



T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KLOR GAZI ZEHİRLENMESİ OLUŞTURULAN  
RATLARDA NEBÜLİZE SODYUM BİKARBONAT  
TEDAVİSİNİN AKCİĞERLERDEKİ ERKEN VE GEÇ  
DÖNEM ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK  
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selim BOZKURT  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Cuma YILDIRIM**

**Aralık – 2007**

T.C.  
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KLOR GAZI ZEHİRLENMESİ OLUŞTURULAN  
RATLARDA NEBÜLİZE SODYUM BİKARBONAT  
TEDAVİSİNİN AKCİĞERLERDEKİ ERKEN VE GEÇ  
DÖNEM ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK  
OLARAK ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Selim BOZKURT  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Cuma YILDIRIM**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve deneyimlerini aktarmayı esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Cuma Yıldırım ve Doç. Dr. Nurullah Günay'a teşekkür ederim. Rotasyon yaptığım bölümlerin değerli hocalarına ve tez çalışmalarım sırasında yardımlarına başvurduğum Prof. Dr. İbrahim Sarı, Yrd. Doç. Dr. Ayhan Eralp, Dr. Yasemin Baltacı ve Dr. Ömer Balcı'ya teşekkür ederim.

5 yıllık asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, acil servis hemşirelerine ve personellerine teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlık eğitimim boyunca sürekli yanımda olan sevgili eşim Dr. Ebru Bozkurt'a teşekkür ederim.

Dr. Selim BOZKURT

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
RESİM LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Toksik Gaz İnhalasyonları.....	3
2.1.1. Basit Asfiksyanlar.....	3
2.1.2. Kimyasal Asfiksyanlar.....	3
2.1.3. Pulmoner İrritanlar.....	3
2.2. Cl <sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesi.....	4
2.2.1. Tarihçe.....	4
2.2.2. Cl <sub>2</sub> Gazı Üretimi.....	5
2.2.3. Cl <sub>2</sub> Gazı Kaynakları Ve Kullanım Alanları.....	5
2.2.4. Sıklık.....	6
2.2.5. Cl <sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesinde Fizyopatoloji.....	7
2.2.6. Cl <sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesinde Patolojik Bulgular.....	10
2.2.7. Cl <sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesinde Klinik Bulgular.....	13
2.2.8. Cl <sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesinde Tanı.....	15
2.2.9. Cl <sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesinde Tedavi.....	16
2.2.9.1. Hastane Öncesi Tedavi.....	16
2.2.9.2. Acil Serviste Tedavi.....	17
2.2.10. Cl <sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesini Önleme.....	18
2.3. Sodyum Bikarbonat.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Deneklerin Hazırlanması.....	20

3.2. Deney Tasarımı.....	20
3.3. Cl <sub>2</sub> Gazı Seviyesinin Ölçümü.....	21
3.4. Nebülize NaHCO <sub>3</sub> Verilmesi.....	21
3.5. Histopatolojik Değerlendirme.....	21
3.6. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	30
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38

## ÖZET

### **KLOR GAZI ZEHİRLENMESİ OLUŞTURULAN RATLARDA NEBÜLİZE SODYUM BİKARBONAT TEDAVİSİNİN AKCİĞERLERDEKİ ERKEN VE GEÇ DÖNEM ETKİLERİNİN HİSTOPATOLOJİK OLARAK ARAŞTIRILMASI**

Dr. Selim BOZKURT

Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cuma YILDIRIM

Aralık 2007, 42 sayfa

Halk arasında çamaşır suyu ve tuz ruhu olarak bilinen sodyum hipoklorit ve hidroklorik asit, geleneksel olarak temizlik amacı ile kullanılırlar. Bu iki sıvının karıştırılması sonucu klor gazı ortaya çıkar. Klor gazı zehirlenmeleri acil servise sık başvuru nedenlerinden birisidir. Bu hastaların tedavisinde ana yaklaşım semptomatik ve destekleyici tedavidir. Ortaya çıkan akciğer hasarını azaltmaya yönelik kabul görmüş spesifik bir tedavi yaklaşımı yoktur.

Çalışmamızda, klor gazı inhalasyonu ile oluşturulan akciğer hasarının tedavisinde, kullanımı literatürde de tartışmalı olan, nebülize sodyum bikarbonatın etkisini araştırdık.

Ratlar randomize olarak 5 gruba ayrıldı, toplam 48 adet rat kullanıldı. Grup 1 (n=8) ratlara deney süresince hiçbir şey verilmedi. Grup 2 (n=8), Grup 3 (n=8), Grup 4 (n=12), ve Grup 5 (n=12)'teki ratlara 5 dakika süreyle 155 ppm klor gazı inhale ettirildi. Grup 3 ve Grup 5'teki ratlara ek olarak klor gazı inhalasyonu sonrası nebülize sodyum bikarbonat verildi. Grup 2 ve Grup 3'teki ratlar klor gazı inhalasyonundan 30 dakika sonra, Grup 4 ve Grup 5'teki ratlar inhalasyondan 45 gün sonra histopatolojik değerlendirilme için sakrifiye edildiler.

Akcığerlerin histopatolojik değerlendirilmesinde Grup 2 ve Grup 3'teki ratlarda akut zararlanma görüldü. Grup 3'teki zararlanma Grup 2'den daha şiddetli idi. Grup 4 ve Grup 5'te benzer olarak bazılarında interstisyel fibrozis ve alveolar amfizematöz değişiklikler görüldü.

Sonuç olarak, nebülize sodyum bikarbonat erken dönemde akciğer hasarını arttırır. Geç dönemde ise hasar üzerine herhangi bir etkisi yoktur.

**Anahtar kelimeler:** Klor gazı, Maruziyet, Sodyum bikarbonat, Rat

## ABSTRACT

### HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF SHORT AND LONG-TERM PULMONARY EFFECTS OF NEBULIZED SODIUM BICARBONATE TREATMENT IN CHLORINE GAS TOXICATION-INDUCED RATS

Dr. Selim BOZKURT

Residency Thesis, Emergency Department

Supervisor: Assoc. Prof. Cuma YILDIRIM

December 2007, 42 pages

Sodium hypochlorite (known as bleach) and hydrochloric acid are traditionally used as cleaning material. Mixture of these two liquids yields chlorine gas. Chlorine gas toxications are frequent reasons for emergency consultations. There is no accepted specific treatment for reduction of the pulmonary injury.

In our study, we have investigated histopathologically the effect of nebulized sodium bicarbonate, the use of which is also controversial in the literature, in the treatment of pulmonary injury caused by chlorine gas inhalation.

Rats were randomly distributed into 5 groups; 48 rats were used. Rats in Group 1 (n=8) were kept untreated throughout the study. Rats in Group 2 (n=8), Group 3 (n=8), Group 4 (n=12), and Group 5 (n=12) were exposed to 155 ppm chlorine gas inhalation for 5 minutes. Rats in Group 3 and 5 were additionally given nebulized sodium bicarbonate following chlorine gas inhalation. Rats in Group 2 and 3 were sacrificed 30 minutes after the chlorine inhalation, and rats in Group 4 and 5 were sacrificed 45 days after the inhalation for histopathological examinations.

Histopathological examination of the lungs of rats in Group 2 and 3 showed acute injury. The injury in Group 3 was more severe than that of Group 2. Some of the rats in Group 4 and Group 5 showed similar interstitial fibrosis and alveolar emphysematous alterations.

We concluded that nebulized sodium bicarbonate increases the severity of pulmonary injury in the short-term. It has no effects on the injury in the long-term.

**Key Words:** Chlorine Gas, Exposure, Sodium Bicarbonate, Rats

**KISALTMALAR**

AAPCC	: Amerikan Zehirlenme Kontrolü Merkezleri Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ARDS	: Akut respiratuvar distres sendrom
Cl <sub>2</sub>	: Klor
FEV <sub>1</sub>	: 1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
HCl	: Hidroklorik asit
HE	: Hemotoksilen-eozin
HOCl	: Hipoklorik asit
H <sub>2</sub> O	: Su
LD <sub>50</sub>	: %50 ölümcül konsantrasyon
NaHCO <sub>3</sub>	: Sodyum bikarbonat
NaOCl	: Sodyum hipoklorit
NaOH	: Sodyum hidroksid
NSB	: Nebülize sodyum bikarbonat
O <sup>-</sup>	: Serbest oksijen radikali
OSHA	: Mesleki Güvenlik ve Sağlık Kurumu
PEEP	: Ekspiryum sonu pozitif basınç
PEFR	: Pik ekspiratuvar akım oranı
ppm	: Parts per million
RADS	: Reaktif hava yolu disfonksiyon sendromu



**TABLO LİSTESİ**

Tablo 1. Cl <sub>2</sub> gazının HOCl ile HCl'nin kombinasyonu sonucu oluşumu ve takip eden reaksiyonlar.....	9
Tablo 2. Akciğer dokusundaki erken dönem bulguların histopatolojik olarak sınıflandırılması.....	22
Tablo 3. Akciğer dokusundaki geç dönem bulguların histopatolojik olarak sınıflandırılması.....	22
Tablo 4. Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki ratların akciğerlerinin Histopatolojik Değerlendirilme sonuçları.....	26
Tablo 5. Grup 1, grup 4 ve grup 5'teki ratların akciğerlerinin histopatolojikDeğerlendirilme sonuçları.....	29

**RESİM LİSTESİ**

Resim 1. Normal rat akciğeri (grup 1).....	24
Resim 2. Grade 1 alveolar ve interstisyel ödem (grup 2).....	25
Resim 3. Grade 2 alveolar ve interstisyel ödem, interstisyel alanda serbest kan (grup 3).....	26
Resim 4. Grade 2 interstisyel fibrozis (grup 4).....	27
Resim 5. Grade 1 interstisyel fibrozis (grup 5).....	28
Resim 6. Grade 1 amfizem (grup 5).....	28

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Klor ( $Cl_2$ ) gazı zehirlenmesi acil servislerde karbonmonoksit zehirlenmesinden sonra en sık görülen inhalasyon tipi zehirlenmedir (1).

Zehirlenmenin en sık nedenlerinden biri hipoklorit (HOCl) içeren ev temizlik ürünleri ile asit içeren (hidroklorik asit (HCl) ve sülfirik asit gibi) temizlik ürünlerinin uygun olmayan şekilde karıştırılmasıyla ortaya çıkan toksik buharın solunmasıdır (1,2). Ayrıca su dezenfeksiyon sistemlerindeki kaçaklar, yüzme havuzu klorlamasındaki kazalar, transport kazaları ve endüstriyel kazalar diğer önemli klor gazı zehirlenme nedenleridir (1–3).

$Cl_2$  gazı nemli ortamda su ile karşılaştığında HCl ve HOCl'ye dönüşür. HOCl'de hızlıca HCl ve serbest oksijen radikaline  $\{O^-\}$  dönüşür. İnhalasyon sonrası hasardan bu ajanlar sorumlu tutulmaktadır (3).

Amerikan Zehirlenme Kontrolü Merkezleri Birliği'ne ait (AAPCC) ulusal bilgi toplama sisteminde 5 yıllık (1988–1992) süreyle toplanan bilgilere göre, 27.788  $Cl_2$  gazı zehirlenme olgusu bildirilmiştir (4).

Literatürde akut klor gazı zehirlenmesi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmaların çoğunluğu klinik çalışmadır ve akut dönem bulgularına yöneliktir. Klor gazı zehirlenmeleri tedavisinde nemlendirilmiş oksijen, inhale  $\beta_2$  agonistler, nebülize sodyum bikarbonat, inhaler ve sistemik steroidler kullanılmıştır.

$Cl_2$  gazı zehirlenmesinde nebülize sodyum bikarbonat (NSB) kullanımını yeni bir modalite olup sınırlı sayıda olumlu klinik çalışmalar vardır. Çalışmalar klinik kaynaklı olup erken dönem bulgularını içermektedir. Geç dönemle ilgili çeşitli öngörülerde bulunulmuş ancak bu konuda yapılmış yeterli deneysel histopatolojik araştırma yoktur.

Çalışmamızda,  $Cl_2$  gazı inhalasyonu sonucu oluşan akciğer hasarını önleyecek ya da azaltabilecek bir tedavi yönteminin gerekli olduğunu düşündük. Daha önceki yapılmış klinik ve deneysel çalışmalardan da yola çıkarak  $Cl_2$  gazı inhale ettirilen ratlarda, inhalasyon sonrası akciğer dokusunda oluşan hasarın,

nebülize sodyum bikarbonat tedavisi ile erken ve geç dönemde azalır azalmayacağını histopatolojik değerlendirme ile araştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Toksik Gaz İnhalasyonları**

Bugün birçok farklı iş kolunda sayısız zararlı madde olduğu vurgulanmaktadır. Bazılarının hastalık yapıcı etkisi çok az olmasına karşın, bazen ağır hastalık tablosu oluşabilmekte ve hatta ölüme sonlanabilmektedir. İnsanlar bu tür zararlı maddelerle iş yerlerinde, evde, kamusal alanlarda kısa sürede büyük miktarlarda karşılaşabileceği gibi, uzun süreli daha küçük miktarlarda da karşılaşabilirler (5).

İnhalasyonla alınan toksik maddeler asıl etkilerini solunum yollarında oluştururlar. Hastalığın ağırlığı hafif bir mukozal irritasyondan, yaşamı tehdit edici üst solunum yolu ve akciğer ödemi, hatta ölüme kadar değişebilir (5).

Solunum yolları ile dış ortam arasında bir bariyer yoktur. Bu nedenle solunumla alınan toksik maddelerin konsantrasyonu, partikül büyüklüğü, Ph'sı, sudaki çözünürlüğü, kişisel direnç, solunum hızı, kişinin toksik maddeye maruz kalma süresi ve ortamın açık ya da kapalı olması ortaya çıkacak olan patolojik yanıtın belirlenmesinde önemlidir (5,6).

Solunum yollarında hasara yol açan toksik inhalasyon ajanları 3 gruba ayrılır. Bu gazlar; Basit asfiksanlar, kimyasal asfiksanlar ve pulmoner iritanlar olarak sınıflandırılır (2,5).

