

KÖPEKLERDE AKUT DİGOKSİN TOKSİKASYONUNDA KOLESTİRAMİN'İN ETKİSİ

Abdullah Başoğlu¹ Mehmet Maden¹ Kemal Çiftçi² Idris Akkuş³

Abdurrahim Koçyiğit³ Fatih Hatipoğlu² Hüseyin Akbulut³

The Effect Of Cholestyramine On Dogs With Acute Digoxin Toxicosis

Summary: In this study, the effects of cholestyramine on the clinical, laboratory and histopathologic findings in dogs with acute digoxin toxicosis was induced by intravenous injection of digoxin at the dose of 0.1 mg/kg in two groups of dogs (control and experimental groups) and clinical pathologic, histopathologic and electrocardiographic findings and changes in serum digoxin concentrations were evaluated. Increments in red blood cell count (RBC), blood urea nitrogen (BUN) and serum uric acide. Potassium and digoxin concentrations and decrements in serum sodium and chlorid concentrations were found to be significant in control group of dogs while changes in this parameters were not found to be significant in experimental group of dogs treated with cholestyramine.

At the histopathologic examinations of both groups of dogs, the pathologic lesions in coroner arteries, myocardium and kidneys in control group of dogs were more severe than that of experimental group of dogs and a dog in control group died during the experiment.

The result of the study showed that acute digoxin toxicosis caused significant changes clinical pathologic and histopathologic significant changes, clinical pathologic and histopathologic findings and the treatment of acute digoxin toxicosis with cholestyramine would be beneficial in dogs.

Özet: Bu çalışmada sağlıklı köpeklerde deneysel olarak oluşturulan akut digoksin toksikasyonunda klinik, laboratuvar ve histopatolojik değişiklikler ile kolestiraminin etkisi araştırıldı. Kontrol ve deneme grubunda digoksinin 0.1 mg/kg dozda ve iv uygulanmasıyla gerçekleştirilen toksikasyonda klinik patoloji, elektrokardiografik cevaplar, serum digoxin konsantrasyonları ve histopatolojik değişiklikler belirlendi. Kontrol (kolestiraminsiz) grubunda; eritrosit sayısı, BUN, ürik asit, potasyum değerleri ile serum di-

goxin seviyeleri önemli oranda yüksek bulunurken sodyum ve klor seviyeleri de önemli oranda düşüktü. Aynı grupta koroner arterlerde, kalp kasında ve böbrekte gözlenen lezyonların deneme (kolestiramimli) grubuna göre daha şiddetli olduğu dikkati çektii ve gruba ait bir köpek öldü.

Akut digoxin toksikasyonunda önemli klinik, laboratuvar ve histopatolojik değişikliklerin meydana geldiği ve kolestiramin kullanımının yararlı olduğu kanısına varıldı.

Giriş

Dijitaler, tıp ve veteriner hekimlikte kalp yetmezliklerinin sağaltımında en sık kullanılan ilaçlardır. Bununla birlikte, dijital toksikasyonu her iki hekimlikte çok görülen klinik bir problemdir. Dijitalize edilen insanların % 5-35'inde toksikasyon ve yüksek oranda ölümlerin meydana geldiği bildirilmektedir (3,4,6,12).

Digoksinin terapötik ve toksik dozları arasında dar bir güvenlik sınırı vardır. Köpeklerde digoksinin terapötik serum seviyesi 1-2 ng/ml iken toksik serum seviyesi 3 ng/ml'nin üzerindedir (3,4,8). İnsanlarda da terapötik serum seviyesi 1.1 ng/ml iken toksisite 2 ng/ml üzerinde görülmektedir (12).

Digoksin toksikasyonunda kardiyak olarak; sinüzal ve atriyoventriküler bloklar, paroksizmal atriyal taşikardi, atriyal ve ventriküler ekstrasistoller, ekstrakardiyak olarak; anoreksi, hipersalivasyon, kusma, diyare, depresyon, hipotermi, azotemi, elektrolit bozuklukları, CPK ve LDH yükselmeleri gözlenir (3,5,8,12). Dijitalizasyon, kalp frekansını azaltmakla birlikte PR aralığının önemli oranda uzamasına neden olmaktadır (1,7). Teske ve ark.

