

Ankara Tıp Fakóltesi Farmakoloji Enstitüsü

**TECRÜBİ THALLIUM ZEHİRLENMELERİNDE VE İZOLE
KURBAĞA KALBİNDE ETHYLENE DİAMİNE
TETRAACETİC ACİD (EDTA) İLE YAPILAN
DENEYLER**

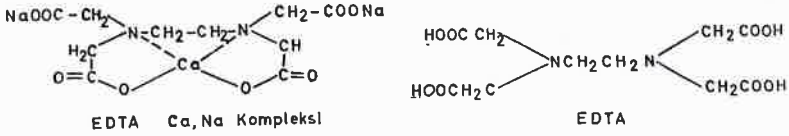
Dr. Sema GENER

Son bir sene içerisinde Thallium (=TI) ile zehirlenmeye ait ondan fazla vak'anın görölmesi (1) ve bunların başlangıçta karışık sempton göstermeleri yüzünden teşhislerinin oldukça güç olmasından klinik teşhise yarayacak bir laboratuvar metodunun inkişaf ettirilmesi hususunda enstitümüzde kimyager Ayten Güvener'in çalışmaları ile emin ve hassas bir metod tekemmül ettirilmiştir (2). Diğer taraftan TI ile hususle gelen zehirlenmelerin tedavisinde tatmin edici bir antidot bulunmamıştır. Nitekim yine enstitümüz asistanlarından Dr. Melâhat Güner'in yapmış olduğı tecrübî araştırmalarda bazı taraflarca tavsiye edilen ve cıva, arsenik ve altın ile husule gelen zehirlenmelerde hakikaten spesifik bir tesire haiz olan British Antilevisit (Bal)'in TI zehirlenmelerinde tecrübî olarak tatbiki ve ayrıca şimdiye kadar literatürde yalnız bir yerde tatbik edilmiş olan stabilize kükürt preparatının bu maksatla sıçanlar üzerine tatbikinden bir netice alınmadığı bildirilmiştir (3).

TI zehirlenmesi vak'alarının tahmin edilenden daha çok görölmesi, bhusus tedavisinin güç ve bugün için imkânsız gibi olması bizi bu mevzu ile başlangıçtan itibaren experimental çalışmaya sevketmiştir.

TI bilindiğı üzere sıçan öldürmek maksadıyla ticarete TI'lanmış buğday preparatı halinde sevk edildiğı gibi ziraat sahasında da aynı maksatla geniş olarak tatbik edilmektedir. Ummiyetle TI'un insanlar için ölüm dozu 70 kg için ortalama 1 g dır. Buda hariçte satılmakta olan TI'lanmış buğday prepatından elli buğday tanesinin alınmasına tevafük etmektedir. Enstitümüzdeki tecrübelerde fareler için % 50 ölüm dozu 35mg/kg, sıçanlarda ise 18 - 20 mg/kg olarak bulunmuştur.

Kısaltılmış olarak EDTA ile gösterilen Ethylendiamine-tetraacetic acid yalnız başına şimik reaktif olarak kullanıldığı gibi son zamanlarda Calcium bileşiği yapılmıştır. Bu bileşiğin suda erimiş şekli olarak Na ile birleştirilmiş preparatı vardır. Açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



EDTA'nın Ca-Na kopleksinin CHELAT yapıcı bir ajan olarak bazı metalleri ve bhusus kurşunu organizmadan mobilize edebileceği düşünülmüştür. EDTA'nın Ca kompleksine vücuda verildiği zaman organizmadaki ağır metalle calcium'un yer değiştireceği ve EDTA'nın bu ağır metalle bir kompleks yapmak suretiyle vücuttan atılmasına yardım etmesi esasına dayanması ve bu arada ionize olan calcium'un tesirinden faydalanacağı bildirilmiştir.

Kurşun zehirlenmesine karşı kullanılabilmesi yukarıdaki esasa göre bildirilen EDTA'nın bizim tarafımızdan kurşun yerine Tl zehirlenmesine karşı kullanılması düşünülmüştür. Literatürde EDTA'nın Ca-Na tuzunun kronik ve akut kurşun zehirlenmesinde kullanılması için bu tuzun NaCl mahlülünden %0,25 - 0,5 nisbetinde günde iki defa büyükler için bir gram miktarı 5 gün tatbik, ve ikigün ara verildikten sonra 5 gün daha tatbik edilmekte ve 30 libre için günde bir gramdan fazlası yapılmaması bildirilmektedir. (4) Buna göre tedarik ettiğimiz EDTA Ca - Na kompleksi ile aşağıdaki tecrübeler yapılmıştır.

1 — 100 - 250 g ağırlığında 40 sıçana % 50 ölüm dozu olan Thallium 16 - 17 - 18mg/kg zerk edilmiş sıçanlardan 18 tanesi ölmüştür.

2 — 100 - 250 g ağırlığında 50 sıçan yüksek doz EDTA ve 18 mg/kg Tl zerk edilmiş ve sıçanların hepsi ölmüştür.

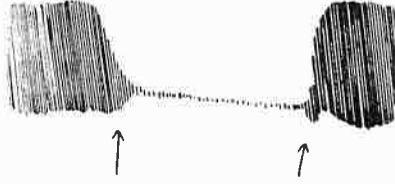
3 — 100 - 250 g ağırlığındaki 50 sıçan normal doz EDTA ve 18 - 17 - 16 mg/kg Tl zerk edilmiş 24 ölüm kaydedilmiştir.

