

İÇİNDEKİLER

Sayfa

I. L İ T E R A T Ü R B İ L G İ S İ

Kimyasal yapı ve elde edilmeleri	1
Digitaliklerin farmakokinetiği	3
Kardiyovasküler sisteme etkileri	4

TOKSİK ETKİLERİ

10

1. Ekstrakardiyak toksik etkiler	10
2. Kardiyak toksik etkiler	11

DİGİTAL ENTOKSİKASYONLARINDA TEDAVİ

14

1. Beta-adrenerjik reseptör blokörleri	14
2. Difenilhidantoin	18
3. Potasyum	20
4. Diğer ilâçlar	20

II. Ö Z E L Ç A L I Ş M A L A R

MATERİYEL VE METOD

23

1. Arteriyel kan basıncı ve EKG	23
2. Kan akım hacmi	25

SONUÇLAR

28

1. Kalp frekansı	28
2. Arteriyel kan basıncı	31
3. P-Q aralığı	33
4. Q-T aralığı	33
5. QRS kompleksi	34
6. Arteriyel kan akım hacmi	37

TARTIŞMA

41

ÖZET

47

RESUME

48

BİBLİYOGRAFYA

49

BİYOGRAFİ

63

G İ R İ Ő

Konjestif kalp yetmezliği tedavilerinde kullanılan kardiyotonik glikozitler önemli bir ilâç grubunu oluşturmaktadır. Yetersiz kalpte kasılma yeteneğini artırırlar. Tedavisel yönden birçok olumlu özellikleri yanında, dikkatsiz ve bilgisiz bir şekilde uygulandıklarında toksik etkileri de çok görölmektedir. Kalp üzerine olan ve negatif kronotropik etki olarak nitelenen atım sayısının azaltma yetenekleri, toksik düzeye ulaşıldığında pozitif kronotropik etkiye dönüşmektedir. Bu durum kardiyotonik glikozitlerin ilgi çekici bir niteliğidir. Kalpte görölen direkt toksik etkilerinin dışında diğer sistemlerde de istenmeyen etkilere neden olmaktadır. Klinikte digital zehirlenmelerinden ileri gelen kazalara sık rastlanır. Son yıllarda yan etkilerden arınmış yarı sentetik türevleri de tedaviye sokulmuştur (34,71).

1785 yılında William Withering (155)'in kardiyotonik glikozitlerin kalp üzerine etkili olduğunu ortaya koymasından sonra terapötik ve toksik etkileri konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Kardiyak toksik etkilerinin önlenmesi amacıyla değişik etki mekanizmalarına sahip birçok ilâç denenmiştir. Günümüzde de bu ilâçların etki güçleri karşılaştırılmaktadır. Digital zehirlenmesine karşı denenilen ilâçlar arasında etilendiamintetraasetik asit (EDTA)'in sodyum tuzları, prokainamid, lidokain, bretiliyum, beta-adrenerjik blokörler, magnezyum, potasyum ve difenilhidantoin sayılabilir. Bunlardan beta-adrenolitik bir ajan olan propranolol uygulamada ençok baş vurulan bir ilâçtır.

Kardiyotonik glikozitlerin toksik etkilerinin elektrokardiyografi ve arteriyel kan basıncında görölen değişimlere göre analiz edilmesine ilişkin birçok literatür bilgi vardır. Ancak elimizde kan akım hacmindeki değişimleri içeren çok az bilgi bulunmaktadır. Çalışmamızda konuya bu yönüyle de biraz yaklaşım sağlamayı amaçladık.

Bu araştırmanın gerçekleştirilmesinde, pratik ve teorik açıdan her türlü bilimsel desteği gördüğüm, tez yöneticim ve kürsü başkanımız sayın Doç.Dr.İsmet DÖKMECİ' ye şükran ve saygılarımı sunarım.

I. LİTERATÜR BİLGİSİ

KİMYASAL YAPİ VE ELDE EDİLMELERİ

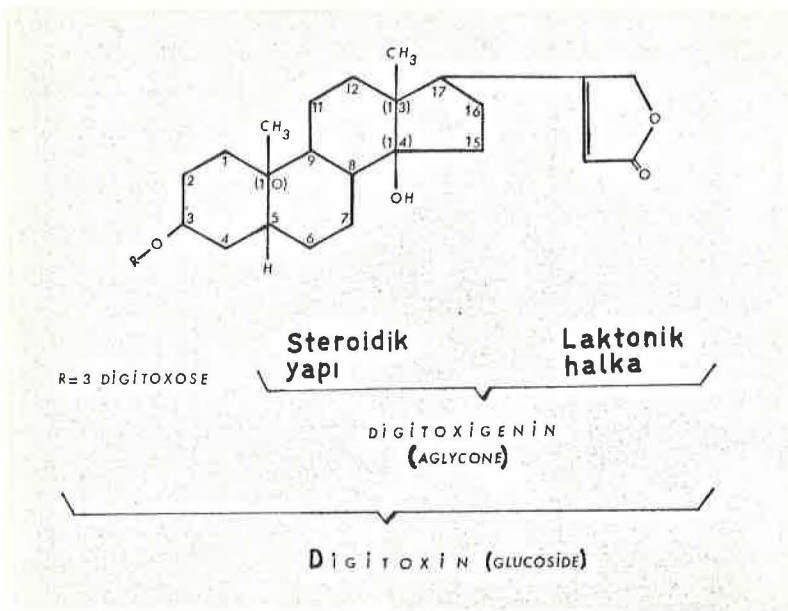
Konjestif kalp yetmezliklerinin tedavisinde kullanılan kardiyotonik glikozitler bitkisel kökenlidirler. Başlıca üç bitki türü önemlidir :

1. Digitalis,
2. Strophanthus,
3. Scilla.

Kardiyoaktif glikozitler iki bölümden oluşmuş heterosit bir yapıya sahiptirler :

1. Genin (aglikon) : Bu steroidik bir yapıdır ve 17 numaralı karbon atomunda laktonik bir halka taşımaktadır.

2. Glusidik yapı : Steroid yapıda 3 pozisyonuna bir veya birden fazla şeker moleküllerinin (glikoz, pentoz, v.s.) girilmesiyle şekillenmiştir. Aşağıda örnek olarak digitoksinin yapısı gösterilmiştir.

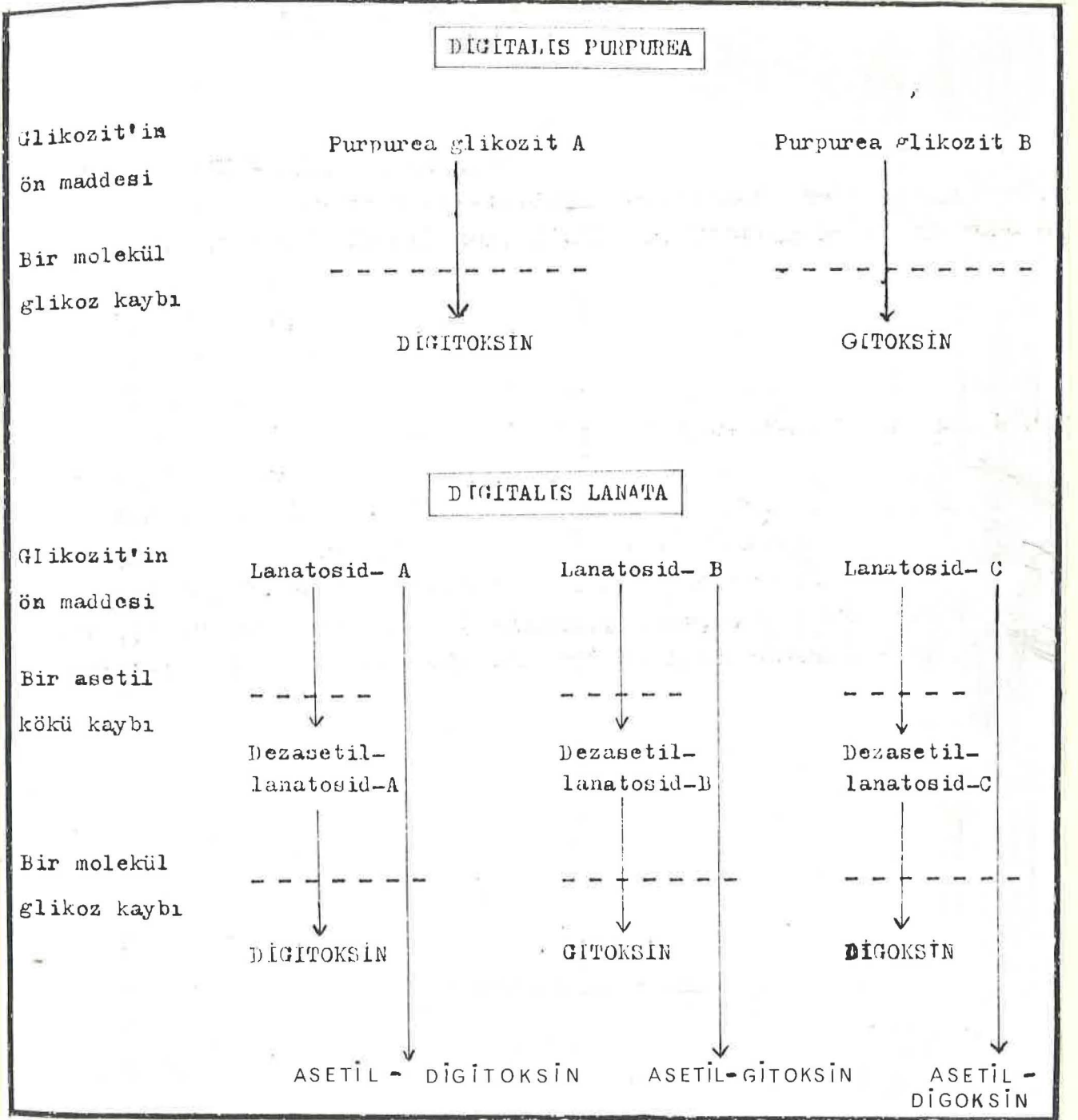


ŞEKİL 1. : Digitoksin

Kardiyotonik glikozitlerde etkinliği sağlayan bölüm genin'dir. Şeker halkası inaktiftir. Daha çok genin'in potansiyel aktivitesinin ortaya çıkmasını sağlar.

Denemelerimizde kullandığımız digitoksin ve lanatosid C'nin elde ediliş yolları tablo I.de görülmektedir.

TABLO I. : Digitalis purpurea ve digitalis lanata glikozitleri.



Tablo da görüldüğü gibi lanata glikozitleri purpurea glikozitlerinden bir asetil grubuyla ayırt edilirler. Lanatosid-A, B ve C purpurea glikozitlerinden asetil ve glikoz gruplarının merdiven şeklinde parçalanmasıyla farklı bir yapı gösterirler (69,121).

Purpurea glikozitlerinde Lanatosid C'ye analog bir madde yoktur. Bu glikozit sadece digitalis lanata'dan elde edilmektedir. Lanatosid C den asetil ve glikoz yapılarının kopmasıyla digoksin elde edilir (24).

Gitoksin'de, steroidik halkanın 16 numaralı karbon atomuna ve 3 pozisyonundaki osidik zincirin terminal hidroksiline monoformil izomerlerin girmesiyle gitoksin'in formilasyonu sağlanmaktadır. Bu yolla yarı sentetik bir kardiyotonik olan pentaformilgitoksin elde edilmektedir (33,71). Buna benzer formilasyonlarla başka glikozitleri de elde etmek mümkün olmaktadır.

DİGİTALİKLERİN FARMAKOKİNETİĞİ

Absorbsiyon : Denemelerimizde kullandığımız digoksin ve lanatosid-C'nin insanlarda sindirim yolundan tam olarak emildiği bilinmektedir (65), ancak, emilimin kedilerde zayıf olduğu bildirilmiştir (151).

Transport ve tesbit : İntravenöz enjeksiyonlardan insanlarda yarı ve ratlarda da bir saat sonra kanda lanatosid-C' ye rastlamak olanaksızdır (15). Bu bulgu lanatosid-C'nin insan ve ratlarda plazma proteinlerine çok az affinitesi olduğunu göstermektedir.

Birçok araştırmacı (41,59) kardiyotonik glikozitlerin serum albuminlerine bağlandığını göstermiştir. Kanın diğer elementlerinin ise bağlanmada rol oynamadığı bilinmektedir. Plazma proteinlerine tesbit olma yeteneği glikozit türüne göre değişir. Örneğin, strofantus grubu hiç tesbit olmadığı halde, purpurea glikozit A kuvvetli bir şekilde tesbit edilebilmektedir.

Son yıllara dek kardiyotonik glikozitlerin özellikle miyokard dokusunda biriktiği görüşü yaygındı. Ancak birçok araştırmacı (38,42) ilâcın miyokard yanında diğer dokularda ve özellikle karaciğerde biriktiğini göstermişlerdir.

Biyotransformasyon : Digitaliklerin karaciğerde dört aşamada metabolize edildikleri bilinmektedir :

1. Osidik zincirin degradasyonu : Glikozit yapıda bulunan osidik zincirin atılmasıyla oluşur. Bu dvrede glikozit aktivitesini kaybetmez. Fakat daha sonra genin halkasındaki eksilmeler etkinliği ortadan kaldırmaktadır (114).

2. Steran çekirdeğinin hidroksilasyonu : Steroid yapının 12 pozisyonunda oluşur (8). Hidroksilasyon sonucu daha polar ve hidrosolübl metabolitler ortaya çıkar. Örneğin, digitoksin organizmada sırasıyla digoksin ve gitoksin'e transforme edilmektedir.

3. Genin'in epimerizasyonu : Osidik zincirin hidrolizinden sonra digitalikler yapılarını koruyamazlar. Genin'deki hidroksin grup alfa

pözişyonuna döner. Bu olaya epimerizasyon adı verilir (77,115).

4. Laktonik halkanın redüksiyonu : Son yıllarda kardiyotonik glikozitlerin metabolize edilmesinde laktonik halka redüksiyonunun da rol oynadığı anlaşılmıştır (115).

Eliminasyon : Kardiyooaktif glikozilerin organizmadan atılmasında önemli üç yol vardır :

1. Renal eliminasyon : Rat, köpek ve tavşanlarda bu yolla atılım insanlara oranla daha düşük bulunmuştur (136). Digitalikler içinde böbrekten % 60-80 oranlarıyla en fazla elimine edilenler digoksin, asetildigoksin ve lanatosid -C' dir (45).

2. Hepatik eliminasyon : İlk kez Geyling (50) radyoizotop metoduyla digitoksin'in karaciğerden de elimine edildiğini göstermiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda digitoksin'in eliminasyonunda karaciğerin çok önemli olmadığı gösterilmiştir (28). Safrayla intestinal kanala atılan ilâcın entero-hepatik siklusa girdiği de bilinmektedir.

Bazı araştırmacılar (28,83) lanatosid-C'nin % 60-80 ve digoksin'in de % 35-45 oranında safrayla atıldıklarını göstermişlerdir. Suda eriyen digitaliklerin yağda eriyenlere göre safra yoluyla daha çok elimine oldukları kabul edilir.

3. İntestinal eliminasyon : Bu konuda görüş ayrılıkları vardır : Bazı araştırmacılar (44) feçesle atılan bölümün safradan ileri geldiğini savunurken, diğer bazıları da direkt intestinal eliminasyonu kabul etmektedirler (50). Kardiyotonik glikozitlerin barsaklardan atılan miktarları birbirine çok yakın bulunmuştur : Örneğin, digoksin için bu değer % 15-19 (17), digitoksin için de % 17 dir (104).

KARDİYOVASKÜLER SİSTEME ETKİLERİ

Kardiyotonik glikozitlerin en belirgin etkileri kardiyovasküler sistemde görülür. Miyokardın kasılma gücünü artırırlar. Kardiyak debide artma, kalp atım sayısında azalma, venöz basınçta düşme ve periferik kan hacminde azalmaya neden olurlar. Diüretik etki göstererek ödemlerin dağılmasını sağlarlar. Bütün bu olumlu etkiler pozitif inotropik aktivite olarak isimlendirilen kalbin kasılma gücündeki artma sonucu oluşur.

Kalp kontraktilesi : Digitaliklerin sistolik kasılma yeteneğine etkileri direkt olarak kalp striplerinde ve akciğer-kalp preparasyonlarında gösterilebilir. Digitaliklerin pozitif inotropik etkilerinin kateşolamin liberasyonu veya kateşolaminlerin etkilerinin potensiyalizasyonu

ile bir ilişkisi yoktur. Etki, sürekli olarak reserpin verilerek kateşolamin deplesyonu yapılmış köpeklerde ve bir beta adrenolitik ilaç kullanılarak reseptörlerin bloke edilmesi durumlarında da ortaya çıkmaktadır (43).

Normal durumda, kalpte sistolik kasılma gücü adrenerjik etkiyle 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 volütünde artma vardır. Buna paralel olarak diastol sonu basınç ta yükselir. Yetersizlik bulunan kalpte ise, diastol sonu hacim ve basınçtaki azalmayla total iş kapasitesi düşer. Sistolik atılım debisinde bir azalmaya sebep olur. 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 edilir. Kardiyotonik glikozitlerin etkisiyle sistolik kasılma gücündeki artış bu oluşumları ters çevirir. Boşalmı artırılarak rezidüel kan azaltılır. Kalp dilatasyonu önlenir. Venöz basınç düşer. Yetersiz kalp nedeniyle oluşan periferik ödemler ortadan kaldırılır.

Kardiyak atılım debisi : Kardiyotonik glikozitler yetersiz kalpte debiyi artırır. Normal ve dilate olmuş kalpte ise debi azaltılmaktadır (55). Kardiyotonik glikozitlerin kalp debisi üzerine etkilerinin ilgili ilk çalışma Harrison ve arkadaşları (63) tarafından yapılmıştır. Normal köpeklerde yapılan bu çalışmada kardiyak atılımda azalmaya görülmüştür. Akciğer-kalp preparasyonlarıyla yapılan deneylerde yetersiz kalpte debinin digitaliklerin etkisiyle arttığı gösterilmiştir. Ancak bu artış sadece ventriküller kontraksiyon gücü değil, kalp frekansı, nervöz ve hormonal faktörlerin de etkisi olduğu bildirilmiştir (55,63).

Özet olarak digitalikler latent veya ileri derecede kalp yetmezliği bulunmayan kişilerde kardiyak debiyi belirgin bir şekilde etkilemezler. Yetmezlik bulunan kalpte ise kontraksiyon gücüne direkt bir etki sonucu kardiyak debi artırılır. Digitaliklerin periferik venler üzerine bir etkisi yoktur.

Kalp frekansı : Digitalikler vagal ve ekstravagal tesirlerle kalp frekansını azaltırlar. Bu etki atropinlenmiş deney hayvanlarında da görülmektedir (37). Vagal etki refleks olarak sinus karotisteki baroreseptörlerin uyarılmasıyla meydana gelir. Ayrıca asetilkolin'in pacemaker aktivitesine ve nodal gangliyoner reseptörlere direkt etkisiyle de oluştuğu bilinmektedir (25,47).

Digitalikler yüksek dozlarda adrenalın ve sempatik sinir stimülasyonu ile oluşturulan kronotropik etkileri önlerler (88,98). Bu digitaliklerin ekstravagal tesirlerinin bir sonucudur.

Kardiyak eksitabilite : İntakt köpeklerde yapılan denemelerde, atriyum ve ventriküllerin elektriki uyarımlarının digitaliklerin düşük dozlarından az etkilendiği ancak yüksek dozlarında depresyon oluşturduğu saptanmıştır (90,94). İdiyoventriküler impuls yayılımını önleyemeyen digitalik konsantrasyonlarıyla atriyumlar elektriki uyarımlara karşı duyar-sız duruma getirilebilir. Yüksek dozlarla oluşturulan ineksitabilite durumunda ise purkinje lifleri ancak artan uyarımlarla depolarize edilebilir. Buna karşın ventriküler kas lifleri yüksek konsantrasyonlara bile duyarsızlık gösterebilmektedir. Bu nedenle digitaliklerin kardiyak dokuda çeşitli kökenli kas lifleri üzerine etkilerinin değişik olduğu sonucuna varılmıştır (67,142).

