

تظاهرات الکتروکاردیوگرافیک مسمومیت تجربی با دیگوکسین در سگ

مسعود مهام^۱، محمد همتی^۲

تاریخ پذیرش: ۱۰/۳/۸۲

Title: Electrocardiographic manifestations of experimental digoxin toxicity in dogs

Authors: Maham M.¹, Hemmati M.²

Abstract: The cardiac glycosides have been used in treatment of cardiac disease over two centuries. Digoxin is the most commonly prescribed cardiac glycoside due to its convenient pharmacokinetics, intravenous and oral preparations. Unfortunately the margin between therapeutic and toxic dose of digoxin is very small and toxicity occurs frequently. In the present study toxicity of digoxin was studied in dogs using electrocardiography and clinical signs in monitoring the progress of intoxication. Thirteen healthy, mature, native dogs weighing between 14 and 33 kg were used. The dogs were randomly divided into three groups. Dogs in group one (n=5) were given digoxin (oral + i.v.) and electrocardiographic manifestations of poisoning have been studied. Electrocardiographic studies revealed bradycardia initially (while in some, sinus tachycardia was observed first), accompanied by T-wave changes and Premature ventricular beats, which progressed, to multifocal Premature ventricular beats, AV dissociation, ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. Dogs in group two (n=3) were administrated hydrochloric acid (0.1N) intravenously. In this group electrocardiographic disturbances have not been observed. Dogs in group three (n=5) were given digoxin (as same as group one) and when cardiac dysrhythmias were initiated, hydrochloric acid was administered (as same as group two). It is concluded that digoxin toxicity in the dog increases automaticity and delays conduction of the heart and hydrochloric acid *has not significant effects* on digoxin induced cardiac dysrhythmias.

Key words: digoxin, toxicity, dog, cardiac dysrhythmia.

1- Assistant Professor, School of Veterinary Medicine, Urmia University.

^۱ - استادیار بخش داخلی دامهای بزرگ دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه.

2- DVM, School of Veterinary Medicine, Urmia University.

^۲ - دکتر دامپزشک.

چکیده

بیش از دو قرن است که از گلیکوزیدهای قلبی جهت درمان بیماریهای دستگاه گردش خون استفاده می‌شود. در بین این دسته از داروها دیگوکسین بیش از بقیه در انسان و دام مورد استفاده قرار می‌گیرد. متأسفانه فاصله بین دوز درمانی و سمی این دارو کم بوده و موارد مسمومیت با آن در انسان و دامها گزارش می‌شود. در مورد درمان این مسمومیت تشخیص سریع اهمیت زیادی دارد. با توجه به این که وقوع دیسریتمی‌های قلبی مهمترین نشانه این مسمومیت می‌باشد لازم است تظاهرات قلبی مسمومیت بیشتر مورد بررسی قرار گیرد. در این بررسی از ۱۳ قلاده سگ بومی با وزن بین ۱۴ تا ۳۳ کیلوگرم استفاده شد. سگ‌ها به صورت تصادفی در سه گروه تقسیم شدند. در گروه اول (شامل ۵ قلاده سگ) دیگوکسین به صورت خوراکی و تزریق داخل وریدی تجویز گردید. مطالعه الکتروکاردیوگرام‌های اخذ شده از سگ‌های مسموم نشان داد که مسمومیت با دیگوکسین دو نوع اختلال در فعالیت الکتریکی قلب ایجاد می‌نماید. دسته اول اختلالات ناشی از کاهش هدایت در قلب (مانند برادیکاردی سینوسی، توقف سینوسی-دهلیزی، بلوک دهلیزی-بطنی و ...) و دسته دوم اختلالات ناشی از افزایش اتوماتیسمی (مانند انواع تکیکاردی، ضربانهای زودرس بطنی و ...) می‌باشد. علت مرگ در سگ‌های این گروه بروز فیبریلاسیون بطنی بود. در گروه دوم (شامل ۳ قلاده سگ) محلول اسید کلریدریک (۰/۱ نرمال) به صورت وریدی تجویز شد. الکتروکاردیوگرام‌های اخذ شده نشان داد که سگ‌ها تزریق ۱ تا ۲ لیتر از این محلول را به خوبی تحمل کرده و اختلالی در فعالیت الکتریکی قلب ایجاد نمی‌شود. در گروه سوم (شامل ۵ قلاده سگ) دیگوکسین مانند گروه اول تجویز شده و پس از شروع دیسریتمی‌ها اسیدکلریدریک وریدی (مشابه گروه دوم) تزریق گردید. مطالعه الکتروکاردیوگرام‌های به دست آمده از این گروه نشان داد که تجویز اسیدکلریدریک تأثیر با اهمیتی در روال ایجاد دیسریتمی‌های ناشی از مسمومیت با دیگوکسین ندارد.

