

ARAŞTIRMALAR :

Klinik Çalışmalar :

A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği

THAM (TRIS HYDROXYMETHYL AMINOMETHANE)'NİN ANTIARİTMİK ETKİSİ.

Ahmet Sonel*

Jale Corden**

Emine Kütük***

THAM (Tris Hydroxymethyl Aminomethane), molekül ağırlığı 121,14 olan organik bir tampon amindir. Asidozu tüzeltici madde olarak ilk defa 1958 yılında balıkların taşınması sırasında teşekkül eden asidozu ve balıkların bozulmasını önlemesi gayesi ile kullanılmıştır. (1)

0,3 Molar eriyiği ($PH = 10,2$) plazma ile izoosmatiktir ve hücre içine kolaylıkla geçebileceğinden itracellüler asidozda da tesirlidir. Normal kimselerde PH , PCO_2 plazma bikarbonatını hafifce yükselttiği, bazı vakalarda hipoglisemiye yol açtığı gösterilmiştir. (1) Önemli ve burada üzerinde durulacak olan konu THAM'ın kardiyak tesiridir.

Duke Üniversitesinde R. E. Cline ve arkadaşları, yaptığı çalışmada kanı alkalize eden 0,3 molar ve daha önce 7,5 PH 'ya titre edilmiş (arteriyel PH 'yı değiştirmeyen) 0,3 molar THAM'ın kardiyak ve elektrofizyolojik tesirlerini incelemişlerdir. (2).

THAM de quinidine gibi hücre zarına tesir ederek iyon trasferi ve elektriki aktiviteyi değiştirip potasyumun hücreden dışarıya çıkmasına sebep olur. Bu iyonik transfer, hücre zarına kendisinin hidroksil gurubunun pozitif yüklü amin kısmını, diğer katyonların hareketini itecek şekilde bağlanması ile olur (3,4,5).

* A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Profesörü

** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Doçenti

*** A. Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Asistanı

Bütün bu deneysel çalışmalarda THAM'ın :

- 1 — A — V kondüksiyonu hızlandırdığı.
- 2 — İntraventriküler kondüksiyonu geciktirdiği.
- 3 — Atrium ve ventrikül eksitabilitesini azalttığı.
- 4 — Tecrübe olarak yapılan ventrikül fibrilasyonu eşliğini yükselttiği.
- 5 — Atrium ve ventrikül adalesinin refrakter periodunda önemli bir değişiklik yapmadığını
- 6 — Bu tesirler dışında pozitif inotrop tesirinin olduğunu bütün bu tesirlerin ortalama 2 saat kadar devam ettiğini göstermişlerdir (2).

Bu tesirler quinidine verilmesiyle elde edilen neticelerle aynıdır (6).

Bütün bu tesirler bilinen diğer antiaritmiklerle aynı özelliktedir. Ancak hemen bütün antiaritmiklerde negatif inotrop bir özellik olmasına karşılık THAM pozitif inotrop bir etki göstermiştir. Bu bakımdan çok seçkin bir antiaritmik olmalıdır. Bu özelliği bizce ilginç görülmüş, klinikte uygulanma olanağı, antiaritmik tesirinin olup olmadığını araştırmaya yöneltmiştir.

MATERYAL VE METOD

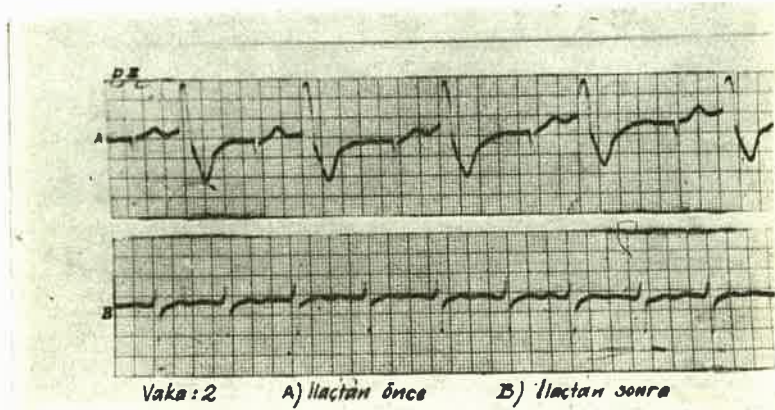
Çalışma, 17-18 yaşları arasında bulunan 20 aritmili hastada ve 5 normal kontrol vakasında yapılmıştır. Hastaların 10 u kadın 10 u erkekti. Dört vak'a hariç bütün vakalarda romatizmal, pulmoner, hipertansif veya atherosklerotik kalb hastalığı vardı. Diğer 4 vakada ise kalb hastalığı olmaksızın aritmi mevcut idi. Vakaların 14 ünde sık gelen V.P.S; 3 vakada A.P.S; 2 vakada 1° A - V blok THAM kullanılması gerektiren ritim bozuklukları idi. V.P.S. li vakaların bir tanesinde bigemine V.P.S. ler için THAM kullanılmıştı. Bu vakada esas ritim bozukluğu atrial fibrilasyon idi ve A - V tam blokla birlikte yavaş nodal ritim (veya junctional ritim) vardı. Bir vaka basit bir atrial fibrilasyonlu hasta idi.

