

Bespreking

Alhoewel die resultate uit die studie waar 5 uit 7 vrouens a.g.v. steroïedbehandeling swanger geraak het te optimisties lyk, stem dit baie goed ooreen met die resultate van Alexander *et al.*⁷ Hierdie hoë swangerskapsyfer is duidelik toe te skryf aan die beperkte aantal pasiënte in die studie en die uiters streng pasiëntseleksie wat tydens die studie toegepas is.

'n Belangrike aspek wat tydens die studie onderstreep is, is die feit dat die toediening van hoë of lae doserings steroïede 'n verbetering in die spermpenetrasie en migrasie in die servikale mukus tot gevolg gehad het. Hierdie waarneming word beklemtoon in 'n afname van die aantal skuddende spermelle in servikale mukus van 6 uit 7 pasiënte. Dit wil dus voorkom asof die SCMC-toetsresultaat *per se* voldoende inligting aan klinici verskaf tydens die diagnostiese en behandelingsperiode van immunologies onvrugbare egpare.

Die gebruik van kortikosteroïede as behandelingsmetode vir immunologiese onvrugbaarheid moet te alle tye met die nodige versigtigheid hanteer word. In die huidige ondersoek is alle

pasiënte volledig ingelig aangaande die nuwe-effekte wat tydens die gebruik van kortikosteroïede kan ontstaan en hulle is verder versoek om 'n inligtingsvorm te onderteken waarin pasiënte volledig ingelig is aangaande die nuwe-effekte.

VERWYSINGS

1. Shulman S. Treatment of immune male infertility with methylprednisolone. *Lancet* 1976; **ii**: 1243-1244.
2. Hendry WF, Stredonska J, Hughes L, Cameron KM, Pugh RCB. Steroid treatment of male subfertility caused by antisperm antibodies. *Lancet* 1979; **ii**: 498-500.
3. Kremer J, Jager S. Characteristics of antispermatozoal antibodies responsible for the shaking phenomenon with special regard to immunoglobulin class and antigen reactive sites. *Int J Androl* 1980; **3**: 143-152.
4. Lunenfeld B, Insler V. *Diagnosis and Treatment of Functional Infertility*. Berlin: Grosse Verlag, 1978: 1-111.
5. Kremer J, Jager S. The sperm cervical mucus contact test a preliminary report. *Fertil Steril* 1976; **27**: 335-340.
6. Friberg J. A simple and sensitive micro method for demonstration of sperm agglutinating activity in serum from infertile men and women. *Acta Obstet Gynecol Scand [Suppl]* 1974; **36**: 2-23.
7. Alexander NJ, Sampson JH, Fulgham DL. Pregnancy rates in patients treated for antisperm antibodies with prednisone. *Int J Fertil* 1983; **23**: 63-67.

Die effek van heparien-geïnduseerde styging in vrye plasmatiroksien op die hartritme na miokardiale infarksie

B. B. VAN HEERDEN, J. F. KLOPPER, H. F. H. WEICH, P. D. R. VAN HEERDEN

Summary

It is well known that an acute myocardial infarction is accompanied by a rise in levels of plasma free fatty acids (FFA), which may lead to a subsequent increase in cardiac arrhythmias.

Administration of heparin to patients after an acute myocardial infarction gives rise to an increase both in plasma FFA levels and plasma free thyroxine levels. If administered without a fatty meal the rise in FFA is not accompanied by an increase in arrhythmias. The effect of the heparin-induced rise in plasma free thyroxine on cardiac rhythm has never been investigated. The aim of the present study was to investigate a possible arrhythmic effect of a heparin induced increase in plasma free thyroxine in a group of patients with acute myocardial infarction.

We were able to confirm a significant heparin-induced rise in plasma free thyroxine levels, as measured by the effective thyroxine ratio. Although a slightly significant increase in ventricular premature beats could be demonstrated after heparin administration when using the Wilcoxon rank sum test for statistical analysis (but not when the paired *t*-test was utilized), no significant correlation with free thyroxine levels could be found.

Heparin administration to patients suffering from myocardial infarction seems to be safe in terms of a possible arrhythmic effect.

S Afr Med J 1985; **68**: 952-955.