Kullanılan sıçan sayısı	Sıçan ağırlığı	Verilen TL subcutaneuz mg/kg	verilen EDTA intramusküler mg/kg	Ölüm günleri ve sayısı	kurtulan
40	100—150	16—17—18		3—8 18	22
50	150—200	18	700	3—5 50	—
50	100—200	18—17—18	35	5—8 24	26

İzole kurbağa kalbi tecrübesi

Yukarıda bildirdiğimiz EDTA Ca-Na kompleksinin organizmada mevcut iyonize metalle kalsiyumun yer değiştirmesi suretiyle bağlanması ve kalsiyumun serbest yani iyonize olması ve bu suretle metallerin toksisitesini önleyebileceği ve iyonize kalsiyumun tedavide kullanılması bakımından tavsiye edilmesi hususu hayvan deneylerinden başka izole kurbağa kalbi üzerinde de tetkike yol açmıştır.

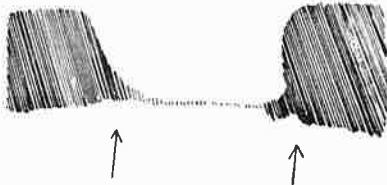
Bilindiği gibi izole kurbağa kalbinin çalışabilmesi için Ringer mahlûlünün muayyen evsafıta olması lâzımdır. Bilhassa CaCl_2 nin bulunması şarttır. Calcium ancak iyonize halde kalbin normal ritmini muhafaza etmektedir. Ca solusyondan çıkarılınca kalb diyastolde derhal durmakta (Şekil 1).



Şekil I

ve normal Ringerle beslenince tekrar faaliyete geçmektedir.

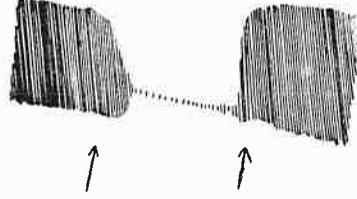
İzole kurbağa kalbindeki ikinci deney normal soğuk kanlı Ringerin içerisindeki Ca'a ekivalan olan EDTA Ca-Na kompleksi ile Ringer mahlûlü hazırlanmıştır; burada da Şekil 1 de olduğu gibi kalbin diyastolde durduğu görülmüş ve Ringerle tekrar çalıştırılan kalbe aynı mahlûle EDTA Ca-Na kompleksinden 10 misli katıldığı halde kalb faaliyetinde duraklama görülmüştür (Şekil 2).



Şekil II

Bu tecrübeler EDTA Ca-Na kompleksinin Ringer mahlûlü içerisinde Ca'u iyonize hale getirmediğini dolayısıyla mahlûlde hiç Ca yokmuş gibi tesir ettiğini göstermektedir.

EDTA Ca - Na'nın Ca'unun Ringerde ionize olmamasına rağmen bildirilen ağır metaller karşısında EDTA Ca kompleksinden Ca. ın ionize olarak yerine ağır metalin geçmesi suretiyle mübadele olması imkânı düşünülerek EDTA Ca kompleksi ile hazırlanan Ringer içine Ca ile yer değiştirebilecek ekivalan miktar Tl acetat konmuş ve Şekil 3 de görüleceği gibi Şekil birdekinin aynı bir trase alınmıştır.



Şekil III

İon mübadelesi üzerine zaman faktörünün tesiri olabileceği düşüncesiyle aynı solusyon birkaç gün bekletildikten sonra tecrübe yapılmış fakat netice yine değişmemiştir.

Yalnız tecrübe tüpünde hazırlanan EDTA Ca-Na ve Tl mahlülüne ekivalan miktardan çok fazla kesafette Tl konulduğu zaman ion mübadelesi olmuş ve Ca oksalat kristalleri mikroskopta görülmüştür.

Yukarıdaki deneylere göre izole kurbağa kalbinde Tl'la EDTA - Ca kompleksi arasında bir ion mübadelesi olmadığı açıkça görülmüştür.

Netice:

Yukarıda yapılan hayvan deneyleri ve izole kurbağa kalbindeki tesirlere göre EDTA-Ca-Na kompleksinin Tl zehirlenmesinde bariz bir antidot tesiri olmadığı ve izole kurbağa kalbine tatbik edilen EDTA-Ca-Na mahlülünden Ca iyonunun ayrılmadığı vazih alarak görülmüştür. Bu sebeple bu kompleksin Tl zehirlenmesinde işe yaramadığı hükmüne varılmıştır.

Literatür

- 1 — İzzet Kantemir and Zafer Paykoç: Thallium poisoning (on an occasion of 9 cases) Acta Medika Turcica. Vol : VIII No, 3 - 4, 1957.
- 2 — Melâhat Güner: A comperative study of the therapeutic values BAL and stabilized H_2S in orally or parenterally thallium poisoned rats. Acta Medica Turcica Vol : IX No 1 - 4 page 134 1957.
- 3 — Ayten Güvener: Papierchromatographische Nachweis von Thallium im Urid der Thallum umvergiftungsfaellen. Akta Medica Turcica Vol : IX No. 1 - 4 page 104 1957
- 4 — S. Moeschlin: Klinik und Therapie der Vergiftungen. Georg Thieme Verlag, 1956.