کل‌واژه گان: دیگوکسین، مسمومیت، سگ، دیسریتمی قلبی.

مقدمه

پمپ سدیم-پتاسیم، عیار کلسیم داخل سلولی را افزایش داده و قدرت انقباضی قلب را تقویت نماید (۱۰، ۸، ۹). با وجود اثرات خوب درمانی، متأسفانه فاصله بین دوزهای درمانی و سمی دیگوکسین کم بوده و مسمومیت با این دارو به کرات مشاهده می‌گردد و جهت درمان موفق این مسمومیت تشخیص سریع آن از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۸، ۱۱، ۱۲، ۱۳). عوارض مسمومیت با این دارو به دو صورت عمومی و قلبی مشاهده می‌شود. از عوارض عمومی می‌توان بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، اسهال، بی‌قراری، سردرد، اختلالات بینایی و روانی را نام برد (۱، ۶، ۸، ۱۴، ۱۵، ۱۶، ۱۷).

از سال ۱۷۸۵ که اثرات عصاره برگ‌های گل انگشتانه^۱ در درمان بیماریهای دستگاه گردش خون نشان داده شد تا کنون بیش از دو قرن است که از گلیکوزیدهای قلبی به عنوان دارو در انسان و دام استفاده می‌شود. در بین این دسته از داروها دیگوکسین بیش از سایرین مورد مطالعه قرار گرفته و توسط پزشکان و دامپزشکان تجویز می‌گردد (۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶، ۷). این دارو به علت کند کردن هدایت در گره دهلیزی-بطنی جهت درمان دیسریتمی‌های فوق بطنی مانند فیبریلاسیون و فلاتر دهلیزی مورد استفاده قرار می‌گیرد. هم‌چنین قادر است با مهار

1- *Digitalis purpurea*

مواد و روش کار

در این بررسی از ۱۳ قلاده سگ بومی از دو جنس (۱۰ قلاده ماده و ۳ قلاده نر) با وزن بین ۱۴ تا ۳۳ کیلوگرم استفاده شد. قبل از شروع کار ضمن معاینه کامل بالینی، از حیوانات مورد استفاده الکتروکاردیوگرام نرمال اخذ شد تا اطمینان از سلامت آنها (به ویژه دستگاه گردش خون) حاصل گردد. همچنین جهت بررسی هماتولوژیک، از سگ‌ها ۳ میلی لیتر خون در لوله‌های حاوی EDTA اخذ شده و به وسیله دستگاه هماتولوژی اتولایزر CONTRAVES مدل AL820 اجزاء خون مورد مطالعه قرار گرفتند تا کم‌خونی، عفونت و ... در دام‌ها وجود نداشته باشد. الکتروکاردیوگرام‌ها به وسیله دستگاه الکتروکاردیوگراف YAMAGUCHI مدل YM-102 ساخت ژاپن اخذ گردیدند.