Dit is bekend dat die vlak van vry vetsure in die plasma kort na 'n akute miokardiale infarksie betekenisvol verhoog. Indien die vlak bokant 1,0 mmol/l styg, vind daar ook 'n betekenisvolle toename in kardiaal ritmestoonnisse plaas.¹⁻⁵

Alhoewel die katesjolamienvlakke in die bloed gelyktydig verhoog, skyn dit asof die toename in arritmieë verband hou met die toename in vry vetsure aangesien dit eksperimenteel bevestig kan word deur die toediening van heparien. Heparien, wat net vry vetsuurvlakke in die plasma verhoog en nie die katesjolamienvlakke nie, veroorsaak 'n toename in kardiaal ritmestoonnisse. Hierdie toename in ritmestoonnisse vind egter net plaas indien 'n vetmaal heparientoediening voorafgaan en

Departement Interne Geneeskunde, Tygerberg-hospitaal en Universiteit van Stellenbosch, Parowallei, KP

B. B. VAN HEERDEN, M.B. CH.B., M.SC.

J. F. KLOPPER, M.D.

H. F. H. WEICH, M.D.

Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad, Parowallei, KP

P. D. R. VAN HEERDEN, M.D.

die vry vetsuurkonsentrasie 4 tot 6 mmol/l bereik.² Alhoewel heparien die vry vetsuurvlakke betekenisvol laat styg in pasiënte met miokardiale infarksie, is daar nog nie aangetoon dat dit ritmestoornisse veroorsaak of vererger nie.^{6,7}

Binnearese heparientoediening (in pasiënte met miokardiale infarksie) veroorsaak 'n styging in die vry tiroksienvlakke van plasma.⁸ Die moontlikheid dat 'n betekenisvolle styging in vry tiroksienvlakke ritmestoornisse tot gevolg kan hê, is al beweer, maar nog nooit eksperimenteel getoets nie. In die huidige studie is die effek van heparien op die vry tiroksienvlakke in die plasma van pasiënte met miokardiale infarksie ondersoek.

'n Verband tussen 'n moontlike toename in ritmestoornisse en die graad van styging van vry tiroksienvlakke is ook nagegaan.

Pasiënte en metodes

Seleksiekriteria

Aleen pasiënte met bewese miokardiale infarksie is in die studiegroepe opgeneem. 'n Diagnose van 'n miokardiale infarksie is gegrond op die teenwoordigheid van klassieke EKG-veranderings, 'n verhoging in spesifieke hartspierensieme en, indien daar twyfel bestaan het, 'n positiewe pirofosfaathartflikkergram.

Heparientoediening het afwisselend plaasgevind na toelating, m.a.w. opeenvolgende pasiënte het óf binnearese heparien óf geen heparien ontvang nie. Geen ander middels is tydens die studie weerhou nie en geen pasiënte wat in 'n skokbeeld of toestand van erge hartversaking toegelaat is, is in die studie opgeneem nie. Geen vetmaal is vooraf toegedien nie.

Nege pasiënte is in die studiegroep en 8 pasiënte in die kontrolegroep gebruik. Elke pasiënt het as sy eie kontrole gedien om enige toename in kardiaal ritmestoornisse te beoordeel.

Toediening van heparien en bepaling van vry tiroksienvlakke

Heparien is kort na toelating as 'n enkele binnearese bolus-dosering van 5000 E aan die 9 pasiënte in die studiegroep toegedien. Net voor heparien toegedien is en weer 15 minute, 30 minute, 60 minute en 180 minute na heparientoediening is 10 ml gestolde bloed in glasbuisies versamel. Alle bloedmon-

sters is kort daarna afgeswaai. Die serum is met 'n pipet afgesuig, in plastiese buisies geplaas en onmiddellik bevries tot die effektiewe tiroksienindeks (ETI) bepaal kon word. ETI-bepalings is in duplikaat op alle monsters uitgevoer. Die gemiddelde van die twee waardes is as die uiteindelijke waarde gebruik. Alle duplikaatbepalings is met dieselfde kitsstel en op dieselfde tydstip uitgevoer om interessaivariasie te voorkom.

Protokol vir elektrokardiografiese monitoring

Nadat die vel met aseton skoongemaak en die boonste epidermale lagie met 'n lemmetjie verwyder is, is vier elektrodes met silwerkontakpunte op die borswand aangebring. Die plasing van die elektrodes was van so 'n aard dat gemodifiseerde standaardafleidings I en II verkry is. 'n Oxford Medilog-EKG-ontleedstelsel is vir die versameling en analise van data gebruik.

Die Holter-monitor is aan die elektrodes gekoppel en aangeskakel net nadat heparien binnears aan die studiegroep toegedien is. Elke pasiënt in beide die studie- en kontrolegroepe is daarna 180 minute lank elektrokardiografies gemoniteer. 'n Gewone C120-kassetband is gebruik om die aaneenlopende EKG te berg. Die band het teen 'n tempo van 2 mm/min geloop. Die data op die kassetband is met die genoemde sisteem ontleed.

