

Deneyisel hiperkalemi oluşturulan tavşanlarda norepinefrinin kalp fonksiyonları üzerine etkileri^{*,**}

Ramazan BAL¹, Ramazan DURGUT², Sefa ÇELİK³

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Hatay; ²Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hatay; ³Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Hatay

Özet: Bu çalışmada, yaşları 10-14 ay arasında değişen ve ortalama ağırlıkları 2-3 kg olan 11 dişi ve 1 erkek toplam 12 Yeni Zelanda tavşanı kullanıldı. Bu hayvanlar "pozitif kontrol" (n: 6) ve "norepinefrin grubu" (n: 6) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Norepinefrin ve pozitif kontrol grubu tavşanlara, 300 mM konsantrasyondaki KCl çözeltisi (izotonik NaCl içerisinde) 0.5 ml/kg/dk hızda 15 dk süre ile v. auricularis'den verilerek hiperkalemi oluşturuldu. Norepinefrin grubu hayvanlara 15. dk'dan sonra 1.3 µg/kg/dk dozunda 30 dk süre ile norepinefrin infüzyon şeklinde verildi. Her iki gruba ait tüm tavşanlardan 0, 15, 30, 60 ve 90. dk'larda serum potasyum düzeyini saptamak için kan alındı ve ilk 45 dk'lık sürede her 3 dk'da, 45. dk'dan sonra ise sadece 60. ve 90. dk'larda EKG çekimleri yapıldı. Deneyisel oluşturulan hiperkalemi hayvanlardan pozitif kontrol grubunda serum potasyum düzeyi 30. dk'da pik noktaya ulaştı, daha sonra düşüşe geçti. Buna karşın, norepinefrin grubunda potasyum seviyesi pik noktaya ulaşmadan düşmeye başladı. Buna paralel olarak, hiperkaleminin tipik belirtileri olan bradikardi, EKG'deki P dalgasının düzleşmesi ve QRS kompleksindeki genişlemenin norepinefrin uygulaması ile deney öncesi değerlerine yaklaştığı saptandı. Sonuç olarak, kardiyotoksik etkisi ile kliniklerde acil müdahale gerektiren hiperkaleminin sağaltımında, norepinefrinin diğer tedavilerle birlikte uygulanabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Deneyisel hiperkalemi, EKG, norepinefrin, tavşan

Effects of norepinephrine on heart functions in rabbits with experimental hyperkalemia

Summary: In this study, 10 to 14 month-olds 12 (11 female and 1 male) New Zealand rabbits weighing 2-3 kg were used. These animals were divided into two groups as "positive control" (n: 6) and "norepinephrine group" (n: 6). The animals in both groups were made hyperkalemic by administering 300 mM KCl solution (prepared in 0.9% NaCl solution) via v. auricularis at 0.5 ml/kg/min for 15 minute. Norepinephrine was administered at 1.3 µg/kg/minute to the animals in the norepinephrine group after the 15th minute for 30 minutes. In order to measure serum potassium level, blood samples were collected from the animals of both groups, and for the first 45 minutes every 3 minutes and at 60th and 90th minutes, ECG recordings were taken. In the animals with hyperkalemia in the positive control group, the level of serum potassium peaked at 30th minute and then started to decrease; on the contrary, application of norepinephrine in the other group caused the level of potassium to decrease after 15th minute without reaching to the peak. It was determined that the typical signs of hyperkalemia including bradycardia, flattened P wave and widened QRS complex in ECG were corrected by the application of norepinephrine. In conclusion, in the treatment of hyperkalemia requiring urgent interventions due to cardiotoxic effects, norepinephrine may be used together with other therapeutic approaches to correct the serum potassium level.

