinin ortaya çıktığı söylenebilir.

Ekstrasistoller : Kalp glikozitleri, doz yükseldikçe miyokard otomatizmasını artırır. Buna bağlı olarak miyokarda ektopik odakların doğmasına neden olarak ekstrasistollere yol açarlar. Çoğunlukla orijinlerini ventriküllerden alırlar, fakat atriyumlardan da doğabilirler. Her sistolden sonra ekstrasistol görülmemesine pulsus bigeminus denir. Bu, özellikle atriyal fibrilasyon durumlarında görülüp aşırı digitalizasyonu kanıtlar. Allen ve arkadaşları ( 1 ) digoksin'in sürekli perfüzyonunda kobaylarda doza bağlı olarak ventriküler ekstrasistol, ventriküler fibrilasyon ve asistol oluşturduğunu kanıtlamışlardır.

Atriyoventriküler blok : Digitalikler yüksek dozlarda bazen kontraksiyonların ani olarak durmasına ve A-V ayrılmaya neden

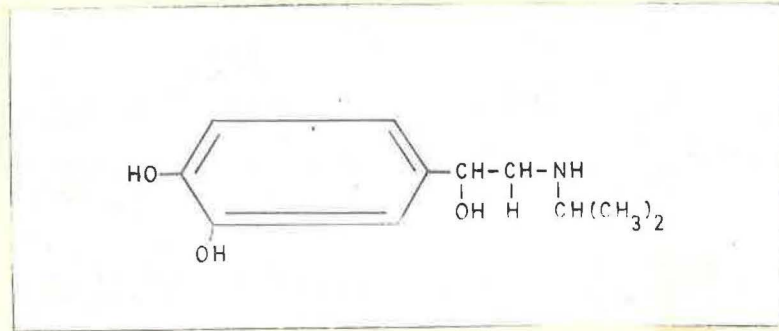


olmaktadırlar. Kardiyotonik glikozitlerle tedavide görülen kısmi veya tam A-V blok, digital entoksikasyonunun tehlikeli düzeyde olduğunun işaretidir. Normal dozlarda kardiyotonik glikozitlerin neden olduğu negatif kronotropik etki, entoksikasyonun başlangıcından sonra pozitif kronotropik şekle dönüşür.

Aritmiler : Kardiyotonik glikozitlere bağlı paroksizmal taşikardiler hem atriyal, hem de ventriküler kökenlidir. Atriyal taşikardi genellikle sinoatriyal düğümden çok atriyumdaki odaklardan orijinlenir. Ventriküler fibrilasyon digital zehirlenmesinde en önemli ölüm nedenidir.

## 2 - İzoproterenol

İzoproterenol ( isopropylarterenol, isopropylnorepinephrine, isoprenaline, isopropyl noradrenalin, dl-beta-(3,4-dihydroxyphenyl)-alfa-isopropylaminoetanol ) N-alkil substitasyonu özelliği ile hemen hemen sadece beta-adrenerjik reseptörler üzerine etkili en aktif sempatomimetik amindir. İlk olarak 1940 yılında Konzett tarafından çalışılmış olup günümüze dek birçok araştırmanın konusu olmuştur.



ŞEKİL 5. : İzoproterenol

İzoproterenol beta-adrenerjik reseptörler üzerine güçlü etki gösterdiği halde, alfa-adrenerjik reseptörler üzerine hiçbir etkisi yoktur. Dolayısıyla esas etkisi kalp, bronş düz kasları, iskelet kası damarları ve sindirim sistemi üzerinedir. Kalp atış hacmini ve hızını yükseltir ve ortalama arteriyel basıncı düşürür. Vazodilatör etkisi nedeniyle periferik vasküler rezistansı azaltır ve bunun sonucu diastolik kan basıncını düşürür ( 46 ). İlacın pozitif inotropik ve kronotropik



etkilerinin kombinasyonu sonucu kalpte venöz dönüşün artmasıyla kardiyak debi artar. Bu durum hasta yatar durumda iken belirgin değildir; fakat hasta ayağa kalktığı anda belirgin duruma geçer, kalp debisinin geçici olarak azalmasına ve ortalama kan basıncının önemli ölçüde düşmesine ( postüral hipotansiyon ) neden olur. İnsanda mutad izoproterenol dozlarında kardiyak debideki artış, ana basıncı azaltmasına rağmen, sistolik kan basıncını genellikle azaltmaz, aksine yükseltebilir ( 66 ). Normotensif kişilerde renal kan akımını azaltır fakat kardiyogenik veya septisemik şoklu kişilerde oldukça yükseltir. Pulmoner arteriyel basıncı değiştirmez. Yüksek dozlar ( örneğin 1 mc.g/kg ) kan basıncında büyük düşüğe neden olur.

Sempatomimetik ilaçların kardiyak sistem üzerine etkileri birçok çalışmaların konusu olmuştur. İzoproterenol kalp atış hızını artırır. Bu etki sinus düğümünün tembihine bağlıdır. Bu ajanların sinus atımını hızlandırdıkları, A-V nodal iletiyi ve idiyoventriküler pacemaker'lerin yüksüzleşmesini artırdıkları konusunda kesin kanıtlara varılmıştır. İzole hayvan preparatları ( 73 ) ve intakt insan kalbi üzerinde yapılan çalışmalar izoproterenol'ün His-Purkinje iletimi üzerine belirgin bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. İzoproterenol A-V düğümün fonksiyonel ve efektif refrakter periyodunu azaltır.

Erişkin memelilerde kalpte sempatik sinirlerin stimülasyonu kalp atım sayısında ( kronotropik etki ) ve kontraksiyon gücünde ( inotropik etki ) artışa neden olur. İzoproterenol hem izole ( 68 ) hem de intakt ( 66 ) kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etkilidir ( 31 ).

Aritmi yapabilecek bir sempatomimetik amin olan izoproterenol'den antiaritmik ilaçların etkinliklerinin kontrolünde sık olarak faydalanılır. İzoproterenol'ün intrasellüler sıklık adenozin 3'-5' monofosfat ( sıklık 3'-5' AMP ) yapımını artıran adenil siklazı stimüle ettiğine inanılmaktadır.

İzoproterenol güçlü inotropik ve kronotropik etkilerinden dolayı miyokard enfarktüsü, dolaşım yetersizliği, kalp blokundan sonraki şokların ve septisemik şokların tedavisinde kardiyak stimülan olarak başarıyla kullanılmaktadır ( 40, 71, 75 ). Ancak intravenöz izoproterenol kullanan bazı hastalarda ekstrasistollerle birlikte ventriküler iritabilitenin artması sonucu ciddi veya fütal ventriküler aritmiler görülebilir ( 40 ). Ayrıca izoproterenol kullanılmasına bağlı olarak palpi-

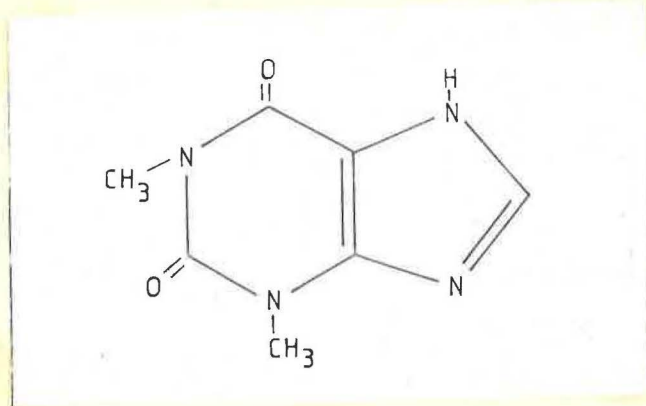


tasyon, taşikardi, başağrısı, kızarma ve anginal ağrılar görülmüştür ( 28 ).

İzoproterenol kronotropik ve inotropik etkileri nedeniyle miyokardın oksijen tüketimini artırarak ( 66 ) angina pectoris nöbetleri doğurabilir. Bunlara ek olarak, kalp hastalığı olan ve katagolaminlere duyarlık gösteren hastalarda izoproterenol atriyal taşikardiye, atriyal flater-fibrilasyona, ventriküler ekstrasistolere ve ventriküler fibrilasyona yol açabilir ( 40 ).

### 3 - Teofilin

Dünyada yaygın olarak bulunan bitkilerden elde edilen bir alkaloidtir. İnsanlar ilk zamanlardan beri bu bitki ekstrelerinden faydalanmasını bilmişlerdir. Çay ve çay yaprağı teofilin içerir.



ŞEKİL 6. : Teofilin

Teofilin 1,3-dimetil ksantin'dir. Çözünürlüğü az olup çeşitli inorganik tuzlarla veya organik bazı bazlarla yaptığı komplekslerin suda çözünme oranları oldukça fazladır.

Bir ksantin türevidir olan teofilin'in kardiyak işlevler üzerine uyarıcı özellikleri öteden beri bilinmektedir. Özellikle aminofilin olmak üzere, ksantinlerin koroner dolaşım üzerine etkileri ile ilgili birçok hayvan deneyleri yapılmıştır. Köpeklerle ( insitu ) intravenöz verilen aminofilin kalp atım sayısını artırır, sistemik arteriyel kan basıncını düşürür, kardiyak debi, koroner kan akımı ve miyokardın oksijen tüketimini artırır ( 56 ). Deney hayvanlarında bu inotropik etki ile birlikte kalp kası etki potansiyeli süresinin uzadığı görülür.

Teofilin kardiyak debiyi artırır. Venöz dolma basıncında da uygun bir azalma görülür. Kalp yetmezliğinde, venöz basınç



başlangıçta oldukça yüksektir. Böyle durumlarda verilen teofilin, kardiyak stimülasyonla birlikte kardiyak debiyi artırır ve venöz basıncı düşürür. Böylece teofilin konjestif kalp yetmezliğinin acil tedavisinde kullanılan kıymetli bir ilaçtır.