'n Hek is gestel vir die waarneming van ventrikulêre ekstrasistole. As so 'n ekstrasistool waargeneem is, het die apparaat gestop en die gedeelte van die elektrokardiogram op 'n katodestraalbuis vertoon vir visuele bevestiging van die ektopiese slag. Die eerste 60 minute van die studie is in vier 15 minute-periodes verdeel en die aantal ventrikulêre ekstrasistole per 15 minute-periode is genoteer en as aantal per uur uitgedruk. Vir die tweede en derde uur is slegs die totale aantal ekstrasistole wat per uur waargeneem is, genoteer. Die eerste 15 minute het as basislynperiode gedien en die verskil tussen die hoeveelheid ekstrasistole gedurende hierdie periode en die ander periodes is geanaliseer om vas te stel of so 'n verskil statisties betekenisvol was.

Resultate

Die resultate van die Holter-monitoring word in Tabela I en II opgesom. In Afb. 1 word die styging in ETI-waardes binne

TABEL I. BINNEAARSE HEPARIENTOEDIENING: HOLTER-RESULTATE

Pasiënt	Ouderdom		Diagnose	Opmerkings (ure na MI)	Aantal VVES (per uur)					
	(j.)	Geslag			0-15 min	15-30 min	30-45 min	45-60 min	60-120 min	120-180 min
1	65	M	Ant. infarksie	8	16 (0,99) [†]	16 (1,02) [†]	12 (—) [†]	12	27 (1,00) [†]	19 (1,00) [†]
2	52	M	Ant. infarksie	8*	0 (0,98)	0 (1,36)	0 (1,35)	0	0 (1,24)	0 (1,05)
3	68	M	Ant. infarksie	7*	0 (1,04)	4 (1,13)	4 (1,07)	4	1 (1,02)	1 (0,97)
4	66	V	Ant. infarksie	8	0 (1,08)	0 (1,13)	0 (1,11)	0	3 (1,09)	0 (1,10)
5	64	M	Inf. infarksie	30	0 (0,94)	12 (1,12)	12 (1,11)	0	7 (0,96)	4 (0,92)
6	61	M	Inf. infarksie	8	8 (0,96)	4 (0,99)	4 (1,01)	12	4 (0,99)	13 (0,99)
7	52	M	Inf. infarksie	7*	0 (0,97)	0 (1,15)	8 (1,04)	12	15 (0,97)	20 (0,92)
8	54	M	Inf. infarksie	8	0 (1,00)	0 (1,32)	0 (1,21)	0	0 (1,07)	0 (1,00)
9	47	M	Inf. infarksie	8	0 (0,96)	0 (1,02)	0 (0,98)	0	0 (1,01)	1 (0,99)
Gemiddelde aantal VVES					2,67	4,00	4,44	4,44	6,33	6,44
Gemiddeld van verskille (d̄)						+1,33	+1,77	+1,77	+3,67	+3,78
**P-waarde (op gepaarde verskille) [‡]						NB	NB	NB	NB	NB

*Het lignokaien tydens studie ontvang.

[†]ETI-waardes by 0, 15, 30, 60 en 180 min.

[‡]Volgens gepaarde t-toets.

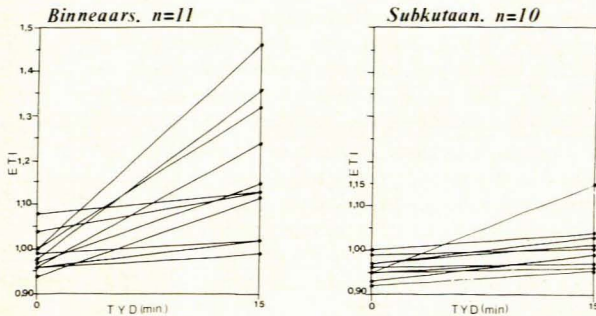
MI = miokardiale infarksie; NB = nie betekenisvol nie; VVES = vervoegde ventrikulêre ektopiese slae.