Key words: Electrocardiography, experimental hyperkalemia, norepinephrine, rabbit

Giriş

Potasyum asit-baz ve elektrolit dengesinin korunmasında, kalp ve iskelet kası gibi uyarılabilir dokularda depolarizasyonun sağlanmasında önemli hücre içi bir katyondur (1,2). Hücre içi ve dışı potasyum konsantrasyon farkı aktif sodyum-potasyum transport sistemi tarafından sağlanmaktadır. Potasyum homeostazisi böbrekler tarafından gerçekleştirilir ve regülasyonun bozulduğu durumlarda hiperkalemi meydana gelebilmektedir (3,6,8).

Hiperkalemi, aşırı miktarda ağız veya damar içi yolla potasyum klorürün (KCl) verilmesi, potasyumca

zengin gıdaların yedirilmesi, metabolik asidozis, potasyum penisilin G'nin yüksek dozlarda damar içi enjekte edilmesi, insülin noksanlığı, doku yıkımlanmaları, Addison hastalığı, oliguri ile seyreden böbrek yetmezliği, üriner kanal yırtıkları veya postrenal tıkanıklıklarla ilişkili olabilmektedir (8,9,19,22).

Hiperkalemide görülen semptomlar potasyum konsantrasyonu ile doğrudan ilişkilidir (10,12,13,16). Hafif derecedeki hiperkalemi olgularında elektrokardiyografide (EKG) T dalgası genişler ve yükselir. Kalp atım sayısı ve P dalgası genellikle normaldir. Orta dereceli hiperkale-

* Mustafa Kemal Üniversitesi, Veteriner Fakültesi Etik Kurul Onayı Alınmıştır.

** Bu çalışma Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje no: 01G0101).

mide ise kalp atım sayısı azalmakta, P dalgası düzleşmekte ve T dalgası genellikle sivrilmiştir. Ayrıca, P-R aralığı ve QRS kompleksi genişlemiştir. Potasyumun çok yükseldiği durumlarda ise ileri derecede bradikardi ve sino-atriyal ritim bozukluğuna bağlı olarak atriyumların uyarılamaması ortaya çıkmaktadır. Q-T aralığı bazen genişlemekte, T dalgası ise çoğunlukla normal kalmaktadır (10,12,13). Serum potasyum düzeyi aşırı yükseldiği ve sağaltımının yapılmadığı durumlarda sinoventriküler ritim bozukluğu veya tam kalp bloğu sonucu ölüm görülmektedir (17,23). Hiperkaleminin tedavisinde amacın, bozulan myokardiyal iletim sisteminin stabil hale getirilmesi ve hücre içi ile hücre dışı potasyum dengesinin sağlanması olduğu bildirilmektedir (8,19). Akut hiperkalemi olgularında tedaviye yönelik olarak potasyumun kısa sürede hücre içine yönlendirilmesi amacıyla insülin gibi ajanlar kullanılmaktadır (8,19). Hiperkaleminin etkisi ile deprese olan kalp kontraksiyonlarının bir katteşolamin olan epinefrin tarafından normale getirildiği (15) ve bu etkilerini serum potasyum seviyesini düşürerek ve β_1 adrenerjik reseptörlerini uyararak oluşturduğu rapor edilmektedir (5).

Bu çalışmada, akut hiperkalemi, diğer bir katteşolamin olan norepinefrinin kalp fonksiyonları ve serum potasyum düzeyleri üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Laboratuvar şartlarında yetiştirilen, klinik olarak sağlıklı, yaşları 10-14 ay arasında değişen ve ortalama ağırlıkları 2-3 kg olan 11 dişi ve 1 erkek toplam 12 Yeni Zelanda tavşanı bu çalışmanın materyalini oluşturdu. Tavşanlar pelet yem (kuru madde %88, ham protein %17, ham selüloz %12, kalsiyum %1-2, fosfor %0.5, sodyum % 0.1-4, metabolik enerji 2600 Kcal/kg, vitamin A 5000 IU/kg, vitamin D 600 IU/kg ve vitamin E 25 mg/kg) ile beslendi ve düzenli olarak havuç ve yeşil ot takviyesi yapıldı.