#### **2.1.1. Basit Asfiksanlar**

Basit asfiksanlar atmosferdeki oksijenin yerine geçerek hipoksemiye neden olur. Bu gazlar karbondioksit, hidrokarbonlar, asetilen, hidrojen, azot, argon ve neondur (5).

#### **2.1.2. Kimyasal Asfiksanlar**

Kimyasal yoldan asfiksi oluşturan gazlar, oksijenin doku tarafından alınmasını engellerler. Bu grup gazlar karbonmonoksit, kükürtlü hidrojen ve siyanürdür (5).

#### **2.1.3. Pulmoner İrritanlar**

Bu maddeler mukoza yüzeyindeki su ile değişen oranlarda reaksiyona

girerek toksik ürünlerini oluşturduklarından dolayı, etkileri sudaki çözünürlükleri ve fiziksel partikül çapları ile ilişkilidir. Suda çözünürlüğü fazla olan amonyak gibi maddeler başlıca konjonktiva ve üst hava yolları mukozasında absorbe olurken, suda az çözünen maddeler olan fosgen, ozon ve azot dioksit terminal bronşiyol ve alveol düzeyine kadar ulaşabilir. Suda orta derecede çözünürlüğü olan Cl<sub>2</sub> gazı maruziyet konsantrasyonuna bağlı olarak alveollere kadar ulaşabilir. Sudaki çözünürlük azaldıkça solunumsal irritasyon azalacağından dolayı toksik gazın inhalasyon süresi uzayabilir (5,6).

Cl<sub>2</sub> gazı zehirlenmesi acil servislerde karbonmonoksit zehirlenmesinden sonra en sık görülen inhalasyon tipi zehirlenmedir (1).

## **2.2. Cl<sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesi**

### **2.2.1. Tarihçe**

İnsanlar Cl<sub>2</sub> gazını iki yüzyıldan daha uzun süredir kullanmaktadır (6). Cl<sub>2</sub> gazını ilk defa 1774 yılında İsveçli eczacı Scheele tanımladı. Scheele aynı zamanda Cl<sub>2</sub> gazının karakteristik boğucu ve bunaltıcı kokusunu da tarif etti. Cl<sub>2</sub> gazı ilk zamanlarda fabrikalarda beyazlatıcı ajan olarak kullanıldı. Ticari kullanımı 1785 yılında Fransız kimyacı Berthollet tarafından önerildi (6).

Kullanılmaya başlandığı ilk yıllardan itibaren Cl<sub>2</sub> gazına bağlı yaralanmalar ve ölümler olabileceği biliniyordu. Ancak bu bilgiler 1800'lü yıllardan sonra literatürde yer almaya başladı. Hipoklorit solüsyonlar ve beyazlatıcı tozlar 19. yüzyıl boyunca endüstriyel sektörde beyazlatıcı olarak kullanıldı (6). 1920 yılından sonra evlerde beyazlatıcı toz olarak ve su arıtmada kullanıldı (7). İlk zamanlarda endüstriyel alandaki kazalar sonucu meydana gelen birçok ciddi vaka bildirildi. Yüzme havuzunda ilk Cl<sub>2</sub> gazı zehirlenmesi 1978 yılında bildirildi (7).

Lehmann 1887 yılında 10 part per million (ppm) Cl<sub>2</sub> gazının köpeklerin gözlerinde, nasal mukoza, ağız, trakea ve akciğerlerinde irritasyon yaptığından, 100 ppm Cl<sub>2</sub> gazının ise öldürücü olduğundan söz etti (6).

Birinci Dünya Savaşı sırasında kimyasal savaş ajanı olarak kullanıldı (4,6,8–10). Kimyasal savaş ajanı olarak ilk deneme 31 Ocak 1915 yılında Rusya cephesinde yapıldı. Ancak bu deneme Cl<sub>2</sub> gazının 0 °C altında buharlaşmamasından dolayı başarısız oldu. Aynı deneme Nisan ayında

tekrarlandı ve birçok insanın ölümüne neden oldu. Birinci Dünya Savaşı sırasında 70.552 Amerikan askeri çeşitli gazlarla zehirlendi, bunlardan 1843 tanesi Cl<sub>2</sub> gazı ile zehirlendi (4). İkinci Dünya Savaşı sırasında da çok sayıda ölümlere neden oldu (11). İlk kullanılmayı başladığı günden itibaren günümüze kadar iki yüzden fazla majör olay bildirildi (12). Alternatifleri aranmakla birlikte günümüzde hala birçok alanda kullanılmaya devam edilmektedir (6).

### 2.2.2. Cl<sub>2</sub> Gazı Üretimi

Günümüzde Cl<sub>2</sub> gazının tamamına yakını deniz suyu gibi alkali kloridlerin zar ya da civalı hücreler yardımıyla elektrolizi ile üretilir. Reaksiyon sonucunda sodyum hidroksid (NaOH) ve hidrojen gazı (H<sub>2</sub>) da açığa çıkar (6). Cl<sub>2</sub> su ile reaksiyona girince HCl ve HOCl üretilir.

1.  $2\text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2\text{NaOH} + \text{H}_2 + \text{Cl}_2$
2.  $\text{Cl}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HOCl} + \text{HCl}$

### 2.2.3. Cl<sub>2</sub> Gazı Kaynakları Ve Kullanım Alanları

Cl<sub>2</sub> gazının geniş kullanım alanı vardır. Endüstride kullanılan değerli bir okside edici ajandır (9). İlk üretildiğinde endüstriyel sektörde beyazlatıcı toz ve temizlik ajanı olarak kullanıldı. Daha sonra Birinci ve İkinci Dünya Savaşlarında kimyasal savaş ajanı olarak kullanıldı. Günümüzde endüstriyel sektörde, plastik imalatında, kâğıt imalatında, çamaşır suyu yapımında, şehir şebeke suları ve yüzme havuzu dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır (5,6,13). Klor birçok ülkede su dezenfeksiyonunda kullanılan en yaygın ajandır (14).

Endüstriyel sektörde, taşınma sırasında, okullarda kimyasal deneyler sırasında, yüzme havuzu ve içme suyu klorlanması esnasında oluşan kazalar sonucunda Cl<sub>2</sub> gazı zehirlenmesi meydana gelebilmektedir. Ayrıca alkali ve asit içerikli ev temizlik ajanlarının uygunsuz karıştırılması ve kimyasal savaş sonucunda da Cl<sub>2</sub> gazı zehirlenmesi meydana gelebilir (4,6,8,15,16).

Birinci Dünya Savaşı sırasında kitlesel Cl<sub>2</sub> gazı zehirlenmeleri görüldü. Günümüzde ise çeşitli iş sahalarında oluşan kazalar sonucu ve evlerde temizlik ürünlerinin uygunsuz karıştırılması sonucu görülmektedir (17).

Yüzme havuzu ve içme sularının klorlanması sonucunda kazara Cl<sub>2</sub> gazı açığa çıkarak toplu inhalasyon tipi zehirlenmelere yol açabilmektedir (7,16,18,19).

Saf  $Cl_2$  gazı evlerde kullanılmadığı halde ev içi maruziyetleri yaygındır. Evlerde kullanılan temizlik ürünlerinden olan çamaşır suyu (sodyum hipoklorit ( $NaOCl$ )) ile asit ürünlerin uygunsuz karışımı sonucunda oluşan toksik buharın solunması ile  $Cl_2$  gazı zehirlenmesi ortaya çıkar (1,3).  $HOCl$  tek başına  $Cl_2$  gazının potansiyel bir kaynağıdır. Fakat yalnızca küçük miktarlarda  $Cl_2$  gazı açığa çıkardığı için toksisite olasılığı yoktur (3,9,15).

Mesleki olmayan maruziyetlerin en yaygın nedeni temizlik ajanlarının uygunsuz karıştırılmasıdır (9). Asidin anyonik komponentinden dolayı tek başına reaksiyona neden olmaz ve  $Cl_2$  gazı açığa çıkarmaz.  $HOCl$  ile herhangi bir asit ( $HCl$ , sülfirik ve fosforik asit gibi) kombine edilirse  $Cl_2$  gazı salınabilir (9).

$NaOCl$  ve  $HCl$  porselen, mermer ve seramik yüzeylerin temizlenmesi için kullanılan ucuz ve etkili solüsyonlardır. Bu ürünler sıklıkla evin kapalı ve havalanması az olan alanlarında kullanılır. İki solüsyonun karıştırılmasından kısa bir süre sonra bol miktarda kabarcık ve  $Cl_2$  gazı açığa çıkar (20).

$Cl_2$  gazı ile zehirlenme sonucunda hastanelere başvuran 86 vakalık bir çalışmada zehirlenenlerin %73.3'ü  $HOCl$  ile asit karıştırılmasından, %14'ü yüzme havuzunda, %7'sinde endüstriyel maruziyet ile ilişkili olduğu saptanmış (12). Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servisine 1995–2001 yılları arasında  $Cl_2$  gazı zehirlenmesi ile başvuran toplam 39 olgunun tamamının çamaşır suyu ( $NaOCl$ ) ile tuz ruhu ( $HCl$ )'nin karıştırılması sonucu ortaya çıkan toksik buharın solunması sonucunda zehirlendiği bildirilmiş (1).

AAPCC'ye ait ulusal bilgi toplama sistemi 1990 yılında 5.480 tane  $Cl_2$  gazı ve 1.733 tane kloramin gaz (amonyak ile  $HOCl$  karıştırılması sonucu açığa çıkar) maruziyeti rapor etmiştir. Bu zehirlenmelerin bazılarını endüstriyel ve yüzme havuzundaki maruziyetler oluştururken büyük bir kısmını temizlik ürünlerinin uygunsuz karıştırılması sonucu açığa çıkan  $Cl_2$  gazına maruziyet oluşturmaktadır (21).

#### **2.2.4. Sıklık**

$Cl_2$  gazı inhalasyonu, bildirilen majör toksik olayların en büyüklerinden ve toksik inhalasyon ajanları içerisinde en yaygınlarından birisidir (4,7,22,23).  $Cl_2$  gazına mesleki maruziyet olasılığı yaygındır (9).



Cl<sub>2</sub> gazının ilk kullanılmaya başladığı zamandan itibaren günümüze kadar iki yüzden daha fazla majör olay bildirilmiştir (12). Olaylarda en çok bir iki hasta görülmekle birlikte, birçok insanın etkilendiği olaylar da ortaya çıkabilmektedir (9).

Endüstriyel alanda çalışanlarda maruziyet sonucunda ölümler rapor edilmiştir. Nakliye esnasındaki küçük kazalar ya da sızıntılar ciddi maruziyet riski taşımaktadır (6).

Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1976 yılında toplam 41.000 çalışanın Cl<sub>2</sub> gazına maruziyet riski taşıdığı bildirildi (6).

ABD'de 1983 yılında 191.000 çalışanın değişik şekillerde Cl<sub>2</sub> gazına maruziyet riski taşıdığı bildirildi (4).

AAPCC ulusal bilgi toplama sisteminin 1988–1992 yılları arasındaki beş yıllık verisinde toplam 27.788 adet Cl<sub>2</sub> gazı maruziyeti bildirildi. Bunlardan 21.437'sinin kategorize edilmesi sonucunda, 40'ünün majör, 2091'inin orta derecede, 17.024'ünün hafif derecede etkilenimle sonuçlandığı, 2099'unda ise etkilenim olmadığı ve 3 vakanın da ölümle sonuçlandığı bildirildi (4).

AAPCC ulusal bilgi toplama sistemi 1990 yılında 5.480 tane Cl<sub>2</sub> gazı ve 1.733 tane kloramin gazı maruziyeti rapor etti (21).

Son zamanlarda yapılan araştırmalarda en sık neden ev temizlik ürünlerinin uygunsuz karıştırılması sonucu ortaya çıkan maruziyetler olarak bildirilmektedir (1,3).

### **2.2.5. Cl<sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesinde Fizyopatoloji**

Cl<sub>2</sub> gazı suda orta derecede çözünen, havadan yaklaşık iki kat daha ağır, sarı-yeşil renkli, acı-keskin kokulu, normal oda ısısı ve atmosferik basınçta yanıcı olmayan, üst ve alt solunum yollarında akut zararlanmaya neden olan pulmoner iritan bir gazdır (4,8,15). HCl'den 33 kat daha iritandır. Fizyolojik dokulardaki çözünürlüğü toksisitenin etkinliğini gösterir (6).

Cl<sub>2</sub> gazının bazı özellikleri (6);

- Atom ağırlığı → 35.43 g/mol
- 760 mmHg basınçta kaynama noktası → -34.6 °C
- 760 mmHg basınçta erime noktası → -101 °C
- 0 °C ve 760 mmHg basınçta dansitesi → 3.21 g/L

- 0 °C ve 760 mmHg basınçta suda çözünürlüğü → 14.6 g/L (ısı azalması ile sudaki çözünürlük azalır).
- 1 litre sıvı klordan 25 °C'de yaklaşık 0.43 m<sup>3</sup> Cl<sub>2</sub> gazı üretilir.

Suda orta derecede çözünürlüğünden dolayı hem üst hem de alt hava yollarında hasara yol açar. Suda çözünürlüğü fazla olan irritanlar üst hava yollarında, az olanlar ise alt hava yollarında hasara yol açar (4,5).

Suda orta derecede çözünürlüğünden dolayı, üst hava yollarında birkaç dakika içinde irritasyona neden olmayabilir ve maruziyet süresi uzayabilir. Havadan ağır olması zemine yakın seviyede kalmasına ve maruziyet süresinin uzamasına neden olur (4).

Cl<sub>2</sub> gazı maruziyetinin en önemli sonucu solunum sisteminde nemli müköz membranlarla temas ettiği zaman güçlü irritan etki meydana getirmesidir (12). Asit iyonları hava yollarındaki duysal sinir sonlanmalarını direk etkileyerek duysal irritasyon oluşturur. Duyusal irritasyon sonucunda bronkospazm oluşur ve kontamine havanın inhalasyonunu azaltır. Asit iyonlarının hava yolu hücreleri ile etkileşimi de bronkospazma katkıda bulunur (6).