TABEL II. KONTROLEGROEP: HOLTER-RESULTATE

Pasiënt	Ouderdom		Diagnose	Opmerkings (ure na MI)	Aantal VVES (per uur)					
	(j.)	Geslag			0-15 min	15-30 min	30-45 min	45-60 min	60-120 min	120-180 min
10	57	M	Ant. infarsie	8	0 (0,96)†	0 (0,95)†	0 (0,99)†	0	1 (0,91)†	2 (0,96)†
11	67	M	Ant. infarsie	8	32 (0,97)	68 (0,99)	16 (0,98)	4	6 (0,97)	14 (0,98)
12	65	V	Ant. infarsie	11	0 (0,95)	0 (0,97)	0 (0,95)	4	4 (0,95)	0 (0,97)
13	67	M	Inf. infarsie	8*	0 (0,97)	0 (0,98)	0 (0,98)	4	0 (1,02)	3 (1,00)
14	57	M	Inf. infarsie	8	0 (0,98)	0 (0,99)	4 (0,96)	0	0 (0,96)	4 (0,97)
15	77	M	Inf. infarsie	8	0 (0,95)	4 (0,96)	0 (0,96)	0	17 (0,96)	20 (0,96)
16	60	V	Inf. infarsie	8	4 (1,00)	0 (0,97)	12 (0,96)	4	0 (0,97)	2 (0,97)
17	59	V	Inf. infarsie	12	8 (0,97)	0 (0,98)	0 (0,94)	4	0 (0,96)	2 (0,95)
Gemiddelde aantal VVES					5,50	9,00	4,00	2,50	3,50	5,98
Gemiddeld van verskille (\bar{d})						+3,50	-1,50	-3,00	-2,00	+0,38
P-waarde (op gepaarde verskille)‡						NB	NB	NB	NB	NB

*Het lignokaïen tydens studie ontvang.
 †ETI-waardes by 0, 15, 30, 60 en 180 min.
 ‡Volgens gepaarde t-toets.

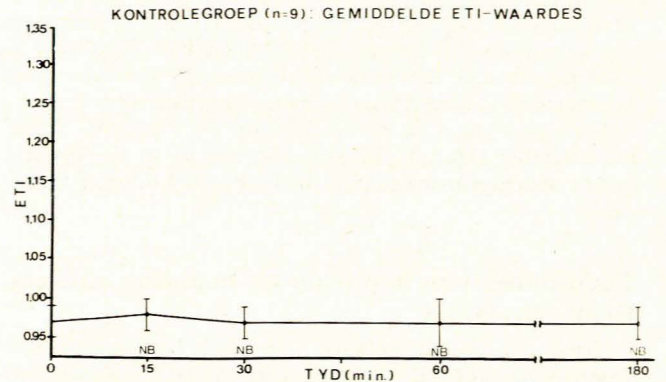
EFFEK VAN 5000E HEPARIEN OP DIE ETI (in vivo)



Afb. 1. ETI-waardes vóór en 15 min. ná heparientoediening in alle pasiënte wat binnearse heparien ontvang het (links). Dit word vergelyk met 'n groep pasiënte wat subkutane heparien ontvang het. (normale ETI-waardes = 0,86 - 1,13).

RESULTATE

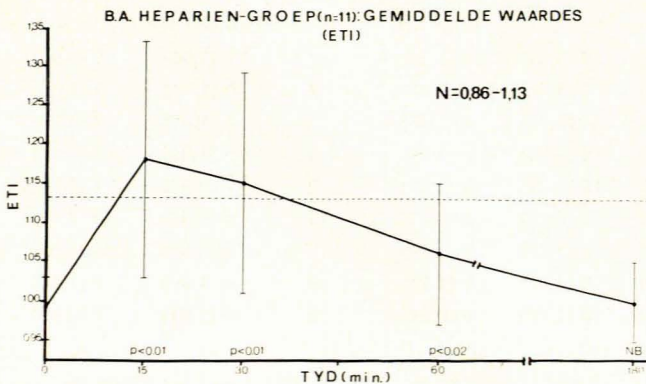
IN VIVO STUDIES



Afb. 3. Die gemiddelde ETI-waardes van die kontrolepasiënte (NB = nie-betekenisvolle verskil met betrekking tot die '0 min'-waarde).

RESULTATE

IN VIVO STUDIES



Afb. 2. Die effek van binnearse heparientoediening op die gemiddelde ETI-waardes van die studiegroep. Die stippellyn verteenwoordig die bogrens van normaal (1,13). Die standaarddeviasie van die gemiddeldes en P-waardes op die gepaarde verskille (met betrekking tot die '0 min'-waarde ook aangetoon (BA = binnears; NB = nie betekenisvolle nie).