Teofilin'in pozitif inotrop ve kronotrop etkilerinin varlığı ve atım hacmini artırarak taşikardi oluşturduğu ortaya konmuştur ( 25,42 ). Teofilin'in kardiyak metabolizmada yaptığı değişiklikler, miyokardiyak dokuda değişik enerjistik substratların ve yüksek enerjili fosfatazların konsantrasyonları incelenerek araştırılmıştır. Terapötik ve hatta yüksek dozlarda teofilin, subepikardiyal ve subendokardiyal tabakalarda trigliserid, gliserol ve serbest yağ asidi miktarını veya fosfo kreatin ve ATP miktarını değiştirmez fakat glikojen konsantrasyonunu azaltır ve laktat konsantrasyonunu artırır ( 3 ). Sonuç olarak anaerobik glikolizde miyokardiyak iskemiden ileri gelen değişiklikler, ancak teofilin'in oksijen gereksinimini karşılayamadığı durumlarda artabilir.

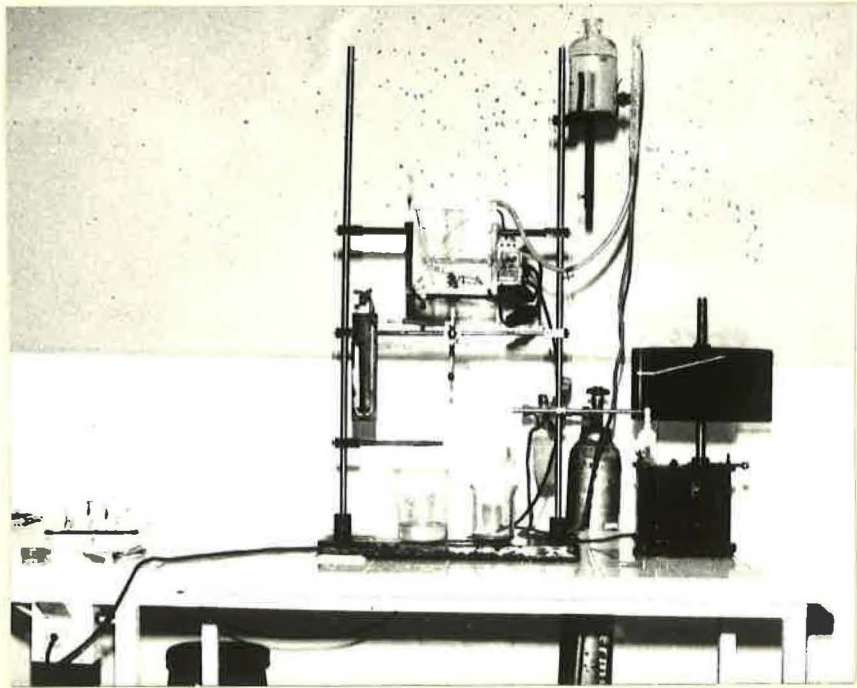
Teofilin'in subsellüler düzeyde en önemli etkisi hücre içi siklik AMP'yi inaktive eden fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücrede siklik AMP konsantrasyonunu artırmasıdır. Siklik AMP konsantrasyonunun artması ile pozitif kronotrop ve pozitif inotrop etkilerin meydana geldiği öteden beri bilinmektedir. Bazı farmakolojik etkilerinin sempatomimetik ilaçlarınkine benzemesi, başka yoldan ( adenilat siklaz enzimini aktive ederek ) hücrede siklik AMP etkinliğinin artması temel ilkesine dayanır.



## II. ÖZEL ÇALIŞMALAR

### GEREÇ VE YÖNTEM

Deneyleerde 150-200 g ağırlığındaki beyaz ratlar kullanılmıştır. Başına vurularak sersemletilmiş ratların göğüs kafesi açılarak kalpleri alınmış ve daha önce oksijenlenmiş, fizyolojik bir solüsyon içeren bir kaptan etraf dokudan izole edilerek aortasından Langendorf metodu ile perfüze edilmiştir ( 62 ).



ŞEKİL 7. : Langendorf cihazı

Böylece perfüzyon sıvısının aorttan koroner dolaşıma geçerek, sağ auriküler hizasında sinus koronarius'a açılıp atriyum'dan dışarı atılması sağlanmıştır. Perfüzyon sıvısı olarak kullanılan Ringer-Lock solüsyonu ( NaCl 9 g ; NaHCO<sub>3</sub> 0.5 g ; KCl % 10 luk solüsyonundan 4.2 cc ; CaCl<sub>2</sub> 218 mg ; glukoz 1 g ; distile su 1000 ml ) pH 7.0'da ve 37° C'de % 95 O<sub>2</sub> + % 5 CO<sub>2</sub> ile oksijenize edilmiştir. Kalbin spontan kontraksiyonları ventrikülden B. Braun Melsungen AG marka, 188 mm/dakika devir yapan işlenmiş kimografa yazdırılmıştır.



Kullanılan ilaçlar :

Difenilhidantoin Na ( Dilantin )	Embil
Digoksin	Sandoz
Aminofilin ( Teofilin + Etilendiamin )	Wander
İzoproterenol HCl ( Isuprel HCl )	Winthrop

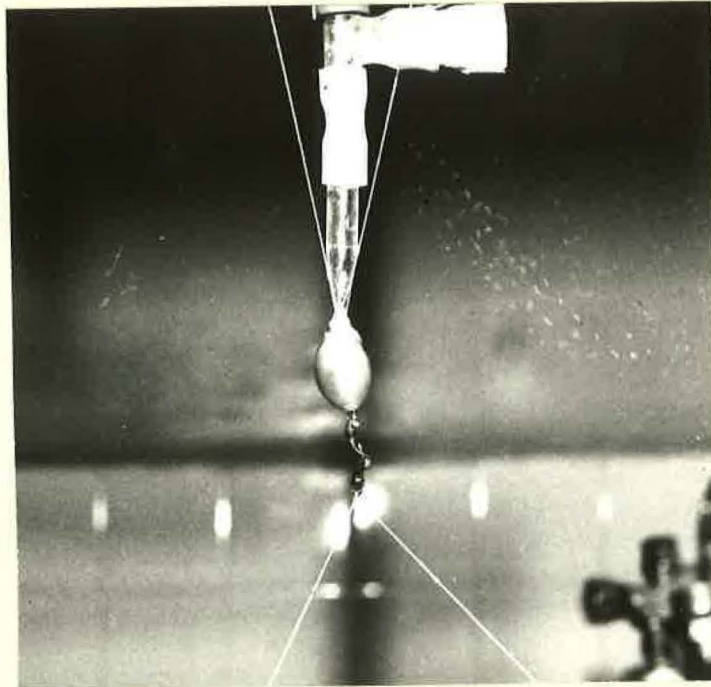
Difenilhidantoin sodyum solüsyonu toz maddeyi distile suda eritecek hazırlandı. Solüsyonun stabil halde tutulması ve homojen şekle getirilmesi için pH 11.7 den yukarıya çıkarıldı. Difenilhidantoin sodyum konsantre solüsyon halinde saklandığında genellikle çöker. Böyle çökeltiye NaOH ile tekrar eriyebilir, ancak kısa bir süre sonra inaktif preparatlar elde edilir. Dolayısıyla hergün taze preparatlar hazırlanmıştır.

Digoksin, orijinal ampulünden gerektiğinde distile su ile sulandırılmıştır.

Aminofilin, teofilin'in etilendiamin ile kombine olan ampul şeklindeki preparatıdır ve yaklaşık % 80 teofilin ihtiva eder.

İzoproterenol solüsyonu, toz maddenin distile su içinde eritilmesi ile hazırlanmıştır.

Hazırlanan solüsyonlar perfüzyon sıvısından izole kalbe verilmiştir.



ŞEKİL 8. : Langendorff metodu ile perfüze edilen izole sıçan kalbi.



İSTATİSTİKİ ANALİZ : Çalışmalarımızda aritmetik ortalama ( $\bar{X}$ ), standart sapma ( $S$ ) ve standart hata ( $SH \bar{x}$ ) hesaplamaları yapılarak antiaritmik bir ilaç olan difenilhidantoin-sodyum'un etki gücü, bu etkinin ranverse edilmesinde teofilin ve izoproterenol'ün etki güçleri, kardiyotonik glikozit entoksikasyonlarında difenilhidantoin'in etkisi " t testi " ile kontrol edilmiştir. Bu amaçla aşağıdaki eşitliklerden yararlanılmıştır.

$$\bar{X} = \frac{\sum X}{n}$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}{n - 1}}$$

$$SH \bar{x} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$t = \frac{\bar{X}}{\frac{S}{\sqrt{n}}} \quad (\text{eşleştirilmiş})$$

$$S = \sqrt{\frac{\sum X_1^2 - \frac{(\sum X_1)^2}{n_1} + \sum X_2^2 - \frac{(\sum X_2)^2}{n_2}}{n_1 + n_2 - 2}}$$

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{S \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}}} \quad (\text{eşleştirilmemiş})$$

Yorumda  $p \leq 0.05$  olasılığını kullandık.

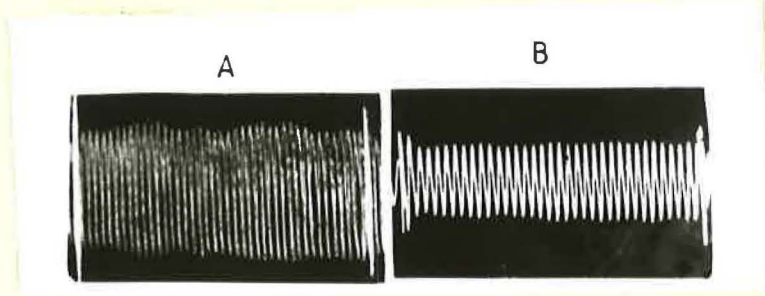


SONUÇLAR

Deneyler 6 safhada geliştirildi.

1 - Difenilhidantoin sodyum'un normal kalp üzerine etkileri :

Kalp atımları stabilize olduktan sonra  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin-sodyum perfüzyon sıvısına verildi ve kalpte atım sayısında azalma ( negatif-kronotrop ) (  $p < 0.05$  ) ve kontraksiyon gücünde azalma ( negatif-inotrop ) (  $p < 0.05$  ) görüldü ( şekil 9. ).