1. S.Ü.Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları ABD.

2. S.Ü.Veteriner Fakültesi, Patoloji ABD.

3. S.Ü.Tıp Fakültesi, Biyokimya ABD.

(13), normal Beagle köpeklerinde 2,5-6 ng/ml arasındaki serum digoksin seviyelerinin böbrek ve miyokardiyumda histolojik değişikliklere neden olduğunu bildirmektedirler. Digoksinin toksik reaksiyonlarının hayati tehdit eden belirtilerinin giderilmesi için digoksine özgü fab fragmanları elde edilmiştir, fakat bunların elde edilme güçlüğü ve maliyeti, kullanımlarını engellemektedir. Safra asitlerini bağlayıcı bir reçine olan kolestiramin, digoksin atılımını kolaylaştırmada muhtemelen digoksinin enterohepatik dolaşımını engelleyerek yararlı olmaktadır (2,10). Kronik kalp ve böbrek yetmezliği bulunan ve iki taraflı diz üstü amputasyon gerektiren ve üç gündür bulantı, kusma ve konfüzyon şikayeti olan 94 yaşındaki erkek bir hastada digoksin toksikasyonu oluşmuş, başlangıçta 3.57 ng/ml olan digoksin seviyesi ikinci gün 4.32 ng/ml'ye yükselmiş, ayrıca çok sayıda unifokal premature kontraksiyonlar (var olan sinus bradikardisine 40-55 vuru ile eklenen) gelişmiş ve bunu arasına çiftlenen premature ventriküler kontraksiyonlar ve kısa bigemine vurular izlemiştir. Üçüncü gün hastanın digoksin seviyesi 3.16, dördüncü gün 2.63 ng/ml'ye düşmüş ve 11 saat sonra, 6 saatte bir oral 4 gr kolestiramin uygulanmaya başlanmıştır. Üç kolestiramin dozundan sonra digoksin seviyesi 1.7 ng/ml'ye, sürekli kolestiramin kullanımını takiben 11 saat sonra 1.16 ng/ml'ye düşmüştür. Bu süre içinde hasta daha bilinçli hale gelmiş ve gastrointestinal bulguları tamamen kaybolmuştur (10).

Bu çalışmada, köpeklerde deneysel olarak meydana getirilen akut digoksin toksikasyonundaki klinik, laboratuvar ve histopatolojik değişikliklerle, akut digoksin toksikasyonunda kolestiraminin etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada, sağlıklı ve yetişkin 8 köpek kullanıldı. Antiparaziter ilaç (ivermectin) uygulamasından sonra köpekler kontrol amacıyla bir ay süreyle ayrı bokslarda tutuldu ve günde bir

öğün yiyecek verildi.

Birinci grubu oluşturan dört köpeğe (kontrol grubu) digoksin*, 0.1 mg/kg dozda ve intravenöz yolla bir defada uygulandı. İkinci gruptaki dört köpeğe (deneme grubu) ise kolestiramin**, 150 mg/kg dozda ve oral yolla sonda ile içirildikten 1.5 saat sonra olmak üzere digoksin, aynı doz ve yolla bir defada uygulandı. Kolestiramin uygulamasına 12 saat ara ile 5 gün boyunca devam edildi.

Genel Gözlemler :

Bütün köpekler toksikasyonun önemli belirtileri, iştah, genel durum ve davranış yönünden çalışma boyunca izlendi. Deneme öncesi ve sonrası vücut ağırlıkları belirlendi.

Elektrokardiyografi (EKG) :

Elektrokardiogramlar, akut digoksin toksikasyonundan önce ve sonra 5 gün süreyle ve aynı saatlerde olmak üzere, köpekler ayakta iken standart ve ünipolar ekstremita derivasyonlarında, taşınabilir, bir kanallı ve monitörlü EKG cihazı ile kan örnekleri alınmadan önce kaydedildi.

Hematolojik ve Biyokimyasal Parametreler:

Kontrol parametreleri için deneme öncesi iki defa ve deneme boyunca da 1. gün, digoksin enjeksiyonundan 4 saat sonra ve diğer 4 gün aynı saatlerde olmak üzere usulüne uygun kan örnekleri alındı. Hematolojik parametrelerden; eritrosit sayısı (RBC), lökosit sayısı (WBC) hematokrit (PCV) ve hemoglobin (Hb) belirlendi. Biyokimyasal parametrelerden; serum alanin amino transferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin fosfokinaz (CPK), laktik dehidrogenaz (LDH), protein, albümin, glukoz, kan üre nitrojeni (BUN), ürik asit, kreatinin, direkt bilirubin (D-Bil), kalsiyum ve klor değerleri otoanalizör*** ile, sodyum ve potasyum değerleri iyon selektif metotla**** ve serum digoksin seviyeleri radioimmünassay***** ile belirlendi.

* Digoxin-SandozR SANDOZ PHARMA LTD.