İletim hızı : Değişik kalp bölgelerinde ayrı özellik gösterir. Kalpte impuls iletim hızı uyarım eşiğinin bir fonksiyonudur. Aksiyon potansiyelinin amplitüdüne ve yükselme süratine bağlıdır. Küçük dozlarda atriyum ve ventriküllerde iletim hızının biraz artması enteresan bir etki sayılmaz. Eksitabilitenin toksik dozlarla deprese edildiği durumlar da atriyumlardan impuls yayılımının yok olması kalpte iletimi durdurur. Purkinje dokusunda iletim, ventriküler iletimden daha önce bloke edilir (94,140).

İntakt hayvanlarda atriyoventriküler düğünde iletim digitaliklerin vagal ve ekstravagal etkileriyle deprese edilir. Nodal iletim depresyonu EKG'de P-R aralığının uzamasıyla karakterizedir. Digitaliklerin yüksek dozları insan ve hayvanlarda tam A-V bloka neden olur.

Refrakter periyod : Vagal aktivitenin bulunduğu durumlarda kardiyotonik glikozitler atriyumlarda refrakter periyodu kısaltır ve A-V iletim sisteminde fonksiyonel refrakter periyodu uzatırlar. Denerve edilmiş ve atropin verilmiş kalpte atriyal refrakter periyodu artırırlar. Orta doz-larda A-V düğüm üzerine olan etki Vagal sinirin kesilmesiyle belirli bir oranda azaltılır (39).

Atriyumlar ve nodal dokular üzerine direkt etkileriyle digitalikler ventriküler refrakter periyodu kısaltırlar (67,89). Bu etki EKG'de Q-T aralığının kısılmasıyla kendini gösterir.

Kan basıncı : Hayvanlarda kardiyotonik glikozitlerin ve özellikle aglikonların intravenöz verilmesi kan basıncında bir yükselme oluşturur. Bu kısmen periferik damarlara direkt etkiyle ve kismende refleks veya santral etkiyle oluşur. Bu pressör yanıt digitaliklerin kardiyak etkileriyle karşılaştırıldığında geçici bir etki sayılabilir. Refleks etki kardiyak atılım debisindeki ani düşmeyi kompanse ederek kan basıncını yükseltir. Bu durum iyi bir şekilde köpeklerde görülmektedir. Asetilstrofantidin (aglikon)'in normal kişilerde dinlenme durumunda süratli intravenöz enjeksiyonu sistolik ve diyastolik basınçta artışa sebep olur (152). Fakat bazı yazarlar lanatosid C ve ouabain'le normal kişilerde herhangi bir etki görülmediğini bildirmişlerdir (35). Başka bir çalışmada (85) ise ouabain'in intravenöz verilmesinin ortalama arteriyel basınç ve sistemik rezistansı artırdığı, ekstremitelerde kan akımını azalttığı ve venomotor tonu belirginleştirdiği bildirilmiştir.

Enerji metabolizması : Kardiyotonik glikozitlerin miyokardiyal ATP ve kreatin posfat (CP) deposu üzerine etkisiyle ilgili birçok araştırma yapılmıştır. Ancak enerji kaynakları üzerine direkt bir etkilerinin bulunmadığı saptanmıştır (19). Kalp yetmezliği durumlarında da enerji metabolizmasında bir değişim olmamaktadır. Bu bulguların ışığı altında digitaliklerin inotropik etkilerinin enerji metabolizmasının etkilenmesiyle şekillendiğini söylemek olanaksızdır.

İyonik değişimler: 1957 yılında Skou (129) membran ATP ase'ını izole etmeyi başarmış ve bu enzimin digitaliklerden etkilenebileceğini belirtmiştir. Daha sonra Repke (116) bunun kardiyotonik glikozitlerin etkisine duyarlı bir reseptör olduğunu, digitaliklerin pozitif inotropik ve toksik etkilerinin bu enzimin inhibisyonu ile ortaya çıktığını savunmuştur.

İzole kalp preparasyonlarıyla yapılan denemelerde, digitaliklerin pozitif inotropik etkileriyle ATP ase'in inhibisyonu arasında bir paralellik bulunmuştur. Bu enzim kardiyotaktif glikozitlerle inhibe edildiği halde glikozitlerin inaktif formlarından etkilenmez. Ayrıca duyarlılık hayvan cinslerine göre de değişmektedir. Örneğin, rat ve karakurbağalardan izole edilen ATP ase glikozitlere duyarsız olduğu halde kedi, köpek ve kobay kalbinden izole edilenler duyarlıdır. Kalbin iyonik dengesindeki değişimlerden ATP ase etkilenmekte ve digitaliklerin pozitif inotropik etkilerinde buna paralel değişimler görülmektedir (23).

İzole preparatların perfüzyon sıvısında kalsiyum ve potasyum konsantrasyonlarının artırılması veya sodyumun azaltılması ouabain'in pozitif inotropik etkisini olumsuz yönde etkilemektedir. Bu nedenle iyonik

değişimlerin digitaliklerin dokuya tutunmasını da engellediği kabul edilmiştir. Potasyum tuzlarının digitaliklerin toksik etkilerini önleme yetenekleri tam olarak ispatlanmış ve Na^+, K^+ -ATP ase'in kardiyak glikozitler için spesifik bir reseptör olduğu teorisine güç katmıştır.

Enzim inhibisyonuna bağlı olarak digitaliklerin inotropik etkilerinde görülen değişimlerin açıklanmasında tartışmalı yerler de vardır : Örneğin, bazı araştırmacılar (2,12) kalp maksimum inotropik etki düzeyinde iken izole edilen ATP ase'in ancak % 30-50 oranında inhibe edildiğini bildirirlerken, digital türevlerinin pozitif inotropik etkilerinin izole preparatın yıkanmasıyla ortadan kalktığını fakat bu durumda bile enzim inhibisyonunun devam ettiğini gösteren çalışmalar (105) vardır. Bu bulgu kalpte digitaliklere duyarlı ayrı bir reseptör sisteminin de bulunduğu görüşünü güçlendirmektedir. Ancak, kalpte ATP ase aktivitesiyle inotropik etki arasındaki ilişki çok belirgindir, ve Na^+, K^+ ATP ase'in kardiyotonik glikozitler için tek reseptör olduğu hipotezi geçerlidir.

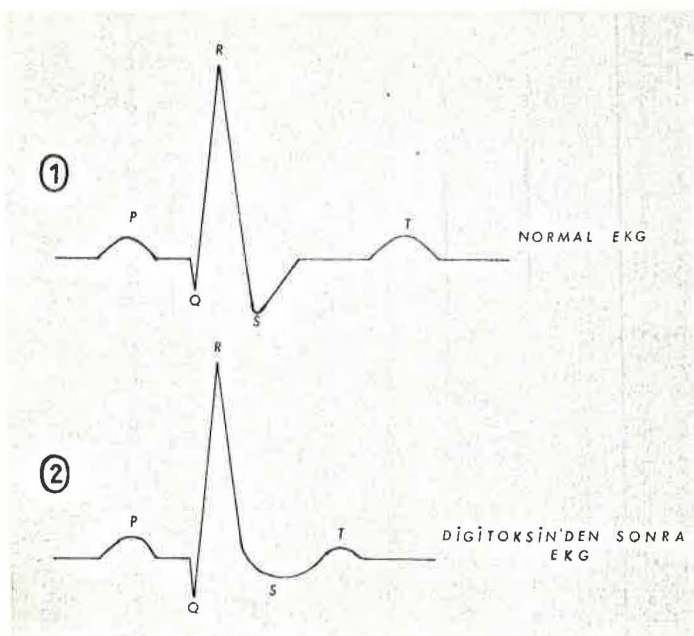
Na^+, K^+ -Transport ATP ase sistemi sodyum ve potasyumun membranlardan geçişi için gerekli enerjiyi sağlar. Schatzmann (122) kardiyotonik glikozitlerin etkisiyle eritrositlerde de sodyum ve potasyum transportunun inhibe edildiğini göstermiştir. Kardiyotonik glikozitlerin toksik dozlarıyla intrasellüler potasyum miktarının azaltıldığı ve sodyum miktarının da artırıldığı saptanmıştır (22,156). Ancak terapötik dozlarda iyonik değişimler tartışmalıdır : intrasellüler potasyum miktarının değişmediğini veya arttığını bildiren araştırmalar vardır (33). Radyoaktif metotla yapılan çalışmalarda (76) ise strofantidin'in subtoksik dozlarının hücre içi potasyum miktarını azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak terapötik dozlarda intrasellüler potasyum miktarını arttırdıklarını söylemek olanaksızdır.

Kalsiyumun miyokard üzerindeki aktivitesinin digitaliklerin etkilerine benzemesi ve digitaliklerin pozitif inotropik etkileri için intrasellüler kalsiyum iyonlarına duyulan gereksinim, dikkatleri bu katyon üzerine çekmiştir. Elektrofizyolojik çalışmalarda, miyokard aksiyon potansiyeli maksimum düzeydeyken görülen hücre içi akıntının ekstrasellüler kalsiyum konsantrasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (11,101). İç akıntının kalsiyum iyonlarıyla sağlandığı ve eksitasyon-kontraksiyon keneti ile direkt ilişkisi bulunduğu bilinmektedir. Bu kenetlenme olayına da digitaliklerin etkidiği ortaya atılmıştır. Ancak, kas gevşemesiyle ilişkili görülen kalsiyum iyonlarının sarkoplazmik retikuluma transportu olayının digitaliklerden etkilenmediği gösterilmiştir (38). Bu nedenle digitaliklerin kalbe etkilerinde kalsiyum iyonlarının rolü membraner düzeyde önemlidir.

ATP ase'in inhibisyonu sodyumun intrasellüler hareketini hızlandırır. Sodyumun membrandan geçişinde oluşan değişimler ise intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunda artışa sebep olur. Kalsiyumla ortaya çıkan inotropik etkinin, direkt olarak sodyum, potasyum değişimiyle ilgili olmayıp, kalsiyumun hücre içine akışıyla olduğu belirtilmiştir (75).

Diyastol süresince, hareket edebilen aktin filamentinin durgun bulunan miyozin filamentleri ile birleşmesi fizyolojik olarak troponin ve tropomiyozin tabakalarının araya girmesiyle önlenmektedir. Aksiyon potansiyelinin tepe noktasında sarkoplazmaya akan kalsiyum troponinle birleşerek aktin-miyozin kompleksinin oluşması sağlanmış olur. Bu kompleks kontraksiyonları doğurmaktadır. Digitaliklerin Na^+ , K^+ -Transport ATP ase sistemini inhibe ederek kalsiyumun hücre girişini hızlandırdığı ve böylece kontraksiyon gücünü artırdığı kabul edilmektedir.

Elektrokardiyografi : Ağız yolundan yüksek dozda digitalik alındıktan 2-4 saat sonra EKG'de belirgin değişimler oluşur. İlk değişimler RS-T segmenti ve T dalgasında görülür. Normalde izoelektrik çizginin üzerinde bulunan T dalgasının amplitüdü azalır, izoelektrik çizgiye yaklaşır veya ters dönebilir. QRS kompleksi izoelektrik çizginin üzerindeyken RS-T segmenti depresyon gösterebilir (şekil 2.). QRS kompleksinin aşağıya doğru olduğu durumlarda ise seyrek olarak RS-T segmenti yükselir. RS-T aralığı ve T dalgasında oluşan değişimler atropinden etkilenmez.



ŞEKİL 2. : Terapötik dozda digitoksin'in EKG'ye etkisi.

P-R aralığı digitaliklerin etkisiyle uzatılabilir. Bu durum bazen RS-T segmenti ve T dalgasındaki değişimlerden sonra ortaya çıkar. Atropin digitaliklerin neden olduğu düşük derecedeki A-V bloku ortadan kaldırılabılır. Fakat digitaliklerin direkt antiadrenerjik etkisiyle oluşan ilerlemiş A-V bloklar üzerine etkisi yoktur.

EKG'de Q-T aralığı digitaliklerin etkisiyle kısaltılır. Bu görünüm ventriküler sistol süresindeki kısalmanın traseye yansımasyndan ileri gelir. Yüksek dozlar seyrek olarak P dalgasının büyüklük ve şeklinde değişimlere neden olabilmektedir.

TOKSİK ETKİLERİ

Bütün digital preparatları yüksek dozda verildiklerinde entoksikasyon belirtilerine neden olurlar. Non toksik kardiyak glikozit yoktur. Kardiyotonik glikozitlerin güvenlik sınırlarını tam olarak saptamak güçtür. Terapötik ve toksik etkiler seçilen kriteriyumlara göre değişimler göstermektedirler. Farah ve Maresh (39) köpeklerde akciğer-kalp preparasyonlarında yaptıkları denemelerde kardiyak glikozitlerin terapötik ve toksik doz oranları arasında benzerlikler bulmuşlardır. Dökmeci (34) birçok kardiyotonik glikozitin değişik deney hayvanlarında toksik ve terapötik etkilerini incelemiş ve yarısentetik bir kardiyotonik glikozit olan pentaformilgitoksin ile g-strofantin'in toksik ve terapötik dozları arasındaki oranları birbirine çok yakın bulmuştur. 1785 yılında Withering (155) digitalin yüksek dozda verilmesinin bulantı, kusma, diare, başdönmesi, görme bozuklukları, üriner sekresyonda artma, şoursuzluk, nabız yavaşlaması, temperatur düşmesi, şok ve ölüme neden olduğunu bildirmiştir. İnsanlarda kardiyotonik glikozitlerin letal dozu tam olarak bilinmemekle beraber kedi ve köpeklerdeki sınıra oldukça yaklaşık olduğu sanılmaktadır. Kedi ve köpeklerde toksik doz minimal efektif dozun (MED) 5-10 misli kadardır. Diğer hayvanlarda da genellikle bu değere yaklaşıktır (32). Deneme hayvanlarında letal dozun % 60 ına ulaşıldığında birdenbire kardiyak aritmiler ortaya çıkabilmektedir. Diğer bir çalışmada ise bu değerler lanatosid-C ve digoksin için % 65, ouabain ve k-strofantosid'de de % 75 bulunmuştur (94).

Kardiyotonik glikozitlerin toksik etkilerini ekstrakardiyak ve kardiyak olarak iki kısımda incelemek uygun olacaktır :

1. Ekstrakardiyak toksik etkiler

Digestif bozukluklar : Yüksek dozda kardiyotonik verilmesinden sonra anoreksi, bulantı, kusma, hipersalivasyon, diare ve abdominal kramp-

lar görülür. Kardiyotonik glikozitlerden ileri gelen kusma ve bulantının mekanizması Borison ve arkadaşları (18) tarafından geniş bir şekilde araştırılmış, gastrointestinal irritasyonun ancak yüksek dozlarla oluştuğu gösterilmiştir. Glikozitler içerisinde digoksin'in daha çok irritasyon yaptığı bilinmektedir (150). Santral kusturucu tesirin ise medulla oblongata'nın area postrema'sında bulunan kemoreseptör trigger zon (CTZ) aktivasyonu ile olduğu kabul edilmiştir.

Görme bozuklukları : Kardiyotonik entoksikasyonlarında sık rastlanır. Görme keskinliğinin azalması, renk ayıramama, çift görme, fotofobi ve retrobulber neuritis gibi önemli bozukluklar ortaya çıkmaktadır.

Nörolojik etkiler : Somogyi ve arkadaşları (131) digitaliklerin serebrospinal sıvıya geçtiğini ve nöro-psişik bozukluklara neden olduklarını bildirmişlerdir. Bunlar : Uyuşukluk, mental bozukluk, hallüsinasyon, kaslarda kramplar, nevraljik ağrılar ve ağır vakalarda paraliz şeklinde kendini gösterir. Birçok kardiyotonik glikozit içerisinde asetildigitoksin daha nörotoksiktir (150).

Deri kızarıklıkları, eozinofili ve jinekomasti : Seyrek görülen bozukluklardır. Deri lezyonları olarak, prurit, ürtiker, erüpsiyon, ekzema ve ödemler ortaya çıkar. Antihistaminikler bu bozukluklarda genellikle etkisizdirler. Digitaliklerin neden olduğu entoksikasyonlarda eozinofil miktarında da artma görülmektedir. Atropin artışı önlemekte ve pilokarpin ise hızlandırmaktadır. Kalp glikozitleri ile tedavide erkeklerde jinekomasti olayları bildirilmiştir (79). Yazar bu östrojenik etkinin digitaliklerin kimyasal yapı bakımından seks hormonlarına benzemesinden ileri geldiğini öne sürmektedir.

Kan koagülasyonu : Kardiyotoniklerin kan koagülasyonunu artırıcı etkileri henüz tartışma konusudur. Hernekadar protrombin sürecini etkilemeksizin pıhtılaşma süresini kısalttıkları kabul ediliyorsa da iyi tetü edilmiş klinik olgularda pıhtılaşma süreci ve heparin toleransına belirgin bir etkilerinin olmadığı saptanmıştır (39,109).

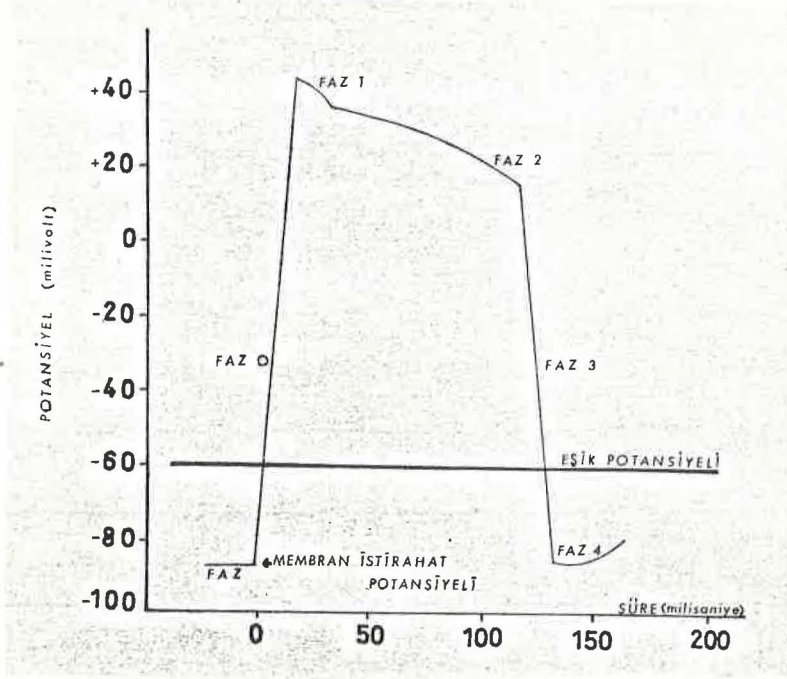
2. Kardiyak toksik etkiler

Digital entoksikasyonlarında görülen kardiyak güç ve ritim bozuklukları bilinen klinik aritmilere çok benzemektedir. Kalpte toksik belirtiler şiddetli kalp yetmezliği durumlarını andırmaktadır.

Digitaliklerin toksik dozlarıyla şekillenen aritmilere geçmeden önce aritmilerin oluşumundan bahsetmek yararlı olacaktır :

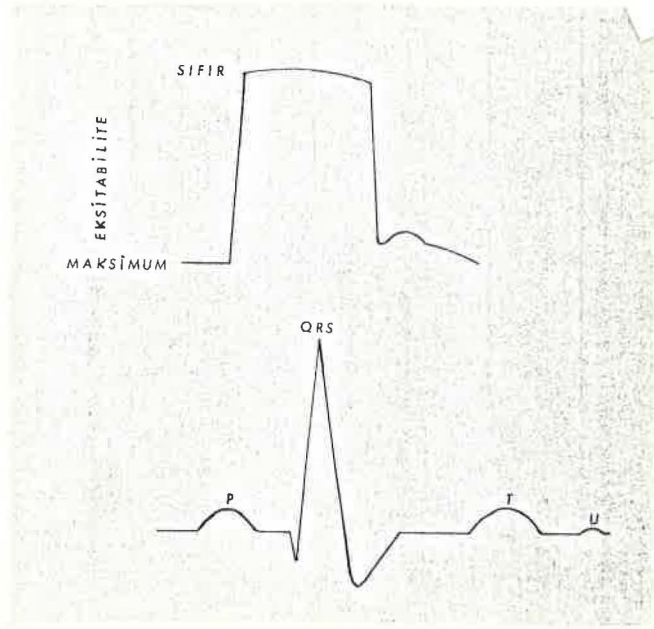
Kardiyak aritmilerin fizyopatolojisi : Son yıllarda miyokard hücrelerinin transmembran potansiyel karakterleri daha iyi anlaşılmağa başlanmıştır. Hücre içi elektriksel aktivitenin mikroelektrodlar aracılığı ile saptanması ve bu durumun kardiyak impuls oluşması ve kondüksiyon ile ilgisi, aritmilerin tedavisinde ilerlemeler sağlamıştır (66).