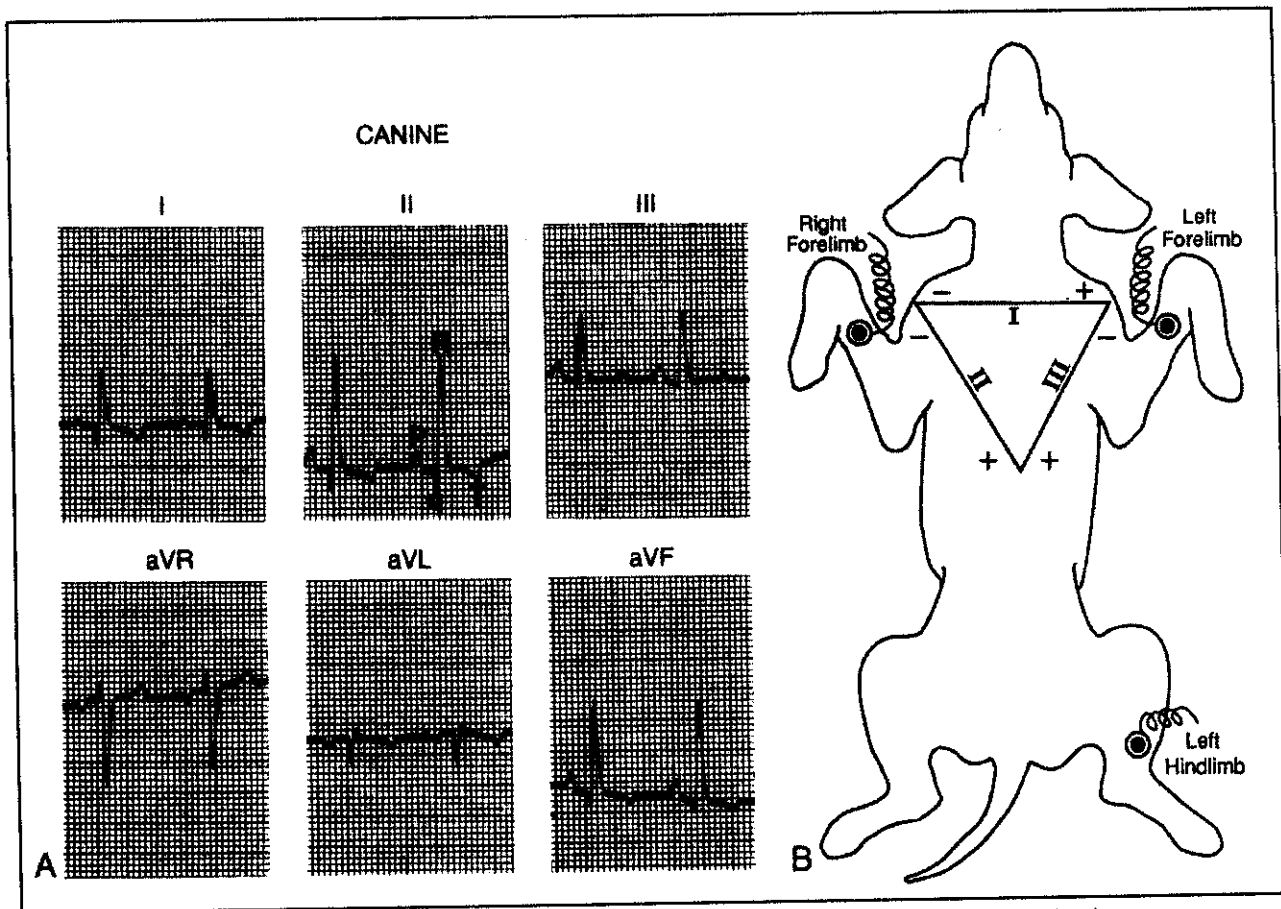
جهت اخذ الکتروکاردیوگرام سگ‌ها به پهلو راست خوابانیده شده و به روش فیزیکی مقید شدند. موهای پوست در محل‌های مورد نظر جهت نصب لیدها (در اندامهای حرکتی) تراشیده شده و با الکل تمیز گردید. بعد از مالیدن ژل مخصوص، الکترودهای دستگاه به بدن دام‌ها متصل شد (۲۶). شکل یک نحوه اتصال دستگاه الکتروکاردیوگرافی را به سگ نشان می‌دهند. جهت ایجاد مسمومیت تجربی از قرص‌های ۰/۲۵ میلی گرمی و آمپول‌های ۲ سی سی (حاوی ۰/۵ میلی گرم) دیگوکسین با نام تجاری Digoxin- Sandoz استفاده شد. در طول این بررسی جهت اخذ الکتروکاردیوگرام از لید II استاندارد استفاده شد و سرعت حرکت کاغذ ۲۵ میلی‌متر در ثانیه و حساسیت دستگاه ۱۰ میلی‌متر برای هر میلی‌ولت تعیین گردید.