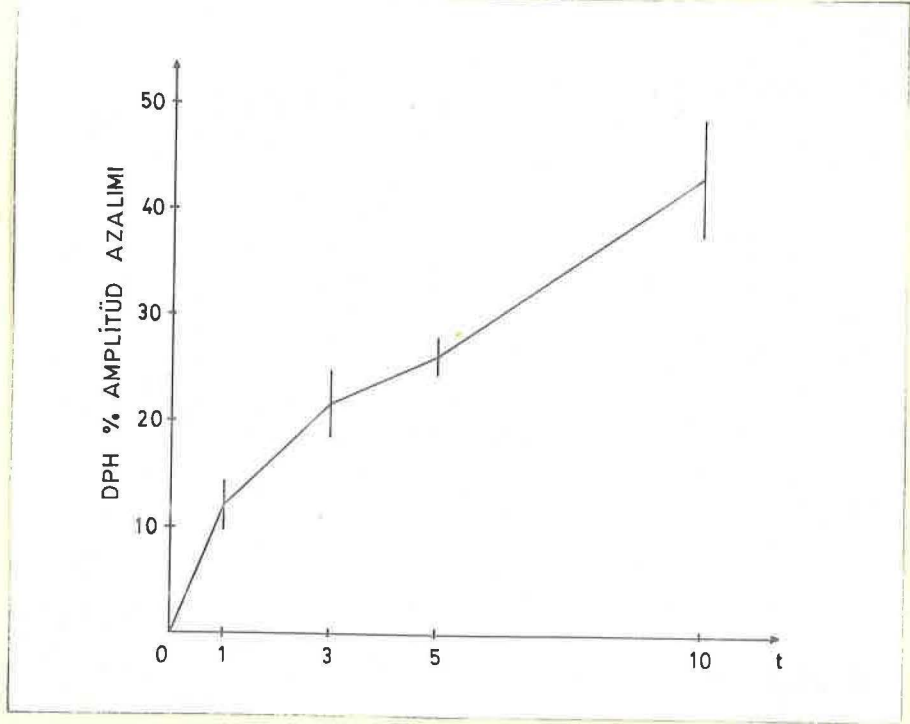


ŞEKİL 9. : İzole rat kalbi ventrikül kontraksiyonları  
A) Normal B)  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin

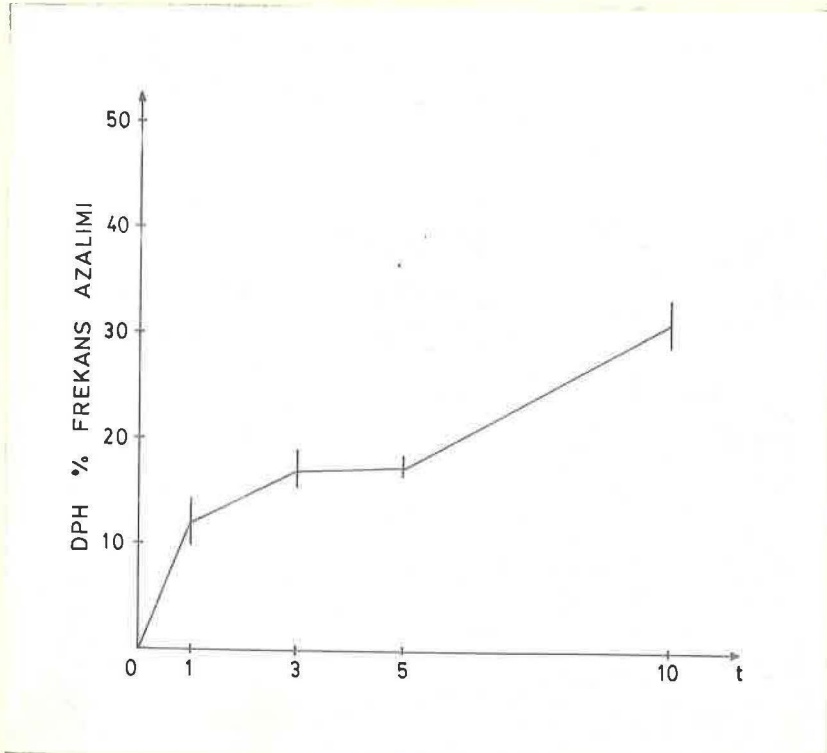
İzole sıçan kalbinde kontraksiyon gücü stabil hale geldikten sonra ilave edilen  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin-sodyum amplitüdü ortalama  $1.22 \pm 0.22$  cm den  $0.5 \pm 0.08$  cm ye düşürmüştür ve bu etki ortalama  $9.57 \pm 1.13$  dakikada görülmüştür. Diğer bir deyişle difenilhidantoin-sodyum kalp amplitüdünü 10. dakikada %  $47.98 \pm 11.49$  oranında azaltmıştır ( şekil 10. ).

İzole sıçan kalbinin normal atım sayısı istatistiksel yönden dakikada  $160 \pm 4.23$  den  $116 \pm 8.33$  e düşmüştür ve bu etki ortalama  $7.85 \pm 1.05$  dakikada görülmüştür. Diğer bir deyişle difenilhidantoin-sodyum frekansı istatistiki olarak 10. dakikada %  $31.33 \pm 4.7$  oranında azaltmıştır. ( şekil 11. ).





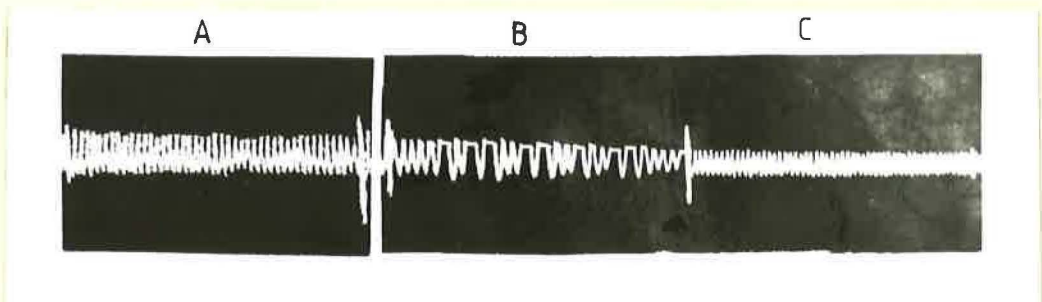
ŞEKİL 10. : Difenilhidantoin-sodyum'un kalp amplitüdüne etkisi.



ŞEKİL 11. : Difenilhidantoin-sodyum'un kalp frekansına etkisi.

2 - Difenilhidantoin-sodyum ile beta-adrenerjik reseptör stimülanı olan izoproterenol ( izoprenalin ) arasındaki etkileşme :

İzole sıçan kabinin normal atım sayısı tesbit edildi ve ortalama  $159.2 \pm 5.86/\text{dak.}$  olarak belirlendi. Perfüzyon sıvısına ilave edilen  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin-sodyum ile bu sayı ortalama  $104 \pm 5.22/\text{dak.}$ ya düşmektedir. Difenilhidantoin-sodyum'dan sonraki  $2.36 \times 10^{-8}$  M izoproterenol enjeksiyonu ile  $209.6 \pm 13.27/\text{dak.}$  olmakta daha başka bir deyişle normalin de üzerine çıkmaktadır ( şekil 12. ).



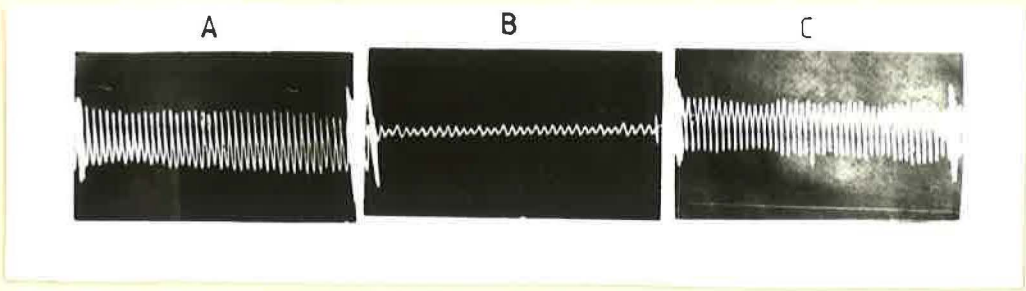
ŞEKİL 12. : İzole rat kalbi ventrikül kontraksiyonları  
A) Normal B)  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin-sodyum  
C)  $2.36 \times 10^{-8}$  M izoproterenol

Güçlü inotropik ve kronotropik etkilerinden dolayı kardiyojenik şokların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılan izoproterenol, difenilhidantoin'in oluşturduğu kalp frekansındaki azalmayı artırmaktadır (  $p < 0.05$  ).

3 - Difenilhidantoin-sodyum ile teofilin arasındaki etkileşme :

İzole sıçan kalbinin normal atım sayısı tesbit edildi ve ortalama  $159 \pm 4.12/\text{dak.}$  olarak belirlendi.  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin-sodyum ile bu sayı  $115 \pm 7.18/\text{dak.}$ ya düşmektedir. Difenilhidantoin-sodyum'dan sonraki  $5.55 \times 10^{-8}$  M teofilin enjeksiyonu ile bu sayı  $172 \pm 12.96/\text{dak.}$  olmaktadır ( şekil 13. ).