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



ŞEKİL 3. : Aksiyon potansiyeli eğrisi.

Şekil 3. de aksiyon potansiyeli eğrisi gösterilmiştir. -55,60 milivolt düzeye kadar (eşik potansiyel) miyokard hücresi yeni bir uyarıya cevap vermez, bu durumda refrakterlik söz konusudur. Yani hücre depolarizasyon ve repolarizasyon süreçlerinin belirli bir anına kadar elektrikli uyarımlara karşı refrakterdir. Bu bölüme hücrenin refrakter periyodu denilir. Eksitabilite , refrakter teriminin zıddı olan bir kavramdır.



ŞEKİL 4. : Miyokard'da eksitabilite ve EKG.

Şekil 4.de de görüldüğü gibi EKG'de QRS kompleksinde hücrenin eksitabilitesi sıfırdır. T dalgasına doğru gidildikçe,eksitabilite giderek artar ve T' nin inen koluna yakın bir yerde en yüksek düzeye ulaşır. T dalgasından sonra artpotansiyel denilen bölgede hücre çok zayıf elektriki uyarımlara bile duyarlıdır(Süpernormal faz).

Hücrenin membran dinlenme potansiyeli ne denli negatifse depolarizasyon o denli hızlı olur. Hücreden hücreye iletimin normal olabilmesi için hücrenin belirli bir negatif dinlenme potansiyeline sahip olması gereklidir.

- Normal bir pacemaker'den çıkan impulsların hızı başlıca 3 faktöre bağlıdır: 1) Depolarizasyonun başladığı maksimal dinlenme potansiyeline, 2) diyastol ile depolarizasyon bölümünün eğimine, 3) eşik potansiyelin düzeyine. Bu faktörlerdeki değişiklikler kardiyak otomatiziteyi artırır yada azaltır. Bunun sonucu olarak sinus hızında artma,yavaşlama veya ektopik bir ritmin gelişmesine neden olur. Otomatizmadaki bu değişimler aritmilere neden olabildiği gibi diğer faktörlerle de aritmi oluşabilmektedir.Örneğin,adrenerjik-kolinerjik denge bozuklukları,hipoksi,ilaçlar ve elektrolit imbalansı repolarizasyon fazlarında yeni bir aksiyon potansiyelinin gelişmesine yol açabilirler. Hücrelerin yeterli bir dinlenme potansiyeline erişmeden spontan olarak depolarize olmaları,kalbin belirli hücre gruplarında lokal bloklara ve re-entry (yeniden giriş) mekanizmasının gelişmesine neden olur. Re-entry mekanizması başlıca lokal bloklar,yavaş iletimli bölgelerin varlığı ve kısa ve uzun refrakter periyödlü hücrelerin birarada bulunmasıyla oluşmaktadır. Bu nedenlerle

oluşabilen re-entry mekanizması birçok ektopik ritimlerin gelişimini açıklayabilecek önemdedir.

EKSTRASİSTOLLER : Yüksek dozlarda verilen kardiyotonik glikozitler miyokarda ektopik odakların doğmasına neden olarak ekstrasistollere yol açarlar. Çoğunlukla orijinlerini ventriküllerden alırlar, fakat atriyumlardan da doğabilirler. Ektopik vurumların nedeni aşırı digitalik dozlarıyla artırılan miyokard otomatizmasıdır. Her sistolden sonra bir ekstrasistol görülüyorsa pulsus bigeminus vardır denir. Bu özellikle atriyal fibrillasyon durumlarında görülür ve aşırı digitalizasyonu kanıtlar (46,148). Allonen ve arkadaşları (5) digoksin'in sürekli perfüzyonunda kobraalarda doza bağlı olarak ventriküler ekstrasistol, ventriküler fibrillasyon ve asistol oluştuğunu kanıtlamışlardır.

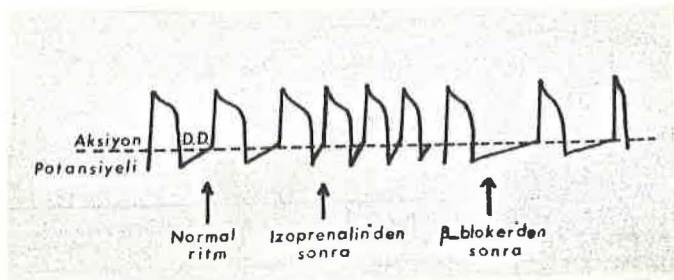
ATRIYOVENTRİKÜLER BLOK : Digitalikler yüksek dozlarda bazen kontraksiyonların ani olarak durmasına ve A-V ayrılmaya neden olmaktadır. Kardiyotonik glikozitlerle tedavide görülen parsiyel veya tam A-V blok digital entoksikasyonunun tehlikeli bir düzeyde olduğunu anımsatmalıdır. Normal dozlarda ilâcın oluşturduğu negatif kronotropik etki entoksikasyonun başlangıcından sonra pozitif kronotropik şekle dönüşür.

ARİTMİLER : Bilhassa genç sujelerde digital entoksikasyonları sonucu vagal aktivite artmasıyla sinuzal aritmi görülmektedir. Kardiyotonik glikozitlere bağlı paroksizmal taşikardiler kökenlerini hem atriyum hem de ventriküllerden almaktadırlar. Atriyal taşikardi genellikle S-A (sinoatriyal) düğümden çok atriyumdaki odaklardan orijinlenir. Ventriküler fibrillasyon digital zehirlenmesinde en önemli ölüm nedenidir.

DİGİTAL ENTOKSİKASYONLARINDA TEDAVİ

1. Beta-adrenerjik reseptör blokörleri

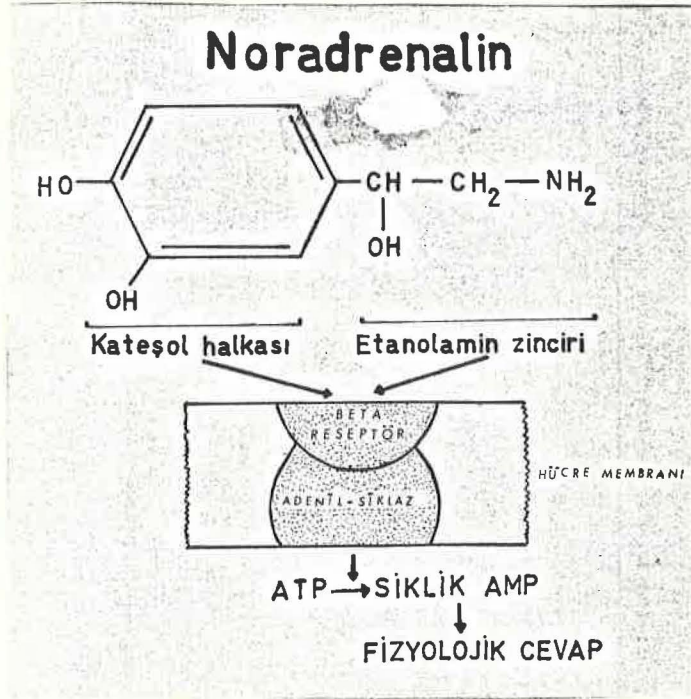
Sempatik sinir sistemi kalp ritminin düzenlenmesinde etkin bir rol oynar. Kardiyak ritim, hem kardiyak sempatik sinirlerin uyarılması (111) ve hem de kateşolamin verilmek suretiyle (7) artırılabilir. (Şekil 5.). Bu eksitator etki Ahlquist (1) tarafından klasifikasyonu



ŞEKİL 5. : Diyastolik depolarizasyon hızı.

yapılan adrenerjik sistemde beta adrenerjik nöroreseptörler aracılığıyla olmaktadır.

Beta reseptörleri işgal eden beta adrenerjik reseptör blokörleri kateşolaminlerle reseptör arasındaki etkileşmeyi önleyerek fizyolojik yanıtı doğurduklarını Lefkowitz (78) tanıtlamıştır (şekil 6.).



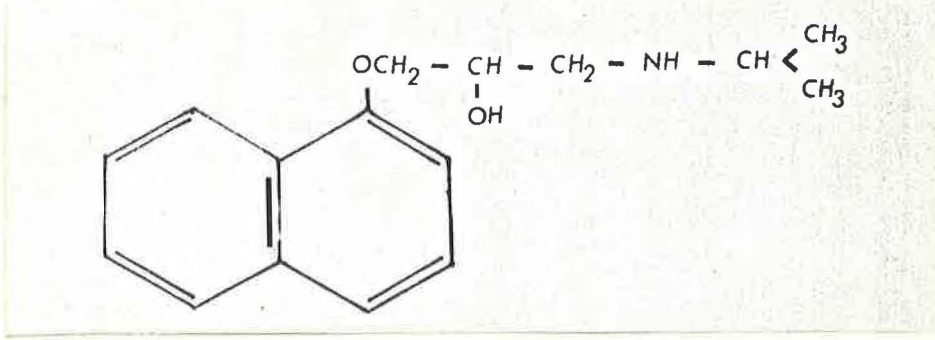
ŞEKİL 6. : Kateşolaminlerin etki mekanizması.

Reseptöre bağlanmak için kateşolaminlerle yarıştıkları için kompetitif bloke edici ajanlar olarak tanınırlar. Kompetitif blokaj yapan bir ajan reverzibl bir agonistin etkisini azaltır veya tamamen ortadan kaldırır. Bunu tıpkı agonistin yaptığı gibi aynı reseptörlerle reverzibl bir şekilde birleşerek yapmaktadır.

Klinik ve araştırma amaçlarıyla kullanılan birçok beta adrenerjik reseptör blokörü vardır. İlk bulunan ilâç dikloroizoproterenol (DCI) dur. Sempatomimetik etkilerinin bulunması (36,96,153) nedeniyle kullanım alanı bulamamıştır. Diğer bir ajan olan pronethalol atriyal fibrillasyonda ventriküler ritmi etkin bir şekilde frenlemesine karşın farelerde karsinojenik etkisinin bulunduğu gösterilmiştir (107). Günümüzde kullanılan en etkin beta blokör propranolol'dur. Pronethalol'den 10 kez daha etkin olduğu kanıtlanmıştır (16). Ancak çok seyrek olarak propranolol tedavisinde bazı kişilerde alopesi olayları bildirilmiştir (84).

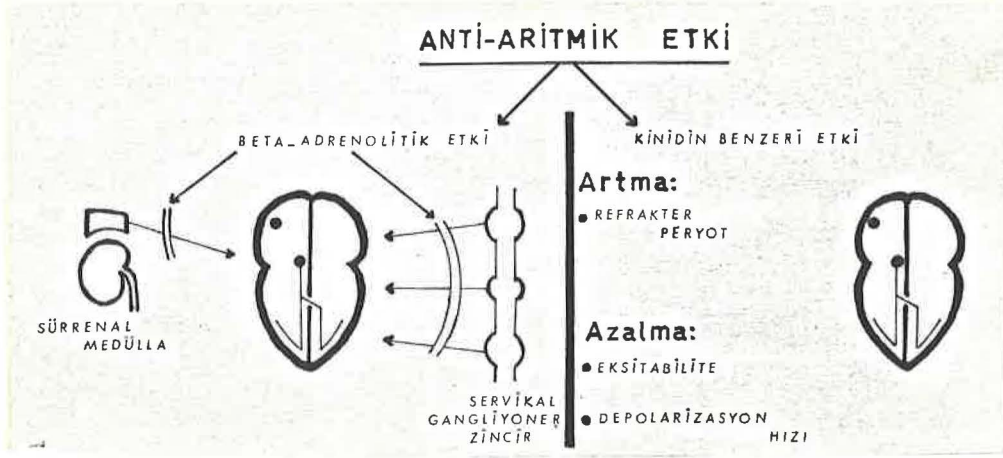
PROPRANOLOL : Kimyasal yapısı aşağıda gösterilmiştir (şekil 7.).

Beta adrenerjik etkiye sahip drogların birçoğu gibi propranolol'de beta reseptör stimulanı olan izoproterenol'un bir türevidir.



ŞEKİL 7. : Propranolol

Propranolol'un beta adrenerjik bloke edici etkisine ek olarak hücre membranı üzerine de direkt bir etkisi vardır (şekil 8.). Kinidin benzeri etki olarak isimlendirilen bu durum aksiyon potansiyelinin yayılma hızında ve membranın cevap verme yeteneğinde azalmaya neden olmaktadır (29,95,99,153). Direkt membran etkileri nöromusküler bloke edici etkiye de benzer ve kürar blokajını potansiyalize eder (146).



ŞEKİL 8. : Propranolol'un etki mekanizması.

Beta blokajın normalde kardiyovasküler sisteme etkisi azdır. Ancak, sempatik kontrolün arttığı durumlarda etkinin çok belirgin olduğunu birçok araştırmacı göstermiştir (29,62,73,110).

Propranolol yeterli dozlarda kalp frekansında azalma, sistolik uzama ve orta derecede bir kan basıncı düşmesine neden olmaktadır. Vasküler sisteme az etkilidir, çünkü bu sistemin sempatik yönetimi daha etkin olarak alfa adrenerjik reseptörler tarafından yapılır (13). İntravenöz propranolol verilmesinden sonra oluşan hipotansiyonun kardiyak beta reseptör blokajıyla ilgili olduğu sanılmaktadır. Ancak oral tedavi boyunca yavaş bir şekilde gelişen kan basıncı düşmesi yeteri kadar açıklanamamıştır (55). Ancak periferik rezistansın kardiyak

atılım debisindeki azalmaya adapte olarak kan basıncının düştüğünü belirten çalışmalar yapılmıştır (128,141).

Birçok araştırmacı, digital entoksikasyonlarında oluşan atriyal aritmilerin tedavilerinde propranolol'un etkinliğini göstermişlerdir (48, 51,143). Ancak digitaliklerle veya diğer faktörlerle doğan parsiyal kalp bloklarında kalp durmasına veya A-V ayrılmaya neden olacaklarından kullanılmırlar (55).

Atriyal fibrillasyon, flutter ve taşikardilerde beta reseptör antagonistleri A-V düğümüne etkilerek sempatik tonusu bloke edip nodal iletimi yavaşlatırlar. Refrakter periyod uzar ve ventriküllere iletilen atriyel impulsların sayısı da azaltılmış olur (73). Bu etki, digital entoksikasyonlarının önlenmesinde önemli bir rol oynar.

Propranolol ve diğer beta reseptör blokörleri digitaliklerin neden olduğu ventriküler ektopik varımlar ve ventriküler taşikardilerde etkin bir özelliğe sahiptirler. Bu etkinlik birçok araştırmacı tarafından kanıtlanmıştır (48,51,72,143).

Propranolol'un antiaritmik etki mekanizması tam anlamıyla aydınlatılmamıştır. Fakat kesinlikle söylenebilir ki bu etki tamamen antiadrenerjik aktivitenin bir sonucu değildir. Propranolol hücre içine sodyum geçişini azaltır (149). Bu etki pacemaker hücrelerinin faz-4 depolarizasyonundaki azalmayı ve adren line bağlı pacemaker hızındaki artmayı önlemesini de açıklayabilir. Purkinje liflerinde propranolol repolarizasyonun 2. ve 3. fazlarını hızlandırır. Aksiyon potansiyeli süresini ve efektif refrakter periyodu kısaltır, ancak efektif refrakter periyoddaki kısalma daha belirgindir (30). Bu şekilde aksiyon potansiyelinin süresine oranla efektif refrakter periyod uzamış olur. Net sonuç olarak ilk çıkan prematür aksiyon potansiyelinin yükselme hızı artar ve bu şekilde purkinje liflerindeki yavaş depolarize olan ve yavaş iletimli erken prematür yanıtlar önlenmiş olur. Bu etkiler kinidin ve prokainamid'inkine benzer.

Diğer endikasyonları : Kateşolaminlerin kalp ritmi ve kalbin oksijen gereksinimi üzerine olan artırıcı etkilerinin selektif bir beta blokaajla önlenmesi prensibinden angina pektoris tedavisinde yararlanılması düşünülmüştür. Beta blokaajın etkisiyle koroner debinin azaldığı biliniyorsa da pronethalol ve propranolol'un egzersiz süresince EKG'de miyokard-hipoksisi ve ağrıyı önledikleri kanıtlanmıştır (37). Bazı yazarlar (6,82) egzersiz toleransının artmasında beta adrenerjik blokaajın yanısıra sublingual nitrit alınmasının additiv ve hatta supra-additiv bir etki doğurduğunu göstermişlerdir. Ancak propranolol de tek başına

kronik bir şekilde kullanılırsa egzersiz toleransını artırmaktadır. Birçok çalışmada, propranolol'un anginal nöbetleri önemli ölçüde seyrekleştirdiği ve hastaların nitrit gereksinimlerini de belirgin bir oranda azalttığı gösterilmiştir (52,53,56,100).

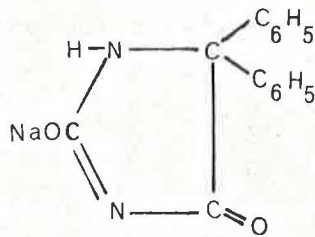
Anksiyete sonucu oluşan sinuzal taşikardilerde, palpitasyonları kontrol altına almada propranolol'un belirgin bir etkinliği vardır (49,137).

Tireotoksik hastalarda görülen palpitasyon, taşikardi, terleme, tremor ve gözle ilgili semptomlar beta adrenerjik stimülasyonun özellikle sine benzemektedir. Hipertroidizm'de rezerpin ve guanetidin kalp ritmini yavaşlatırlar. Guanetidin mental depresyon yapmaması ve uyusukluk oluşturmaması nedeniyle yeğ tutulmaktadır. Ancak, propranolol rezerpin ve guanetidin'e oranla daha etkin gözükmektedir. Birçok araştırmacı akut tireotoksik krizlerde beta adrenerjik blokajın taşikardi ve aritmileri önlediğini göstermişlerdir (108,144,147). Ancak spesifik antitroid tedavinin etkin olmadığı durumlarda kullanılmasını öneren yazarlar da vardır (21).

Honey ve arkadaşları (70) sempatik stimülasyonların blokajı ile sağ ventrikül akım yolundaki obstrüksiyonun azaltılmasının mümkün olduğunu ve pulmoner akımın düzeltilebileceğini bildirmişlerdir. Propranolol Fallot tetralojili hastalarda özellikle egzersiz esnasında arteriyel kan oksijen saturasyonundaki azalmayı belirgin bir oranda önlemektedir. Ayrıca, hipertrofik subaortik stenoz durumlarında da drogün hemodinamik parametreleri uygun durumda tuttuğu belirtilmiştir (26,70).

2. Difenilhidantoin

Difenilhidantoin (DPH) daha çok konvülsiv bozuklukların tedavisinde kullanılan bir drogdur. Kimyasal yapısı aşağıda gösterilmiştir.



ŞEKİL 9. : Difenilhidantoin sodyum.

İlk defa Harris ve arkadaşları (60) 1950 yılında difenilhidantoin'in kardiyak aritmilerin tedavisinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, koroner arter ligatürü ile taşikardi oluşturulan köpeklerde etkinliğini tanıtlamışlardır. Difenilhidantoin ayrıca,

ouabain entoksikasyonlarında (97) ve atriyum duvarına akonitin sürmekle oluşturulan aritmilerde de (123) etkindir. İlâcın aşırı digitalik dozlarıyla oluşan aritmileri de önlediği bildirilmiştir (20,119).