** KolestranR İLSAN-İLTAŞ.

*** TECHNICON RA-XT CHEMISTRY ANALYZER

**** CIBA CORNING

***** GAMBYT CR

Otopsiler :

Denemenin 6. gününde köpekler, Napentabarbütal (20 mg/kg, i.v.) ile uyutularak otop-sileri yapıldı ve makroskopik bulgular kaydedildi. Böbrek, karaciğer, kalp, beyin, akciğer ve kas ör-nekleri alınarak % 10'luk tamponlu formalin so-lüsyonunda tesbit edildi. Bu örneklerden parafin bloklar hazırlanıp 5 mikron kalınlığındaki kes-itlerin hepsi HE ile boyandı ve bütün preparatlar ışık mikroskopunda incelendi.

Bulgular

Fiziksel Muayene :

Digoksinin intravenöz enjeksiyonunu takiben ilk gözlenen belirti kusma idi. Köpeklere göre de-ğişmekle birlikte, en erken kusma olayı digoksin enjeksiyonundan 5 dk sonra şekillendi. İlk gün hi-persalivasyon ve ürinyasyon artışı ile birlikte sey-reden şiddetli kusma ikinci günden itibaren hafifledi ve diğer günlerde gözlenmedi, hipersalivasyon ise ilk üç gün boyunca devam etti.

İkinci günden itibaren bütün köpeklerde göz-lenen şiddetli dehidrasyon, deneme sonuna kadar azalarak devam etti.

Kontrol grubundaki köpeklerin daha depresif ve letarjik oldukları, yürürken inkoordinasyon şe-killendiği gözlemlendi.

Köpeklerin deneme boyunca su içtikleri fakat, birinin (deneme grubu) üçüncü günden, bir baş-kasının (kontrol grubu) dördüncü günden itibaren yemeğe başladığı, diğerlerinin ise hiç yemedikleri belirlendi.

Biri hariç (kontrol grubu), diğer köpeklerde 0.5-2.5 kg'lık vücut ağırlığı kaybı şekillendi ve kontrol grubuna ait bir köpek denemenin son gü-nünde öldü.

Serum Digoksin :

Serum digoksin seviyeleri Şekil-1'de gös-terilmiştir. Buna göre, ilk gün digoksin en-jeksiyonundan sonra 4. saatte serum digoksin seviyelerinde iki grupta da çok önemli ($p<0.01$) yükselme gözlemlendi (kontrol grubu:12.7 ng/ml, de-

neme grubu : 8.7 ng/ml). Serum digoksin se-viyelerinde; ikinci gün kontrol grubunda çok önemli ($p<0.01$) ve deneme grubunda önemli ($p<0.05$), üçüncü gün her iki grupta önemli ($p<0.05$) ve sadece kontrol grubunda olmak üzere dördüncü gün çok önemli ($p<0.01$), beşinci gün önemli ($p<0.05$) artışlar belirlendi. Gruplararası farklılık ilk gün $p<0.05$ düzeyinde önemliydi.

Elektrokardiyogramlar :

Digoksin enjeksiyonundan 4 saat sonra kay-dedilen ilk gün elektrokardiyogramlarında her iki gruptaki köpeklerde çok belirgin bradikardi (Şekil-3), SA blok (Şekil-4) gözlenirken ikinci gün bradikardinin yerini atriyal taşikardinin aldığı, bir köpekte SA blokun devam ettiği, birinde de PR uzaması belirlendi. Üç ve dördüncü günlerde normal frekansla birlikte T dalgasının olmayışı, beşinci günde de bir kayıttta SA ve AV blokun varlığı gözlemlendi (Şekil-5).

Hematoloji ve Klinik Biyokimya :

Hematolojik ve biyokimyasal parametreler Şekil-1 ve 2'de gösterilmiştir. Bunlardan eritrosit sayısı kontrol grubunda önemli oranda ($p<0.05$) yüksek bulundu. Yine kontrol grubunda olmak üzere; potasyum birinci günde, ürik asit birinci ve dördüncü günlerde önemli oranda ($p<0.05$) yük-sek bulunurken sodyum üçüncü, dördüncü ve be-şinci günlerde, klor üçüncü günde önemli oranda ($p<0.05$) düşük idi. Üre değerinde de sadece bi-rinci gün gruplar arası önemli farklılık vardı. Diğer parametrelerde gruplararası farklılık yoktu.

