

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**Deneysel Olarak Oluşturulan Metanol
Entoksikasyonuna Bağlı Metabolik Asidozun
Tedavisinde “Trometamol; Tris-hydroxymethyl
Aminomethane” (THAM), ve “Sodyum
Bikarbonat”ın Mortalite Üzerine Etkilerinin
Karşılaştırılması**

Dr. Mustafa BOLATKALE

UZMANLIK TEZİ

İzmir

2014

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

**Deneysel Olarak Oluşturulan Metanol
Entoksikasyonuna Bağlı Metabolik Asidozun
Tedavisinde “Trometamol; Tris-hydroxymethyl
Aminomethane” (THAM), ve “Sodyum
Bikarbonat”ın Mortalite Üzerine Etkilerinin
Karşılaştırılması**

Dr. Mustafa BOLATKALE

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gürkan Ersoy

TEŞEKKÜR

Beni bugünlere getiren annem Zeynep Bolatkale'ye ve babam Uzm. Dr. İlyas Bolatkale'ye,

Düşüncelerini paylaşan ve benden yardımlarını esirgemeyen abim Phd. Dr. Muhammed Bolatkale'ye ve kardeşim Dt. Resul Bolatkale'ye,

Tezimin her aşamasında büyük bir özveriyle ve anlayışla benden yardımlarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Gürkan Ersoy'a,

Yardım ve katkıları nedeniyle, DEÜTF Sağlık Bilimleri Enstitüsü Laboratuvar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Osman Yılmaz'a,

Yardım ve katkıları nedeniyle, DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Necati Gökmen'e

Yardım ve katkıları nedeniyle, DEÜTF İstatistik Anabilim Dalı Öğretim üyesi Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi ve yardımlarını esirgemeyen DEÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Doç. Dr. Ersin Aksay, Doç. Dr. Sedat Yanturalı, Yrd. Doç. Dr. Rıdvan Atilla ve Yrd. Doç. Dr Neşe Çolak Oray'a,

Çalışmamızda kullandığımız “Tribonat™” (Tris-hydroxymethyl aminomethane, THAM) isimli ilacı Türkiye de bulunmadığı için, Norveç'ten temin edip bize ulaştıran Uzm. Dr. Çiğdem Akalın Akkök'e,

Düşüncelerini paylaşan ve benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Vehbi Özaydın'a,

Düşüncelerini paylaşan ve benden yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Çağdaş Can ve Uzm. Dr. M. Can Girgin'e,

Düşüncelerini paylaşan ve benden yardımlarını esirgemeyen hekim arkadaşlarım Dr. A. Çağdaş Acara'ya ve Dr. Ömer Canacık'a teşekkür ederim.

Dr. Mustafa BOLATKALE

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
I- Tablo ve resim listesi	5
II- Kısaltmalar	6
III- Özet	7-8
IV- Summary	9- 10
V- Giriş ve amaç	11-14
VI- Genel bilgiler	15-26
VII- Gereç ve Yöntem.....	27- 30
VIII- Bulgular	31-33
IX- Tartışma.....	34-36
X- Sonuç ve Öneriler.....	37
XI- Kaynaklar	39-42
XII- Resimler	43-46
XIII- Ekler.....	47-49

I. TABLO, RESİM ve EK LİSTESİ

1. Tablo Listesi

Tablo 1. Osmolar açıktaki payı olan maddeler

Tablo 2. Kalp hızı ve ortalama kan basıncı değerleri

Tablo 3. THAM grubu, NaHCO₃ ve SHAM grubu arteriyel kan gazı değerleri

Tablo 4. THAM grubu, NaHCO₃ ve SHAM grubu ortalama yaşam süreleri

Tablo 5. Ölen ratların gruplara dağılımı

2. Resim Listesi

Resim 1. Metanol

Resim 2. THAM (Tris-hydroxymethyl aminomethane)

Resim 3. Arteria Carotis Dextra ve özofagusu kanüle edilmiş rat

Resim 4. Kan gazı cihazı

3. Ekler

Ek 1. Deney akış şeması

Ek 2. Etik kurul onay belgesi

Ek 3. Rat veri formu

II. KISALTMALAR

- **NaHCO₃** : Sodyum bikarbonat
- **CO₂** : Karbon dioksit
- **IV** : İntravenöz
- **NaCl** : Sodyum klorür
- **HCO₃** : Bikarbonat
- **pO₂** : Parsiyel oksijen basıncı
- **pCO₂** : Parsiyel karbondioksit basıncı
- **G** : Gauge
- **BE** : Baz açığı
- **AS** : Acil servis
- **AA** : Anyon açığı
- **OmA** : Ölçülemeyen anyonlar
- **OmK** : Ölçülemeyen katyonlar
- **THAM** : Tris–hydroxymethyl aminomethane (Tribonat flk., Fresinus Kabi, Norveç)

III. ÖZET

Deneyel Olarak Oluşturulan Metanol Entoksikasyonuna Bağlı Metabolik Asidozun Tedavisinde “Trometamol; Tris-hydroxymethyl Aminomethane” (THAM) ve “Sodyum Bikarbonat”ın Mortalite üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Dr. Mustafa BOLATKALE, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ

Metanol alımı ülkemizde ciddi bir sağlık sorunudur. En ciddi komplikasyonlarından biri de metabolik asidozdur. Acil servis başvurularında kısa sürede gelişen ve hayatı tehdit eden metabolik asidoz tablosunun etkili bir şekilde tedavi edilip düzeltilmesi şarttır. Yapmış olduğumuz çalışmada ratlarda intragastrik metanol vererek oluşturduğumuz metabolik asidozda tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM) ve Sodyum Bikarbonat tedavilerinin yaşam süresi ve mortalite üzerine etkilerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız çalışmada 21 adet Wistar albino suşu erkek rat ketamin, xylazine anestezisi sonrasında işleme alındı. Sonra kuyruk dorsal veni kanüle edildi. A. carotis dextraları kanüle edildi. Daha sonra özofagusları branül ile penetre edildi. Takiben bazal kan gazı alınıp, metanol özofagustaki kanülden enjekte edilerek, 30. dakikada kan gazı bakıldı. Asidoz gelişen ratlar üç ayrı gruba (tris-hydroxymethyl aminomethane, sodyum bikarbonat ve SHAM grubu) ayrıldı. THAM grubunda 1, SHAM grubunda da 1 tane rat cerrahi işlem sırasında exitus olduğundan çalışmaya alınmadı. IV tris-hydroxymethyl aminomethane ve sodyum bikarbonat tedavisine başlandı. Tedavi başlanması takiben 30. dakikalarda arteriyal kan gazı ile tedavinin etkinliği takip edildi. Metanol uygulamasından sonraki 30. ve 60. dakikalarda alınan arteriyal kan gazından pH, pO₂, pCO₂, sodyum, potasyum ve baz açığı parametreleri ölçüldü. Deneyin ikinci saatinde, ratlarda mortaliteye bakıldı ve deney sonlandırıldı.

BULGULAR

İntragastrik metanol uygulanarak metabolik asidoz oluşturulması sonrası SHAM grubunda altı ratın, sodyum bikarbonat grubunda 4 ratın izlem süresi dolmadan öldüğü görüldü. Tris-

hydroxymethyl aminomethane (THAM) grubundaki altı ratın izlem süresi doldurduğu görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulundu.

THAM, SHAM ve NaHCO_3 ; pH değerleri karşılaştırıldığında bazal pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı saptanmadı (Bonferonni düzeltmeli Kruskal-Wallis Test, p:0,1).

THAM, SHAM ve NaHCO_3 ; arteriyel baz açığı karşılaştırıldığında bazal baz açığı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Bonferonni düzeltmeli Kruskal-Wallis Test, p:0,47).

NaHCO_3 grubunun ortalama 60. dk. pH değeri; $7,26 \pm 0,01$ iken THAM grubunun ortalama 60. dk. pH değeri; $7,31 \pm 0,02$ bulundu (Mann-Whitney U, p:0,02).

THAM grubu ile NaHCO_3 grupları yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U, p:0,036).

THAM grubunun ortalama yaşam süresi 90 dk. ve NaHCO_3 grubunun ortalama yaşam süresi $64,5 \pm 23,8$ dk. bulundu.

THAM ve SHAM grupları yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U, p:0,002).

THAM grubunun ortalama yaşam süresi 90 dk. ve SHAM grubunun ortalama yaşam süresi $50,17 \pm 5,3$ dk. bulundu.

NaHCO_3 ve SHAM grupları yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U, p:0,828).

NaHCO_3 grubunun ortalama yaşam süresi $64,5 \pm 23,8$ dk. ve SHAM grubunun ortalama yaşam süresi $50,17 \pm 5,3$ dk. bulundu.

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada intragastrik metanol uygulanarak oluşturulan metabolik asidozda, tris-hydroxymethyl aminomethane tedavisinin sodyum bikarbonat ile karşılaştırıldığında ratların yaşam sürelerini uzattığını gördük.

ANAHTAR KELİMELER:

Metabolik asidoz, metanol, tris-hydroxymethyl aminomethane, sodyum bikarbonat.

III.SUMMARY

The Comparison Of The Effects On Mortality Of “Trometamol; Tris-hydroxymethyl Aminomethane” (THAM) and “Sodium Bicarbonate” On The Treatment Of Metabolic Acidosis Connected To Experimentally Established Methanol Intoxication

Dr. Mustafa BOLATKALE, Dokuz Eylul University Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department, Izmir, TURKEY

INTRODUCTION AND PURPOSE

Methanol taking is a serious health problem in our country. Metabolic acidosis is one of the most serious complications. Metabolic acidosis table that develops in a short time during emergency service applications and also a big threat for life needs to be effectively treated and fixed. During our work, we searched the effects on mortality of the treatments of Tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM) and sodium bicarbonate in metabolic acidosis which is made by giving intragastric methanol to rats.

MATERIALS AND METHODS

In our work, 21 Wistar albino strain male rat ketamine were taken to the operation after xylazine anesthesia. Then the dorsal tail vein was cannulated. A. carotis dextras were cannulated. Then, their esophaguses were penetrated with branul. After that, basal blood gas was taken, and injected from the cannula in methanol esophagus and the blood gas was released on 30th minute. Acidosis developed rats were seperated 3 different groups (Tris-hydroxymethyl aminomethane, sodium bicarbonate and SHAM groups). 1 rat in THAM group and 1 rat in SHAM group were out of the experiment because of being exitus during surgical operation. IV tris-hydroxymethyl aminomethane treatment was started. On the 30th minute of the treatment, the effect of the treatment was followed with arterial blood gas. On the 30th and 60th minutes after methanol practice, pH, pO₂, sodium, potassium, pCO₂ from taken arterial blood gas and base deficit parameters were measured. On the 2nd hour of the experiment, mortality on rats was analyzed. Thus, the experiment was finished.

FINDINGS

After creating metabolic acidosis by operating intragastric methanol, 6 rats in SHAM group and 4 rats in sodium bicarbonate group were dead before the experiment time was finished. 6 rats in tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM) group were filled the experiment time.

This result was found statistically meaningful. When THAM, NaHCO₃ and SHAM groups were evaluated particularly, there was no meaningful difference between groups in terms of body temperature, blood pressure and heart rate. Also when pCO₂, pO₂, sodium, potassium and base deficit average values are in comparison, there is no statistically meaningful difference between them.

Between THAM and NaHCO₃ groups, there is no statistically meaningful difference between their blood pH base and 30th minute. However, average pH was statistically meaningful difference on the 60th minute. The average 60th minute pH value of NaHCO₃ group was; $7,26 \pm 0,01$ while the average 60th minute pH value of THAM group was $7,31 \pm 0,02$ (Mann-Whitney U, p:0,02).

When we compare the lifetimes of rats in SHAM and NaHCO₃ groups, there is no statistically meaningful difference (Mann-Whitney U, p:0,828).

When we compare the lifetimes of rats in THAM and SHAM groups, there is a statistically meaningful difference (Mann-Whitney U, p:0,002).

When we compare the lifetimes of rats in THAM and NaHCO₃ groups, there is a statistically meaningful difference (Mann-Whitney U, p:0,036).

DISCUSSION

During our work, in metabolic acidosis which was made by operating intragastric methanol, we observed that tris-hydroxymethyl aminomethane treatment makes the lifetime of rats longer and low mortality compared to sodium bicarbonate.