Cl<sub>2</sub> gazı toksisitesinden HCl ve serbest oksijen radikalleri sorumludur. İnhalasyon sonrası hava yollarının nemli yüzeyinde Cl<sub>2</sub> gazının su ile reaksiyona girmesi sonucunda HCl ve HOCl oluşur. Reaksiyonda denge sağa kayar ve daha fazla HCl oluşur. HOCl hızlıca HCl ve {O<sup>-</sup>}'ne yıkılır. Serbest oksijen radikalleri asitlerin oluşturduğu gibi hücresel proteinleri bozarak doku hasarına neden olur (3,9,20).

Biyolojik aktivitenin mekanizmaları tam olarak anlaşılammakla birlikte oluşan kimyasal türlere bağlı olarak hasarın lokalizasyonu çeşitlilik gösterebilir.

Cl<sub>2</sub> gazı HOCl ya da NaOCl ile HCl'nin karıştırılması sonucu oluşur. HCl'nin suda çözünürlüğü yüksektir. Asidin hedefi konjonktivanın epitel tabakası ve üst solunum yollarının müköz membranlarıdır. HOCl'nin de suda çözünürlüğü yüksek ve HCl'ye benzer zararlanma yapar (4).

**Tablo 1.** Cl<sub>2</sub> gazının HOCl ile HCl'nin kombinasyonu sonucu oluşumu ve takip eden reaksiyonlar (1,4,9) .

a.	HOCl ve HCl'den Cl <sub>2</sub> gazı oluşumu HCl + HOCl ↔ Cl <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O
b.	HCl ve NaOCl'den Cl <sub>2</sub> gazı oluşumu HCl + NaOCl ↔ Cl <sub>2</sub> + NaOH
c.	Cl <sub>2</sub> gazından HOCl ve HCl oluşumu Cl <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O ↔ HCl + HOCl
d.	Cl <sub>2</sub> gazının solunum yollarında su ile reaksiyonu sonucu HCl ve {O <sup>-</sup> } oluşumu. Cl <sub>2</sub> + H <sub>2</sub> O ↔ 2HCl + {O <sup>-</sup> }
e.	HOCl'den HCl ve {O <sup>-</sup> } oluşumu HOCl ↔ HCl + {O <sup>-</sup> }

Düşük konsantrasyonlardaki Cl<sub>2</sub> gazı üst hava yolları tarafından absorbe edilmekle birlikte bir miktar Cl<sub>2</sub> gazı (%5'den azı) üst hava yollarından daha aşağıya penetre olur ve akciğerlere girer (6).

Ortalama 0.3–0.5 ppm'de Cl<sub>2</sub> gazının kokusu hissedilmekle birlikte bu rakamlar bireysel koku duyusuna bağlıdır. Bununla birlikte irritatif semptomlar oluşuncaya kadar ortamdaki Cl<sub>2</sub> gazının izin verilen seviyesi ile toksik seviyeyi ayırt etmek zor olabilir. Bu yüzden potansiyel olarak tehlikeli miktarlarda Cl<sub>2</sub> gazı inhale edilebilir (4,9).

Günümüzde ABD'de Mesleki Güvenlik ve Sağlık Kurumu (OSHA) tarafından belirlenen uygulanabilir Cl<sub>2</sub> gazının mesleki maruziyetinin yasal üst limiti günlük 1 ppm'i 15 dakika geçmemek üzere günde 8 saat için 0.5 ppm dir. Bazı endüstri sektörleri 0.3 ppm'i güvenlik sınırı olarak kabul etmektedir (4,6). Koku ve irritasyon uyarıcı özellik sağlamasına karşın, kokunun hissedilmesi ile maruziyet standardını aşma arasında küçük bir fark vardır. Bazı kişilerde koku algılamasından daha düşük seviyelerde irritasyon meydana gelebilir (6).

Hücre hasarı hücre komponentlerinde bulunan fonksiyonel grupların oksidasyonu ile oluşmaktadır. Bu hasar dokudaki suyun Cl<sub>2</sub> gazı ile reaksiyona girmesi sonucunda HCl, HOCl ve {O<sup>-</sup>} oluşmasıyla meydana gelmektedir (4).

### 2.2.6. Cl<sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesinde Patolojik Bulgular

Cl<sub>2</sub> gazının asıl hedefi üst ve alt solunum yolları olmakla birlikte gözde de bazı patolojiler oluşturabilir. Etkileri maruziyetin şiddeti, süresi, maruz kalan dokunun hücre içi ve hücre dışı su içeriği ile ilişkilidir (6).

Cl<sub>2</sub> gazı maruziyetinde gözde ciddi zararlanma nadirdir, bununla birlikte yanıklar ve korneal abrazyonlar ortaya çıkabilir. Cl<sub>2</sub> gazı gözde mukozal membranlar ve gözyaşı içerisindeki proteinlerle reaksiyona girdiğinde HCl'ye dönüşür. Dolayısıyla asit yanıkları gözde tipik olarak epitel ve bazal membran hasarına olur. Fakat nadiren derin endotel hücrelerinde de hasara neden olur. Konjonktivanın asit yanıkları tam olarak iyileşirken, kornea merkezindeki yanıklar korneal ülser ve takip eden skara yol açabilir (4).

Nazal kavitede doza bağlı olarak epitelyal dejenerasyon, mukozal inflamasyon, epitelyal hiperplazi, goblet hücre hipertrofi ve hiperplazisi görülür (24). 1 ppm Cl<sub>2</sub> gazına 15 dakika süreyle maruz bırakılan farklı yaş grubundan insanlarda daha önceden riniti olan ya da ileri yaştakilerde nazal mukozanın Cl<sub>2</sub> gazına konjestif cevabı riniti olmayanlar ya da genç yaştakilere göre belirgin olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu konjestif cevapta mast hücre degranülasyonu gözükmemiştir (25).

Alt solunum yollarındaki patolojik bulgular nonspesifiktir. Minör etkiden ölüme kadar olan cevap Cl<sub>2</sub> gazı konsantrasyonuna bağlıdır (6). Asit ve oksidanların ıslak membran ile teması erken inflamatuvar hasar ile sonuçlanır (8). Orta derecede konsantrasyonlarda izin verilen zamanı geçerse hafif irritasyon yapar. Yüksek konsantrasyonlarda akut maruziyetlerde hızlıca akut akciğer hasarı ve ölüm ortaya çıkabilir (9).

Bulgular ciddi pulmoner ödem, pnömoni, hyalen membran oluşumu, multiple pulmoner tromboz ve ülseratif trakeobronşitten ibarettir (4). Cl<sub>2</sub> gazı maruziyeti ile ilişkili pulmoner hasarın belirtisi hipoksi ile kendini gösteren pulmoner ödemdir (4). Nonkardiyojenik pulmoner ödemin, pulmoner kapiller bütünlük kaybını takiben sıvının alveoller içine birikmesi sonucunda ortaya çıktığı düşünülür. Pulmoner ödem maruziyetin ciddiyetine bağlı olarak dakikalar ile saatler içinde ortaya çıkabilir. İnatçı hipoksemi yüksek mortalite oranı ile ilişkilidir (4).

Yüksek konsantrasyondaki maruziyet sonrası görülen ölüm, toksik pulmoner ödem yol açtığı solunum yetmezliği ya da kardiyak arreste bağlıdır (12).

Köpeklerde yürütülen çalışmalarla toksisitenin mekanizması ilk olarak 20. yüzyılın başlarında tanımlanmıştır. Yüksek dozdaki Cl<sub>2</sub> gazının sırasıyla aşağıdakilere neden olduğu bildirilmiştir;

- Üst hava yollarında ve akciğer parankiminde hızlıca inflamatuvar ödem, takiben alveollerde hücre sel eksuda birikimi gözlenir.
- Bunları takiben ciddi pulmoner konjesyon, ödem ve hemoraji gelişir.
- Akut değişiklikleri geniş mukozal yıkım, atelektazi ve lobüler pnömoniye dönüşüm takip eder.
- Sonraki bir takım değişikliklerin ciddiyeti sekonder bakteriyel enfeksiyonlarla ilişkilidir.
- Mikroskobik olarak, bazen makroskobik lezyonlarında eşlik ettiği kronik obliteratif bronşiolit gözlenmiştir (6).

Akut Cl<sub>2</sub> gazı zehirlenmesini takiben ölen insanların akciğerlerinin incelenmesinde pulmoner ödem, pulmoner damarlar içinde trombus, alveoler ve bronşiyal epitelin soyulması gösterilmiştir (11). Cl<sub>2</sub> gazına maruz kalanların bronşiyal biyopsilerinde astım ile uyumlu değişiklikler olan bazal membran kalınlaşması, eozinofil ve mononükleer hücreleri içeren hücre sel infiltrasyon gösterilmiştir (26).

Genel anestezi altında 10 dakika süreyle 140 ppm Cl<sub>2</sub> gazına maruz bırakılan 9 domuz 6 saat süreyle takip edilmiş ve sonrasında histopatolojik inceleme yapılmış. Hayvanların 1'si 4.saatte 2'si de 5.saatte solunum ve dolaşım yetmezliğinden ölmüş. Hayvanların tümünde ciddi solunum sıkıntısı, pulmoner arter basıncında artış, kardiyak outputta azalma, arteryal oksijenizasyonda düşme tespit edilmiş. Akciğerlerin histopatolojik incelemesinde; küçük ve orta boydaki bronşlarda belirgin dilatasyon, mukozal yüzeydeki epitelyal silyalarda desquamasyon, desquame epitelde inflamatuvar hücreler ve az miktarda fibrin olduğu bildirilmiş. Bu bulguların bronş ve bronşiyollerin bir kısmında olduğu, diğerlerinin normal olduğu bildirilmiş.

Bronşiyal duvarda granülositler ve alveoler septalarda ödematöz kalınlaşma olduğu bildirilmiş (12).

Biyolojik türler arasında Cl<sub>2</sub> gazı konsantrasyonuna bağlı olarak ölüm zamanları ve ölüm oranlarının farklı olduğu bildirilmiş. Örneğin 1000 ppm konsantrasyonda maruz kalan hayvanların %50 si için ölümcül konsantrasyon ( LD<sub>50</sub> ) değeri fındık fareleri için 28 dakika iken ratlar için 53 dakikadır (6).

Hayvan modellerinde 2000 ppm de hızlıca solunum durması ortaya çıkar. LD<sub>50</sub> 800–1000 ppm dir. 200 ppm de bronşiyal daralma görülür. 50 ppm'e akut maruziyet ve 9 ppm'e subakut maruziyette kimyasal pnömoni ve bronşiolitis obliteranstan söz edilir. 2 ppm maruziyette alt solunum yolları etkileri olmaksızın burun ve trakeanın hafif lokal irritasyonu ortaya çıkar (4).

Maruziyet sonrası etkilerin meydana gelme sırası; mukozal irritasyon (mukus üretimi ve siliar aktivitenin bozulması), epitelyal hücrelerin çamurlaşması ve zararlanma olan alanlara lökosit infiltrasyonudur. Daha fazla zararlanma maruziyetin devamına bağlıdır (6). Maruziyetin devam etmesi ilave etkiler yapar ve solunum sisteminin içinde daha ileriye doğru etki oluşturur. Şiddetli ya da uzun süreli maruziyetlerde, bronşiol ve alveollerde etkiler ortaya çıkar. İmmünokompotent hücrelerin (makrofajlar ve lökositler) infiltrasyonuna eşlik eden eksuda ödeme yol açar ve ciddi vakalarda kanama ortaya çıkar (6). Hücrelerdeki çamurlaşma ve ölüm bronşiol ve alveollerin yapısal ve bütünlük kaybına neden olabilir. alveolit ve bronşit alveol ve bronşun inflamasyonudur. Bu değişiklikler obstrüktif tipte solunum fonksiyon kaybının belirtisidir. Bu reaksiyonlar pulmoner inflamasyon ya da pnömoni gelişiminin temelini oluşturur. Hemorojik pnömoni kan ve akciğer yapı kaybı ile pnömoninin ciddi bir tipidir. Bu reaksiyonların bir bölümü maruziyet durduğunda kesilirken, inflamatuvar cevap kısmen devam eder (6).

Regenerasyon ile alveoler dokunun bir miktar tamiri mümkündür. Buna karşın eğer şiddetli hasar oluşmuşsa, fonksiyon kaybı ve akciğerin elastikiyetinin kaybına yol açacak olan fibrozis meydana gelir. Alveollerin yapı ve fonksiyon kaybı amfizeme, bronşiyollerin yapı ve fonksiyon kaybı bronşite neden olur (6). Maruziyetin yapmış olduğu zararlanma tamir mekanizmaları ile

tam olarak düzelebilir, bu düzelme aylar hatta yıllar alabilir. Bununla birlikte ciddi hasar yapabilecek yeterli maruziyet kalıcı fonksiyon kaybına neden olabilir (6).

Yüksek dozda iritan maddelerin akut maruziyetleri astım benzeri bir durum olan reaktif hava yolu disfonksiyon sendromu (RADS)'ye neden olabilir. Daha önceden sağlıklı olan kişilerde tek maruziyetten sonra dakikalar ya da saatler içinde gelişebilir ve bronşiyal aşırı cevaplılık maruziyetten sonra yıllarca devam edebilir. Cl<sub>2</sub> gazı iritan ilişkili astımın ana nedenlerinden birisidir. Akut yüksek doz Cl<sub>2</sub> gazı maruziyetleri sonrasında hava akımında azalma, nonallerjik aşırı cevaplılık, lenfositlerle mukozal inflamasyon ve epitelyal bazal membran kalınlaşmasını içeren kalıcı akciğer hasarlarının olabileceği bildirilmiştir (27).

