

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

**İNTRAGASTRİK HİDROKLORİK ASİD
UYGULANARAK, DENEYSEL METABOLİK
ASİDOZ OLUŞTURULAN RATLARDA, “TRIS-
HYDROXYMETHYL AMINOMETHANE”
(Tribonat™) TEDAVİSİNİN MORTALİTE
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. VEHBİ ÖZAYDIN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR – 2011

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

**İNTRAGASTRİK HİDROKLORİK ASİD
UYGULANARAK, DENEYSEL METABOLİK
ASİDOZ OLUŞTURULAN RATLARDA, “TRIS-
HYDROXYMETHYL AMINOMETHANE”
(Tribonat™) TEDAVİSİNİN MORTALİTE
ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. VEHBİ ÖZAYDIN

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Gürkan Ersoy

TEŞEKKÜR

Beni bugünlere getiren Anne ve Babama,

Düşüncelerini paylaşan Dr. Cihan Örçen'e

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

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

DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Necati Gökmen ve DEÜTF Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi Uzman Dr. Elvan Öçmen'e

Laboratuar Hayvanları Bilimi Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Aslı Çelik'e,

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

Çalışmamızda kullandığımız "Tribonat™" (Tris-hydroxymethyl aminomethane, THAM) isimli ilacı Türkiye de bulunmadığı için, Norveç'ten temin edip bize ulaştıran Öğretim Görevlisi, Uzm. Dr. Çiğdem Akalın Akkök'e (Medical Director MD. PhD Department of Immunology and Transfusion Medicine, Oslo University Hospital, Ullevaal Norway)

Çalışma sırasında büyük özveriyle çalışan ve yardımlarını esirgemeyen hekim arkadaşlarım Dr. Hanife Çiftçioğlu, Dr. Kasım Öztürk ve Dr. Merve Güneş'e teşekkür ederim.

Dr. Vehbi ÖZAYDIN

I- Tablo ve Resim Listesi	iii
II- Kısaltmalar	iv
III- Özet	1
IV- Summary	3
V- Giriş ve Amaç	5
VI- Genel Bilgiler	7
VII- Gereç ve Yöntem	17
VIII- Bulgular	21
IX- Tartışma	23
X- Sonuç ve Kısıtlılıklar	25
XI- Kaynaklar	26
XII- Resimler	28
XIII- Ekler	33

I. TABLO VE RESİM LİSTESİ

1. Tablo Listesi

Tablo 1. Zehirli maddelere maruziyet nedenleri

Tablo 2. Zehirli maddelere maruz kalma yolları

Tablo 3. Korozif ajan içeren ürünler

Tablo 4. Korozif zehirlenmelerinde semptom ve bulgular

Tablo 5. Korozif yaralanmaların endoskopik derecelendirilmesi

Tablo 6. Isı, kalp hızı ve ortalama kan basıncı değerleri

Tablo 7. (THAM) grubu ve serum fizyolojik grubunda arteriyel kan gazı değerleri

Tablo 8. (THAM) ve serum fizyolojik grubunda ortalama yaşam süresi

2. Resim Listesi

Resim 1. Korozif madde (tuz ruhu)

Resim 2. Kan gazı cihazı ve kartuşları

Resim 3. Arteria Carotis Dextra ve özofagusu kanüle edilmiş rat

Resim 4. THAM (Tris-hydroxymethyl aminomethane)

II. KISALTMALAR

- **NaHCO₃** : Sodyum bikarbonat
- **CO₂** : Karbon dioksit
- **HCl asit:** : Hidroklorik asit
- **IV** : İntrevenöz
- **NaCl** : Sodyum klorür
- **HCO₃** : Bikarbonat
- **PaO₂** : Parsiyel oksijen basıncı
- **PaCO₂** : Parsiyel karbondioksit basıncı
- **G** : Gauge
- **THAM** : Tris–hydroxymethyl aminomethane (Tribonat flk., Fresinus Kabi, Norveç)

III. ÖZET

İntragastrik Hidroklorik Asit Uygulanarak, Deneysel Metabolik Asidoz Oluşturulan Ratlarda “Tris-Hydroxymethyl Aminomethane” (Tribonat™) Tedavisinin Mortalite Üzerine Etkisi

