



T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**KLOR GAZI İNHALE ETTİRİLEN
RATLARDA MAĞNEZYUM SÜLFATIN
ETKİNLİĞİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Kamil TÜNEY

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Neşe Nur USER

ACİL TIP ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR-2010

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**KLOR GAZI İNHALE ETTİRİLEN RATLARDA
MAĞNEZYUM SÜLFATIN ETKİNLİĞİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş.Grv.Dr. Kamil TÜNAY**

**DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr. Neşe Nur USER**

AFYONKARAHİSAR-2010

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

Tez Başlığı : Klor Gazı İn hale Ettirilen Ratlarda Mağnezyum Sülfatın Etkinliği
Tezi Hazırlayan : Arş. Grv. Dr. Kamil TÜNAY
Tez Savunma Tarihi :
Tez Kabul Tarihi :
Tez Danışmanı : Yrd.Doç. Dr. Neşe Nur USER

İş bu çalışma jürimiz tarafından ACİL TIP ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Yrd.Doç.Dr. Neşe Nur USER

ÜYE

Doç.Dr. Serap DEMİR

ÜYE

Doç.Dr. Neşe DEMİRTÜRK

ONAY

DEKAN

Prof.Dr. Necat İMİRZALIOĞLU

TEŞEKKÜR

Bu tezin gerçekleŐtirilmesinde, baŐlangıcından sonuna kadar, gerekli bütün yardım, tavsiye ve yönlendirmeleri yapan, asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım tez danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Neşe Nur USER'e, eğitime katkılarından dolayı Sayın Doç. Dr. Yusuf YÜRÜMEZ'e, eğitimim boyunca olumlu katkı ve eleŐtirilerinden her zaman faydalandığım Sayın Doç. Dr. Yücel YAVUZ'a, diğer branŐ rotasyon eğitimimde bana yardımcı olan değerli hocalarıma ve tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Mustafa CEMEK'e, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Mehmet Emin BÜYÜKOKUROĞLU'na, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. İhsan Hakkı ÇİFTÇİ'ye destek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca hep desteklerini gördüğüm, beni yetiŐtiren anne ve babama, dostlarıma ve bu tezin hazırlanması sırasında her aşamada desteğini ve yardımını esirgemeyen, hayatımı mutlu kılan değerli eşim Havva TÜNAY'a ve hayatımıza anlam katan oğlum Hasan TÜNAY'a teşekkür ederim.

Dr. Kamil TÜNAY
Afyonkarahisar - 2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
ŞEKİL LİSTESİ	VI
TABLO LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 TOKSİK GAZ İNHALASYONLARI	3
2.1.1 BASİT ASFİKTANLAR	3
2.1.2 KİMYASAL ASFİKTANLAR	3
2.1.3 PULMONER İRRİTANLAR	4
2.2 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİ	4
2.2.1 TARİHÇE	4
2.2.2 KLOR GAZI ÜRETİMİ VE KULLANIM ALANLARI	5
2.2.3 SIKLIK	5
2.2.4 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE FİZYOPATOLOJİ	6
2.2.5 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE PATOLOJİK BULGULAR	9
2.2.6 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE KLİNİK BULGULAR	12
2.2.7 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE TANI	14
2.2.8 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE TEDAVİ	16
2.2.9 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNİN ÖNLEMİ	18
2.3 MAĞNEZYUM SÜLFAT	20
2.4 OKSİDAN-ANTIOKSİDAN SİSTEM	22
2.4.1 MALONDİALDEHİT (MDA)	23
2.4.2 GLUTATYON (GSH)	23
2.4.3 ASKORBİKASİT	25
2.5 DOKU HASARINDA SİTOKİNLERİN ROLÜ	25
2.5.1 TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA (TNF- α)	25
2.5.2 İNTERLÖKİN-10 (İL-10)	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 KİMYASALLAR	28
3.2 DENEY GRUPLARI VE DİZAYNI	29
3.3 KANDA YAPILAN BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	30
3.4 DOKUDA YAPILAN BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME	31
3.5 İSTATİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	32
4.1 KANDA BİYOKİMYASAL DEĞERLER	32
4.1.1 KANDA OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DEĞERLERİ	32
4.1.2 SERUM SİTOKİN DEĞERLERİ	33
4.2 DOKU DÜZEYİNDE MDA VE GSH DEĞERLERİ	34
4.2.1 GLUTATYON DEĞERİ	34
4.2.2 MALONDİALDEHİT DEĞERİ	34
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇLAR	47
7. ÖZET	49
8. SUMMARY	51
9. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

AAPCC	: Amerikan Zehir Kontrol Merkezi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADH	: Antidiüretik Hormon
ADP	: Adenozin Difosfat
ARDS	: Akut Solunum Distres Sendromu
Ca ATP'az	: Kalsiyun Adenozin Trifosfaz
Cl₂	: Klor
DNA	: Deoksi Ribo Nükleik Asit
DTNB	: 5,5-dithio-bis-2- nitrobenzoik asit
FDA	: Amerikan Yiyecek ve İlaç Cemiyeti
FEV1	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HCl	: Hidroklorik Asit
HO⁻	: Hidroksil Radikali
HOCl	: Hipoklorik Asit
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
GSH	: Glutasyon
İFN-γ	: İnterferon-Gama
İL-1	: İnterlökin-1
İL-10	: İnterlökin-10
KÜHAM	: A.K.Ü. Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi
LD50	: %50'si İçin Letal(ölümcül) Doz
MDA	: Malondialdehit
Mg	: Mağnezyum
Na-K ATP'az	: Sodyum- Potasyum Adenozin Trifosfaz
NaOCl	: Sodyum Hipoklorit
NMDA	: N-metil D-aspartat
NO	: Nitrik Oksit

O₂⁻	: Süperoksit Anyonu
OSHA	: Amerikan Mesleki Güvenlik ve Sağlık Kurumu
PEFR	: Zirve Ekspiratuvar Akım Hızı
PPM	: Parts Per Million
PTH	: Paratiroid Hormon
ROO	: Peroksit Radikali
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz
SF	: Serum Fizyolojik
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1	: Klor gazı zehirlenmesinde izlenecek triaj ve tedavi klavuzu	19
Şekil 2	: ROS'un antioksidan enzimlerle detoksifikasyonu	24

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1	: AAPCC tarafından 1994 yılında rapor edilen klor gazı zehirlenme olguları	6
Tablo 2	: Kan MDA, GSH ve Askorbik Asit Değerleri	32
Tablo 3	: Serum İL-10 ve TNF- α Değerleri	33
Tablo 4	: Doku Düzeyinde MDA ve GSH Değerleri	34

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Klor (Cl_2) gazı sonucu meydana gelen zehirlenmeler acil servislerde sık karşılaşılan zehirlenmelerdir (1). Cl_2 gazı endüstride kullanılan okside edici bir ajandır. Mesleki zehirlenmelere de ülkemizde sık rastlanabilmektedir (2).

Amerikan zehir kontrol merkezi (AAPCC) verilerine göre 5 yıllık (1988-1992) sürede 27788 vaka bildirilmiştir. Bu vakaların 21437'si kategorize edilmiş; 40 vakada major zehirlenme bulguları, 2091 vakada orta zehirlenme bulguları, 17024 vakada hafif zehirlenme bulguları saptanırken, 2099 vakada ise zehirlenmenin hiçbir etkisi tespit edilememiştir (3).

Klor gazı su ile tepkimeye girince Hidroklorik asit (HCl) ve Hipoklorik asit'e (HOCl) dönüşür. HOCl'de tekrar HCl ve serbest oksijen radikaline (O^{\cdot}) dönüşür ki asıl hasardan bu ajanlar sorumlu tutulmaktadır (4).

Klor gazı zehirlenmesinin tedavisinde oksijen, inhale β_2 agonistler, nebülize sodyum bikarbonat, inhaler ve sistemik steroidler kullanılmıştır (4-6). Ancak Cl_2 gazı zehirlenmesinin asıl patolojik mekanizmasından sorumlu oksijen radikallerine yönelik bir tedavi kullanılmamıştır.

İnsanoğlu yüzyıllardır magnezyumun (Mg) tedavi edici etkisinden yararlanmaktadır. Günümüzde Mg'un vücudumuzda hemen her sistem üzerinde değişik etkileri olduğu bilinmektedir (7). Mg iyonu düz kas kontraksiyonunu, mast hücrelerinden histamin salınımını ve kolinerjik sinir uçlarından asetil kolin salınımını inhibe eder. Ayrıca Mg'un solunum kasları üzerinde de etkisi mevcuttur. Düşük serum Mg düzeyleri solunum kaslarında zayıflıkla bağlantılı bulunmuş ve Mg verilmesi ile kas gücünde düzelme saptanmıştır. Erişkin astmalı hastaların aktive olmuş nötrofilleri Mg'a maruz bırakıldığında süperoksit yapımında gözlenen azalma Mg'un inflamatuvar cevabı etkilediğini ve serbest radikal salınımını azalttığını düşündürmektedir (7-10).

Bu çalışmada, Cl₂ gazı inhalasyonuna bağlı olarak gelişen zehirlenmelerde oluşan semptomların ve hasarın azaltılmasına ve önlenmesine yönelik olarak etkin bir tedavi yöntemi bulmayı amaçladık. Mg'un, Cl₂ gazı zehirlenmesinde, doku hasarına yol açan fizyopatolojik mekanizmaları olumlu yönde etkilemesi, kolay ulaşılabilir olması ve klinik kullanımının olması, daha önce bu tip bir zehirlenmede kullanılmamış olması bu çalışmayı yapmamıza neden oldu. Mg'un olumlu etkilerinin ortaya çıkması halinde Cl₂ gazı zehirlenmesinin neden olduğu semptomların azaltılmasında ve organ hasarlarının önlenmesinde yarar sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TOKSİK GAZ İNHALASYONLARI

Günümüzde birçok sanayi kolunda zararlı maddeler kullanılmaktadır. Bu zararlı maddelerin hastalık yapıcı etkileri az olmasına karşın, zaman zaman ağır hastalık yapıcı etkileri olabilmekte hatta ölüme sonuçlanabilmektedir. Bu zararlı maddelerle maruziyet iş kollarında olabileceği gibi evlerde, kamusal alanlarda da olabilir. Maruziyet büyük miktarlarda aniden olabilir veya uzun süreli küçük miktarlarda olabilir (11).

İnhalasyon sonucu alınan toksik maddeler hafif bir mukozal irritasyondan, yaşamı tehdit edici üst solunum yolu problemleri ve akciğer ödemeine, hatta ölüme kadar değişebilen geniş etkilere neden olurlar (11).

Solunum yollarında hasara yol açan toksik inhalasyon ajanları 3 gruba ayrılır.

Bunlar; 1) Basit asfiktanlar

2) Kimyasal asfiktanlar

3) Pulmoner iritanlar (11-13)

2.1.1 BASİT ASFİKTANLAR

Basit asfiktan olan gazlar atmosferdeki oksijen ile yer değiştirerek hipoksemiye neden olurlar. Bunlar karbondioksit, metan gibi hidrokarbonlar, asetilen, hidrojen, azot, argon, neon, helyum ve nitrojendir (11,13). Klinik düzelme için hastanın hemen ortamdan uzaklaştırılması ve oksijen verilmesi gerekir (13).

2.1.2 KİMYASAL ASFİKTANLAR

Kimyasal asfiktanlar oksijenin doku tarafından alınmasını engelleyerek hipoksemiye neden olurlar (11). Bunu da mitokondrilerdeki aerobik metabolizmayı bozarak veya hemoglobinin oksijen taşıma yeteneğini bozarak yaparlar (13). Bunlar karbonmonoksit, siyanür ve hidrojen sülfittir (11,13).

2.1.3 PULMONER İRRİTANLAR

Pulmoner iritanlar mukozadaki su ile değişen oranlarda reaksiyona girerek toksik ürünler oluşturdıklarından dolayı etkileri sudaki çözünürlükleri ve fiziksel partikül çaplarına bağlıdır. Suda fazla çözünen amonyak gibi maddeler başlıca konjunktiva ve üst solunum yolu mukozasında etkilere yol açarken, suda az çözünen fosgen, ozon ve azot gibi maddeler terminal bronşiol ve alveol yüzeyine kadar ulaşp burada etkilere neden olurlar. Suda orta düzeyde çözünen Cl_2 gazı ise maruziyet derecesine göre alveollere kadar uzanabilir (11-13).

2.2 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİ

2.2.1 TARİHÇE

İnsanlık son iki yüzyıldır Cl_2 gazını kullanmaktadır. Cl_2 gazını 1774 yılında ilk tanımlayan İsveçli bir eczacı Scheele'dir. Cl_2 gazı ilk olarak fabrikalarda beyazlatıcı olarak kullanıldı. Ticari olarak kullanım için 1785 yılında Fransız kimyacı Berthollet tarafından üretildi (14).

Klor gazı kullanılmaya başlandığından beri zehirli olduğu biliniyordu ancak 1800'lü yıllarda literatürde yer almaya başladı. 19. yüzyılda sanayide beyazlatıcı olarak kullanıldı (14). 1920 yılından sonra evlerde kullanılmaya başlandı. Yüzme havuzlarında da kullanılmaya başlayan Cl_2 gazının ilk yüzme havuzu zehirlenmesi 1978 yılında bildirildi (15).

Birinci Dünya Savaşında kimyasal ajan olarak kullanıldı (3,11,16,17). Birinci Dünya Savaşında Rusya cephesinde 31 Ocak 1915 tarihinde Cl_2 gazı kullanıldı. Bu savaşta 70552 Amerikan askeri çeşitli gazlardan zehirlendi, bunlardan 1843 vakanın Cl_2 gazına maruz kaldığı belirlendi (3). İkinci Dünya Savaşında da kimyasal ajan olarak kullanıldığı belirlendi (18). İlk kullanılmaya başlandığından bu yana iki yüzden fazla major zehirlenme olgusu bildirildi (6).

2.2.2 KLOR GAZI ÜRETİMİ VE KULLANIM ALANLARI

Klor gazı deniz suyu gibi alkali kloridlerin elektrolizi ile üretilir. Cl_2 su ile reaksiyona girince HCl ve HOCl açığa çıkar (4,14).

Klor gazı ilk olarak endüstride beyazlatıcı olarak kullanılmış daha sonra Birinci ve İkinci Dünya Savaşında kimyasal ajan olarak kullanılmıştır. Günümüzde endüstriyel olarak plastik ve kağıt imalatı başta olmak üzere bir çok sanayi kolunda, çamaşır suyu üretiminde, şehir şebeke suları ve yüzme havuzu dezenfeksiyonunda kullanılmaktadır (3,11,14,16,17,20). Bir çok ülkede su dezenfeksiyonunda kullanılan çok yaygın bir ajandır (21). Ayrıca ev temizlik ürünlerinin uygunsuz karışımı sonucuda Cl_2 gazı zehirlenmeleri olabilmektedir (22,23).

Birinci ve İkinci Dünya Savaşında kitlesel Cl_2 gazı zehirlenmeleri görülmüştür. Günümüzde de iş yeri kazaları sonucu, ev temizlik ürünlerinin uygunsuz karışımı sonucu, yüzme havuzu ve içme suyu klorlanması sırasındaki kazalar sonucu zehirlenmeler görülmektedir (15,23-26).

Klor gazının saf hali evlerde kullanılmamasına rağmen ev içi maruziyet yaygındır. Bir ev temizlik ürünü olan çamaşır suyu (sodyum hipoklorit ($NaOCl$)) ile asitli ürünlerin uygunsuz karışımından açığa çıkan gazın solunmasına bağlı meydana gelmektedir (1,4). 1995-2001 yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil servise başvuran 39 vakalık Cl_2 gazı serisinde, vakaların tamamının çamaşır suyu ($NaOCl$) ve tuz ruhunun (HCl) uygunsuz karışımına bağlı olduğu bildirilmiştir (1). Cl_2 gazı solunmasına bağlı zehirlenmenin görüldüğü 86 vakalık başka bir seride, vakaların %73,3'ünün HOCl ve asit karışımından, %14'ünün yüzme havuzlarından, %7'sinin endüstriyel maruziyetten olduğu bildirilmiştir (6). Yapılan bir çalışmada kağıt imalatında çalışan işçilerin %60'ının bir ya da daha fazla Cl_2 gazına maruz kaldığı bildirilmiştir (18).

2.2.3 SIKLIK

Klor gazı inhalasyonu toksik inhalasyon ajanları arasında en yaygın olanlardan birisidir (3,15,27,28).

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 1983 yılında 191000 çalışanın Cl₂ gazına maruziyet riski taşıdığı bildirilmiştir (3).

AAPCC verilerine göre 1988-1992 yılları arasında toplam 27788 vaka bildirilmiş; bunlardan 21437'si kategorize edilmiş, 40 vakada major zehirlenme, 2091 vakada orta düzey zehirlenme, 17024 vakada hafif zehirlenme, 2099 vakada etkilenme olmadığı ve 3 vakanın da ölümcül olduğu bildirilmiştir (3).

Tablo-I:AAPCC tarafından 1994 yılında rapor edilen Cl₂ gazı zehirlenmeleri (29).