Makroskopik ve Mikroskopik Bulgular :

Makroskopik olarak bütün köpeklerin ka-raciğerlerinin hafif konjesyone olduğu, böb-reklerin kapsulasının soyulmasından sonra kor-tekste boz beyaz bir alacalanmanın şekillendiği görüldü. Her iki gruptaki köpeklerin kalplerinde genellikle makroskopik bir lezyona rastlanmadı. Yalnız kontrol grubundaki bir köpekte özellikle M. papillaris'te olmak üzere endokardta ekimoz ve peteşiler, triküspital kapakta mercimek bü-yüklüğünde tromboz belirlendi. Diğer organlarda belirgin bir lezyona rastlanılmadı. Mikroskopik

muayenede her iki gruptaki köpeklerin karaciğerlerinde hepatositlerin hafif derecede şişkin ve stoplazmalarının bulanık olduğu, bununla ilgili olarak sinuzoidlerin daraldığı ve V. centralis ile interlobuler damarların hiperemik olduğu belirlendi.

Bütün köpeklerin böbreklerinde; özellikle tubulus kollektivuslarda olmak üzere tubul epitellerinde hidrobik dejenerasyon ile tubul lümenlerinde hiyalinize artıklar gözlendi. Yalnız bu lezyonlar kontrol grubunda biraz daha belirgindi, ayrıca her iki gruptan birer köpekte tubuluslarda belirlenen bu dejenerasyonun çok şiddetli olduğu, epitellerde dejenerasyonun yanısıra epitellerin çekirdeklerini kaybederek nekroze oldukları görüldü.

Kalpdeki lezyonlar ise intramural koroner arterlerde arteriopati ve miyokardta fokal hiyalin dejenerasyonu ve nekrozlar şeklinde idi. Kontrol grubu köpeklerin hepsinde intramural koroner arterlerin media tabakasındaki hücrelerde (mediasitlerde) vakuoler dejenerasyon, yer yer hiyalinize odaklar ve interselüler ödem ile buna ilişkin olarak media tabakasında belirgin bir kalınlaşma, adventitiada ödem ve az sayıda lökosit infiltrasyonu ile intimanın kalınlaştığı ve lumene doğru çıkıntı yaptığı ve lumenin belirgin derecede daraldığı, ayrıca eritrositlerin endotellere bitişik olduğu dikkati çekti. Özellikle lezyonlu damarların çevresinde daha belirgin olmak üzere, kalp kası hücrelerinin fokal odaklar halinde koyu eozinofil bir hal aldığı ve çekirdeklerinin piknotik olduğu görüldü. Gerek koroner arterlerde ve gerekse kalp kasında gözlenen bu lezyonların Deneme grubunda (biri hariç) hafif derecede olduğu dikkati çekti, yalnız bir tanesinde birinci gruptakiler kadar olmamakla beraber biraz daha şiddetli olduğu belirlendi.

Tartışma ve Sonuç

Köpeklerde digoksinin akut toksik dozunun 0.177 mg/kg (i.v) olarak belirtilmesine karşın (5), bu araştırmada yapılan ön çalışmada, aynı dozun uygulandığı 11 köpekten 5'inin öldüğü gözlendi. Bu nedenle çalışmada akut toksikasyon oluş-

turmak için 0.1 mg/kg dozunda digoksin i.v uygulandı. Literatürler (3,4,5,8,9) serum digoksin seviyesinin 2.5-3 ng/ml'den sonra toksik olduğunu bildirmektedirler. Serum digoksin konsantrasyonları 2.5 ng/ml'den az ise en hafif, 2.5-6 ng/ml arasında orta derecede ve 6 ng/ml'den yüksek ise şiddetli toksikasyon belirtilerinin ortaya çıktığı ifade edilmektedir (13). Bu çalışmada da ilk gün (8.7-12.7 ng/ml) 6 ng/ml'den yüksek, ikinci gün (4.2-5.9 ng/ml) ve üçüncü gün (2.5-3.3 ng/ml) 2.5-6 ng/ml arasında, dördüncü ve beşinci günlerde 2.5 ng/ml'de düşük serum digoksin seviyeleri elde edildi ve literatürlerde bildirilen digoksin toksikasyonunun klinik belirtileri (anoreksi, kusma, hipersalivasyon, ağırlık kaybı, depresyon ve dehidrasyon) gözlendi, fakat diyare belirgin değildi. Bu belirtiler kontrol grubunda daha belirgindi. Ayrıca bu çalışmada gözlenen inkoordinasyona sözkonusu literatürlerde rastlanmamakla birlikte, Sonal (12), insanlarda başağrısı, konfüzyon, oriyantasyon ve görme bozuklukları gibi dijital toksikasyonunun sinirsel belirtilerinden bahsetmektedir. Bu çalışmada kaydedilen elektrokardiyogramlar literatür verileriyle uyumlu olmakla birlikte gruplar arası farklılık önemli değildi.