15 minute na binnearse toediening uitgebeeld en vergelyk met die waardes in 'n groep pasiënte wat subkutane heparien ontvang het. Hierdie styging was hoogs betekenisvol in die studiegroep wat heparien ontvang het, maar geen styging het in die ETI-waardes van die kontrolegroep plaasgevind nie (Afb. 2 en 3).

Pasiënte 2 en 8 wat heparien binnears ontvang het, het op geen stadium tydens die moniteringstydperk enige ventrikulêre ekstrasistole ontwikkel nie. Een het 'n inferior miokardiale infarsie en die ander 'n anterior infarsie gehad. Met die uitsondering van pasiënte 4 en 9, wat elk net by een geleentheid tydens die studie 'n minimale hoeveelheid ekstrasistole ontwikkel het, het die ander pasiënte in die groep heelwat ventrikulêre ekstrasistole ontwikkel. Pasiënte 2 en 3 het reeds voor heparientoediening heelwat ekstrasistole gehad waarvoor hulle gedurende die hele moniteringstydperk op 'n lignokaïeninfusie was.

Pasiënt 7 het ongeveer 1 uur na heparientoediening ekstrasistole ontwikkel waarvoor lignokaïen toegedien is. Dit is interessant om daarop te let dat pasiënte 2 en 8, wat die grootste styging in ETI getoon het, geen ekstrasistole ontwikkel het nie.

In die kontrolegroep het alle pasiënte in een of ander stadium tydens die studie ventrikulêre ekstrasistole ontwikkel.

Aangesien nie een van hierdie pasiënte heparien ontvang het of 'n betekenisvolle styging in ETI getoon het nie, kon die ekstrasistole nie aan hierdie faktore toegeskryf word nie.

Die gepaarde *t*-toets is in die statistiese analise van die resultate gebruik. Alhoewel die gemiddelde waardes in die binnearse hepariengroep 'n stygende neiging getoon het met 'n maksimumwaarde tussen 120 en 180 minute na heparientoediening, was hierdie styging in geen stadium statisties betekenisvol nie. Wanneer die rangorde-toets van Wilcoxon egter gebruik is, was daar wel 'n geringe betekenisvolle styging in die hoeveelheid ventrikulêre ekstrasistole by 120-180 minute in vergelyking met die 0 tot 15 minute-waarde.

Geen korrelasie is egter gevind tussen die toename in hoeveelheid ekstrasistole en die maksimale ETI-waarde nie. Die maksimale ETI-waarde was in alle gevalle 15 minute na toediening van die binnearse heparien, maar 'n mens sou redelikerwys kon verwag dat die effek op ventrikulêre ritmestoorntisse later sou plaasvind vanweë die omsetting van T_4 na metabolies aktiewe T_3 . Die korrelasiekoëffisiënt was minus 0,16, wat nie betekenisvol was nie ($P > 0,5$).

Wat die kontrolegroep betref was daar met beide die gepaarde toets en die toets van Wilcoxon in geen stadium 'n betekenisvolle verandering in die hoeveelheid ventrikulêre ekstrasistole nie.

Bespreking

Binnearse toediening van heparien veroorsaak 'n betekenisvolle styging in die vry tiroksienvlakke in die plasma van die mens.^{8,10} Dit gebeur ten spyte van die metode van bepaling wat gebruik word, hetsy 'n direkte bepaling van vry tiroksien of 'n indirekte bepaling d.m.v. die vry tiroksienindeks.^{8,11}

Hierdie styging is van so 'n aard dat selfs tiroksiese vlakke 15 minute na 'n bolustoediening van heparien bereik word. Die styging is egter van korte duur en die vlakke is na 60 minute weer normaal, alhoewel nog betekenisvol hoër as die kontrolevlak voor toediening van heparien. Hierdie buitensporige styging van plasmatiroksienvlakke is in die huidige reeks weer eens bevestig. Hierdie is die eerste studie waar gebruik gemaak is van die ETI-bepaling om hierdie effek van heparien te ondersoek. Ritmestoorntisse, veral atriale fibrillasie, maar ook veelvuldige ventrikulêre ekstrasistole, is goed bekend in pasiënte met tiroksikose.