Araştırmadaki tavşanlar, pozitif kontrol (n: 6) ve norepinefrin grubu (n: 6) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tavşanların EKG'leri plastik masada sternal pozisyonda sedasyon yapılmadan, gürtlüden uzak, gün ışığında gözleri kapatılarak 1 mV=20 mm ayarında ve 50 mm/sn hızda standart EKG kağıtları kullanılarak çekildi (Cardiograf marka, Nihon Kohten Corp., Tokyo, Japonya). Elektrokardiyografi, veteriner kardiyologların belirttiği şekilde (7,24) rutin prosedürler kullanılarak gerçekleştirildi. Pozitif kontrol ve norepinefrin grubu hayvanlar için EKG'de 2. derivasyonda P dalgasının yüksekliği, QRS

kompleksinin süresi (saniye) ve kalp vurumlarının dakikadaki sayısı istatistiksel olarak değerlendirildi.

Yapılan ön çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda, hiperkalemi oluşturmak için verilmesi gereken KCl çözeltisinin konsantrasyonu ve süresi saptandı. On beş dakika süreyle 300 mM KCl çözeltisinden 0.5 ml/kg/dk dozda verildiğinde hiperkaleminin tipik belirtileri olan P dalgasının büyük oranda düzleştiği ve kalp atım sayısının en az %15 oranında azaldığı saptandı.

Pozitif kontrol ve norepinefrin grubu tavşanlara, 300 mM konsantrasyondaki KCl çözeltisi (%0.9'luk izotonik NaCl içerisinde) 0.5 ml/kg/dk hızda 15 dakika süre ile v. auricularis'den infüzyon şeklinde verildi. On beşinci dakikanın sonunda norepinefrin grubu tavşanların aynı kulağından, mililiteresinde 3.9 µg norepinefrin içeren izotonik salin solüsyonu 0.35 ml/kg/dk dozunda 30 dakika süre ile infüze edildi. Pozitif kontrol grubu tavşanlara ise on beşinci dakikadan sonra 0.35 ml/kg/dk hızda 30 dakika süre ile izotonik NaCl solüsyonu verildi.

Her iki gruba ait tüm tavşanlardan diğer kulağın venasından 0, 15, 30, 60 ve 90. dakikalarda 3'er ml kan alındı. İlk 45 dakikalık sürede her 3 dakikada, 45. dakikadan sonra ise sadece 60 ve 90. dakikalarda EKG çekimleri yapıldı.

Serum potasyum analizleri fleym fotometrik yöntemle yapıldı. İstatistik analizler, SPSS 9.05 bilgisayar programı kullanarak; grup içi serum potasyum seviyesi ve EKG parametrelerinin değerlendirilmesi amacıyla tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve farklılıkların hangi zamanlarda olduğunu bulmak için Duncan testi uygulandı. Aynı dakikaya ait pozitif kontrol ve norepinefrin grubu sonuçlarının karşılaştırılması için Student-t testi yapıldı (21). Grup değerleri, ortalama \pm standart hata şeklinde verildi. Önemlilik düzeyi her iki istatistik analiz yöntemi için p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Kan serumu potasyum değerleri

Pozitif kontrol ile norepinefrin grubundaki hayvanların ortalama serum potasyum değerleri ve istatistiksel farklılıklar Tablo 1'de özetlenmiş ve Şekil 1 A'da gösterilmiştir. İlk 15 dakikada her iki grubun potasyum düzeylerinin birbirine yakın olduğu görülmektedir. Pozitif kontrol grubunda serum potasyum seviyesinin 30. dakikada en yüksek seviyeye ulaştığı, 30. dakikadan sonra ise yavaş bir şekilde düştüğü; buna karşın norepinefrin grubunda 15. dakikadan itibaren düşmeye başladığı ve 90. dakikada deney öncesi değere yaklaştığı saptanmıştır (Tablo 1).