Helfant ve arkadaşları (64) pentobarbital anestezisi altındaki köpeklerde difenilhidantoin'in kalp ritmini etkilemediğini söylemişlerdir. Başka bir çalışmada ise difenilhidantoin anestezisi edilmemiş hayvanlarda intakt kalpte hızlanma ve denerve edilmiş kalpte ise negatif kronotropik etkiye sebep olmuştur (117). İntakt kalpte oluşan pozitif kronotropik etkinin antikolinergik bir etki olduğu sanılmış ancak izole atriyum çalışmalarında ilâcın sinus ritmine az etkili olduğu, asetilkolin ve izoproterenol'un kronotropik etkilerini de değiştirmedeği gösterilince bu görüş terkedilmiştir (138). Difenilhidantoin yüksek konsantrasyonlarda S-A düğüm hücrelerine direkt olarak etkimektedir. Düşük konsantrasyonlarda ise intakt kalpte ve izole preparasyonlarda purkinje dokusunda pacemaker aktivitesinin depresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (117). Bu etki özellikle digital toksisitesinde önemli olup ilâcın ventriküler ektopik ritim tedavilerinde klinik değerini gösterir.

Godfraind ve arkadaşları (54) difenilhidantoin'in, kalpte oluşturulan iyonik değişimleri azalttığını bildirmişlerdir. Yazarlar ilâcın izole kobay kalbinde ^3H -ouabain alımını etkilemediğini ancak Na^+ , K^+ Transport ATP ase sistemiyle ilişkili olmaksızın sodyumun ekstrasellüler ortama atılmasını uyardığını görmüşlerdir. Fakat, birçok çalışmada difenilhidantoin'in kalbin kardiyotonik glikozit alımını azalttığı da belirtilmektedir : Orneğin, Baskin ve arkadaşları (10) kobay kalbinde ilâcın etkisiyle ^3H -ouabain akümüülasyonunun azaltıldığını söylerken, Allonen ve arkadaşları (5)' da difenilhidantoin'le kalbin digoksin alımının azaltıldığını kabul etmektedirler. Kalpte iyonik değişimlerin incelendiği başka bir çalışmada ise difenilhidantoin'in kardiyotonik glikozitlerin neden olduğu intrasellüler potasyum depleksiyonunu önlediği gösterilmiştir (124).

Difenilhidantoin'in kalbin uyarılabilme özelliğini deprese etmediği atriyum ve ventriküllerde refrakter periyodu artırmadığı ve özel iletim dokusunda refrakter periyodu etkilemediği bilinmektedir (138). İzole purkinje dokusunda aksiyon potansiyeli süresi kısaltılır, fakat refrakter periyod etkilenmez (14). Bu özellik ilâcın intraventriküler iletim üzerine etkili olduğunu göstermektedir.

Bino-atriyal depresyon ve ilerlemiş atriyo-ventriküler blokla seyreden aritmilerin difenilhidantoin'le tedavisinde bütün kardiyak parametrelerin dikkatli bir şekilde gözlenmesi gerekmektedir. İlâcın bu bozuklukları daha da ilerletebilmektedir. Ayrıca kardiyopulmoner bozukluk-

la seyreden iki atriyal flutter durumunun difenilhidantoin'le tedavisi sırasında kalp durması nedeniyle ölümler bildirilmiştir (145).

Kardiyak aritmilerin tedavisinde difenilhidantoin'in değeri ve diğer ilâçlarla karşılaştırılması konusunda daha çok araştırma yapılması gerektiği kanısındayız. Yukarıda da belirttiğimiz gibi özellikle kardiyak dokuda digitaliklerin akümüasyonu üzerine etkilerinde görüş ayrılıkları vardır.

3. Potasyum

Potasyum tuzlarının aritmi tedavisinde kullanılışı ilk defa 1932 yılında Sampson ve Anderson tarafından bildirilmiştir (120). Bunu takiben yapılan klinik çalışmalarda birçok ektopik taşiaritmi tedavisinde, özellikle digital faslallığı ile oluşanlarda aritminin sonlandırılmasında etkin olduğu gösterilmiştir (125).

Vücutta total potasyum azalınca, ekstrasellüler potasyum genellikle intrasellüler potasyumdan daha fazla azalır. Ekstrasellüler/intrasellüler potasyum konsantrasyon oranı kalp hücrelerinin transmembran potansiyelini büyük ölçüde etkiler. Potasyumun azalması net etki olarak istirahat potansiyelinde artışa neden olur. Ek olarak, azalmış ekstrasellüler potasyum konsantrasyonları bu iyonun karşı membran geçirgenliğini azaltarak, spontan faz 4 depolarizasyon hızını yani otomatiziteyi artırır. Ektopik otomatizinin hipokalemi ile bu şekilde artması, uygun potasyum tedavisi ile düzeltilir.

Digital entoksikasyonlarının potasyumla tedavisinde, serum potasyumu belirgin bir şekilde yükseltilmeden kalbin kasılma gücü ve kan basıncında artma görülmektedir. Serum potasyum düzeyindeki azalmayla birlikte seyreden entoksikasyonlarda özellikle etkindir. Önemli kalp yetersizlikleri, serum potasyumunun yüksek olduğu hastalıklar, üriner bozukluklar ve A-V blok durumlarında potasyum tedavisi önerilmez. Özellikle A-V blokla seyreden aritmilerde kalp durması ve ölüme yol açabilmektedir (132). Son zamanlarda potasyum kanrenoat'da digital entoksikasyonlarını tedavi amacıyla denenmektedir (31).

4. Diğer ilâçlar

EDTA : Bu ilâçla tedavi iyonize kalsiyum miktarının azaltılması esasına dayanır (106). Etilendiamintetraasetik asit (EDTA)'in sodyum tuzları şelasyon yapıcı ajanlar olarak glikozit entoksikasyonlarında denenmiştir (58,106,130). Entoksikasyonların neden olduğu

aritmileri etkin bir şekilde önlemektedir. Ancak kan basıncını ve serum kalsiyum seviyesini düşürür. Miyokard kontraktilitesini deprese eder. Serum potasyumunun tehlikeli bir şekilde yükseldiği durumlarda kullanılmamalıdır.

Magnezyum : Grollman (57) magnezyum iyonlarının kalpte kalsiyumun etkisini önlediğini göstermiştir. Kardiyotonik glikozit entoksikasyonlarıyla oluşan intrasellüler potasyum kaybının kalpte magnezyum azalmasına neden olduğu ve intravenöz magnezyum sülfat'ın aritmileri önlediği belirtilmiştir (134). Ancak A-V düğümde iletim zamanını uzatması uygulamada kullanılmasını sınırlamaktadır.

Kinidin : Antiaritmik ilâçların prototipi olan kinidin 1918 den beri klinikte kullanılmaktadır. Yeni antiaritmik ilâçların bulunmasıyla kullanılması azalmıştır. Özellikle A-V iletim bozukluğu gösteren entoksikasyonlarda kontrendikedir. Drog QRS intervalinde uzamaya (intraventriküler iletimde yavaşlama) neden olmaktadır (13).

Prokainamid : Kalpte etkisi kinidin'in etkisine benzer. QRS intervaline uzatır (13). Ancak, çok kere istenmeyen etkiler ortaya çıkmaktadır (55). Kinidin ve prokainamid'in kalp üzerine etkilerinde direkt membraner etkileri önemli bir rol oynamaktadır.

Lidokain : İnsanlarda, karşılaştırılabilir dozlarda prokainamid'e oranla miyokard kontraktilitesinde daha az depresyona neden olmaktadır (61,126), ancak bu deney hayvanlarında kanıtlanmamıştır (9). Ekto-pik ventriküler ritim bozukluklarında kullanıldığı halde supraventriküler aritmilerde önerilmez (55).

Bretilyum : Hipertansiyonları tedavi amacıyla 1956 yılında kullanılmaya başlanılan bir postgangliyoner adrenerjik nöron blokörü'dür. Stimülasyonla oluşturulan ventriküler fibrillasyonlarda uyarım eşiğini yükseltir. Küçük dozlarda lokal anestezi aktivitesinin bulunduğu, yüksek dozlarda ise ouabainle oluşturulan ventriküler aritmileri etkin olarak önlediği gösterilmiştir (4). Ventriküler aritmilere oranla atriyal ritim bozukluklarında daha etkindir.

İzoproterenol : Aritmi yapabilecek bir sempatomimetik aminidir. Antiaritmik ilâçların etkinliklerinin kontrolünde sık olarak faydalanılır. İzoproterenol'un intrasellüler sıklık adenozin 3'-5' monofosfat

(siklik 3-5 AMP) yapımını artıran adenil-siklazı stimüle ettiğine inanılmaktadır. İzoproterenol kronotropik ve inotropik etkileri nedeniyle miyokard'ın oksijen tüketimini artırarak angina pectoris nöbetleri doğurabilir. Bunlara ek olarak, kalp hastalığı olan ve kateşolaminlere duyarlık gösteren hastalarda izoproterenol atriyal taşikardiye, atriyal flutter-fibrillasyona, ventriküler ekstrasistollere ve ventriküler fibrillasyona yol açabilir (68).

II. ÖZEL ÇALIŞMALAR

MATERYAL VE METOD

Günümüzde kardiyoloji kliniğinde kalp yetmezliklerinin tedavisinde kullanılan klasik kardiyotoniklerden digoksin ve lanatosid-C ile ortaya çıkan akut entoksikasyonlarda tedavi amacıyla kullanılan değişik etkili birçok ilâç arasından propranolol (Inderal) ve difenilhidantoin (Phenytoin) alınarak incelenmiştir. Her iki kardiyotonik glikozitin latent, terapötik ve pretoksik dönemlerde oluşturdukları arteriyel kan basıncı, EKG, kalp frekansı ve arteriyel kan akım hacmi değişimleri ile pretoksik dönemde verilen propranolol ve difenilhidantoin'in toksik belirtileri önleme yetenekleri incelenmiştir.

TEKNİK : Denemelerimizde cinsiyet farkı gözetmeksizin 1.8 ± 0.1 kg ağırlığında New-Zeland türü tavşanlar kullandık. Daha önce hiçbir denemeye alınmamış bu hayvanlar % 12.5 luk üretan solüsyonundan intraperitoneal yolla 10 ml/kg dozunda verilerek anestezi edildiler. Operasyon masasına sırtüstü yatırılarak boyun bölgesinin kılıkları traş edildi. Boyunun mediyanında deriye uzunlamasına bir ensizyon yapılarak trakea'ya kadar kas tabakaları kaldırılarak organ ortaya çıkarılıp hayvanın kolayca solunum yapabilmesi için Y şeklinde bir cam kanül yerleştirildi. Sağ V.jugularis denemelerde kullandığımız ilâçların perfüzyonu için hazırlanıp bir polietilen kateterle kanüle edilerek istenilen hıza ayarlanabilen bir otomatik perfüzyon pompasına (Braun) bağlandı. Bu arada kanın kateterlerde pıhtılaşmasını önlemek amacıyla hayvana intravenöz yolla 500 I.U /kg dozunda heparin (Liquémine) verilmiştir. Anestezi altındaki hayvanlarda vücut ısısı kolayca düşebileceğinden bunu önlemek amacıyla ısıtıcı lambalar kullanılmıştır.

Denemelerimizi iki ana bölüm halinde gerçekleştirdik :

1. Arteriyel kan basıncı ve EKG : Yukarıda anlatılan prosedürle hazırlanan hayvanların sol A.Carotis'leri açığa çıkarılarak heparinize edilmiş bir kateterle kanüle edilmiştir. Kan basıncını ölçmede Nihon-Kohden marka bir kan basıncı transdüser'i (MPU-0.5) ve daha önce

10 mm. kalem sapışı 100 mm Hg olacak şekilde kalibrasyonu yapılan RP-5 Carrier amplifier kullanılmıştır. Kan basıncı değerlendirmelerinde ortalama arteriyel basınç (P_0) hesaplanmıştır. Bu amaçla aşağıdaki eşitlikten faydalanılmıştır :

$$P_0 = \frac{\text{Sistolik-diyastolik basınç (mm Hg)}}{3} + \text{Diyastolik basınç}$$

Elektrokardiyografik çalışmalarda bütün denemelerde D_{II} derivasyonu alınmıştır. Bu amaçla Biophysical input box (RB- J5) ve biophysical amplifier'den yararlanılmıştır. Denemelerden önce kalibrasyon kontrolleri yapılarak 1 mV. da yazıcı ucun hareketi mm. olarak saptanmıştır. Elektrokardiyogramdan kalp ritmi, RS-T segmenti, T dalgası, P-Q ve Q-T aralıkları ve QRS kompleksi süresinin ölçüm ve değerlendirmeleri yapılmıştır. Kalp ritmi ayrıca arteriyel basınç traselerinin sistolik tepe noktaları yardımıyla da hesaplanmıştır. Ritim saptanmasında aşağıdaki eşitlikten faydalanıldı :

$$\text{Kalbin dakika sürati} = \frac{300 \times \text{R-R aralıkları sayısı}}{0.20 \text{ saniyelik aralık sayısı}}$$



ŞEKİL 10. : İn-situ hayvanda arteriyel basınç, EKG ve kan akım hacmi değerlerinin yazdırılması.

RS-T segmenti, ST aralığının başlangıç noktasından T dalgasının başladığı yere kadar olan uzaklıktır. Bu segmentin izoelektrik çizgiye göre pozitif veya negatifliği dikkate alınmıştır. P-Q ve Q-T aralıklarının süresi hesaplanmıştır.

2. Kan akım hacmi : Bu amaçla sol karotis arter açığa çıkarıldı. Damar çeperine lumeni 2 mm. olan bir kan akım hacmi ölçer transduser yerleştirilerek elektromagnetik flovmetre'e (Nihon-Kohden) giriş yapıldı. Flovmetreden okunan kan akım hacminin gerçek değerinin saptanmasında aşağıdaki formül kullanılmıştır :

$$V = Q \times \frac{D_2}{D_1}$$

Formülde :

V , gerçek kan akım hacmi (ml/ dakika)

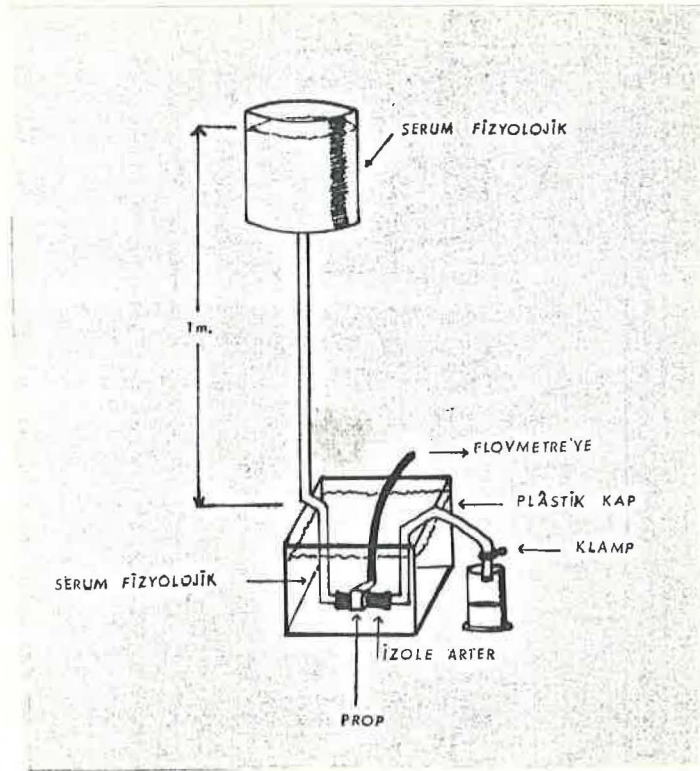
Q , flovmetre ile ölçülen kan akım hacmi (ml/dakika)

D₁, arterin dış çapı (cm.)

D₂, arterin iç çapı (cm.)'nı göstermektedir.

Kan akım hacminin kalibrasyonu amacıyla şekil 11. de gösterdiğimiz sistem hazırlanarak izole arterden birim zamanda geçen serum fizyolojik miktarı tesbit edilmiştir. Bu akım hacmine paralel olarak yazıcı uçta oluşan sapma, biophysical amplifier'de duyarlık ayarı ile, 50 ml/dakika kan hacmi için 10 mm. olacak şekilde kalibre edilmiştir.

Günümüze dek kan akım hacminin ölçülmesinde değişik prensiplerle faydalanılarak geliştirilmiş kan akım saatleri (akımmetre) kullanılmıştır. Bunları mekanik ve mekano-elektrik flovmetre'ler olarak iki bölüme ayırmak mümkündür. Mekanik prensiplerden faydalanılarak yapılan akımmetrelere örnek olarak Ludwi'in stromuhr'u ve Wolkmann'ın hemodrometre'si gösterilebilir (3). Elektromagnetik prensiplerden yararlanarak geliştirilen iki önemli flovmetre tipi vardır : Ultrasonik flovmetre ve elektromagnetik flovmetre. Denemelerimizde son yıllarda yaygın olarak kullanılan elektromagnetik flovmetre (elektromagnetik akımmetre)'yi seçtik.



ŞEKİL 11. : Kan akım hacmi kalibrasyonu.

Denemelerde kullandığımız ilaçların perfüzyon hızları ve konsantrasyonları :

DİGOKSİN : Kristal (Merck) halindeki ilâç % 0.25 konsantrasyonunu geçmeyen alkol içerisinde eritilerek 0.125 mg/ml olacak şekilde serum fizyolojikle sulandırıldı. Bu solüsyondan tavşanlara 0.2 ml/dakika hızında perfüzyon pompası ile devamlı olarak pretoksik döneme kadar verildi.

LANATOSİD-C : Kristal (Merck) halindeki ilâç % 0.25 konsantrasyonunu geçmeyen piridin içerisinde eritildi. Serum fizyolojikle 0.150 mg/ml konsantrasyonunda sulandırıldı. Bu solüsyondan tavşanlara 0.2 ml/dakika hızında pretoksik döneme kadar verildi.

PROPRANOLOL HCl : Kristal (ICI) halindeki ilâç serum fizyolojikte eritilerek 2 mg/ml konsantrasyonuna ayarlandı. Tavşanlara 0.2 ml/dakika hızında digoksin ve lanatosid-C' den ileri gelen kardiyak toksik etkiler önleninceye kadar verildi.

DİFENİLHİDANTOİN SODYUM : Kristal (Parke-Davis) haldeki ilâç serum fizyolojikte eritildi. 25 mg/ml konsantrasyonuna ayarlandı.

Solüsyönün stabil halde tutulması ve homojen şekle getirilmesi için pH 11.7 den yukarıya çıkarıldı. İlâç 0.2 ml/dakika hızında digoksin ve lanatosid-C' den ileri gelen kardiyak toksik etkiler önleninceye dek verildi.

İSTATİSTİKİ ANALİZ : Çalışmalarımızda aritmetik ortalama (\bar{X}), standart sapma (S) ve standart hata (SH \bar{x}) hesaplamaları yapılarak kardiyotonik glikozit entoksikasyonlarına tedavi amacıyla denediğimiz propranolol ve difenilhidantoin'in etki güçleri " t testi " ile kontrol edilmiştir. Bu amaçla aşağıdaki eşitliklerden yararlanılmıştır :

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

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

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

$$t = \frac{\bar{X}}{\frac{S}{\sqrt{n}}}$$

Yorumda $p \leq 0.05$ olasılığını kullandık.

SONUÇLAR1. KALP FREKANSI

DİGOKSİN : Çalışmamızın materyal ve metod bölümünde belirttiğimiz koşullarda uygulanan digoksin perfüzyonunda doza bağlı olarak kalp frekansında değişimler görülmüştür. 5 dakika süren latent dönemden sonra 15 dakika süreyle (terapötik dönem) frekans düşmeye devam etmiştir. Terapötik dönem sonunda normal değere oranla frekansta % 10.7 azalım bulunmuştur. Pretoksik dönemde başlangıç değerine oranla % 6.5 artış vardır. Tavşanlarda digoksin'in pretoksik aşamayı başlatan en küçük dozu ortalama 324 ± 3.7 mic.gr/kg bulunmuştur. Digoksin'in kalp frekansına etkileri tablo II. de gösterilmiştir.