### **2.2.7. Cl<sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesinde Klinik Bulgular**

Klinik bulgular havada bulunan Cl<sub>2</sub> gazı konsantrasyonu ve maruziyet süresi ile ilişkilidir. Hafif maruziyetler lakrimasyon, konjonktival irritasyon, rinore, öksürük, boğazda yanma, göğüs ağrısı, nefes darlığı, baş ağrısı ve bulantıya yol açar. Daha şiddetli maruziyetler benzer semptomlara yol açar fakat daha ciddidir. Bunlar ülseratif trakeobronşit, hava yolu obstrüksiyonu, pulmoner ödem ve solunum yetmezliğine ilerleyerek ölüme yol açabilir. Pulmoner ödem maruziyetten hemen sonra ya da birkaç saat içinde ortaya çıkabilir. Boğuk seslilik ve ses kısıklığı laringeal ödemi akla getirmelidir (6,8).

Hafif maruziyetleri takiben hızlıca irritatif semptomlara, ciddi maruziyetlerden sonra gecikmiş pulmoner ödeme neden olabilir (8). Bronkospazm ve pulmoner ödem gelişimi sonucunda intratorasik basıncın hızlıca artışı pnömomediastinumuna neden olabilir (9).

Yüksek konsantrasyondaki Cl<sub>2</sub> gazı havada oksijenin yerini alarak asfiksiye neden olur. Oksijen talebi karşılanamazsa ölüm ortaya çıkar. Asfiksiye yol açmayan maruziyetlerde üst ve alt hava yollarında irritatif etkiler ortaya çıkar (6).

Başvuru semptomları sıklık sırasına göre (4);

- Öksürük (%52–80)
- Nefes darlığı (%20–51)
- Göğüs ağrısı (%33)
- Boğazda ve substernal bölgede yanma hissi (%14)

- Bulantı ya da kusma (%8)
- Göz ve burun irritasyonu (%4–6)
- Boğulma hissi
- Kas güçsüzlüğü
- Baş dönmesi
- Karın ağrısı
- Baş ağrısı

Bulgular; solunum seslerinin azalması, takipne, taşikardi, wheezing, burunda kızarıklık, yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması, siyanoz, burun akıntısı, lakrimasyon, ses kısıklığı ya da stridor, raller ve krepatasyondur. Raller nonkardiyojenik akciğer ödemi ya da akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) bulgusudur. Krepatasyon pnömomediastinumu gösterebilir (4).

Minör etkiden ölüme kadar olan cevap  $Cl_2$  gazının konsantrasyonuna bağlıdır. Doz cevap ilişkisi şu şekilde özetlenebilir (6);

- 1–3 ppm arası → muköz membranlarda hafif irritasyon, kısa süreli maruziyetler tolere edilebilir.
- 5 ppm → göz irritasyonu
- 15 ppm → boğaz irritasyonu
- 15–30 ppm arası → öksürük, boğulma hissi ve boğazda yanma hissi
- 50 ppm üzeri → pnömoni
- 430 ppm → 30 dakika maruziyet sonunda ölüm
- 1000 ppm üzeri → dakikalar içinde ölüm

Ev temizlik ürünlerinin uygunsuz karıştırılması sonucu ortaya çıkan  $Cl_2$  gazı birçok semptomu yol açabilir. Bu semptomlar ciddi rahatsızlıklar olabilmekte birlikte, genellikle kısa sürelidir (21).

Yüksek doz irritan gazların akut inhalasyonu RADS olarak adlandırılan astım benzeri duruma yol açar. Bu sendrom  $Cl_2$  gazının akut inhalasyonundan sonra tanımlanır ve hastalarda olaydan birkaç yıl sonra hala semptomlar görülebilir. Semptomlar daha önceden akciğer hastalığı olanlar ya da sigara içenlerde, sağlıklı sigara içmeyenlerden daha uzun sürebilir (11,28).

Kalıcı akciğer problemlerinin gelişip gelişmeyeceği tartışmalıdır. Etkilenen hem büyük hem de küçük hava yollarında geçici obstrüktif ve restriktif



spirometrik bulgular tanımlanmıştır. Bu bulguların genellikle 3 ay içinde düzeleceği bildirilmiştir. Aynı ünite de iki farklı kazanın birisinde kalıcı fonksiyon anormallikleri tanımlanmazken diğerinde total kapasitede, vital kapasitede, fonksiyonel rezidüel kapasitede belirgin azalma ve hava yolu direncinde belirgin artış gibi kalıcı solunumsal anormallikler saptanmış (11). Başka bir çalışmada Cl<sub>2</sub> gazına maruz kalan 13 işçinin semptomlarının 3 ay sonra tamamen düzeldiği bildirilmiştir (28).

Tekrarlayan gaz maruziyetlerinin uzun dönem akciğer problemlerine neden olabileceği bildirilmiştir. Fabrikalarda en iyi çabaya rağmen gaz sızıntısı olabilmektedir. Tekrarlayan maruziyetlerin solunumsal semptomların prevalansında artışa yol açtığı bildirilmiştir (11).

1 ppm Cl<sub>2</sub> gazına 60 dakika süreyle maruz kalan hem normal hem de nonspesifik hava yolu aşırı cevaplılığı olanlarda hava akımında düşme ve hava yolu direncinde artış bildirilmiştir. Hava yolu aşırı cevaplılığı olanlarda bulguların daha abartılı olduğu ve 24 saat sonunda bulguların düzeldiği bildirilmiştir. 0.4 ppm maruziyette herhangi bir bulgunun ortaya çıkmadığı bildirilmiştir (23). Gönüllü insan çalışmasında 1 ppm Cl<sub>2</sub> gazına 4 saatlik maruziyetin FVC (zorlu vital kapasite), FEV<sub>1</sub> (1. saniye zorlu ekspiratuvar volüm) ve PEF<sub>R</sub> ( pik ekspiratuvar akım oranı) de belirgin azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Havayolu aşırı cevaplılığı olan hastalarda 1 ppm Cl<sub>2</sub> gazına maruziyette havayolu cevabında abartılı bir artış olduğu kanıtlanmıştır (4).

Ev temizlik ürünlerinin uygunsuz karışımı sonucunda ortaya çıkan Cl<sub>2</sub> gazının inhalasyonu sonucu zehirlenen 55 olgudan ikisinde ARDS geliştiği ve birisinin solunum yetmezliği sonucunda öldüğü bildirilmiştir. Bu olguların acil servise başvuru şikayetleri nefes darlığı, öksürük, göğüste sıkışma ve baş ağrısı olduğu, semptomların maruziyetten sonra birkaç dakika ya da birkaç saat içinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (20).

### **2.2.8. Cl<sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesinde Tanı**

Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu semptom ve bulgular kümesiyle öncelikle klinik bir tanıdır. Bu gaza yeterli maruziyet sonucunda astım benzeri bir tablo olan RADS görülür (22).

Ayrııcı tanıda; ARDS, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, amfizem, pnömoni, termal ve kimyasal yanıklar, kostik alımları ve diğer pulmoner iritan gaz inhalasyonları düşünülmelidir (4).

Laboratuvar çalışmalarında lökositoz görülebilir. Kan gazı analizinde hipoksi ve hiperkloremik metabolik asidoz görülebilir. Asidozun sebebinin inhale edilen  $Cl_2$  gazının nemli solunum yollarında HCl'ye dönüşmesi ve HCl'nin absorbe edilmesine bağlı olduğu düşünülür (4,22).

EKG'de sinüs taşikardisi ve sinüs aritmisi görülebilir (2).

Göğüs radyografisi sıklıkla normaldir. Buzlu cam dansitesi, perihiler konsolidasyon, vasküler konjesyon ve yamalı konsolidasyon alanları görülebilir (4). Bir vaka serisinde  $Cl_2$  gazı inhalasyonu sonucu başvuran 76 hastanın 70'nin göğüs radyografisinin normal olduğu, 6'sının göğüs radyografisinde ise alt zonlarda bilateral heterojen dansite artışı olduğu tespit edilmiş (2).

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde Xenon gazının anormal tutulumu alt hava yollarında hasarı gösterir (4).

PEFR obstrüktif hava yolu hastalığını ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilir. Solunum fonksiyon testlerinde hem obstrüktif hem de restriktif bozukluk görülebilir (4).

## **2.2.9. $Cl_2$ Gazı Zehirlenmesinde Tedavi**

### **2.2.9.1. Hastane Öncesi Tedavi**

$Cl_2$  gazı ile olan zehirlenmelerin yönetiminde, zehirlenmeye geleneksel yaklaşımlar izlenir. İlk olarak, etkilenen kişileri ilave risklerden korumak için ortam güvenli hale getirilir (6). Kurtarıcıların gaz maskeleri ve koruyucu elbise kullanmaları yararlı olur. Maruz kalanlar toksik çevreden hızla çıkartılmalıdır. Zehirlenmeye neden olan maddenin kutusu bulunabilirse tıbbi personele hastanın yönetimi konusunda yardımcı olması için alınmalıdır. Eğer mümkünse mobil ekipmanlarla ortamdaki  $Cl_2$  gazı seviyesi ölçülmeli. Gerekiyorsa göz ve derinin primer dekontaminasyonuna başlanmalı (4). Önemsiz maruziyeti olanlar ve herhangi bir semptomu olmayanlara, semptom gelişirse hastaneye başvurmaları söylenerek 12 saat süreyle istirahat önerilir (6).

### 2.2.9.2. Acil Serviste Tedavi

Düşük doz etkilenimlerdeki irritasyonun tedavisi ile daha ciddi etkilenimlerdeki solunumsal semptomların tedavisi aynı şekildedir. Cl<sub>2</sub> gazının solunumsal etkileri potansiyel olarak ciddidir ve tıbbi ya da acil müdahale gerektirenler hastaneye kabul edilmelidir. İrritan maruziyetlerinde ilk olarak solunum ve hava yolu desteği sağlanmalıdır (6). Direk akciğer hasarına yönelik spesifik bir tedavi olmadığı için üst ve alt hava yolu obstrüksiyonu, nonkardiyojenik pulmoner ödem, bronşiolitis obliterans ya da devam eden solunum sıkıntısının tedavisi için genel prensiplere uyulmalıdır. Primer bakım nemli oksijen ve bronkodilatatörlerle yapılır. NSB kullanımının faydalı etkilerinden bahseden vaka raporları olmakla birlikte kullanımı hala tartışmalıdır (8,9).

Acil servisteki tedavi şu şekilde sıralanabilir (4);

- Dekontaminasyon; göz maruziyetlerinde bol su ya da %0.9'luk serum fizyolojik ile bol irrigasyon yapılmalı. Stripler yardımı ile göz pH'sı tespit edilir ve pH 7.4 olana kadar irrigasyona devam edilir. irrigasyonu takiben korneal abrazyonlar açısından göz muayene edilir. Eğer abrazyon varsa antibiyotikli merhemlerle tedavi edilir. Derinin sıvı klor ile temasında su ya da %0.9'luk serum fizyolojik ile bol irrigasyonu takiben, sıcak yanıkları gibi tedavi edilir (4,6).
- Oksijen; PaO<sub>2</sub> 60 mmHg üzerinde olacak şekilde ilave nemli oksijen verilir (4).
- Bronkospazmın tedavisi; bronkodilatatörler (inhale albuterol ya da diğer beta agonistler) solunumsal semptomların tedavisinde sıklıkla kullanılır. İn hale beta agonistlerin kullanımının kan gazı parametreleri, hava yolu basıncı ve akciğer kompliyansını düzelttiği hayvan çalışmalarında kanıtlanmıştır. Nebülize albuterole %1'lik lidokain eklenmesi hem analjezik etki hem de öksürük baskılayıcı etki sağlar (4). Boğaz yanması ve üst hava yolu irritasyonunda nemli oksijen ve boğaz pastili faydalı olabilir. Öksürüğün baskılanması için dekonjestan ve antitüssif ilaçlar kullanılır (6).
- ARDS'li hastalarda sıvı kısıtlaması yapılır (4).

- Laringospazm ve üst hava yolu ödeminde entübasyon için fiberoptik yardım gerekebilir. Pulmoner temizlik için en geniş tüp kullanılır (4).
- Hipoksemik respiratuvar yetmezlik; pozitif basınçlı ventilasyon ile tedavi edilir. ARDS de yüksek PEEP ve ters oranlı ventilasyon yararlı olabilir. Cl<sub>2</sub> gazına maruz bırakılan hayvan modellerinde mekanik ventilatöre bağlanan hayvanlarda prone pozisyonda takip edilenlerde pulmoner fonksiyonlarda belirgin düzelme olurken supin pozisyonda takip edilenlerde pulmoner fonksiyonlarda daha da kötüleşme olduğu tespit edilmiş (29).
- Steroidler; yakın zamanda yapılmış hayvan deneylerinde Cl<sub>2</sub> gazı maruziyetinden hemen sonra verilen nebülize ve intravenöz kortikosteroidlerin solunum fonksiyonunda ve akciğer hasarında düzeltme yaptığı gösterilmiş (30, 31).
- Profilaktif antibiyotik kullanımı önerilmiyor (4).
- Nebülize Sodyum Bikarbonat

Semptomatik hastalar gözlem altında tutulmalı. Semptomlar düzeldikten birkaç saat sonra hastalar taburcu edilebilir. Hastaların yönetimi semptomların ciddiyetine, pulmoner fonksiyon testlerinin sonuçlarına, kan gazı analizleri ve göğüs grafisi sonuçlarına göre yapılır (6).

Maruziyetten 6 saat sonra semptomları devam edenlerin, ciddi maruz kalan hastaların, çocukların ve respiratuvar ya da kardiyak hastalığı olanların hastaneye yatırılarak tedavi edilmesi gereklidir. Maruziyetten sonra geç dönemde pulmoner ödem çıkabileceğinden dolayı hastaların en az 24 saat takip edilmesinin gerektiğini önerenler de vardır (4).

### **2.2.10. Cl<sub>2</sub> Gazı Zehirlenmesini Önleme**

Yüzme havuzlarının uygun şekilde klorlanması ve temizlik ürünlerinin karıştırılmaması konusunda uyarılarla kazaların büyük bir kısmının önlenmesi mümkündür. Ciddi maruziyetlerin önemli bir kısmını mesleki kazalar sonucu maruziyet oluşturmaktadır. Uygun eğitim ve denetim kazaların azaltılmasında etkilidir. En iyi çabaya rağmen fabrikalarda zaman zaman sızıntı kazaları olmaktadır. Bir araştırmada kağıt imalatında çalışan işçilerin %60'nın bir ya da daha fazla sayıda Cl<sub>2</sub> gazına maruz kaldığı bildirilmiş (11).