Norepinefrinin EKG parametreleri üzerine etkileri

Pozitif kontrol ve norepinefrin grubu hayvanlarda bazı EKG değerleri Tablo 2-4'de özetlenmiş; Şekil 1 B, C ve D'de grafik şeklinde verilmiştir. Pozitif kontrol ve norepinefrin gruplarında P dalgası amplitüdünün ve kalp atım sayısının 15. dakikada, deney öncesi değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı ($p < 0.001$) belirlenmiştir (Şekil 2A ve Şekil 2B). Pozitif

kontrol grubuna ait tavşanlardan üçü önce taşıkardi sonra fibrilasyona girerek ölmüştür.

Norepinefrin grubunda, hiperkalemi oluşturulması (15. dakika) ile QRS süresi 0. dakikaya göre anlamlı olarak ($p < 0.001$) uzadı. Norepinefrin uygulamasından sonra hiperkaleminin neden olduğu QRS'deki uzamanın 90. dakikada düzeldiği görüldü ($p < 0.05$). Diğer taraftan, pozitif kontrol grubunda ise QRS süresinin 60. dakikada daha da uzadığı ($p < 0.001$) belirlendi (Tablo 3).

Tablo 1. Pozitif kontrol ve norepinefrin grubu tavşanların zamana göre serum potasyum seviyeleri (mmol/L).

Table 1. The levels of serum potassium as a function of time in positive control and norepinephrine groups (mmol/L).

Zaman (dakika)	Potasyum (mmol/L)				
	0	15	30	60	90
Pozitif kontrol	3.86 ± 0.10 ^a	7.56 ± 0.30 ^b	9.44 ± 0.33 ^c	8.22 ± 0.31 ^{bd}	6.93 ± 0.09 ^c
Norepinefrin grubu	3.62 ± 0.12 ^a	7.23 ± 0.31 ^b	6.93 ± 0.36 ^{bc}	6.52 ± 0.36 ^{bcd}	5.94 ± 0.37 ^d
p	Ö.D.	Ö.D.	$p < 0.001$	$p < 0.001$	$p < 0.015$

a, b, c, d, e: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalama değerler arasındaki fark istatistik olarak önemlidir (Varyans analizi).

p: Gruplar arası farkın istatistik önemi (Student-t Testi).

Ö.D.: Önemli değil

Tablo 2. Pozitif kontrol ve norepinefrin grubu hayvanlarda EKG II. derivasyonunda P dalgasının yüksekliği.

Table 2. In positive control and norepinefrin groups, the amplitudes of P wave in ECG, lead II.

Zaman (dakika)	P dalgasının yüksekliği (mV)			
	0	15	60	90
Pozitif kontrol	0.087±0.002 ^a	0.030±0.001 ^b	0.023±0.001 ^{bc}	0.040±0.002 ^{ab}
Norepinefrin grubu	0.060±0.006 ^a	0.015±0.004 ^b	0.048±0.004 ^a	0.053±0.006 ^a
p	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.	Ö.D.

a, b, c: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalama değerler arasındaki fark istatistik olarak önemlidir (Varyans analizi).

p: Gruplar arası farkın istatistik önemi (Student-t Testi).

Ö.D.: Önemli değil

Tablo 3. Pozitif kontrol ve norepinefrin grubu hayvanlarda dakikadaki kalp atım sayısı.

Table 3. Heart rates in positive control and norepinefrin groups.

Zaman (dakika)	Dakikadaki kalp atım sayısı			
	0	15	60	90
Pozitif kontrol	290±12 ^a	235±8 ^b	262±30 ^{ab}	287±30 ^{ab}
Norepinefrin grubu	261±7 ^a	193±6 ^b	264±10 ^a	281±5 ^a
p	Ö.D.	$p < 0.02$	Ö.D.	Ö.D.

a, b, c: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalama değerler arasındaki fark istatistik olarak önemlidir (Varyans analizi).

p: Gruplar arası farkın istatistik önemi (Student-t Testi).

Ö.D.: Önemli değil

Tablo 4. Pozitif kontrol ve norepinefrin grubu hayvanlarda EKG II. derivasyonunda QRS kompleksinin genişliği.