KEY WORDS

Metabolic acidosis, methanol, sodium bicarbonate, tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM),

Deneyisel Olarak Oluşturulan Metanol Entoksikasyonuna Bağlı Metabolik Asidozun Tedavisinde “Trometamol; Tris-hydroxymethyl Aminomethane” (THAM) ve “Sodyum Bikarbonat”ın Mortalite üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Özet:

Kaza veya suicidal amaçlı metanol içimi ile ortaya çıkan zehirlenmeler ülkemizde ciddi morbidite/mortalite nedenidir. Maliyetinin ucuz olması dolayısıyla sahte içki üretiminde kullanılmaktadır. Metanol içerikli ajanlar kısa sürede ciddi sistemik etkilere neden olmaktadır. En önemli sistemik etki metabolik asidozdur. Acil servislerde kısa sürede gelişen ve hayatı tehdit eden metabolik asidoz tablosunun hızlı ve agresif şekilde tedavi edilip düzeltilmesi gerekmektedir. Aksi takdirde morbidite ve mortalite yükselmektedir (1). Metabolik asidoz tedavisinde halen Sodyum bikarbonat tedavide kullanılmaktadır. Anabilim Dalımızda daha önce yapılan benzer bir çalışmada metabolik asidozu tedavi amacıyla NaHCO_3 solüsyonu kullanılmış fakat kullanılan Sodyum bikarbonat'ın erken dönem mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir (2).

Metabolik asidozda alternatif tamponlama yöntemleri ve tedavileri konusunda mortaliteyi azaltacak ajanlara gereksinim duymaktayız. Bu amaçla metabolik asidozu tamponlamak için ülkemizde bulunmayan “Trometamol (tris-hydroxymethyl aminomethane)” (THAM), adlı ajanı ve ülkemizde bulunan Sodyum bikarbonat'ın mortalite üzerine etkilerini kıyaslayan bir çalışma yaptık.

Anahtar kelimeler: Metabolik asidoz, metanol, tris-hydroxymethyl aminomethane, sodyum bikarbonat

Giriş:

Metanol odunun distilasyonu ile elde edilen bir alkol çeşididir. Metanol zehirlenmeleri ciddi morbidite ve mortalite nedenidir (1).

Metanol zehirlenmesinde santral sinir sistemi (SSS) depresyonu, görme bozuklukları, karın ağrısı, bulantı, kusma ve artmış anyon gap'li metabolik asidoz oluşur (1,2,3). Metanolün metabolitleri çok toksiktir (4). Alımı takiben metanol; böbrek, karaciğer ve gastrointestinal sistemde yüksek seviyelere ulaşır. Metanol, karaciğerde alkol dehidrogenaz enzimi ile formaldehite, formaldehit de aldehid dehidrogenaz enzimi ile toksik metaboliti olan formata dönüşür (5). Bu metabolitler metabolik asidoz, körlük, kardiyovasküler instabilite ve ölüme neden olabilen metanol toksisitesinden sorumludur (4). Literatürde, metanol zehirlenmelerinin %90.3'ü yanlışlıkla meydana geldiği bildirilirken (3,6); Kayıt sistemleri gelişmiş ülkelerin raporlarında metanol zehirlenmesi tüm zehirlenmelerin yaklaşık %1 ini oluşturmaktadır. Ülkemizdeki sıklığı bildirilen birkaç kente özgü rakamlara bakıldığında %0,8-1,6 arasında olduğu bildirilmektedir (3,7,8,9). Metabolik asidozda özellikle kan pH değeri 7,2 altına düştüğünde myokard kasılması suprese olur ve ciddi aritmiler görülür (1,10,11). Bu durumda tampon tedavi önerilmektedir. Sodyum bikarbonat (NaHCO_3) hipernatremi, karbondioksit (CO_2) miktarında artış gibi yan etkileri olmasına rağmen hala bu amaçla en sık kullanılan geleneksel ajandır (12).

Metanol intoksikasyonu ciddi metabolik asidoz oluşturmaktadır. Metanol zehirlenmesinin tedavisinde klasik destek tedavi, metabolik asidozun düzeltilmesi, folinik asit uygulaması, metanolün formaldehit ve formik aside metabolizasyonunu inhibe etmek için fomepizol ve etanol uygulaması, ciddi metabolik anormallikleri düzeltmek, metanol ve format atılımını arttırmak için hemodiyaliz uygulaması önerilmektedir (13). Prognoz açısından değerlendirildiğinde, metanol zehirlenmesi olan 51 olguluk bir çalışmada, hastaların %24'ünün koma halinde olduğu ve bu hastalardan %67'sinin öldüğü belirtilmiştir. Tüm hastalarda mortalite oranı ise %18 olarak tespit edilmiştir (14).

Metabolik asidozda; Sodyum bikarbonat (NaHCO_3) uygulamasının sağ kalım üzerine etkisini gösteren az sayıda klinik çalışma bulunmaktadır (11,15).

NaHCO_3 tedavisinin metabolik asidozu düzelterek mortaliteyi azalttığına dair kanıt dayalı çalışmalar olmamasına rağmen günlük acil servis pratiğimizde halen standart tedavi olarak da kullanılmaktadır (11,16,17)

Kazancı ve ark. (2), yaptıkları çalışmada intragastrik hidroklorik asid uygulanarak deneysel metabolik asidoz geliştirilen rat modelinde intravenöz Sodyum Bikarbonat tedavisinin ratlarda yaşam süresini kısalttığını göstermiştir. Literatürde de asidozda sodyum Bikarbonat tedavisini destekleyen çalışmalar yokken alternatif tamponlama ajanlarının THAM vs kullanımının faydalarını gösteren yayınlar bulunmaktadır (18-19).

Çalışmamızda ratlarda oluşturulan deneysel asidoz modelinde THAM ve Sodyum bikarbonat'ın mortalite üzerine etkilerini araştırdık.

Ülkemiz ilaç piyasasında bulunmayan THAM, özellikle Avrupa ülkeleri yoğun bakım ünitelerinde kullanılan bu ilacı kendi imkânlarımızla Norveç'ten getirdik. Pubmed, Scopus ve Google Akademik'te Temmuz 2013 tarihine kadar yaptığımız literatür taramasında, metanol alımını takiben oluşan metabolik asidoz tablosunda intravenöz THAM ve Sodyum bikarbonat tedavilerinin mortalite üzerine etkisini araştıran çalışmaya rastlamadık. Bu bakımdan çalışmamız bu alanda ilktir.

Çalışmamızda ratlara intragastrik %99.9 saflıkta metanol, steril izotonik salin ile %50'lik konsantrasyona dilüe şekilde verildi ve deneysel metabolik asidoz oluşturulduktan sonra, intravenöz THAM ve sodyum bikarbonat tedavilerinin ratların ilk 90 dakika içindeki mortaliteleri üzerine etkilerini araştırdık.

Deneyimizin planlanması aşamasında temel olarak üç kaynaktan yararlanıldı (1,2,20).

Yanturalı ve ark. (1) hidroklorik asit alımı sonrası metabolik asidoz gelişen olguda; 63 yaşındaki kadın hastada asit alımına bağlı akut myokard enfarktüsü geliştiğini saptamışlardır (1). Metabolik asidoz gelişen olguda hipotansiyon ve aritmiler meydana gelmiş ve akut myokard enfarktüsü gelişmiştir. Metabolik asidozun tedavisinde sodyum bikarbonat kullanmış ve hasta tüm yapılan tedavilere rağmen exitus olmuştur. Bu hastada asidoz etkin olarak düzeltilebilseydi, hastanın prognozunun daha iyi olabileceği tartışmada belirtilmişti. Bizde metabolik asidoz tedavisinde kullanabileceğimiz daha etkin bir ajan araştırmaya başladık ve bu düşünce deneyimizin ana fikrini oluşturdu.

Özaydın ve ark. (20), intragastrik hidroklorik asid uygulanarak deneysel metabolik asidoz oluşturulan ratlarda THAM tedavisinin mortalite üzerine olan etkisini araştırmıştı. IV THAM tedavisinin serum fizyolojik tedavisi ile karşılaştırıldığında, ilk 120 dakika içinde mortaliteyi düşürdüğünü saptamışlardı.

Kazancı ve ark. (2), intragastrik hidroklorik asid uygulanarak deneysel asidoz oluşturulan ratlarda NaHCO_3 ve serum fizyolojiğın mortalite üzerine etkisini araştırdığı çalışmasında IV NaHCO_3 tedavisinin mortaliteyi arttırdığını saptamışlardı.

Biz bu çalışmayı planlarken bizden öncekilerden farklı olarak ratlarda metanol entoksikasyonuna bağılı metabolik asidoz tedavisinde “THAM ve “Sodyum Bikarbonat” tedavilerinin mortalite üzerine etkilerini karşılaştırdık.

GENEL BİLGİLER:

1. METABOLİK ASİDOZ

Metabolik asidoz; kan pH'ında saptanabilir bir azalma ile ilişkili serum $[\text{HCO}_3^-]$ konsantrasyonunda azalma olarak tanımlanır (21). Metabolik asidoz; plazma bikarbonat <22 mmol / L ile arteriyel kan pH <7.35 olarak da tanımlanır. Metabolik asidozun bir tanı olmadığını hatırlamak önemlidir; bunun ötesinde, altta yatan hastalıkları gösteren bir metabolik dengesizlik durumudur. Altta yatan nedenin belirlenmesi asidozun düzeltilmesi ve uygun tedavi uygulanması için bir anahtardır (22).

Metabolik asidoz; $[\text{HCO}_3^-]$ kaybına, dışarıdan asit alımına veya endojen asit üretim ve birikimine bağlı olarak gelişebilir (12).

Asidozun fizyolojik sonuçları

Asideminin pek çok farklı organın işleyişini bozan çok sayıda olumsuz fizyolojik sonuçları vardır. Kalbin kontraktilesi oksidatif fosforilasyonun bozulmasına, hücre içi asidoz ve kalsiyum konsantrasyonundaki değişimlere bağlı olarak azalır. Ventriküler fibrilasyon eşiği düşerken, defibrilasyon eşiği ise yükselir. Hepatik ve renal perfüzyon ile sistemik kan basıncı azalır ve pulmoner vasküler direnç artar. Katekolaminlerin fizyolojik etkileri zayıflar ve asidoz yeterince şiddetlendiğinde vasküler kollapse meydana gelebilir. Metabolizmada yavaşlama, insülin direnci ve anaerobik glikolizin baskılanmasını da içeren bir katabolik durum ortaya çıkar. Hipoksinin organlar üzerindeki etkisi daha da artar (12).

Patofizyoloji

Metabolik asidoza karşı cevap gelişmezse sonuç azalmış serum $[\text{HCO}_3^-]$ ve artmış serum $[\text{H}^+]$ olacaktır. Artmış $[\text{H}^+]$ solunum merkezini uyarak dakika solunum sayısını artırır. Fizyolojik olarak gelişen "solunumsal dengeleme", ventilasyonu artırarak pCO_2 'yi azaltmak ve bu sayede $[\text{H}^+]$ 'u düşürmeye yönelik bir çabadır (12).

Normal solunumsal dengeleme ile, $[\text{HCO}_3^-]$ değerindeki her 1 mEq/L düşüşe karşılık, pCO_2 1 mm Hg azalır. Basit ve kararlı metabolik asidoz durumunda beklenen pCO_2 ile hesaplanan arasında fark varsa, dengeleme normal değildir ve birincil bir solunumsal bozukluk da eşlik etmektedir. Metabolik asidoza solunumsal yanıtın eksikliği asidozun süresine, geliştiği zaman sürecine ve şiddetine bağlıdır. Asidoz ne kadar hızlı gelişir ve şiddetli olursa gözlenen pCO_2 ile tahmin edilen kararlı durum pCO_2 değeri arasındaki fark o

kadar fazla olacaktır. Asidoz daha yavaş geliştiğinde ise solunumsal dengelemede bir gecikme olmaz. $[\text{HCO}_3^-]$ değeri sabit tutulduğunda, kararlı durum pCO_2 değerine 11-24 saat içinde ulaşılır. Metabolik asidozda solunumsal dengelemenin yeterliliğinin sınırları vardır. Yetersiz solunumsal yanıtın asidoza katkısının fark edilmesi özellikle önemlidir. Metabolik asidoz tedavisinde pH değeri 7.1'in altında saptandığında hemen bikarbonat tedavisine başlamak, varlığı fark edilse de $[\text{HCO}_3^-]$ içeren sıvıların kullanımına gerek bırakmayacak olan solunum yetmezliğinin atlanmasına yol açabilir. Dahası, yetersiz solunumsal yanıt varlığında $[\text{HCO}_3^-]$ verilmesi, CO_2 ve H_2O 'ya dönüşeceğinden, solunumsal asidozu artırabilir. Metabolik asidozda pH'in 7.10'un altında olması, çok ciddi solunum yetmezliği riskiyle seyrederek, çünkü solunumsal dengelemenin bir sınırı vardır. Kendiliğinden solunumla elde edilebilecek en düşük pCO_2 değeri 12 mm Hg'dir. Hava akışının kısıtlanması ve hızlı solunum çabasına bağlı üretilen CO_2 , pCO_2 değerinin ulaşılabilir alt limitini sınırlar. Böylesi sıkıntı içindeki bir hastada, solunumsal asidozun da tabloya eklenmesi durumunda pH değerleri çok hızlı bir şekilde organ fonksiyonlarının bozulacağı ve ilaç tedavisinin yeterli olmayacağı düzeylere düşer. Bu durumda sıklıkla mekanik solunum desteğine ihtiyaç duyulacaktır. Serum $[\text{H}^+]$ düzeyi metabolik asidozdan etkilenir. $[\text{H}^+]$ iyonunun hücre içine hareketi, $[\text{K}^+]$ iyonunun çıkışıyla ilişkilidir. $[\text{K}^+]$ düzeyi değişiklikleri inorganik asidozlarda daha dirençli olsa da, serum $[\text{K}^+]$ artışı tipik olarak Diabetik Ketoasidoz'da görülür. Genel olarak, pH değerindeki her 0.10 düşüş için serum $[\text{K}^+]$ değeri yaklaşık 0.5 mEq/L artacaktır. Asidozlu bir hastada normal veya düşük $[\text{K}^+]$ değeri ciddi hücre içi $[\text{K}^+]$ eksikliğini yansıtır. Asidoz düzeltildiğinde, serum $[\text{K}^+]$ düzeyi daha da düşerek klinik hasar yaratacak seviyelere inebilir (12).