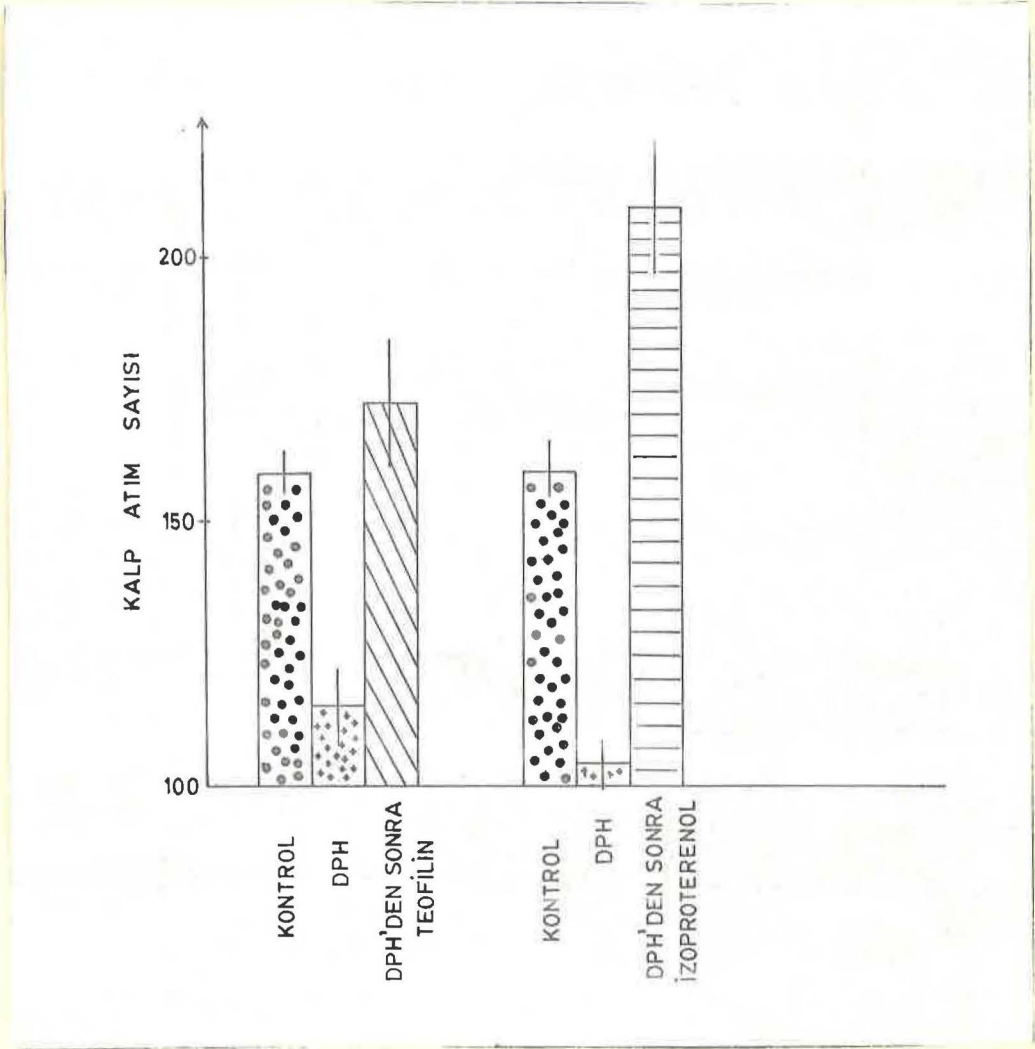
ŞEKİL 13. : İzole rat kalbi ventrikül kontraksiyonları  
 A) Normal B)  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin-sodyum  
 C)  $5.55 \times 10^{-8}$  M teofilin

Bu bulguyu değerlendirecek olursak difenilhidantoin'in oluşturduğu kalp frekansındaki azalmayı teofilin'in artırdığı görülmüştür. (  $p < 0.05$  ). Yani teofilin, difenilhidantoin'in kalp üzerindeki hemodinamik etkilerini önlemektedir.

TABLO I. : Difenilhidantoin, teofilin ve izoprotrenol'ün kalp frekansına etkileri.

İLAÇLAR	KALP ATIM SAYISI
KONTROL	159 $\bar{+}$ 4.12
DİFENİLHİDANTOİN	115 $\bar{+}$ 7.18
TEOFİLİN	172 $\bar{+}$ 12.96
KONTROL	159.2 $\bar{+}$ 5.86
DİFENİLHİDANTOİN	104 $\bar{+}$ 5.22
İZOPROTERNOL	209.6 $\bar{+}$ 13.27

Bunun yanısıra difenilhidantoin'in kalp frekansında oluşturduğu azalmaya izoprenalin ve teofilin'in frekansı artırıcı etkileri istatistikî olarak karşılaştırılmış ve izoprenalin'in teofilin'den daha etkin olduğu saptanmıştır ( eşleştirilmemiş t testinde  $p < 0.05$  ).

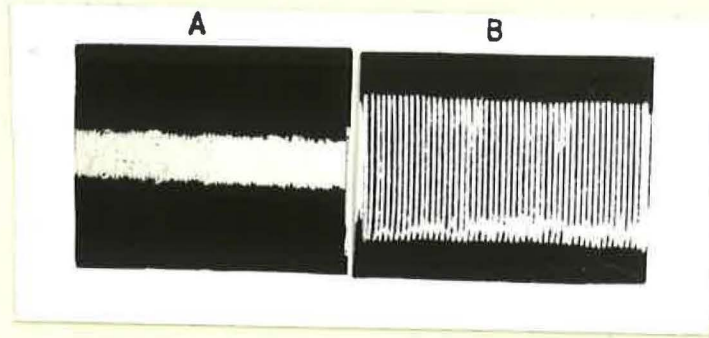


ŞEKİL 14. : Sığıçanda izole kalpte ilaç etkileşmeleri

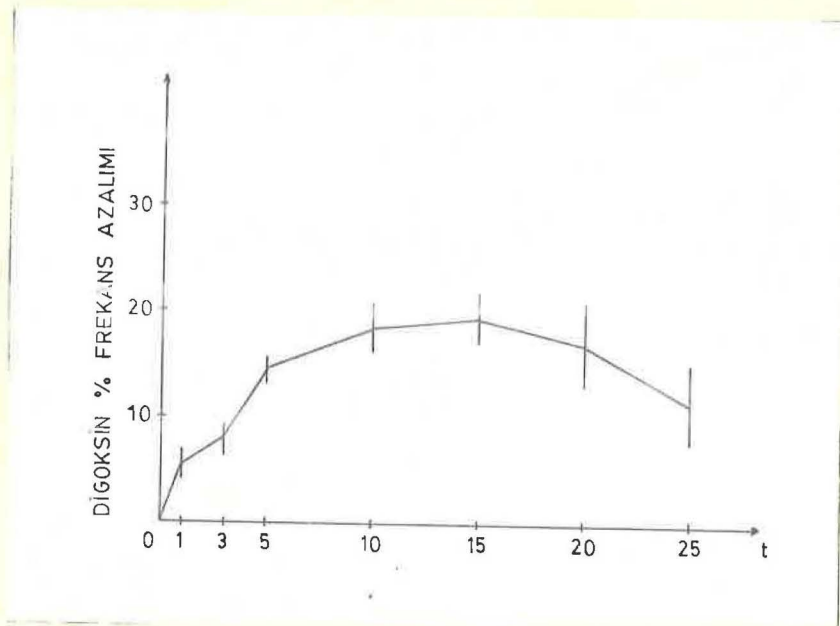
4 - Terapötik dozda digitaliklerin izole kalp üzerine olan etkileri :

Terapötik dozda (  $3.2 \times 10^{-8}$  M ) kullandığımız digoksinin etkisi 5 dakikalık latent dönemden sonra görülmüştür ve 15 dakika süreyle frekansı düşürmüştür ( terapötik dönem ). Terapötik dönem sonunda normal değere oranla frekans  $\% 19.65 \pm 4.81$  oranında azalmıştır ( şekil 16. ).



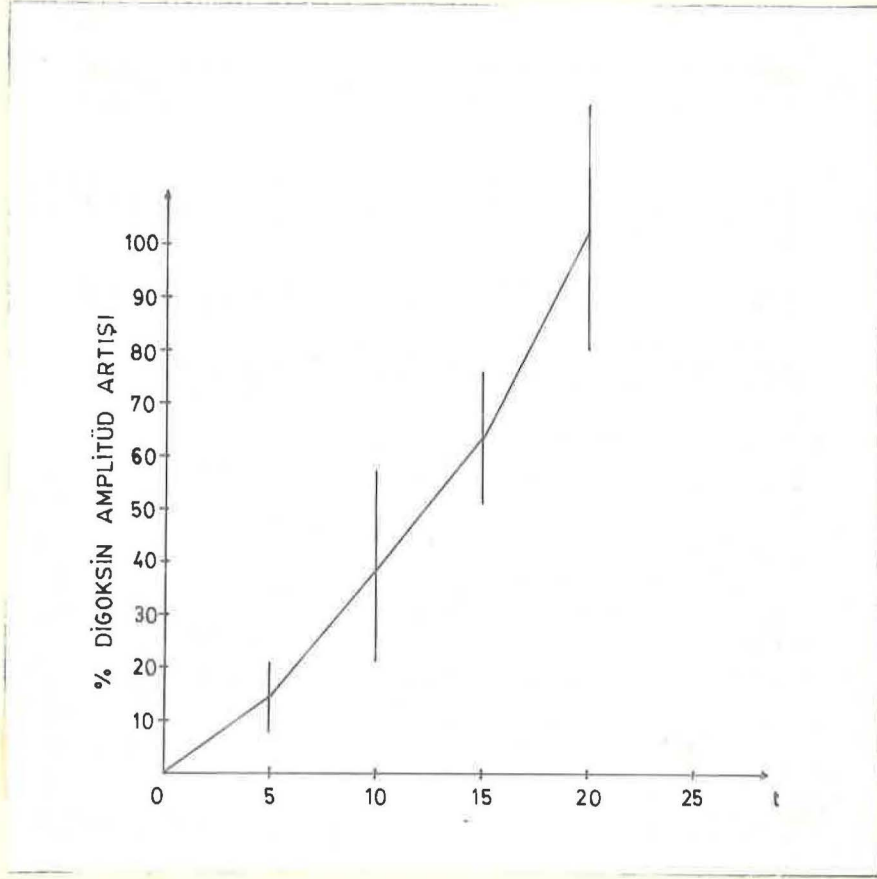


ŞEKİL 15. : İzole rat kalbi ventrikül kontraksiyonları  
A) Normal B)  $3.2 \times 10^{-8}$  M digoksin



ŞEKİL 16. : Digoksin'in kalp frekansına etkisi

Yine terapötik dozda kullandığımız digoksin 5 dakika içinde başlayan ve perfüzyondan 20 dakika sonra istatistikî belirginliğe ulaşan yaygın bir pozitif inotropik etki göstermiştir (  $p < 0.05$  ).  $3.2 \times 10^{-8}$  M digoksinin ortalama maksimum inotropik etkisi kontrol değerlerin  $\% 113.27 \pm 23.93$  üdür ve digoksinin perfüzyonundan 20 dakika sonra erişilmiştir ( şekil 17. ).