Dr. Vehbi Özaydın, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

GİRİŞ VE AMAÇ

Asid içimi ülkemizde ciddi bir sağlık sorunudur. En ciddi kompliasyonlarından biri de metabolik asidozdur. Acil servis başvurularında kısa sürede gelişen ve hayatı tehdit eden metabolik asidoz tablosunun etkili bir şekilde tedavi edilip düzeltilmesi şarttır. Yapmış olduğumuz çalışmada ratlarda intragastrik asit vererek oluşturduğumuz metabolik asidozda tris-hydroxymethyl aminomethane tedavisinin mortalite üzerine etkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaptığımız çalışmada 14 adet Wistar albino suşu dişi rat ketamin, xylazine anestezisi sonrasında işleme alındı. A. carotis dextraları kanüle edildi. Daha sonra özofagusları branül ile penetre edildi. Takiben bazal kan gazı alınıp, hidroklorik asit özofagustaki kanülden enjekte edilerek, 30. dakikada kan gazı bakıldı. Asidoz gelişen ratlar iki ayrı gruba (tris-hydroxymethyl aminomethane ve serum fizyolojik grubu) ayrılıp IV tris-hydroxymethyl aminomethane tedavisine başlandı. Tedavi başlanması takiben 30. ve 60. dakikalarda arteriyal kan gazı ile tedavinin etkinliği takip edildi. Asit uygulamasından sonraki 30. ve 60. dakikalarda alınan arteriyal kan gazından pH, PaO₂, HCO₃, PaCO₂ ve baz açığı parametreleri ölçüldü. Deneyin ikinci saatinde, ratlarda mortaliteye bakıldı ve deney sonlandırıldı.

BULGULAR

İntragastrik hidroklorik asit uygulanarak metabolik asidoz oluşturulması sonrası serum fizyolojik grubunda altı ratın, tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM) grubunda dört ratın izlem süresi dolmadan öldüğü görüldü. Bu sonuç istatistiksel olarak da anlamlı bulundu. THAM ve serum fizyolojik grupları tek tek; vücut ısısı, kan basıncı ve kalp atım hızı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. PaCO₂ ve PaO₂ ortalama değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. THAM ve serum fizyolojik gruplarındaki ratların yaşam süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistikî olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0,05). 60.dak pH değerleri serum fizyolojik ve

THAM grubu karşılaştırıldığında anlamlı düşük ($p<0,05$), 30. ve 60. dak baz açığı değerleri serum fizyolojik ve THAM grubu karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$)..

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada intragastrik hidroklorik asit uygulanarak oluşturulan metabolik asidozda tris-hydroxymethyl aminomethane tedavisinin serum fizyolojik ile karşılaştırıldığında ratların yaşam sürelerini uzattığını gördük.

ANAHTAR KELİMELER:

Metabolik asidoz, hidroklorik asid, tris-hydroxymethyl aminomethane, sodyum bikarbonat.

IV. ABSTRACT

The effect of “Tris-hydroxymethyl Aminomethane” (THAM) treatment on survival of rats on which experimental metabolic acidosis was developed by intragastric application of hydrochloric acid.

Vehbi Ozaydin MD, University of Dokuz Eylül, School of Medicine, Department of Emergency Medicine, Izmir, Turkey.

INTRODUCTION AND GOAL

Ingestion of acidic solutions is a serious health problem in our country. One of the most important complications is metabolic acidosis. Applications for emergency service the life-threatening state, metabolic acidosis, developing in a short period of time must be treated effectively. In our study we researched the effect of tris – hydroxymethyl aminomethane (THAM) treatment to mortality on metabolic acidosis created by giving intragastric acid on rats.

MATERIAL AND METHODS

In this study 14 Wistar type albino strain female rats were used after anesthesia of ketamin and xylazine. A. carotis internas- dextras (right-internal carotid arteries) were cannulated. Then esophaguses of rats were penetrated with branule. Basal samples for arteriel blood gases were taken, hydrochloric acid was injected with canule through the esophagus and on the 30th minute acidosis was observed. Rats with acidosis were seperated into two groups (THAM and normal saline) and their treatment was performed. On the 30th and 60th minutes of treatment the effect of the treatment was followed. pH, PaO₂, HCO₃, PaCO₂ and base defisite parameters were maintained on the 30th and 60th minutes after the application of the acid. On the second hour of the experiment, the variation of blood gas parameters according to the treatment and the mortality of rats was observed and the experiment was terminated.