Küçük miktarlardaki kronik maruziyetler pulmoner hastalıklara yol açabilir. ABD'de Cl<sub>2</sub> gazının mesleki maruziyetinin yasal üst limiti günlük 1 ppm'i 15 dakika geçmemek üzere günde 8 saat için 0.5 ppm'dir. Bazı endüstri sektörleri 0.3 ppm'i güvenlik sınırı olarak kabul etmektedirler (4,6). Cl<sub>2</sub> gazı üreten ya da kullanan işyerlerine Cl<sub>2</sub> gazını ölçen monitörler konması, kaçaklar oluştuğunda uyarıcı olur (6).

### **2.3. Sodyum Bikarbonat**

Sodyum bikarbonat (NaHCO<sub>3</sub>) genellikle klinikte metabolik asidoz durumunda intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Nebülize sodyum bikarbonatın Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonucu acil servise başvuran hastalarda, kullanımının bazı klinik çalışmalarda solunumsal problemleri düzeltmede yararlı etkileri olduğundan bahsedilmektedir. Bildirilen vaka raporlarında nebülize sodyum bikarbonat kullanılan hastaların hiçbirinde klinik kötüleşme olmadığı bildirilmektedir (3,22,32). Buna karşın nebülize sodyum bikarbonat kullanımı hala tartışmalıdır (4,8).

Nebülize sodyum bikarbonatın eğer zehirlenme sonucu hızlıca verilirse, Cl<sub>2</sub> gazının hava yollarının muköz membranlarındaki su ile reaksiyonu sonucu ortaya çıkan HCl'yi nötralize edeceği düşünülür. Sodyum bikarbonat ile HCl birleşince ısı açığa çıkaran bir reaksiyon oluşmasının mümkün olduğu ve hava yollarında ek hasara neden olabileceği bildirilmiştir (4).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma etik kurul onayı (Tarih: 14.05.2007, Karar No: 05–2007/4) alındıktan sonra, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı, Patoloji ve Fizyoloji Anabilim Dallarında yapıldı. Çalışmada Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hayvan Laboratuvarı tarafından üretilen ağırlıkları 250–300 gram arasında değişen 48 adet Wistar Albino cinsi erkek rat kullanıldı.

#### 3.1. Deneklerin Hazırlanması

Çalışma öncesi ve çalışma süresince hayvanlar standart besinleri ile beslendi. Ratlar randomize olarak aşağıdaki gruplara ayrıldı.

**Grup 1 (sham grubu);** 8 adet rat kullanıldı. Cl<sub>2</sub> gazı zehirlenmesi uygulanmadı ve nebülize NaHCO<sub>3</sub> verilmedi. Diğer gruplarla karşılaştırmak için doku örnekleri alındı.

**Grup 2;** 8 adet rat kullanıldı. 5 dakika süreyle 155 ppm Cl<sub>2</sub> gazına maruz bırakıldı. 30. dakikada doku örnekleri alınması için sakrifiye edildiler.

**Grup 3;** 8 adet rat kullanıldı. 5 dakika süreyle 155 ppm Cl<sub>2</sub> gazına maruz bırakıldı. Ardından 30 dakika süreyle nebülize NaHCO<sub>3</sub> verildi ve sonrasında doku örnekleri alınması için sakrifiye edildiler.

**Grup 4;** 12 adet rat kullanıldı. 5 dakika süreyle 155 ppm Cl<sub>2</sub> gazına maruz bırakıldı. 45 gün sonra doku örnekleri alınması için sakrifiye edildiler.

**Grup 5;** 12 adet rat kullanıldı. 5 dakika süreyle 155 ppm Cl<sub>2</sub> gazına maruz bırakıldı. Ardından 30 dakika süreyle nebülize NaHCO<sub>3</sub> verildi ve 45 gün sonra doku örnekleri alınması için sakrifiye edildiler.

#### 3.2. Deney Tasarımı

25x25 cm ebatlarında iki adet küp biçiminde şeffaf plastikten yapılmış anestezi odacıkları birbiri üzerine konuldu. Alttaki anestezi odacığı içine ratlar konuldu ve iki odacık arasına gaz geçişine izin veren çelikten yapılmış elek konuldu. Çelik eleğin üzerine bir petri tabağı konuldu. Üst odacığın yan tarafında bulunan delikten petri tabağı içine plastik bir pipet sokuldu. 10 ml

sodyum hipoklorit (Koruma, İstanbul, Türkiye). 50 ml'lik enjektör kullanılarak pipet yardımıyla petri tabağı içine döküldü. Aynı yolla 10 ml hidroklorik asit (Koruma, İstanbul, Türkiye) petri tabağı içine eklendi. Bu sıvılar karıştırıldıktan hemen sonra reaksiyon ortaya çıktı ve Cl<sub>2</sub> gazı olarak tahmin edilen bir gaz açığa çıktı. Bu Cl<sub>2</sub> gazı havadan daha ağır olmasından dolayı alt odacığa yöneldi. Ratlar 5 dakika süreyle inhalasyon yolu ile Cl<sub>2</sub> gazına maruz bırakıldı. Daha sonra ratlar çıkartıldı. Her defasında anestezi odacığı içerisine 4 adet rat konuldu. Ortamdaki Cl<sub>2</sub> gazını ölçmek için alt odacık içine bir cam kaba 1 litre %20 lik NaOH ( Merck, Germany) kondu.

Deney süresince koruyucu maskeler, eldiven ve önlük kullanıldı.

### 3.3. Cl<sub>2</sub> Gazı Seviyesinin Ölçümü

Cl<sub>2</sub> gazını absorbe edici solüsyonun Gaziantep Üniversitesi Gıda Mühendisliği Fakültesi Kalite Kontrol Laboratuvarı'nda ölçümü yapıldı. Cl<sub>2</sub> gazı normal barometrik basınç ve oda ısısında ölçüldü. Cl<sub>2</sub> gazını absorbe etmiş olan NaOH solüsyonu içerisine hidrojen klorid ve potasyum iodid eklendi, Cl<sub>2</sub> gazı miktarı 0.01 mol/litre sodyum thiosülfat ile titre edildi. 155 ppm Cl<sub>2</sub> gazı olduğu tespit edildi (15). Bu metod laboratuvarında musluk suyunda, endüstriyel tanklarda, yüzme havuzlarında Cl<sub>2</sub> gazı ölçümü için rutin olarak kullanılmaktadır.

### 3.4. Nebülize NaHCO<sub>3</sub> Verilmesi

2 ml %8.4 NaHCO<sub>3</sub> ile 2 ml serum fizyolojik karıştırdı, 4ml %4.2 NaHCO<sub>3</sub> elde edildi. Cl<sub>2</sub> gazına maruz bırakılan grup 3 ve grup 5'teki ratlar 25x25 cm'lik şeffaf plastikten yapılmış anestezi odacığı içine konuldu. Anestezi odacığının yan tarafından açılmış delikten nebülizatör (Mod. Air 3000 plus, Norditalia Elettromedicalis, Brescia-Italy) ucuna bağlanmış şeffaf hortum aracılığı ile nebülize sodyum bikarbonat odacık içindeki ratlara 30 dakika süreyle verildi. Grup 1, Grup 2 ve grup 4'teki ratlarda aynı odacık içine konuldu ancak onlara nebülize sodyum bikarbonat verilmedi sadece hava solutuldu.

### 3.5. Histopatolojik Değerlendirme

Ratlar 120 mg/kg tiyopental intraperitoneal yapılarak anestezi uygulanmasını takiben sakrifiye edilerek göğüs duvarları açıldı, akciğer ve kalp bir bütün olarak çıkartıldı. Rutin doku takip işlemlerinden sonra bütün dokular parafin ile bloklandı ve 5–8 mikronluk parafin kesitler hazırlandı. Bütün dokular

aynı boya ile boyandı. Boyama işlemi hemotoksilen-eozin (HE) ile yapıldı. Boyanan preparatlar ışık mikroskobu altında değerlendirildi.

Değerlendirme aynı kişi tarafından yapıldı. Akciğerdeki hasar skorlaması tablo 2 ve 3'e göre yapıldı.

**Tablo 2.** Akciğer dokusundaki erken dönem bulguların histopatolojik olarak sınıflandırılması (33).

<p>Grade 0: Hasar yok</p> <p>Grade 1: Hafif hasar; hafif konjesyon, interstisyel ödem, interstisyel nötrofil infiltrasyonu ile birlikte alveollerde nadir nötrofiller ve eritrositler.</p> <p>Grade 2: Orta şiddette hasar; orta derecede konjesyon ve interstisyel ödem ile bir kısmı nötrofillerle dolu alveoller.</p> <p>Grade 3: Ciddi hasar; belirgin konjesyon ve interstisyel ödem ile birlikte tama yakını nötrofillerle dolu alveoller.</p>
--

**Tablo 3.** Akciğer dokusundaki geç dönem bulguların histopatolojik olarak sınıflandırılması.

<p>Grade 0: Hasar yok</p> <p>Grade 1: Hafif hasar; hafif interstisyel fibrozis ve hafif alveoler amfizematöz değişiklikler</p> <p>Grade 2: Orta şiddette hasar; orta derecede interstisyel fibrozis ve orta derecede alveoler amfizematöz değişiklikler</p> <p>Grade 3: Ciddi hasar; ciddi interstisyel fibrozis ciddi alveoler amfizematöz değişiklikler</p>
---



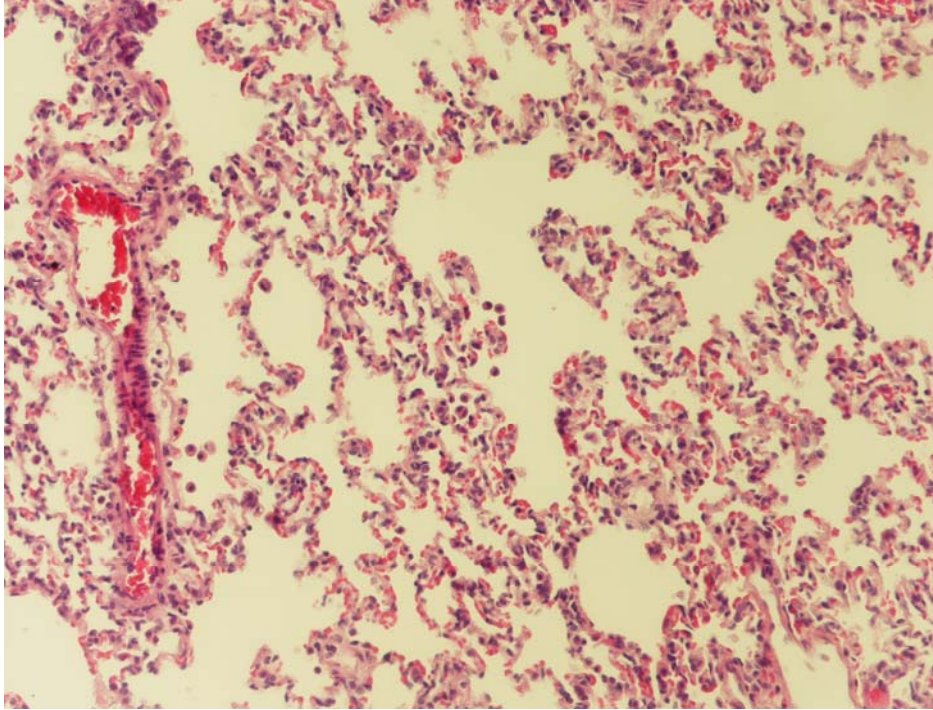
### **3.6. İstatistiksel Analiz**

Gruplar arası istatistiksel analizde SPSS 13 programında tek yönlü Fisher's Exact test ve kıkare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında  $p < 0.05$  altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

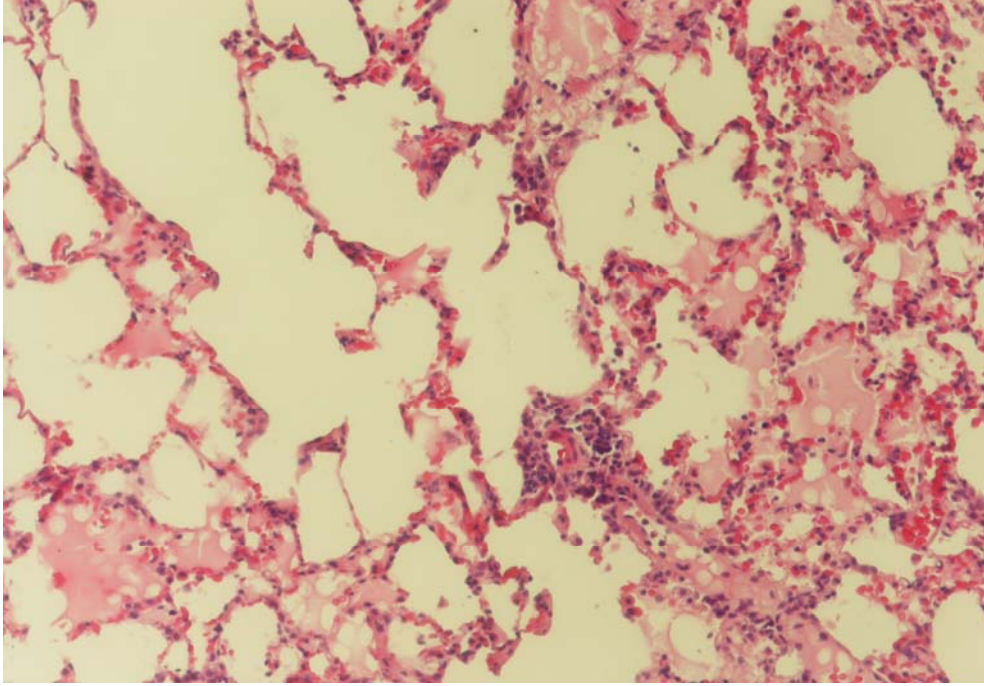
Bu deneysel çalışmada grup 1, grup 2, grup 3, grup 4 ve grup 5'teki ratların akciğer dokusunun histopatolojik değerlendirme sonucu bulgularımız şöyledir:

Grup 1'deki ratların akciğer dokusunun değerlendirilmesinde hasar tespit edilmedi (Resim 1).