Metabolik asidozun nedenleri

Metabolik asidozlar anyon açığına göre sınıflandırılırlar. Normal, artmış ve azalmış anyon açıklı metabolik asidoz olmak üzere 3 grup adı altında sınıflandırılırlar (23).

Anyon açığı (AA)

Patofizyoloji ; Elektriksel nötralite prensibine göre plazma net bir yüke sahip değildir. Dolayısıyla baskın plazma katyonu olan sodyum, plazma anyonlarınca “dengelemelidir”. Her ne kadar $[\text{HCO}_3^-]$, ve $[\text{Cl}^-]$ plazma anyonlarının belirgin bir kısmını oluştursalar da, konsantrasyonlarının toplamı sodyuma eşit değildir. Bu durumda serumda elektriksel nötraliteyi koruyabilmek için başka anyonlar da bulunmalıdır. Bu anyonlar çoğunlukla serum proteinleri, fosfat, sülfat, laktat ve ketoasitlerin birleşik bazları gibi organik anyonlardır. Bu

maddeler, genel olarak ölçülmediklerinden, ölçülmeyen anyonlar (OmA) olarak adlandırılırlar. Ayrıca, büyük oranda $[Ca^{+2}]$ ve $[Mg^{+2}]$ formunda olmak üzere ölçülmeyen katyonlar da (OmK) mevcuttur. Ölçülen (OK) ve ölçülmeyen (OmK) tüm katyonların, tüm anyonlara (ölçülen, ölçülmeyen) eşit olması gerektiğinden, $OK + OmK = OA + OmA$ ve buna göre $OK - OA = OmA - OmK = AA$.

Uygun ölçülen iyonlar yerlerine konulduğunda; $AA = [Na^+] - ([HCO_3^-] + [Cl^-])$.

Anyon açığı ölçüm formülü serum $[Na^+]$ ile serum $[Cl^-]$ ve $[HCO_3^-]$ değerlerinin toplamları arasındaki fark OmA'larm konsantrasyonuna eşdeğerdir. Büyük oranda hücre içi bir iyon olan $[K^+]$ 'un katkısı sıklıkla ihmal edilir. OmK konsantrasyonuna genel olarak anyon açıklığı denir ve normal değeri 12 ± 4 mEq/L olarak kabul edilir. İyona özgün elektrotlarla yapılan elektrolit ölçümleriyle ulaşılan 7 ± 4 mEq/L değeri daha doğru olabilir. Ancak klinisyenin kullanacağı değer, kliniğin çalışma yöntemlerine uygun olmalıdır. Diğer asit-baz kavramları gibi, AA için kabul edilen “normal” değer ne olduğu, bu değer hastanın durumunun iyi olduğu hale (başlangıç durumu) oranla değişip değişmediğine göre daha az önem taşır. Dolayısıyla, bazen “delta” açıklık olarak da adlandırılan AA değerindeki görece değişiklik, saptanan AA değerinden daha önemli olabilir. Diğer yandan, $AA > 15$ mEq/L olması, karşılaştıracak eski değer olmasa dahi hemen hemen her zaman anormaldir. AA artışları genellikle klinik olarak önemlidir ve sıklıkla metabolik asidozla ilişkilidir. “Normal” bir AA, artmış konsantrasyonlarda OmA varlığını dışlayamaz. Başlangıç değerine göre artmış, ancak halen “normal” seviyelerdeki bir AA klinik bir ipucu olarak değerlendirilmelidir. AA değerleri “normalken” laktat, format (formik asit öncülü), ketoasitler, etilen glikol (okzalik asit ve pek çok diğer organik asidin öncülü), metanol ve salisilat gibi maddelerin herhangi birinin varlığından şüphelenildiğinde (özellikle değerler normalin üst sınırındayken) bunların düzeylerinin ölçümü istenmelidir. Serum ozmolaritesinin ölçümü ve takiben hesaplanmış serum ozmolaritesiyle karşılaştırılması, ölçülmeyen küçük moleküllerin özellikle toksik alkoller gibi saptanabilmesi için gereklidir (12).

Yüksek AA'na yol açan basit asit-baz bozuklukları artmış anyon açıklıklı asidozlar olarak adlandırılırlar. Eğer artmış anyon açıklıklı asidoz tek bozukluksa, bu durumda AA değerindeki değişiklik, referans değere göre artış, bazen delta açıklık olarak adlandırılır, tam olarak $[HCO_3^-]$ değerindeki değişiklik (azalma) eşit olmalıdır. Bu birebir bir ilişkidir. Bu basit ilişki diğer asit-baz bozukluklarının varlığının saptanmasında kullanılabilir. Eğer $[HCO_3^-]$ değeri öngörülen delta AA'dan daha da düşükse, eşlik eden bir hiperkloremik (örn., AA

olmayan tipte) metabolik asidoz olabilir. Eğer [HCO₃⁻] değeri delta AA'na göre beklenenden daha yüksekse eşlik eden bir metabolik alkaloz vardır (12).

Normal Anyon açıklı metabolki asidoz nedenleri (hiperkloremik asidoz)

İshal, renal tübüler asidoz, hipokapni sonucu, kolestiramin, CaCl₂, MgSO₄, amonyum klorür, arginin hidroklorür verilmesi, üreterosigmoidostomi, konjenital hipotiroidi,

Artmış anyon açıklı metabolik asidoz nedenleri

Artmış laktik asid, hipoksi, derin anemi, aşırı egzersiz, tip I glikojen depo hastalığı, etanol alımı, yenidoğanın doğuştan metabolik hastalıkları, diabet, pankreatit, siroz, lösemi, früktoz-6-fosfat eksikliği, intestinal aşırı bakteri üremesi, ketoasidoz, insülin eksikliği (diabetik ketoasidoz), açlık, etanol intoksikasyonu, ketotik hipoglisemi, böbrek yetmezliği, sülfürik asid birikimi, metionin, yüksek proteinli mamalar, nutramigen, zehirlenmeler; salisilat entoksikasyonu , metanol entoksikasyonu, paraldehit entoksikasyonu, etilen glikol alımı. Diğer nedenler; dilüsyonel asidoz, bikarbonatsız izotonik veya hipertonic NaCl infüzyonu, oligüri ile birlikte tuz tutucu durumlar, metabolize edilemeyen asidlerin birikimi, hiperparatiroidizm, adrenal yetmezliği, psödohipoaldosteronizm, Leigh sendromu

Azalmış anyon açıklı metabolik asidoz nedenleri

Hipoalbuminemi, sıvı yüklenmesi, multipl miyeloma, lityum, polimiksin B alınması (23),

Metonal intoksikasyonunan bağlı metabolik asidozda artmış anyon açıklı metabolik asidoz görülür (12).

Artmış anyon açıklıklı metabolik asidozun klinik zellikleri

Artmış AA'lı metabolik asidoz, basit venöz elektrolit sonuçlarıyla tanınır. Ayırıcı tanıda dört büyük kategori vardır. Böbrek yetmezliği serum biyokimyasıyla kolayca tanınaabilmelidir (12). Yoğun iki tüketimini bırakan alkoliklerde, alkolik ketoasidoz. Metanol ve etilen glikol zehirlenmelerinde artmış ozmolal açıklık görülür. Metanol bazı hastanelerin laboratuvarlarında ölçülebilse de, etilen glikolun saptanması çoğu zaman dış merkezlerde yapılabilir. Artmış ozmolal açıklık saptandığında metanol alımına dair bulgu saptanmaması, destekleyici laboratuvar sonuçları olmadan tanının koyulmasını sağlayabilir. Eğer eşlik eden etanol alımı da varsa, ozmolal açıklık hesaplanırken bazı

düzenlemeler yapılmalıdır. Tanıda şüphede kalınırsa veya doku perfüzyon bozukluğu tanısall olasılıklardan biriyse, laktat düzeyleri özellikle çalışılmalıdır. Laktik asidoz bir tanıdan çok, kendi ayırıcı tanılarına sahip bir sendromdur. Aralarında izoniazid, demir, karbon monoksit, methemoglobin, metformin ve siyanid'in de bulunduğu pek çok maddeyle meydana gelen zehirlenmelerde laktik asidoz gelişebilir. Etanol ve metanol sıklıkla artmış AA asidozun bir nedeni olarak gösterilir (12).

Artmış AA metabolik asidoz, metabolik alkaloz ve solunumsal alkalozdan oluşan üçlü asit-baz bozukluğu sepsis (laktik asidoz) ve salisilat zehirlenmesinde görülür. Diğer (solunumsal) asit-baz bozukluklarının var olup olmadığına karar vermek için $[HCO_3^-]$ değerlerinin AA ve beklenen pCO_2 değerleriyle ilişkisi incelenmelidir.

Metabolik asidozun tedavisi

Asidozun tedavisi, altta yatan bozukluğun tedavisi ve normal doku perfüzyon ve oksijenasyonunun yeniden sağlanmasından ibarettir. Ciddi hipobikarbonatemi (<4 mEq/L), ciddi asidemi ile beraber, yeterli ventilasyon desteği de dahil destek tedaviye yanıt vermeyen şok ve myokard hasarında tampon tedavisi endikedir. Endikasyon belirtecek net bir pH değeri yoktur. Tampon tedavisine yanıt alınamazsa hemodializ yapılmalıdır (12).

Geleneksel tampon tedavisinde kullanılan $NaHCO_3$ 'ün asidoz tedavisinde olumsuz etkileri olabilir. Bikarbonat tedavisi ciddi miktarlarda CO_2 oluşumuna neden olur, bu da başta santral sinir sistemi olmak üzere, hücrelerin içine girerek hücre içi asidozun daha da kötüleşmesine neden olur (12). Beklenmedik bir CO_2 yüklenmesi zaten en üst düzey dakika solunum hacminde olan hastanın solunumsal kapasitesini aşarak solunum yetmezliğini daha da kötüleştirebilir. Bikarbonatla başarılı bir tedaviden sonra aşırı alkaloz da meydana gelebilir. Bikarbonat tedavisi ozmotik yük ve sodyum yükü (1000 mEq/L'lik solusyon) yaratabilir. Dolayısıyla, bikarbonat uygulaması acil serviste hafif - orta dereceli metabolik asidoz tedavisinde kullanılmamalıdır. Benzer şekilde, $[HCO_3^-]$ kullanımı ile ilgili çalışmaların incelenmesi, bikarbonat tedavisinin orta dereceli laktik asidozu olan hastaların mortaliteleri üzerine olumlu bir etkisi olmadığını ve bu hastalar arasında ciddi kardiyak hastalığı bulunanların olumsuz etkilendiklerini düşündürmektedir (12). Ancak, ciddi asidozu olan hastalarda yüksek dozlarda bikarbonat tedavisi ve takip eden diyaliz sonrasında mortalitede azalma gösterilmiştir. Laktik asidozda yüksek doz bikarbonat tedavisiyle beraber diyaliz uygulamasının amacı hastayı fizyolojik olarak asidozun etyolojik tedavisi ile ilişkilendirmek olabilir. Laktik asidozun etkileri altta yatan hastalığın tedavisini etkileyecek

kadar ciddi olduğunda bikarbonat tedavisi mantıklı bir seçenektir. $[\text{HCO}_3^-]$ tedavisi uygulanacaksa, istenen $[\text{HCO}_3^-]$ artışının her bir mEq/L'si için 0.5 mEq/kg verilmelidir. Hedef tampon kapasitesini ($[\text{HCO}_3^-] > 8$ mEq/L) yeniden sağlamak ya da şok veya disritmi klinik düzelme sağlamaktır (12).