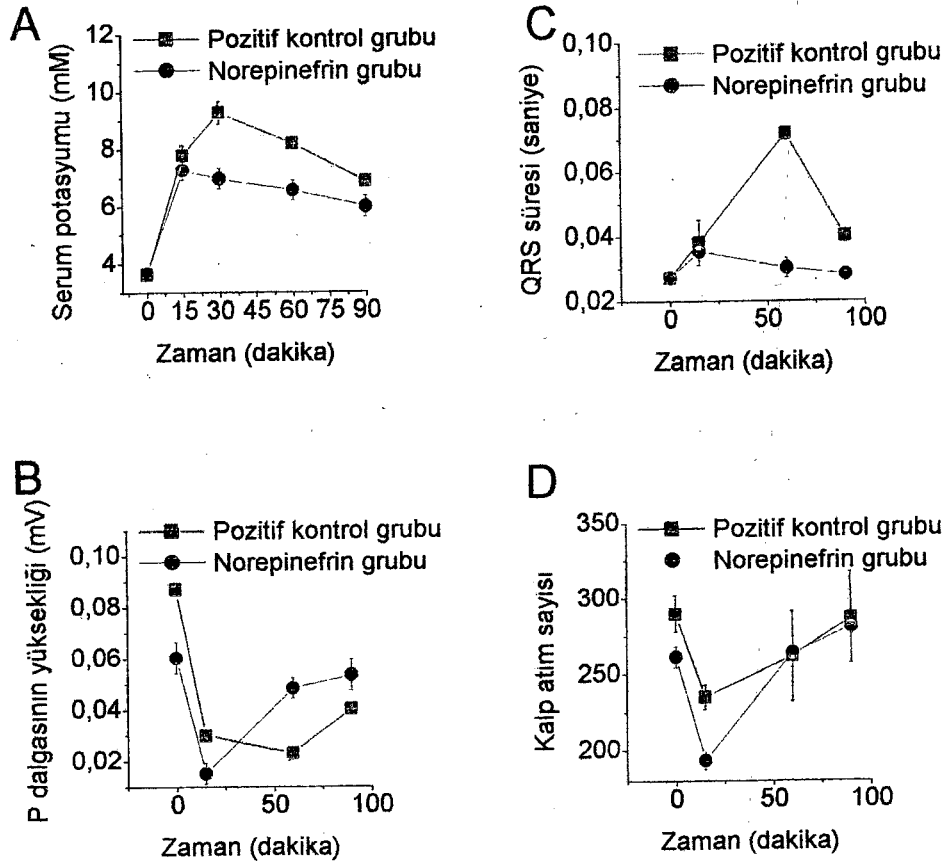
Table 4. In positive control and norepinefrin groups, the durations of QRS complex in ECG, lead II.

Zaman (dakika)	QRS süresi (saniye)			
	0	15	60	90
Pozitif kontrol	0.027±0.002 ^a	0.038±0.007 ^a	0.072±0.001 ^b	0.040±0.002 ^{ab}
Norepinefrin grubu	0.027±0.002 ^a	0.035±0.002 ^b	0.030±0.003 ^{ab}	0.028±0.002 ^a
p	Ö.D.	Ö.D.	$p < 0.03$	Ö.D.