'n Mens sou dus redelikerwys kon vra of toksiese vlakke van vry tiroksien, wat die metabolies aktiewe gedeelte van die totale plasmatiroksien is, nie 'n potensiële gevaar inhou vir pasiënte wat kort na 'n miokardiale infarksie binnearse heparien ontvang nie. Heparien is aangetoon om wel in eksperimentele miokardiale infarksie en na die toediening van 'n vetmaal ventrikulêre ekstrasistole te veroorsaak, waarskynlik op grond van 'n betekenisvolle styging in die vry vetsuurvlakke in die plasma. Dit is egter nog nooit in die mens bevestig nie en die verband met plasmatiroksienvlakke na toediening van heparien is ook nog nooit nagegaan nie.^{5,7} In die huidige studie was daar 'n geringe betekenisvolle toename in ventrikulêre ekstrasistole na heparientoediening, maar geen korrelasie is gevind met die

toename in plasmatiroksienvlakke nie. Hierdie toename in ekstrasistole kon dus nie aan die styging in plasmatiroksien toegeskryf word nie.

Moontlik was die styging in plasmavlakke van vry tiroksien van so 'n korte duur dat dit nie 'n noemenswaardige effek kon hê nie, maar die gevolgtrekking moet gemaak word dat daar nie voldoende getuigenis is dat heparien op grond van sy effek op vry tiroksien 'n gevaar inhou vir pasiënte na miokardiale infarksie nie. Ons het nie in hierdie studie bepaling van vry vetsuurvlakke van plasma uitgevoer nie. Verskeie navorsers het reeds voldoende en bevredigende bewys kon lewer dat die graad van styging in vry vetsuurvlakke, indien heparien sonder 'n voorafgaande vetmaal toegedien word, nie voldoende is om tot 'n betekenisvolle toename in arritmieë aanleiding te gee nie.^{5,6,7,12} Geen pasiënt in ons studie het 'n vetmaal ontvang nie.

Alhoewel ons kon aantoon dat daar geen betekenisvolle korrelasie tussen die vry tiroksienvlakke na heparientoediening en die geringe betekenisvolle styging in arritmieë bestaan nie, is dit wel moontlik dat 'n interaksie tussen die verhoogde plasmavlakke van vry tiroksien en vry vetsure 'n rol hier mag speel. Verdere navorsing om so 'n moontlikheid te ondersoek sal moontlik nuttig wees.

Ons wil graag ons dank uitspreek teenoor die personeel van die intensiewe hartsorgeneheid, Tygerberg-hospitaal, vir hul hulp en belangstelling, mnr. W. Baard vir die fotografiese materiaal, mej. H. Weymar vir analise van die Holter-resultate, en mej. A. Basson vir versorging van die manuskrip. Dank word ook uitgespreek teenoor die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad vir ruim finansiese steun.

VERWYSINGS

1. Kurien VA, Oliver MF. Serum free fatty acids after acute myocardial infarction and cerebral vascular occlusion. *Lancet* 1966; **ii**: 122-127.
2. Kurien VA, Yates BA, Oliver MF. Free fatty acids, heparin and arrhythmias during experimental myocardial infarction. *Lancet* 1966; **ii**: 185-187.
3. Kurien VA, Oliver MF. A metabolic cause for arrhythmias during acute myocardial hypoxia. *Lancet* 1970; **i**: 813-815.
4. Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW. Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1970; **i**: 710-714.
5. Gupta DK, Jewitt DE, Young R, Hartog M, Opie LH. Increased plasma free fatty acid concentrations and their significance in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1969; **ii**: 1209-1213.
6. Nelson PG. Effect of heparin on serum free fatty acid plasma catecholamines, and the incidence of arrhythmias following acute myocardial infarction. *Br Med J* 1970; **3**: 735-737.
7. Russo JV, Margolius S, Friesinger GC, Ross RS. Heparin and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Lancet* 1970; **ii**: 1271-1275.
8. Saeed-uz-Zafar M, Miller JM, Breneman GM, Mansour J. Observations on the effect of heparin on free and total thyroxine. *J Clin Endocrinol* 1971; **32**: 633-640.
9. Schatz DL, Sheppard RH, Steiner G, Chandar lapaty CS, De Veber GA. Influence of heparin on serum free thyroxine. *J Clin Endocrinol* 1969; **29**: 1015-1022.
10. Hershman JM, Jones CM, Bailey AL. Reciprocal changes in serum thyrotropin and free thyroxine produced by heparin. *J Clin Endocrinol* 1972; **34**: 574-579.
11. Kalk WJ, Morley JE, Gold CH, Meyers A. Thyroid function tests in patients on regular haemodialysis. *Nephron* 1980; **25**: 173-178.
12. Arnesen H, Skjaeggstad O, Wik B. Plasma free fatty acids and the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction during treatment with small doses of subcutaneous heparin or warfarin. *Acta Med Scand* 1980; **207**: 21-25.