Kontrol grubunda; potasyum seviyesinde birinci gün ve ürik asit seviyesinde birinci ve dördüncü günler önemli artış ($p<0.05$) belirlendi. Sodyum seviyesinde üç, dördüncü ve beşinci günler, klor seviyesinde de üçüncü gün önemli düşüş ($p<0.05$) meydana geldi. Üre seviyesinde önemli bir değişiklik meydana gelmedi. Tüm bu parametrelere ait farklılık deneme grubundaki köpeklerde gözlenmedi. Bunun yanında birinci gün üre konsantrasyonu gruplar arasında farklı bulundu ($p<0.05$). Kontrol grubundaki ürik asit konsantrasyonundaki artış, digoksin toksikasyonuna bağlı olarak gelişen hafif diffuz paransimal dejenerasyonun bir göstergesi olabilir. Kontrol grubu köpeklerde görülen önemli elektrolit denge bozukluğu, köpeklerde şekillenen inatçı kusma ve buna bağlı gelişen dehidrasyona ilişkin olabilir. Dehidrasyon ve toksikasyonla gelişen bu durum köpeklerde histopatolojik olarak belirlenen hafif

şiddetteki diffuz paransimal karaciğer dejenerasyonunu, böbreklerde görülen tubuler nefroz ile miyokard dejenerasyonunu ve koroner arterlerdeki arteriopatiyi açıklayabilir. Deneme grubundaki köpeklerde gerek elektrolit dengede önemli değişim olmaması ve gerekse histopatolojik muayeneler sonucu organlardaki patolojik bozuklukların daha az şiddetli olması, kolestiminin, digoksin toksikasyonuna bağlı olarak gelişen bozuklukları azalttığını göstermektedir. Teske ve ark (13), yaptıkları deneysel çalışma sonucunda digoksin toksikasyonunun şiddetine bağlı olarak renal dejenerasyon sonucu BUN ve kreatinin seviyesinde artış, elektrolit denge bozuklukları ve miyokardiumda dejenerasyon meydana geldiğini görmüşlerdir. Bu çalışmada da kolestramin sağıtımının toksikasyonun şiddetini azalttığı ve buna bağlı olarak organlardaki ve elektrolit dengedeki bozuklukların azaldığı görülmüştür.