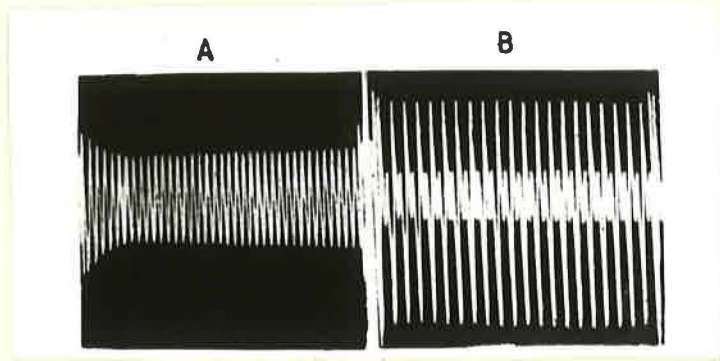


ŞEKİL 17. : Digoksinin kalp amplitüdüne etkisi

5 - Difenilhidantoin-sodyum + digital ( terapötik dozda )  
kombinasyonu ile perfüzyonun izole kalp üzerine olan  
etkileri :

Difenilhidantoin-sodyum + digoksin kombinasyonu ile perfüzyon sonucu maksimum amplitüde daha geç erişildi. Digoksin tedavi dozunda amplitüdü 20. dakikada %  $113.27 \pm 23.93$  oranında artırdığı halde ( şekil 17. ) aynı dozda digoksin difenilhidantoin-sodyum (  $3.64 \times 10^{-8}$  M ) ile birlikte verilmesi halinde amplitüdeki artış maksimum %  $224.12 \pm 48.53$  olmuştur. Bu maksimal etki 33  $\pm$  1 dakikada görülmüştür. Terapötik dozda digoksinin ortalama maksimum pozitif inotropik etkisinin görüldüğü 20. dakikada ise amplitüdeki artış %  $123.77 \pm 28.64$  olmuştur. Diğer bir deyimle, yalnız başına digoksinin kalp amplitüdünde oluşturduğu artış, difenilhidantoin ile birlikte veriliminde görülen artıştan daha azdır ( eşleştirilmemiş t testinde  $p < 0.05$  ). Böylece toksik aritmilerin difenilhidantoin-sodyum ile kontrol altına alınmasında, digoksin difenilhidantoin-sodyumun depresan özelliklerine rağmen, toksisiteden önce daha büyük bir inotropik etki göstermektedir ( şekil 18. ).



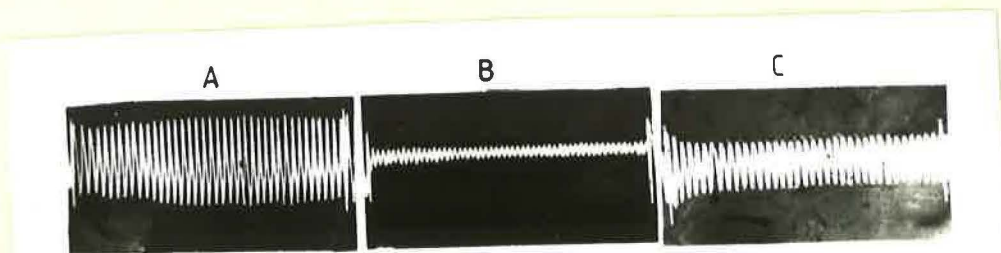


ŞEKİL 18. : İzole rat kalbi ventrikül kontraksiyonları  
 A) Normal  
 B)  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin-sodyum +  
 $3.2 \times 10^{-8}$  M digoksin

Digoksin tedavi dozunda kalp frekansını 15.dakikada % 19.65  $\pm$  4.81 oranında azalttığı halde ( şekil 16. ), aynı dozda digoksin'in difenilhidantoin-sodyum (  $3.64 \times 10^{-8}$  M ) ile birlikte verilmesi halinde kalp frekansındaki azalım maksimum % 38.51  $\pm$  6.31 olmuştur. Bu maksimal etki 31  $\pm$  1.87 dakikada görülmüştür. Terapötik dozda yalnız başına digoksin ile perfüzyonda, kalp frekansında maksimum azalımın görüldüğü 15. dakikada ise frekanstaki azalım % 16.20  $\pm$  4.34 olmuştur. Yani yalnız başına digoksinin kalp frekansında oluşturduğu azalım, difenilhidantoin ile birlikte verilmesi halinde görülen azalımdan daha azdır.

6 - Difenilhidantoin-sodyum'un digital intokse kalp üzerine etkileri :

Perfüzyon sıvısına letal olmayan  $6.4 \times 10^{-8}$  M digoksin verilerek digital toksisitesi oluşturuldu. Digoksin pretoksik



ŞEKİL 19. : İzole rat kalbi ventrikül kontraksiyonları  
 A) Normal B)  $6.4 \times 10^{-8}$  M digoksin  
 C)  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin-sodyum

dönemde kalp frekansını 5.dakikada % 13.69  $\pm$  5.14 oranında artırmıştır. Pretoksik aşanadan sonra ( 5.dakikada ) verilen  $3.64 \times 10^{-8}$  M difenilhidantoin-sodyum digoksin'in neden olduğu taşikardiyi 13.75  $\pm$  3.14 dakika sonra % 11.89  $\pm$  4.98 oranında azaltmıştır ( şekil 19. ).



TARTIŞMA

Güçlü bir antiaritmik ilaç olan difenilhidantoin'in kardiyovasküler sistem üzerine etkileri birçok çalışmaların konusu olmuştur. Biz de difenilhidantoin'in bazı hemodinamik etkilerini araştırmak amacıyla Ringer-Lock solüsyonu ile perfüze edilen izole sıçan kalbinde difenilhidantoin'in kontraksiyon gücü ve frekans üzerindeki etkilerini araştırdık.

Difenilhidantoin'in hemodinamik etkilerine ait çok az literatür bilgisi mevcuttur. Conn ve arkadaşları ( 17 ) insanlarda yaptıkları denemelerde difenilhidantoin'in intravenöz verilmesiyle sistemik ve pulmoner arteriyel basınç ve kalp debisinde belirgin değişimler olmadığını bildirmekteyler. Diğer bir çalışmada ise ( 28 ) ilacın arteriyel kan basıncını kinidin ve prokainamid'e oranla daha az düşürdüğü belirtilmektedir. Lieberson ve arkadaşları ( 50 ) kalp yetmezliği bulunan hastalarda yaptıkları tedavi denemelerinde difenilhidantoin'in sistemik arteriyel basıncı çok az düşürdüğünü görmüşlerdir. İnsanlarda elde edilen bu bulguların aksine hayvanlarda yapılan denemelerde ( 19,55 ) ilacın periferik bir vazodilatasyonla kan basıncını belirgin olarak azalttığı bildirilmektedir.

Konvülsif bozuklukların önlenmesinde ve trigeminal nevralji durumlarının tedavisinde difenilhidantoin membran uyarım eşiğini yükselterek etki göstermektedir. İlaç aynı zamanda hipokalsemi, hiponatremi ve sürekli uyarım sonucu oluşan hipereksitabilite durumlarına da önlemektedir. Beyin hücrelerinde, iskelet ve kalp kasında intrasellüler sodyum konsantrasyonunu artırmaktadır. Ancak, kardiyak aritmilerin önlenmesindeki etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır. Düşük konsantrasyonlarda ilacın purkinje dokusunda pacemaker aktivitesinin depresyonuna neden olduğu bildirilmiştir ( 59 ). Bunun yanında ilacın kalpte iyonik değişimlere neden olarak etki gösterdiğini savunan araştırmalar da vardır. Difenilhidantoin'in kalbin kardiyotonik glikozit alımını azalttığı da gösterilmiştir ( 1 ). Ayrıca ilacın, sodyum'un ekstrasellüler ortama atılmasını uyardığı ( 26 ) ve kardiyotonik glikozitlerin neden olduğu intrasellüler potasyum depleksiyonunu önlediğini bildiren araştırmalar ( 65 ) da vardır.

Mixter ve arkadaşları ( 55 ) kardiyopulmoner ve sistemik



dolaşım yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada difenilhidantoin'in periferel ve miyokardiyal depresan etkilerini ayırd etmeyi başarmışlardır.Bu araştırmacılara göre en belirgin kardiyovasküler etki,miyokardın direkt olarak depresyonudur. İkinci önemli durum da,miyokardın refleks yolla depresyonudur.Bu durum miyokard üzerine etkiden çok refleks orijinlidir. Deneylerde köpeklere intravenöz ve intraarteriyel yolla verilen difenilhidantoin-sodyum miyokardiyal kontraktiliteyi ve periferel vazodilatör etki sonucu da femoral arter basıncını azaltmıştır ( 20,54,55 ).

Zeft ve arkadaşları ( 77 ) difenilhidantoin'in koroner ve sistemik hemodinami üzerine etkilerini araştırmışlar-ken,difenilhidantoin'in anestezi edilmemiş intakt köpeklerde kalp atım hızını ve koroner kan akımını artırdığını;koroner vasküler rezistansı azalttığını bildirmişlerdir.

Katzung ve arkadaşları ( 44 ) yaptıkları çalışmada difenilhidantoin'in izole atriyum kası üzerine etki spektrumunun aynı dozlarda kinidin'inkinden farklı olmadığını;yani difenilhidantoin'in pacemaker aktivitesini,maksimum atım sayısını iletim ve kontraktiliteyi deprese ettiğini bulmuşlardır.

Çalışmamızda kullandığımız doz,klinik ve deneysel aritmilerin difenilhidantoin ile başarılı olarak tedavisinde görülen kan ve doku konsantrasyonlarına mümkün olduğu kadar yakın olacak şekilde ayarlanmıştır.Klinik tedavide önerilen doz, 5-20 mg/kg dir ( 1 ).Bigger ve arkadaşları ( 12 ) 5 mg/kg kumulatif doza erişinceye kadar 5 dakika aralarla verilen 50-100 mg lik bölünmüş dozların 10-17 mic.g/ml plazma konsantrasyonu oluşturduklarını bulmuşlardır.Ayrıca ortaya çıkabilecek bir aritminin difenilhidantoin ile ortadan kaldırılması için 4-24 mic.g/ml lik plazma düzeyinin gerektiğini de bildirmişlerdir.