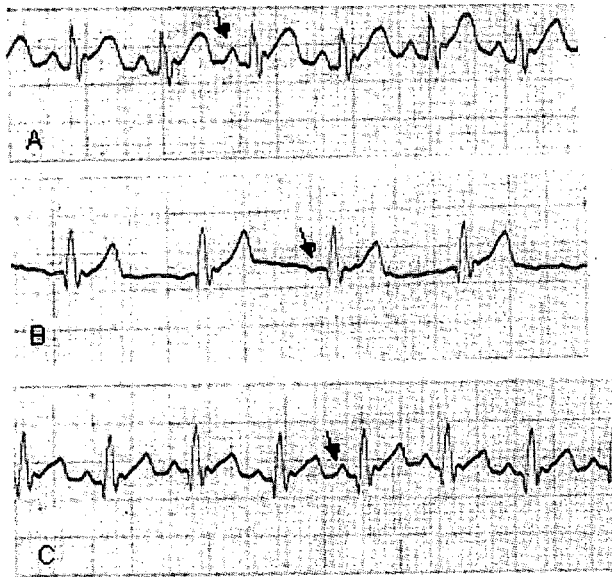
a, b: Aynı satırda farklı üstlü ifadeleri taşıyan ortalama değerler arasındaki fark istatistik olarak önemlidir (Varyans analizi).

p: Gruplar arası farkın istatistik önemi (Student-t Testi).

Ö.D.: Önemli değil



Şekil 1. Pozitif kontrol ve norepinefrin grubu tavşanlarda serum potasyum seviyeleri (A), P dalgasının yüksekliği (B), QRS kompleksinin süresi (C) ve kalp atım sayısının (D) zamana göre değişimi.
Figure 1. The levels of serum potassium (A), the amplitudes of P wave (B), the durations of QRS complex (C) and heart rates (D) as a function of time in positive control and norepinephrine groups.



Şekil 2. Norepinefrin grubu bir tavşana ait EKG traseleri (A: KCl infüzyonundan önce, B: Hiperkalemi evresi, C: Norepinefrin uygulamasından sonra). Oklar P dalgasını göstermektedir.

Figure 2. ECG traces taken from a rabbit of norepinephrine group (A: Before KCl infusion, B: Hyperkalemia stage, C: After norepinephrine application). The arrows show the P waves.

Ayrıca, hiperkaleminin bazı tavşanların EKG'sinde T dalgasının sivrilmesine neden olduğu ve bu sivrilmenin norepinefrin ile kısmen ortadan kalktığı görüldü (Şekil 2C). Şiddetli hiperkalemi oluşturulan bazı hayvanlarda (%30) (8 mmol/L ve üzeri) belirgin kas titremesi ve solunum derinleşmesi saptandı. Pozitif kontrol grubuna ait üç hayvan, potasyum verilmesini takiben önce taşikardi ve sonra ventriküler fibrilasyon sonucu ölen bu hayvanların direkt kalplerinden alınan kanlarında yapılan analizde serum potasyum düzeylerinin 8.2-14.1 mmol/L arasında olduğu belirlendi.

Tartışma ve Sonuç

Pozitif kontrol ve norepinefrin grubu tavşanlara damar içi 300 mM KCl çözeltisinin 0.5 ml/kg/dk dozda verilmesi ile serum potasyum seviyelerinin 15. dakikada sırasıyla 3.86 ± 0.1 mmol/L'den 7.56 ± 0.30 mmol/L'ye ve 3.62 ± 0.12 mmol/L'den 7.23 ± 0.31 mmol/L'ye çıktığının saptanması hiperkalemi şekillenmesi için bildirilen (4,8,10) minimum potasyum seviyesinin (5.5 mmol/L) üzerinde olduğunu ve deneysel hiperkaleminin şekillendiğini göstermektedir.

Pozitif kontrol grubunda KCl verilmesinin sonlandırılmasından sonra serum potasyum seviyesinin yükselerek 30. dakikada pik yaptığı (9.44 ± 0.33 mmol/L), buna karşın norepinefrin uygulamasının başlamasıyla birlikte serum potasyum düzeyinin düşmeye başlaması ve 90. dakikada deney öncesi değerine yaklaşması, Darbar ve ark. (5)'nın kateşolaminlerden epinefrinin serum potasyum düzeyi üzerine direkt etkili olduğu yönündeki bildirimleri ile örtüşmektedir.