در بیشتر موارد مسمومیت، فقط دیسریتمی‌های قلبی مورد توجه قرار گرفته و عوارض خارج قلبی مشاهده نمی‌شود. دیسریتمی‌های مشاهده شده در این مسمومیت ناشی از اثرات دوگانه دیگوکسین بر فعالیت الکتریکی قلب است. مسمومیت با دیگوکسین از طرفی موجب کاهش شدید هدایت الکتریکی در قلب می‌شود که عوارض آن معمولاً به صورت درجات مختلف بلوک دهلیزی- بطنی تا بلوک کامل قلبی^۱ مشاهده می‌گردد. همچنین به علت افزایش تنوس واگ سایر برادی‌دیسریتمی‌ها مانند توقف سینوسی^۲ و برادی‌کاردی سینوسی قابل مشاهده است. از طرف دیگر این مسمومیت موجب افزایش اتوماتیسمی شده و مشاهده اکتوبی یکی از معمول‌ترین عوارض آن است. غالباً^۳ PVCs به صورت تک‌کانونی یا چندکانونی از اولین دیسریتمی‌های مرتبط با مسمومیت است (۲۰، ۱۹، ۱۸، ۹، ۸). در وقوع مسمومیت علاوه بر میزان دیگوکسین مصرف شده عوامل دیگری مانند اختلالات الکترولیتی، بیماری‌های قلبی و کلیوی، آلكالوز تنفسی یا متابولیک، سن، هیپوتیرئیدیسم، مصرف داروهای دیگر و ... صاحب نقش هستند (۶، ۸، ۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴). با وجود مطالعات مختلف انجام گرفته در مورد این مسمومیت، هنوز ابهامات زیادی در مورد عوامل موثر بر ایجاد آن (به خصوص در دام‌ها) وجود دارد. در این بررسی تلاش شده است که با ایجاد مسمومیت تجربی با دیگوکسین در سگ، میزان و چگونگی وقوع دیسریتمی‌های قلبی مورد مطالعه قرار گیرد. ضمناً با توجه به نقش آلكالوز در تشدید مسمومیت و تاثیر گلیکوزیدهای قلبی بر میزان یون هیدروژن داخل و خارج سلولی (۱ و ۲۵)، اثرات تزریق وریدی اسید کلریدریک بر این دیسریتمی‌ها بررسی شده است.

1 - Complete heart block

2 - Sinoatrial arrest

3 - Premature ventricular beats



تصویر شماره ۱- شکل الکتروکاردیوگرام طبیعی و نحوه اتصال دستگاه به بدن سگ
 A- چنانکه مشاهده می شود امواج الکتروکاردیوگرام در لید II ارتفاع بلند داشته و جهت مطالعه دیسریتمی ها مناسب تر است.
 B- محل اتصال الکترودهای دستگاه الکتروکاردیوگرافی در این بررسی دست راست (-) و پای چپ (+) بوده است (منبع شماره ۲۶).

سگ ها پس از آماده سازی توزین گردیده و به شماره یک نحوه توزیع سگ ها در گروه های مورد مطالعه را نشان می دهد.

سگ ها پس از آماده سازی توزین گردیده و به صورت تصادفی در سه گروه دسته بندی شدند. جدول

جدول شماره ۱- چگونگی توزیع سگ ها در گروه های مورد مطالعه

گروه	تعداد سگ	تجویز خوراکی	ماده تزریقی
یک	۵ قلاده	قرص دیگوکسین ^A	دیگوکسین ^B
دو	۳ قلاده	---	اسیدکلریدریک ^C
سه	۵ قلاده	قرص دیگوکسین ^A	دیگوکسین ^B + اسیدکلریدریک ^C

^A به میزان ۰/۱ میلی گرم برای هر کیلوگرم وزن بدن
^B تزریق وریدی به صورت محلول ۰/۰۱ میلی گرم در سی سی
^C تزریق وریدی اسید کلریدریک ۰/۱ نرمال (ساخت کارخانه مرک آلمان)

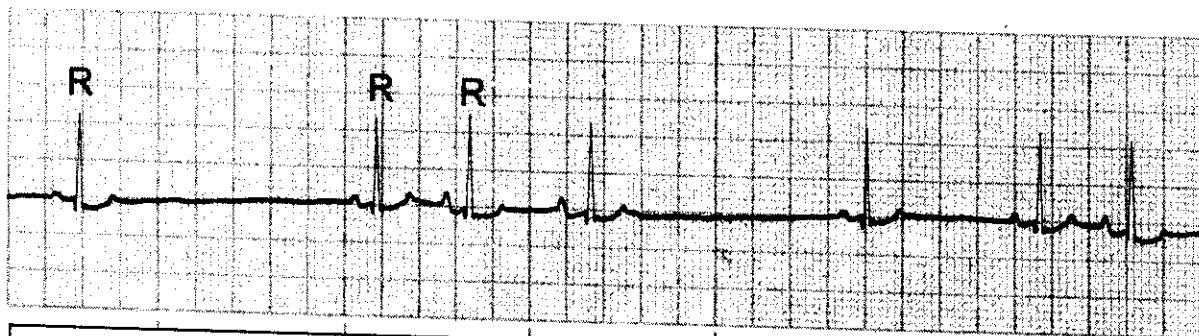
همچنین میزان دیگوکسین تزریقی مصرف شده در دو گروه مذکور با استفاده از Independent-sample t test و نرم افزار SPSS (version 11) مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج

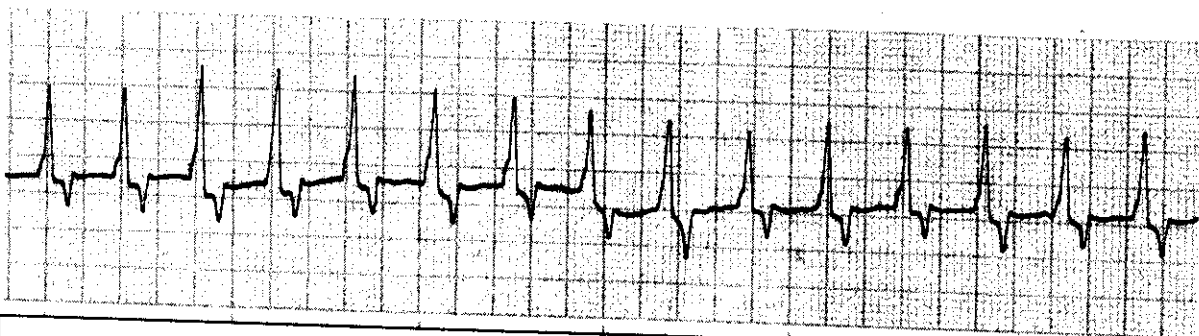
الکتروکاردیوگرام‌های اخذ شده از سگ‌های گروه یک اختلالات الکتریکی مختلفی را در قلب نشان داد. در شروع مطالعه آریتمی سینوسی در اکثر دام‌ها مشاهده شد. تغییرات مربوط به موج T مانند تغییر جهت آن یا جابجا شدن قطعه ST از خط ایزوالکتریک به عنوان اولین علایم مسمومیت مشاهده شد. دیسریتمی‌های مشاهده شده در سگ‌های گروه یک و سه در جدول شماره ۲ خلاصه شده است. ضمناً نمونه‌هایی از شکل دیسریتمی‌های مشاهده شده در تصاویر ۲ تا ۴ آمده است.

لازم به ذکر است که هدف اصلی این بررسی گروه‌های شماره ۱ و ۳ بود ولی به علت نبود اطلاعات در مورد اثرات تجویز وریدی اسید کلریدریک بر فعالیت الکتریکی قلب در سگ، گروه شماره ۲ نیز به عنوان کنترل به گروه‌های مورد مطالعه افزوده گردید. جهت مطالعه بهتر عوارض مسمومیت یک روز قبل از مطالعه به سگ‌های گروه ۱ و ۳ دیگوکسین خوراکی تجویز شد. محلول تزریقی دیگوکسین با استفاده از آنژیوکت و ست سرم با سرعت ۲/۵ سی سی در دقیقه به داخل ورید سفالیک تزریق گردید. در گروه سوم پس از تزریق دیگوکسین و شروع دیسریتمی‌ها تزریق اسیدکلریدریک از ورید دیگری آغاز شد.

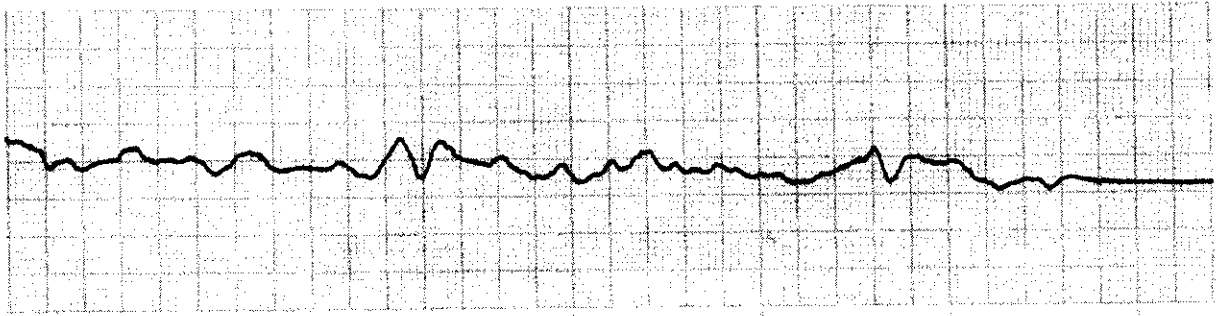
جهت مقایسه آماری میزان وقوع دیسریتمی‌های مشاهده شده در سگ‌های گروه اول و سوم از Fisher Exact Test و نرم افزار Primer استفاده شد.