RESULTS

After metabolic acidosis occured with the application of intragastric hydrochloric acid, it was observed that six rats died in normal saline group and four rats died in THAM group before the trail period finished. This result was found statistically significant. While THAM and normal saline groups were compared for body temperature, blood pressure and heart rate, there were no statistically significant difference. Between the mean values of PaCO₂ and

PaO₂, statistically significant difference wasn't found. Survival of THAM group differed statistically significant compared to the normal saline group (p<0,05). pH on 60th minute was statistically significantly lower at THAM group (p<0,05) and base deficit on 30th and 60th minutes was statistically significant high compared to the normal saline group (p<0,05).

DISCUSSION

In our study it was observed that tris – hydroxymethyl aminomethane (THAM) treatment prolonged the survival at the metabolic acidosis created by intragastric hydrochloric acid on rats, compared with normal saline treatment.

Key words: Metabolic acidosis, hydrochloric acid, tris – hydroxymethyl aminomethane (THAM)

V. GİRİŞ VE AMAC

Günlük hayatta korozif maddeler daha çok temizlik amacıyla kullanılmaktadır. Korozif maddenin kazara ya da intihar amaçlı oral alımı halen birçok ülke de ciddi bir sağlık sorunudur. Problem tüm yaş gruplarını etkilemektedir. Alınan tüm önlemlere rağmen korozif maddelerin kazara alınması çocukluk çağında sık görülmektedir (1). Yetişkin dönemde ise daha çok intihar amaçlı alınmaktadır. Türkiye’de bu ürünlere ambalajlı olarak büyük marketlerde ulaşılabileceği gibi küçük market ve bakkallarda da içecek kaplarına konularak satılmaktadır. Ülkemizde bakkal ve marketlerde bu temizlik ürünlerine kolaylıkla ulaşılabilmektedir (2). Hastane başvurularında, korozif madde alımına bağlı zehirlenmeler, tüm zehirlenmeler içinde üçüncü sırada yer almaktadır (3).

Alkali özellikteki korozifler nispeten tatsız ve kokusuzdur ve lokal destrüktif etkileri ön plandadır. Asidik korozifler tatları çirkin ve kötü kokuludur, lokal etkilerinin yanı sıra akut böbrek yetmezliği, metabolik asidoz gibi sistemik etkilere de yol açmaktadır. Asit içerikli koroziflerin bu sistemik etkileri mortaliteden sorumlu tutulmaktadır. Özellikle asidoz varlığı prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (4).

Korozif madde alan hastalarda, tedavi öncelikle hava yolunun açık kalması sağlanmalıdır. Tedavide hava yolu, solunum ve dolaşım güvenliğinin sağlanması ile beraber, semptomatik yaklaşım önerilmektedir. Gastrointestinal sistemin etkilenmesinde gastrointestinal dekontaminasyonun etkinliği sınırlıdır. Kusturma asla yapılmamalıdır. Çünkü özofagusun korozif madde ile tekrar karşılaşmasına neden olur ve aspirasyon riskini artırır. Oral sıvı verilerek dilüsyon başarılıdır buna rağmen kesin kanıt bulunmamaktadır. Perforasyon ve peritonit varlığında cerrahi yaklaşım gerekmektedir (1).

Korozif madde alımı ile ilgili literatürde ki araştırmaların büyük çoğunluğu gastrointestinal kanalın bölgesel hasarı ile komplikasyonları ve bunlara yönelik tedavi seçeneklerine vurgu yapmaktadır. Asit özellikteki koroziflerin neden olduğu hayatı tehdit eden sistemik etkilerle ilgili gerek klinik, gerekse deneysel çalışmalar oldukça az sayıdadır. Asidik korozif madde alımlarında dokunun asidi absorbe etmesi ve oluşan koagülasyon nekrozuna ikincil laktik asit birikmesi sonucu metabolik asidoz gelişmektedir. Asit zehirlenmelerinde mortaliteden sorumlu en önemli komplikasyonlarından biri de metabolik asidozudur. Kan pH değeri 7.10-7.20 aralığına düştüğünde miyokard kası baskılanır ve ciddi aritmiler görülür (1). Bu durumda pH'yı yükseltmek için tedavi önerilmektedir. Sodyum bikarbonat'ın (NaHCO₃) hipernatremi, karbondioksit (CO₂) miktarında artış gibi yan etkileri olmasına rağmen tedavide en sık kullanılan ilaçtır. Fakat bu konuda kullanılan alternatif ajanlarda vardır (6).