Goldstein ve arkadaşları ( 27 ) izole perfüze köpek kalbinde yapmış oldukları çalışmada difenilhidantoin'in kalbin kontraksiyon gücünü % 29 oranında azalttığını;digoksinin kontraksiyon gücünü 15.9 dakikada % 59 oranında artırdığını izlemişlerdir.Bunun yanısıra difenilhidantoin-digoksin kombinasyonu ile perfüzyonda kontraksiyon gücü 28.9 dakikada % 92 oranında artmıştır.Yani yalnız başına digoksin'in neden olduğu pozitif inotropik etkiden daha güçlü bir inotropik etki görülmüş ve etkinin ortaya çıkmasında 13 dakika gecikme olmuştur.



Burada digoksin difenilhidantoin'in depresan özelliğine rağmen daha büyük bir inotropik etki göstermiştir. Diğer bir çalışmada ise, difenilhidantoin'in izole kobay atriyumunda 5-10 dakika içinde inotropik etkiyi % 50 oranında azalttığı bildirilmiştir ( 26 ). Deneylerimizde difenilhidantoin kalbin kontraksiyon gücünü % 47 oranında azaltmış, digoksin ise kontraksiyon gücünü 20. dakikada % 113 oranında artırmıştır. Difenilhidantoin-digoksin perfüzyonu ile kontraksiyon gücü 33. dakikada % 224 oranında artmıştır. Digoksin'in difenilhidantoin varlığında daha büyük bir inotropik etki oluşturması deneylerimizde de izlenmiştir.

Digital aritmilerini spesifik olarak antagonize eden bir ilaç, ya glikozitlerin  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  az inhibisyonu üzerine etkiyerek veya digitaliklerin neden olduğu potasyum kaybını ortadan kaldırarak etki gösterir. Scherlag ve arkadaşları ( 65 ) difenilhidantoin'in digitaliklerin spesifik antagonist olduğunu savunmuşlardır. Toksik dozda asetilstrofantin verilen köpeklerde antiaritmik dozda difenilhidantoin verildiğinde, miyokardın potasyum konsantrasyonunda azalmayla birlikte venoarteriyel değişiklikler olduğunu bildirmişlerdir. Difenilhidantoin, digoksin ile kombine edildiğinde  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  az'ı daha çok inhibe olur ve toksik aritminin başlangıcından önce miyokardın potasyum konsantrasyonundaki azalma daha hızlıdır ( 27 ).

Hollander ve arkadaşları ( 41 ) nın kobay ventrikül stripleri ile yaptıkları diğer bir çalışmada, difenilhidantoin ve ouabain'in aynı anda banyoya ilave edilmeleriyle aritmi ve inotropik etkinin ortaya çıkmasında istatistikî olarak belirgin bir gecikme izlemişlerdir. Toksik olmayan dozlardaki ouabain inotropiyi % 100 oranında artırırken, aynı doz ouabain difenilhidantoin ile birlikte banyoya ilave edildiğinde inotropik etki % 200 oranında artmıştır ki, bu sonuçlar da bulgularımızla paralel yöndedir. Bu araştırmacılar ayrıca difenilhidantoin'den 20 dakika sonra verilen ouabain'in de pozitif inotropik etkiyi % 250 oranında artırdığını izlemişlerdir. Kısaca difenilhidantoin, ouabain ile birlikte veya ondan önce verildiğinde aritmileri azaltabilmekte veya önleyebilmektedir.

Difenilhidantoin ventriküler otomatiziteyi deprese ederek ve A-V iletimi artırarak kalp kasını digital toksisitelere karşı korur ( 34 ). Toksik digital dozları doku  $\text{Na}^+$  ve plazma  $\text{K}^+$ 'nu artırırken, dokuda  $\text{K}^+$ 'un azaldığı ( 41 ) ve



difenilhidantoin verilmesinin de hem kalp, hem de iskelet kasında normal elektrolit dengesini koruduğu birçok deneylerde ortaya konmuştur. Araştırmacılar difenilhidantoin'in hangi mekanizma ile digital toksisitesini azalttığını anlamak amacıyla bu ajanların elektrolit dağılımında yaptıkları değişiklikleri geniş çapta araştırmışlardır. Ancak henüz yanıtlanmamış önemli bir soru, elektrolit dengesindeki değişikliğin digital entoksikasyonunun sebebi veya etkisi sonucu olup olmadığıdır.

Kalp atımını hızlandıran toksik digital dozları plazma  $K^+$ 'unu artırmış ve doku  $K^+$ 'unu azaltmıştır;  $K^+$ 'un dağılımındaki bu değişiklikler difenilhidantoin'in sinus aktivitesini düzeltmesinden sonra eski haline gelmiş ve ortadan kalkmıştır ( 34 ). Hollander ve arkadaşları ( 41 ) doku  $K^+$ 'undaki azalmanın, digital entoksikasyonuna yol açan neden olmayıp ona bağlı olarak geliştiğini savunmuşlardır. Bazı araştırmacılara göre difenilhidantoin, membranın elektriksel aktivitesi için gerekli iyon akımını değiştirerek, glikozitlerin transmembran potansiyel aktivitesinde oluşturduğu değişiklikleri modifiye eder. Onlara göre difenilhidantoin-glikozit etkileşmesinde bazı olasılıklar vardır : a)  $Na^+-K^+-ATP$  az'ı inhibe eden  $Na^+-K^+$  dengesindeki değişiklikler, b) ouabain'in inhibe ettiği  $Na^+-K^+-ATP$  az'ın reaktivasyonu, c)  $Ca^{++}$  ile ilgili bir pozitif inotropik etkinin kolaylaşması ve d) iyon akımı. Rosati ve arkadaşları ( 59 ) na göre difenilhidantoin'in izole purkinje dokusunda pacemaker aktivitesini deprese ederek digital entoksikasyonlarında etkin bir tedavi sağladığı bildirilmiştir. Difenilhidantoin-digital etkileşmesinin membran aktivitesi ile ilgili olması muhtemeldir ( 41 ). Difenilhidantoin digitaliklerle birlikte verildiğinde, digitaliklerin pozitif inotropik etkilerini potansiyalize eder. Bu, aksiyon potansiyeli platosunun depolarizasyon durumunu devam ettirmekle sağlanır.

Digitaliklerin klinik yararlılıkları, ventriküler kontraksiyon gücünü artırmalarına ve kalp atım sayısını azaltmalarına bağlıdır. Hamlin ve arkadaşları ( 30 ) köpeklere intravenöz verilen digoksin'in 30. dakikada kalp kontraksiyonlarını kontrol değerlerin % 80'ni ve 60. dakikada da % 53 'ü oranında artırdığını izlemişlerdir. Deneylerimizde de digoksin terapötik dozda kalp kontraksiyon gücünü 20. dakikada % 113.27 oranında artırmış ve kalp frekansını ise 15. dakikada % 19.65



oranında azaltmıştır.

Digital entoksikasyonlarının tedavisinde difenilhidantoin ilk olarak 1950'de Harris ve Kokernot ( 32 ) tarafından önerilmiş olup günümüzde geniş çapta kullanılmaktadır. Digital entoksikasyonlarının tedavisinde çok yüksek dozda difenilhidantoin gerektiği söylenirse de, Rumack ve arkadaşları ( 62 ) akut digoksin toksisitesinde, bir hastadaki toksik semptomları düşük dozdaki difenilhidantoin ile kontrol altına almışlardır.

Kardiyak glikozitler pretoksik dozlarda miyokarda ektojik odakların doğmasına neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak normal dozlarda oluşan negatif kronotropik etki pozitif kronotropik etkiye dönüşmektedir. Denemelerimizde letal olmayan toksik dozlardaki digoksin kalp frekansında % 13.6 oranında bir artışa neden olmuştur.

Denemelerimizde kardiyak glikozitlerle oluşturulan entoksikasyonda, pretoksik aşamada verilen difenilhidantoin kalp frekansını azaltmaktadır. Harris ve arkadaşları ( 32 ) koroner arteri bağlanmış deneme hayvanlarındaki aritmilerde ilacın etkinliğini göstermişlerdir. Bunun yanısıra diğer araştırmacılar ( 1, 21, 36, 63 ) da kardiyotonik glikozit entoksikasyonlarının önlenmesinde başarıyla kullanıldığını belirtmektedirler. Rumack ve arkadaşları ( 62 ) insanlarda digoksin ile entoksikasyonlarda difenilhidantoin'in seçilmesi gereken ilk ilaç olduğunu bildirmektedirler. Yazarlar çok küçük dozlarla ( 25 mg ) bile, digoksin'in kan seviyesi çok yüksek düzeydeyken iyi sonuçlar aldıklarını belirtmektedirler. Mason ve arkadaşları ( 52 ) tekrarlanan difenilhidantoin dozlarının A-V iletim depresyonuna neden olacağını bildirmişlerdir. Bunun yanında Mierzwiak ve arkadaşları ( 54 ) köpeklerde yaptıkları denemelerde 5 m/kg dozunda verilen difenilhidantoin'in etkisinin geçici olduğunu ve ikinci bir doza gereksinim duyulduğunu belirtmektedirler. Ancak denemelerimizde ikinci bir doza gereksinim görmedik.

Bir ksantin türevi olan teofilin kardiyak stimülan özelliklere sahiptir. Çalışmamızda difenilhidantoin'in kalp üzerindeki depresif etkisinin teofilin ile önleneme olasılığını araştırdık. Difenilhidantoin-teofilin etkileşmesinde, difenilhidantoin'in oluşturduğu kalp frekansındaki azalımı teofilin'in artırdığı görüldü. Yani teofilin, difenilhidantoin-



in kalp üzerindeki hemodinamik etkilerini önlemektedir.