Bu çalışmadaki hayvanların sıfırıncı dakikadaki EKG bulguları Rezakhani ve Rezaian (20)'ın Yeni Zelanda tavşanlarında bildirdiği referans değerleri ile uyumluluk göstermektedir. Hiperkaleminin etkilerinden birisi de genel kas zafiyeti olup, en ciddi etkisi kalp üzerinedir ve EKG'de yapmış olduğu değişikliklerin spesifik olması nedeniyle, EKG'nin bu bozukluğun tanısında ve sağaltımın izlenmesinde önemli bir yöntem olduğu bildirilmektedir (8,19). Hiperkaleminin ciddi kardiyak ritim bozukluğuna yol açtığı ve potasyum düzeyinin EKG ile doğrudan bağlantılı olduğu (18), özellikle insanlarda serum potasyum düzeyinin 6.8 mmol/L'nin üzerine çıkması halinde EKG'de hiperkalemiye ilişkin tipik bulguların şekillendiği bildirilmiştir (3,12,15). Bu çalışmada hiperkalemi oluşumu ile birlikte, tipik EKG bulguları olan P dalgasında düzleşme, T dalgasında sivrilme, QRS kompleksinde genişleme ve bradikardinin, iki tavşan hariç hiperkalemi oluşturulmuş her iki gruba ait tüm hayvanlarda gözlenmesi daha önceki bildirimleri (6,8,12) desteklemektedir. Sunulan bu çalışmada deneysel hiperkalemi oluşturulan tavşanlarda (n: 4) gözlenen kaslarda titreme ve solunum derinliğinde artış araştırmacıların bildirimleri ile (8) örtüşmektedir.

Epinefrinin, hiperkaleminin kalp üzerine oluşturduğu olumsuz etkileri serum potasyum düzeyini azaltarak ve n. accelerantes'i uyararak tersine çevirdiği bildirilmektedir (5,14,15). Serum potasyum düzeyinin düşürülmesi cAMP'nin aracılık ettiği yolak ile olabileceği ileri sürülmektedir (11). Sunulan bu çalışmada norepinefrin uygulamasının hiperkaleminin meydana getirdiği EKG'deki anormallikleri düzeltmesi ve serum potasyum düzeyini düşürmede etkili olması, kateşolamin olan norepinefrinin de, yukarıdaki araştırmacıların epinefrin için belirttikleri gibi benzer bir etkiye sahip olabileceğini düşündürdü. Pozitif kontrol grubunda hiperkaleminin EKG'de oluşturduğu değişikliklerin normale dönmesinin norepinefrin grubuna göre uzun zaman alması yukarıdaki görüşü doğrulamaktadır. Pozitif kontrol grubundaki zamana bağlı şekillenen kısmi düzleşmenin, homeostazisin hücre

içi ve hücre dışı potasyum düzeylerini dengelemesinin bir sonucu olduğu şeklinde yorumlandı.

Sonuç olarak, deneysel akut hiperkalemiye norepinefrin uygulaması ile, hiperkaleminin tipik belirtilerinden olan bradikardinin düzeldiği, P dalgasında şekillenen düzleşmenin normale döndüğü, QRS kompleksinde meydana gelen genişlemenin tekrar deney öncesi değerine ulaştığı ve bunlara paralel olarak da serum potasyum düzeyinin azaldığı saptandı. Bu nedenle norepinefrinin hiperkalemi olgularının sağaltımında kullanılabileceği kanısına varıldı.