2. “TROMETAMOL; TRİS-HYDROXYMETHYL AMİNOMETHANE” (THAM):

THAM biyolojik olarak düşük toksisite etkili inert bir amino alkol olup, karbondioksit ve asitleri in vivo ve in vitro olarak tamponlama yeteneği olan bir maddedir. THAM'ın 37° C derecede pK'sı (zayıf asit ve bazların %50 sinin solüsyonlarda iyonize olduğu pH değeridir) 7,8' dir; bu da onu kan pH'sının fizyolojik aralığında bikarbonattan daha efektif bir tampon yapar. THAM bir proton yakalayıcısıdır. Kimyasal orantılı olarak bir molekül, bir proton yakalar (19).

In vivo olarak THAM kan bikarbonat sisteminin tamponlama kapasitesini tamamlar, proton yakalar, bikarbonat meydana getirir, arteriyel kanda karbondioksitin parsiyel basıncını düşürür. Hücre dışında hızlıca dağılır, yavaşça hücre içine girer (eritrositler ve hepatositler hariç); böbrekler yolu ile atıldığından protonize formu kreatin klirensini hafifçe artırır. Bikarbonattan farklı olarak, tamponlama sırasında karbondioksit eliminasyon etkisini ortaya çıkarmak için açık sistemlere ihtiyaç duymaz. THAM yarı açık ve kapalı sistemlerde de tamponlama gücünü gösterebilir. Hipotermi durumlarında tamponlama gücü devam eder. THAM metabolik asit birikimine ya da karbondioksit retansiyonuna bağlı oluşan organ fonksiyon bozukluğu yapma potansiyeli taşıyan asidemi durumlarında hızlıca pH'sını hızlıca düzeltir ve asit-baz regülasyonunu sağlar (18).

Ciddi hiperkapni ya da metabolik asit gibi dağılım bozukluğu yapan durumlarda, normal hemostatik mekanizmayı aşan bir pH durumu oluşursa ($\text{pH} < 7.20$), THAM'ın terapötik aralıkta kullanımı efektif olabilir. Kan pH'sını düzelterek, asid baz dengesini sağlanmasıyla normal organ fonksiyonları düzeltilebilir. Solunum yetmezliği tedavisinde hiperkapniyi düzeltmek için kullanılır. Ayrıca diyabetik ve renal asidoz, salisilate ve barbitürat intoksikasyonu, artmış intrakraniyal basınç artımı ile ilgili serebral travma diğer kullanılabilecek endikasyon alanlarıdır (19).

3. ALKOLLER

Herhangi bir alkol (hidroksillenmiş hidrokarbon) zehirlenme potansiyeline sahiptir. Toksik alkol terimi genellikle metanol ve etilen glikolu ima etmek için kullanılmaktadır. Toksik alkoller; Metanol, etilen glikol, etanol, izopropanol'dür (4).

3.1 Metanol

Metanol, en basit alkoldür (CH_3OH , moleküler ağırlığı 32.05), renksiz, uçucu ve karakteristik bir "alkol" kokusu olan bir sıvıdır. Metanol birçok kimyasalların yapımında kullanılmaktadır ve otomobil cam temizleme solüsyonlarında, sobalar veya ocaklı sahanların katı yakıtlarında, maket uçak yakıtlarında, karbüratör temizleyicilerinde, gaz hattı antifrizlerinde, fotokopi sıvılarında ve çözücülerde bulunabilir. Sebze ve meyvelerde, aspartam içeren ürünlerde ve mayalanmış alkollü içkilerde cüzi miktarlarda bulunmaktadır. Metanol zehirlenme olgularının çoğu oral alımından kaynaklanmaktadır. A.B.D.'de günümüzdeki maruziyetlerin çoğu araç cam sıvılarının ya da diğer araç temizleyicilerinin yanlışlıkla içilmesi ile olmaktadır.

Alkol tüketmek isteyen fakat maddi ya da başka nedenlerden dolayı alkole ulaşamayan bireyler metanolu isteyerek ya da istemeden (etiketlerde uygunsuz veya kafa karıştırıcı bir şekilde alkol kelimesinin bulunmasına bağlı olarak) bir alternatif olarak tüketebilmektedir. Metanol inhalasyon yolu ile veya ciltten emilebilmektedir, fakat bu yolla nadiren klinik bir zehirlenmeye yol açmaktadır (4).

Metanol intoksikasyonu Patofizyolojisi

Oral alımından sonra, metanol hızlı bir şekilde emilir, maksimum kan düzeyine 30-60 dakika sonra ulaşır. Metanol hızlı bir şekilde total vücut sıvısına dağılır (dağılım hacmi 0.6 ila 0.77 L/kg). Tedavisiz minimal ölümcül doz insanlarda yaklaşık 1 gram/ kg ya da 1.25 mL/kg olduğu düşünülmektedir. Erişkinler için kalıcı görme hasarına yol açan doz bilinmemektedir, fakat en azından 24 gram ya da 30 mL (yaklaşık bir ağız dolusu) olduğu düşünülmektedir. Hafif bir sarhoşluğa neden olmak dışında, ana bileşik toksik değildir. Aksine, üretilen metabolitler ile doku hasarına ve uç-organ fonksiyon bozukluklarına yol açar. Metanol karaciğerde alkol dehidrogenaz tarafından formaldehid'e ve aldehid dehidrogenaz tarafından da formik aside dönüştürülür (4).

Fomepizol veya etanol ile metabolizması tedavisel olarak bloke edildiğinde, değişmemiş metanol böbreklerden birinci derece kinetik ile atılmakta, burada eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 52 saate ulaşmaktadır.

Formik asit metanol zehirlenmesi ile oluşan toksisiteden ve metabolik asidozdan sorumlu metabolittir. Asidoz hem yüksekliği hem de gelişme zamanı açısından, formik asit düzeyleri ile korelasyon gösterir. Metanol zehirlenmesinin erken fazında asidozun büyük oranda formik aside bağlı olduğu düşünülmekte, buna karşın zehirlenmenin geç fazında, hücresel aerobik solunum bloke olduğunda laktat daha çok önem kazanmaktadır (4).

Klinik etkileri

Metanol zehirlenmesinin klasik olarak santral sinir sistemi depresyonu, metabolik asidoz ve görme bozuklukları ile karakterizedir. Başvuru sırasındaki koma, nöbet ve ciddi metabolik asidoz kötü prognozu gösterir (4).

Zehirlenmenin ciddiyeti metanol düzeyinden ziyade metabolik asidozun düzeyi ile korelasyon gösterir (4).

Metanol kendisi sistemik olarak toksik olmadığından dolayı, klinik belirtileri ve bulguları belirgin olarak alımından sıklıkla 12 ila 24 saat sonra oluşmaktadır. Metanol sadece hafif bir sarhoşluk yapar ve etanola karşı toleransı olan bireyler metanolün sarhoş edici etkilerine de tolerans göstermektedir. Metanol zehirlenmesinde görülen nörolojik belirtiler baş ağrısı, baş dönmesi ve nöbetlerdir. Retinal ve optik sınır dokuları formik asitin toksik etkilerine özellikle hassastır. Oftalmolojik toksisite fotofobi, bulanık ya da “karlı alan” görüntüsü olarak kendini gösterir ve bir kez kalıcı hasar olduysa klinik bulgular papilodem, (nadiren) nistagmus ve reaktif olmayan midriyazistir. Kardiyovasküler bulgular şoka ilerleyebilen taşikardi ve hipotansiyonu içermektedir (4).

Başlangıçta, metabolik asidozu kompanse etmeye çalışan hastalarda sıklıkla takipne ve nefes darlığı görülmektedir, fakat zaman içinde bu, solunum depresyonuna ve solunum yetmezliğine ilerleyebilir. Metanol gastrointestinal yolu tahriş edicidir ve karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı ve kusmaya yol açabilir. Pankreatit ve gastrit göreceli olarak daha sık bir şekilde bildirilmiştir. Transaminit gelişebilir, fakat genelde hafif ve geçicidir. Miyoglobürik renal yetmezlik gelişen bir olgu bildirilmiştir (4).

Tanı

Nedeni açıklanamayan metabolik asidozu olan bir hastada metanol zehirlenmesi düşünülmelidir (4).

Metanol zehirlenmesi şüphesinde laboratuvar testleri olarak arteriyel kan gazı analizi, biyokimya paneli (sodyum, potasyum, klor, bikarbonat, glukoz, kan üre nitrojeni, kreatinin, kalsiyum, magnezyum düzeyleri), serum özmolaritesi, kreatin kinaz düzeyi ve etanol düzeyleri bakılmalıdır. Serum keton, laktat düzeyleri, metabolik asidoz ya da osmolar açık varsa yararlıdır. Bilinç değişikliği olan hastalarda, parmak ucu testi ile glukoz seviyesi kontrol edilmelidir. Aşırı doz almış hastalarda, serum asetaminofen ve salisilat düzeylerini kontrol etmek düşünülmelidir (4).

Maruziyetten hemen sonra asidozun mevcut olmayacağını anlaşılmaması önemlidir. Ana bileşikler kendi başlarına asidoza yol açmazlar; asidozun oluşması için toksik metabolitlere dönüşmesi ve dokularda etkisini göstermeye başlamış olması gerekir (4). Özellikle birlikte etil alkol de içilmişse, bu durum saatlerden bir güne kadar gecikebilir. Metanol zehirlenmesinde en iyi laboratuvar testi, alkolün spesifik serum düzeylerinin ölçülmesidir. Semptomatik olmayan bireylerde serum düzeyi genellikle 20 miligram/dL'nin altındadır. Düzeyi 20 miligram/dL'nin üzerine çıktığında santral sinir sistemi belirtileri ortaya çıkabilir. Metanol düzeyinin 50 mg/dL'nin üzerine çıkması ile göz problemleri ve >150 ila 200 mg/dL düzeylerinde ölüm riski ortaya çıkabilir. Bununla beraber, verilen düzeylerde oluşan toksisite içinden ne kadar zaman sonra ölçüldüğüne bağlıdır. 50 mg/dL olarak ölçülen pik düzey, alımdan 12 saat sonra elde edilen aynı düzeye göre çok daha az miktar alımı ve daha az toksisiteyi gösterir. Ne yazık ki, birçok hastane ve klinik laboratuvarında metanol ve etilen glikol düzeyi ihtiyaç olduğu anda ölçülememekte ve buna uygun klinik karar verilememektedir. Bu durumlarda, artmış osmolar açık; toksik alkol zehirlenmesi için bu spesifik düzeylerin yerine kullanılabilen bir gösterge olabilir (4).

Tablo 1: Osmolar açıktaki payı olan maddeler

Madde	Moleküler ağırlık	Dönüşüm faktörü
Etanol	46	4.6
İzopropanol	60	6.0
Metanol	32	3.2
Etilen glikol	62	6.2

Hesaplanan serum osmolaritesi = $2 * \text{sodyum} + (\text{BUN}/2.8) + (\text{glukoz}/18) + (\text{etanol}/4.6) + (\text{izopropanol}/6) + (\text{metanol}/3.2) + (\text{etilen glikol}/6.2)$

Osmolar açık = Ölçülen serum osmolaritesi - Hesaplanan serum osmolaritesi

Bu hesaplama, ölçülen serum osmolaritesi ile hesaplanan osmolarite arasındaki farkı belirler. Metanol ve etilen glikol osmolar olarak aktif olup ölçülen serum osmolaritesine etki ederler (4). Osmolar açığın doğru hesaplanabilmesi için, temel serum biyokimyasal paneli (kan üre nitrojeni, glukoz ve sodyum düzeyleri), etanol düzeyi ölçümü ve serum osmolaritesi ölçümü için kan örneği eş zamanlı olarak alınmalıdır. Serum osmolarite ölçümü için daha önce alınan bir örneğini kullanmak (önceden istenen tetkiklere “ek yapmak” gibi) kabul edilemez, çünkü mevcut olan herhangi bir toksik alkol örnek alındıktan sonra geçen süre içinde uçuculuğu nedeni ile kaybolmuş olabilir. Sağlıklı bireylerde “normal” osmolar açık -14 ila +10 arasında değişebilir, bu aynı zamanda klinik laboratuvarlar arasında da değişiklik gösterebilir. Genel olarak, Osmolar açığın 10 ila 15 mOsm/L’den fazla olması toksiste için endişeleri yükseltir. Osmolar açığın >50 mOsm/L olması yüksek derecede toksik alkol zehirlenmesini akla getirir (4).