TABLO II. : Digoksin ve lanatosid-C'nin kalp frekansına etkileri.

n=6

DİGOKSİN Zaman (dakika)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
DOZ (mic.gr/kg)	-	64.4 ± 0.7	128 ± 1.5	192 ± 2.3	257 ± 2.9	324 ± 3.7	386 ± 3.7	452 ± 4.3	524 ± 6.1
FREKANS (vuru/dak.)	273 ± 12	265 ± 15	249 ± 17	245 ± 16	244 ± 18	251 ± 17	261 ± 16	273 ± 14	291 ± 9

LANATOSİD-C Zaman (dakika)	0	5	10	15	20	25	30	35	40
DOZ (mic.gr/kg)	-	76.4 ± 1.2	153 ± 2.7	235 ± 3.2	304 ± 3.3	380 ± 4.3	457 ± 4.6	531 ± 5.3	609 ± 7.3
FREKANS (vuru/dak.)	278 ± 11	276 ± 9	265 ± 10	263 ± 9	260 ± 12	269 ± 6	278 ± 8	286 ± 17	304 ± 15

n= Deneme
sayısı

Pretoksik aşamadan sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin digoksin'in neden olduğu taşikardiyi belirli derecelerde önlediler: Örneğin, 5.dakikada 1 ± 0.04 mg/kg dozunda propranolol % 16.5, ve yine 5. dakikada 13.2 ± 0.5 mg/kg dozundaki difenilhidantoin de % 14.9 azalım

sebepler oldular (tablo III.). Propranolol ve difenilhidantoin'in kalp frekansını azaltma yetenekleri birbirleriyle karşılaştırılmış ve istatistikî açıdan belirgin bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu sonuç, digoksin'in pretoksik devrede oluşturduğu taşikardinin önlenmesinde iki ilâç arasında bir üstünlük bulunmadığını vurgulamaktadır.

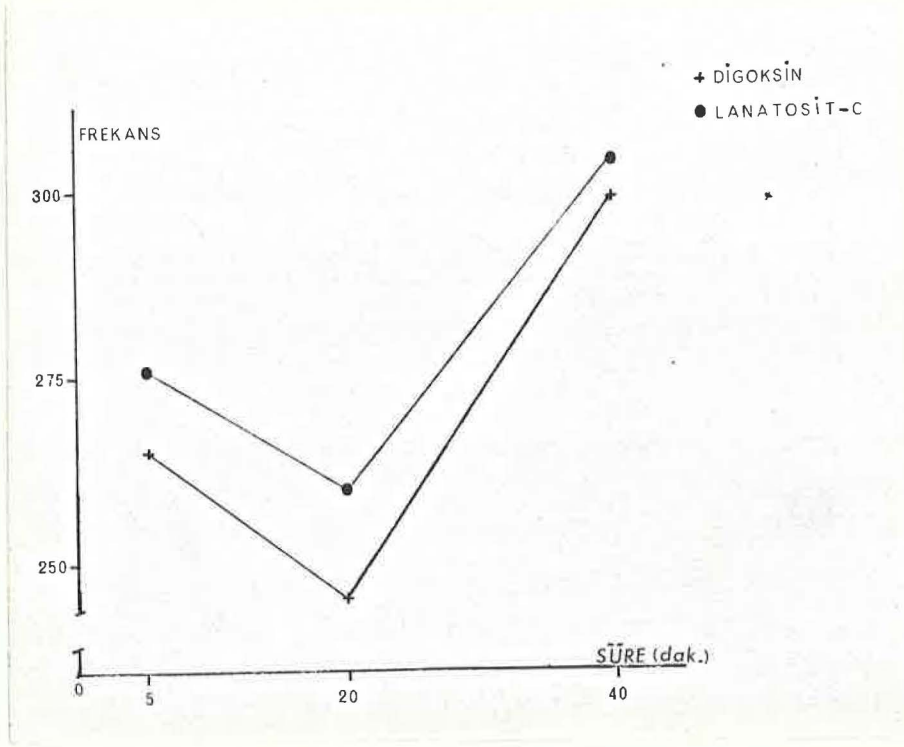
TABLO III. : Digoksin'in pretoksik döneminden sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin'in arteriyel basınç ve kalp frekansına etkileri (%).

n=6

SÜRE (dakika)		1	3	5
DOZ (mg/kg)	PROP.	0.2 ± 0.01	0.6 ± 0.03	1 ± 0.04
	DİFE.	2.6 ± 0.1	7.7 ± 0.2	13.2 ± 0.5
FREKANS (vuruş/dak.)	PROP.	- 2.5	- 10.4	- 16.5
	DİFE.	- 4.3	- 9.6	- 14.9
ARTERİYEL BASINÇ (mmHg)	PROP.	- 4.9	- 7.8	- 22.4
	DİFE.	- 6.7	- 12.3	-20

- : % azalış

LANATOSİD-C : Sürekli lanatosid-C perfüzyonunda kalp frekansında belirgin değişimler görülmüştür. 5 dakika süren bir latent dönemden sonra 15 dakika süren terapötik dönem sonunda kalp frekansında başlangıç değerine oranla % 6.5 azalış bulunmuştur. Bu sonuç, lanatosid-C'nin digoksine oranla tavşanlarda kalp frekansını terapötik dönem sınırları içerisinde daha az düşürdüğünü ortaya koymaktadır. Lanatosid-C perfüzyonuna devam edildiğinde terapötik dönemden sonra frekans artmaya başlamakta ve 609 ± 7.1 mic.gr/kg doza ulaşıldığında başlangıç değerine oranla % 9.3 artma bulunmaktadır. Denemelerimizde lanatosid-C'nin pretoksik aşamayı başlatan ortalama dozu 380 ± 4.3 mic.gr/kg bulunmuştur. Lanatosid-C'nin kalp frekansına etkileri tablo II. ve şekil 12. de gösterilmiştir.



ŞEKİL 12. : Digoksin ve lanatosid-C'nin kalp frekansına etkileri.

Pretoksik aşamadan sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin kalp frekansını azaltmaktadırlar. Örneğin, 5. dakikada 1.1 ± 0.06 mg/kg dozundaki propranolol % 13.2 ve yine 5. dakikada 12 ± 0.5 mg/kg difenilhidantoin de % 10.9 azalım oluşturmaktadırlar (tablo IV). Bu aşamada propranolol ve difenilhidantoin'in taşikardiyi önleme yetenekleri karşılaştırılmış ve $p > 0.05$ bulunmuştur. Bu bulgu, iki ilâç arasında belirgin bir fark olmadığını vurgulamaktadır.

TABLO IV. : Lanatosid-C'nin pretoksik döneminden sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin'in arteriyel basınç ve kalp frekansına etkileri (%).

n=6

SÜRE (dakika)		1	3	5
DOZ (mg/kg)	PROP.	0.23 ± 0.04	0.7 ± 0.05	1.1 ± 0.06
	DİFB.	2.4 ± 0.1	7.2 ± 0.3	12 ± 0.5
FREKANS (vurum/dak.)	PROP.	- 4.7	- 7.6	- 13.2
	DİFB.	- 3.1	- 6.2	- 10.9
ARTERİYEL BASINÇ (mmHg)	PROP.	- 2.1	- 9.2	- 18.4
	DİFB.	- 7.9	- 10.8	- 18.7

- : % azalım

2. ARTERİYEL KAN BASINCI

DİGOKSİN : Terapötik ve pretoksik dönemlerde digoksin arteriyel kan basıncını yükseltmektedir. Pretoksik dönemde normal değere oranla % 10.7 artma bulunmuştur. Terapötik dönemde sistolik ve diyastolik basınç aralığındaki büyüme dikkati çekmektedir. Digoksin'in arteriyel kan basıncına etkileri tablo V. ve şekil 13. de gösterilmiştir.

Pretoksik aşamadan sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin basıncı düşürmektedir. Bu azalım 1 ± 0.04 mg/kg propranolol dozunda % 22.4 ve 13.2 ± 0.5 mg/kg difenilhidantoin'le de % 20 bulunmuştur. Propranolol ve difenilhidantoin'in, digoksin'in pretoksik dönemde neden olduğu kan basıncı yükselmesini önleme yetenekleri karşılaştırıldığında iki ilâç arasında belirgin bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$). Pretoksik aşamadan sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin'in etkileri tablo III. de gösterilmiştir.

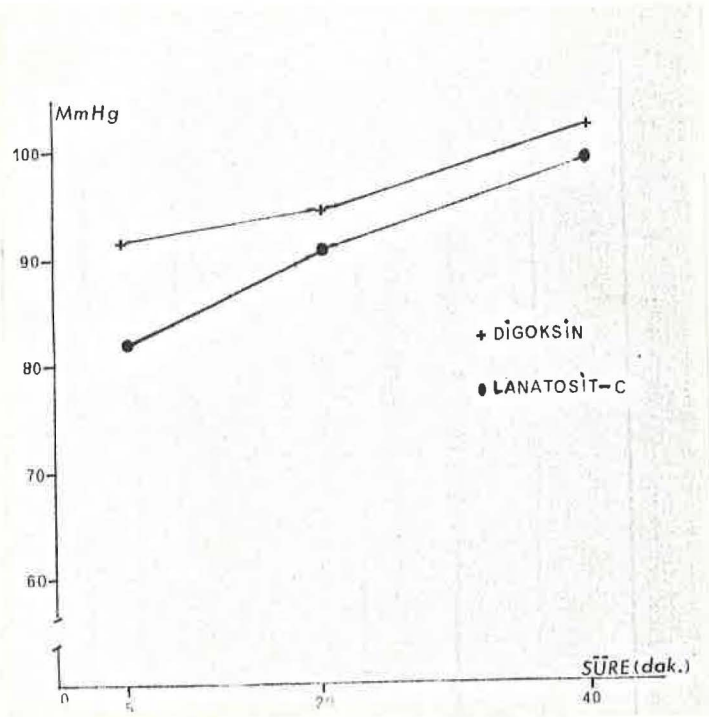
TABLO V. : Digoksin ve lanatosid-C'nin arteriyel basınç ve kardiyak parametrelere etkileri.

n=6

DÖNEM		LATENT	TERAPÖTİK	PRETOKSİK
DOZ mic.gr/kg	DIG.	64.4 ± 0.7	257 ± 2.9	524 ± 6.2
	LAN.	76.4 ± 1.2	304 ± 3.8	609 ± 7.1
ARTERİYEL BASINÇ (mmHg)	DIG.	93 ± 3	97 ± 6	103 ± 6
	LAN.	84 ± 3	92 ± 5	98 ± 4
P - Q ARALIĞI (milisaniye)	DIG.	45.7 ± 0.51	50.4 ± 0.6	43.8 ± 0.7
	LAN.	46.3 ± 0.62	48.5 ± 0.8	44.5 ± 0.3
Q - T ARALIĞI (milisaniye)	DIG.	148 ± 4.7	144 ± 6.8	147 ± 3.2
	LAN.	147 ± 6.4	142 ± 5.4	145 ± 4.7
QRS KOMPLEKSİ (milisaniye)	DIG.	60.3 ± 0.4	57 ± 0.3	61.2 ± 0.5
	LAN.	60.2 ± 0.5	58.2 ± 0.7	61.5 ± 0.6

LANATOSİD-C : Lanatosid-C terapötik ve pretoksik dönemlerde arteriyel kan basıncını yükseltmektedir. Terapötik dönemde trase amplitüdü genişlemiştir. Pretoksik dönemde kan basıncında başlangıç değerine oranla % 11.6 artma vardır. Lanatosid-C'nin arteriyel basınca etkileri tablo V. ve şekil 13. de gösterilmiştir.

Pretoksik aşamadan sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin'in arteriyel basınca etkileri karşılaştırıldığında iki ilaç arasında belirgin bir fark olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$). Örneğin, 1.1 ± 0.06 mg/kg propranolol % 18.4 ve 12 ± 0.5 mg/kg difenilhidantoin de % 18.7 azalıma neden olmaktadır (tablo IV.).



ŞEKİL 13. : Digoksin ve lanatosid-C'nin arteriyel basınca etkileri.

3. P-Q ARALIĞI

DİGOKSİN : Digoksin terapötik dönemde (257 ± 2.9 mic.gr/kg) bu aralığın süresini artırdığı halde, pretoksik dönemde (524 ± 6.2 mic.gr/kg) kısaltmaktadır. Pretoksik dönemde verilen propranolol 5. dakikada % 24 ve difenilhidantoin de % 13 artışa neden olmaktadır (tablo VI.).

LANATOSİD-C : Terapötik dönemde (304 ± 3.8 mic.gr/kg) P-Q aralığı uzamakta ve pretoksik dönemde (609 ± 7.1 mic.gr/kg) de kısaltmaktadır. 5 dakika süreyle verilen propranolol % 22 ve difenilhidantoin de % 14 artışa neden olmaktadır (tablo VII.).

4. Q-T ARALIĞI

DİGOKSİN : Terapötik dönemde Q-T aralığı kısaltmakta ve pretoksik dönemde de uzamaktadır. Pretoksik dönemden sonra 5 dakika süreyle verilen propranolol % 11 ve difenilhidantoin de % 10 artışa neden olmaktadır (tablo VI.).

LANATOSİD-C : Terapötik dönemde Q-T aralığı kısaltmakta ve pretoksik dönemde de uzamaktadır. Pretoksik dönemden sonra verilen propranolol

(1.1 ± 0.06 mg/kg) ve difenilhidantoin (12 ± 0.5 mg/kg) Q-T aralığı-
nı uzatmaktadır. Her iki antiaritmik ilâç için de bu değer % 9
bulunmuştur (tablo VII.).

TABLO VI. : Digoksin'in
pretoksik döneminden son-
ra verilen propranolol ve
difenilhidantoin'in etki-
leri (%).

SÜRE (dakika)		5
DOZ (mg/kg)	PROP.	1 ± 0.04
	DİFB.	13.2 ± 0.05
P-Q aralığı (milisaniye)	PROP.	+ 24
	DİFB.	+ 13
Q-T aralığı (milisaniye)	PROP.	+ 11
	DİFB.	+ 10
QRS-kompleksi (milisaniye)	PROP.	+ 2
	DİFB.	+ 1.7

+ : % artma

TABLO VII.: Lanatosid-C'nin
pretoksik döneminden sonra
verilen propranolol ve dife-
nilhidantoin'in etkileri (%).

SÜRE (dakika)		5
DOZ (mg/kg)	PROP.	1.1 ± 0.06
	DİFB.	12 ± 0.5
P-Q aralığı (milisaniye)	PROP.	+ 22
	DİFB.	+ 14
Q-T aralığı (milisaniye)	PROP.	+ 9
	DİFB.	+ 9
QRS-kompleksi (milisaniye)	PROP.	+ 1.9
	DİFB.	+ 1.8

+ : % artma

5. QRS KOMPLEKSİ

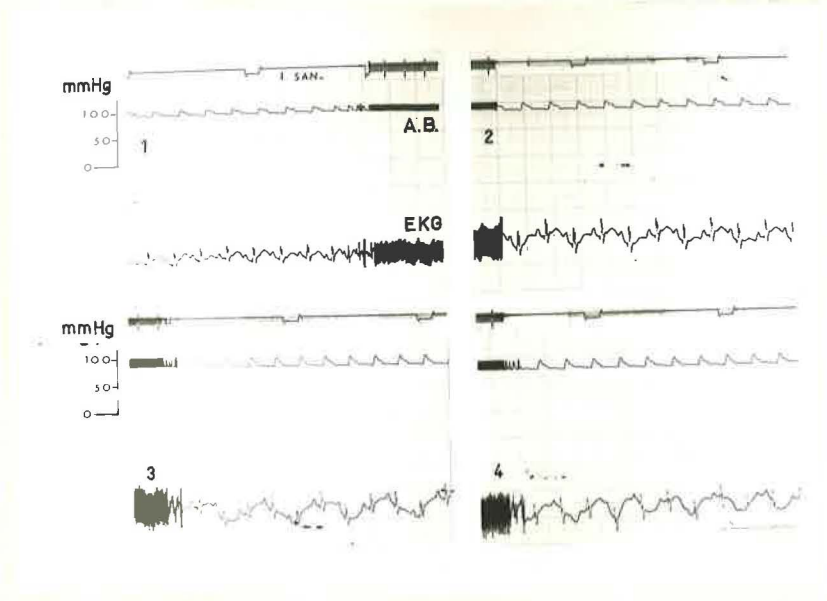
DİGOKSİN : Terapötik dönemde (257 ± 2.9 mc.gr/kg) QRS kompleksi
süresinde kısalma ve pretoksik dönemde (524 ± 5.2 mc.gr/kg) de uzama
vardır. Pretoksik aşamadan sonra verilen propranolol % 2 ve difenilhi-
dantoin de % 1.7 artışa neden olmaktadır. Her iki antiaritmik ilâcın
QRS kompleksine etkileri tablo VI. da gösterilmiştir.

LANATOSİD-C : Terapötik dönemde kısalma ve pretoksik dönemde de
QRS kompleksi süresinde uzama görülmektedir. Pretoksik aşamadan sonra
verilen propranolol % 1.9 ve difenilhidantoin de % 1.8 artışa neden
olmaktadırlar.

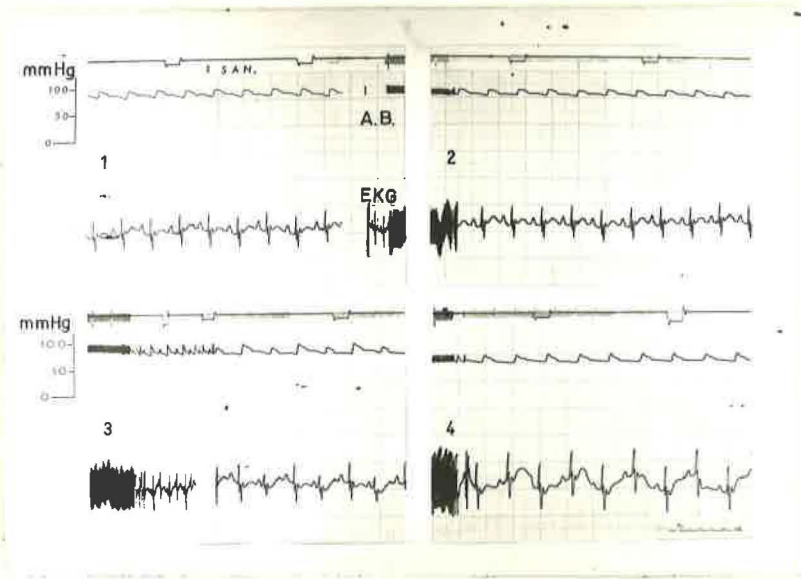
Her iki kardiyotonik glikozit terapöti' döneminde genellikle RS-T segmentinde çukurlaşma ve P dalgasında da yassılaşmaya neden olmuştur.

DENENEN İLÂÇLARIN ATERİYEL KAN BASINCI VE EKG'YE ETKİLERİ

DİGOKSİN

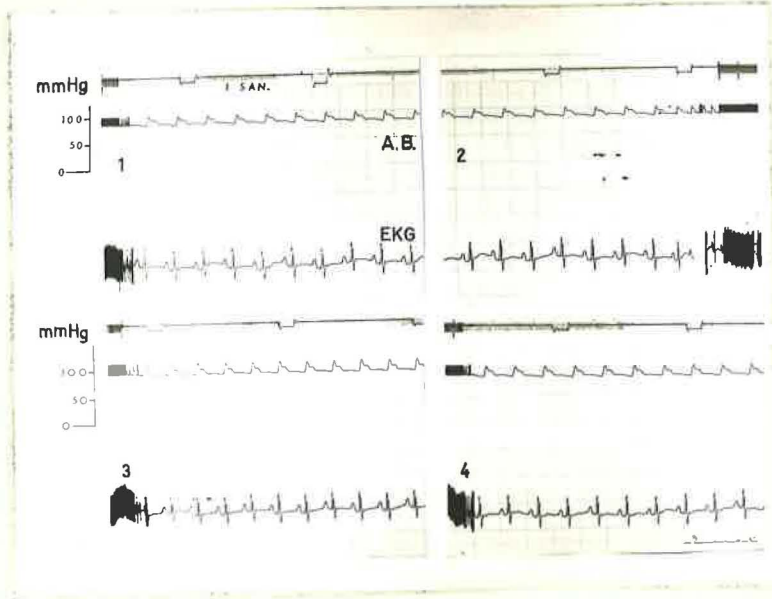


ŞEKİL 14. : 1.latent, 2.terapötik, 3.pretoksik dönemler, 4.propranolol.