Kazancı ve arkadaşları (1) yaptıkları çalışmada intragastrik hidroklorik asid uygulanarak deneysel metabolik asidoz geliştirilen rat modelinde intravenöz sodyum bikarbonat tedavisinin ratlarda yaşam süresini azalttığını göstermiştir. Literatürde de asidozda sodyum bikarbonat tedavisini destekleyen çalışmalar yokken alternatif tamponlama ajanlarının (tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM vs) kullanımının faydalarını gösteren yayınlar bulunmaktadır (5-7).

Çalışmamızda ratlarda oluşturulan deneysel asidoz modelinde THAM'ın (Tribonat™, Fresenius Kabi, Norveç) mortalite üzerine etkisini araştırmayı amaçladık. Ülkemiz ilaç piyasasında bulunmayan, özellikle Avrupa ülkeleri yoğun bakım ünitelerinde kullanılan bu ilacı kendi imkânlarımızla Norveç'ten getirttik. Eğer çalışmamızda ilacın metabolik asidozu düzeltmede etkin olduğunu gösterirsek gerek sivil toplum örgütleri gerekse Sağlık Bakanlığı nezrinde çalışmalar yapılarak ilacın ülkemize getirilebileceğini düşündük. Pubmed ve Google Akademik'te Haziran 2011 tarihine kadar yaptığımız literatür taramasında, asit alımını takiben oluşan metabolik asidoz tablosunda intravenöz THAM tedavisinin mortalite üzerine etkisini araştıran çalışmaya rastlamadık. Bu bakımdan çalışmamız bu alanda ilktir.

Çalışmamızda ratlara intragastrik %18'lik hidroklorik asid solüsyonu vererek deneysel metabolik asidoz oluşturduktan sonra, intravenöz THAM ve serum fizyolojik tedavilerinin ratların ilk 2 saat içindeki mortaliteleri üzerine olan etkisini araştırmayı amaçladık.

Deneyimizin planlanması aşamasında iki kaynaktan yararlandı (1,2). Eray ve ark. (2) yaptıkları çalışmada nitrik ve hidroklorik asidli deneysel rat modelini seçmişlerdi. Kazancı ve ark. (1) ise deneysel asid modelinde sodyum bikarbonat tedavisinin etkilerini araştırmıştı. Biz deneyi planlarken bizden öncekilerden farklı olarak deneysel metabolik asidoz oluşturulan ratlarda THAM tedavisinin etkisini araştırmayı planladık.

VI. GENEL BİLGİLER

THAM (Tribonat™) (Trometamol; tris- hydroxymethyl aminomethane):

THAM (Trometamol; tris-hydroxymethyl aminomethane) biyolojik olarak düşük toksisite etkili inert bir amino alkol olup, karbondioksit ve asidleri in vivo ve in vitro olarak tamponlama yeteneği olan bir maddedir. THAM'ın 37° C derecede pK'sı (zayıf asit ve bazların %50 sinin solüsyonlarda iyonize olduğu pH değeridir) 7,8' dir; bu da onu kan pH'sının fizyolojik aralığında bikarbonattan daha efektif bir tampon yapar. THAM bir proton yakalayıcısıdır. Kimyasal orantılı olarak bir molekül, bir proton yakalar (6).

In vivo olarak THAM kan bikarbonat sisteminin tamponlama kapasitesini tamamlar, proton yakalar, bikarbonat meydana getirir, arteriyel kanda karbondioksitin parsiyel basıncını düşürür. Hücre dışında hızlıca dağılır, yavaşça hücre içine girer (eritrositler ve hepatositler hariç); böbrekler yolu ile atıldığından protonize formu kreatin klirensini hafifçe artırır. Bikarbonattan farklı olarak, tamponlama sırasında karbondioksit eliminasyon etkisini ortaya çıkarmak için açık sistemlere ihtiyaç duymaz. THAM yarı açık ve kapalı sistemlerde de tamponlama gücünü gösterebilir. Hipotermi durumlarında tamponlama gücü devam eder. THAM metabolik asit birikimine ya da karbondioksit retansiyonuna bağlı oluşan organ fonksiyon bozukluğu yapma potansiyeli taşıyan asidemi durumlarında hızlıca pH'sını hızlıca düzeltir ve asit-baz regülasyonunu sağlar (7).