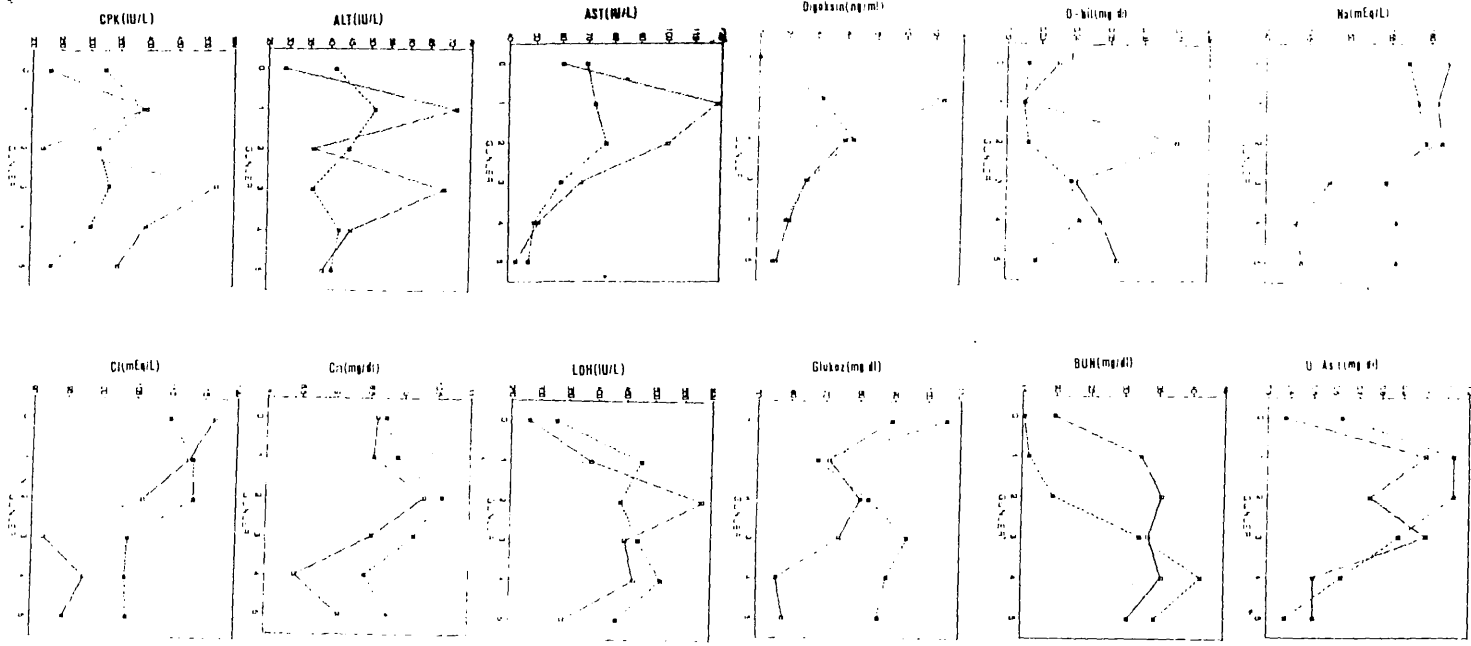
Safra asitlerini bağlayıcı bir reçine olan kolestramin, digoksin atılımını kolaylaştırmada muhtemelen digoksinin enterohepatik dolaşımını engelleyerek yararlı olmaktadır (2,10). Araştırmacılar (10), bir olguda serum digoksin konsantrasyonlarındaki dramatik düşüşü, böbrek yetmezliği varlığında, digoksinin barsağa atılımının artması ve daha fazla digoksinin reçine ile bağlanması şeklinde açıklamaktadırlar. Bu çalışmada da kolestramin uygulandıktan 1.5 saat sonra oluşturulan akut digoksin toksikasyonundan 4 saat sonraki serum digoksin konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre önemli ($p<0.05$) düşüş elde edilmiş, serum digoksin seviyeleri deneme grubuna göre kontrol grubunda 4 ve 5. günlerde de önemli derecede yüksek bulunmuştur. Üçüncü ve dördüncü günlerde serum digoksin seviyelerinde gruplar arası farklılık olmaması, içirilen kolestraminin kusma ile etkisiz kalmasına bağlanabilir. Özellikle renal elimine edilen digoksin seviyelerinde deneme grubundaki 1., 4. ve 5. günlerde dramatik düşüş;

dehidrasyon, renal perfüzyon azalması ve renal fonksiyon değişikliklerine bağlı olarak digoksinin enterohepatik yolla daha fazla atılması ve kolestimine bağlanmasıyla açıklanabilir.

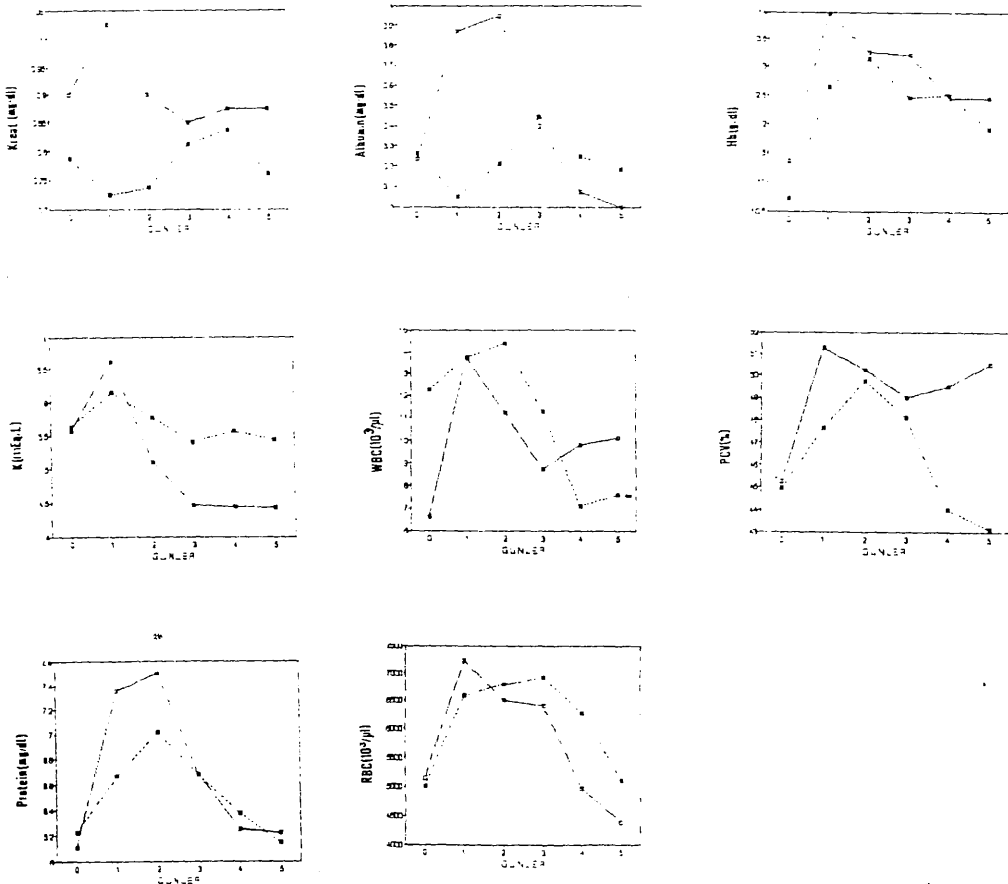
Sonuç olarak deneme grubuna göre kontrol grubundaki elektrolit denge bozuklukları, kalp, böbrek ve karaciğerdeki histopatolojik değişiklikler ve yüksek serum digoksin seviyeleri ile bir köpeğin ölümü dikkate alındığında akut digoksin toksikasyonlarında kolestramin kullanımının yararlı olduğu kanısına varıldı.