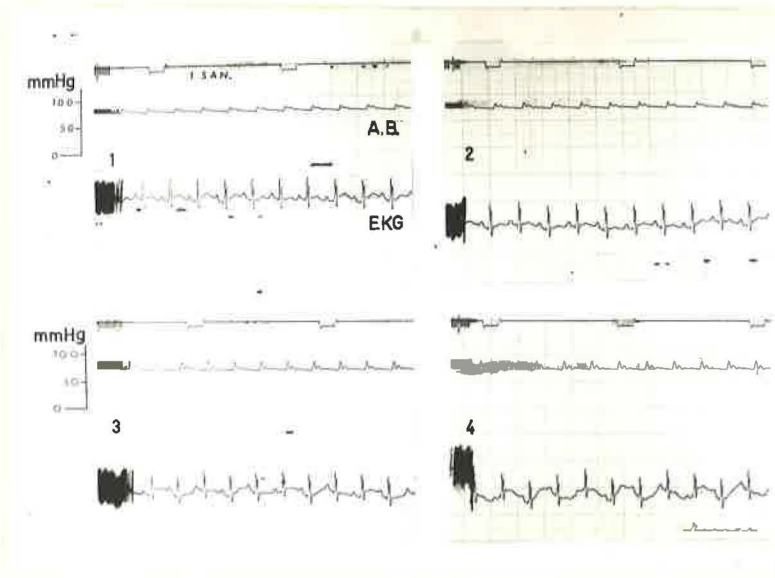


ŞEKİL 15. : 1.latent, 2.terapötik, 3.pretoksik dönemler, 4.difenilhidantoin.

LANATOSİD-C



ŞEKİL 16. : 1.latent, 2.terapötik, 3.pretoksik dönemler,
4.propranolol



ŞEKİL 17. : 1.latent, 2.terapötik, 3.pretoksik dönemler,
difenilhidantoin.

6. ARTERİYEL KAN AKIM HACMI

DİGOKSİN : Terapötik ve pretoksik dönemlerde digoksin arteriyel kan akım hacmini azaltmaktadır. Bu azalım pretoksik dönemde (521 \pm 3.9 mic.gr/kg) % 23.1 değeriyle en belirgin bulunmuştur.

TABLO VIII. : Digoksin ve lanatosid-C'nin arteriyel kan akım hacmine etkileri.

n=6

DÖNEM		LATENT	TERAPÖTİK	PRETOKSİK
DOZ mic.gr/kg	DİG.	63.2 \pm 0.6	254 \pm 1.9	521 \pm 3.9
	LAN.	76.2 \pm 1.1	303 \pm 2.8	607 \pm 6.3
KAN AKIM HACMI (ml/sak.)	DİG.	52 \pm 10.5	48 \pm 9.8	40 \pm 5.7
	LAN.	50 \pm 9.3	47 \pm 8.2	38 \pm 4.6

Digoksin'in pretoksik döneminden sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin kan akım hacmini azaltmaktadırlar. Bu azalım 1.1 \pm 0.03 mg/kg propranolol dozunda % 17.5 ve 13.6 \pm 0.4 mg/kg difenilhidantoin'le de % 14.3 bulunmuştur. Ancak, bu iki antiaritmik ilâcın arteriyel kan akım hacmine etkilerinde belirgin bir fark yoktur ($p > 0.05$).

LANATOSİD-C : Terapötik ve pretoksik dönemlerde lanatosid-C arteriyel kan akım hacmini azaltmaktadır. Azalım pretoksik dönemde (607 \pm 6.3 mic.gr/kg) % 24 değeriyle en belirgin bulunmuştur.

Pretoksik aşamadan sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin arteriyel kan akım hacmini düşürmeye devam etmektedirler. Azalım 1.1 \pm 0.03 mg/kg propranolol dozunda % 10.6 ve 13.4 \pm 0.5 mg/kg difenilhidantoin'le de % 7.7 bulunmuştur. Bu iki ilâcın arteriyel kan akım hacmine etkilerinde belirgin bir fark yoktur ($p > 0.05$).

Denemelerimizde incelediğimiz ilâçların arteriyel kan akım hacmine etkileri tablo VIII. ve IX. da gösterilmiştir.

TABLO IX. :Digoksin ve lanatosid-C'nin pretoksik dönemlerinden sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin'in arteriyel kan akım hacmine etkileri.

DİGOKSİN

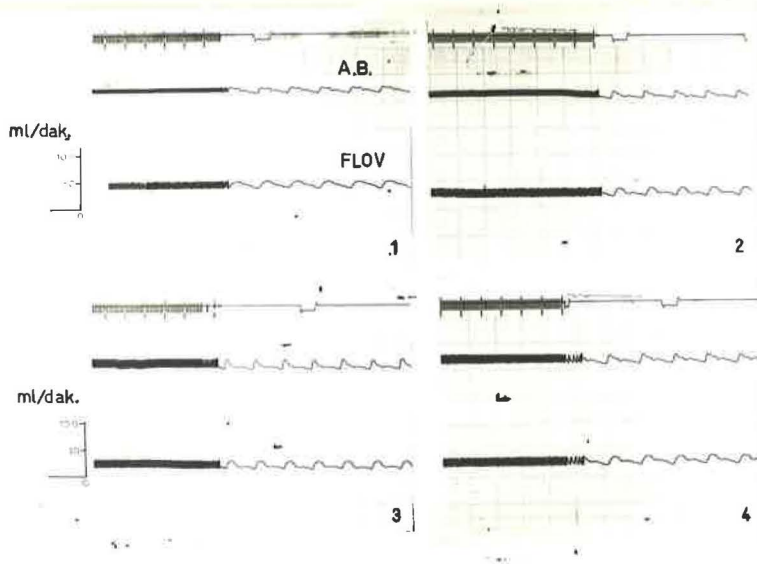
LANATOSİD-C

SÜRE (dakika)		0	5
DOZ (mg/kg)	PROP.	-	1.1 ± 0.03
	DİFE.	-	13.6 ± 0.4
KAN AKIM HACMI (ml/dak.)	PROP.	40 ± 4.3	33 ± 2.5
	DİFE.	42 ± 4.7	36 ± 3.1

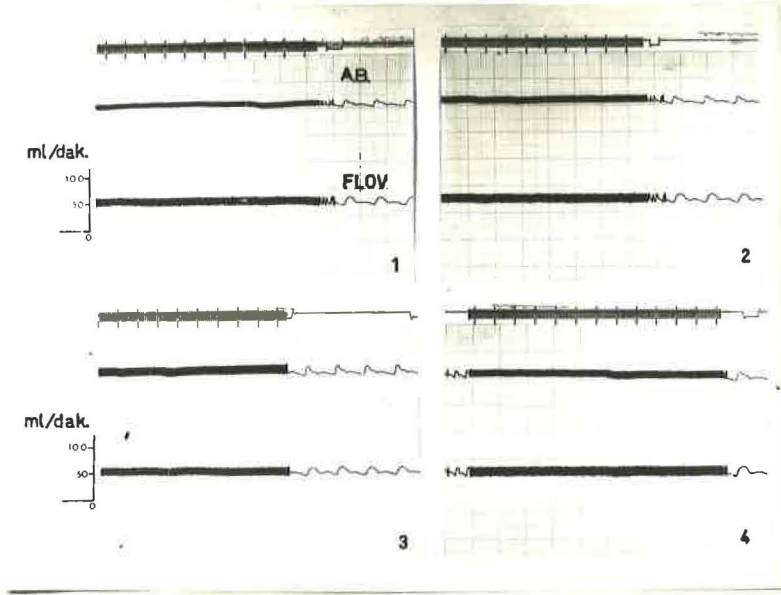
SÜRE (dakika)		0	5
DOZ (mg/kg)	PROP.	-	1.1 ± 0.03
	DİFE.	-	13.4 ± 0.5
KAN AKIM HACMI (ml/dak.)	PROP.	38 ± 5.1	34 ± 2
	DİFE.	39 ± 4.5	36 ± 3.8

DENENEN İLÂÇLARIN ARTERİYEL KAN AKIM HACMİNE ETKİLERİ

DİGOKSİN

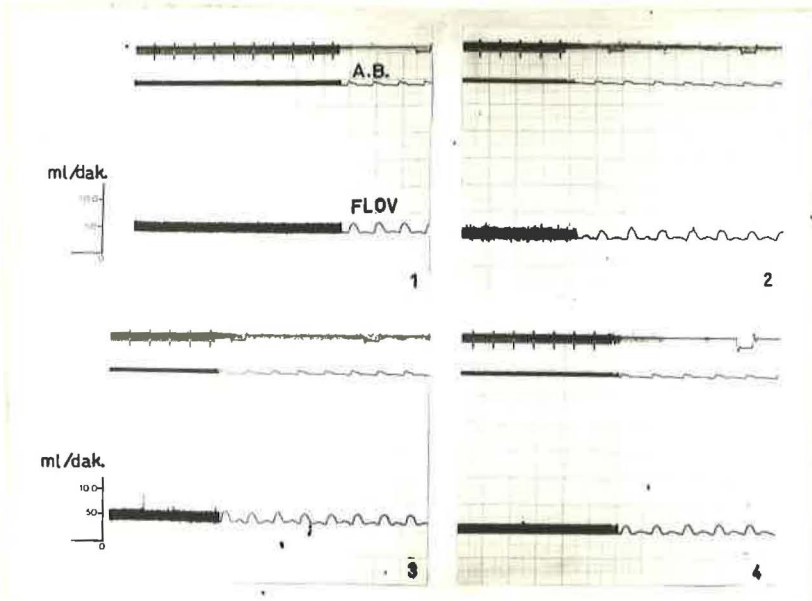


ŞEKİL 18. : 1.latent, 2.terapötik, 3.pretoksik dönemler, 4.propranolol.

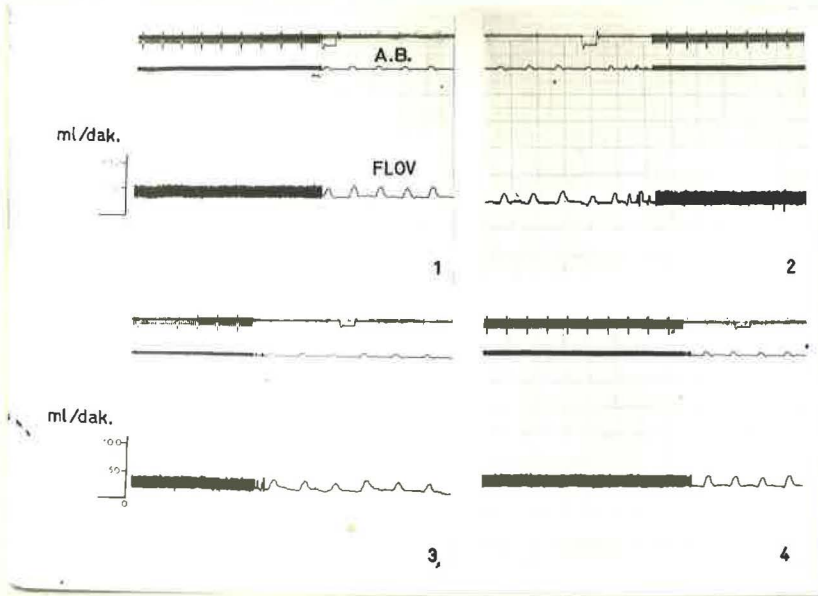


ŞEKİL 19. : 1.latent, 2.terapötik, 3.pretoksik dönemler,
4.difenilhidantoin.

LANATOSİD-C



ŞEKİL 20. : 1.latent, 2.terapötik, 3.pretoksik dönemler,
4.propranolol



ŞEKİL 21. : 1.latent, 2.terapötik, 3.pretoksik dönemler, 4.difenilhidantoin.

TARTIŞMA

Denemelerimizde kullandığımız kardiyotonik glikozitler terapötik dönemde kalp ritmini azaltmaktadırlar. Bunun vagal ve ekstrasvagal etkilerle oluştuğu bilinmektedir. McLain ve arkadaşları (87) kardiyotonik glikozitlerin önce sinus karotis'e etkiyerek vagal stimülasyona neden olduklarını ve etkinin daha sonra kas liflerine ulaştığını bildirmişlerdir. İnsan fötüsü papillar kasında yapılan denemelerde de glikozitlerin direkt kardiyak etkileri sonucu normal parasempatik uyarımlara karşı sino-atriyal düğümün daha duyarlı duruma geldiği ortaya konulmuştur (81). Vagal stimülasyon oluşturmaksızın da kardiyookatif glikozitlerin sinus düğümüne etkiyerek kalp ritmini azalttıkları bilinmektedir. Digoksin ve lanatosid-C'nin terapötik dönemde kalp ritmini azaltma oranları diğer araştırmacıların sonuçlarıyla karşılaştırıldığında çok yakın benzerlikler bulunmuştur. Dökmeci (34) tavşanlarda terapötik dönemde kalp frekansının yaklaşık olarak digoksinle % 11 ve lanatosid-C ile de % 13 oranında azaldığını göstermiştir.

Deneme hayvanlarında kardiyotonik glikozitlerin letal dozlarının yaklaşık % 60 ına ulaşıldığında kardiyak aritmilerin ortaya çıkacağı bildirilmiştir (39,94). Denemelerimizde digoksin'in pretoksik aşamayı başlatan dozu 324 ± 3.7 mic.gr/kg ve lanatosid-C'nin pretoksik dozu da 380 ± 4.3 mic.gr/kg bulunmuştur. Yapılan bir araştırmada (34) digoksin'in tavşanlarda minimal letal dozu (MLD) 1.86 ± 0.69 mg/kg dir. Bu değer lanatosid-C için de 2.03 ± 0.94 mg/kg bulunmuştur. Bu sonuçlar denemelerimizdeki pretoksik aşamayı başlatan dozlarla karşılaştırıldığında oldukça yakın benzerlikler ortaya çıkmaktadır.

Pretoksik dozlarda kardiyotonik glikozitler miyokarda ektopik odakların doğmasına neden olmaktadır. Bunun sonucu olarak normal dozlarla oluşan negatif krotropik etki pozitif kronotropik etkiye dönüşmektedir. Bu özellik birçok araştırmacı tarafından kanıtlanmıştır (46, 74,148). Denemelerimizde pretoksik aşamada digoksin % 6.7 ve lanatosid C de % 9.3 oranlarında kalp frekansı artışına neden oldular.

Propranolol'un normal dozlarda beta reseptör blokajıyla ve daha yüksek dozlarda da kinidin benzeri etkisiyle taşikardileri önlediği bilinmektedir. Bazı araştırmacılar (112,113) propranolol'un köpeklerde kinidin benzeri etki göstermesi için ortalama 2 mg/kg dozdan daha yüksek verilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Fakat tavşanlar üzerinde bu konuda bir çalışmaya rastlamadık. Ancak denemelerde uyguladığımız dozların sadece spesifik beta reseptör blokajı yapması güçlü bir olasılıktır.

Kardiyotonik glikozit entoksikasyonlarından ileri gelen taşikardi-lerde propranolol'un başarıyla kullanıldığını bildiren birçok araştırma vardır (48,51,143). Sino-atriyal ve A-V düğüm iletim zamanlarındaki uzamaların spesifik beta reseptör blokajı yanında ikinci derecede önemli olduğu bildirilmiştir (154). Kelliher ve arkadaşları (74) beta adrenolitiklerin önceden verilmesiyle kardiyotonik glikozitlerin premature ventriküler kontraksiyonlar, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrillasyon için gereken dozlarının artırıldığını görmüşlerdir. Denemelerimizde digoksin ve lanatosid-C'nin protoksik dönemde neden olduğu taşikardileri propranolol etkin bir şekilde önlemiştir. Ancak, bu iki kardiyotonik glikozitin toksik etkilerinin önlenmesinde gereken propranolol dozları birbirine oldukça yakındır.

Denemelerimizde kardiyak glikozitlerin protoksik aşamasında verilen difenilhidantoin kalp frekansını azaltmaktadır. Digoksin ve lanatosid-C nin neden olduğu taşikardilerin önlenmesinde gereken difenilhidantoin dozları birbirine çok yakın bulunmuştur. Harris ve arkadaşları (60) koroner arter ligasyonu yapılan deneme hayvanlarında oluşan aritmilerde ilâcın etkinliğini göstermişlerdir. Bunun yanında diğer araştırmacılar (20,119) da kardiyotonik glikozit entoksikasyonlarının önlenmesinde başarıyla kullanıldığını belirtmektedirler. Rusack ve arkadaşları (118) aşırı digoksin entoksikasyonlarında insünlarda difenilhidantoin'in seçilmesi gereken ilk ilâç olduğunu bildirmektedirler. Yazarlar çok küçük dozlarla (25 mg) bile digoksinin kan seviyesi çok yüksek düzeydeyken iyi sonuçlar aldıklarını belirtmektedirler. Mason ve arkadaşları (86) tekrarlanan difenilhidantoin dozlarıyla A-V iletim depresyonları ortaya çıkacağını bildirmişlerdir. Bunun yanında Mierzwiak ve arkadaşları (92) köpeklerde yaptıkları denemelerde 5 mg/kg dozunda verilen difenilhidantoin'in etkisinin geçici olduğunu ve ikinci bir doza gereksinim duyulduğunu belirtmektedirler. Ancak denemelerimizde ikinci bir perfüzyona gerek görmedik. Burada verdiğimiz dozun yeterli seviyede olmasının önemi büyüktür.

Konvülsiv bozuklukların önlenmesinde ve trigeminal nöralji durumlarının tedavisinde difenilhidantoin membranın uyarım eşiğini yükselterek etkimektedir. İlâç aynı zamanda hipokalsemi, hiponatremi ve sürekli uyarım sonucu oluşan hipereksitabilite durumunu da önlemektedir. Beyin hücrelerinde, iskelet ve kalp kasında intrasellüler sodyum konsantrasyonunu artırmaktadır (157). Ancak, kardiyak aritmilerin önlenmesinde etki mekanizması tam aydınlatılmış değildir. Düşük konsantrasyonlarda ilâcın purkinje dokusunda pacemaker aktivitesinin depresyonuna neden olduğu

belirtilmiştir (117). Bunun yanında ilâcın kalpte iyonik değişimlere neden olarak etki gösterdiğini savunan araştırmalar da vardır. Difenilhidantoin'in kalbin kardiyotonik glikozit alımını azalttığı da gösterilmiştir (5). Ayrıca ilâcın sodyumun ekstrasellüler ortama atılmasını uyardığını (54) ve kardiyotonik glikozitlerin neden olduğu intrasellüler potasyum deplesyonunu önlediğini bildiren araştırmalar (124) vardır.

Allonen ve arkadaşları (5) digoksin'in ventriküler ekstrasistol ventriküler fibrillasyon ve asistol yapan dozlarının önceden difenilhidantoin verilerek yükseldiğini göstermişlerdir. Kobaylarda 10 mg/kg dozunda verilen difenilhidantoin ventriküler ekstrasistol için gereken digoksin dozunu belirgin olarak artırmıştır ($p < 0.05$). Diğer değerler ventriküler fibrillasyonda $p < 0.001$ ve asistol durumunda da $p < 0.01$ bulunmuştur. Yazarlar kontrol grubunda digoksin'in ventriküler fibrillasyon oluşturan dozunu 0.4 mg/kg bulmuşlardır. Bu sonuç bizim tavşanlarda bulduğumuz değerlere oldukça yakındır.