THAM baz olarak (pH=10.4) periferik ya da umbilikal venden uygulandığında, uygulama yerinde doku irritasyonu ve venöz tromboz yapma ihtimali vardır. THAM asetat 0,3 mol/L (pH 8,6) ise iyi tolere edilen ve de, doku ve venöz irritasyona sebep olmayan bir formudur. Yüksek dozlarda kullanımında; ventilatör desteği ve de glikoz takviyesi gerektirebilecek, solunum depresyonu ve hipoglisemi gibi yan etkileri olabilir (6, 7).

Ciddi hiperkapni ya da metabolik asit gibi dağılım bozukluğu yapan durumlarda, normal hemostatik mekanizmayı aşan bir pH durumu oluşursa (pH<7.20), THAM'ın terapötik aralıkta kullanımı efektif olabilir. Kan pH'sını düzelterek, asid baz dengesini sağlanmasıyla normal organ fonksiyonları düzeltilebilir. Solunum yetmezliği tedavisinde hiperkapniyi düzeltmek için kullanılır. Ayrıca diyabetik ve renal asidoz, salisilate ve barbitürat intoksikasyonu, artmış intrakraniyal basınç artımı ile ilgili serebral travma diğer kullanılabilir endikasyon alanlarıdır (5).

Zehirlenmeler

Zehirlenme tarih boyunca insan yaşamını farklı boyutlarda etkilemiş ve günümüzde de etkilemeye devam eden önemli bir sorundur. Zehir sözcüğü literatür de ilk kez M.Ö. 1230

yılında ölümcül maddelerden hazırlanan ilaç ve iksir olarak tanımlanmıştır. 1493-1541 yılları arasında yaşamış olan Paracelsus “her madde zehir özelliği gösterebilir; ilaç ile zehrin ayrımını doz belirler” demiştir. İlaçlar, kişisel bakım için kullanılan maddeler, endüstri ve tarımda kullanılan çeşitli kimyasal bileşikler evlerde temizlik ve eşya bakımı için kullanılan maddeler zehirlenmelere neden olabilir (4).

Türkiye’de yıllar içinde zehirlenme vakalarının diğer hastalıklara oranında hafif bir azalma izlenmektedir. Zehirlenme vakalarında mortalite oranı ise önemli bir düşüş göstermektedir. Acil servislere başvuran hastalar arasında zehirlenme oranları % 0.7 ile %10.1 arasında değişmektedir. Maruziyet genellikle gastrointestinal yolla alımlar sonucu olmaktadır. Bunu dermal, oküler, inhalasyon, nasal yolla alımlar izlemektedir (Tablo 2).

Tablo 1. Amerika Birleşik Devletlerinde de zehirlenmelere en sık maruz kalınan ajanlar (2004) (4)

Etken	Toplam	>18 yaş	<6 yaş
Aneljezik	11.5	14.9	7.9
Temizlik malzemesi	9.4	9.9	10.0
Kozmetikler	9.2	4.6	13.4
Sedatif hipnotikler	5.3	11.7	
Topikaller (krem, merhem vs.)	4.7		7.4
Soğuk algınlığı ilaçları	4.5	2.2	5.4
Antideprasanlar	4.2	8.1	
Pestisitler	4.2	4.8	4.2

Tablo 2. Zehirli maddelere maruz kalma yolları. Amerika Birleşik Devletleri 2007 verileri (1)

Maruziyet yolu	Tüm vakalar		Ölümlle sonuçlanan vakalar	
	Sayı	%	Sayı	%
Gastrointestinal	2.045.110	78,4	1.004	75.4
Dermal	191.298	7.3	14	1.1
İnhalasyon/nasal	145.552	5.6	126	9.5
Oküler	123.281	4.7	2	0.2
Böcek ısırıkları	70.853	2.7	3	0.2
Parenteral	14.735	0.6	62	4.7
Bilinmeyen	8.824	0.3	103	7.7
Kulak	2604	0.1	0	0.0
Diğer	2.455	0.1	3	0.2
Aspirasyon	1.806	0.1	15	1.1
Vaginal	879	0.0	0	0.0
Rektal	819	0.0	0	0.0
Toplam	2.608.219	100	1.332	100

Zehirlenme ajanları ülkesel ve bölgesel farklılıklar göstermektedir. En fazla maruz kalınan maddelerin başında analjezikler, kişisel bakım ürünleri, ev temizlik ürünlerine rastlanmaktadır. Çocukluk çağında, özellikle beş yaş altında kişisel bakım ürünleri ilk sırada yer alırken, bunları ev temizlik maddeleri ve analjezikler takip etmektedir (4).