Sonuçlar						
Maddeler	Maruziyet	Etkilenme yok	Minör	Orta	Major	Ölüm
Asid-hipoklorit karışımı	749	34	378	130	1	0
Klor:diğer	5312	254	2581	783	18	2
Kloramin	2852	92	1442	382	3	0

2.2.4 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE FİZYOPATOLOJİ

Klor gazı 35.43 atom ağırlığında halojen bir elementtir (29). Cl₂ gazı havadan iki kat ağır, suda orta düzeyde çözünen, sarı-yeşil renkli, keskin-acı kokulu, normal atmosferik basınçta ve oda ısısında yanıcı olmayan, üst ve alt hava yollarında hasara neden olan pulmoner iritan bir gazdır (3,16,22). Solunum yolları, ağız, göz gibi mukoz membranlar ıslak olduğu için buralarla temasa geçen Cl₂ gazı üst ve alt solunum yolu semptomlarına yol açar (29).

Klor gazının bazı özellikleri;

- Atom ağırlığı → 35.43 g/mol
- 760 mmHg basınçta kaynama noktası → -34.6 C
- 760 mmHg basınçta erime noktası → -101 C
- 0 °C de 760 mmHg basınçta dansitesi → 3.21 g/L
- 0 °C de 760 mmHg basınçta suda çözünürlüğü → 14.6 g/L dir (14).

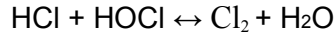
Klor gazının havadan ağır olması nedeni ile yerde birikimi fazla olmakta bu da yere yakın yerlerde maruziyet süresini uzatmaktadır (3).

Suda orta düzeyde çözünmesinden dolayı ilk birkaç dakikada üst hava yollarında semptomu neden olmayabilir ve maruziyet süresi uzayabilir (3). Asit iyonları hava yollarındaki duyuşal sinir sonlarına direkt etki gösterir ve duyuşal irritasyona neden olur. Bu duyuşal irritasyon sonucu bronkospazm meydana gelir ve böylece bir savunma mekanizması gibi Cl₂ gazı ile kontamine havanın inhalasyonu azaltılır. Asit iyonlarının hava yolu hücreleri ile etkileşimi de bronkospazma katkıda bulunur (14).

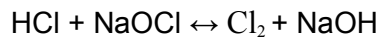
Klor gazı inhale edilince muköz membran yüzeyindeki sıvı içinde çözünür ve HCl ve HOCl meydana gelir. HOCl de HCl ve { O⁻ }'ne dönüşür. Serbest oksijen radikalleri de hava yolu hücrelerindeki proteinleri bozarak doku hasarına neden olur (4,30,31).

Klor gazı oluşumu ve takip eden tepkimeler (1,3,31)

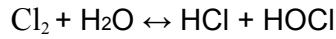
a. HOCl ve HCl'den Cl₂ gazı oluşumu



b. HCl ve NaOCl'den Cl₂ gazı oluşumu



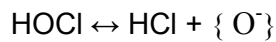
c. Cl₂ gazından HOCl ve HCl oluşumu



d. Cl₂ gazının solunum yollarında su ile reaksiyonu sonucu



e. HOCl'den HCl ve { O⁻ } oluşumu



Klor gazı HOCl ya da NaOCl ile HCl'nin karıştırılması sonucu oluşur. HCl'nin sudaki çözünürlüğü çok yüksektir. Asidin öncelikli hedefi üst solunum yolu mukoz membranları ve konjonktiva epitelidir (3).

HOCl'nin de sudaki çözünürlüğü yüksektir ve HCl'ye benzeyen hasar verici etkileri vardır (3). HCl'den daha irritandır (29).

Klor gazı toksik inhalasyonuna ilk yanıt, gazın konsantrasyonuna, maruziyet süresine, maruz kalan dokudaki su içeriğine ve bireysel hassasiyete bağlıdır (3).

ABD'de Mesleki Güvenlik ve Sağlık Kurumu (OSHA) tarafından Cl₂ gazının mesleki maruziyet yasal üst sınırı günlük 1 parts per million (ppm)'i 15 dakika geçmemek üzere günde 8 saat için 0.8 ppm olarak belirlenmiştir (3,14). Kokusu ve irritasyon özelliği uyarıcı olmasına karşın, kokunun hissedilmesi ile toksik doza ulaşma arasında sınır çok incedir (14). 1 ppm Cl₂ gazına 4-8 saat maruz kaldığı zaman irritatif semptomlar ortaya çıkabilmekte, 30 ppm Cl₂ gazı dakikalar içerisinde şiddetli solunumsal semptomlara yol açabilmekte, 1000 ppm üzeri Cl₂ gazına maruziyet ani ölümlere neden olabilmektedir (29).

Klor gazına bağlı zehirlenme yapılan hayvan modellerinde de 2000 ppm de ani solunum arresti meydana gelmiştir (3).

Klor gazı zehirlenmesi oluşturulan hayvanların %50'si için letal doz (LD50) 800-1000 ppm dir (3). LD50 1000 ppm için 28-53 dakikadır (34).

200 ppm de bronşial daralma görülürken, silier aktivitede etkilenme 18 ppm de bile görülebilir. 50 ppm in akut inhalasyonu ve 9 ppm in subakut inhalasyonunun kimyasal pnömoni ve bronşiolitis obliteransa neden olduğu bildirilmiştir. Burun ve trakeanın hafif fokal irritasyonu 2 ppm de bile meydana geldiği gösterilmiştir (3).

2.2.5 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE PATOLOJİK BULGULAR

Klor gazının asıl hedefi alt ve üst solunum yolları ile birlikte gözdür. Etkisi maruziyet süresi, şiddeti, maruz kalan dokunun su içeriği ile ilişkilidir (14).

Klor gazı gözde nadir ciddi yaralanmalara yol açar ancak yanık ve korneal abrazyonlar ortaya çıkabilir. Cl₂ gazı gözdeki mukozal membranlar ve gözyaşındaki proteinlerle reaksiyona girer ve HCl'ye dönüşür. Asit yanıkları gözde epitelyum ve bazal membran hasarına neden olduğu gibi nadiren derin endotel hücre hasarına neden olabilir. Kornea yanıklarında tam iyileşme olurken, kornea derinlerindeki yanıklar korneal ülser ve skar gelişimine neden olur (3).

Nazal kavitede doz bağımlı olarak epitelyum dejenerasyonu, mukozal inflamasyon, epitelyal hiperplazi, goblet hücre hipertrofisi ve hiperplazisi meydana gelir (32). Bir (1) ppm Cl₂ gazına 15 dakika maruz kalan farklı yaş gruplarından insanlarda önceden riniti olan ya da ileri yaştakilerde nazal mukozanın Cl₂ gazına cevabı riniti olmayanlar ya da genç yaştakilere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu cevapta mast hücre degranülasyonu gösterilememiştir (33).

Alt solunum yollarındaki patolojik bulgular nonspesifiktir ve doza bağımlı olarak değişir (14). Oksidanların ve asitlerin ıslak olan membran ile teması erken inflamatuvar hasara yol açar (16). Orta derecedeki konsantrasyonlarda hafif irritasyon yaparken yüksek konsantrasyonlarda hızlı bir şekilde akut akciğer hasarı ve ölüme yol açar (31).

Klor gazı maruziyetine bağlı pulmoner hasarlar; pulmoner ödem, pnömoni, hyalen membran oluşumu, multipl pulmoner tromboz, ülseratif trakeobronşit, pulmoner hemoraji, amfizematöz alveoller ve atelettazi ile karakterizedir (3,29,34). Cl₂ gazına bağlı pulmoner hasarın belirtisi hipoksi ile kendini gösteren pulmoner ödemdir. Nonkardiyojenik pulmoner ödemin nedeni pulmoner kapiller bütünlüğün bozulması ve dolayısı ile sıvının alveoller içinde birikmesidir. Pulmoner ödem maruziyetin miktarı ve zamanına bağlı olarak dakikalar ile saatler arasında gelişir. Persistant hipoksemi yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur (3).

İlk olarak 20.yüzyılın başlarında köpekler üzerinden yapılan bir çalışmayla Cl₂ gazı toksisitesinin mekanizması tanımlanmaya başlanmıştır. Bu çalışmaya göre;

- Üst hava yollarında ve akciğer parankiminde hızlı inflamatuvar ödem, alveollerde eksuda birikimi,
- Bunları takiben ciddi pulmoner konjesyon, ödem ve hemoraji
- Daha sonra geniş mukozal yıkım, atelektazi ve lobüler pnömoniye dönüşüm takip eder.
- Ciddi sekonder bakteriyel infeksiyonlar tablo üzerine eklenir.
- Mikroskobik ve makroskobik kronik obliteratif bronşiolit eşlik ettiği gözlenmiştir (6).

Klor gazına bağlı akut zehirlenme sonucu ölen insanların otopsilerinde akciğerlerinde pulmoner ödem, pulmoner damarlarda trombüs, alveolar ve bronşial epitelde dejenerasyon izlenmiştir (18). Bronşial biyopsilerde astım ile uyumlu bazal membran kalınlaşması, eozonofil ve mononükleer hücreleri içeren hücrel infiltrasyon gösterilmiştir (35).

Yapılan bir çalışmada 9 domuza genel anestesi altında 140 ppm Cl₂ gazı 10 dakika verilmiş ve domuzlar 6 saat süreyle takip edilip ve sonrasında histopatolojik inceleme yapılmıştır. Domuzlardan 2 tanesi biri 4. saatte diğeri 5. saatte solunum ve dolaşım yetmezliğinden ölmüştür. Domuzların hepsinde ciddi solunum sıkıntısı, pulmoner arter basıncında artma, kardiyak outputta azalma, arteryal oksijenizasyonda düşme tespit edilmiştir. Histopatolojik olarak akciğerlerin incelenmesinde; küçük ve orta bronşlarda belirgin dilatasyon, mukozal yüzeydeki epitelyal silyalarda deskuamasyon, dökülen epitelde inflamatuvar hücreler ve fibrin olduğu gösterilmiştir. Bronşial duvarda granülositler ve alveolar septalarda ödematöz kalınlaşma olduğu belirtilmiştir (6).

Klor gazı maruziyeti sonrası etkilerin meydana gelme sırası; mukozal irritasyon (silier aktivite ve mukus üretiminin bozulması), epitelyal hücrelerin çamurlaşması ve etkilenen alanlara lökosit infiltrasyonudur. Uzun süreli yada yüksek doz maruziyetlerde, bronşiol ve alveoller etkilenir. Makrofaj ve lökosit infiltrasyonu

sonucu eksudatif ödem olur ve daha ciddi vakalarda pulmoner kanamalar meydana gelir. Hücrelerde meydana gelen ölüm ve çamurlaşma sonucu bronşiol ve alveollerin yapısında bozulmaya ve bunun sonucunda obstrüktif tipte solunum fonksiyon kaybına neden olur. Bu tablolar pulmoner infiltrasyona ve pnömoni gelişimine zemin hazırlar. Bu reaksiyonların bir bölümü maruziyet durduğunda kesilirken, inflamatuvar cevap kısmen devam eder (14).

Alveol dokusunun tamiri rejenerasyonla kısmen olmaktadır. Hasar çok şiddetli olmuş ise fonksiyon kaybı olur ve akciğerin elastikiyeti kaybolarak fibrozis meydana gelir. Alveol yapı ve fonksiyon kaybı amfizeme, bronşiol yapı ve fonksiyon kaybı bronşite neden olur. Hasar çok fazla olmuş ise kalıcı fonksiyon kayıpları olabilir (14).

Klor gazına kronik maruziyetlerin kronik obstrüktif akciğer hastalığına yol açabileceği belirtilmiştir (34,36).

İrritan maddelerin yüksek dozda akut inhalasyonları sonucunda astım benzeri bir durum olan reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu (ARDS)'na neden olabilir. Bu tablo sağlıklı kişide bile tek maruziyette olabilir ve bronşial aşırı cevaplılık hali yıllarca sürebilir. Cl₂ gazı, irritan maddeye bağlı astımın ana nedenlerinden birisidir. Cl₂ gazına akut ve yüksek doz maruziyet sonrası hava akımında daralma, nonallerjik aşırı cevaplılık, lenfositik mukozal inflamasyon ve epitelyal bazal membran kalınlaşmasını içeren kalıcı akciğer hasarları olabileceği bildirilmektedir (18,37,39).

Gönüllü insanlar üzerinde Cl₂ gazı toksisitesi oluşturulan bir çalışmada, insanlar 4 saat boyunca 1 ppm Cl₂ gazına maruz bırakılmıştır. Sonuçta zorlu vital kapasite (FVC)'de, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar volüm (FEV1)'de ve zirve ekspiratuvar akım hızının (PEFR)'da azalma bulunmuştur. Hava yolu direncinde artış gösterilmiştir. Hava yolu hiperreaktivitesi olan gönüllülerin katıldığı başka bir çalışma da, yine 1 ppm Cl₂ gazı inhale ettirilmiştir. Bu grupta oluşan cevabın daha abartılı olduğu belirlenmiştir (3).

2.2.6 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE KLİNİK BULGULAR

Klor gazına bağlı klinik bulgular Cl_2 gazının konsantrasyonuna ve maruziyet süresine bağlıdır. Lakrimasyon, konjunktival irritasyon, rinore, öksürük, boğazda yanma, göğüs ağrısı, nefes darlığı, başağrısı ve bulantı gibi semptomlar hafif ve şiddetli maruziyetlerde görülür. Şiddetli maruziyetler de bunlara ek olarak, trakeobronşit, hava yolu obstrüksiyonu, pulmoner ödem, akut solunumsal distress sendromu, solunum yetmezliği ve ölüm görülür. Pulmoner ödem maruziyetten hemen sonra veya birkaç saat içinde ortaya çıkar. Boğuk ses ve ses kısıklığı olursa larinks ödemi akla gelmelidir (2,14,16).

Klor gazının hafif maruziyetleri irritatif semptomlara yol açarken, şiddetli maruziyetler pulmoner ödeme yol açar (16). Bronkospazm ve pulmoner ödem gelişimi intratorasik basıncı hızla artırır ve pnömomediastinumuna neden olur (31).

Klor gazının yüksek doz maruziyetlerinde Cl_2 gazı oksijenin yerine geçerek asfiksiye neden olur. Gelişen asfiksi ölüme neden olur (14).

Sıklık sırasına göre semptomlarda;

- Öksürük (%52-80)
- Nefes darlığı (%20-51)
- Göğüs ağrısı (%33)
- Boğaz ve substernal yanma (%14)
- Bulantı, kusma (%8)
- Göz ve burun irritasyonu (%4-6)
- Boğulma hissi
- Kas güçsüzlüğü
- Baş dönmesi
- Karın ağrısı
- Baş ağrısı görülür (3).

Fizik muayene bulgularında;

- Solunum seslerinde azalma
- Taşipne
- Taşikardi
- Wheezing
- Burunda yanma hissi
- İnterkostal ve subkostal çekilmeler
- Siyanoz
- Lakrimasyon
- Seste boğuklaşma veya stridor
- Raller (ARDS/nonkardiyojenik pulmoner ödem)
- Krepitasyon (pnömomediastinum varsa)
- Rinore görölür (3).

Minör etkiden ölüme kadar olan cevap Cl_2 gazının konsantrasyonuna bağlıdır.

Doza bağlı etkiler şunlardır,

- 1-3 ppm arası → müköz membranlarda hafif irritasyon, kısa süreli maruziyetlerde tolere edilebilir.
- 5 ppm → göz irritasyonu
- 15 ppm → boğaz irritasyonu
- 15-30 ppm arası → öksürük, boğulma ve boğazda yanma hissi
- 50 ppm üzeri → pnömoni
- 430 ppm → 30 dakika maruziyet sonunda ölüm
- 1000 ppm üzeri → dakikalar içerisinde ölüm meydana gelir (14).

Ev temizlik ürünlerinin uygunsuz karıştırılması sonucu açığa çıkan Cl_2 gazı ciddi semptomlara yol açabilmekle birlikte, genellikle kısa sürelidir (38).

Ev temizlik ürünlerine bağlı meydana gelen Cl_2 gazı sonucu zehirlenen 55 vakanın ikisinde ARDS geliştiği birinin solunum yetmezliğinden öldüğü bildirilmiştir. Bu olguların tümünde 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 (30).

Semptomlar akciğer hastalığı olanlarda ya da sigara içenlerde, sağlıklı ve sigara içmeyenlere göre daha uzun sürebilir (18,39).

Kalıcı akciğer hasarı tartışmalı bir konudur. Cl₂ gazından etkilenen kişilerde spirometrik olarak küçük ve büyük hava yollarında geçici obstrüktif ve restriktif paternler tanımlanmıştır. Genellikle bu bulguların 3 ay içerisinde düzeleceği bildirilmiştir (18). Yapılan bir çalışmada Cl₂ gazı inhale eden 13 işçinin semptomlarının 3 ay sonra tamamen düzeldiği bildirilmiştir (39).