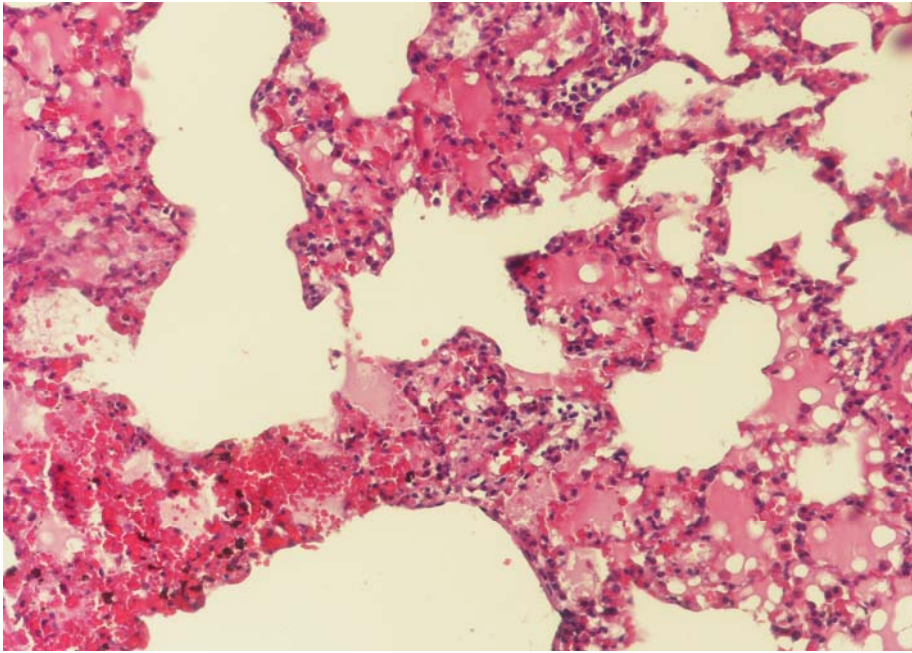
**Resim 1.** Normal rat akciğeri (grup 1) (HE, X 200)

Grup 2'deki ratların akciğer dokusunun histopatolojik değerlendirilmesinde hafif konjesyon, interstisyel ve alveolar ödem, interstisyel nötrofil infiltrasyonu ile birlikte alveollerde nötrofiller ve eritrositleri içeren hafif zararlanma görüldü (Resim 2). Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ).



**Resim 2.** Grade 1 alveolar ve interstisyel ödem ( grup 2) (HE, X 200)

Grup 3 teki ratların akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde, 4 tanesinde hafif hasar, 4 tanesinde de orta derecede konjesyon ve intersitisyel ödem ile birlikte alveolar ödemi içeren orta derecede hasar görüldü (Resim 3). Grup 1 ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ( $p < 0.001$ ). Grup 2 ile karşılaştırıldığında grup 3 teki ratlarda akciğer hasarının daha fazla olduğu gözlemlendi. İstatistiksel olarak aralarında anlamlı fark bulundu ( $p = 0.038$ ). Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki ratların histopatolojik sınıflaması şematize edildi (Tablo 5).



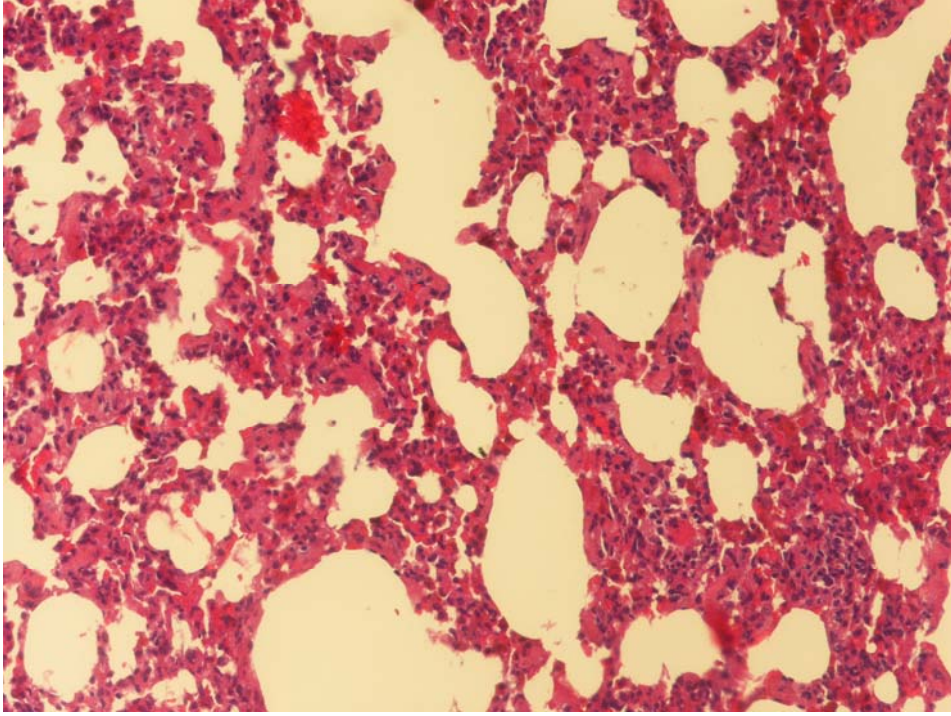
**Resim 3.** Grade 2 alveoler ve interstisyel ödem, interstisyel alanda serbest kan (grup 3) (HE, X 200)

**Tablo 4.** Grup 1, grup 2 ve grup 3'teki ratların akciğerlerinin histopatolojik Değerlendirilme sonuçları

		Grade				Toplam
		0	1	2	3	
Grup 1	Sayı	8	0	0	0	8
	Grup sayısı (%)	100	0	0	0	100
	Grade (%)	100	0	0	0	33.3
Grup 2	Sayı	0	8	0	0	8
	Grup sayısı (%)	0	100	0	0	100
	Grade (%)	0	66.7	0	0	33.3
Grup 3	Sayı	0	4	4	0	8
	Grup sayısı (%)	0	50	50	0	100
	Grade (%)	0	33.3	100	0	33.3
Toplam	Sayı	8	12	4	0	24
	Grup sayısı (%)	33.3	50	16.7	0	100
	Grade (%)	100	100	100	0	100

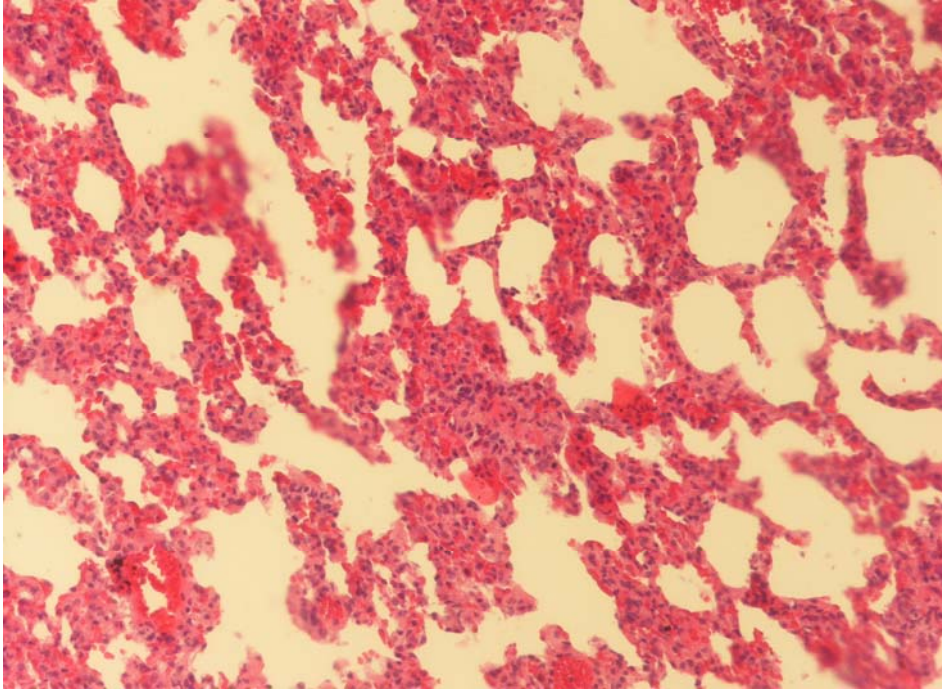


Grup 4'teki ratların akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde, 5 tanesinin akciğerlerinin normal olduğu, 4 tanesinin akciğerlerinde hafif derecede interstisyel fibrozis ve amfizematöz değişiklikler olduğu, 3 tanesinde ise orta derecede interstisyel fibrozis ile amfizematöz değişikliklerin olduğu gözlemlendi (Resim 4). Grup 1 ile karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark olduğu gözlemlendi ( $p=0.028$ ).

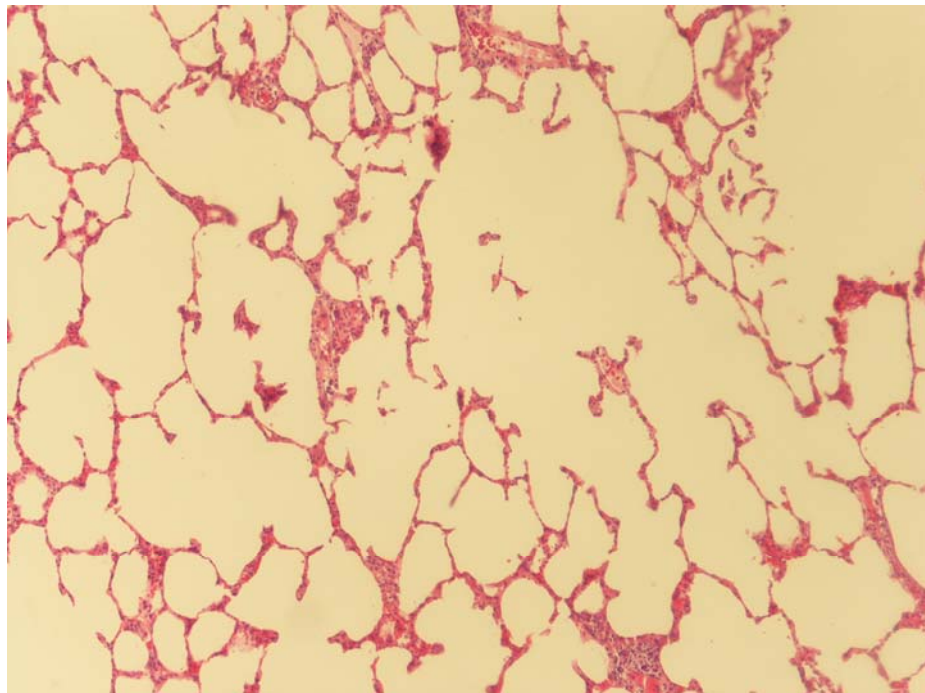


**Resim 4.** Grade 2 interstisyel fibrozis ( grup 4) (HE, X 200)

Grup 5'teki ratların akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde, 6 tanesinin akciğerlerinin normal olduğu, 5 tanesinin akciğerlerinde hafif derecede interstisyel fibrozis ve amfizematöz değişiklikler olduğu, 1 tanesinde ise orta derecede interstisyel fibrozis ile amfizematöz değişikliklerin olduğu gözlemlendi (resim 5–6). Grup 1 ile karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.57$ ). Grup 4 ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark bulunamadı ( $p=0.548$ ). Grup 1, grup 4 ve grup 5'teki ratların histopatolojik sınıflaması şematize edildi (Tablo 5).



**Resim 5.** Grade 1 interstisyel fibrozis (grup 5) (HE, X 200)



**Resim 6.** Grade 1 amfizem ( grup 5) (HE, X 100)

**Tablo 5.** Grup 1, grup 4 ve grup 5'teki ratların akciğerlerinin histopatolojik Değerlendirilme sonuçları

		Grade				Toplam
		0	1	2	3	
Grup 1	Sayı	8	0	0	0	8
	Grup sayısı (%)	100	0	0	0	100
	Grade (%)	42.1	0	0	0	25
Grup 4	Sayı	5	4	3	0	12
	Grup sayısı (%)	41.7	33.3	25	0	100
	Grade (%)	26.3	44.4	75	0	37.5
Grup 5	Sayı	6	5	1	0	12
	Grup sayısı (%)	50	41.7	8.3	0	100
	Grade (%)	31.6	55.6	25	0	37.5
Toplam	Sayı	19	9	4	0	32
	Grup sayısı (%)	59.4	28.1	12.5	0	100
	Grade (%)	100	100	100	0	100

## 5. TARTIŞMA

Cl<sub>2</sub> gazı suda orta derecede çözünen, üst ve alt solunum yollarında akut zararlanmaya neden olan pulmoner iritan bir gazdır (1,4,15). Cl<sub>2</sub> gazı toksisitesinin temel mekanizmasını, inhalasyondan sonra Cl<sub>2</sub> gazının hava yollarının nemli yüzeyinde su ile reaksiyona girmesini takiben açığa çıkan HCl ve {O<sup>-</sup>}nin oluşturduğu düşünülür. Akciğer hasarından bu iki ajanın sorumlu olduğu bildirilmiştir (3,9,20). Günümüzde Cl<sub>2</sub> gazı zehirlenmesi sonucu oluşan akciğer hasarını önlemeye yönelik özel tedavi yöntemleri olmadığı için, tedavi nemlendirilmiş oksijen ve bronkodilatatörlerle semptomatik yaklaşımdır (6,8). Bu çalışmada klor gazının yaptığı akciğer hasarının nebülize sodyum bikarbonat ile önlenip önlenemeyeceğini araştırdık.