تصویر شماره دو - الکتروکاردیوگرام اخذ شده از سگ شماره یک گروه اول، چنانکه در تصویر مشاهده می‌شود فواصل R-R به شدت متغیر بوده و نتیجه گرفته می‌شود که مسمومیت با دیگوکسین در ایجاد ایپالس و یا هدایت آن در گره SA اختلال ایجاد نموده است.



تصویر شماره سه - الکتروکاردیوگرام اخذ شده از سگ شماره سه گروه اول، چنانکه در شکل مشاهده می‌شود مراحل پیشرفته مسمومیت با دیگوکسین موجب ایجاد تکیکاردی بطنی شده که علت آن افزایش شدید اتوماتیسمی در عضله قلب است.



تصویر شماره چهار - الکتروکاردیوگرام اخذ شده از سگ شماره چهار گروه سوم، چنانکه در شکل مشاهده می شود هیچ یک از امواج طبیعی (P,QRS,T) در فعالیت الکتریکی قلب وجود نداشته و فیبریلاسیون بطنی به علت پیشرفت مسمومیت ایجاد شده است. این دیسریتمی در مدت کوتاهی موجب مرگ دام های مورد آزمایش شد.

جدول شماره ۲- چگونگی توزیع دیسریتمی های مختلف مشاهده شده در سگ های گروه یک و سه

سگ های گروه سه						سگ های گروه یک						نوع دیسریتمی
درصد	۵	۴	۳	۲	۱	درصد	۵	۴	۳	۲	۱	
۸۰%	+	-	+	+	+	۸۰%	+	+	+	-	+	Sinus arrhythmia*
۱۰۰%	+	+	+	+	+	۱۰۰%	+	+	+	+	+	T wave changes*
۴۰%	+	+	-	-	-	۴۰%	-	-	+	-	+	Sinus bradycardia*
۲۰%	-	-	-	-	+	۴۰%	-	+	-	-	+	Sinus arrest*
۲۰%	-	-	-	-	+	۲۰%	-	-	-	-	+	Sinus tachycardia*
۶۰%	+	+	+	-	-	۲۰%	-	+	-	-	-	AV block*
۶۰%	-	+	+	+	-	۶۰%	+	-	+	+	-	AV dissociation*
۸۰%	+	+	+	+	-	۱۰۰%	+	+	+	+	+	PVCs*
۸۰%	+	+	+	+	-	۱۰۰%	+	+	+	+	+	Multifocal PVCs*
۶۰%	-	+	+	+	-	۶۰%	-	-	+	+	+	Ventricular tachycardia*
۸۰%	+	+	+	+	-	۱۰۰%	+	+	+	+	+	Ventricular fibrillation*

* مقایسه آماری میزان وقوع دیسریتمی ها در سگ های گروه اول و سوم با Fisher Exact Test اختلاف معنی داری را نشان نداد (p>0.286).

میانگین میزان دیگوکسین تزریقی مصرف شده در گروه سه (۰/۱۷۶ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) کمی بیشتر از میانگین میزان دیگوکسین تزریقی مصرف شده در گروه یک (۰/۱۷۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بود.

علاوه بر دیسریتمی های قلبی، بی قراری، ناله، لرزش عضلانی، استفراغ، دفع مدفوع و ادرار در سگ های گروه یک و سه مشاهده شد. در این بررسی تمام سگ های گروه یک و ۴ قلاده از سگ های گروه سه به علت بروز دیسریتمی های شدید قلبی تلف گردیدند. اگر چه

دارو است (۷، ۸). با توجه به موارد معدود این دیسریتمی‌ها به نظر نمی‌رسد که بتوانند در وضعیت همودینامیک دام اختلال قابل توجهی را ایجاد نمایند و لذا در پاتوژنر مسمومیت از اهمیت زیادی برخوردار نمی‌باشند. معمولاً قطع دارو برای درمان این گونه دیسریتمی‌ها کفایت نموده و نیاز به تجویز داروهای دیگر نمی‌باشد (۷). این بررسی نشان داد که با پیشرفت مسمومیت همراه با کاهش هدایت الکتریکی، اختلالات ناشی از افزایش اتوماتیسمی نیز در دام‌های مسموم مشاهده می‌گردد (۶) و وقوع PCVs و انفکاک دهلیزی-بطنی نشانه اختلالات پیشرفته در فعالیت الکتریکی قلب است. نهایتاً دیسریتمی‌های مذکور به PCVs چندکانونی یا تاقیکاردی بطنی تبدیل شدند. علت مرگ سگ‌ها در این مسمومیت تجربی وقوع فیبریلاسیون بطنی تشخیص داده شد. مقایسه دیسریتمی‌های ایجاد شده در سگ‌های گروه یک و سه تفاوت عمده‌ای را در بین این دو گروه نشان نداد و به نظر نمی‌رسد که تجویز وریدی اسید کلریدریک در تخفیف یا تشدید عوارض مسمومیت نقش با اهمیتی داشته باشد. با این که علت زنده ماندن یک قلاده از سگ‌های گروه سه (با وجود دریافت میزان کشنده دیگلوکسین مشابه سگ‌های دیگر) نامشخص است ولی احتمالاً می‌توان آن را به تفاوت حساسیت فردی دام‌ها در مقابل مسمومیت مذکور نسبت داد. لازم به ذکر است که تفاوت حساسیت فردی نسبت به دیگلوکسین توسط سایر محققین نیز مورد توجه قرار گرفته است (۱۷، ۱۹).