Klor gazına tekrarlayan dozlarda maruz kalanlarda uzun dönem akciğer problemleri olabileceği bildirilmiştir. Tekrarlayan maruziyetlerin solunum semptomlarının prevalansını artırdığı belirtilmiştir (18).

2.2.7 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE TANI

Klor gazı inhalasyon toksisitesi semptom ve bulguların birleşimiyle öncelikle klinik bir tanıdır. Laboratuvar değerlendirmeler özgül değildir (27,29).

Oksijen saturasyonu monitörde düşük ölçülebilir (40).

Laboratuvar değerlendirmede sıklıkla lökosit sayısında artış, metabolik asidoz, hipoksemi, respiratuvar alkaloz görülebilmektedir (3,27,29).

Klor gazı zehirlenmesine bağlı meydana gelen metabolik asidoz anyon açığı olmayan hiperkloremik tiptedir (3). Metabolik asidozun nedeni için kabul edilen mekanizma Cl₂ gazının su ile reaksiyonu sonucu açığa çıkan HCl'nin sistemik emilimidir (3,40). Arteriyal kan gazında hipoksemi ile birlikte karbondioksit düzeyi artmış, azalmış veya normal olabilir (40).

Elektrokardiogramda sinüs taşikardisi ve sinüs aritmisi görülebilir (12).

Göğüs radyografisi genellikle normaldir. Buzlu cam dansitesi, perihiler konsolidasyon, vasküler konjesyon ve yamalı infiltrasyon alanları görülebilir. Bu bulgular akciğer ödemi, pnömonitis ve ARDS'yi gösterebilir (3,40). Pnömomediastinum görülen olgular rapor edilmiştir (40). Yapılan bir vaka serisinde Cl₂ gazına maruz kalan 76 hastanın 70'inde göğüs radyografisinin normal olduğu, 6 vakanın grafilinde ise alt zonlarda bilateral heterojen dansite artışı olduğu bildirilmiştir (12).

Ventilasyon perfüzyon sintigrafisinde Xenon gazının anormal tutulumu alt hava yollarındaki etkilenmeyi ve hasarlanmayı gösterir (3).

PEFR obstrüktif hava yolu hastalığını ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılabilir. Cl₂ gazı toksisitesinde solunum fonksiyon testlerinde hem obstrüktif hem de restriktif hava yolu hastalığı görülebilir (3,40).

Klor gazı zehirlenmesinde bazı ayırıcı tanıları göz önünde bulundurmalıyız. Bunlar;

- ARDS
- Astım
- Kimyasal yanıklar
- Oküler yanıklar
- Termal yanıklar
- Kimyasal savaş ajanları
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve astım
- Bakteriyal ve viral pnömoni
- Amonyak toksisitesi
- Karbonmonoksit toksisitesi
- Kostik madde zehirlenmesi
- Siyanid ve hidrojen sülfid zehirlenmesidir (3).

2.2.8 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNDE TEDAVİ

2.2.8.1 HASTANE ÖNCESİ TEDAVİ

Hastane öncesi bakımda, kurtarıcı ilk önce kendisini korumaya yönelik tedbirler almalıdır (3). Etkilenen kişileri ilave risklerden korumaya yönelik tedbirler alınmalıdır (14). Mümkünse mobil ekipmanlarla maruz kalınan ortamdaki Cl₂ gazı seviyesi ölçülmelidir. Göz ve derinin dekontaminasyonuna başlanabilir (3). Cl₂ gazı maruziyeti az olan ve hiçbir semptomu olmayan kişilerde semptom gelişirse hastaneye başvurması söylenerek 12 saat istirahat önerilir (14).

Klor gazı hakkında bilinenlerle olguların ayırımına yönelik bir algoritma geliştirilmiştir (29);

- 1) Maruziyeti hafif olanlar, buldukları ortamdan uzaklaştırma ile düzelirler. Semptomu olmayan bireyler kötüleşmeyecektir. Bunlara oksijen ve bronkodilatörler de faydalı olabilir.
- 2) Maruziyeti orta düzeyde olanlar, tedavi sırasında birkaç saatlik dönemde semptom yoksa ani kötüleşme olmayacaktır. Altta yatan akciğer hastalığı ve atopisi olanlarda reaktif hava yolu haftalar ve aylarca devam edebilir. Nadiren kimyasal ya da enfeksiyöz pnömonitis gelişebilir.
- 3) Maruziyeti ciddi olan ve semptomları hemen ortaya çıkanlarda, agresif tedavi hemen başlanmalı ve hastaneye yatırılmalıdır.

2.2.8.2 ACİL SERVİSTE TEDAVİ

Klor gazı ile etkilenme ister düşük ister yüksek olsun solunumsal semptomların tedavisi aynıdır. Cl₂ gazının semptomları oldukça ciddi olduğundan hasta hemen acile kabul edilmelidir. İritan madde maruziyetlerinde ilk olarak solunum ve hava yolu desteği sağlanmalıdır (14). Cl₂ gazının akciğere olan hasarının spesifik tedavisi olmadığı için üst ve alt hava yolu ostrüksiyonu, nonkardiyojenik pulmoner ödem, bronşiolitis obliterans veya devam eden solunum sıkıntısı için genel tedavi prensiplerine uyulmalıdır. Primer bakım bronkodilatörler ve nemli oksijen ile yapılır (16,31).

Acil servisteki tedavi şu şekilde sıralanabilir;

- 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. Irrigasyondan sonra korneal abrazyonlar açısından göz muayene edilmelidir. Eğer abrazyon varsa antibiyotikli merhemlerle tedavi edilmelidir. Derinin sıvı Cl₂ ile temasında su ya da %0,9'luk serum fizyolojik ile bol irrigasyonu takiben, sıcak yanıkları gibi tedavi edilmelidir. Topikal anestezipler ağrının sınırlandırmasına yardımcıdır (3,14).
- Oksijen; PaO₂ 60 mmHg üzerinde olacak şekilde ilave nemli oksijen verilmelidir (3).
- Bronkospazmın tedavisi; bronkodilatatörler (inhale albuterol ve diğer beta agonistler) solunumsal semptomların tedavisinde kullanılır. İn hale beta agonistlerin kullanımının kan gazı parametrelerinde, hava yolu basıncı ve akciğer kompliyansını düzelttiği hayvan çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Nebülize albuterole %1'lik lidokain eklenmesi ile analjezik etki ve öksürüğü baskılayıcı etki ortaya çıkar (3). Boğaz yanması ve üst hava yolu irritasyonunda nemli oksijen ve boğaz pastili yardımcı olabilir. Öksürüğün baskılanması için dekonjenstan ve antitüsif ilaçlar kullanılır (14).
- ARDS'li hastalarda sıvı kısıtlaması yapılmalıdır (3).
- İleri derecede ödem ve laringospazm gelişirse entübasyon için fiberoptik laringoskop gerekebilir. Pulmoner temizliğinde yapılabilmesi için mümkün olan en büyük endotrakeal tüple entübasyon yapılmalıdır (3).
- Hipoksemik solunum yetmezliği pozitif basınçlı ventilasyon ile tedavi edilir. ARDS'de ekspirium sonu basıncın yüksek olduğu ve ters oranlı ventilasyon yararlı olabilir (3, 41). Cl₂ gazına maruz bırakılıp entübe edilen havyan modeli bir çalışmada hayvanlar entübe iken prone pozisyonda takip edilmiş ve pulmoner fonksiyonlarda belirgin düzelleme saptanırken, supin pozisyonda takip edilenlerde pulmoner fonksiyonlarda kötüleşme tespit edilmiştir (41).

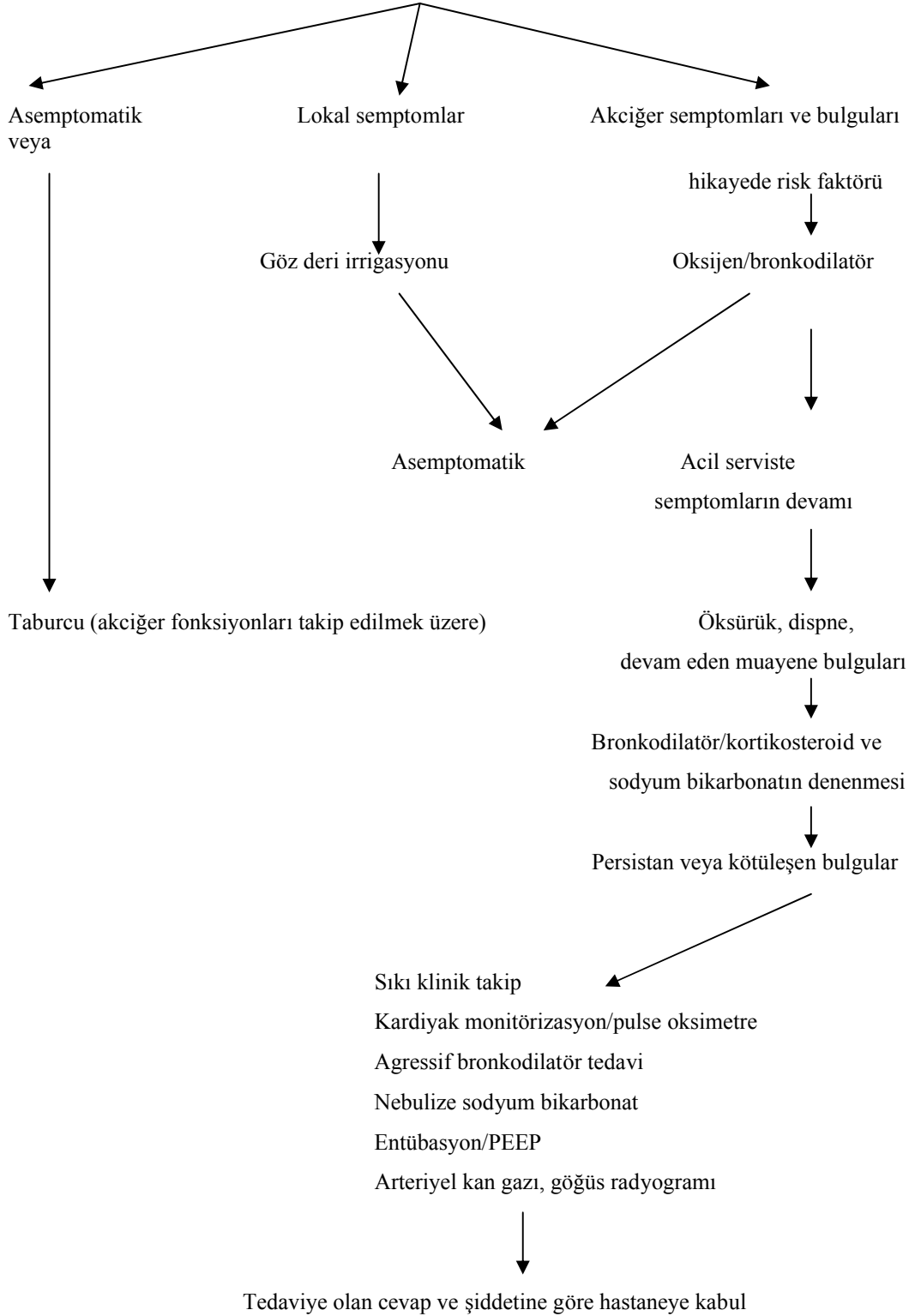
- Steroidler; parenteral steroidler bazı otörler tarafından kısa dönem reaksiyonları ve uzun dönem sekelleri önlediği savunulurken, bazı otörler de klinik uygulama yetersizliğinden önermemektedirler. İn hale steroidlerin doğrudan akciğeri etkileyerek akut olmayan semptomları rahatlattığı görülmüştür (3). Cl₂ gazı toksisitesi oluşturulan deney hayvanlarında inhale ve sistemik steroidlerin kullanıldığı çalışmalarda, solunum fonksiyonlarında ve akciğer hasarında düzelme tespit edilmiştir (42,43).
- Mağnezyum Sülfat; bronkodilatatör özelliğinden dolayı ağır astımlı hastalarda ve bronkokonstrüksiyona yol açan durumlarda etkili olduğuna inanılmaktadır. Ancak kullanımında klinik yetersizlik mevcuttur (3,29). Cl₂ gazına bağlı akciğer hasarının Mağnezyum Sülfat ile tedavi edildiğini gösteren hiçbir olgu sunumu bulunmamaktadır.
- Proflaktik antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (3).

Semptomu olan hastalar gözlem altında tutulmalı, semptomlar tamamen düzeldikten birkaç saat sonra taburcu edilmelidir. Hastaların yönetimi semptomların ciddiyetine, pulmoner fonksiyon testlerine, kan gazı analizlerine ve göğüs radyografilerinin sonuçlarına göre yapılır (14). Maruziyetten sonra geç dönem pulmoner ödem çıkabileceğinden dolayı hastaların en az 24 saat takip edilmesi gerektiğini önerenlerde vardır (3).

2.2.9 KLOR GAZI ZEHİRLENMESİNİN ÖNLEMİ

Klor gazı zehirlenmesine yol açan kazalar azaltılabilir (3). Yüzme havuzlarının uygun klorlanması ve ev temizlik ürünlerinin uygunsuz karıştırılmaması sağlanarak kazaların büyük bir kısmının önlenmesi mümkündür. Uygun eğitim ve denetimlerle iş kazaları önlenmeye çalışılmalıdır (3,18).

HİKAYE VE FİZİK MUAYENE



Şekil I: Klor gazı zehirlenmesinde izlenecek triaj ve tedavi klavuzu (3).

2.3 MAĞNEZYUM SÜLFAT

Mağnezyum intrasellüler alanda en sık bulunan ikinci, vücutta en sık bulunan dördüncü katyondur. Yaklaşık 300'den fazla enzimatik reaksiyonda kofaktör olarak rol oynar ki bunların içinde enerji metabolizması ve nükleik asit sentezide vardır. Ayrıca transmembranal iyon değişimi ve adenilat siklazin regülasyonunda, hormonların reseptörlere bağlanmalarında, kalsiyum kanal kapılarında, kas kasılmasında, nöroaktivitede, vazomotor tonusun kontrolünde, kardiyak kontraktilitede, nörotransmitter salınımı ve oksidan sistemde rol alır. Bu etkilerinin çoğunu fizyolojik kalsiyum antagonizması ile yapar (62).

Mağnezyum, iki değerlikli bir iyondur. Atom ağırlığı 24.312'dir. İnsan vücudunda toplam 1 mol (24 gr) Mg vardır (63). Total vücut Mg'unun %1'inden azı serum ve eritrositlerde bulunmaktadır. Kalanın %53'ü kemiklerde, %27'si kasların intrasellüler komponentlerinde ve %19'u da yumuşak dokulardadır. Serumda bulunan Mg total vücut Mg'unun yaklaşık %0,3'ünü içerir ve bunun da %62'si iyonize, %33'ü proteine bağlı (özellikle albümin) ve %5'i de fosfat ve sitrat gibi anyonlarla kompleks halde bulunur (62).

Mağnezyum Sülfat'ın 1 gr'ı 4 mmol, 8 mEq ya da 98 mg elemental Mg'a eşittir (62). Erişkinlerde Mg gereksinimi günlük 250-350 mg'dır. Çocuk, hamile ve emzirenlerde buna 100-150 mg eklenmelidir. Mg özellikle kolon ve ileumdan absorbe olur. Atılımı ve kontrolü böbrekler vasıtası ile olmaktadır (63).

Mağnezyum metabolizması ve regülasyonunda paratiroid hormon (PTH), kalsitonin, vitamin D, insülin, glukagon, epinefrin, antidiüretik hormon (ADH), aldosteron ve seks hormonları görev almaktadır. PTH ve vitamin D intestinal emilimi artırmakta, yine PTH renal geri emilimi ve kemiğe geri alımı sağlamaktadır. İnsülin hücre içine alımı kolaylaştırırken glukagon ise renal geri emilime yardımcı olmaktadır (63).

Mağnezyum intrastoplazmik organellerde ve hücre membranında stabilizasyonda görev alır. Bunu membran kalsiyum adenozin trifosfataz (Ca ATP'az) ve sodyum- potasyum adenozin trifosfataz (Na-K ATP'az) aktivasyonuna katılarak depolarizasyon ve repolarizasyon fazlarında transmembranal iyon değişimine katılarak yapar (63).

Mağnezyum sarkoplazmik retikulum ve L tipi kalsiyum kanallarını etkiler. Sarkoplazmik kanala dayalı kalsiyum aktivasyonunu inhibe ederek kalsiyumun sarkoplazmik kanaldan kaçışını engeller. Mg, kalsiyum kanal blokeridir, kalsiyum kanal aktivitesi düzenleyicisi ve modülatörüdür. Bu durum hipomagnezemide hücre içi kalsiyumdaki yükselmeyi açıklar (63).

Hücre içinde serbest halde bulunan Mg, fosforilasyon ve ATP'yi ilgilendiren yüzlerce enzimatik reaksiyon için gerekli bir mineraldir. Hücre içindeki inorganik fosfat ve ATP serbest Mg'u azaltır, ATP'nin adenozin difosfata (ADP) dönüşmesini ise artırır. Mg'un hücre içi eksikliği, yüksek enerjili fosfat bağlarını ve glukoz metabolizmasını ilgilendiren pek çok enzimin fonksiyonunun bozulmasına neden olur (63).