Ülkemizde acil servis pratiğinde klor gazı zehirlenmeleri daha çok ev temizliğinde kullanılan çamaşır suyu ve tuz ruhunun karıştırılması ile olmaktadır. Acil servislere bu nedenle olan başvurular hiç de az değildir. Ancak düzenli istatistikler ve bu konudaki bilimsel çalışmalar yalnızca Tıp Fakültesi hastanelerinden yapıldığından ayrıca bu hastanelerin ilk basamak başvuru hastaneleri olmamasından dolayı birçok hastanın kayıt dışı olduğunu düşünmekteyiz. Yinede ülkemizde birçok Tıp Fakültesinden bildirilen vaka serileri mevcuttur (1,2,20,22).

Daha önceden ratlarda, koyunlarda, domuzlarda ve fındık farelerinde Cl<sub>2</sub> gazı ile ilgili çeşitli doz ve sürelerde yapılmış çalışmalar vardır (15,31,30,34). Biz çalışmamızda deney hayvanı olarak, şartlarımız için en uygun olan, ratları seçtik. Son zamanlarda yayınlanan Cl<sub>2</sub> gazı zehirlenmesi vakalarının çoğunluğunu hipoklorit içeren ev temizlik ürünleri ile asitlerin karıştırılması sonucunda oluşan toksik buharın solunmasına bağlı zehirlenmeler oluşturmaktadır (2,3,21,22). Deney sırasında kullandığımız Cl<sub>2</sub> gazını, marketlerde satılan çamaşır suyu ve tuz ruhunu belli oranlarda birbirine karıştırarak oluşturduk. Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonucunda oluşan akciğer hasarı doza ve inhalasyon süresine bağlıdır (6). Bizde daha önceden yapılmış



çalışmaları inceleyerek ortamdaki Cl<sub>2</sub> gazını ve maruziyet süresini belirledik. Daha önceden yapılmış çalışmalarda farklı doz ve sürelerde Cl<sub>2</sub> gazı kullanılmış (15,29,30,34,35).

Cl<sub>2</sub> gazı verilen tüm ratlarda 3. dakikada soluk alışverişlerinde hızlanma, 5. dakikada hareketsiz halde durdukları, bu hareketsizliğin grup 2 ve 3'teki ratlarda deney sonlanana kadar devam ettiği, grup 4 ve 5'teki ratlarda ise Cl<sub>2</sub> gazı verilmesinden 1 saat sonra motor hareketlerinin yavaş yavaş geri döndüğü gözlemlendi. Deney süresince çalışma gruplarındaki ratlardan ölen olmadı.

Grup 2'deki ratların akciğerlerinin histopatolojik değerlendirilmesinde, ratların akciğerlerinde hafif konjesyon, interstisyel ve alveoler ödem, interstisyel nötrofil infiltrasyonu ile birlikte alveollerde nötrofiller ve eritrositleri içeren hafif zararlanma görüldü. Grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu.

Yıldırım ve ark. (15) ratlara 1330 ppm Cl<sub>2</sub> gazını 15 dakika süreyle vererek yaptıkları çalışmada, inhalasyondan hemen sonra kurban edilen ratların akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde vasküler konjesyon, diffüz intraalveoler ödem, interstisyel alanda ve alveol içerisinde kanamayı içeren akut değişiklikler olduğunu bildirmişler. Bizim çalışmamızda da Grup 2 ve Grup 3'teki ratlarda buna benzer akut değişiklikler vardı. Ancak Cl<sub>2</sub> gazını daha düşük dozda ve daha kısa süreli vermemizden dolayı bulgular daha hafifti.

Batchinsky ve ark. (34) Anestezi altındaki koyunlara 120, 240–350 ve 400–500 ppm dozlarında 30 dakika süreyle Cl<sub>2</sub> gazı vererek yaptıkları araştırmada, koyunları Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrası 96 saat süreyle mekanik ventilatörde takip etmişler. Takip sırasında 120 ppm Cl<sub>2</sub> gazı verilen grupta ölüm olmazken, 240–350 ppm arası Cl<sub>2</sub> gazı verilen grupta 11 koyundan 5'i ölmüş, 400–500 ppm arası Cl<sub>2</sub> gazı verilen grupta 12 koyundan 10 tanesi ölmüş. LD<sub>50</sub> seviyesini 280 ppm olarak tespit etmişler. 120 ppm Cl<sub>2</sub> gazı verilen koyunların akciğerlerin mikroskopik incelemesinde bronşiyal epitelde lokalize bölgesel nekroz ile birlikte kapiller konjesyon, ödem, fibrin depozitleri ve akut inflamasyon tespit etmişler. Daha yüksek dozlarda nekroz, ödem, fibrin birikimi ve inflamasyon tüm komşu alveoller içine uzandığını ve lezyonların bütün akciğere yayıldığını göstermişler. Cl<sub>2</sub> gazı dozu arttıkça nekroz ve ödemde artış olduğunu tespit etmişler. Bizim

çalışmamızda 155 ppm Cl<sub>2</sub> gazı verdiğimiz ratlarda deney süresince ölen olmadı, 120 ppm Cl<sub>2</sub> gazı verilen koyunların akciğer histopatolojisi ile bulgularımızın uyumlu olduğu gözlemlendi.

James ve ark. (35) 800 ppm Cl<sub>2</sub> gazına 5 dakika maruz bıraktıkları farelerin 24 saat sonra akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde hava yolu epitel kaybı, alveolde yama tarzında zararlanma, proteinöz eksuda ve alveollerin duvarında inflamatuvar hücreler gözlemlenmiştir. Alveolar lavaj sıvısında makrofajlar, granülositler, epitel hücreleri ve nitrat/nitrit seviyesinde artış tespit etmişler. Cl<sub>2</sub> gazının oksidatif stresle ilişkili olarak hava yollarında fonksiyonel ve patolojik değişikliklere neden olduğunu bildirmişler.

Demnati ve ark. (27) Sprague-Dawley cinsi ratları 1500 ppm Cl<sub>2</sub> gazına 5 dakika süreyle maruz bırakmışlar. Ratların akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde epitelyal nekroz ve ayrılma, düz kas miktarında artış, müköz hücre hiperplazisi, epitelyal rejenerasyon olduğunu ve bu anormalliklerin çoğunun 90 gün içinde düzeldiğini bildirmişler. Histopatolojik değişikliklerle fonksiyonel değişiklikler arasında belirgin korelasyon olduğunu rapor etmişler.

Domuzlara mekanik ventilatöre bağlı iken 400 ppm Cl<sub>2</sub> gazını 20 dakika süreyle verilmesi sonucunda hava yolu ve pulmoner arter basıncında hızlıca artış, arteriyel oksijen basıncında ani bir düşme olduğu tespit edilmiş (31).

Gunnarsson ve ark. (12) anestezi altında mekanik ventilatöre bağlı domuzlara 140 ppm Cl<sub>2</sub> gazını 10 dakika süreyle vermişler ve 6 saat takip etmişler. Daha sonra histopatolojik muayene için kurban etmişler. Bu sürede hayvanlarda ciddi pulmoner disfonksiyon geliştiğini, akciğer histopatolojisinde küçük ve orta boy bronşlarda dilatasyon, alveolar boşlukta genişleme, alveoler septada ödem, mukoza yüzeyindeki epitelyal silyada desquamasyon ve desquame epitelyumda inflamatuvar hücreler olduğunu bildirmişler.

Grup 3'teki ratların akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde, 4 tanesinde hafif zararlanma, 4 tanesinde de orta derecede konjesyon ve intersitisyel ödem ile birlikte alveoler ödemi içeren orta derecede zararlanma görüldü. Grup 1 ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Grup 2 ile karşılaştırıldığında grup 3 teki ratlarda akciğer hasarının daha fazla olduğu gözlemlendi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Bu sonuçlarla

nebülize sodyum bikarbonatın erken dönemde akciğerlerdeki doku hasarını daha da arttırdığı tespit edildi.

Bizim gördüğümüz  $Cl_2$  gazı inhalasyonu sonrası nebülize sodyum bikarbonat kullanımı ile ilgili kısıtlı sayıda rapor vardır. Bu raporların çoğu vaka raporlarıdır ve nebülize sodyum bikarbonat kullanımının hastaların semptomlarında düzelmeye yol açtığını bildirmektedirler. Deneysel olarak  $Cl_2$  gazı verildikten sonra nebülize sodyum bikarbonat kullanımı ile ilgili bir çalışma bulabildik, bu çalışmada kongre bildirisi şeklindeydi. Bu çalışmada koyunlara  $Cl_2$  gazı verildikten sonra bir gruba %4'lük nebülize sodyum bikarbonat, diğer gruba nebülize serum fizyolojik verilmiş. Tedavi grubunda  $PO_2$  değeri daha yüksek,  $PCO_2$  değeri daha düşük ölçülmüş. 24 saatlik takipte mortalite oranının her iki grupta benzer şekilde olduğu, 24 saatin sonunda sakrifiye edilen hayvanların akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde iki grup arasında fark olmadığı bildirilmektedir (36). Biz çalışmamızda kan gazı analizi ve solunum fonksiyon testlerine bakmadık, akciğer histopatolojisinde bu çalışmadan farklı olarak nebülize sodyum bikarbonat verilen grupta daha fazla zararlanma vardı.

Aslan ve ark. (22) NaOCl ie HCl'nin uygunsuz şartlarda karıştırılması sonucunda açığa çıkan  $Cl_2$  gazına maruziyet sonucunda RADS gelişen 44 hastanın hepsine nebülize kısa etkili  $\beta_2$  agonist ve intravenöz kortikosteroid vermişler. Ek olarak hastaların yarısına %4.2'lik nebülize sodyum bikarbonat vermişler. Hastaların hepsinin tedavi öncesi ve sonrası akciğer fonksiyon testlerini ölçmüşler. Tedavi öncesi ölçülen  $FEV_1$  değerleri tüm hastalarda benzer iken tedavi sonrasında standart tedaviye ek olarak nebülize sodyum bikarbonat verilen hastalarda  $FEV_1$  değerinin diğer hastalara göre belirgin olarak daha yüksek olduğunu tespit etmişler. Nebülize sodyum bikarbonat kullanımının faydalı olduğunu bildirmişler. Vinsel (32) yüzme havuzunda  $Cl_2$  gazına maruziyet sonrası öksürük, nefes darlığı ve göğüs ağrısı ile başvuran 3 hastaya %3.75'lik nebülize sodyum bikarbonat verilmesi sonucunda hastaların semptomlarında düzelme olduğunu bildirmiştir.

Bosse (3) Amerika Birleşik Devletlerinde 1991–1992 yılları arasında 49 merkeze  $Cl_2$  gazı inhalasyonu sonrası öksürük, nefes darlığı ve wheezingle başvuran, pulmoner ödemi ya da mekanik ventilatör desteği gerektirecek

solunum yetmezliği olmayan 86 hastaya %5'lik nebülize sodyum bikarbonat verildiğini ve nebülize sodyum bikarbonat sonrası hiçbir hastanın durumunda kötüleşme olmadığını rapor etmiş. Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrasında nebülize sodyum bikarbonat kullanımının güvenli ve yararlı olduğunu bildirmiştir. Amerika'da kışla temizliği sırasında hipoklorit ile amonyak karıştırılması sonucunda açığa çıkan kloramin gazı ile zehirlenen 72 askerden 22'sine %3.75'lik nebülize sodyum bikarbonat verilmiş. Sonuçlar verilmeyen grupla karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiş (37). Ahmed ve ark. (38) astım hastalarında yapışkan olan asidik balgamın alkalizasyonunun hastalarda rahatlamaya yol açıp açmayacağını araştırmak için akut astım atağı ile başvuran 5 hastaya %2.1'lik nebülize sodyum bikarbonat vermişler. Nebülize sodyum bikarbonat sonrası hastaların PEFR değerinde hızlıca yükselme olduğunu ve semptomlarında herhangi bir kötüleşme olmadığını bildirmişler. Düzelmeyen balgamın alkalizasyonundan ziyade bronkospazmın düzelmesine bağlı olduğunu bildirmişler.

Grup 4 ve grup 5'teki ratların akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde her iki grupta da bazı ratların akciğerlerinde tam düzelme olduğu, bazılarında ise hafif ve orta derecede interstisyel fibrozis ile alveollerde amfizematöz değişikliklerin olduğu gözlemlendi. İki grup kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Yıldırım ve ark. (15) ratlara 1330 ppm Cl<sub>2</sub> gazını 15 dakika süreyle vererek yaptıkları çalışmada, inhalasyon sonrası 45 gün takip ettikleri ratların hepsinin akciğerlerinde interstisyel fibrozis ve bazal membran kalınlaşmasına bağlı alveol septalarında kalınlaşma olduğunu tespit etmişler. Demnati ve ark. (27) yüksek doz Cl<sub>2</sub> gazına maruz bıraktıkları ratların 90 gün sonraki değerlendirilmesinde akciğer histopatolojisinde akut döneme ait bulguların düzeldiğini ancak 8 ratdan 6 tanesinde havayolu direncindeki artışın devam ettiğini bildirmişlerdir. Leroyer ve ark. (28) Cl<sub>2</sub> gazı kullanılan bir fabrikada 278 çalışanın 4 yıl süreyle takibinde 13 kişinin kazara Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrası öksürük, boğazda yanma ve nefes darlığı şikayeti ile ilk yardım ünitesine başvurduğunu ve bunların yapılan akciğer fonksiyon testlerinde anormallik olduğunu tespit etmişler. Bu çalışmalara maruziyet sonrasında yalnızca inhale

bronkodilatatör vermişler. 3 aylık takipleri sonrasında akciğer fonksiyon testlerinin tamamen düzeldiğini bildirmişlerdir.