Kaynaklar

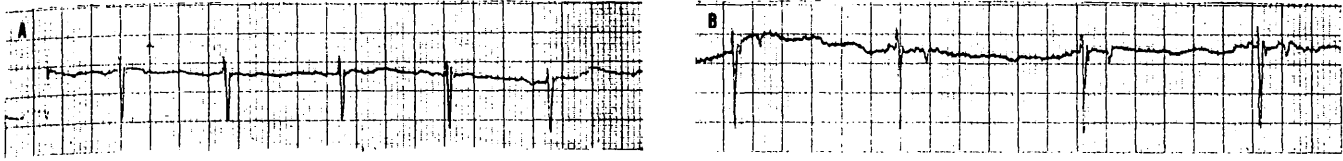
- 1-Atkins, C.E., Synder, P.S., Keen, B.W., Rush, J.E. and Eicker, S. (1991) Efficacy of digoxin for treatment of cats with dilated ardiomyopathy. JAVMA, 196, 9, 1463-1469.
- 2-Azerli, A., Orhan, Y., Taşçıoğlu, C., Aral, F., Molvalılar, S. ve Sencer, E. (1991) Primer hiperkolesterolemi tedavisinde lovastatin ve kolestraminin karşılaştırılması. Araştırma, 59, 31-33.
- 3-Baçoğlu, A. (1992) Veteriner Kardiyoloji. Saydam Matbaacılık, Ankara.
- 4-Baçoğlu, A. (1993) Kasılma gücünü artırıcı (+inotrop) sağıtım. Türk Vet. Hek. Derg., 5, 1, 14-16.
- 5-Both, H.H. and McDonald, L.E. (1988) Veterinary Pharmacology and Therapeutics. 6th ed. Iowa State University Press/AMES.
- 6-Collet, M. et Bobinsec, G. (1990) Electrocardiographie et Rythmologie Canines. Edition du Point Veterinaire. Maison Alfort.
- 7-Ettinger, S. (1966) Therapeutic digitalisation of the dog in congestive heart failure. JAVMA, 148,5,525-531.
- 8-Ettinger, S.J. (1989) Textbook of Veterinary Internal Medicine. 4th ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia.
- 9-Hamling, R.L. and Hopson, J.L. (1984) Digoxin in dogs; once a day or twice a day? JAVMA, 184,8,953-956.
- 10-Henderson, R.B. and Solomon, C.P. (1991) Digoxin zehirlenmesi tedavisinde kolestramin kullanımı. Türkçe çeviri, Araştırma, 59, 35-37.
- 11-Mead, R. and Curnow, R.N. (1987) Statistical Method in Agriculture and Experimental Biology. J.W.Arrow Smith Ltd. Bristol.
- 12-Sonal, A. (1987) Kardiyoloji, Türk Tarih Kurumu Basımevi, Ankara.
- 13-Teske, R.H., Bishop, S.P., Righter, H.F. and Detweiller, D.K. (1976) Subacute digoxin toxicosis in the Beagle dog. Toxicology and Applied Pharmacology. 35,283-301.