Mağnezyum N-metil D-aspartat (NMDA) reseptörlerinde voltaj bağımlı kapılara antagonist etki yaparak sinir sistemi iletiminde rol aldığı düşünülmektedir. NMDA reseptör antagonizmasının iskemik olaylardan koruduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında, verilen Mg ile iskemik hasarın azaltıldığı gösterilmiştir (62).

Mağnezyum periferik sinir sinaptik alanında nörotransmitter salınımını etkiler; bununla lokal anesteziklerin etkisini potansiyalize eder (64). Mg 2,5 mmol/L'den yüksek ise nörotransmitterlerin presinaptik inhibisyonu belirgindir. Bu etkisi presinaptik alanda kalsiyum ile yarışmasına bağlıdır. Nöromusküler kavşaktaki Mg konsantrasyonu 5 mmol/L ve üzerinde olursa presinaptik nöromusküler blokaj meydana gelir (64).

Mağnezyum, primer olarak ve vazokonstrüksiyon yapan maddeleri etkileyerek sekonder olarak damarlarda vazodilatasyon yapmaktadır. Mg kalsiyum antagonizması ile myokardiyal kasılma gücünü azaltır. Mg antiaritmik ajanlara dirençli ciddi aritmilerde etkilidir. Adrenalin uygulaması ile ilişkili aritmilerin tedavisinde propranolol ile eşdeğer olup verapamilden daha güçlü etkiye sahiptir. Bupivakaine bağlı gelişen aritmilerde de etkili olabilmektedir (64).

Mağnezyum bronkodilatatör özelliğinden dolayı ağır astımlı olgularda, gestasyonel proteinürik hipertansiyon tedavisinde, tokolitik ajan olduğu için prematür doğumun tedavisinde ve böbreklerdeki vazodilatasyon yapıcı etkisiyle diüretik amaçlı kullanılmaktadır (64).

Mağnezyum yüksek doz uygulandığı zaman preeklampatik gebelerin fetüslerinde beyin hasarını azalttığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Mg inflamatuvar yanıtı inhibe ederek buna katkıda bulunduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (19).

Mağnezyumun vücudumuzda hemen her sistem üzerinde değişik etkileri olduğu bilinmektedir. Mg iyonu düz kas kontraksiyonunu, mast hücrelerinden histamin salınımını ve kolinerjik sinir uçlarından asetil kolin salınımını inhibe eder. Ayrıca Mg'un solunum kasları üzerinde de etkisi mevcuttur. Düşük serum Mg düzeyleri solunum kaslarında zayıflıkla bağlantılı bulunmuş ve Mg verilmesi ile kas gücünde düzelme saptanmıştır. Erişkin astmalı hastaların aktive olmuş nötrofilleri Mg'a maruz bırakıldığında süperoksit yapımında gözlenen azalma Mg'un inflamatuvar cevabı etkilediğini ve serbest radikal salınımını azalttığını düşündürmektedir (7-10).

2.4. OKSİDAN-ANTIOKSİDAN SİSTEM

Hücre seviyesinde serbest radikallerin oluşum hızı ile bu radikallerin ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde olup, bu dengenin bazı hastalıklarda bozulduğu bilinmektedir (42). Oksidatif dengenin bozulması serbest radikallerin oluşum hızında

artma ya da ortadan kaldırılma hızında azalma ile olabilir. Oksidatif stres olarak adlandırılan bu durum sonuçta doku hasarına yol açmaktadır (43). Serbest radikal ise, bir kimyasal maddenin moleküler ya da atomik yörüngesinde bulunan ve genelde çok reaktif olan çiftleşmemiş elektron bulunduran bir kimyasal ürün olarak tanımlanabilir (44). Kovalent bağ taşıyan bir molekülün homolitik yıkımı, bir molekülden tek bir elektronun kaybı veya heterolitik olarak bölünmesi ve bir moleküle tek bir elektronun eklenmesi sonucunda serbest radikal ortaya çıkar (42). Pozitif yüklü, negatif yüklü ya da nötral olabilirler. Süperoksit anyonu (O_2^-), hidroksil radikali (HO^{\cdot}), NO peroksit radikali (ROO) ve radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) oksidatif stresin en önemli parametrelerinden bazılarını oluştururlar (45). Serbest radikal zincir reaksiyonları genellikle, moleküllerden hidrojen iyonunun uzaklaştırılmasıyla başlar. Sağlıklı kişilerde bu radikallerin zararlı etkileri antioksidan ajanlarla sınırlanırken, aksi durumda oksidatif stres düzeyindeki artış ile hücrelerin lipid, protein, DNA (Deoksi Ribo Nükleik Asit) ve karbohidratlar gibi tüm elemanları düzeyinde hasarlanma oluşabilmektedir (46,47).

2.4.1. MALONDİALDEHİT (MDA)

Lipid peroksidasyonu tabiri, serbest radikallerin hücre membranında bulunan yağ asitlerini etkilemesi sonucu meydana gelen zincirleme bir reaksiyon anlamında kullanılmaktadır (44). Bu yağ asitlerinden bazılarının peroksidasyonu ile oluşan Malondialdehit (MDA), kimyasal olarak aktif bir moleküldür ve çevre hücre ve dokulara kolayca diffüze olarak özellikle proteinler üzerinde zararlı etki gösterir (48). Oksidatif strese neden olan MDA ile birçok patoloji (ateroskleroz, iskemi, kardiyomyopati, radyasyon hasarı, sigara kullanımı, amfizem, diabetes mellitus, romatoid artrit, otoimmün hastalıklar, alzheimer ve parkinson, vs.) arasında ilişki kurulmuştur (49,50).

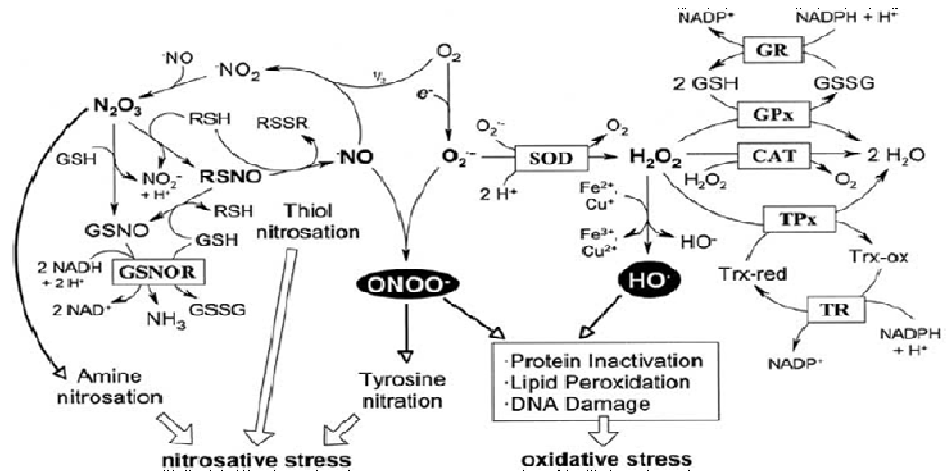
2.4.2. GLUTATYON (GSH)

Endojen ve eksojen kaynaklı olabilen antioksidanlar, hücrenin hem sıvı hem de membran kısmında bulunurlar (51). Antioksidanlar, serbest radikallerin oluşumunu ve verebilecekleri zararı önlemek için varolan moleküllerdir (52). Süperoksit Dismutaz (SOD), Glutatyon Peroksidaz (GPx), Katalaz, Glutatyon

Transferaz, Mitokondrial Sitokrom Oksidaz Sistemi ve Glutasyon (GSH) enzimatik antioksidanlardır. E-vitamini, β -karoten, askorbik asid, melatonin, urik asit , bilirubin, glutasyon, seruloplazmin, albumin, transferin ve ferritin ise diğerk bazı antioksidan maddelerdir (44).

Glutasyon, metabolizmada önemli rol oynayan ve glutamik asit, sistein ve glisin aminoasitlerinden oluşan bir tripeptittir. Sentezi ATP kullanılan iki basamaklı bir reaksiyonla gerçekleşir (44). En önemli işlevleri hücre zarlarından aminoasitlerin hücre içine taşınması, koenzim olarak enzim yapısına katılmak, proteinlerdeki sülfidril gruplarını korumak, peroksit, serbest radikaller ve reaktif toksik ara maddelerin etkisizleştirilmesidir (53). Ayrıca ksenobiyotik ve karsinojenler gibi birçok endojen ve eksojen zararlı bileşikleri de etkisizleştirmede önemli rol oynayan anahtar antioksidanlardandır. Oksidatif hasarı önlemesi, glutasyonun serbest radikallerle direkt reaksiyona girme, disülfidleri direkt olarak indirgeme ve GPx'e kofaktör olabilmesi ile gerçekleşir (54).

Reaktif Oksijen Türlerinin (ROS) antioksidan enzimlerle olan detoksifikasyonu Şekil II'de gösterilmektedir (55).



Şekil II: ROS'un antioksidan enzimlerle detoksifikasyonu (55).

2.4.3. ASKORBİK ASİT

Askorbik Asit güçlü bir antioksidandır ve birçok organ hasarına neden olduğu bilinen serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu özelliği olduğu bulunmuştur. Askorbik Asit'in in vivo ve in vitro olarak antioksidan ve serbest radikal giderici rolünün olduğu bilinmektedir. Askorbik asit oksijen tutma özelliğine sahip olması nedeniyle antioksidan olarak kullanılır (98).

2.5. DOKU HASARINDA SİTOKİNLERİN ROLÜ

Sitokinler çok düşük konsantrasyonlarda etki gösterebilen küçük polipeptid veya glikoprotein yapısındaki moleküllerdir. Monomerik formları genellikle 30 kD'dan küçüktür. Şu ana kadar saptanan sitokin sayısı 30'a ulaşmıştır (56). Sitokinler aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücrede sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan maddelerdir. Kendi ürettikleri hücreleri (otokrin etki) ve yakın çevredeki diğer hücreleri (parakrin etki) etkileyebilecekleri gibi, sistemik etkileri de (endokrin etki) vardır. Hücrel immün cevap üzerine etkilerinin yanı sıra, İnterlökin-1 (İL-1), interferon gama (İFN- γ) ve kemokinler başta olmak üzere bazı sitokinlerin inflamatuvar yanıtın oluşumunda ilave önemli rolleri de vardır. Sistemik akut-faz reaksiyonlarını stimüle eden bu sitokinlerin, endotel, lökosit ve fibroblastlar üzerine etkileri bulunmaktadır (57).

Sitokinlerin hormonlardan farklı yönleri, şekillenmiş moleküller olarak depolanmayıp, doku hasarından sonra hızla ortaya çıkarak organizmada hemodinamik, metabolik ve immünolojik değişiklikler meydana getirmeleridir (56).

Sitokinlerin sekresyonu endotoksinler, immün kompleksler, toksinler, fiziksel travma ve bazı inflamasyon mediatörleri tarafından stimüle edilir (57).

2.5.1. TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA (TNF- α)

İnflamatuvar cevabı düzenleyen pek çok mekanizma olmasına rağmen TNF- α bu sürecin düzenlenmesinde major rol oynar. TNF- α 'nın hücrel etkileri fizyolojik, sitotoksik ve inflamatuvar süreçleri kapsar (58).

Patolojik süreç içerisinde TNF- α 'nın major kaynağı langerhans hücreleri, kuppfer hücreleri ve astroglia gibi dokuda fikse olmuş makrofajlardır. Bununla birlikte endotelial hücreler, epitel hücreleri ve fibroblastlar gibi diğer hücreler de uygun bir uyarı olduğunda belirgin şekilde TNF- α salgırlar. TNF- α 'nın major stimulanı endotoksinlerdir. Ayrıca bazı toksik ajanlar da ultraviyole ajanlar gibi, direkt olarak TNF- α 'yı stimüle eder (58).

Yapılan çalışmalar TNF- α 'nın 90 dakikada zirve yaptığını ve 18 saat kadar sonra da bazal değere gerilediğini göstermiştir (59).

Tümör Nekrozis Faktör-Alfa, inflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rolünü, hücre uyarımı ve İL-1, İL-6, İL-8, Makrofaj İnflamatuvar Protein-2, Granülosit-Makrofaj Koloni-Stimülatör Faktör, İntraselüler Adezyon Molekülü-1 ve Endotelial Lökosit Adhezyon Molekülü-1 gibi inflamatuvar mediatörlerin gen regülasyonu ile yapar (58).

İL-1 ve TNF- α , endotelde "endotelial aktivasyon" olarak isimlendirilen bir grup değışikliğı stimüle eder. Bu değışiklikler, adezyon moleküllerinin artmış dışa vurumu, bazı sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin sekresyonu, eikazanoidlerin ve NO'in sentezlenmesi ve endotel trombojenisitesinin artmasıdır. TNF- α ayrıca nötrofillerin agregasyonu ve aktivasyonunu stimüle eder, mezenkimal hücrelerden proteolitik enzimlerin salınımını uyararak doku hasarına neden olur (57).

2.5.2. İNTERLÖKİN-10 (İL-10)

İnsan İL-10'u, 160 amino asit içeren bir protein olup, moleküler ağırlığı 18.5 kD'dur ve iki disülfid bağı içerir. İL-10'u kodlayan gen 1. kromozom üzerinde, reseptör geni ise 11. kromozomun q23.3 bölgesinde lokalizedir (60,61).

Başlangıçta İL-10, tip 2 T helper (Th) hücrelerin bir ürünü olarak tanımlanmıştır. İL-10 ayrıca, CD4-Th0 ve Th1 hücreler B lenfositler, mast hücreler, monositler, makrofajlar, keratonositler ve tüylü hücreli lösemi, Hodgkin Lenfoma, Sezary Sendromu, Multipl Myelom hücreleri gibi birçok tümör hücreleri tarafından

üretilmektedir. İL-10 üretimini kontrol eden ve düzenleyen mekanizmalar araştırma halindedir. İL-4, İL-13 ve İFN aktive olmuş monositlerde İL-10 üretimini azaltmaktadır (61).

Aktive olmuş monositler proinflamatuvar sitokinler olan İL-1 alfa ve beta, İL-6, TNF- α ve İL-8 ve makrofaj inflamatuvar protein gibi kemokinleri salgılar. Bu sitokinler, lökosit aktivasyonuna ve lökositlerin inflamasyon bölgesinde birikmesine neden olur. İL-10, monosit-makrofaj, nötrofil ve eozinofiller tarafından bu sitokinlerin üretimini önler ve ayrıca nötrofil ve monosit-makrofaj aktivasyonuna neden olan Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülator Faktör ve Granülosit-Koloni Stimülator Faktör üretimini de inhibe eder (61).

İnterlökin-10, makrofajlarda NO sentazın uyarımını ve dolayısı ile inflamasyonda rol oynayan NO salınımını azaltarak inflamasyonun şiddetini azaltabilmektedir. Benzer şekilde, İL-10 toksik oksijen radikallerinin makrofajlar tarafından üretimini önleyerek inflamasyonun şiddetini azaltmaktadır. Diğer taraftan İL-10'un, monositlerde Prostoglandin-H Sentaz'ı inhibe ettiği veya azalttığı gösterilmiş olup, bu durum İL-10'un kronik inflamasyonun azaltılmasında da etkili olduğunu gösterir (61).

İL-10 Sistemik Lupus Eritematozis, Myastenia Gravis, Sjögren Sendromu ve Progressif Sistemik Skleroz'un patogenezinde etkili olurken; Romatoid Artrit, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları, Eritem ve Egzema gibi aşırı inflamasyonla seyreden hastalıklarda ise akut inflamatuvar cevabın azaltılmasından sorumludur. İL-10'un tedavide kullanımını ile ilgili veriler cesaretlendirici olsa da yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (60,61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu desteği ile (Proje no: 09.TIP.09) Afyon Kocatepe Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Araştırma ve Uygulama Merkezi (KÜHAM), Fen-Edebiyat Fakültesi Biyokimya laboratuvarı ve Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji laboratuvarlarında yapıldı. Hayvan deneyleri, Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul'undan izin alınarak yapıldı (İzin no:B.30.2.AKÜ.0.8Z.00.00/019). Araştırma, US National Institutes of Health (NIH Publication no.85-23 revised 1996) tarafından yayınlanmış laboratuvar hayvanlarının korunması ve kullanımı kurallarına uygun olarak yürütüldü. Araştırmanın deneysel bölümü aynı araştırmacı tarafından yapıldı.

Çalışmamızda 6 aylık ve ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen toplam 50 adet erkek veya dişi, Wistar Albino tipi rat kullanıldı. Denekler Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Deneysel Hayvanlar Ünitesinden temin edildi ve çalışmadan bir hafta öncesinde rastgele örnekleme metodu ile gruplara ayrılarak özel kafeslerde tutuldu, standart laboratuvar koşullarında ve özel laboratuvar yemi ile beslenerek, oda ısısında saklandı.