Osmolar gap, alkolün anlamlı metabolizmaya uğramadan önce, toksik alkol düzeyinin pik düzeyinde olduğu dönemde (yaklaşık olarak içimin 30. ile 60. dakikalarında) en yüksektir (4). Metanol ve etilen glikolün metabolitleri osmolar açığa anlamlı katkıda bulunmaz. İçimin arttığı zaman itibarı ile ana bileşiğin metabolize olması başlar ve osmolar açık kapanmağa başlar. Bu nedenle, hasta geç baş vurmuşsa anlamlı osmolar açık görülmeyebilir. Metabolizma başladıkça asit metabolitler artar ve osmolar açık daralarak anyon acıklı metabolik asidoz gelişir. Belirli bir zaman aralığında orta bir sınır alanı oluşup, hastada eş zamanlı olarak anyon açığı ve osmolar açığın olduğu, orta aralıkta zamansal bir dönem vardır. Klinik tablonun tamamı ile birlikte osmolar açık kullanışlı olsa da, birçok eksik yönü vardır ve kesin tanıyı koymak ya da toksik alkol alımını dışlamak için güvenilmez. Ketoasidoz, şok ve sepsis gibi diğer durumlar artmış osmolar açığa neden olabilir. Aynı zamanda, etanol düzeyinin ölçülmesinin unutulması da osmolar açık hesaplamada sık yapılan bir hatadır. Normal sınırlarının çok geniş bir aralıkta değişkenlik göstermesi nedeni ile osmolar açık normal sınırlardayken de metanol ya da etilen glikol toksik konsantrasyonlarda olabilir. Örneğin, 1 mg/dL metanol serum osmolaritesini 0.34 mOsm/L oranında arttıracaktır. Bu nedenle, 50 mg/dL düzeyinde metanol konsantrasyonu (genel olarak toksik olduğu kabul

edilir) serum osmolaritesini 17 mOsm/L arttıracaktır. Eğer bahsedilen hastanın ilk bazal düzeyi düşük-normal aralıkta ise, bu metanol konsantrasyonu anormal bir osmolar açığına yol açmayacaktır. Normal sınırlarının çok geniş bir aralıkta değişkenlik göstermesi nedeni ile osmolar açık normal sınırlardayken de metanol toksik konsantrasyonlarda olabilir (4).

Metanol zehirlenmesinde tedavi

Toksik alkoller çok hızlı emildikleri için, mide boşaltılmasının olası bir yararı yoktur, ve rutin uygulanmasına yönelik destekleyici kanıtlar yoktur (4). Alkol içimine yönelik aktif kömür verilmesi gerekli değildir, eş zamanlı olarak içilen aktif kömürle bağlanabildiği düşünölen başka madde alımı şüphesinde verilebilir. Metanol zehirlenmesinde tedavide temel prensipler, resusitasyona başlanması, kardiyopulmoner desteğin sağlanması, toksik metabolitlerin oluşmasının engellenmesi, asidozun düzeltilmesi, ana alkolün ve toksik metabolitlerinin kandan temizlenmesinin arttırılmasıdır (4).

Klinik tanının sıklıkla başlangıçta düşünölməsi, fakat doğrulanmasının zaman alması nedeniyle, ve hızlı tedavinin toksik metabolitlerin oluşumunu önlemesinin önemli olması nedeniyle, metabolizmayı engelleme kararı sıklıkla kesin tanı konulmadan önce verilmek zorundadır (4).

Metabolik blokaj; Metanol metabolizmasında ilk basamak alkol dehidrogenaz ile gerçekleştirilir. Bu enzim etanol ya da fomepizol (4-metil-1H-pyrazol) tarafından kompetitif olarak inhibe edilir. Fomepizolun alkol dehidrogenaz affinitesi, etanol ve etilen glikole göre çok daha yüksektir. Bu amaç ile geleneksel olarak etanol veriliyor olmasına rağmen, son zamanlarda fomepizol etanolun yerini almıştır. Fomepizolun öncelikli avantajı etanol tedavisi ile meydana gelen santral sinir sistemi depresyonu, gastrointestinal tahriş ve hipoglisemi gibi yan etkilerinin olmamasıdır. Fomepizol hemodiyalizle uzaklaştırıldığı için, hemodiyaliz esnasında daha sık dozlarda (her 4 saatte bir) verilmelidir. Etanol de kullanılabilir. Etanol peroral ya da IV verilebilir. Etanol kan düzeyi 30 mg/dL gibi düşük düzeylerde bile toksik alkol metabolizmasını inhibe edebilse de, genel olarak önerilen hedef kan düzeyi 100 ila 150 mg/dL gibi yüksek seviyelerdir. Serum etanol konsantrasyonu her 1 ila 2 saatlik aralarla takip edilmelidir. Etanol tedavisi metanol düzeyleri <20 mg/dL oluncaya ve metabolik asidoz düzelineye kadar devam ettirilir. Etanol kullanımının dezavantajı sarhoşluk yapmasıdır, bundan dolayı hasta nörolojik ve solunum depresyonu açısından yakından takip edilmelidir.

Bireysel metabolik farklılıklar doz ayarlanmasını zorlaştırmaktadır, ve sık serum düzeyi takibi ve doz ayarlaması gerekmektedir (4).

Hemodiyaliz toksik alkoller ve tüm toksik metabolitlerini hızlı bir şekilde uzaklaştırmak ve asit-baz bozukluklarını düzeltmek için gerekli olabilir, bu sayede metabolik blokaj tedavisinin süresini kısaltabilir (4). Hemodiyaliz derin asidozu, görme değişikliği, hemodinamik bozukluğu ya da böbrek yetmezliği olan hastalarda acil olarak gerekli olabilir. Hemodiyaliz sonlandıktan sonra toksik alkol düzeyinde bir miktar artış gözlenebilir, bundan dolayı diyalizin sonlanmasından sonra birkaç saat daha antidot tedavisinin devam edilmesi önerilmektedir ve kan düzeyi <20 miligram/dL olduğundan emin olmak için tekrar kontrol edilmelidir. Metabolizmayı bloke etmek yanında, asidozun düzeltilmesi metanol ile zehirlenmiş hastaların sonucunun düzeltilmesinde önemlidir. Asidozun düzeltilmesi ile görme ve diğer sistemik belirtilerde hızlı düzeltilmeler bildirilmiştir. Ek olarak, alkalinizasyon, proksimal renal tubullerde geri emilimi azaltılarak formik asit klirensini artırmaya yardımcı olabilir (4).

Metanol zehirlenmesinde, yüksek dozda folat ya da folinik asit formik asidin karbondioksit ve suya dönüşümü kolaylaştırabilir. Deneysel olarak folat eksikliği yaratılmadıkça, çok yüksek folat depoları olan sıçanlar gibi deney hayvanlarında metanol zehirlenmesine bağlı asidoz ve toksisite gelişmemiştir. Teorik olarak, folat depolarını artırmak formatın detoksifikasyonunu hızlandırmalıdır ve formatın birikmesi ve uc organda hasara yol açması engellenecektir. Folik asidin aktive edilmiş formu, folinik asit, tercih edilir, fakat folinik asit mevcut olmadığı zaman folik asit kullanılabilir (4).

AMAÇ:

Çalışmamızda, ratlarda intragastrik metanol uygulaması ile oluşturulan deneysel metabolik asidoz tedavisinde IV THAM (tris-hydroxymethyl aminomethane)" (Resim 2) ve NaHCO₃ uygulamasının kısa dönem mortalite ve kan gazı parametreleri üzerine etkilerini araştırdık.

Materyal-Metod:**Etik Kurul Onamı:**

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra başlandı.

Çalışmanın yapıldığı merkez:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Multidisipliner Deney Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi ve Acil Tıp Anabilim Dalı, Deney Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı ile Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dallarının ortak çalışması oldu.

Hayvanların özellikleri ve yaşam koşulları:

Çalışmaya ağırlıkları 200-210g olan 21 adet Wistar Albino ırkı erkek rat alındı. Hayvanlar Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Laboratuvarından temin edildi ve çalışma süresince bu laboratuvarında standart koşullar altında (12 saat gündüz- 12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20-22°C oda ısısı, %50-60 nem oranında) yaşatıldı. Günlük beslenme standart olarak her hayvana aynı şekilde yiyebilecekleri kadar su ve yiyecek ile sağlandı.

Anestezi ve Cerrahi Girişimler:

Deneklere, intraperitoneal yoldan verilen 50 mg/kg Ketamin (Ketalar®, Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 7.5 mg/kg Xylazine (Xylazine Bio®, Pana-life Bio-Chemical, China) ile anestezi sağlandı. Anestezinin idamesine deneyin 90. dakikasında 20 mg/kg Ketamin ve 5 mg/kg Xylazine intraperitoneal enjeksiyonu ile idame yapıldı.

Anestezi uygulaması sonrası deneklerin kuyrukları %10 povidon iyodin (Poviodeks®, Kim-Pa İlaç Lab. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) ile silindikten sonra dorsal ven 24 gauge (G) branül (B-CAT IV Kanül; Bıçakçılar Ltd Şti, İstanbul, Türkiye) ile kanüle edildi. Deneklerin

boyun bölgeleri %10 povidon iyod ile silinip, tıraş edildi, cilt ve cilt altı kesisi sonrası katlar küt ve ince diseksiyon ile geçildi. Arteria Carotis Communis Dextra görünür hale getirilip, 3/0 ipek ile askıya alınıp 24 G branül ile kanüle edilip ve ucuna üçlü musluk takıldı. Takiben disseke edilen boyun bölgesinde özefagus açığa çıkarılıp ve 24 G branül ile penetre edilip ucu mide yönünde ilerletildi. Branül özefagusa sokulduğu deliğin 0,1 cm distalinden 3/0 ipek ile düğüm atılarak özofagus içinde sabitlendi. Bu işlemler sırasında ratlar monitörize edilerek (Petaş KMA 250, İstanbul) kan basıncı ve nabız takibi yapıldı. Hayvanlardan deney başlangıcında bazal değerler açısından 0.3 ml arteriyel kan gazı örneği alındı. (Resim 3)

İntragastrik metanol uygulaması:

%99.9 saflıkta metanol (Galenik Ecza ve Kimyevi maddeler deposu, İzmir) steril izotonik salin (NaCl %0,9, Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. İstanbul) ile %50'lik konsantrasyona dilüe edildi, 9.5gr/kg dozunda özefagusa yerleştirilmiş olan 24 G branülden intragastrik olarak verildi. Bu şekilde ratlarda metanol alımına bağlı metabolik asidoz gelişmesi hedeflendi. Metanol uygulamasından sonraki 30. dakikada arteriyel kan gazı alındı ve asidoz gelişip gelişmediğine bakıldı (24, 25).

Yaptığımız literatür taramasında ratlarda metabolik asidoz modellerinde bir çok kaynakta bir çok farklı metabolik asidoz değeri seçilmiştir. Biz de yaptığımız çalışmada metabolik asidozda tedavi endikasyonu için pH<7.29 değeri, çalışmada değerlendirmeye alındı (26, 27, 28, 29, 30).

Asidoz gelişen denekler random üç ayrı tedavi grubuna ayrıldı. THAM ve SHAM gruplarından bir denek çalışmaya alınamadan cerrahi işlem sırasında exitus oldu. <

Gereç ve Yöntem

Yaptığımız çalışmada 21 adet Wistar albino suşu erkek rat ketamin, xylazine anestezisi sonrasında işleme alındı. Sonra kuyruk dorsal veni kanüle edildi. A. carotis dextraları kanüle edildi. Daha sonra özofagusları branül ile penetre edildi. Takiben bazal kan gazı alınıp, metanol özofagustaki kanülden enjekte edilerek, 30. dakikada kan gazı bakıldı. Asidoz gelişen ratlar üç ayrı gruba (tris-hydroxymethyl aminomethane, Sodyum Bikarbonat ve SHAM grubu) ayrıldı. THAM grubunda 1, SHAM grubunda da 1 tane rat cerrahi işlem sırasında exitus olduğundan çalışmaya alınmadı. IV tris-hydroxymethyl aminomethane (Tribonat™ flk., Fresinus Kabi, Norveç) ve sodyum bikarbonat (Sodyum bikarbonat ampul, Osel Lab, İstanbul) tedavisine başlandı. Tedavi başlanması takiben 30. dakikalarda arteriyel

kan gazı ile tedavinin etkinliği takip edildi. Metanol uygulamasından sonraki 30. ve 60. dakikalarda alınan arteriyel kan gazından pH, PaCO₂, PaO₂, sodyum, potasyum ve baz açığı parametreleri ölçüldü. Ratlar toplamılda metanol verildikten sonra 90 dk izleme alındı, ratların yaşam sürelerine ve mortalitelerine bakıldı ve deney sonlandırıldı.

Metabolik asidoz oluşan ratlara aşağıda yazıldığı şekilde tedavi uygulandı.

Tedavi Grupları

1. THAM grubu (n=6): Metabolik asidoz gelişen ve sonrasında ilk bir dk. içinde intravenöz infüzyon tarzında “Trometamol; Tris-hydroxymethyl Aminomethane” (Tribonat™ flk., Fresinus Kabi, Norveç) tedavisi uygulanan grup.