Soykan ve arkadaşları ( 67 ) araştırmalarında teofilin'in invivo ve invitro stimulan etkilerini araştırmışlar ve pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etkilerini teyid etmişlerdir.

Beta-adrenerjik reseptör stimulanı olan izoproterenol de kardiyak stimulan özelliklere sahiptir.Çalışmamızda difenilhidantoin'in kalp üzerindeki depresif etkilerinin izoproterenol ile de önlenebilme olasılığını araştırdık.Goodman ve arkadaşları ( 28 ) difenilhidantoin'in,izoproterenol'ün kronotropik etkisini değiştirmediğini bildirmişlerdir.Difenilhidantoin-izoproterenol etkileşmesinde,güçlü inotropik ve kronotropik etkilerinden dolayı kardiyojenik şokların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılan izoproterenol,difenilhidantoin'in kalp frekansında oluşturduğu azalımı artırdı.

Teofilin ve izoproterenol'ün,difenilhidantoin'in kardiyak depresif etkilerini önleyebilme özelliklerinin etki mekanizması karanlıktır.Teofilin'in subsellüler düzeyde en önemli etkisi hücre içi siklik AMP'ı inaktive eden fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek hücrede siklik AMP konsantrasyonunu artırmaktır.Siklik AMP konsantrasyonunun artması ile pozitif inotrop ve pozitif kronotrop etkilerinin meydana geldiği öteden beri bilinmektedir.Sempatomimetik bir ilaç olan izoproteranol ise intrasellüler siklik adenosin 3'-5'-monofosfat ( siklik 3'-5'-AMP ) yapımını artıran adeñil siklaz enzimini aktive ederek hücrede siklik AMP konsantrasyonunu artırmaktadır.Teofilin ve izoproteranol'ün bazı farmakolojik özelliklerinin birbirine benzemesi bu temel ilkeye dayanır.

Difenilhidantoin'in hemodinamik etkilerinin anlaşılabilmesi için daha birçok araştırma yapılması gerektiği kanısındayız.



ÖZET

Difenilhidantoin'in miyokardiyak depresan etkilerini ortaya koymak amacıyla Langendorf metoduna göre hazırlanmış, Ringer-Lock solüsyonu ile perfüze edilen izole sıçan kalbinde difenilhidantoin'in kontraksiyon gücü ve frekans üzerindeki etkilerini araştırdık. Difenilhidantoin %47.98 negatif inotropik ve %31.33 negatif kronotropik etki gösterdi.

Difenilhidantoin genellikle digital entoksikasyonlarında güçlü antiaritmik etki gösterir. Difenilhidantoin otomatiziteyi deprese ettiğinden, A-V iletiyi artırdığından ve intraventriküler ileti üzerine çok az veya hiçbir etki göstermediğinden, digital entoksikasyonlarının tedavisinde ideal bir terapötik ajandır. Difenilhidantoin'in bu elektrofizyolojik özellikleri digital aritmilerinin tedavisindeki yararlılığını ve terapötik güvenceliğini sağlar.

Bir ksantin türevidir olan teofilin ve bir kateşolamin olan izoproterenol, kardiyak stimülan özelliklere sahip olup difenilhidantoin'in kalp üzerindeki depresif etkilerini önlemektedir.

SUMMARY

To clarify the myocardiac depressant action of diphenylhydantoin, we examined its effects on contractile force and heart rate in isolated rat myocardium, perfused with Ringer-Lock solution by the Langendorff technique. Diphenylhydantoin showed 47.98 % negative inotropic and 31.33 % negative chronotropic action.

Diphenylhydantoin generally shows powerful antiarrhythmic action in digitalis intoxication. Since diphenylhydantoin depresses automaticity, enhances atrioventricular ( A-V ) conduction and has little or no effect on intraventricular conduction, it is an excellent therapeutic agent in treating digitalis-induced arrhythmias. The electrophysiological properties of diphenylhydantoin provide its efficiency and therapeutic safety in digitalis intoxication.

Theophylline, which is a xanthine derivative and isoproterenol, which is a catecholamine have cardiac stimulant properties and prevent the depressant action of diphenylhydantoin on heart.



LITERATUR

1. ALLONEN, H., IISALO, E., NUORTIO, L. : Effect of reserpine, desipramine and phenytoin on digoxin induced arrhythmias and myocardial uptake of digoxin in guinea pigs. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 37, 8, 1975.
2. ANDERSON, J. T., BENDUSH, C. L., CHOSE, G. D., GENNARO, A. R., GIBSON, M. R., GRANBERG, C. B., HARVEY, S. C., KING, R. E., MARTIN, A. N., SWINYARD, E. A., OSOL, A. : Remington's pharmaceutical sciences. Fifteenth edition 1975.
3. ANDRIEU, J. L., VIAL, C., FONT, B., GOLDSCHMIDT, D., LIEVRE, M. and FAUCON, G. : Myocardial biochemical modifications induced by theophylline with reference to its value as antianginal drug. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 237, 330, 1979.
4. ASPERHEIM, M. K., EISENHAUER, L. A. : The pharmacologic basis of patient care. W. B. Saunders Company Philadelphia, London, 1977.
5. BANKA, V. S., SCHERLAG, B. J. and HELFANT, R. H. : Contractile and electrophysiological responses to progressive digitalis toxicity. *Cardiovascular Research*, 9, 65, 1975.
6. BASSET, A. L., BIGGER, J. T. and HOFFMAN, B. F. : Protective action of diphenylhydantoin on canine purkinje fibers during hypoxia. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 173, 336, 1970.
7. BAYER, R., KAUFMANN, R. and GUDJONS, M. : The effects of diphenylhydantoin on mechanical and electrical properties of isolated cat myocardium. *Arch. Pharmacol.*, 298, 273, 1977.
8. BESCH, H. R. and WATANABE, A. M. : The positive inotropic effect of digitoxin : Independence from sodium accumulation. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 207, 958, 1978.
9. BEVAN, J. A. : Essentials of Pharmacology ( second edition ). Harper and Low, Publishers, Maryland, 1976.

10. BIGGER, J.T.Jr. : Antiarrhythmic drugs in ischemic heart disease. *Hosp. Pract.*, 7 (11), 39, 1972.
11. BIGGER, J.T.Jr., BASSETT, A.L. and HOFFMAN, B.F. : Electrophysiological effects of diphenylhydantoin on canine Purkinje fibers. *Circulation Res.*, 22, 221, 1968 a.
12. BIGGER, J.T.Jr., SCHMIDT, D.H. and KUTE, H. : Relationship between the plasma level of diphenylhydantoin sodium and its cardiac antiarrhythmic effects. *Circulation*, 38, 363, 1968 b.
13. BOWMAN, W.C. and RAND, M.J. : Textbook of Pharmacology ( second edition ). Blackwell Scientific Publications, London, 1980.
14. BRAUNWARD, E. and POOL, P.E. : Mechanism of action of digitalis glycosides. *Mod. Conc. Card. Vasc. Dis.*, 37 (11), 129, 1968.
15. CHAI, C.Y., WANG, H.H., HOFFMAN, B.F. and WANG, S.C. : Mechanism of bradycardia induced by digitalis substances. *Am. J. Physiol.*, 212, 26, 1966.
16. COLTART, J. : Therapeutic myocardial digoxin concentrations. *Am. Heart J.*, 85, 571, 1973.
17. CONN, R.D., KENNEDY, J.W. and BLACKMON, J.R. : The hemodynamic effects of diphenylhydantoin. *Am. Heart J.*, 73, 500, 1967.
18. COVINO, B.G. and SHANNON, C.M. : Effect of several new antiarrhythmic agents on atrial contractility. *Arch. int. Pharmacodyn.* 178 (1), 185, 1969.
19. DOĞAN, N. : Deneysel digital zehirlenmesi ve bunun bazı substanslarla önlenmesi. *D.Ü. Tıp Fak. Dergisi*, 6, 781, 1978.
20. DOSTER, M.P. and SCOTT, J.B. : Effects of diphenylhydantoin on coronary resistance and myocardial contractile force before and after ouabain. *Am. Heart J.*, 87 (6), 761, 1974.



21. DREIFUS, L.S., WATANABE, Y. : Current status of diphenylhydantoin. *Am. Heart J.*, 80 (5), 709, 1970.
22. DRILL, V.A. : *Pharmacology in Medicine*, New-York, Toronto, London, 1954.
23. EVANS, D.E. and GILLIS, R.A. : Effects of diphenylhydantoin and lidocaine on cardiac arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 191 (3), 506, 1974.
24. EVANS, D.E. and GILLIS, R.A. : Effect of ouabain and its interaction with diphenylhydantoin on cardiac arrhythmias induced by hypothalamic stimulation. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 195, 577, 1975.
25. FOWELL, D.M. and WINSLOW, J.A. : Circulatory and diuretic effects of theophylline. *Arch. Int. Med.*, 83, 150, 1949.
26. GODFRAIND, T., LESNE, M. and POUSTI, A. : The action of diphenylhydantoin upon drug binding, ionic effects and inotropic action of ouabain. *Arch. Inter. de Pharmacodyn. et de Thér.*, 191 (1), 66, 1971.
27. GOLDSTEIN, R.E., PENZOTTI, S.C., KUEHL, K.S., PRINDLE, T.H., HALL, C.A., TITUS, E.O. and EPSTEIN, S.E. : Correlation of antiarrhythmic effects of diphenylhydantoin with digoxin-induced changes in myocardial contractility, sodium-potassium adenosine triphosphatase activity, and potassium efflux. *Circulation Res.*, 33, 175, 1973.
28. GOODMAN, L.S. and GILMAN, A. : *The pharmacological basis of therapeutics*. The MacMillan Co. London, 1975.
29. GROLLMAN, A. and GROLLMAN, E.F. : *Pharmacology and Therapeutics*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.
30. HAMLIN, R.L., DUTTA, S. and SMITH, R. : Effects of digitoxin on ventricular function in normal dogs and dogs with heart failure. *Am. J. Vet. Res.*, 32 (9), 1391, 1971.
31. HASTEN, P.D. : *Drug Interactions*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1976.