3.1. KİMYASALLAR

Mağnezyum Sülfat ampül (Mağnezyum Sülfat®, Biofarma İlaç Sanayi, İstanbul, Türkiye) ticari olarak elde edildi. Analizde kullanılan; Hydrogen peroxide, Thiobarbituric acid, Phosphate buffer, Butylated hydroxytoluene, Trichloroacetic acid, EDTA, 5,5-dithio-bis-2-nitrobenzoic acid (DTNB) solution, disodium hydrogen phosphate, paraphenylenediamine, sodium azide, 2,4-dinitrophenylhydrazine, ethanol, hexane, sodium nitrite, sodium nitrate, sulfanilamide, tetrazolium chloride, N-(1-naphthyl) ethylenediamine dihydrochloride ve vanadium(III) chloride, hematoxylin, entellan ve glutatyon (GSH) ticari olarak elde edildi. İL-10 ve TNF- α ölçümü için; İL-10 ve TNF- α ELISA-Bender MedSystems Austria Marka kitler kullanıldı. Klor gazı (HABAŞ Sınai ve Tıbbi Gazlar A.Ş. İstanbul, Türkiye) ticari olarak elde edildi.

3.2. DENEY GRUPLARI VE DİZAYNI

Çalışma başlangıcında ratlar randomize olarak rastgele sham grubunda 6, diğer dört grupta 8'er adet olacak şekilde beş gruba ayrıldı.

1. Grup (Sham grubu) (n=6): 6 adet rat kullanıldı. Cl₂ gazı zehirlenmesi uygulanmadı ve magnezyum sülfat verilmedi. Diğer gruplarla karşılaştırmak için kan ve doku örnekleri alındı.

2. Grup (n=8): 8 adet rat kullanıldı. Cl₂ gazı inhale ettirildi ve hemen sonra intraperitoneal serum fizyolojik (SF) verildi. Ratlar 6. saatte kan ve doku örnekleri alınarak sakrifiye edildi.

3. Grup (n=8): 8 adet rat kullanıldı. Cl₂ gazı inhale ettirildi ve hemen sonra intraperitoneal olarak Mağnezyum Sülfat verildi. Ratlar 6. saatte kan ve doku örnekleri alınarak sakrifiye edildi.

4. Grup (n=8): 8 adet rat kullanıldı. Cl₂ gazı inhale ettirildi ve hemen sonra intraperitoneal SF verildi. Ratlar 24. saatte kan ve doku örnekleri alınarak sakrifiye edildi.

5. Grup (n=8): 8 adet rat kullanıldı. Cl₂ gazı inhale ettirildi ve hemen sonra intraperitoneal olarak Mağnezyum Sülfat verildi. Ratlar 24. saatte kan ve doku örnekleri alınarak sakrifiye edildi.

Klor gazı verilecek ratlar 60x27x27 cm ebatlarında camdan yapılmış bir anestezi odacığı içerisine alındı. Her seansta sekiz adet rat kap içerisine atıldı. Ratların dört tanesi kontrol grubu, diğer dört tanesi de magnezyum sülfat grubu olarak randomize seçildi. Cl₂ gazı, anestezi odacığı içerisine yerleştirilen Cl₂ gazı ölçüm dedektörü ile sürekli ölçüm yapılarak verildi. Başlangıçta Cl₂ gazı ortam havası içerisinde 200 ppm olacak şekilde verildi ve bu işleme 20 dk süreyle devam edildi. Daha sonra ratlar ortam havasına bırakıldı. Mağnezyum Sülfat hem 6 saatlik hem de 24 saatlik gruplara aynı şekilde verildi. Ratlara Cl₂ gazı inhalasyonu sonrasında 100mg/kg intraperitoneal Mağnezyum Sülfat verildi. Kontrol gruplarına aynı saat, aynı miktarda ve aynı bölgeden serum fizyolojik (SF) yapıldı. Gözlemler deney boyunca aynı gözlemci tarafından yapıldı.

Grup II ve III'deki ratlar 6 saat boyunca, Grup I, IV ve V'deki ratlar 24 saat boyunca takip edildi bu sürede ratların oral alımlarına izin verildi. 6. ve 24. saatin sonunda steril ortamda cerrahi işleme geçildi. Tüm ratlarda sağ bacağa intramüsküler yolla, 50 mg/kg ketamin hidroklorür (Ketalar, Eczacıbaşı) ve 5 mg/kg xylazin (Rompun, Bayer) uygulanarak genel anestezi ve ratların spontan solunumu sağlandı. Ratların karın bölgesi traşı sağlandıktan sonra, % 10 Povidone iodine ile deri temizliği yapıldı. Yalnızca insizyon bölgesi açık kalacak şekilde steril örtü örtüldükten sonra orta hattın yaklaşık 4cm'lik insizyonla laparotomi gerçekleştirildi. Vena kavadan biyokimyasal parametreleri çalışmak üzere steril ortamda yaklaşık 4cc kan alınarak heparinize ve normal tüplere konuldu. Daha sonra sakrifikasyona geçildi. Doku düzeyindeki biyokimyasal inceleme için akciğer çıkartıldı SF ile yıkandı. Akciğer -70 °C de saklandı.

Biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında ratlardan alınan yaklaşık 4 cc kan ile İL-10, TNF- α ve oksidan- antioksidan düzeyleri çalışıldı.

3.3 KANDA YAPILAN BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Biyokimyasal analizler için kan örnekleri vena kavadan alınarak heparinize edilmiş ve normal tüplerde toplandı. Heparinize edilmiş tüplerde toplanan tam kan aynı gün içinde tam kan MDA ve GSH düzeylerinin ölçümü için çalışıldı. Heparinize edilmeden polystyrene tüplere alınan kan pıhtılaştıktan sonra +4 °C de 10 dakika 1000g de santrifüj edildi ve serum EDTA ile yıkanmış pasteur pipetleri kullanılarak alındı. Heparinize eritrositler pH 7.4 de fosfat tamponlu salin ile üç defa yıkandı. Elde edilen bu serum ve eritrosit örnekleri analiz zamanına kadar -70 °C de polystyrene plastik tüplerde saklandı.

Serum Askorbik Asit ve aynı zamanda GSH konsantrasyonu spektrofotometre (Jenway 6305 UV/Vis) ile çalışıldı. GSH konsantrasyonunun ölçümü için tam kanın çözülmesinden ve presipitatın kaldırılmasından sonra disodyum hidrojen fosfat ve DTNB solüsyonu eklendi ve renk formasyonu 412 nm de okundu ve sonuçlar mg/dl olarak belirtildi (65). Askorbik Asit düzeyi 2,4-dinitrophenylhydrazine ile derivatizasyondan sonra değerlendirildi. Oksidatif stresin önemli bir belirleyicisi olarak MDA düzeyleri Jain ve arkadaşlarının metoduna

uygun şekilde ölçüldü (66). Bu metodun prensibi MDA ile thiobarbiturik asitin reaksiyonu esnasında meydana gelen rengin spektrofotometrik olarak ölçümüne bağlıdır. Thiobarbiturik asit reaktif içeriklerinin (TBARS) konsantrasyonları thiobarbituric asit - malondialdehyde kompleksinin beraber absorbansı tarafından hesaplandı ve sonuçlar nmol/ml olarak belirtildi.

3.4 DOKUDA YAPILAN BİYOKİMYASAL DEĞERLENDİRME

Biyokimyasal analiz için -70 °C de saklanan dokular SF ile yıkandı ve tartıldı. 1/20 oranında dilüe edildi. Sonrasında homojenizatörle 9600 devir/dk'da 60 saniye süreyle mekanik olarak homojenize edildi. Burada parçalanan numuneler 30 saniye süreyle sonifikasyon işlemine tabi tutuldular. Bu süre sonunda elde edilen % 10'luk homojenatlar, +4°C'de 10 dakika süreyle 5000 rpm'de santrifüj edilerek süpernatantlar elde edildi. Bu süpernatantlarda, GSH ve MDA aktiviteleri çalışıldı. Doku biyokimyasal değerlendirmelerinde de serumda kullanılan kit ve yöntemler kullanıldı.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel değerlendirmeler “SPSS 13.0 for Windows” paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada elde edilen veriler “ortalama ± standart sapma” olarak ifade edildi ($X \pm SD$). Gruplarda varyans analizi (ANOVA) ve Tukey post testi uygulanarak istatistiksel ilişki belirlendi. İstatistik anlamlılık için $p < 0.05$ ve $p < 0.01$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu deneysel çalışmada Sham (Grup I), Grup II (Cl₂ gazı + SF 6.saat), Grup III (Cl₂ gazı + Mağnezyum Sülfat 6.saat), Grup IV (Cl₂ gazı + SF 24.saat) ve Grup V (Cl₂ gazı + Mağnezyum Sülfat 24.saat) gruplarında elde edilen sonuçlar şu şekildedir:

4.1. KANDA BİYOKİMYASAL DEĞERLER

Tablo-II: Kan MDA, GSH ve Askorbik Asit Değerleri

GRUPLAR	GRUP I (SHAM)	GRUP II (Cl ₂ +SF) 6.SAAT	GRUP III (Cl ₂ +MG) 6.SAAT	GRUP IV (Cl ₂ +SF) 24.SAAT	GRUP V (Cl ₂ +MG) 24.SAAT
MDA (nmol/ml)	0.34 ± 0.1	0.51 ± 0.1	0.68 ± 0.1 ^b	0.63 ± 0.1 ^a	0.57 ± 0.1 ^a
GSH (mg/dl)	18.56 ± 0.5	19.64 ± 0.6 ^a	19.01 ± 0.3	19.56 ± 0.6 ^a	19.2 ± 0.4
Askorbik Asit (mg/dl)	3.38 ± 0.4	3.13 ± 0.1	3.1 ± 0.2	3.01 ± 0.1	3.19 ± 0.2

a: Sham'den farklıdır (p<0.05)

b: Sham'den çok farklıdır (p<0.01)

a, b: Grup I'e olan farkı gösterir.

Cl₂: Klor gazı, SF: Serum Fizyolojik, MG: Mağnezyum Sülfat

4.1.1. KANDA OKSİDAN-ANTIOKSİDAN DEĞERLERİ

4.1.1.a. GLUTATYON (GSH) DEĞERİ

Grup I 'e göre Grup II ve IV'de istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit edildi (p<0.05) (Tablo II). Grup I 'e göre Grup III ve V'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

4.1.1.b. MALONDİALDEHİT (MDA) DEĞERİ

Grup I 'e göre Grup IV ve V'de istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo II). Grup I'e göre Grup III'de istatistiksel olarak çok anlamlı bir artış tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo II). Grup I 'e göre Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

4.1.1.c. ASKORBİK ASİT DEĞERİ

Grup I 'e göre Grup II, III, IV ve V 'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo II).

4.1.2. SERUM SİTOKİN DEĞERLERİ

Tablo-III: Serum İL-10 ve TNF- α Değerleri

GRUPLAR	GRUP I (SHAM)	GRUP II (Cl ₂ +SF) 6.SAAT	GRUP III (Cl ₂ +MG) 6.SAAT	GRUP IV (Cl ₂ +SF) 24.SAAT	GRUP V (Cl ₂ +MG) 24.SAAT
İL-10 (pg/ml)	49.08 ± 1.2	55.75 ± 1.2	63.23 ± 1.5 ^{a b}	59.32 ± 2.4 ^a	63.1 ± 1.8 ^{a b}
TNF- α (pg/ml)	162 ± 5.5	190 ± 5.5 ^a	183.46 ± 6.4	172.65 ± 5.1	169.06 ± 4.1

a: Sham'den farklıdır ($p<0.05$)

b: Cl₂+SF'den farklıdır ($p<0.05$)

a: Grup I'e olan farkı gösterir. **b:** Grup II'e olan farkı gösterir.

Cl₂: Klor gazı, SF: Serum Fizyolojik, MG: Magnezyum Sülfat

4.1.2.a. SERUM İNTERLÖKİN-10 DEĞERLERİ

İnterlökin-10'a bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki İL-10 değerlerindeki artma istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$). Grup III, IV ve V'de İL-10 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Grup II'ye göre baktığımızda Grup III ve V'deki İL-10 değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edildi ($p<0.05$). Grup II'ye göre baktığımızda Grup IV'de artış olsa da istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. En fazla artışın ise Grup III'de olduğu saptandı (Tablo III).

4.1.2.b. SERUM TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR-ALFA DEĞERLERİ

Tümör Nekrozis Faktör-Alfa'ya bakıldığında; Grup I'e göre Grup II'deki TNF- α değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı saptandı ($p<0.05$). Grup III, IV ve V'deki artışlarda istatistiksel anlam tespit edilmedi ($p>0.05$). Grup II'ye göre Grup III, IV ve V'deki TNF- α değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde azaldığı tespit edildi (Tablo III).

4.2. DOKU DÜZEYİNDE MDA VE GSH DEĞERLERİ

Tablo-IV: Doku Düzeyinde MDA ve GSH Değerleri

GRUPLAR	GRUP I (SHAM)	GRUP II (Cl ₂ +SF) 6.SAAT	GRUP III (Cl ₂ +MG) 6.SAAT	GRUP IV (Cl ₂ +SF) 24.SAAT	GRUP V (Cl ₂ +MG) 24.SAAT
MDA (nmol/ml doku)	18.5 \pm 1	25.5 \pm 2.7 ^a	26.8 \pm 2.1 ^a	20.01 \pm 1.8	21.1 \pm 4.2
GSH (mg/dl doku)	213.33 \pm 10.3	207.75 \pm 15.5	211.5 \pm 21.1	204.5 \pm 14.3	196.88 \pm 31.2

a: Sham'den farklıdır ($p<0.05$)

Cl₂: Klor gazı, SF: Serum Fizyolojik, MG: Magnezyum Sülfat

4.2.1. GLUTATYON DEĞERİ

Grup I 'e göre Grup II, III, IV ve V 'de istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo IV).

4.2.2. MALONDİALDEHİT DEĞERİ

Grup I'e göre Grup II ve III 'de istatistiksel olarak anlamlı artışlar tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo IV). Grup I'e göre Grup IV ve V'de artışlar tespit edildi ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

5.TARTIŞMA

Klor gazı suda orta derecede çözünen, üst ve alt solunum yollarında akut zararlara yol açan pulmoner iritan bir gazdır (1,20,21). Cl₂ gazı inhalasyonundan sonra, Cl₂ gazı hava yollarının nemli yüzeylerinde su ile reaksiyona girmesi sonucu açığa çıkan HCl ve {O⁻}’i toksisitenin temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Akciğer hasarından bu iki ajan sorumlu tutulmaktadır (4,30,31). Günümüzde Cl₂ gazı zehirlenmesi sonucu oluşan akciğer hasarına yönelik özel tedavi yöntemleri olmadığı için, tedavi oksijen, inhale β₂ agonistler, nebülize sodyum bikarbonat, inhaler ve sistemik steroidler ile semptomatik yaklaşımdır (4-6,14,16).

Günümüzde Mg’un vücudumuzda hemen her sistem üzerinde değişik etkileri olduğu bilinmektedir (7). Mg iyonu düz kas kontraksiyonunu, mast hücrelerinden histamin salınımını ve kolinerjik sinir uçlarından asetil kolin salınımını inhibe eder. Ayrıca Mg’un solunum kasları üzerinde de etkisi mevcuttur. Düşük serum Mg düzeyleri solunum kaslarında zayıflıkla bağlantılı bulunmuş ve Mg verilmesi ile kas gücünde düzelme saptanmıştır. Erişkin astmalı hastaların aktive olmuş nötrofilleri Mg’a maruz bırakıldığında süperoksit yapımında gözlenen azalma Mg’un inflamatuvar cevabı etkilediğini ve serbest radikal salınımını azalttığını düşündürmektedir (7-10).

Bu çalışmada, Cl₂ gazı inhalasyonuna bağlı olarak gelişen zehirlenmelerde oluşan semptomların ve hasarın azaltılmasına ve önlenmesine yönelik olarak etkin bir tedavi yöntemi bulmayı amaçladık.

Ülkemizde Cl₂ gazı zehirlenmeleri acil servislere daha çok ev temizliğinde kullanılan çamaşır suyu ve tuz ruhunun karıştırılması ile olmaktadır. Acil servis başvuruları azımsanamayacak düzeyde fazladır. Ancak düzenli kayıtların yapılamaması, iyi istatistiksel verilerin olmaması, ilk başvuruların Tıp Fakülteleri gibi düzenli kayıt yapılan hastanelere olmamasından dolayı birçok hastanın kayıt dışı kaldığını düşünmekteyiz. Yine de ülkemizde bir çok Tıp Fakültesinin bildirdiği vaka serileri bulunmaktadır (1,12,27,30).

Ratlarla, koyunlarla, domuzlarla ve fındık fareleri ile çeşitli doz ve sürelerde Cl_2 gazı verilerek yapılmış deneysel çalışmalar vardır (22,42,43,67). Biz çalışmamızda deney hayvanı olarak ratları seçtik. Cl_2 gazı zehirlenmeleri genellikle ev tipi hipoklorit içeren temizlik maddeleri ile asitlerin karıştırılmaları sonucu açığa çıkan gazla meydana geliyor olsa da ve yine bu şekilde elde edilen gazla çalışmalar yapılmış olsa da bir çok çalışma sanayi tipi özel amaçlar için hazırlanmış saf Cl_2 gazı ile yapılmaktadır (5,38,68,69). Bu şekilde yapılan çalışmalarda hayvanlara verilen gaz miktarı objektif olarak kontrol edilebildiğinden çalışmamızda özel hazırlanmış sanayi tipi Cl_2 gazını kullandık.