Deschamps ve ark. (39) sodyum hipoklorit ile hidroklorik asit karışımı sonrası açığa çıkan gazı inhale ettikten 2 gün sonra öksürük ve wheezing şikayeti ile başvuran, solunum fonksiyon testinde hafif bronşiyal obstrüksiyonu ve hiperreaktivitesi olan, ilk başvuru semptomları bronkodilatatörlerle rahatlayan ancak 2 ay sonra astım atağı ortaya çıkan bir vaka rapor etmişlerdir. Hastaya inhale steroid başlanmasına rağmen 2 yılın sonunda hastanın astım ataklarının hala devam ettiğini bildirmişlerdir. Steroid tedavisine başlanmadan önce alınan bronşiyal biyopside epitelyal destrüksiyon, hafif inflamatuvar cevap, subepitelyal bağ dokuda kalınlaşma olduğunu tespit etmişler. Bizim çalışmamızda da 45 günün sonunda ratların bazılarında amfizematöz değişiklikler ve interstisyel fibrozis olduğunu gördük.

Schwartz ve ark. (10) 1975 yılında daha önceden sağlıklı olan yüksek dozda Cl<sub>2</sub> gazına maruz kalan 20 kişinin gelişte yapılan solunum fonksiyon testlerinde hava akım obstrüksiyonu ve hava tuzağı olduğunu tespit etmişler. Bu kişilerin ortalama 12 yıllık takipleri sırasında zamanla hava tuzağının düzeldiğini ancak hava akım obstrüksiyonunun devam ettiğini ve residüel volümde düşme olduğunu tespit etmişler. Yüksek dozda Cl<sub>2</sub> gazına maruziyetlerin düşük rezidüel volümle karakterize kalıcı pulmoner komplikasyonlarla sonuçlanabileceğini bildirmişlerdir. Moore ve ark. (13) Cl<sub>2</sub> gazına maruziyet sonrası kronik astım gelişen bir vaka rapor etmişlerdir. Lemiere ve ark. (40) Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrası RADS gelişen ve semptomları 5 ay devam eden bir vaka bildirmişlerdir. Hastanın inhalasyondan 3 gün sonraki bronşiyal biyopsisinde fibrinohemorajik eksuda olduğunu, 2 ay sonraki biyopsilerinde epitelyal rejenerasyon ve inflamatuvar infiltrasyon olduğunu, 5 ay sonraki biyopsisinde ise epitelyumun büyük oranda düzeldiğini ve inflamatuvar infiltrasyonda azalma olduğunu tespit etmişler. Bizim çalışmamızda da 45 gün sonra hala ratların bazılarında interstisyel fibrozis ve amfizematöz değişikliklerin olduğunu gördük.

Daha önceden Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrası akciğer injürisini azaltmaya yönelik çeşitli deneysel çalışmalar yapılmıştır (12,30,31,41). Wang ve ark. (31)

Cl<sub>2</sub> gazına maruziyet sonrası hemen verilen inhale kortikosteroidlerin pulmoner injüriyi ve semptomları azaltmada yararlı olduğunu bildirmişlerdir. Gunnarsson ve ark. (12) Cl<sub>2</sub> gazına maruziyet sonrası hemen verilen nebülize kortikosteroidlerin solunum fonksiyonlarını düzelttiğini ancak 6 saat sonraki histopatolojik incelemede belirgin bir düzelmeye yol açmadığını bildirmişlerdir. Wang ve ark. (30) Cl<sub>2</sub> gazına maruziyet sonrası verilen inhale ve sistemik kortikosteroidlerin solunum fonksiyonlarında benzer düzelmelere yol açtığını bildirmişler. Ratlarda Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrası N- asetil sistein verilerek yapılan bir çalışmada, 24 saat sonunda ratların akciğerlerinin histopatolojik değerlendirilmesinde N- asetil sistein verilen grupta kontrol grubuna göre düzelme olduğu bildirilmiştir (41). Ayrıca yüzme havuzunda Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrasında akut akciğer ödemi gelişen %100 oksijen, furosemid ve intravenöz kortikosteroid ile rahatlamayan bir vakada 6 mg intravenöz morfin sonrası hastanın klinik durumunun hızla düzeldiği bildirilmiştir (42).

Bizim yaptığımız çalışma sonuçları ile bu çalışmalar dikkate alındığında Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrasında ciddi akciğer hasarına bağlı solumsal problemler ve ölüm ortaya çıkabilmektedir. Doku hasarı uzun sürebilmekte ve kalıcı akciğer hastalıkları ortaya çıkabilmektedir. Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrası başvuran hastaların acil serviste takip sürelerinin uzun tutulması gerekmektedir. Hastaların acil servisteki tedavileri tamamlandıktan sonra, kalıcı akciğer rahatsızlıklarının gelişimi açısından takiplerinin yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak, nebülize sodyum bikarbonatın Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrası ratlara verilmesinin erken dönemde akciğer hasarını arttırdığını, geç dönemde akciğer hasarını azaltmadığını tespit ettik. Bu bulgular ışığında Cl<sub>2</sub> gazı inhalasyonu sonrası nebülize sodyum bikarbonat kullanımının uygun olmadığını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Yaptığımız bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Halk arasında çamaşır suyu ve tuz ruhu olarak bilinen NaOCl ve HCl, birlikte kullanıldığında ciddi toksik etkileri olan klor gazı ortaya çıkmaktadır.
2. Klor gazı inhalasyonundan sonra akciğerlerde ciddi hasarlar oluşmaktadır.
3. Bu hasarlanmalar geç dönemde de devam etmektedir.
4. Tedavi amaçlı önerilen ve halen literatürde de kullanımı tartışmalı olan nebülize sodyum bikarbonat erken dönemdeki hasarlanmaların tedavisinde etkili değildir.
5. Aynı zamanda nebülize sodyum bikarbonat kullanımının geç dönemdeki hasarlanmaları azaltıcı etkisi de yoktur.
6. Klor gazı zehirlenmelerinde nebülize sodyum bikarbonat kullanımında erken dönemde akciğerlerdeki hasarlanma nebülize sodyum bikarbonat kullanmayan gruba göre daha fazladır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
7. Klor gazı zehirlenmelerinde nebülize sodyum bikarbonat kullanımında, geç dönemde akciğerlerdeki hasarlanma nebülize sodyum bikarbonat kullanmayan gruba benzerdir. Bu grupta istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.
8. Bu bulgular ışığında klor gazı zehirlenmelerinde nebülize sodyum bikarbonat kullanımının akciğer histopatolojisini düzeltici etkisi yoktur.
9. Nebülize sodyum bikarbonatın klor gazı inhalasyonu sonrası verilmesi herhangi bir düzelmeye yol açmamaktadır. Bu nedenle kullanılması uygun değildir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Avsarogullari L, İkizceli İ, Sözüer EM, Akdur O, Yücel M, Durukan P, ve ark. Akut klor gazı inhalasyonları: olgu serisi. Türkiye Acil Tıp Dergisi-Turk J Emerg Med.2006;6(1):12-15.
2. Güloğlu C, Kara İH, Erten PG. Acute accidental exposure to chlorine gas in the southeast of Turkey:study of 106 cases. Environ Res. 2002;88:89-93.
3. Bose GM. Nebulized sodium bicarbonate in the treatment of chlorine gas inhalation. J Toxicol Clin Toxicol. 1994;32:233-41.
4. Eli S, Eddy L. Toxicity, Chlorine Gas, e - medicine journal (serial online) 2007. [Cited 2007 September 24 ] , available from: URL:www.emedicine.com
5. Polatlı M. Toksik gaz inhalasyonu. Solunum Dergisi. 2003;6:244-256.
6. Winder C. The toxicology of chlorine. Environ Res. 2001;85(2):105-14.
7. Parimon T, Kanne JP, Pierson DJ. Acute inhalation injury with evidence of diffuse bronchiolitis following chlorine gas exposure at a swimming pool. Respir Care. 2004;49(3):291-4.
8. White SR, Eitzen CEM, Klein KR. Toxicology Of Hazardous Chemicals. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). Emergency Medicine (6. ed). New York, McGraw- Hill, 2004:1153-1160.
9. Lewis SN. Simple asphyxiants and pulmonary irritants. In: Goldfrank, Flomenbaum, Lewin (eds), The Clinical Basis Of Medical Toxicology (6. ed) Appleton-Lange, U.S.A.1998:1523-1534.



10. Schwartz DA, Smith DD, Lakshminarayan S. The pulmonary sequelae associated with accidental inhalation of chlorine gas. *Chest*. 1990;97(4):820-5.
11. Williams JG. Inhalation of chlorine gas. *Postgrad Med J*. 1997;73(865):697-700.
12. Gunnarson M, Walther SM, Seidal T, Lennquist S. Effects of inhalation of corticosteroids immediately after experimental chlorine gas lung injury. *J Trauma*. 2000;48(1):101-7.
13. Moore BB, Sherman M. Chronic reactive airway disease following acute chlorine gas exposure in an asymptomatic atopic patient. *Chest*. 1991;100(3):855-6.
14. Jo WK, Kwon KD, Dong JI, Chung Y. Multi-route trihalomethane exposure in households using municipal tap water treated with chlorine or ozone-chlorine. *Sci Total Environ*. 2005;339(1-3):143-52.
15. Yildirim C, Kocoglu H, Goksu S, Cengiz B, Sari I, Bagci C. Long-term pulmonary histopathologic changes in rats following acute experimental exposure to chlorine gas. *Inhal Toxicol*. 2004;16(14):911-5.
16. Agabiti N, Ancona C, Forastiere F, Di Napoli A, Lo Presti E, Corbo GM, et al. Short term respiratory effects of acute exposure to chlorine due to a swimming pool accident. *Occup Environ Med*. 2001;58(6):399-404.
17. Das R, Blanc PD. Chlorine gas exposure and the lung: a review. *Toxicol Ind Health*. 1993;9(3):439-55.
18. Fleeta J, Calvo C, Zuniga J, Castellano M, Bueno M. Intoxication of 76 children by chlorine gas. *Hum Toxicol*. 1986;5(2):99-100.
19. Sexton JD, Pronchik DJ. Chlorine inhalation: the big picture. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1998;36(1-2):87-93.

20. Gorguner M, Aslan S, Inandi T, Cakir Z. Reactive airways dysfunction syndrome in housewives due to a bleach-hydrochloric acid mixture. *Inhal Toxicol.* 2004;16(2):87-91.
21. Mrvos R, Dean BS, Krenzelok EP. Home exposures to chlorine/ chloramine gas: review of 216 cases. *South Med J.* 1993;86(6):654-7.
22. Aslan S, Kandis H, Akgun M, Çakir Z, Inandi T, Gorguner M. The effect of nebulized NaHCO<sub>3</sub> treatment on "RADS" due to chlorine gas inhalation. *Inhal Toxicol.* 2006;18(11):895-900.
23. D'Alessandro A, Kuschner W, Wong H, Boushey HA, Blanc PD. Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with nonspecific airway hyperreactivity. *Chest.* 1996;109(2):331-7.
24. Wolf DC, Morgan KT, Gross EA, Barrow C, Moss OR, James RA, et al. Two-year inhalation exposure of female and male B6C3F1 mice and F344 rats to chlorine gas induces lesions confined to the nose. *Fundam Appl Toxicol.* 1995;24(1):111-31.
25. Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. Influence of age, gender, and allergy status on nasal reactivity to inhaled chlorine. *Inhal Toxicol.* 2003;15(12):1179-89.
26. Chang-Yeung M, Lam S, Kennedy SM, Frew AJ. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulp mills. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(6):1676-80.
27. Demnati R, Fraser R, Ghezzi H, Martin JG, Plaa G, Malo JL. Time-course of functional and pathological changes after a single high acute inhalation of chlorine in rats. *Eur Respir J.* 1998;11(4):922-8.
28. Leroyer C, Malo JL, Infante-Rivard C, Dufour JG, Gautrin D. Changes in airway function and bronchial responsiveness after acute occupational exposure to chlorine leading to treatment in a first aid unit. *Occup Environ Med.* 1998;55(5):356-9.

29. Wang J, Abu-Zidan FM, Walther SM. Effects of prone and supine posture on cardiopulmonary function after experimental chlorine gas lung injury. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(9):1094-102.
30. Wang J, Winskog C, Edston E, Walther SM. Inhaled and intravenous corticosteroids both attenuate chlorine gas-induced lung injury in pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(2):183-90.
31. Wang J, Zhang L, Walther SM. Inhaled budesonide in experimental chlorine gas lung injury: influence of time interval between injury and treatment. *Intensive Care Med*. 2002;28(3):352-7.
32. Vinsel PJ. Treatment of acute chlorine gas inhalation with nebulized sodium bicarbonate. *J Emerg Med*. 1990;8(3):327-9.
33. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Crit Care Med*. 2000;28(2):295-303.
34. Batchinsky AI, Martini DK, Jordan BS, Dick EJ, Fudge J, Baird CA, et al. Acute respiratory distress syndrome secondary to inhalation of chlorine gas in sheep. *J Trauma*. 2006;60(5):944-56.
35. Martin JG, Campbell HR, Iijima H, Gautrin D, Malo JL, Eidelman DH, et al. Chlorine-induced injury to the airways in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):568-74.
36. Chisholm CD, Singletary EM, Okerberg CV, Langlinais PC. Inhaled sodium bicarbonate therapy for chlorine inhalation injuries. *Ann Emerg Med*. 1989;18:466.
37. Pascuzzi TA, Storrow AB. Mass casualties from acute inhalation of chloramine gas. *Mil Med*. 1998;163(2):102-4.
38. Ahmed T, Ali JM, al-Sharif AF. Effect of alkali nebulization on bronchoconstriction in acute bronchial asthma. *Respir Med*. 1993;87(3):235-6.

39. Deschamps D, Soler P, Rosenberg N, Baud F, Gervais P. Persistent asthma after inhalation of a mixture of sodium hypochlorite and hydrochloric acid. *Chest*. 1994;105(6):1895-6.
40. Lemière C, Malo JL, Boutet M. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Respir J*. 1997;10(1):241-4.
41. Akdur O: Deneysel olarak klor gazı inhale ettiren ratlarda N-asetil sisteinin tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Erciyes Üniv. Tıp Fak. Acil Tıp AD. Kayseri 2005 (yayınlanmamış), s. 38.
42. Pino F, Puerta H, D'Apollò R, Ferrer M, Arias I, Irastorza IM, et al. Effectiveness of morphine in non-cardiogenic pulmonary edema due to chlorine gas inhalation. *Vet Hum Toxicol*. 1993;35(1):36.