BULGULAR

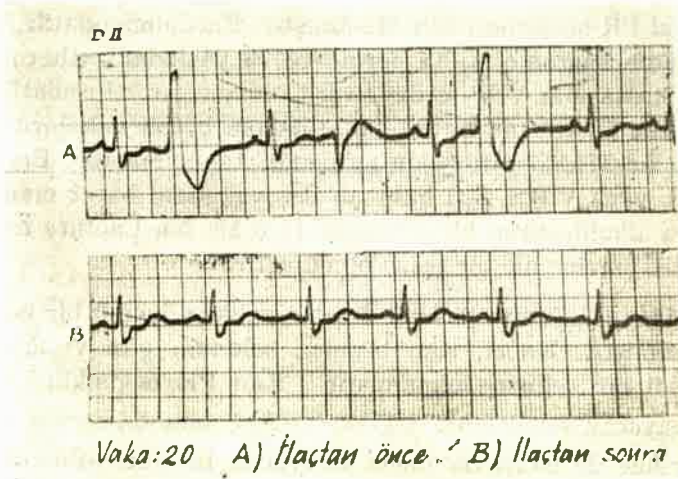
THAM'ın solisyonlu infüzyonu atrial fibrilasyonu değiştirmemiş, 1° A - V, blok şeklindeki iletim bozukluğu vakalarında elektrokardi-

ogramdaki PR süresine tesiri olmamıştır. Kardiomiyopatili 30 yaşında bir kadın hastanın A.P.S. lerine ve 73 yaşındaki atherosklerotik bir kalb hastasının VSP lerine tesirli olmamıştır. Prematüre atımlar gösteren 12 vakada bu iki vaka dışında bütün vakalarda prematüre atımlar THAM infüzyonu sırasında kaybolmuştur. Buna karşılık A.P.S. veya V.P.S. leri bulunan beş vakadan ibaret olan kontrol grubunda alkalileştiren bir solüsyon (1/6 M) Na Lactate infüzyonunun V.P.S. üzerine hic bir tesiri olmamıştır.

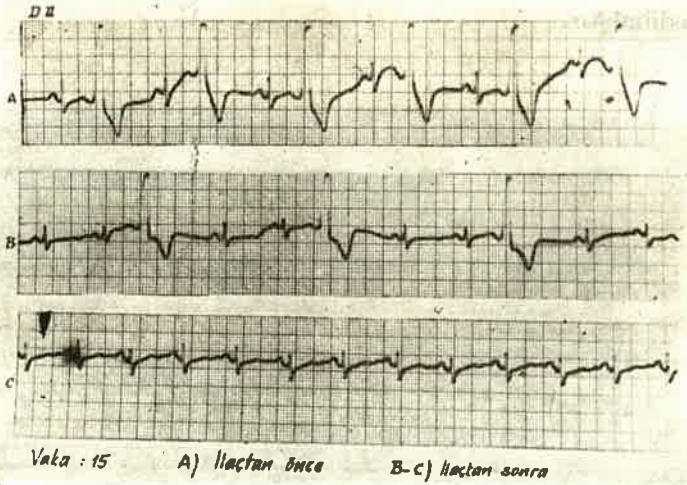
THAM infüzyonu sırasında hiç bir vakada önemli bir komplikasyon olmamıştır. Nabız, Kan basıncı, solunum gibi vital bulgular da da ciddi bir değişme olmamıştır. Kan PH değişikliği de klinik önem taşıyacak seviyelerde değildi. THAM sonunda serum Na, PCO_2 seviyelerinde de istatistik önem taşıyacak bir fark olmamıştır. Bikarbonat solüsyonu infüzyonu ile kan gazları, yedek kalevi ve kan elektrolitlerinde, THAM infüzyonu esnasında ortaya çıkan değişimlere eş manada değişimler görülmüştür. Çalışmada müsbet tesir elde ettiğimiz vakalardan bazıları örneklik olarak şekil I - II ve III de takdim edilmiştir.



Şekil I — A : THAM verilmeden önce alınan EKG de bigemine tarzında V.P.S. ler görülüyor.
B : 500 mg/Kg. THAM verildikten 10 dakika sonra alınan EKG de V.P.S. kaybolmuştur.



Şekil II — A : İlaç verilmeden önce çekilen EKG de sık gelen V.P.S. ler görülüyor.
B : İlaç verildikten 10 dakika sonra V.P.S. ler kaybolmuştur.