نتیجه گیری

بررسی انجام گرفته نشان داد که تزریق وریدی دیگلوکسین بیش از دوز توصیه شده، برای سگ سمی بوده و با ایجاد دیسریتمی‌های شدید قلبی می‌تواند

بود، در مقایسه میزان دیگلوکسین تزریقی مصرف شده در این دو گروه با استفاده از آزمون آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. بررسی انجام گرفته در گروه دوم نشان داد که سگ‌ها به خوبی تزریق وریدی ۱ تا ۲ لیتر اسیدکلریدریک ۰/۱ نرمال (به تناسب وزن بدن) را تحمل نموده و دیسریتمی قلبی در آنها مشاهده نمی‌شود.

بحث

در این بررسی مهمترین عوارض مسمومیت با دیگلوکسین در سگ به صورت بروز دیسریتمی‌های قلبی مشاهده گردید که پیشرفت آن موجب توقف ضربان قلب و مرگ دام‌های مسموم شد. مشاهده آریتمی سینوسی (به ویژه به صورت تنفسی) یک پدیده طبیعی در سگ تلقی شده و اهمیت خاصی در تشخیص مسمومیت با دیگلوکسین ندارد. تغییرات ایجاد شده در موج T یا قطعه ST که در تمام موارد مورد بررسی مشاهده گردید اولین علایم الکتروکاردیوگرافیک مربوط به اثرات دیگلوکسین بوده و می‌تواند در تشخیص سریع مسمومیت در سگ مورد توجه قرار گیرد (۷). لازم به ذکر است که این تغییرات در مواردی که دیگلوکسین به عنوان دارو مصرف می‌شود ممکن است به عنوان عوارض غیرسمی آن تلقی گردد (۶). به هر حال توصیه می‌شود که در موارد مشکوک نسبت به اندازه‌گیری میزان سرمی دیگلوکسین اقدام گردد (۲۲). این بررسی نشان داد که مسمومیت با دیگلوکسین ابتدا موجب کاهش هدایت در قلب می‌شود که عوارض آن به صورت دیسریتمی‌های فوق بطنی با ریتم کند (مانند توقف یا برادی‌کاردی سینوسی و ...) در الکتروکاردیوگرام‌های اخذ شده مشاهده گردید. احتمالاً بروز این نوع دیسریتمی‌ها مربوط به افزایش اثرات واگ، کاهش اثرات سمپاتیک و اثرات مستقیم

تشکر و قدردانی

نگارندگان از همکاری صمیمانه آقایان دکتر حسام الدین سیفی و دکتر بهرام دلیرنقده کمال سپاس را دارند.

موجب مرگ دام شود. همچنین جهت تشخیص مسمومیت و بررسی شدت آن اخذ الکتروکاردیوگرام و مطالعه دیسریتمی‌ها به عنوان ابزاری با ارزش توصیه می‌شود.

References:

۱- مهری علاءالدین، مسمومیت با دیگوکسین، مجله پزشکی ارومیه، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ۱۳۷۲، پاییز و زمستان شماره ۳ و ۴، صص ۹۴-۸۴.

2- Hamlin R.L., Dutta S., Smith C.R. Effects of digoxin and digitoxin on ventricular function in normal dogs and dogs with heart failure. *Am J Vet Res*, 1971, 32: 1391-1398.

3- Dix L.P., Bai S.A., Rogers R.A., Anderson D.L., Riviere J.E. Pharmacokinetics of digoxin in sheep: limitations of the use of biological half-life for interspecies extrapolation. *Am J Vet Res*, 1985, 46: 470-472.