Klor gazı maruziyeti sonucu oluşan akciğer hasarı doza ve inhalasyon süresine bağlıdır (14). Bizde daha önce yapılmış çalışmalarını inceleyerek Cl_2 gazının dozunu ve maruziyet süresini belirledik. Daha önce yapılan bir çok çalışmada çok farklı doz ve sürelerde Cl_2 gazı kullanılmış olduğunu belirledik (22,41,42,67). Biz çalışmamızda, ratları 200 ppm 20 dk süre ile Cl_2 gazına maruz bıraktık.

Dokulardaki serbest oksijen (O_2), H_2O_2 , süperoksid anyonları (O_2^-) ve hidroksil radikalleri (HO^-) gibi ROS düzeyi endojen enzimatik (SOD, GPx, CAT, Glutatyon S-transferaz) ve/veya nonenzimatik (GSH) antioksidan savunma sistemleri ile kontrol edilir. Dokularda, ROS düzeyi endojen antioksidan defans sisteminin kapasitesini aştığında, oksidanlar ile antioksidanlar arasındaki kritik denge bozulur ve ROS ile ilişkili doku hasarları ortaya çıkar. ROS biyolojik makromoleküller ile reaksiyona girerek lipid peroksidasyonu, enzim inaktivasyonu veya DNA hasarına yol açabilir (70,71).

Lipid peroksidlerinin artmasının; oksidatif stres durumunda hücre fonksiyonlarının azalmasında major etken olduğuna inanılır. Artmış MDA düzeyleri, lipid peroksidasyonunun en önemli ve en sık kullanılan belirteçidir (70).

GSH, thiol içeren bir tripeptiddir ve önemli bir hücrel antioksidandır. Reaktif oksijen ve metabolitlerin temizlenmesinde çeşitli biyolojik fonksiyonları vardır. Aynı zamanda GSH, antioksidan ve detoksifikasyon enzimi olan GPx için

substrat gibi de davranır. Aşırı lipid peroksidasyonu GSH tüketimine sebep olabilir veya GSH'daki azalma, artmış lipid peroksidasyonu ile sonuçlanabilir. Bazen de artmış oksidatif strese karşı gelişen adaptif cevap olarak GSH düzeyi dokularda artabilir (70,71).

Non-enzimatik bir antioksidan olan Askorbik Asit, ROS'u vücuttan atan sistemle ve GSH veya vitamin E ile etkileşime girerek antioksidan etkisini gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda, Vitamin E ve askorbik asit kombinasyonunun toksik maddeler tarafından oluşturulan lipid peroksidasyonunu azaltabileceği ifade edilmektedir (79).

Martin JG. ve ark.'nın yaptığı çalışmada; 800 ppm Cl₂ gazına 5 dakika maruz bıraktıkları farelerin 24 saat sonra akciğerlerinin histopatolojik incelemesinde hava yolu epitelinde kayıp, alveollerde yama tarzı hasarlar, proteinöz eksuda ve alveollerin duvarında inflamatuvar hücreler gözlemlenmiştir. Alveol lavaj sıvısında makrofajlar, granülositler, epitelyum hücreleri ve nitrat/nitrit seviyesinde artış tespit etmişler. Cl₂ gazının oksidatif strese bağlı olarak hava yollarında fonksiyonel ve patolojik değişikliklere neden olduğunu bildirdiler (72). Hunt J. yaptığı bir çalışmada; Cl₂ gazı gibi iritan gazların solunması sonucu oluşan akciğer hasarını saptamak için solunumla dışarı verilen havayı incelemiş; bu havada proinflamatuvar sitokin, oksidatif stres indikatörü ve araşidonik asit gibi diğer inflamatuvar komponentler belirlediler (73).

Winder C. Cl₂ gaz zehirlenmesi sonucu Cl₂ gazının havayolu mukozasındaki su ile reaksiyona girerek hipoklorik asit ve serbest oksijen radikali oluştuğunu bildirmiştir (14). Evans RB. ve Rabinowitz PM. Cl₂ gazı zehirlenmesinde serbest oksijen radikali salınımı olduğunu ve bunun neticesinde inflamatuvar kaskadın aktive olarak hücresel yıkıma neden olduğunu bildirdiler (74,75).

Gunnarson M. ve ark.'nın yaptığı çalışmada; anestezi altındaki domuzlara 10 dakika süreyle 140 ppm Cl₂ gazı verip 6 saat takip etmişler. Takipte hayvanlarda ciddi pulmoner disfonksiyon geliştiği, akciğer histopatolojisinde küçük ve orta boy

bronşlarda dilatasyon, alveolar boşlukta genişleme, alveol septalarında ödem, mukoza yüzeyindeki epitelyal silyada deskuamasyon ve inflamatuvar hücreler olduğunu, buna oksidatif hasarın neden olabileceğini belirttiler (6).

Altuntaş I. ve ark.'nın yaptıkları çalışmada; gönüllü erkeklerden venöz kan alınmış ve in vitro olarak değişik konsantrasyonlarda Organofosfata (OF) maruz bırakmışlar. OF maruziyeti sonrası eritrositlerde artmış lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak MDA düzeylerinin arttığını buldular (76). Büyükokuroğlu ME. ve ark. yaptıkları bir çalışmada, OF zehirlenmesi oluşturulan ratlarda kanda MDA düzeylerinin arttığını ve Dantrolen tedavisi ile de MDA'daki bu artışın engellendiğini belirlediler (70). Benzer şekilde Yürümez Y. ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada da, OF zehirlenmesi oluşturulan ratlarda MDA düzeylerinin arttığı ve bu artışın profilaktik ve terapötik olarak verilen N-asetil sistein (NAC) tedavisi ile azaldığını gösterdiler (71).

Batchinsky Al. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada; anestezi altındaki koyunlara 120, 240–350 ve 400–500 ppm dozlarında 30 dakika süreyle Cl₂ gazı vermişler, koyunları Cl₂ gazı inhalasyonu sonrası 96 saat süreyle mekanik ventilatörde takip etmişler. Takip sırasında 120 ppm Cl₂ gazı verilen grupta ölüm olmazken, 240–350 ppm arası Cl₂ gazı verilen grupta 11 koyundan 5'i ölmüş, 400–500ppm arası Cl₂ gazı verilen grupta 12 koyundan 10 tanesi ölmüştür. LD50 seviyesini 280 ppm olarak tespit ettiler. 120 ppm Cl₂ gazı verilen koyunların akciğerlerin mikroskopik incelemesinde bronşiyal epitelde lokalize bölgesel nekroz ile birlikte kapiller konjesyon, ödem, fibrin depozitleri ve akut inflamasyon tespit etmişlerdir. Daha yüksek dozlarda nekroz, ödem, fibrin birikimi ve inflamasyon tüm komşu alveoller içine uzandığını ve lezyonların bütün akciğere yayıldığını göstermişlerdir. Cl₂ gazı dozu arttıkça nekroz ve ödemde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Oluşan bu ağır inflamatuvar sürecin serbest oksijen radikali salınımı sonucu oluşan lipid peroksidasyonuna bağlı olabileceğini belirlediler (67).

Ayan M. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; ratlarda çekum ligasyon perforasyon yöntemi ile deneysel sepsis oluşturulmuş ve N-Asetilsistein ve Erdosteine verilmiş. Oluşan lipid peroksidasyonu sonucu artan MDA ve azalan GSH düzeyleri tespit ettiler (78).

Yürümez Y. ve ark. yaptıkları bir çalışmada, OF zehirlenmesi oluşturulan ratlarda GSH düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Tedavi amacı ile verilen N-Asetilsistein'in GSH'daki bu azalmayı engellediğini saptadılar (71).

Altuntaş I. ve ark. değişik konsantrasyonlarda OF maruz bıraktıkları eritrositlerde artan ROS'a bağlı olarak, GSH ve GPx aktivitelerinin doza bağımlı olarak arttığını, buna karşın toksik dozun letal doza çıkarılması durumunda ve inkübasyon süresi arttıkça da GSH ve GPx düzeylerinin azaldığını buldular (76).

Cemek M. ve ark.'nın yaptıkları bir başka çalışmada ise, OF zehirlenmesi oluşturulan ratlarda kanda GSH düzeylerinin arttığını ortaya koymuşlardır. GSH'daki bu artışın oksidatif strese adaptif bir cevap olarak meydana geldiğini belirlediler (77).

Bizim çalışmamızda da toksisite oluşturulan ratlarda GSH düzeylerinin artmış olması, oksidatif strese bir yanıt olarak GSH artışının meydana gelmesi iddiasını destekler niteliktedir. Grup I' e göre baktığımızda Cl₂ gazına maruz bırakılıp tedavi verilmeyen (SF verilen) Grup II ve Grup IV de GSH düzeylerindeki istatistiksel olarak anlamlı olan artışın, oksidatif strese karşı adaptif cevabın oluştuğunu desteklemektedir. Grup III ve Grup V'e baktığımızda oksidatif strese karşı gelişen adaptif cevaba bağlı GSH artışının istatistiksel anlam taşımaya da devam ettiği görülmektedir. Bu da Magnezyum Sülfat tedavisinin adaptif cevaba bağlı GSH artışını baskıladığını desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda da Ayan M. ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olarak, Cl₂ gazı ile indüklenmiş oksidatif stresin göstergesi olarak toksikasyon oluşturduğumuz ratlarda MDA düzeyleri artmış olarak bulundu. Bu artışın Magnezyum Sülfat tedavisi ile ilk 6 saatlik akut dönemde engellenemediği, 24

saatlik kronik dönemde engellenmeye başladığı görüldü. MDA düzeylerinin 24. saate kadar artmaya devam ettiği verilen tedavinin 24. saatte sakrifiye edilen ratlarda etkili olduğu görüldü. Tedavi verilmeyen Grup II'ye baktığımızda istatistiksel anlamlılık tespit edilmese de MDA düzeylerinin arttığını tespit ettik. Yine tedavi verilmeyen Grup IV'e bakıldığında MDA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığını tespit ettik. Bu da bize zehirlenmeden 24 saat sonra da oksidatif stresin devam ettiğini gösterdi. MDA düzeylerine göre baktığımızda verilen Mağnezyum Sülfat'ın ilk 6 saatlik akut periyotta yetersiz kaldığı, 24 saatlik kronik periyotta etkili olduğu gözlenmektedir.

Cemek M. ve ark. OF zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum askorbik asit düzeylerinin düştüğünü göstermişlerdir. Verilen profilaktik ve terapötik melatonin tedavisi ile askorbik asit düzeylerindeki bu azalmanın engellendiğini tespit ettiler (77). Benzer şekilde Büyükokuroğlu M.E. ve ark. yaptıkları bir başka çalışmada da, ciddi OF zehirlenmesi oluşturulan ratlarda serum Askorbik Asit düzeylerinin düştüğünü gösterdiler. Dantrolen verilen tedavi gruplarına bakıldığında ise serum Askorbik Asit düzeylerinin arttığını saptadılar (70).

Askorbik Asit düzeylerine baktığımızda, bizim çalışmamız da Cemek M. ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu olarak, Cl₂ gazı zehirlenmesi oluşturduğumuz ratlarda istatistiksel anlam taşımaya da Askorbik Asit düzeyleri azalmış olarak bulundu. Bu da Cl₂ gazı zehirlenmesi ile oksidatif hasarın harekete geçtiğini desteklemektedir. En fazla azalma Grup IV'de tespit edildi. Ancak Mağnezyum Sülfat tedavisi verilen gruplardaki (Grup III ve Grup V) oluşan oksidatif hasara tedavinin etkisinin olmadığını, istatistiksel anlam taşımada gösterdi. Yalnızca Grup V'de verilen tedavi ile istatistiksel anlam taşımaya da artma gözlendi. Grup V'de ki bu artışın ya Askorbik Asit yıkımının inhibisyonu ya da Askorbik Asit sentezinin aktivasyonundan kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Akciğer doku düzeyinde oksidatif hasara baktığımızda, çalışmamızda MDA düzeyinde artış tespit edildi. Bu artışlar 6. saatteki gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, 24.saatteki gruplarda artış olsa da istatistiksel anlam tespit

edilmedi. Grup II ile Grup III'ü karşılaştırdığımızda istatistiksel anlam taşımaya da Mağnezyum Sülfat tedavisi ile MDA düzeyinin daha fazla arttığını belirledik. Yine aynı durumu Grup IV ve Grup V arasında da belirledik. Akciğer doku düzeyinde bakıldığında sistemik olarak verilen Mağnezyum Sülfat tedavisinin etki göstermediği anlaşılmaktadır.

Çalışmamızda akciğer doku düzeyinde GSH düzeylerine bakıldığında, GSH'da azalma tespit edildi. Bu azalmalarda hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı değildi. Grup II ve Grup III'ü karşılaştırdığımızda Mağnezyum Sülfat tedavisi ile Grup III de GSH düzeyinin istatistiksel anlam taşımaya da azalmanın engellendiğini belirledik. 24.satte oksidatif hasarın devam etmesine bağlı Grup IV ve Grup V de GSH'nın azalmaya devam ettiğini belirledik. Ancak Grup V de tedaviye rağmen GSH düzeyinin azalmaya devam etmesi sistemik Mağnezyum Sülfat'ın oksidatif hasara uzun dönemde etki etmediğini göstermektedir.

İnterlökin-10, 1989'da ilk tanımlandığında orijinal adı 'Sitokin Sentez İnhibitör Faktör' olarak tanımlandı. İL-10 Th2 hücreleri, makrofaj/monositler ve B hücreleri tarafından üretilir. İL-10 son zamanlarda sitoprotektif bir madde, potent antiinflamatuvar bir madde ve aktive makrofajlardan diğer sitokinlerin üretim inhibitörü olan bir madde olarak karakterize edilmiştir. Aynı zamanda İL-10, makrofaj aktivasyonunu azaltan ve reaktif oksijen ile pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe eden bir maddedir (80).

Cacciarelli TV. ve ark. ile MacDonald AJ. ve ark.'nın kronik hepatit-C hastalarında yaptıkları çalışmalarda karaciğer hücre inflamasyonuna bağlı İL-10 serum seviyesi artışlarını gösterdiler (81,82). Benzer şekilde Tsai SL. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, kronik karaciğer hastalığının akut alevlenmesi gelişen hastaların serumlarında yüksek İL-10 düzeyleri belirlediler (83). Nelson DR. ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, kronik hepatit hastalarında tedavi amacıyla verilen rekombinant İL-10'un hepatik iflamasyonu ve karaciğer fibrozisini azalttığını gösterdiler (84).

İntoksikasyonlarda antiinflamatuvar reaksiyonları inceleyen çalışmalarda OF bileşikleri kullanılmıştır. Cl₂ gazı zehirlenmesinde İL-10 düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. İkizceli İ. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, OF bileşiklerine bağlı gelişen pankreatik hasarda, ekzojen İL-10 kullanımı ile pankreatik hasarın azaldığını histopatolojik olarak gösterdiler (85). Yürümez Y. ve arkadaşları tarafından yapılmış olan bir başka çalışmada, OF zehirlenmesi sonrası meydana gelen karaciğer, böbrek ve akciğer hasarının ekzojen İL-10 tedavisi ile histopatolojik olarak azaltılabileceği gösterdiler (80). Benzer şekilde Yürümez ve ark. yapmış oldukları bir başka çalışmada da OF zehirlenmesi sonrası zehirlenmeye yanıt olarak ratlarda İL-10 düzeylerinin arttığını saptamışlardır. Bu çalışmada ratlara tedavi amacı ile verilen Difenhidramin'in İL-10 düzeylerindeki bu artışa katkı sağladığı ve ratlardaki İL-10 düzeylerini daha da artırdığını belirlediler (86). Benzer şekilde Gordon C.J. ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, OF zehirlenmesi sonrası zehirlenmeye yanıt olarak ratlarda İL-10 düzeylerinin arttığını saptadılar (87).

Musabak U. ve ark.'nın yaptığı çalışmada, Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığı olan kişilerde atak sırasında ve sonrasında İL-10 düzeylerini karşılaştırmışlar. Atak sırasında periton inflamasyonuna bağlı İL-10 düzeylerini yüksek tespit ettiler (88).

Bizim çalışmamızda da, Cl₂ gazı zehirlenmesi sonrası Grup II'de istatistiksel olarak anlamlı olmayan, diğer gruplarda da istatistiksel olarak anlamlı İL-10 düzeylerinin arttığı saptandı. Bu artış antiinflamatuvar sistemin harekete geçmesini göstermesi bakımından önemlidir. Tedavi gruplarına bakıldığında elde edilen verilere göre İL-10 üzerinden antiinflamatuvar sistemi desteklediği tespit edilmiştir. İlk 6 saatlik akut periyotta Mağnezyum Sülfat tedavisinin İL-10 artışında daha etkili olduğu ve dolayısıyla antiinflamatuvar etkinin daha fazla olduğunu uzayan periyotta antiinflamatuvar etkinin azaldığını tespit ettik. Sonuçta Mağnezyum Sülfat'ın antiinflamatuvar etkisini, bu etkinin Cl₂ gazı zehirlenmesinde faydalı olabileceğini göstermektedir.