Korozif Madde Zehirlenmeleri

Korozifler aynı zamanda kostik olarak da adlandırılır. Korozif maddeler genel olarak güçlü asit ve güçlü alkalileri içermektedir. Genellikle güçlü asitler $pH < 3$ ve güçlü alkaliler $pH > 11$ dir (2). Asitler; pas çözücü, fotoğrafçılık, kanalizasyon ve tuvalet temizlik alanında kullanılır. En sık kullanılan asitler sülfirik asit, asetik asit, hidroklorik asit, hidroflorik asit, formik asittir. Alkaliler kanalizasyon ve fırın temizleyiciler, çamaşır suyu ve pillerde kullanılır. Sıklıkla kullanılan alkaliler; sodyum hidroksit, lityum hidroksit, amonyum hidroksit ve sodyum hipoklorid içerir. Kaza veya intihar amaçlı korozif madde alımları ciddi yaralanma ve ölüm nedenidir. Yapılan uyarılar ve alınan önlemlere rağmen bu maddelerle olan zehirlenmelere hala sık rastlanmaktadır. Korozif madde içeren temizlik ürünlerini bakkal ve marketlerden satın almak mümkündür. Açık temizlik maddeleri su veya gazoz gibi içecek şişelerine doldurulup pazarlanmaktadır. Ortalıkta duran bu şişelerin su ya da gazoz diye yanlışlıkla içimi çocuk yaş grubunda kaza ile alım sıklığını artırmaktadır. Erişkinlerde korozif madde alımlarının %50'den fazlası intihar amaçlı alınmaktadır. Fazla miktarda korozif madde alındığından ciddi hasara yol açmaktadır. Buna bağlı olarak mortalite oranı da artmaktadır.

Acil servise zehirlenme nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık %3.4'nü korozif ajanların gastrointestinal maruziyeti oluşturmaktadır. Alkali zehirlenmeleri asitlerle olanlardan daha çok görülmektedir. Ancak Hindistan ve Tayvan gibi uzak doğu ülkelerinde asit alımlarına daha sık rastlanmaktadır.

Tablo 3. Korozif ajan içeren ürünler (4)

	Ajan	Ürünler
Alkaliler	Sodyum hidroksit	Kimyasal, kanalizasyon temizleyicileri, fırın temizleyiciler
	Potasyum hidroksit	Piller, kanalizasyon temizleyicileri
	Sodyum hipoklorit	Beyazlatıcılar
	Amonyum hidroksit	Saç düzleştiriciler, gübre, tuvalet temizleyiciler
	Sodyum tripolifosfat	Deterjanlar
	Asitler	Formik asit
Hidroklorik asit		Çeşitli temizleyiciler, metal temizleyiciler, kimyasal yapım
Asetik asit		Basım ve fotoğraf, dezenfektanlar, saç nötrali
Fosforik asit		Metal temizleyiciler, dezenfektanlar, antipas

Patofizyoloji

Korozif maddeler oksidasyon, redüksiyon, metabolik inhibisyon, veziküler oluşum, kurutma ve hücrel zehirlenme gibi mekanizmalar ile doku hasarına sebep olurlar. Asit–baz reaksiyonları; kovalent bağların bozulması ile iyonize moleküllerin durumu değişir ve biyolojik hasarlanma gelişir. Bir maddenin pH değeri 2’den küçük veya 12’den büyük ise bu madde yüksek derecede korozif özelliktedir. Bu sayede hücrel düzeyde molekül yapısını bozarak etki ederler (4).

Maddenin tipi, alınan miktar, aktif içerik konsantrasyonu, viskozite, temas süresi, pH, temas edilen organ sistemi kostik maddeler ile temasta doku hasarını etkileyen faktörlerdir. Madde kristal veya solid partikül şeklinde ise bu partiküller maddeler mukoz membranlara adhere olup yutmayı zorlaştırır. Likit formlar ise orofarinksten geçip özefagusa daha hızlı ulaşmaktadır (2).