THAM dozu: mmol buffer=0,3 x kg (vücut ağırlığı) x baz açığı (mmol hidrojen karbonat) formülü ile hesaplanacaktır (19). Çıkan değer 2 ile çarpılarak ml cinsine çevrilecektir.

2. NaHCO₃ grubu (n=7): Metabolik asidoz gelişen ve sonrasında ilk bir dk. içinde İV infüzyon tarzında 3 mEq/kg NaHCO₃ (Sodyum bikarbonat ampul, Osel Lab, İstanbul) tedavisi uygulanan grup (31).

3. SHAM grubu (n=6): Metabolik asidoz gelişen herhangi bir tedavi uygulanmayan kontrol grubu.

Arteriyel Kan Gazı Ölçümleri

Kan gazı ölçümleri her ratta;

- Metanol uygulaması öncesi bazal 0,3 ml arteriyel kan gazı örneği
- Metanol uygulamasından sonraki 30. ve 60. dk.'larda 0,3 mL arteriyel kan gazı örnekleri daha önceden kanülize edilen A. Carotis Communis Dextra'dan alınacak ve hemen orada “İrma TRUPOINT Kan Analiz Sistemi” (İrma Trupoint Blood Analysis System ITC Med, USA) cihazı ile çalışıldı (Resim 4). Her kan gazı örneği için cihaza özel hazırlanmış tek kullanımlık kartuşlar kullanıldı ve arteriyel kan gazında pH, PaCO₂, PaO₂, Na, K, Baz açığı (BE), parametrelerine bakıldı ve çıkan değerler veri formuna kaydedildi.
- Ratların metnol uygulandıktan sonra metabolik asidoz gelişenler çalışmaya alındı. 90 dk. izleme alındı. Yaşam sürelerine ve mortalitelerine bakıldı.

Değerlendirilecek Paramereler:

Çalışmamıza alınan tüm ratlarda bazal kan gazı, metanol alımının 30. dakikası ve tedavi başlatıldıktan sonraki 30. dakikada arteriyel kan gazları alındı. Tedavi uygulanmaya başladıktan sonra tüm ratlar 90 dk boyunca izlendi, exitus olanların kaçınıcı dakikada exitus oldukları kayıt edildi, bulgular çalışma veri formlarına kaydedilerek gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı, fark olup olmadığı araştırıldı.

Hayvanların Yaşamını Sonlandırma Zamanı ve Yöntemi

Çalışma sonunda hayatta kalan ratlar yüksek doz halothan anestezisi altında sakrifiye edildi.

Alınan Tedbirler

İnsan, hayvan ve çevre sağlığını bozacak herhangi bir materyal kullanılmadı. Ölü hayvanlar (özel torbalara konularak) ve diğer atık materyaller özel atıklar için belirlenmiş çöp tenekelerine atıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

İstatistiksel analiz ‘‘SPSS for Windows’ istatistik programının 15.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Veri ortalama, standart sapma ve ortanca (medyan) değerler ile özetlendi. Normal dağılıma uygunluk analizi Kolmogrov Smirnov Testi, ile yapıldı. Gruplar arası ölçümle belirlenen değişkenlerin karşılaştırılmasında Bonferonni düzeltmeli Kruskal Wallis Testi ve iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulandı. Gruplar arası sayısal değer karşılaştırılmasında Fisher Kesin Test kullanıldı. Yaşam analizi için ölüme kadar geçen süre kaydedildi ve Bonferonni düzeltmeli Kruskal Wallis Testi ve iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U Testi uygulandı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grupların ölçüm değerleri normal dağılıma uygun bulundu. (Kolmogrov Smirnov Testi, $p > 0,05$)

Deney hayvanları arasında varyasyon olmadığı için power analizine gerek kalmadı.

A. Ortalama Kan Basıncı ve kalp atım hızı

Tablo 2: Kalp atım hızı ve ortalama kan basıncı değerleri

	THAM Grubu		SHAM Grubu		NaHCO ₃ Grubu	
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca
Ortalama Kan Basıncı						
Bazal	96 ± 12,8	94	101,1 ± 8,2	103	94,1 ± 16	96
30. dk	64,6 ± 6,4	65	70,1 ± 21	71	64,2 ± 11,5	71
60. dk	67,5 ± 5,1	67	Ex	Ex	75 ± 23	80
Kalp atım hızı						
Bazal	257 ± 21	259	272 ± 25	270	253 ± 24	264
30. dk	190 ± 42	174	192 ± 56	204	205 ± 57	192
60. dk	198 ± 58	180	Ex	Ex	204 ± 12	204

THAM , NaHCO₃ ve SHAM grupları ; ortalama kan basıncı ve kalp atım hızı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Bonferonni düzeltmeli Kruskal-Wallis Test, $p > 0,05$). (Tablo 2)

B. Arteriyel Kan gazı değerleri

Tablo 3: “THAM”, “SHAM” ve " NaHCO₃" grupları arteriyel kan gazı değerleri

	THAM Grubu		SHAM Grubu		NaHCO ₃ Grubu	
	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca	Ortalama ± Standart Sapma	Ortanca
pH						
Bazal	7,33 ± 0,02	7,33	7,30 ± 0,02	7,29	7,35 ± 0,08	7,31
30. dk	7,19 ± 0,13	7,19	7,19 ± 0,08	7,22	7,17 ± 0,12	7,23
60. dk	7,31 ± 0,02	7,31	Ex	Ex	7,26 ± 0,01	7,26
pO₂ (mmHg)						
Bazal	84,6 ± 6,2	84	69,6 ± 12	68	81,7 ± 23	77
30. dk	74,5 ± 9,7	73	70,8 ± 10,6	72	70,2 ± 12,4	71
60. dk	73,8 ± 3,3	74	Ex	Ex	74,3 ± 8	75
pCO₂(mmHg)						
Bazal	46 ± 1,4	46	54 ± 8,3	52,5	51,8 ± 12	51
30. dk	50,6 ± 4,1	49,5	57,5 ± 8,6	61	56,7 ± 14,4	50
60. dk	40,8 ± 4,2	40,5	Ex	Ex	47,3 ± 2,5	47
Baz açığı						
Bazal	0,9 ± 1,4	1,5	-0,7 ± 3	-0,5	0,6 ± 2,6	1,5
30. dk	-7,5 ± 3,2	-6,4	-5,8 ± 3,3	-4,8	-8,1 ± 4,3	-7,6
60. dk	-2,4 ± 2,1	-2,9	Ex	Ex	-5 ± 1,9	-4,4
Potasyum						
Bazal	3,9 ± 0,15	4,02	3,8 ± 0,7	4	3,9 ± 0,4	4
30. dk	3,9 ± 0,37	4,01	4,3 ± 1,1	4,2	4 ± 0,9	4
60. dk	4,0 ± 0,14	4,02	Ex	Ex	4 ± 0,5	3,9
Sodyum						
Bazal	143,8 ± 1,7	147,5	147 ± 3,6	147	143,8 ± 2,4	143
30. dk	146,8 ± 2,1	147	146,8 ± 3,3	148	147,7 ± 4	148
60. dk	144,1 ± 2,4	144	Ex	Ex	147,6 ± 2,5	148

THAM, SHAM ve NaHCO₃ ; pH değerleri karşılaştırıldığında bazal pH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Bonferonni düzeltmeli Kruskal-Wallis Test, p:0,1).

NaHCO₃ grubunun ortalama 60. dk. pH değeri; 7,26 ± 0,01 iken THAM grubunun ortalama 60. dk. pH değeri; 7,31 ± 0,02 bulundu (Mann-Whitney U, p:0,02).

THAM, NaHCO₃ ve SHAM grupları ; pO₂, pCO₂, sodyum, potasyum değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (Bonferonni düzeltmeli Kruskal-Wallis Test, p> 0,05). (Tablo 3)

THAM, SHAM ve NaHCO₃; arteriyel baz açığı karşılaştırıldığında bazal baz açığı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı saptanmadı (Bonferonni düzeltmeli Kruskal-Wallis Test, p:0,47).

C. YAŞAM SÜRESİ

THAM grubu ile NaHCO₃ grupları yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U, p:0,036).

THAM grubunun ortalama yaşam süresi 90 dk. ve NaHCO₃ grubunun ortalama yaşam süresi 64,5 ± 23,8 dk. bulundu.

THAM ve SHAM grupları yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Mann-Whitney U, p:0,002).

THAM grubunun ortalama yaşam süresi 90 dk. ve SHAM grubunun ortalama yaşam süresi 50,17 ± 5,3 dk. bulundu.

NaHCO₃ ve SHAM grupları yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U, p:0,828).

NaHCO₃ grubunun ortalama yaşam süresi 64,5 ± 23,8 dk. ve SHAM grubunun ortalama yaşam süresi 50,17 ± 5,3 dk. bulundu.

Tablo 4: “THAM”, “SHAM” ve " NaHCO₃" gruplarında ortalama yaşam süreleri

	THAM Grubu (n:6)	NaHCO₃ Grubu (n:7)	SHAM Grubu (n:6)
Yaşam süresi (dakika)	90 ± 0	64,5 ± 23,8	50,17 ± 5,3

Tablo 5: Ölen ratların gruplara dağılımı

	Yaşayan	Ölen
THAM Grubu (n:6)	6 (%100)	0
NaHCO₃ Grubu (n:7)	3 (% 42.86)	4 (% 57.14)
SHAM Grubu (n:6)	0	6 (%100)

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada ratlarda intragastrik metanol uygulaması ile oluşturduğumuz deneysel metabolik asidoz modelinde, IV THAM tedavisinin NaHCO₃ tedavisi ile karşılaştırıldığında, ilk 90 dakika içinde mortaliteyi azalttığını ve yaşam süresini uzattığını bulduk.

Kliniğimizde Yanturalı ve ark. (1) hidroklorik asit alımı sonrası metabolik asidoz gelişen 63 yaşındaki kadın hastada akut myokard enfarktüsü geliştiğini saptamışlardır (1). Metabolik asidoz gelişen olguda hipotansiyon ve aritmiler meydana gelmiştir. Metabolik asidozun tedavisinde (pH \leq 7.2) sodyum bikarbonat kullanılmıştır. Metabolik asidoz gelişen olguda hipotansiyon ve aritmiler meydana gelmiş, doku perfüzyonu bozulmuş ve akut myokard enfarktüsü gelişmiştir. Metabolik asidozun tedavisinde sodyum bikarbonat kullanmış ve hasta tüm yapılan tedavilere rağmen exitus olmuştur. Metabolik asidoz tedavi edilebilmiş olsaydı, hasta myokard enfarktüsüne bağlı exitus olmayabilirdi.

Kliniğimizde Kazancı ve ark. (2) bikarbonat ve serum fizyolojinin asidoz modelinde mortalite üzerine etkisini araştırdığı çalışmasında IV sodyum bikarbonat tedavisinin mortaliteyi arttırdığını saptamıştı.

Kliniğimizde Özaydın ve arkadaşları (20) ratlarda intragastrik HCl uygulaması ile oluşturdukları deneysel metabolik asidoz modelinde, IV THAM tedavisinin serum fizyolojik tedavisi ile karşılaştırıldığında, ilk 120 dakika içinde mortaliteyi düşürdüğünü bulmuştu. Bu bulgu bizim çalışma ile uyumlu idi.

Metanol içen kişinin (intihar, kaza ile vs.) yarım saat içinde acil servise başvurması, uygun muayenesi yapıp değerlendirilen hastanın, kan gazı alınıp gelişebilecek asidozu tedavi etmek amacı ile THAM tedavisine başlanacağı öngörülmektedir. Çalışmamız bu günlük gerçek üzerine kurgulandı. (4, 24).

Yapmış olduğumuz çalışma Eray ve ark. (32) yaptıkları çalışmanın modifikasyonu ve Kazancı ve ark. (2) daha önce Anabilim Dalımızda yapmış olduğu tez çalışmasının devamı şeklinde gerçekleştirilmiştir. Eray ve ark. (32) araştırmalarında ratlarda hidroklorik asit uygulandıktan 30 dakika sonra ratlarda asidoz oluştuğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ratlar sadece 30 dakika izlenmiş ve asidoz için herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Kazancı (2) yapmış olduğu çalışmada metabolik tabloda gelişebilecek olası değişiklikleri gözlemlemek

amacıyla 20, 40 ve 140. dk'larda kan gazı değerlerini çalışmış ve mevcut literatürden farklı olarak asidoz tedavisinde bilinen tedavi yöntemi olan intravenöz NaHCO₃ uygulamıştır.

Yaptığımız literatür taramasında değişik metabolik asidoz modellerinde (hipoksik laktik asidoz, hipovolemik şok, trisiklik antidepresan zehirlenmesi, desipramine entoksikasyonu vs), intravenöz NaHCO₃ ve THAM tedavisinin asidozu düzeltilmesi ve/veya sağ kalımı etkilemesini araştıran çalışmalar olduğunu gördük (2, 20).