Wang J. ve ark.'nın Cl₂ gazına kaza ve başka nedenlerle maruz kalan hastaların yayınlandığı vaka sunularının tekrar değerlendirildiği makale sonuçlarına

göre; Cl₂ gazı alveol ve üst hava yolu mukozasında proinflamatuvar sitokin (TNF- α , IL-1beta ve IL-6) salınımını arttırdığını belirlediler (89). Çeşitli çalışmalar, proinflamatuvar sitokinlerden özellikle de TNF- α 'nın rolü üzerinde durmuştur. Norman ve ark. OF bileşiklerine maruziyet ile oluşturdukları deneysel pankreatitin ilk saatlerinde serumda İL- 1, İL-6 ve TNF- α düzeylerinin arttığını buldular(90). Artan sitokin düzeylerinin de oluşan hasar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Yine Yürümez Y. ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, OF bileşikleri toksisitesi ile ratlarda serum TNF- α düzeylerinin arttığını, verilen Difenhidramin tedavisi ile de TNF- α düzeylerindeki artmanın engellendiğini gösterdiler (86). Bu sonucu destekler nitelikteki bir sonuçta Gordon CJ. ve ark. tarafından bulundu. Gordon CJ. ve ark. OF zehirlenmesi sonrası zehirlenmeye yanıt olarak ratlarda TNF- α düzeylerinin arttığını buldular (87).

Bizim çalışmamızda da Wang J. ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumlu olarak, Cl₂ gazı zehirlenmesi oluşturulan ratlarda TNF- α düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığı görüldü. Bu sonuç Cl₂ gazı zehirlenmesine bağlı ortaya çıkan hasarlarda TNF- α 'nın etkin rol oynadığı fikrini destekler niteliktedir. Proinflamatuvar bir ajan olan TNF- α 'nın bloke edilmesi, TNF- α üzerinden işleyen ve hasar ortaya çıkartan kaskadın kırılması anlamına gelmektedir ki; bu sonuç kullanılan ajanın etkinliğini ortaya koyması bakımından önemlidir. Çalışmamızda, tedavi grupları ile tedavi verilmeyen gruplara baktığımızda istatistiksel bir anlam taşımaya da TNF- α 'daki artışın kısmen de olsa bloke edildiği görülmektedir. 6. saatte sakrifiye edilen grupta tedavi sonrası TNF- α 'daki azalma istatistiksel anlam taşımaya da daha fazla olmuştur. Sonuç olarak Magnezyum Sülfat tedavisi Cl₂ gazı zehirlenmesinde ki inflamasyona kısmende olsa olumlu etkiler göstermektedir.

Maier JA. ve ark. vasküler endotel hücre yanıtına baktıkları bir çalışmada, Mg eksikliğinde inflamatuvar yanıtın arttığını, Magnezyum Sülfat tedavisi ile umbilikal ven endotel hücrelerinde antiinflamatuvar yanıtın arttığını belirttiler (91). Blitz M. ve ark. astım hastalarının semptomatik tedavisinde Magnezyum Sülfat'ı kullandıkları bir çalışmada, akut astım atağı gibi ciddi inflamasyonun olduğu durumlarda Magnezyum Sülfat'ın oldukça faydalı etkileri olduğunu bildirmişlerdir (92). Ancak

Okumuş M. ve ark. acil servise astım atağı ile gelen hastalar üzerinde yaptıkları bir klinik çalışmada, hem nebülize, hem de parenteral Mağnezyum Sülfat'ın tedavide etkisinin olmadığını tespit ettiler (93).

Deschamps D. ve ark. sodyum hipoklorit ile hidroklorik asit karışımı sonrası açığa çıkan Cl₂ gazını 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 bildirdiler. Steroid tedavisine başlanmadan önce alınan bronşiyal biyopside epitelyal destrüksiyon, hafif inflamatuvar cevap, subepitelyal bağ dokuda kalınlaşma olduğunu tespit ettiler (94).

Schwartz DA. ve ark. 1975 yılında daha önceden sağlıklı olan yüksek dozda Cl₂ gazına maruz kalan 20 kişinin gelişte yapılan solunum fonksiyon testlerinde hava akım obstrüksiyonu ve hava tuzağı olduğunu tespit ettiler. Bu kişilerin ortalama 12 yıllık takipleri sırasında zamanla hava tuzağının düzeldiğini ancak hava akım obstrüksiyonunun devam ettiğini ve rezidüel volümde düşme olduğunu tespit etmişlerdir. Yüksek dozda Cl₂ gazına maruziyetlerin düşük rezidüel volümle karakterize kalıcı pulmoner komplikasyonlarla sonuçlanabileceğini bildirdiler (17). Moore ve ark. Cl₂ gazına maruziyet sonrası kronik astım gelişen bir vaka rapor ettiler (20). Lemiere C. ve ark. Cl₂ gazı inhalasyonu sonrası ARDS gelişen ve semptomları 5 ay devam eden bir vaka bildirdiler. 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 belirlediler (95). Bizim çalışmamızda Mağnezyum Sülfat'ın inflamatuvar yanıtı geç dönemde istatistiksel anlam taşımaya da olumlu katkısı olabileceğini saptadık.

Daha önceden Cl₂ gazı inhalasyonu sonrası akciğer hasarını azaltmaya yönelik çeşitli deneysel çalışmalar yapılmıştır (6,42,43,96). Wang ve ark. Cl₂ gazına maruziyet sonrası hemen verilen inhale kortikosteroidlerin pulmoner hasarı ve semptomları azaltmada yararlı olduğunu bildirdiler. Gunnarsson ve ark. Cl₂ gazına maruziyet sonrası hemen verilen nebülize kortikosteroidlerin solunum fonksiyonlarını düzelttiğini ancak 6 saat sonraki histopatolojik incelemede belirgin bir düzelmeye yol açmadığını bildirdiler. Wang ve J. ark. Cl₂ gazına maruziyet sonrası verilen inhale ve sistemik kortikosteroidlerin solunum fonksiyonlarında benzer düzelmelere yol açtığını bildirdiler (41). Ratlarda Cl₂ 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 bildirdiler (96). Ayrıca yüzme havuzunda Cl₂ 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 bildirdiler (97).

Klor gazına maruziyetin tedavisinde Mağnezyum Sülfatın kullanıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. Bizim çalışmamızda da Mağnezyum Sülfat'ın bu inflamatuvar sürece sitokin düzeyinde hafifte olsa olumlu katkısı olsada istatistiksel olarak anlam taşımadığını belirledik. Bu sonuç Okumuş M. ve ark.'nın yaptığı çalışma ile de desteklenmektedir.

Bizim yaptığımız çalışma sonuçları ile bu çalışmalar dikkate alındığında Cl₂ gazı inhalasyonu sonrasında ciddi akciğer hasarına bağlı solunumsal problemler ve ölüm ortaya çıkabilmektedir. Cl₂ 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.

Klor gazı ile ve maruziyet sonrası tedavi ilgili literatürde yapılmış bir çok çalışma mevcuttur. Ancak çalışmaların çoğu tedaviye yanıtta spirometrik ölçümlere göre, kan gazı ölçümlerine göre ve histopatolojik değerlendirmelere göre yapılmıştır.

Literatürde Cl₂ gazı maruziyeti sonrası inflamatuvar yanıtı sitokin ve oksidatif stres elemanlarını doku ve kan düzeyinde yapan bir çalışmaya rastlayamadık. Yapmış olduğumuz çalışma bu yönüyle bir ilki oluşturmaktadır.

Sonuç olarak, Mağnezyum Sülfat'ın istatistiksel anlam taşımaya da Cl₂ gazı maruziyeti sonrasında oksidatif stres açısından erken dönemde, inflamatuvar yanıt açısından geç dönemde tedavide olumlu etkileri olabileceğini göstermiş olduk. Bu türde yapılan ilk çalışma olması, Cl₂ gazı maruziyetinde ilk defa Mağnezyum Sülfat'ın kullanılmış olması nedeniyle ek çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Klor gazı intoksikasyonu oksidatif stres ve inflamatuvar yanıtı açar.
2. Klor gazı zehirlenmesini takiben kanda GSH düzeyleri artmaktadır. Bu sonuç, literatürde yer alan “oksidatif strese bir yanıt olarak GSH artışı” tezini destekler niteliktedir.
3. Mağnezyum Sülfat tedavisi ile de kanda GSH düzeyindeki artış devam etmektedir. Ancak Mağnezyum Sülfat tedavisi istatistiksel anlam taşımada GSH düzeyindeki adaptif artışı kısmen olası baskılamaktadır.
4. Doku düzeyinde GSH düzeyleri literatür ile uyumlu olarak azalmıştır.
5. Mağnezyum Sülfat dokuda GSH üzerinden erken dönemde etki etmezken geç dönemde azalmaya olumlu etkisi vardır. Ancak istatistiksel anlam tespit edilememiştir.
6. Klor gazı zehirlenmesinde, kan ve dokuda Cl_2 gazı ile indüklenmiş oksidatif stresin göstergesi olarak MDA düzeyleri artmaktadır.
7. Mağnezyum Sülfat tedavisi kanda MDA değerlerine 6.saatte olumlu etki sağlamazken, 24.saatte istatistiksel anlam taşımada artışı baskılama yönünde olumlu katkı sağlamıştır.
8. Dokuda Mağnezyum Sülfat'ın MDA üzerinde erken ve geç dönemde olumlu etkisi tespit edilmemiştir.
9. Klor gazı zehirlenmesi serum Askorbik Asit düzeylerinde azalmaya neden olmaktadır.
10. Mağnezyum Sülfat tedavisi ile Askorbik Asit düzeylerinde azalma daha az olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.
11. Klor gazı zehirlenmesi serum İL-10 düzeylerinde Grup II'de istatistiksel anlamlı olmayan, diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olmaktadır. Mağnezyum Sülfat İL-10 üzerinden antiinflamatuvar sistemi hem akut dönemde hem de kronik dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde desteklemektedir.
12. Klor gazı zehirlenmesi serum TNF- α düzeylerinde artmaya neden olmaktadır. Mağnezyum Sülfat tedavisi TNF- α 'daki artışı istatistiksel olarak anlam taşımada da azaltmaktadır.

13. Klor gazı zehirlenmesinde, serum TNF- α düzeyindeki artış, erken dönemde daha fazla olmaktadır. TNF- α üzerinden bakıldığında inflamasyon erken dönemde daha fazla olmaktadır.
14. Tüm sonuçlar dikkate alındığında Cl₂ gazı zehirlenmesi tedavisinde Mağnezyum Sülfat'ın kısmen de olsa olumlu etkileri görülmüştür.
15. Ancak bu sonuçların, bu konuda yapılan ilk çalışma olması nedeni ile ilave ek çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.

7. ÖZET

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 Cl₂ gazı ortaya çıkar. Cl₂ gazı endüstride kullanılan okside edici bir ajandır. Bu yüzden mesleki zehirlenmeler ülkemizde de sık karşılaşılabilmektedir. Cl₂ 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, Cl₂ gazı inhalasyonuna bağlı olarak gelişen zehirlenmelerde oluşan semptomların ve hasarın azaltılmasına ve önlenmesine yönelik olarak Mağnezium Sülfat'ın etkinliğini araştırdık.

Ratlar randomize olarak sham grubunda 6, diğer dört grupta 8'er adet olacak şekilde beş gruba ayrıldı. Sham grubundaki ratlar hiçbir madde verilmeden deneye dahil edildi. Cl₂ gazı ticari olarak elde edildi. Diğer gruptaki ratlara özel hazırlanmış anestezi odacığında 200 ppm 20 dakika süreyle Cl₂ gazı inhale ettirildi. Grup III ve V'deki ratlara 100 mg/kg intraperitoneal Mağnezium Sülfat verildi. Grup II ve IV'deki ratlara aynı miktarda intraperitoneal SF verildi. Grup II ve III'deki ratlar 6 saat boyunca, Grup I, IV ve V'deki ratlar 24 saat boyunca takip edildi bu sürede ratların oral alımlarına izin verildi. 6. ve 24. saatin sonunda steril ortamda cerrahi işleme geçildi. Sakrafiye edilen her rattan 4 cc kan alındı ve akciğer dokuları doku düzeyinde biyokimyasal inceleme için çıkarıldı.

Klor gazı zehirlenmesi sonrası ratlarda kanda MDA, GSH, Askorbik Asit, TNF- α ve İL-10, dokuda MDA ve GSH çalışıldı. MDA düzeyleri Grup II'de anlamsız, diğer gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olarak arttı. GSH düzeyleri Grup II'de istatistiksel anlamlı diğer gruplarda anlamsız olarak arttı, bu da oksidatif strese adaptif cevaba bağlandı. Askorbik Asit düzeyine tedavinin anlamlı bir etkisi görülmedi. Akciğer dokusu üzerinde tedavinin MDA ve GSH üzerine anlamlı bir

etkisi görülmedi. Tedavinin oksidasyona erken dönemde daha fazla yanıt verdiği görüldü. Tedavinin inflamatuvar süreçte İL-10 üzerine Grup II'de istatistiksel anlamsız diğer gruplarda anlamlı etkileri görüldü. Tedavinin TNF- α üzerinden istatistiksel olarak inflamasyona anlamlı bir etkisi görülmedi. Tedavinin inflamasyona geç dönemde daha fazla olumlu etkisi olabileceği görüldü.

Sonuç olarak, Mağnezyum Sülfat'ın Cl₂ gazı maruziyeti sonrasında oksidatif stres açısından erken dönemde, inflamatuvar yanıt açısından geç dönemde tedavide istatistiksel anlam taşımasa da olumlu etkileri olabileceği görüldü.

Anahtar Sözcükler: Klor gazı, Mağnezyum Sülfat , Rat

8. SUMMARY

Sodium hypochloride and hydrochloric acid, more commonly known as “bleaching agent” respectively are used as cleaning agents traditionally. As a result of mixing these two gases, chlorine (Cl_2) gas is formed. Cl_2 gas is an oxidizing agent which is also used in industry. Therefore, occupational intoxications are also seen frequently in our country. Cl_2 gas intoxications are one of the most frequent causes of emergency cases. The main approach for treatment of these cases is the symptomatic and supportive therapy. Unfortunately, no known acceptable treatment approach is present to reduce the damage of the lungs at the moment.

In this study, we investigated the effectiveness of Magnesium Sulphate to reduce and/or neutralize the symptoms and the damage caused by the intoxications which occur depending on Cl_2 gas inhalation.

Rats were divided into five groups randomly each consisting of 8 excepting for 6 rats in sham group. The rats in “sham group” were given nothing during the experiments. Cl_2 gas was obtained commercially. The rats in the other four groups were subjected to Cl_2 gas inhalation of 200 ppm for 20 minutes prepared in the anesthesia chamber specifically. Among these, the rats in group III and group V intraperitoneal Magnesium Sulphate as 100 mg/kg was given intraperitoneally, while equal amounts of SF was given intraperitoneal to the rats in groups II and IV. The rats in group II and III were followed up for 6 hours, whereas this period for the rats in group I, IV and V were 24 hours. During these periods, the rats were permitted to have food orally. At the end of these periods (6th and 24th hours) the surgical procedure were carried out. Blood sample was taken from each sacrificed rat and lung tissues were taken out for biochemical analyses in tissue level.

Following Cl_2 gas intoxications, MDA, GSH, Ascorbic Acid, TNF- α and IL-10 in blood, and MDA and GSH in tissue were studied in rats. While no significant increase in MDA levels were detected in group II, a statistically significant increase

in MDA levels was observed in other groups. GSH levels increased significantly in group II, though not statistically significant in other groups, probably due to an adaptive response to oxidative stress. No significant effect of treatment on Ascorbic Acid was seen. Also, the treatment had no significant effect on MDA and GSH of lung tissue. On the other hand, it was observed that the treatment had a much more positive response to oxidation in early phase. It was also seen that the treatment had a statistically insignificant effect on IL-10 during inflammatory process in group II, whereas it was significant in other groups. Moreover, no statistically significant effect of the treatment was seen on TNF- α . It was also seen that the treatment might have had a more positive effect on inflammation in late phase.

In conclusion, following the Cl₂ gas exposition, it has been seen that Magnesium Sulphate might have had a positive effect on reversing oxidative stress in early phase, and on inflammatory response in late phase for treatment, despite the fact that it is not statistically significant.