Digoksin ve lanatosid-C latent dönemden sonra terapötik dönemde kan basıncını yükseltmektedirler. Bu etki birçok yazar tarafından deneme hayvanlarında yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (32,34,55). Biz de denemelerimizde digoksin ve lanatosid-C'nin terapötik dönemde kan basıncını yükselttiğini ve trase amplitüdünü genişlettiğini gördük. Ancak Dresdale ve arkadaşları (35) lanatosid-C ve Selzer ve arkadaşları (127) da digoksin'in normal kişilerde sistemik ve pulmoner basınçta bir değişimlik oluşturmadığını ileri sürmektedirler. Ancak, kardiyotonik glikozitlerin ve özellikle aglikonların intravenöz enjeksiyonunda kısmen periferik damarlara direkt bir etki ve kısmende santral veya refleks etkiyle kan basıncını artırdıkları kabul edilmektedir.

Digoksin ve lanatosid-C'nin pretoksik döneminde verilen propranolol arteriyel kan basıncını düşürmektedir. Denemelerimizde propranolol her iki kardiyotonikle oluşturulan pretoksik dönemden sonra kan basıncını yaklaşık değerlerde düşürmektedir. Propranolol'un en önemli etkilerinin kardiyovasküler sistemde görüldüğü ve intravenöz yolla etkin dozda verildiğinde kalp ritminin azaldığı, mekaniksel sistolun uzadığı ve arteriyel kan basıncında orta derecede bir düşme olduğu gösterilmiştir (55).

Propranolol'un damarlar üzerine direkt bir etkisi olmadığı halde çalışmalarımızda kan basıncı düşmüştür. Shanks (128) ve Tarazi ve Dustan(141) propranolol'un neden olduğu arteriyel kan basıncı düşmesinin total periferik rezistans değişimleriyle ilgili olduğunu bildirmektedirler. Bu araştırmacılar kardiyak atılım debisinde oluşan azalmaya

periferik direncin adapte olduğunu ve böylece kan basıncının düştüğünü belirtmektedirler.

Denemelerimizde digoksin ve lanatosid-C'nin pretoksik aşamasından sonra verilen difenilhidantoin kan basıncını düşürmüştür. Ancak digoksin ve lanatosid-C'den sonra verilen ve aritmiyi önleyen difenilhidantoin dozlarını birbirine oldukça yakın bulduk. Difenilhidantoin'in hemodinamik etkilerine ait çok az literatür bilgi mevcuttur. Conn ve arkadaşları (27) insanlarda yaptıkları denemelerde difenilhidantoin'in intravenöz verilmesiyle sistemik ve pulmoner arteriyel basınç ve kardiyak atılım debisinde belirgin değişimler olmadığını bildirmektedirler. Diğer bir çalışmada (55) ise ilâcın arteriyel kan basıncını kinidin ve prokainamid'e oranla daha az düşürdüğü belirtilmektedir. Lieberson ve arkadaşları (80) 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 (91,93) ilâcın periferik bir vazodilatasyonla kan basıncını belirgin olarak azalttığı bildirilmektedir. Köpeklerde elde edilen bu bulgular bizim tavşanlarda bulduğumuz sonuçlara uymaktadır.

İntakt hayvanlarda digitalikler vagal ve ekstravagal etkileriyle A-V düğümde iletim depresyonuna neden olmaktadır. Bu etki EKG'de P-Q aralığının uzamasıyla belirlenmektedir. Dökmeci (34) çeşitli deney hayvanlarında kardiyotonik glikozitlerin EKG'ik etkilerini incelemiş ve latent dönemden sonra P-Q aralığında uzama olduğunu belirtmiştir. Yazar kalp atım sayısında görülen azalmanın başlıca nedeninin P-Q aralığının uzaması olduğunu söylemektedir. Bu görüş diğer birçok araştırmacı tarafından (40,103) da doğrulanmaktadır. Denemelerimizde digoksin ve lanatosid-C terapötik dönemde P-Q aralığının süresini artırmıştır. Bu bulgu yukarıda belirttiğimiz yazarların sonuçlarına uymaktadır.

Pretoksik aşamada digoksin ve lanatosid-C P-Q aralığını kısaltmaktadır. Bu nedenle oluşan taşikardi pretoksik aşamanın en önemli belirtisi olarak kabul edilmektedir. Pretoksik aşamadan sonra verilen propranolol P-Q aralığının süresini tekrar artırarak kalpte hızlanmayı frenlemektedir. Atriyovenriküler düğüm tonik sempatetik aktivitesinin beta reseptör blokajıyla ortadan kaldırılması sonucu ventriküllere iletilen atriyal impulsların sayısının azaltıldığı Kabela ve arkadaşları (73) tarafından gösterilmiştir. Denemelerimizde digoksin'in pretoksik aşamasında verilen propranolol'un P-Q aralığını ortalama % 24 oranında artırdığını gördük. Bu bulgu diğer birçok araştırmacı tarafından (48,

51,72,143) da gösterilmiştir. A-V düğünde sempatik tonusun bloke edilmesi digital entoksikasyonlarının önlenmesinde en etkin rolü oynamaktadır.

Denemelerimizde pretoksik aşamada verilen difenilhidantoin'in P-Q aralığını uzattığını gördük. Bu propranolol'de görülen artmadan daha azdır. Difenilhidantoin'in izole purkinje dokusunda pacemaker aktivitesini deprese ederek digital entoksikasyonlarında etkin bir tedavi sağladığı bildirilmiştir (117).

Denemelerde kullandığımız digoksin ve lanatosid-C terapötik dönemde Q-T aralığını kısaltmıştır. Ayrıca QRS kompleksi süresi de azalmaktadır. Q-T aralığının kısalması ventriküler sistol süresindeki kısalmadan ileri gelmektedir (55). Bunun atriyal ve nodal dokulara glikozitlerin direkt etkisiyle olduğu ileri sürülmektedir (89). Her iki kardiyotonik glikozit pretoksik aşamada Q-T aralığının süresini uzatmaktadır. Süre latent dönemdeki değerlere oldukça yakın bulunmuştur. Pretoksik aşamada verilen propranolol Q-T aralığının süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bu etkinin ilâcın A-V düğüne olan etkisiyle olduğu belirtilmiştir (73). QRS kompleksinde görülen uzama önemsiz derecededir. Bu bulgu Stern ve arkadaşlarının (135) normal kişilerde elde ettiği sonuçlara uygundur. Digoksin ve lanatosid-C'nin pretoksik aşamasından sonra verilen difenilhidantoin Q-T aralığında artmaya neden olmaktadır. QRS kompleksinde görülen değişimler signifikatif değildir.

Denemelerimizde kullandığımız digoksin ve lanatosid-C terapötik ve pretoksik dönemlerde arteriyel kan akım hacmini azaltmıştır. Ancak bu iki kardiyotonik glikozitin kan akım hacmine etkileri birbirine oldukça yakındır. Digitaliklerin bu parametre üzerine etkilerini araştıran literatür bilgilere oldukça az rastlanmaktadır. Mason ve arkadaşları (85) normal kişilere intravenöz yolla verilen kardiyotoniklerin arteriyel basınç ve sistenik vasküler rezistansı artırdıklarını ve buna paralel olarak venomotör tonda artma ve kan akım hacminde de azalma görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu sonuç bizim tavşanlarda elde ettiğimiz bulgulara uymaktadır. Digoksin ve lanatosid-C'nin pretoksik aşamasından sonra verdiğimiz propranolol arteriyel kan akım hacminde azalmaya neden olmuştur. Nies ve arkadaşları (102) propranolol'den sonra kompenzatuvar sempatetik refleks etkisiyle periferik resistansın yükseldiğini ve beyin dışında bütün dokularda kan akım hacminin azaldığını bildirmektedirler.

Digoksin ve lanatosid -C'nin pretoksik aşamasından sonra verilen

difenilhidantoin arteriyel kan akım hacmini azaltmaktadır. Ancak bu konuda literatür bilgiye rastlamadık. Difenilhidantoin'in kalbe etkilerinde olduğu gibi arteriyel kan akım hacmine olan etkilerinin de anlaşılabilmesi için daha çok araştırma yapılması kanısındayız.

ÖZET

Tavşanlarda yaptığımız bu çalışmada digoksin ve lanatosid-C entek-sikasyonlarında propranolol ve difenilhidantoin'in etkilerini araştırdık. Pretoksik aşamada digoksin ve lanatosid-C'nin neden olduğu kalp frekansı artışı bu iki antiaritmik ilaç tarafından etkin bir şekilde önlendi. Pretoksik aşamayı başlatan digoksin dozu ortalama 324 mic.gr/kg bulundu. Bu değer lanatosid-C için 380 mic.gr/kg dir. Her iki kardiyotonik glikozitin toksik etkilerini önleyen propranolol dozu 1 mg/kg, difenilhidantoin dozu da 12 mg/kg bulunmuştur. Bu iki antiaritmik ilâcın belirttiğimiz dozlarda etkinlikleri birbirine oldukça yakındır.

Digoksin ve lanatosid-C arteriyel kan akım hacmini azaltmaktadır. Pretoksik aşamadan sonra verilen propranolol ve difenilhidantoin bu azalımı belirli bir oranda artırmaktadır.

RESUME

Dans ce travail réalisé sur les lapins, nous avons étudié les effets de propranolol et de diphenylhydantoin au cours de l'intoxication de digoxine et de lanatoside-C. Dans la période prétoxique, l'augmentation de fréquence cardiaque provoquée par le digoxine et le lanatoside-C est inhibée effectivement par ces deux médicaments antiarrhythmiques. La dose de digoxine déclenchant la période prétoxique est déterminée en moyenne de 324 mic.gr/kg. Cette valeur est de 380 mic.gr/kg pour la lanatoside-C. La dose moyenne de la propranolol prévenant les effets toxique de ces deux glucosides cardiotoniques s'est fixé en moyenne comme 1 mg/kg et celle de diphenylhydantoin est de 12 mg/kg. Les efficacités de ces deux médicaments antiarrhythmiques aux doses déterminées sont assez proche l'un à l'autre.

Le digoxine et le lanatoside-C diminuent le débit circulant artériel. Le propranolol et le diphenylhydantoin administrées après la période prétoxique réduisent dans une mesure déterminé ce parametre.

BİBLİYOGRAFYA

1. AHLQUIST, R.P. : A study of the adrenotropic receptor. Am.J.Physiol., 153, 586, 1948.
2. AKERA, T., LARSEN, F.S., and BRADY, T.M. : Correlation of cardiac sodium and potassium activated adenosine triphosphatase activity with ouabain induced inotropic stimulation. J.Pharmac.exp.Ther., 173, 145, 1970
3. AKGÜN, N. : Fizyoloji I. Boşaltım, dolaşım, sindirim, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları, no.92, 1975.
4. ALLEN, J.D., ZAIDI, S.A., SHANKS, R.G., and PANTRIDGE, J.F. : The effects of bretylium on experimental cardiac dysrhythmias. The American Journal of Cardiology, 29, 641, 1972.
5. 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.
6. ALVARO, A.B., MACALPIN, R.N., and KATTUS, A.A. : Effect of propranolol and nitroglycerine on exercise tolerance in angina pectoris. Circulation, 36, 11, 1967.
7. ANZOLA, J., and RUSHMER, R.F. : Cardiac responses to sympathetic stimulation. Circ.Res., 4, 302, 1956.
8. ASHLEY, J.J., BROWN, B.T., OKITA, G.T., and WRIGHT, S.E. : The metabolites of cardiac glycosides in human urine. J.Biol.Chem., 232, 315, 1958.
9. AUSTEN, W.G., and MORAN, J.M. : Cardiac and peripheral vascular effects of lidocaine and procainamide. Am.J.Cardiol., 16, 701, 1965.
10. BASKIN, S., and DUTTA, S. : Effect of antiarrhythmic drugs and etacryninic acid on the accumulation of ouabain-H³ by the isolated guinea pig heart. Fed.Proc., 29, 739, 1969.
11. BEELEER, G.W.Jr., and REUTER, H. : Membrane calcium current in ventri-

cular myocardial fibers. *J.Physiol.Lond.*, 207,191,1970

12. BESCH, H.R., and SCHWARTZ, A. : On the mechanism of action of digitalis. *J.Molec.cell.Cardiol.*, 1,195,1970.

13. BEVAN, J.A. : Essentials of Pharmacology (second edition). Harper and Low, Publishers, Maryland, 1976.

14. 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.

15. BINE, R., and FREIDMAN, M. : The rate of disappearance of lanatoside-C and digitoxin from the blood of rats. *Circulation*, 2,1182,1950.

16. BLACK, J.W., CROWTHER, A.F., SHANKS, R.G., SMITH, L.H., and DORNHORST, A.C. : A new adrenergic beta-receptor antagonist. *Lancet*, 1,1080,1964.

17. BLOOM, P.M., and NELP, W.B. : Relationship of the excretion of tritiated digoxin to renal function. *Am.J.Med.*, 251,133,1966.

18. BORISON, N.L., and WANG, S.C. : Physiology and Pharmacology of vomiting. *Pharmac.Rev.*, 5,193,1953.

19. BRAUNWALD, E., and POOL, P.E. : Mechanism of action of digitalis glycosides. *Mod.Conc.Card.Vasc.Dis.*, 37(11),129,1968.

20. BRENSFEIN, H., GOLD, H., LANG, T.W., PAPPELBAUM, S., BAZIKA, V., and CORDAY, E. : Sodium diphenylhydantoin in the treatment of current cardiac arrhythmias. *J. Am.Med.Assoc.*, 191,695,1965.

21. BUCKLE, R.M. : Treatment of thyroid crisis by beta-adrenergic blockade. *Acta Endocrinologica*, 57,168,1968.

22. CALHOUN, J.A., and HARRISON, T.R. : Studies in congestive heart failure. IX. The effect of digitalis on the potassium content of cardiac muscle of dogs. *J.clin.Invest.*, 10,139,1931.

23. CAPRIO, A., and FARAH, A. : The effect of the ionic milieu on the response of rabbit cardiac muscle to ouabain. *J.Pharmac.exp.Ther.*, 155,403,1967.

24. CARTENS, M. : Beitrag zum wirkungsbild eines neuen herzoglykosides (Sandolanid). Der landarzt zeits. Allgemeinmedizin, 44(13), 664, 1968.
25. 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, 1967.
26. CHERIAN, G., BROCKINGTON, I.F., SHAH, P.M., OAKLEY, C.M., and GOODWIN, J.F. : Beta-adrenergic blockade in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Brit. Med. J., 1, 895, 1966.
27. CONN, R.D., KENNEDY, J.W., and BLACKMAN, J.R. : Hemodynamic effects of diphenylhydantoin. Am. Heart J., 73, 500, 1967.
28. COX, E., and WRIGHT, S.E. : The biliary excretion of digitalis glycosides and aglycones in the rat. J. Pharmacol. exp. Ther., 126, 117, 1959.
29. DANAHY, D.T., and ARONOW, W.S. : Propranolol and lidocaine, clinical use antiarrhythmic agents. Postgrad Med., 61 (1), 113, 1977.
30. DAVIS, L.D., and TENITE, J.V. : Effects of propranolol on the transmembrane potential of ventricular muscle and Purkinje fibers of the dog. Circulation Res., 22, 661, 1968.
31. deGUZMAN, N.T., and YEH, B.K. : Potassium canrenote in the treatment of long-term digoxin-induced arrhythmias in conscious dogs. The American Journal of Cardiology, 35, 413, 1975.
32. DÖKMECİ, İ. : Etude expérimentale comparative de l'activité cardiotonique de diverses substances médicamenteuses. Thèse. Doct. Univ. Nancy. Mention Sci. Nancy, Qudart-Clément, p: 152, 1971.
33. DÖKMECİ, İ. : Activité cardiotonique de la formyloxine sur l'oreillette isolée du cobaye. A.Ü. Veteriner Fakültesi Dergisi, 19, 3, 409, 1972.
34. DÖKMECİ, İ. : Yarı sentetik yeni bir kardiyotoniğin klasik kardiyotoniğerlerle kalitatif ve kantitatif yönden in vivo ve in vitro tesirlerinin karşılaştırılması araştırması (Doçentlik tezi). Fırat Üniv. Vet. Fak. Derg., 3 (1), 128, 1976.

35. DRESDALE, D.T., YUCEOĞLU, Y.Z., MICHTOM, R.J., SCHULTZ, M., and LUNGER, M.: Effects of lanatoside-C on cardiovascular hemodynamics-acute digitalizing doses in subjects with normal hearts and with heart disease without failure. *Am.J.Cardiol.*, 4, 88, 1959.
36. DRESEL, P.E. : Blockade of some cardiac actions of adrenaline by dichloroisoproterenol. *Canad.J.Biochem.*, 38, 375, 1960.
37. DWYER, E.M.Jr., WIENER, L., and COX, J.W. : Effects of beta-adrenergic blockade (Propranolol) on left ventricular hemodynamics and the electrocardiogram during exercise-induced angina pectoris. *Circulation*, 38, 250, 1968.
38. EPTER, J.C., et FAUCONNET, L. : Les cardélonides digitaliques se fixent-ils au coeur. *Pharm.Acta.Helv.*, 39, 244, 1964.
39. FARAH, A., and MARESH, G. : Determination of the therapeutic irregularity, and lethal doses of cardiac glycosides in the heart-lung preparation of the dog. *J.Pharmac.exp.Ther.*, 92, 32, 1948,
40. FARMER, J.B. and LEVY, G.P. : A simple method for recording the electrocardiogram and heart rate from conscious animals. *Brit.J.Pharmac.Chemother.*, 32, 193, 1968.
41. FAUCONNET, L., et GUIFFRIDA, A. : Le sort des hétérosides digitaliques dans le sang. *Verhandl.Schweitz.Naturf.Gesell.* p: 228, 1959.
42. FAUCONNET, L., et WIDMER, J. : Sur le sort de la digitoxine dans le coeur isolé de cobaye. *Pharm.Acta Helv.* 39, 251, 1964.
43. FAWAZ, G. : Effect of reserpine and pronethalol on the therapeutic and toxic actions of digitalis in the dog heart-lung preparation. *Br.J.Pharmac.Chemother.*, 29, 302, 1967.
44. FRIEDMAN, M.: The fate and deposition of digitoxine in animals and man. In: Diamond, E.G.: *Digitalis*, p:40. Ed. C.Ch.Thomas, Springfield, 1957.
45. FRIEDMAN, M., St. GEORGES, S.R., BYESS, S.D., and BLAND, C. : Deposition and disappearance of digitoxin from the tissues of the rat, rabbit and dog after parenteral injection. *Circulation*, 6, 367, 1952.

46. FUKUDA, T. : The action of cardiac glycosides on the heart. Com. XVIII. Cong. Int. Physiol. Copenhagen Abst. of com. P.208.1950.
47. GAFFNEY, T.E., KAHN, J.B., VAN MAANEN, E.F., and ACHESON, G.H. : A mechanism of the vagal effect of cardiac glycosides. J.Pharmac.exp.Ther., 122,423,1958.
48. GETTES, L.S. : Beta-adrenergic blocking drugs in the treatment of cardiac arrhythmias. Cardiovasc.clin., 2,211,1970
49. GETTES, L.S., and SURAWICZ, B. : Long term prevention of paroxysmal arrhythmias with propranolol therapy. Am.J.Med.Sci., 254,257,1967.
50. GEYLING, E.M.K. : Biosynthesis and pharmacology of radioactive digitalis and other medicinally important drugs. M.ann.Dist.of Columbia., 20,197,1951.
51. GIBSON, D., and SOWTON, E. : The use of beta-adrenergic blocking drugs in dysrhythmias. Progr.Cardiovasc.Dis., 12,16,1969.
52. GILLIAM, P.M.S., and PRICHARD, B.N.C. : Propranolol in the therapy of of angina pectoris. Am.J.Cardiol., 18,366,1966.
53. GINN, W.M., and ORGAIN, E.S. : Propranolol (Inderal) in the treatment of angina pectoris. J.Amer.Med.Ass., 198,1214,1966.
54. GOFRAIND, F., 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.
55. GOODMAN, L.S., and GILMAN, A. : The pharmacological basis of therapeutics. The MacMillan Co.London,1970.
56. GRANT, R.H.E., KEELAN, P., KERNOHEN, R.J., LEONARD, J.C., NANCEKIEVILL, L., and SINCLAIR, K. : Multicenter trial of propranolol in angina pectoris. Am.J.Cardiol., 18,361,1966.
57. GROLLMAN, A. : Pharmacology and Therapeutics. Philadelphia,1965. Lea and Febiger, Publishers, p.508.