Schneiderman ve ark. (33) yenidoğan domuzlarda yapmış oldukları çalışmada THAM tedavisinin solunumsal asidozda pH ı normalize etmede efektif olduğunu göstermişlerdir. Yine Sirieix ve ark. (34) albino tavşanlarda yapmış oldukları izole kalp modelinde THAM'ın asidozda pH'ı düzeltmede iyi bir tampon görevi gördüğünü, pH'ı düzeltmek için bikarbonat ve THAM'ın kombine edildiğinde daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir.

Kazancı ve ark. (2) yapmış oldukları çalışmada serum fizyolojik ve sodyum bikarbonat grubunda pH değerinde anlamlı bir fark bulmamışlardı. Yine Rehm ve ark. (35) asidozu düzeltmede bikarbonat ve THAM'ı karşılaştırdıkları çalışma da her iki ajanın da pH değerini yükselttiklerini göstermişlerdir. Benzer şekilde Sun ve ark. (36) ratlarda asfiksiye sekonder gelişen respiratuvar ve metabolik asidoz modelinde de HCO₃, carbicarb ve salin tedavileri karşılaştırıldığında, HCO₃ tedavisinin kan pH değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal artışa yol açtığı gözlemlenmiş bu nedenle asidoz tedavisinde HCO₃ yerine carbicarb kullanımını önermişlerdir (36). Yine Marfo ve ark. (18) yayınladıkları makalede ciddi laktik asidoz tedavisinde THAM'ın sodyum bikarbonata oranla karbondioksiti düşürdüğü, bikarbonatı yükselttiği için daha iyi bir tamponlama ajanı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

THAM ile ilgili literatür de yapılan çalışmalar da, bu ajanın özellikle karbondioksit atılımının bozulduğu ARDS, kalp yetmezliği gibi durumlar da kan karbondioksit seviyesini düşürebilecek bir ajan olarak bahsedilmesine rağmen çalışmamızda THAM tedavisi sonrasında karbondioksit değerinde ılımlı bir artış olduğunu gördük. Bu ılımlı artışın ilacın verilmesinden son kan gazı değerinin görüldüğü ana kadar geçen süre göz önünde tutulduğunda daha çok solunumsal etkenlere bağlı olarak arttığını düşündük. Bar-Joseph ve ark. (37) köpeklerde kardipulmoner resusitasyonda Carbicarb, THAM ve sodyum bikarbonat baktıkları çalışma da THAM'ın belirgin olarak karbondioksiti düşürdüğünü göstermişlerdir.

THAM, serum bikarbonat oluşumunu arttırmakta ve arteriyel kan gazındaki karbondioksit miktarını azaltmaktadır. Bu nedenle THAM, metabolik asidoz tedavisinde etkin olarak kullanılabilir (38).

Bilindiği gibi ventilasyonun inhibisyonu dispneye neden olmaktadır. THAM dolaşımdaki karbondioksit oluşumunu arttırmadan solunum sayısını azaltıcı etki göstermektedir. Bu nedenle THAM uygulaması respiratuar asidozu engellemekte ve en önemlisi dakika ventilasyon sayısını azaltarak solunum frekansında ve ventilasyon ihtiyacında azalma oluşturmaktadır (39).

Tip A (hipoksi ile ilişkili) laktik asidozda NaHCO_3 kullanımı hipoksiyi derinleştirdiğinden, organ perfüzyon bozukluğuna neden olduğundan ve alveoler ventilasyonu düzensizleştirdiğinden asidozun derinleşme nedeni olmaktadır. THAM, pCO_2 üretimini arttırmamakta ve renal yol ile vücuttan atılabildiğinden metabolik asidoz tedavisinde güvenle kullanılabilir (40)..

Daha önce yapılan çalışmalarda NaHCO_3 'ün laktik asidoz ve ketoasidoz tedavisinde uygun olmadığı ve mortaliteyi arttırdığı kanıtlandı. Mortalite artışındaki temel patofizyoloji intrasellüler asidozun artışı, iyonize Ca^{+2} miktarında azalma ve hiperosmolarite olarak gösterildi. THAM tedavisi intrasellüler asidozu düzelterek metabolik asidoz üzerinde uzun süreli tamponlama özelliği göstermektedir (41). THAM'ın intrasellüler düzeyde asidoz oluşumunu engellemesi ratlardaki mortalite azalışının temel sebeplerinden biri olabilir.

DeneySEL olarak folat eksikliği yaratılmadıkça, çok yüksek folat depoları olan sıçanlar gibi deney hayvanlarında metanol zehrlenmesine bağlı metabolik asidoz ve toksisite gelişmemiştir (25). Biz bu çalışmamızda folat eksikliği oluşturmadan ratlarda yüksek doz intragastrik metanol (9.5 gr/kg) verilmesine bağlı metabolik asidoz ve toksisite geliştiği gözlemledik.

SONUÇ

Çalışmamız da ratlara intragastrik %50'lik intragastrik Metanol (9.5 gr/kg) vererek oluşturduğumuz deneysel metabolik asidoz modelinde, intravenöz THAM tedavisinin NaHCO_3 grubu ile karşılaştırıldığında ratlarda metabolik asidoz oluştuktan sonraki ilk 90 dakikada mortaliteyi azalttığını ve yaşam süresini uzattığını gördük.

Tribonat™ (THAM) halen Türkiye piyasasında bulunmamaktadır. Bu ajanın asidoz tedavisinde etkili olduğuna yönelik makaleler mevcuttur. Bu çalışmada ve/veya ileride yapılacak çalışmalarda da ajanın etkili olduğu bulunursa; yetkili kurumlar tarafından ilacın Türkiye'ye getirilmesi sağlanabilir.

KISITLILIKLAR

1. Metanol içimi sonrasında mortalite sistemik, lokal veya hem sistemik hem de lokal etkilere bağlı olabilir (2). Biz çalışmamızda mortalitenin sadece sistemik yönünde yoğunlaştık. Metanol alımlarında, içilen metanolün lokal etkilerinin mortaliteyi nasıl değiştirdiği başka bir çalışmada incelenebilir.

2. Formik asit metanol zehirlenmesi ile oluşan toksisiteden ve metabolik asidozdan sorumlu metabolittir. Asidoz hem yüksekliği hem de gelişme zamanı açısından, formik asit düzeyleri ile korelasyon gösterir. Metanol zehirlenmesinin erken fazında asidozun büyük oranda formik aside bağlı olduğu düşünülmektedir (4). Bundan dolayı metanol ve formik asit düzeyine bakılabilir.

3. Çalışmamızda ratlar serbest solunuma bırakılarak deney gerçekleştirildi. Entübe edilerek solunumları kontrol altına alınıp, asidoz gelişimindeki rolü engellenebilirdi.

KAYNAKLAR

1. Yanturali S, Aksay E, Atilla R. Acute myocardial infarction after hydrochloric acid ingestion. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2005;72(6):409-412.
2. İntragastrik hidroklorik asit uygulanan deneysel rat modelinde intravenöz sodyum bikarbonat tedavisinin sağkalım üzerine etkisi. Dr. Berrin Kazancı, Uzmanlık Tezi (Dokuz Eylül Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, 2009. Tez danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Gürkan ERSOY).
3. Davis LE, Hudson D, Benson BE, Jones Easom LA, Coleman JK. Methanol poisoning exposures in the United States: 1993-1998. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40:499-505.
4. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Alcohols; Nicolaou DD, Kelen GD. *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide Textbook*, seventh edition. 2011 (McGraw-Hill, USA); p:1222-1230
5. Jacobsen D, McMartin KE. Methanol and ethylene glycol poisonings. Mechanism of toxicity, clinical course, diagnosis and treatment. *Med Toxicol* 1986;1:309-34.
6. Kalkan S, Cevik AA, Cavdar C, Aygoren O, Akgun A, Ergun N, Tuncok Y. Acute methanol poisonings reported to the Drug and Poison Information Center in Izmir, Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2003;45:334-7.
7. Gülmen MK, Meral D, Hilal A, Akcan R, Cekin N. Methanol intoxications in Adana, Turkey. *Toxicol Mech Methods* 2006;16(7):353-7.
8. Özbakış Dengiz G. Alcohols, alcohol dependence, treatment, alcohol intoxication. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(44):32-41.
9. Yaycı N, İnanıcı MA. Methyl alcohol (methanol) intoxication. *Turkiye Klinikleri J Foren Med* 2005;2(3):101-8.
10. Sabatini S, Kurtzman NA. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(4):692-695.
11. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38(4):703-727.

12. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. Acid-Base Disorders; Nicolaou DD, Kelen GD. Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide Textbook, seventh edition. 2011 (McGraw-Hill, USA); p:102-112.
13. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole for the treatment of methanol poisoning. *N Engl J Med* 2001;344:424-9.
14. Hovda KE, Hunderi OH, Tafjord AB, Dunlop O, Rudberg N, Jacobsen D. Methanol outbreak in Norway 2002–2004: epidemiology, clinical features and prognostic signs. *J Intern Med* 2005; 258: 181-90.
15. Lawn CJ, Weir FJ, McGuire W. Base administration or fluid bolus for preventing morbidity and mortality in preterm infants with metabolic acidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;18(2)
16. Sun JH, Filley GF, Hord K, Kindig NB, Bartle EJ. Carbicarb: An effective substitute for NaHCO₃. *Surgery* 1987;102:835-839.
17. Forsythe SM, Schmidt GA. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000;117:260-267.
18. Marfo K, Garala M, Kvetan V, Gasperino J. Use of Tris–hydroxymethyl aminomethane in severe lactic acidosis due to highly active antiretroviral therapy: a case report. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2009; 34, 119–123.
19. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, Streat S, Wiklund L, Wahlander S, Yellin P, Brasch H, Kanchuger M, Capan L, Manne J, Helwig H, Gaab M, Pfenninger E, Wetterberg T, Holmdahl M, Turndorf H. Guidelines for the Treatment of Acidaemia with THAM. *Drugs* 1998; 55: 191-224.
20. İntragastrik hidroklorik asit uygulanarak deneysel metabolik asidoz oluşturulan ratlarda tris-hydroxymethyl aminomethane (Tribonat™) tedavisinin mortalite üzerine etkisi. Dr. Vehbi Özyayın, Uzmanlık Tezi (Dokuz Eylül Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, 2011. tez danışmanı: Doç. Dr. Gürkan ERSOY).
21. Kraut JA, Kurtz I. Metabolic acidosis of CKD: Diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 45: 978–993, 2005.

22. Morris CG, Düşük J , kritik hasta Metabolik asidoz: part 1. Sınıflandırma ve patofizyolojisi. Anestezi. Mar 2008, 63 (3) :294-301.
23. Adroge HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. N Eng J Med 1998;338:26-34
24. Formation of methanol and formate in Wistar rats after oral administration of methylated rapeseed oil: a fuel for lamps. Prinz S, Tiefenbach B, Kobow M, Hennighausen G.(Clin Toxicol (Phila). 2006;44(2):115-9.
25. Lech Chrostek, Maciej Szmitkowski and Wojciech Jelski. Alcohol and aldehyde dehydrogenase activity measured with fluorogenic substrates in the liver of rats poisoned with methanol. Exp Toxic Pathol 2001; 53; 77-80
26. Hiroyuki Kawashima, Jeffrey a. Kraut, Kiyoshi Kurokawa. Metabolic acidosis suppresses 25-hydroxyvitamin d₃-la-hydroxylase in the rat kidney. The Journal of Clinical investigation. 1982 July;70. 135-140
27. Jonathan M. Holmes, Shuichen Zhang, David A. Leske, and William L Lanier. Metabolic Acidosis—Induced Retinopathy in the Neonatal Rat. IOVS, March 1999, Vol. 40, No. 3
28. David M. Parry, John T. Brosnan. Glutamine Metabolism in the Kidney during Induction of, and Recovery from, Metabolic Acidosis in the Rat. Biochem. J. (1978) 174, 387-396
29. Bar-Joseph G, Weinberger T, Castel T, Bar-Joseph N, Laor A, Bursztein S, Ben Haim S. Comparison of sodium bicarbonate, Carbicarb, and THAM during cardiopulmonary resuscitation in dogs. Crit Care Med 1998; 26: 1397-408.
30. Dubb J, Goldberg M, Agus ZS. Tubular effects of acute metabolic acidosis in the rat. J Lab Clin Med. 1977 Aug;90(2):318-23.
31. Pentel P, Benowitz N. Efficacy and Mechanism of Action of Sodium Bicarbonate in the Treatment of Desipramine Toxicity in Rats. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1984; 230(1):12-19.