4- Button C., Gross D.R., Johnston J.T., Yakatan G.J. Digoxin pharmacokinetics, bioavailability, efficacy, and dosage regimens in the horse. *Am J Vet Res*, 1980, 41: 1388-1395.

5- Koritz G.D., Anderson K.L., Neff-Davis C.D., Wilcke J.R., Davis L.E.

Pharmacokinetics of digoxin in cattle. *J Vet Pharmacol Therap*, 1983, 6: 141-148.

6- Latifi S., Lidsky K., Blumera J.L. Pharmacology of inotropic agents in infants and children. *Prog Pediatr Cardiol*, 2000, 12: 57-79.

7- Gavaghan B.J. Is there still a role for digoxin in the treatment of cardiac disease?. *Aust Vet J*, 2000, 78: 528-529.

8- Hoffman V.F., Bigger J.T. Digitalis and allied cardiac glycosides, in: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P. editors, Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8th ed., Pergamone press, New York, 1991, PP: 814-839.

9- Adams H.R. Digitalis and vasodilator drugs, in *Veterinary pharmacology and therapeutics*, edited by Adams H.R., 7th ed., Iowa state university press, Ames, Iowa, 1995, PP: 451-481.

10- Smith, B.P. Large animal internal medicine, 3rd ed., Mosby Inc., St. Louise, 2001, PP: 471-474.

- 11- Brander G.C., Pugh D.M., Bywater R.J., Jenkins W.L. *Veterinary applied pharmacology & therapeutics*, 5th ed., Bailliere Tindall, London, 1991, pp: 149-165.
- 12- Ma G., Brady W.J., Pollack M., Chan T.C. *Electrocardiographic manifestations: Digitalis toxicity*. *J Emerg Med*, 2001, 20: 145-152.
- 13- Radostits O.M., Gay C.G., Blood D.C., Hinchcliff K.W. *Veterinary medicine: A textbook of the diseases of cattle, sheep, pigs, goats and horses*, 9th ed., W. B. Saunders company, New York, 2000, pp: 1643-1645.
- 14- Brunner G., Zweiker R., Krejs G.J. *A toxicological surprise*. *Lancet*, 2000, 356: 1406
- 15- Madreperla S.A., Johnson M., O'Brien T.P. *Corneal endothelial dysfunction in digoxin toxicity*. *Am J Ophthalmol*, 1992, 113: 211-212.
- 16- Rabinovitz M., Garty M., Shmueli H. *Delirium due to digoxin intoxication- a reminder*. *Isr J Med Sci*, 1987, 23: 1252-1253.
- 17- Mahdyoon H., Battilana G., Rosman H., Goldstein S., Gheorghade M. *The evolving pattern of digoxin intoxication: observations at a large urban hospital from 1980 to 1988*. *Am Heart J*, 1990, 120: 1189-1194.
- 18- Lanzarini L., Lanzarini P., Casazza A. *An unusual electrocardiographic pattern of cardiac glycoside poisoning*. *Inter J Cardiol*, 2002, 82: 79-81.
- 19- Hougen T.J. *Digitalis use in children: an uncertain future*. *Prog Pediatr Cardiol*, 2000, 12: 37-43.
- 20- Merrett D. *Digoxin therapy*. *Aust Vet J*, 2000, 78: 612-615.
- 21- Wofford J.L., Hickey A.R., Ettinger H.H., Furberg C.D. *Lack of age-related differences in the clinical presentation of digoxin toxicity*. *Arch Intern Med*, 1992, 152: 2261-2264.
- 22- Adams K.F., Gheorghade M., Uretsky B.F., Patterson J.H., Schwartz T.A., Young J.B. *Clinical benefits of low serum digoxin concentrations in heart failure*. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 946-953.
- 23- Miller W.L., Bailey K.R., Weston S.A., Burnett J.C., Rodeheffer R.J. *Hemodynamic and plasma atrial natriuretic peptide responses to acute digitalis therapy in patients with normal and impaired left ventricular function*. *Euro J Heart Failure*, 2002, 4: 63-72.
- 24- Rich M.W., McSherry F., Williford W.O., Yusuf S. *Effect of age on mortality, hospitalizations and response to digoxin in patients with heart failure: The DIG study*. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 806-813.

25- Kim D., Cragoe E.J., Smith T.W. Relations among sodium pump inhibition, Na-Ca and Na-H exchange activities, and Ca-H interaction in cultured chick heart cells. *Circulation Res*, 1987, 60: 185-193.

26- Cunningham J.G. Textbook of veterinary physiology, 3rd ed., W. B. Saunders company, Philadelphia, Pennsylvania, 2002, P:146.