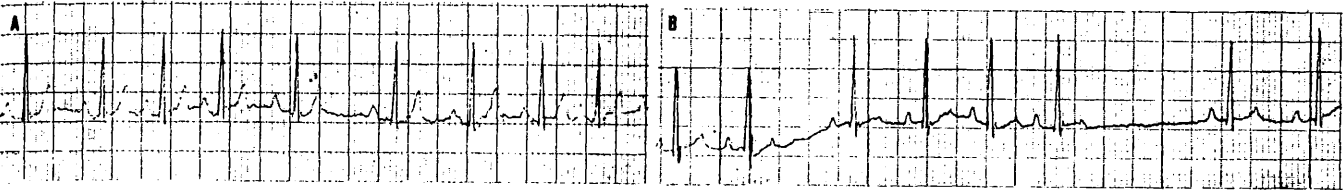
Şekil 1. Biyokimyasal parametreler.



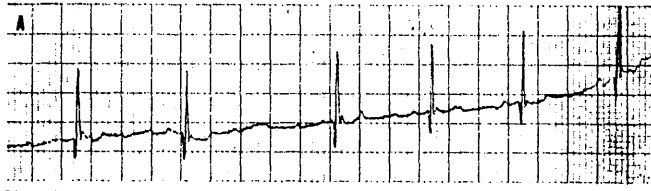
Şekil 2. Hematolojik ve biyokimyasal parametreler.



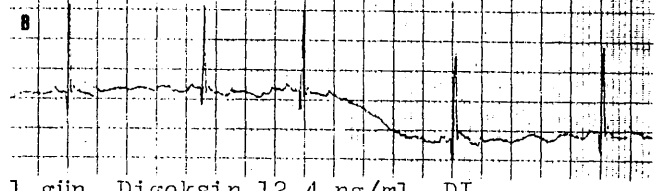
Şekil 3. A: Kontrol, B: Bradikardi, 1. gün, Digoksin 12.4 ng/ml, aVR, 1cm=1mV, 25 mm/sn.



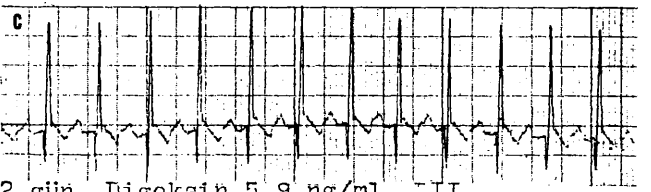
Şekil 4. A: Kontrol, B:SA blok, 2. gün, Digoksin 3.62 ng/ml, DI, 1cm=1mV, 25 mm/sn.



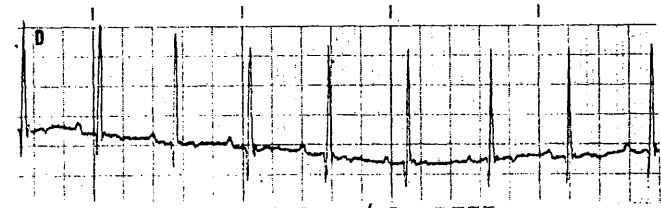
Kontrol



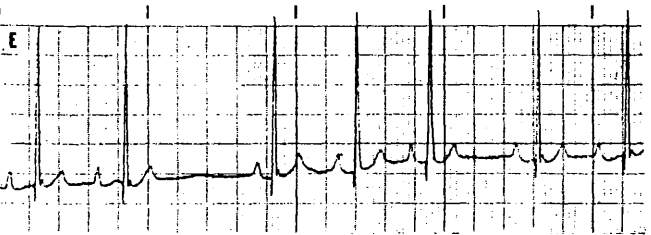
1.gün, Digoksin 12.4 ng/ml, DI.



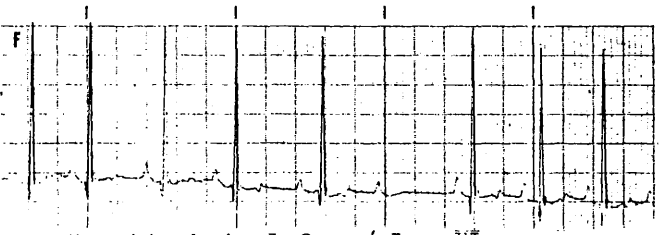
2.gün, Digoksin 5.9 ng/ml, DII



3.gün, Digoksin 4.9 ng/ml, DIII.



4.gün, Digoksin 2.9 ng/ml, aVR.



5. gün, Digoksin 1.2 ng/ml, aVL.

Şekil 5. Bir köpekte günlere göre kayıtlar: A:Kontrol, B:Bradikardi, C:Atriyal taşikardi, D:PR uzaması, E:SA blok, F:AV blok.