Key Words: Chlorine gas, Magnesium sulphate, Rat

9. KAYNAKLAR

1. Avşarogulları L, İkizceli İ, Sözüer EM, Akdur O, Yücel M, Durukan P, ve ark. Akut Cl₂ Gazı İnhalasyonları: Olgu Serisi. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2006; 6:12-15.
2. Oymak FS, Çetinkaya F, Gülmez İ, Demir R, Özemsı M. Fiberoptik kablo işçilerinde solunum fonksiyonları. Erciyes Tıp Dergisi 2002; 24:76-81.
3. Eli S, Eddy L. Toxicity, Chlorine Gas. E-Medicine Journal (serial online). 2009; pp.42-48/www.emedicine.com
4. Bosse GM. Nebulized sodium bicarbonate in the treatment of chlorine gas inhalation. Journal of Toxicology- Clinical Toxicology 1994; 32:23-41.
5. Wang J, Zhang L, Walther SM. İnhaled budesonide in experimental chlorine gas lung injury: Influence of time interval between injury and treatment. Intensive Care Medicine 2002; 28:352-357.
6. Gunnarson M, Walther SM, Seidal T, Lenquist S. Effects of inhalation of corticosteroids immediately after experimental chlorine gas lung injury. Journal of Trauma 2000; 48:101-107.
7. Karaaslan D. Mağnezyumun fizyolojisi ve etkileri. Kocatepe Tıp Dergisi 2000; 1:131-137.
8. Zhou H, Ma Y, Liu Z, Wang K, Chen G. Effects of magnesium sulfate on neuron apoptosis and expression of caspase-3, bax and bcl-2 after cerebral ischemia-reperfusion injury. Chinese Medical Journal 2003; 116:1532-1534.
9. Muir KW. Magnesium in stroke treatment. Postgraduate Medical Journal 2002; 78:641-645.
10. Barışkaner H, Üstün ME, Ak A, Yosunkaya A, Ulusoy HB, Gürbilek M. Effects of magnesium sulfate on tissue lactate and malondialdehyde levels after cerebral ischemia. Pharmacology 2003; 68:162-168.
11. Polatlı M. Toksik gaz inhalasyonu. Solunum Dergisi 2003; 6:244-256.
12. Güloğlu C, Kara İH, Erten PG. Acute accidental exposure to chlorine gas in the southeast of Turkey: study of 106 cases. Environmental Research 2002; 88:89-93.

13. Lemke T, Wang R. Emergency department observation for toxicologic exposures. *Emergency Medicine Clinics Of North America* 2001; 19:155-165.
14. Winder C. The toxicology of chlorine. *Environmental Research* 2001; 85:105-114.
15. Parimon T, Kanne JP, Pierson DJ. Acute inhalation injury with evidence of diffuse bronhiolitis following chlorine gas exposure at a swimming pool. *Respiratory Care* 2004; 49:291-294.
16. White SR, Eitzen CEM, Klein R. Toxicology of hazardous chemicals. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. *Emergency Medicine* 6th ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2004:1153-1160.
17. Schwartz DA, Smith DD, Lakshminarayan S. The pulmonary sequelae associated with accidental inhalation of chlorine gas. *Chest* 1990; 97:820.
18. Williams JG. Inhalation of chlorine gas. *Postgraduate Medical Journal* 1997; 17:697-700.
19. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2007; 458:48-56.
20. Moore BB, Shermann M. Chronic reactive airway disease following acute chlorine gas exposure in an asymptomatic atopic patient. *Chest* 1991; 100:855-856.
21. Jo WK, Kwon KD, Dong JI, Chung Y. Multi-route trihalomethane exposure in households using municipal tap water treated with chlorine or ozone-chlorine. *Science of The Total Environment* 2005; 339:143-152.
22. Yıldırım C, Koçoğlu H, Göksu S, Cengiz B, Sarı I, Bağcı C. Long-term pulmonary histopathologic changes in rats following acute experimental exposure to chlorine gas. *Inhalation Toxicology* 2004; 16:911-915.
23. 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. *Occupational and Environmental Medicine* 2001; 58; 399-404.
24. Das R, Blanc PD. Chlorine gas exposure and the lung : a review. *Toxicology and Industrial Health* 1993; 9:439-455.

25. Fleta J, Calvo C, Zuniga J, Castellano M, Bueno M. Intoxication of 76 children by chlorine gas. *Human Toxicology* 1986; 5:99-100.
26. Sexton JD, Pronchik DJ. Chlorine inhalation: the big picture. *Journal of Toxicology- Clinical Toxicology* 1998; 36:87-93.
27. Aslan S, Kandiş H, Akgün M, Çakır Z, İnandı T, Görgüner M. The effect of nebulized NaHCO₃ treatment on 'RADS' due to chlorine gas inhalation. *Inhalation Toxicology* 2006; 18:895-900.
28. D'Alessandro A, Kuschner W, Wong H, Boushey HA, Blanc PD. Exaggerated responses to chlorine inhalation among persons with nonspecific airway hyperreactivity. *Chest* 1996; 109:3317.
29. McKay CA, Borak J. Chlorine. In: Lester MH, James FW, eds. *Clinical management of poisoning and drug overdose* 3rd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:966-972.
30. Görgüner M, Aslan S, İnandı T, Çakır Z. Reactive airways dysfunction syndrome in housewives due to o bleach-hydrochloric acid mixture. *Inhalation Toxicology* 2004; 16:87-91.
31. Lewis SN. Simple asphyxiants and pulmonary irritants. In: Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewis SN, eds. *The Clinical Basis Of Medical Toxicology* 6th edition. U.S.A: Appleton-Lange, 1998:1523-1534.
32. 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. *Fundamental and Applied Toxicology* 1995; 24:111-131.
33. Shusterman D, Murphy MA, Balmes J. Influence of age, gender and allergy status on nasal reactivity to inhaled chlorine. *Inhalation Toxicology* 2003; 15:1179-1189.
34. Klonne DR, Ulrich CE, Riley MG, Hamm TE, Morgan RKT, Barrow CS. One year inhalation toxicity study of chlorine in rhesus monkeys. *Fundamental and Applied Toxicology* 1987; 9:557-572.
35. Chang-Yeung M, Lam S, Kennedy SM, Frew AJ. Persistent asthma after repeated exposure to high concentrations of gases in pulpmills. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1994; 149:1676-1680.

36. Dökmeci İ, Toksikoloji (zehirlenmede tanı ve tedavi). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:695.
37. Demnati R, Fraser R, Ghezzi H, Martin JG, Plaa G, Malo JL. Timecourse of functional and pathological changes after a single high acute inhalation of chlorine in rats. *European Respiratory Journal* 1998; 11:922-928.
38. Mrvos R, Dean B.S, Krenzelok EP. Home exposure to chlorine/chloramine gas: review of 216 cases. *Southern Medical Journal* 1993; 55:356-359.
39. 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. *Occupational and Environmental Medicine* 1998; 55:356-359.
40. Traub SJ, Hoffman RS, Nelson LS. Case report and literature review of chlorine gas toxicity. *Veterinary and Human Toxicology* 2002; 44:4
41. Wang J, Abu-Zidan FM, Walther SM. Effect of prone and supine posture on cardiopulmonary function after experimental chlorine gas lung injury. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2002; 46:1094-1102.
42. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes mellitus ve oksidatif stres. *Turkish Journal of Biochemistry* 2006; 31:51-56.
43. Serafini M, Del Rio D. Understanding the association between dietary antioxidants, redox status and disease: is the total antioxidant capacity the right tool? *Redox Report* 2004; 9:145-152.
44. Akkuş I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları, 1995:75-87.
45. Babior B. M. Phagocytes and oxidatives stres. *American Journal of Medicine* 2000; 109:33-44.
46. Woo J, Leung SS, Lam CW, Ho SC, Lam TH, Janus ED. Plasma total antioxidant capacity in an adult Hong Kong Chinese population. *Clinical Biochemistry* 1997; 30:553-557.
47. Evans JL, Goldfine ID, Maddox BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and B-cell dysfunction. *Diabetes* 2003; 52:1-8.

48. Cochrane CG, Cellular injury by oxidants. *American Journal of Medicine* 1991; 91:323-330.
49. Martinez M, Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie* 1995; 77: 147-161.
50. Kehrer JP, Smith CV. Free radicals in biology: sources, reactivities and roles in the etiology of human disease. *Natural Antioxidants In Human Health and Disease*. San Diego Academic Press 1994:25-62.
51. Southorn PA. Free radicals in medicine: chemical nature and biological reactions. *Mayo Clinic Proceedings* 1998; 63:381-389.
52. Halliwell B. Antioxidant characterization, methodology and mechanism. *Biochemical Pharmacology* 1995; 49:1341-1348.
53. Meister A. Glutathione, ascorbate and cellular protection. *Cancer Research* 1994; 54:1969-1975.
54. Angel MF, Ramasastry SS, Swartz WM, Basford RE, Futrell JW. Free radicals; basic concepts concerning their chemistry, pathophysiology and relevance to plastic surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1987; 79:990-997.
55. Samuel PL. Antioxidants as potentially safe antidotes for organophosphorus poisoning. *Current Enzyme Inhibition* 2005; 1:147-156.
56. Lin E, Calvano SE. The systemic response to injury. In: Schwartz S.I, eds. *Principles of Surgery* 7th ed. USA: Mc Graw-Hill, 1999:13-21.
57. Richard NM, Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Acute and chronic inflammation. *Basic Pathology* 2000:25-46.
58. Luster MI, Simeonova PP, Gallucci R, Matheson J. Tumor necrosis factor alpha and toxicology. *Critical Reviews in Toxicology* 1999; 29:491-507.
59. Hughes CB, Gaber LW, Mohey el-din AB. Inhibition of TNF-alpha improves survival in an experimental model of acute pancreatitis. *American Journal of Surgery* 1996; 62:8-13.
60. Baykal Y, Gök F. İnterlökin-10 ve tedavide kullanımı. *Sendrom* 2001; 13:116-122.

61. Lalani İ, Bhol K, Ahmed AR. Interleukin-10:biology, role in inflammation and autoimmunity. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 1997; 79: 449-484.
62. Fawcet WJ, Haxby EJ, Male DA. Magnesium: physiology and pharmacology. *British Journal of Anesthesia* 1999; 83:302-320.
63. Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Canadian Journal of Anesthesia* 2003; 50:732-746.
64. James MFM. Clinical use of magnesium infusions in anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 1992; 74:129-136.
65. Beutler E, Dubon O, Kelly BM. Improved method for the determination of blood glutathione. *Journal Laboratory Clinical Medical* 1963; 38:882-888.
66. Jain SK, Mc Vie R, Duett J. Erythrocyte membrane lipid peroxidase and glycolylated hemoglobin in diabetes. *Diabetes* 1989; 38:1539-1543.
67. Batchinsky A, Martini DK, Jordan BS, Dick EJ, Fudge J, Baird CA, et al. Acute respiratory distress syndrome secondary to inhalation of chlorine gas in sheep. *Journal Trauma* 2006; 60:944-956.
68. Tian X, Tao H, Brisolaro J. Acute Lung Injury Induced by Chlorine Inhalation in C57BL/6 and FVB/N Mice. *Inhalation Toxicology* 2008; 20:783-793.
69. Menaouar A, Anglade D, Baussand P, Pelloux A, Corboz M. Chlorine gas induced acute lung injury in isolated rabbit lung. *European Respiratory Journal* 1997; 10:1100-1107
70. Büyükkuroğlu ME, Cemek M, Tosun M, Yürümez Y, Baş O, Yavuz Y. Dantrolene may prevent organophosphate-induced oxidative stress and muscle injury. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 2008; 92:156–163.
71. Yürümez Y, Cemek M, Yavuz Y, Birdane YO ve Büyükkuroğlu ME. Beneficial Effect of N-Acetylcysteine against Organophosphate Toxicity in Mice, *Biological and Pharmaceutical. Bulletin* 2007; 30:490-494.
72. Martin JG, Campbell HR, Gautrin D, Malo JL, Eidelman DH, et al. Chlorine-induced injury to the airways in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2003; 168:568-574.

73. Hunt J. Exhaled breath condensate: an evolving tool for noninvasive evaluation of lung disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2002; 110:28-34.
74. Evans RB. Chlorine: state of the art. *Lung* 2004; 183:151-167.
75. Rabinowitz PM, Siegel MD. Acute inhalational injury. *Clinical Chest Medicine* 2002; 23:707-715
76. Altuntaş I, Delibaş N, Doğuç NK, Özmen S, Gültekin F. Role of reactive oxygen species in organophosphate insecticide phosalone toxicity in erythrocytes in vitro. *Toxicology in Vitro* 2003; 17:153-157.
77. Cemek M, Büyükkuroglu ME, Yürümez Y, Yavuz Y, Aslan A. Antioxidative role of melatonin in organophosphate toxicity in rats. *Cell Biology and Toxicology* 2008; 24:151–158.
78. Ayan M, Gül M, Köylü R, Seydanoğlu A, Erdem S. Deneysel sepsis modelinde glutatyon, myeloperoksidaz, plazma ve doku MDA düzeylerine N-Asetilsistein ve Erdosteine'in etkilerinin araştırılması. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009; 8:20-24.
79. Gökalp O, Mollaoğlu H, Yılmaz HR, Altuntaş İ. Organofosfat İnsektisit Fenthion'un Rat Amilaz ve Lipaz Enzimleri Üzerine Etkisi: Vitamin E ve C'nin Rolü. *Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2003; 10: 21-23.
80. Yurumez Y, İkizceli I, Sozuer E, Soyuer I, Yavuz Y, Avsarogullari L, Durukan P. Effect of Interleukin-10 on tissue damage caused by organophosphate poisoning. *Basic&Clinical Pharmacology and Toxicology* 2007; 100:323-327.
81. Cacciarelli TV, Martinez OM, Gish RG, Villanueva JC, Krams SM. Immunoregulatory cytokines in chronic hepatitis C virus infection: pre- and posttreatment with interferon alfa. *Hepatology* 1996; 24:6–9.
82. MacDonald AJ, Duffy M, Brady MT, McKiernan S, Hall W, Hegarty J, et al. CD4 T helper type 1 and regulatory T cells induced against the same epitopes on the core protein in hepatitis C virus-infected persons. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 185:720–727.

83. Tsai S. L, Liaw YF, Chen MH, Huang CY, Kuo GC. Detection of type 2-like T-helper cells in hepatitis C virus infection: implications for hepatitis C virus chronicity. *Hepatology* 1997; 25:449–458.
84. Nelson DR, Lauwers GY, Lau JY, Davis GL. Interleukin 10 treatment reduces fibrosis in patients with chronic hepatitis C: a pilot trial of interferon nonresponders. *Gastroenterology* 2000; 118:655–660.
85. Ikizceli I, Yürümez Y, Avşaroğulları L, Küçük C, Sözüer EM, Soyuer I, Yavuz Y, Muhtaroglu S. Effect of interleukin-10 on pancreatic damage caused by organophosphate poisoning. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2005; 42:260–264.
86. Yürümez Y, Yavuz Y, Şahin Ö, Çiftçi İH, Özkan S, Büyükokuroğlu ME. Can diphenhydramine prevent organophosphate-induced acute pancreatitis? An experimental study in rats. *Pesticide Biochemistry and Physiology* 2007; 87: 271–275.
87. Gordon CJ, Ward William OA. Multianalyte Profile of Serum Proteins To Screen For Toxicological Effects Of Anticholinesterase Insecticides In The Rat. *NeuroToxicology* 2009; 973:5-10.
88. Musabak U, Sengul A, Oktenli C, Pay S, Yesilova Z, Kenar L, Sanisoglu SY, Inal A, Tuzun A, Erdil A, Bagci S. Does immune activation continue during an attack-free period in familial Mediterranean fever? *Clinical and Experimental Immunology* 2004; 138:526–533.
89. Wang J, Walther SM. Chlorine gas inhalation: mechanisms of injury and treatment. *International Journal of Disaster Medicine* 2004; 2:75-81.
90. Norman JG, Franz MG, Fink GS, Messina J, Fabri PJ, Gower WR, Carey LC. Decreased mortality of severe acute pancreatitis after proximal cytokine blockade. *Annals of Surgery* 1995; 221:625–631.
91. Maier JA, Bernardini D, Rayssiguier Y, Mazur A. High concentrations of magnesium modulate vascular endothelial cell behaviour in vitro. *Biochim et Biophys. Acta* 2004;1689:6–12.
92. Blitz M, Blitz S, Hughes R, Diner B, Beasley R, Knopp J, Rowe BH. Aerosolized magnesium sulfate for acute asthma: a systematic review. *Chest* 2005; 128:337–344.

93. Okumuş M, Ak A, Bayır A, Duran A, Bircan M. Acil servise başvuran akut astım ataklı hastaların tedavisinde magnezyum sülfatın yeri. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2008; 7: 4-27.
94. 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; 105:1895-1896.
95. Lemiere C, Malo JL, Boutet M. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *European Respiratory Journal* 1997; 10:241-244.
96. 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; 38.
97. Pino F, Puerta H, D'Apollo R, Ferrer M, Arias I, Irastorza IM, et al. Effectiveness of morphine in non-cardiogenic pulmonary edema due to chlorine gas inhalation. *Veterinary and Human Toxicology* 1993; 35: 36.
98. Pohle T, Brzozowska T, Becker JC. Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans:gastroprotection by vitamin C. *Aliment Pharmacological Therapy* 2001; 15: 677-687.