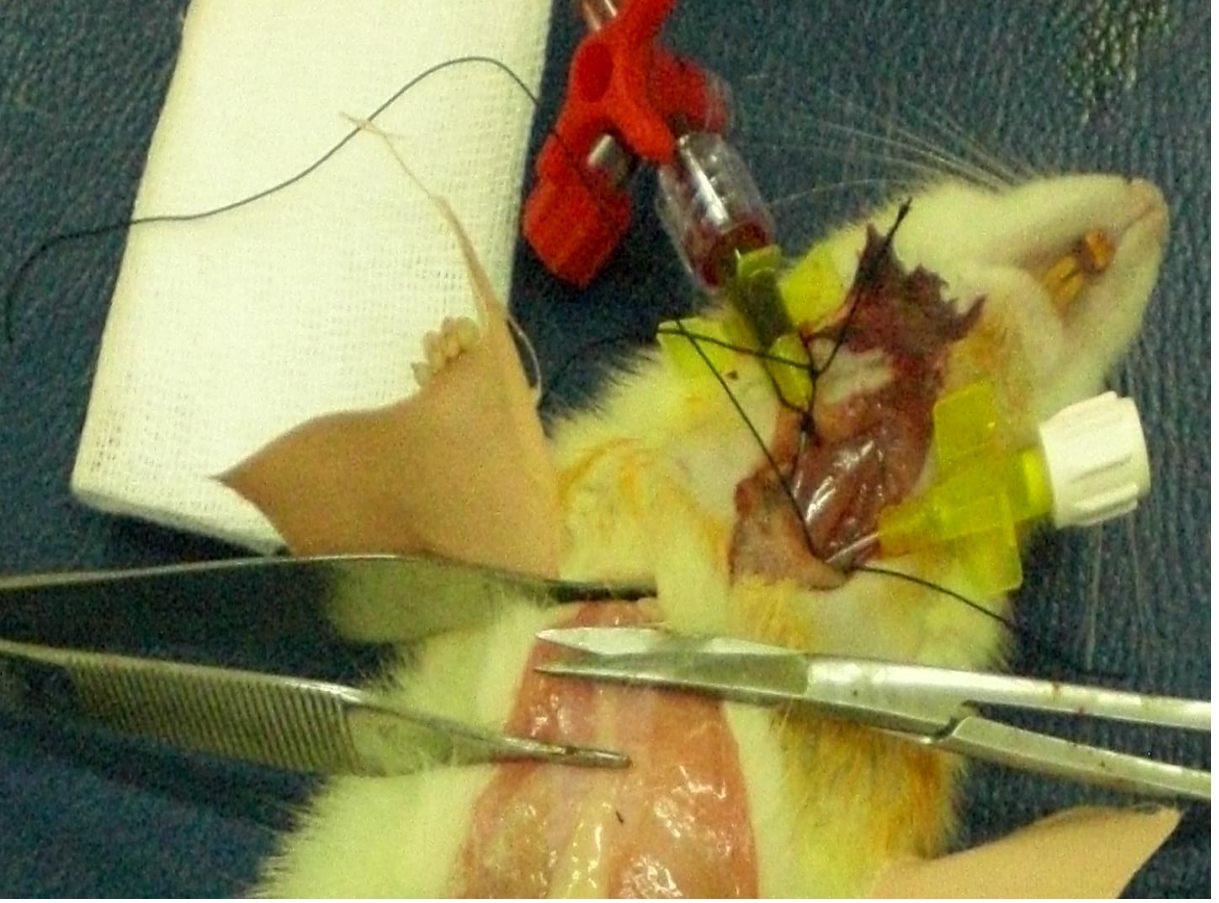
32. Eray O, Eken C, Oktay C, Gelen T, Avcı AB. Comparison of systemic and local effects of nitric acid and hydrochloric acid: an experimental study in a rat model. *Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery* 2006; 12: 184-188.
33. Scheiderman R., Rosenkrantz T.S., Knox I., Cramer R., Effects of a continuous infusion of tris hydroxymethyl aminomethane on acidosis, oxygen affinity, and serum osmolality. *Biol Neonate* 1993; 64: 287-294.
34. Sirieix D., Delayance S., Paris M. Tris-hydroxymethyl aminomethane and sodium bicarbonate buffer metabolic acidosis in an isolated heart model. *Am J Respir Crit Care Med*; 1997; 155: 957-963.
35. Rehm M., Finsterer U. Treating Intraoperative Hyperchloremic Acidosis with Sodium Bicarbonate or Tris-Hydroxymethyl Aminomethane: A Randomised Prospective Study. *Anesth Analg* 2003; 96: 1201-8.
36. Sun JH, Filley GF, Hord K, Kindig NB, Bartle EJ. Carbicarb: an effective substitute for NaHCO_3 . *Surgery* 1987; 102: 835-839.
37. Jose a. Lupianez, Paloma Hortelano, Fermin Sanchez-medina, Antonio Sanchez-pogo, Norma mcfarlane-anderson, Jennifer Barnswell. The mechanism of the increase in renal ammoniogenesis in the rat with acute metabolic acidosis. *Febs Letters* 1981;128:2
38. Marfo K, Garala M, Kvetan V, Gasperino J. Use of Tris-hydroxymethyl aminomethane in severe lactic acidosis due to highly active antiretroviral therapy: a case report. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34(1):119-23.
39. Nishino T, Iiyori N, Isono S, Shinozuka N, Taguchi N, Ishikawa T. THAM improves an experimentally induced severe dyspnea. *J Pain Symptom Manage.* 2009; 37(2):212-9.
40. Kallet RH, Liu K, Tang J. Management of acidosis during lung-protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care Clin N Am.* 2003; 9(4):437-56.
41. Kraut JA, Madias NE. Treatment of acute metabolic acidosis: a pathophysiologic approach. *Nat Rev Nephrol.* 2012; 8(10):589-601.

Resim 1: Metanol



Resim 2: THAM; “Trometamol; Tris-hydroxymethyl Aminomethane” (Tribonat™).

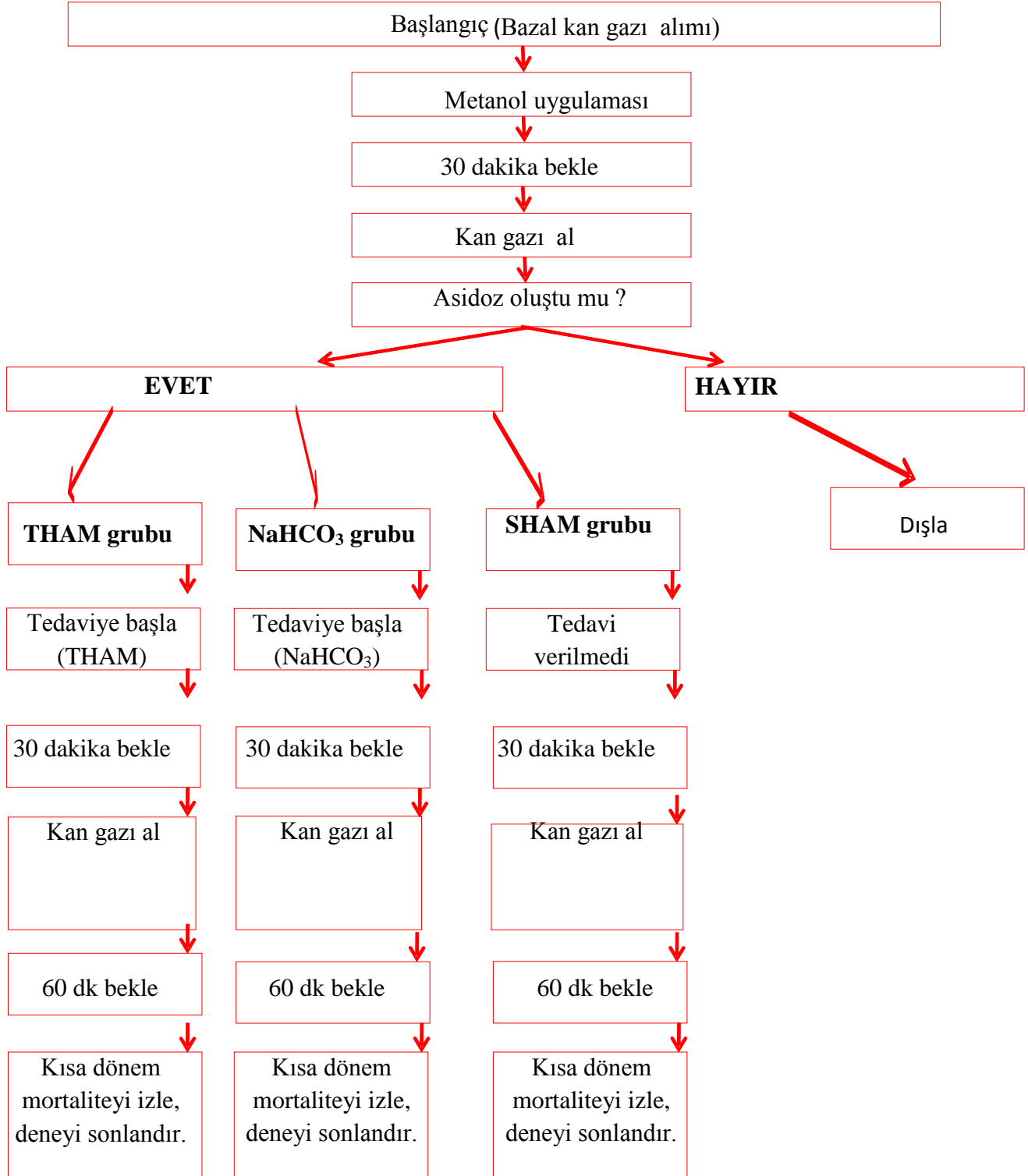
Resim 3: A. Carotis Comminis ve özofagus kanule edilmiş rat



Resim 4: Bedside kan gazı cihazı

Ek I: Deney Akış Şeması

Deney Algoritmi



EK 2: ETİK KURUL ONAYI

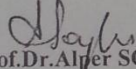
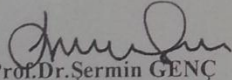
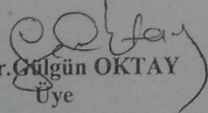
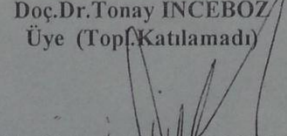
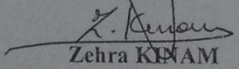
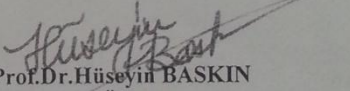
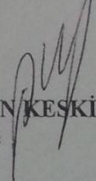
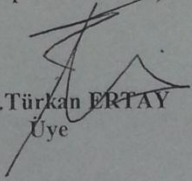
ETİK KURULU

Gündem No/ Toplantı No/Yılı : 10/14/2013
Toplantı Tarihi : 14 Ağustos 2013

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'na

71/2013 Protokol No'lu: Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Gürkan ERSOY'un yürütücüsü olduğu "Deneysel olarak oluşturulan metanol entoksikasyonuna bağlı metabolik asidozun tedavisinde "Trometamol; Tris-hydroxymethyl Amimomethane"(TribonatTM), ve "sodyum bikarbonat"ın mortalite üzerine etkilerinin karşılaştırılması" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

<p>Prof.Dr.Osman YILMAZ Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanı (Araştırmacı)</p> <p> Prof.Dr.Alper SOYLU Üye</p> <p> Prof.Dr.Şermin GENÇ Üye</p> <p>Prof.Dr.Abdullah KUMRAL Üye (Topl.Katılmadı)</p> <p> Prof.Dr.Gülüğün OKTAY Üye</p> <p>Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ Üye (Topl.Katılmadı)</p> <p> Vet.Hekim Adnan SERPEN Üye</p> <p> Zehra KINAM Üye</p>	<p>Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN Başkan Yardımcısı (Araştırmacı)</p> <p>Prof.Dr.Ayşe GELAL Üye (Topl.Katılmadı)</p> <p> Prof.Dr.Hüseyin BASKIN Üye</p> <p>Prof.Dr.Turna İLKNUR Üye (Topl.Katılmadı)</p> <p> Doç.Dr.Pembe UYGUN KESKİNOĞLU Üye</p> <p>Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK Üye (Topl.Katılmadı)</p> <p> Doç.Dr.Türkan ERTAY Üye</p>
---	--

EK 3: RAT ÇALIŞMA FORMU**THAM- HCO₃⁻ -SHAM Rat Çalışma Formu**

- **Denek No:**
- **Deney grubu:** *SHAM* *THAM* *NaHCO₃*
- **Rat' ın ağırlığı:**

	BAZAL	30. DK	60. DK
Ortalama kan basıncı			
Nabız			
Kan pH' sı			
Kan pO₂			
Kan pCO₂			
Baz açığı			
Kan K⁺			
Kan Na⁺			

YAŞAM SÜRESİ (dakika) :

SONUÇ:

Exitus

Exitus değil