32. HARRIS, H.S. and KOKERNOT, R.H. : Effects of diphenylhydantoin sodium ( Dilantin sodium ) and phenobarbital sodium upon ectopic ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Am.J.Physiol.*, 163, 505, 1950.
33. HELFANT, R.H., SCHERLAG, B.J. and DAMATO, A.N. : The electrophysiological properties of diphenylhydantoin sodium as compared to procainamide in the normal and digitalis intoxicated heart. *Circulation*, 36, 108, 1967.
34. HELFANT, R.H., SCHERLAG, B.J. and DAMATO, A.N. : Protection from digitalis toxicity with the prophylactic use of diphenylhydantoin sodium. *Circulation*, 36, 119, 1967.
35. HERRMANN, G. : Treatment of heart failure. *Ann.Int.Med.* 13, 122, 1939.
36. HILMI, K.I., REGAN, T.J. : Relative effectiveness of antiarrhythmic drugs in treatment of digitalis-induced ventricular tachycardia. *Am.Heart J.*, 76, 365, 1968.
37. HOFFMAN, B.F. and CRANFIELD, P.F. : The physiological basis of cardiac arrhythmias. *Amer.J.Med.*, 37, 670, 1964.
38. HOFFMAN, B.F., ROSEN, M.R., WIT, A.L. : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. III. The causes and treatment of cardiac arrhythmias. Part A. *Am.Heart J.*, 89, (1), 115, 1975.
39. HOFFMAN, B.F. and SINGER, D.H. : Effects of digitalis on electrical activity of cardiac fibers. *Prog.Cardiovasc.Dis.*, 7, 226, 1964.
40. HOFFMAN, S.A., WALLACE, H.W., BAUE, A.E. and ZINSSER, H.F. : Post-operative ventricular arrhythmias caused by isoproterenol. *J.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 58, 664, 1969.
41. HOLLANDER, P.B. and SAKAI, K.K. : The effect of combinations of diphenylhydantoin and ouabain on the transmembrane potential and developed tension of guinea-pig ventricle. *Arch.Int.Pharmacodyn.* 209, 172, 1974.



42. HOWARTH, S. and Mc MICHAEL, J. : The circulatory action of theophylline ethylenediamine. *Clin. Sci.*, 6, 125, 1947.
43. ITO, M., HOLLANDER, P. B., MARKS, B. H. and DUTTA, S. : The effects of six cardiac glycosides on the transmembrane potential and contractile characteristics of the right ventricle of guinea-pigs. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 172, 188, 1970.
44. KATZUNG, B. G. and JENSEN, R. A. : The depressant action of diphenylhydantoin on electrical and mechanical properties of isolated rabbit and dog atria. Dependence on sodium and potassium. *Am. Heart J.*, 80, 80, 1970.
45. KAYAALP, S. O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt I, Garanti Basımevi Ankara, 1978.
46. KAYAALP, S. O. : Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt II, Garanti Basımevi Ankara, 1979.
47. KAYMAKÇALAN, Ş., KAYAALP, S. O. ve KIRAN, B. K. : Tıbbi Farmakoloji Prensipler ve Kavramlar ( III. Baskı ) A. Ü. Tıp Fak. Yayınlarından sayı: 336, 1967.
48. KELLIHER, G. J. and ROBERTS, J. : A study of the antiarrhythmic action of certain beta-blocking agents. *Am. Heart J.*, 87, 458, 1974.
49. KUTT, H. and FOUTS, R. : Diphenylhydantoin metabolism by rat liver microsomes and some of the effects of drug or chemical pretreatment on diphenylhydantoin metabolism by rat liver microsomal preparations. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 176, 11, 1971.
50. LIEBERSON, A. D., SCHUMACHER, R. R., CHILDRESS, R. H., BOYD, D. L. and WILLIAMS, J. F. : Effect of diphenylhydantoin on left ventricular function in patients with heart disease. *Circulation*, 36, 692, 1967.
51. LOH, C. K., KATZ, A. M. and PEIRCE II, E. C. : Interactions of diphenylhydantoin and cardiac glycosides on atrial potassium. *Am. J. Physiol.*, 230 (4), 965, 1976.



52. MASON, D.T., ZELIS, R., LEE, G., HUGHES, J.L., SPANN, J.F. and AMSTERDAM, E.A. : Current concepts and treatment of digitalis toxicity. *Am. J. Cardiol.*, 27, 546, 1971.
53. MERCER, E.N. and OSBORNE, J.A. : The current status of diphenylhydantoin in heart disease. *Ann. Intern. Med.*, 67, 1084, 1967.
54. MIERZWIAK, D.S., MITCHELL, J.H. and SHAPIRO, W. : The effect of diphenylhydantoin ( Dilantin ) and quinidine on left ventricular function in dogs. *Am. Heart J.*, 74, 780, 1967.
55. MIXTER, C.G., MORAN, J.M. and AUSTEN, W.G. : Cardiac and peripheral vascular effects of diphenylhydantoin sodium. *Amer. J. Cardiol.*, 17, 332, 1966.
56. OEI, H.H., HALE, T.H., GANDHI, S.S., PILLA, T.J. and WEGRIA, R. : Effect of aminophylline on coronary circulation and cardiac metabolism. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 229, 95, 1977.
57. PURI, P.S. : The effect of diphenylhydantoin sodium ( Dilantin ) on myocardial contractility and hemodynamics. *Am. Heart J.*, 82, 62, 1971.
58. RITCHIE, J.M. : Central nervous system stimulants. The xanthines. In Goodman, L.S. and Gilman, A. (Eds.). *The pharmacological basis of therapeutics*, pp 367-378 The MacMillan Company New York (Fifth edition), 1975.
59. ROSATI, R.A., ALEXANDER, J.A., SCHAAL, S.F. and WALLACE, A.G. : Influence of diphenylhydantoin on electrophysiological properties of the canine heart. *Circulation Res.*, 21, 757, 1967.
60. ROSEN, M.R., WIT, A.L. and HOFFMAN, B.F. : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. IV. Cardiac antiarrhythmic and toxic effects of digitalis. *Am. Heart J.*, 89, 391, 1975.
61. ROTH-SCHECHTER, B.F., OKITA, G.T., ANDERSON, D. and RICHARSON, F. : Relationship among contraction, drug binding and positive inotropic action of digoxin. *J. Phar. exp. Ther.*, 171, 249, 1970.



62. RUMACK, B.H., WOLFE, R.R. and GILFRICH, H. : Phenytoin ( diphenylhydantoin ) treatment of massive digoxin overdose. *Br. Heart J.*, 36, 405, 1974.
63. RUTHEN, G.C. : Antiahythmic drugs : Part IV. Diphenylhydantoin in cardiac arrhythmias. *Am. Heart J.*, 70, 275, 1965.
64. SASYNIUK, B.I. and DRESEL, P.E. : The effect of diphenylhydantoin on conduction in isolated, blood-perfused dog hearts. *J. Pharma.exp.Ther.*, 161, 191, 1968.
65. SCHERLAG, B.J., HELFANT, R.H., RICCIUTTI, M.A. and DAMATO, A.N. : Dissociation of the effects of digitalis on myocardial potassium flux and contractility. *Am. J. Physiol.*, 215, 1288, 1968.
66. SOMANI, P., LADDU, A.R., HARDMAN, H.F. : Nutritional circulation in the heart. III. Effect of isoproterenol and beta-adrenergic blockade on myocardial haemodynamics in the isolated supported preparation. *J. Pharmacol.exp.Ther.*, 175, 577, 1970.
67. SOYKAN, N., TUĞLULAR, I. ve BERKAN, D. : Adrenerjik beta reseptör antagonistleri ilaçların teofilin ile kardiyak frekans üzerindeki etkileşimleri. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 6 (34), 1531, 1979.
68. STANDEN, N.B. : The postnatal development of adrenoceptor responses to agonists and electrical stimulants in rat isolated atria. *Br. J. Pharmac.*, 64, 83, 1978.
69. STICKNEY, J.L. and BALL, T. : Effect of serotonergic antagonists on digitalis arrhythmias in the isolated heart. *J. Pharmacol.exp.Ther.*, 209, 411, 1979.
70. STRAUSS, H.C., BIGGER, J.T., BASSETT, A.L. and HOFFMAN, B.F. : Actions of diphenylhydantoin on the electrical properties of isolated rabbit and canine atria. *Circulation Res.*, 23, 463, 1968.
71. SZEFLER, S.J. and ACARA, M. : Isoproterenol excretion and metabolism in the isolated perfused rat kidney. *J. Pharma.exp.Ther.*,

72. VAJDA, F.J.E., PRINEAS, R.J., LOVELL, R.R.H. and SLOMAN, J.G. :  
The possible effect of long-term high plasma levels of phenytoin on mortality after acute myocardial infarction. *Europ. J. clin. Pharmacol.*, 5, 138, 1973.
73. VARGAS, G., AKHTAR, M. and DAMATO, A.N. : Electrophysiological effects of isoproterenol on cardiac conduction system in man. *Am. Heart J.*, 90, 25, 1975.
74. WILSON, A., SCHIELD, H.O. and MODELL, W. : *Applied Pharmacology* Churchill Livingstone, New York, 1975.
75. WINSOR, T. and WRIGHT, R.W. : Isoproterenol toxicity. *Am. Heart J.*, 89, 814, 1975.
76. WIT, A.L., ROSEN, M.R. and HOFFMAN, B.F. : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VII. Cardiac effects of diphenylhydantoin. *Am. Heart J.*, 90, 265, 1975.
77. ZEFT, H.J., REMBERT, J.C., CURRY, C.L. and GREENFIELD, J.C. : Effects of diphenylhydantoin on coronary and haemodynamics in awake dogs. *Cardiovasc. Res.*, 7, 331, 1973.



BIYOGRAFİ

1954 yılında Diyarbakır'da doğdum. Diyarbakır Maarif Koleji'ni birincilikle bitirdikten sonra 1973 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girip 1977 yılında bitirdim. Aynı yıl D.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Farmakoloji Kürsüsüne asistan olarak girdim. Buradan kendi isteğimle ayrılarak D.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsü'nde asistanlık görevime devam ettim. Halen aynı yerde çalışmalarımı sürdürüyorum. Evli ve bir çocuk annesiyim.