58. GUBNER, R.S., and KALLMAN, H. : Treatment of digitalis toxicity by chelation of serum calcium. *Am. J. Med. Sc.* 234, 136, 1957.
59. HAARMAN, W., HAGEMEIR, A., und LENDLE, L. : Über die BINDUNG von digitalis glykosiden und digitaloiden and die eiweisstoffedes blutserums, *Arch. Exp. Path.*, 194, 205, 1940.
60. 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.
61. HARRISON, D.C., SPROUSE, J.H., and MORROW, A.G. : The antiarrhythmic properties of lidocaine and procainamide. *Circulation*, 28, 486, 1963.
62. HARRISON, T.S., DAGHER, F.J., BECK, L., and BARTLETT, J.D. : Rationale and indications for preoperative adrenergic receptor blockade in pheochromocytoma. *Med. clin. North Am.* 53, 1349, 1969.
63. HARRISON, T.R., and LEONARD, B.W. : The effect of digitalis on the cardiac output of dogs and its bearing on the action of the drug in heart disease. *J. clin. Invest.*, 3, 1, 1926.
64. 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.
65. HERMANN, N.G. : Treatment of heart failure. *Ann. Int. Med.* 13, 122, 1939.
66. HOFFMAN, B.F., and GRANEFIELD, P.F. : The electrophysiology of the heart . McGraw Hill Book Co., 1960.
67. HOFFMAN, B.F., and SINGER, D.H. : Effects of digitalis on electrical activity of cardiac fibers. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 7, 226, 1964.
68. HOFFMAN, S.A., WALLACE, H.V., and BAVE, A.E. : Postoperative ventricular arrhythmias caused by isoproterenol. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, 58, 664, 1969.
69. HOJI, K. : On the structure of purlanatoside A and B. *Chem. Pharm. Bull.*, 9, 566, 1961.

70. HONEY, M., CHAMBERLAIN, D. A., and HOWARD, J. : The effect of beta sympathetic blockade on arteriel oxygen saturation at rest and on exercise in Fallot's Tetrelagy. *Circulation*, 30, 501, 1964.
71. HUPIN, C. : Identification d'une monoformylgitoxine obtenu après formylation de la gitoxine. *J. Pharm, Belg.*, 12, 515, 1966.
72. IRONS, G. V., GINN, W. N., and ORGAIN, E. S. : Use of beta-adrenergic receptor blocking agent (Propranolol) in the treatment of cardiac arrhythmias. *Am. J. Med.*, 43, 161, 1967.
73. KABELA, E., and MENDEZ, R. : Action of propranolol on the atrioventricular node and on its response to adrenaline and isoprenalin. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 26, 473, 1966.
74. KELLIHER, G. J., and ROBERTS, J. : A study of the antiarrhythmic action of certain beta-blocking agents. *Am. Heart J.*, 87, 4, 1974.
75. LANGER, G. A. : Effects of digitalis on myocardial ionic exchange. *Circulation*, 46, 180, 1972.
76. LANGER, G. A., and SERENA, S. D. : Effects of strophanthidin upon contraction and ionic exchange in rabbit ventricular myocardium: relation to control of active state. *J. molec. cell. Cardiol.*, 1, 65, 1970.
77. LAUTERBACK, F. : Enterale resorption, biliare ausscheidung und entero-hepatischen kreislauf von herzglykoziden in der ratte. *Arch. Exp. Path. Pharmak.*, 247, 391, 1964.
78. LEFKOWITZ, R. J. : Toward isolation of a beta adrenergic binding proteni, in Usdin, E., and Synder, S., editors : *Frontiers in catecholamine research*, New York, Pergamon Press, p : 361, 1973.
79. LeWINN, E. B. : Gynecomastie during digitalis therapy : report of eight additional cases with liver function studies. *New Engl. J. Med.*, 248, 316, 1953
80. LIEBERSON, A. D., SCHUMACHER, R. R., CHILDRESS, R. H., BOYD, D. L., and WILLIAMS, J. F. : Effect of diphenylhydantoin on left ventricular function in patient with heart disease. *Circulation*, 36, 692, 1967.

81. LAUBATIERES, A. : Mécanisme d'action des substances digitaliques actualités pharmacologiques. Masson et Cie. (Paris), 69, 1951.
82. MACALPIN, R.N., KATTUS, A.A., and WINFIELD, M.E. : The effect of a beta adrenergic blocking agent (NETHALIDE) and nitroglycerine on exercise tolerance in angina pectoris. Circulation, 31, 869, 1965.
83. MARTIN, J.F., and WRIGHT, S.E. : The metabolism of acetyldigoxin in the rat. J.Pharmacol.exp.Ther., 128, 329, 1960.
84. MARTIN, C.M., SOUTHWICK, G.E., and MAIBACH, I.H. : Propranolol induced alopecia. Am.Heart J., 82(2), 236, 1973.
85. MASON, D.P., and BRAUNWALD, E. : Studies on digitalis. X.Effects of ouabain on forearm vascular resistance and venous tone in normal subjects and in patient in heart failure. J.clin.Invest., 43, 532, 1964.
86. MASON, D.T., ZELLIS, R., LEE, G., HUGES, J.L., SPANN, J.F., and AMSTERDAM, E. A. : Current concepts and treatment of digitalis toxicity. Am.J.Cardiol., 27, 546, 1971.
87. McLAIN, P.L., KRUSE, T.K., and REDICK, T.F. : The effect of atropine on digitoxin bradycardia in cats. J.Pharmac.exp.Ther., 126, 76, 1959.
88. MENDEZ, C., ACEVAS, J., and MENDEZ, R. : Inhibition of adrenergic cardiac acceleration by cardiac glycosides. J.Pharmac.exp.Ther., 131, 191, 1961 a .
89. MENDEZ, C., and MENDEZ, R. : The action of cardiac glycosides on the refractory period of heart tissues. J.Pharmacol.exp.Ther., 107, 24, 1953.
90. MENDEZ, C., and MENDEZ, R. : The action of cardiac glycosides on the excitability and conduction velocity of the mammalian atrium. J.Pharmac.exp.Ther., 121, 402, 1957.
91. MIERZWIAK, D.S., MITCHELL, J.H., and SHAPIRO, W. : Effect of diphenylhydantoin (Dilantin) on left ventricular function in dogs. Clin.Res 14, 42, 1966.
92. 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, 6, 1967.

93. MIXTER, C.G., MORAN, J.M., and AUSTEN, W.G. : Cardiac and peripheral vascular effects of diphenylhydantoin sodium. *Amer. J. Cardiol.*, 17, 332, 1966.
94. MOE, G.K., and MENDEZ, R. : The action of several cardiac glycosides on conduction velocity and ventricular excitability in the dog heart. *Circulation*, 4, 729, 1951.
95. MORALES-AGUILERA, A., VAUGHAN, W.E.M. : The effects of cardiac muscle of beta receptor antagonists in relation to their activity as local anesthetics. *Br. J. Pharmac. Exp. Ther.*, 133, 192, 1965.
96. MORAN, N.C., and PERKINS, M.E. : Adrenergic blockade of the mammalian heart by a dichloro analogue of isoproterenol. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 124, 223, 1958.
97. MOSEY, L., and TYLER, M.D. : Effect of diphenylhydantoin sodium (Dilantin), procaine hydrochloride, procainamide hydrochloride and quinidine hydrochloride upon ouabain -induced ventricular tachycardia in unanesthetized dogs. *Circulation*, 10, 65, 1954.
98. NADEAU, R.A., and JAMES, P.N. : Antagonistic effects on the sinus node of acetylcholine and adrenergic stimulation. *Circulation Res.*, 13, 388, 1963.
99. NAYLER, W.G., CHIPPERFIELD, D., and LOWE, P.E. : The negative inotropic effect of adrenergic beta-receptor blocking drugs on human heart muscle. *Cardiovasc. Res.*, 3, 30, 1969.
100. NESTEL, P.J. : Evaluation of propranolol (Inderal) in the treatment of angina pectoris. *Med. J. Aust.*, 2, 1274, 1966.
101. NEW, W., and TRAUTWEIN, W. : The ionic nature of slow inward current and its relation to contraction. *Pflügers Arch. ges. Physiol.*, 334, 24, 1972.
102. NIES, A.S., EVANS, G.H., and SHAND, D.G. : Regional hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in the unanesthetized primate. *Am. Heart J.*, 85, 97, 1973.
103. OGAWA, S. : Experimental study on acute digitalis intoxication. *Can. Circul. J.*, 32, 579, 1968.

104. OKITA, G.T. : Studies with radioactive digitalis. *J. Am. Geriat. Soc.*, 5, 163, 1957.
105. OKITA, G.T., RICHARDSON, F., and ROTH-SCHLECTER, B.F.; Dissociation of the positive action of digitalis from inhibition of sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 185, 1, 1973.
106. PAGE, E., and REAL, J.D. : Interrelationship between cardiac effects of ouabain, hypocalcemia and hyperkalemia. *Circulation Res.*, 3, 501, 1955.
107. PAGET, G.E. : Carcinogenic action of pronethalol. *Ibid*, p:1266, 1964.
108. PARSONS, V., and JLEVITT, D. : Beta-adrenergic blockade in the management of acute thyrotoxic crisis, tachycardia and arrhythmias. *Postgrad. Med. J.*, 43, 756, 1967.
109. PERE, S.A.N. : The effect of digitalis, strophanthin and Novurit on blood coagulation. *Acta Med. Scand.*, 139, suppl. 251, 5, 1951.
110. PRICHARD, B.N.C., and ROSS, E.J. : Use of propranolol in conjunction with alpha receptor blocking drugs in pheochromocytoma. *Am. J. Cardiol.*, 18, 394, 1966.
111. RANDALL, W.C. and McNALLY, H. : Augmentor action of sympathetic cardiac nerves in man. *J. Appl. Physiol.*, 15, 629, 1960.
112. RAPER, C., and WALE, J. : Propranolol, MJ-1999 and Ciba 39089 Ba in ouabain and adrenaline-induced cardiac arrhythmias. *Eur. J. Pharmacol.*, 4, 1, 1968.
113. RAPER, C. and WALE, J. : Cardiac arrhythmias produced interaction of ouabain and beta-receptor stimulation. *Eur. J. Pharmacol.*, 6, 223, 1969.
114. REPKE, K. : Uber spaltung hydroxylierung von digitoxin in der ratte. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 237, 34, 1959.
115. REPKE, K. : Metabolism of cardiac glycosides. *Proc. Ist. Int. Pharmacol. Meet. Stockholm*, 3, 47, 1961, Pergamon Press, Oxford 1963.

116. REPKE, K. : Über den biochemischen wirkungsmodus vo digitalis. Klin.Wschr., 42, 157, 1964.
117. ROSATI, R.A., ALEXANDER, J.A., SCHAAL, S.F., and WALLACE, A.G. : Influence of diphenylhydantoin on electrophysiological protperties of the canine heart. Circulation Res., 21, 757, 1967.
118. RUMACK, B.H., WOLFE, R.R., and GILFRICH, H. : Phenytoin (Dipenhyldantoin) treatment of massive digoxin overdose. Br.Heart J., 36, 405, 1974.
119. RUTHEN, G.C. : Antiarrhythmic drugs : Part IV. Diphenylhydantoin in cardiac arrhythmias. Am.Heart J., 70, 275, 1965.
120. SAMPSON, J.J., and ANDERSON, E.M. : Treatment of certain cardiac arrhythmias with potassium salts. JAMA. 99, 2257, 1932.
121. SATOH, D., and MARITA, J. : Studies on digitalis glycosides. Digi-toxine acetates. Chem.Pharm.Bull.Tokyo. 17(7), 1456, 1969.
122. SCHAFFZMANN, H.J. : Herzglykoside als hemsstoffe für den aktiven kalium-und natrium transport durch die erythrocytenmembran. Helv.Physiol.Pharmac.Acta, 11, 346, 1953.
123. SCHERF, D., BLUMENFELD, S., TANER, D., and YILDIZ, M. : Effect of diphenylhydantoin (Dilantin) sodium on atrial flutter and fibrillasyon provoked by focal applicatinon aconitine or delphinine. Am.Heart J., 60, 936, 1960.
124. SCHERLAG, B.J., HELFANT, R.H., RICCIUPTI, M.A., and DAMATO, A.N. : Dissociation of the effects of digitalis on myocardial potassium flux and contractility. Am.J.Physiol., 215, 1288, 1968.
125. SCHLACHMAN, M., and ROSENBERG, B. : Effect of potassium on inverted F waves in organic heart disease. Am.Heart J., 40, 81, 1950.
126. SCHUMACHER, R.R., LIEBERSON, A.D., CHILDRRESS, R-H., WILLIAMS, J, F. : Hemodynamic effects of lidocanie in patient with heart disease. Circulation, 37, 965, 1968.

127. SELZER, A., HULTGREN, H.N., EBNOTHER, C.L., BRADLEY, H.W., and STONE, A.O. : Effect of digoxin on the circulation in normal man. *Br.Heart J.*, 21, 335, 1959.
128. SHANKS, R.G. : The peripheral vascular effects of propranolol and related compounds. *Br.J.Pharmac.Chemother.*, 29, 204, 1967.
129. SKOU, J.C. : Enzymatic basis for active transport of sodium and potassium across cell membranes. *Physiol.Rev.*, 45, 596, 1965.
130. SMITH, P.W., and GRINNELL, E.H. : Effect of di-potassium ethylenediamine tetraacetate on digitalis produced arrhythmia. *Fed.Proc.*, 14, 387, 1955.
131. SOMOGYI, G., KALDOR, G., and JANKOVITCH, A. : Studies on the digitalis level of the cerebrospinal fluid. The effect of digitalis glycosides on the nervous system. *Int.Z.Klin.Pharmacol.Ther.Toxicol.*, 4(4), 421, 1971.
132. SOMYLO, A.P. : The toxicity of digitalis. *Am.J.Cardiol.*, 5, 523, 1960.
133. SOWTON, E. : Beta-adrenergic blockade in cardiac infarction. *Prog. Cardiovasc.Dis.*, 10, 561, 1968.
134. STANBURY, J.B., and FARAH, A. : Effect of magnesium ion on the heart and on its response to digitoxin. *J.Pharmacol. and Exper. Therap.*, 100, 445, 1950.
135. STERN, S., and EISENBERG, S. : The effect of propranolol (Inderal) on the electrocardiogram of normal subjects. *Am.Heart J.*, 77(2), 192, 1969.
136. St.GEORGES, S., BINE, R., FRIEDMAN, M., and BLAND, C. : Renal excretion of digitoxin in rabbit and dog. *Proc.Soc.Exp,Biol.Med.Kinderheilk*, 5, 457, 1954.
137. STOCK, J.P.P. : Beta-adrenergic blocking drugs in the clinical management of cardiac arrhythmias. *Am.J.Cardiol.*, 18, 444, 1966.
138. STRAUSS, H.C., BIGGER, J.F., BASBETT, A.L., and HOFFMAN, B.F. : Actions of diphenylhydantoin on the electrical properties of isolated rabbit and canine atria. *Circulation Res.*, 23, 463, 1968.

139. SUTTON, G.C. : Studies on blood coagulation and the effect of digitalis. *Circulation*, 12, 271, 1950.
140. SWAIN, H.H., and WEIDNER, C.L. : A study of substances which alter intraventricular conduction in isolated dog heart. *J. Pharmac. exp. Ther.*, 120, 137, 1957.
141. PARAZI, R.C., and DUSTAN, H.P. : Beta-adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations. *Am. J. Cardiol.*, 29, 633, 1972.
142. TRAUTWEIN, W. : Generation and conduction of impulses in the heart as effected by drugs. *Pharmac Rev.*, 15, 277, 1963.
143. TURNER, J.R.B. : Propranolol in the treatment of digitalis induced and digitalis resistant tachycardia. *Am. J. Cardiol.*, 18, 450, 1966.
144. TURNER, P., and HILL, R.C. : A comparison of three beta-adrenergic receptor blocking drugs in thyrotoxic tachycardia. *J. clin. Pharmacol.*, 8, 268, 1968.
145. UNGER, A.H., and SKLAROFF, H.J. : Fatalities following use of sodium diphenylhydantoin for cardiac arrhythmias. *J. Am. Med. Ass.*, 200, 335, 1967.
146. USUBIAGA, J.E. : Neuromuscular effects of beta-adrenergic blockers and their interaction with skeletal muscle relaxants. *Anesthesiology*, 29, 484, 1968.
147. VINIK, A.I., PIMSPONE, B.L., and HOFFENBERGER, R. : Sympathetic nervous system blocking in hyperthyroidism. *J. clin. Endocrinol.*, 28, 725, 1968.
148. WALLACE, A.C., MITCHELL, J.H., SKINNER, N.S., and SARNOFF, S.J. : Duration of the phases of the left ventricular systole. *Circulation Res.*, 12, 611, 1963.
149. WAUGHAN-WILLIAMS, E.M. : Mode of action of beta-receptor antagonists on cardiac muscle. *Am. J. Cardiol.*, 18, 444, 1966.
150. WAX, D., KIRSHNER, J. : Comparison of toxic manifestations produced by three cardiac glycosides, digitoxin, digoxin, and acetyldigitoxin. *Fed. Proc.*, 15, 497, 1956.

151. WHITE, W.F., and GISVOLD, O. : Absorption rate studies of orally administered cardiac glycosides in cats. *J.A.Ph,A*, 41, 42, 1952.
152. WILLIAMS, M.H., ZOHMAN, L.R., and RATNER, A.C. : Hemodynamic effects of cardiac glycosides on normal human subjects during rest and exercise. *J.appl.Physiol.*, 13, 417, 1958.
153. WINKLE, R.A., and HARRISON, D.C. : Beta blockers in the treatment of acute arrhythmias. *Heart and Lung*, 6(1), 62, 1977.
154. WIP, A.L., HOFFMAN, B.F., and ROSEN, M.R. : Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. IX. Cardiac electrophysiologic effect of beta-adrenergic receptor stimulation and blockade. Part B. *Am.Heart J.*, 90(5), 665, 1975.
155. WITHERING, W. An account of the foxglove and some of its medical uses : With practical remarks in dropsy and others disease. Birmingham, 1785. Reproduced in readings in pharmacology p: 109, Ed. Shuster, Louis, Brown Co. Boston and J-A Churchill, London 1962.
156. WOOD, E.H., and MOE, G.K. : Electrolyte and water content of the ventricular musculature of the heart-lung preparation with special reference to the effects of cardiac glycosides. *Am.J.Physiol.*, 136, 515, 1942.
157. WOODBURY, D.M. : Effect of diphenylhydantoin on electrolytes and ~~radio~~sodium turnover in brain and other tissues of normal, hyponatremic or postictal rats. *J.Pharmacol.Exptl.Therap.*, 115, 74, 1955.

BİYOGRAFI

Ben Ahmet oğlu Necdet Doğan, 1945 yılında Adana'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi burada tamamladıktan sonra 1964 yılında A.Ü. Veteriner Fakültesine girerek 1969 yılında bu okulu iyi dereceyle bitirdim.

Adana'da 1 yıl ve Erzurum'da da 3 yıl süreyle Veteriner Hekimlik görevi yaptıktan sonra Atatürk Üniversitesi Elazığ Veteriner Fakültesi'ne Farmakoloji ve Toksikoloji Kürsüsü asistanı olarak girdim. Buradan kendi isteğiyle ayrılarak D.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji Kürsüsünde asistanlık görevime devam ettim. Halen bu görevde bulunmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.