Şekil III — A : THAM verilmeden önce çekilen EKG de bigemine tarzında V.P.S. ler görülüyor
B : İlaç verildikten 10 dakika sonra çekilen EKG de bigemine V.P.S. lerin seyrekleştiği görülüyor.
C : İlaç verildikten 30 dakika sonra çekilen EKG de V.P.S. lerin kaybolduğu görülmektedir.

TARTIŞMA

THAM tıbbi uygulamada geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bu arada metabolik ve respratuvar asidoz, suni kalp akciğer ponpasından sonraki durumlar THAM verilmesini gerektiren önemli endikasyonlar olarak bildirilmiştir. Başlangıçta belirtildiği gibi bu drog'un antiaritmik tesirini incelemek gayesi ile bu çalışma yapılmıştır. İnsanda antiaritmik tesiri gayesi ile ilacın kullanıldığı hakkında bir yayına rastlayamadık. THAM, ventriküler ektopik aritmilerden V.P.S. lerde yüksek nisbette tesirli olmuştur. Ventriküler takikardi gibi daha ciddi aritmi çeşitlerinde deneme safhasında olduğu için uygulanamamıştır. Ancak ağır bir yan tesiri görülmemiş olması bakımından ve V.P.S. lerde tesirliliğinin anlaşılmış olmasından dolayı böyle durumlarda da kullanılabileceği kanısına varmış bulunuyoruz.

Bu çalışmada ilacın tesirlilik derecesinin diğer antiaritmiklerle karşılaştırılması amacı güdülmemiş, tesirli olup olmadığı konusu araştırılmıştır. Zira hemen bütün antiaritmikler negatif inotrop tesirli oldukları halde bu özellik kalb hastalarında daima bir kusur olmaktadır. THAM'ın positif inotropik tesirinin oluşu bu yüzden diğer antiaritmiklerden ayrı ve belkide üstün bir yeri olmasını gerektirmektedir. Bundan başka asidozun kalb fonksiyonlarındaki kötü tesiri bilinmektedir. THAM asidozu düzelterken kuvvetli bir tampon solüsyon olarak bu dengeyi temin ederek kalp fonksiyonlarını iyileştirebilir. Hatta antiaritmik tesirinin bu yolla olması ihtimali yayınlarda belirtilmiş, ancak PH'sı nötrleştirilmiş THAM solüsyonlarının da antiaritmik tesirinin eksperimental olarak gösterilmiş olması bizim çalışma grubumuzda önemli PH değişikliği olmadığı halde antiaritmik tesirinin görülmesi ve (1/6 M) Na Lactate gibi kalevi solüsyonlarla yapılan çalışmalarımızdaki vakalarda antiritmik tesirin olmayışı; THAM'ın antiaritmik tesirinin, asit - bazı dengesine tesirinin dışında bir etkiye sahip olduğunu gösterir. Bu belkide direk bir tesirdir. Pozitif inotrop etki ile birlikte bu tesire sahip olan THAM antiaritmikler arasında seçkin bir yardımcı ilaç olarak düşünülmelidir.

ÖZET

Bu çalışma, asidozu düzeltici bir madde olarak bilinen ve kullanılan THAM'ın antiaritmik tesirini incelemek gayesi ile yapılmıştır.

THAM'ın ventriküler ektopik aritmilerden V.P.S. lerde yüksek nisbette tesirli olduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The Antiarrhythmic Effect of tham

The purpose of this study is to investigate the antiarrhythmic effect of THAM Which has been used in practice as a buffer solution in the correction of asidosis.

It has been concluded that THAM is highly effective in abolishing ectopic rythms particularly VPS.

LİTARATÜR

- 1 — BENİCHOUX, R.: Bilan actual des proprietes du THAM. Lyon chirurgi- cal., 58 : 4, 1962.
- 2 — CLİNE, R. E., WALLALE, A.G., SEALY, W.C., YOUNG, W.G.: Antiarrhythmic properties of tris (Hydroxymethyl Aminomethane). Am. J. Cardiol., 21 : 38, 1968.
- 3 — CONN, H. L., LUCHİ, R.J.: Some cellular and metabolic considerations relating to the action of quinidine as a prototype antiarrhythmic agent. Am. J. Med., 37 : 685, 1964.
- 4 — MÜHLER, H.R.: The use of amino buffers in studies with enzymes. Ann New - York Acad. Sc., 92: 426, 1961
- 5 — LUCHİ, R.J., CONN, H. L., HELWİG, J.: Cardiovascular effects of a quinidine related compound, 4 hydroxymethyl 6 methoxy quinidine. Am. J. Cardiol 10 : 252, 1962.
- 6 — WEGRIA, R., NICKERSON, N.D.: The effect of papaverine and quinidine on the fibrillation thresholds of the mammalian venricles. J. Pharmacol, Exper, Therap. 75 : 50, 1942.

(Mecmuaya geldiği tarih 19 Mart 1973)