Teşekkür

Potasyum ölçümler için fleym fotometrenin kullanılmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Nejat Ağca'ya teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. **Bal R, Janahmadi M, Green GG, Sanders DJ** (2001): *Two kinds of transient outward currents, I(A) and I(Adepol), in F76 and D1 soma membranes of the subesophageal ganglia of Helix aspersa.* J Membr Biol, **179**, 71-78.
2. **Bal R, Oertel D** (2001): *Potassium currents in octopus cells of the mammalian cochlear nucleus.* J Neurophysiol, **86**, 2299-2311.
3. **Chevet D** (1998): *Hyperkalemia.* Rev Prat, **48**, 451-456.
4. **Choate JK, Nandhabalan M, Paterson DJ** (2001): *Raised extracellular potassium attenuates the sympathetic modulation of sino-atrial node pacemaking in the isolated guinea-pig atria.* Exp Physiol, **86**, 19-25.
5. **Darbar D, Smith M, Morike K, Roden DM** (1996): *Epinephrine-induced changes in serum potassium and cardiac repolarization and effects of pretreatment with propranolol and diltiazem.* Am J Cardiol, **77**, 1351-1355.
6. **Dominguez OJ** (2001): *Hyperkalemia.* Emerg Med Serv, **30**, 86-102.
7. **Edwards NJ** (1987): *Bolton's Handbook of Canine and Feline Electrocardiography.* Second Edition. WB Saunders, Philadelphia.
8. **Hummel A, Chauveau D** (2001): *Hyperkalemia. Etiology, physiopathology, diagnosis, treatment.* Rev Prat, **51**, 667-673.
9. **Jolly SR, Keaton N, Movahed A, Rose GC, Reeves WC** (1991): *Effect of hyperkalemia on myocardial depression by verapamil.* Am Heart J, **121**, 517-523.
10. **Kuvin JT** (1998): *Images in clinical medicine. Electrocardiographic changes of hyperkalemia.* N Engl J Med, **338**, 662.
11. **Laurence DR, Bennett PN** (1987): *Clinical Pharmacology.* 6th edition. Longman Singapore Publishers, Singapore.
12. **Mattu A, Brady WJ, Robinson DA** (2000): *Electrocardiographic manifestations of hyperkalemia.* Am J Emerg Med, **18**, 721-729.
13. **Mehta NJ, Chhabra VK, Khan IA** (2001): *Sinus arrest or sinoventricular conduction in mild hyperkalemia.* J Emerg Med, **20**, 163-164.

14. **O'Neill M, Paterson DJ** (1995): *Role of the sympathetic nervous system in cardiac performance during hyperkalemia in pig.* Acta Physiol Scand, **153**, 1-11.
15. **O'Neill M, Sears CE, Paterson DJ** (1997): *Interactive effects of K⁺, acid, norepinephrine, and ischemia on the heart: implications for exercise.* J Appl Physiol, **82**, 1046-1052.
16. **Pantanowitz L** (2002): *Drug-induced hyperkalemia.* Am J Med, **112**, 334-335.
17. **Paterson DJ, Rogers J, Powell T, Brown HF** (1993): *Effect of catecholamines on the ventricular myocyte action potential in raised extracellular potassium.* Acta Physiol Scand, **148**, 177-186.
18. **Perazella MA, Mahnensmith RL** (1997): *Hyperkalemia in the elderly: drugs exacerbate impaired potassium homeostasis.* J Gen Intern Med **12**, 646-656.
19. **Rado J, Haris A** (1999): *Hyperkalemias.* Orv Hetil, **140**, 2611-2618.
20. **Rezakhani A, Rezaian G** (1995): *Clinical electrocardiogram of laboratory white New Zealand rabbits.* J Appl Anim Res, **7**, 63-68.
21. **Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V** (1995): *Biyoistatistik.* 6. Baskı. Özdemir Yayıncılık, Ankara.
22. **Swenson ER** (2001): *Metabolic acidosis.* Respir Care, **46**, 342-353.
23. **Weiner ID, Wingo CS** (1998): *Hyperkalemia: a potential silent killer.* J Am Soc Nephrol, **9**, 1535-1543.
24. **Yılmaz B** (2000): *Fizyoloji.* 2. Baskı. Feryal Matbaacılık, Ankara

Geliş tarihi: 10.4.2002 / Kabul tarihi: 13.5.2002

Yazışma adresi:

Yrd. Doç. Dr. Ramazan Bal

Mustafa Kemal Üniversitesi

Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı

31040, Antakya/Hatay

E-mail: rbal@mku.edu.tr / ramazan.bal@excite.com