Alkalilere maruziyeti takiben ayrılmış hidroksit (OH) iyonları doku yüzeyini penetre ederek histolojik likefaksiyon nekrozu oluşturur. Doku hasarı ve doku ödemi birkaç dakika

içerisinde hızlıca gelişir. Gelişen doku hasarı, küçük damarlarda trombozu kötüleştirir ve ısı artımına neden olur. Hücre membranı emülsifikasyonuna bağlı olarak hücre ölümü gerçekleşir. Dokulardaki ciddi yaralanmalar orofarinks, hipofarinks ve özofagusun skuamöz epitelyum hücrelerinde görülür. Doku ödemi hemen gelişir ve 48 saat kadar devam eder, hava yolu obstrüksiyonuna kadar ilerler. Dört ile yedinci günlerde mukozal soyulma başlar ve bakteriyel invazyon gelişir. Skar dokusuna bağlı retraksiyon üçüncü haftada başlayıp aylarca devam edebilir. Darlıkların gelişim sıklığı yanığın derinliğine bağlıdır. Yüzeysel yanıklarda %1 den az oranda darlıkla sonuçlanırken, tam kat yanıklarda darlık gelişimi %100'e yakındır.

Asitler; koagülasyon nekrozu ile doku hasarına ve skar oluşumuna neden olurlar. Gelişen skar aside maruziyeti takiben hidrojen (H⁺) iyonlarının epitelyal hücreleri kurutması sonucunda oluşur. Skar doku penetrasyonu ile sınırlanabilir ama doku penetrasyonunun derinliği değişkendir ve gözle görülmeyebilir. Asitlerin alımında akut komplikasyonlar gastrik ve intestinal perforasyon ve gastrointestinal hemorajiyi içerir. Skar 3-4. günlerde soyulur ve yerini granülasyon dokusuna bırakır. Bu dönemde perforasyon oluşabilir. Skarın soyulduğu sırada kanamalar da görülebilir. Ciddi maruziyetler sonucu metabolik asidoz, akut renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği ve hemoliz gelişebilir. Nadiren dissemine intravasküler koagülasyon da gelişebilir (4).

Solid veya kristal formdaki alkali ajanlar daha çok farinkste hasara yol açarken, sıvı formda olanlar ise genellikle özofagus hasarına yol açmaktadırlar. Korozif asitler mide ve ince barsak dokusuna zarar vermektedir.

Klinik

Korozif oral alımlarında sıklıkla orofarinks, özofagus, mide, proksimal ve distal jejunum etkilenir. Endoskopik bulgunun derecesine göre klinik bulgular değişkenlik göstermektedir ve hastalar korozif madde alım sonrasında genellikle ağız, boğaz, göğüs ve karın ağrısı yakınmaları ile gelirler.

Gastrointestinal sistem etkilenmesinde orofarinkste eritem, erezyon, yanık, ülser görülür. Yakınmalar disfaji, odinofaji, salya akışı, boğuk ses, karın ağrısı, hematemez, melana, bulantı ve kusmayı içerir. Özofagus-gastrik perforasyon gelişebilir ve akut peritonit bulguları görülebilir. Orofaringeal lezyonlar olmadan önemli özofagial etkilenmeler olabilir.

Üst hava yolunda oluşan doku ödemine bağlı olarak stridor, disfoni, afoni, solunum sıkıntısı, taşipne, hiperpneyi içeren havayolu obstrüksiyon bulguları görülebilir.

Pulmoner sistem etkilenmesi daha çok aspirasyon sonrası ve inhalasyonu kimyasal pnömoni ile gelişir. Şiddetine göre komplikasyonlar oluşur. Kardiovasküler sistem etkilenmesinde hipotansiyon, taşikardi, ortostatik değişiklikler olur.

Deri ile temasta ağrı, eritem, birinci, ikinci ve üçüncü derece yanıklar gelişebilir. Oküler etkilenmede semptomlar ağrı, batma kızarıklık, fotofobi, konjonktival hemoroji ve görmede azalmayı içerir.

Tablo 4. Korozif zehirlenmelerinde belirti ve bulgular

Ağız ve yüzde yanıklar	Ses kısıklığı
Artmış salivasyon	Disfoni
Disfaji/Odinofaji	Öksürük
Kusma	Respiratuar distres
Hematemez	Hipotansiyon
Karın ağrısı/ Mide ağrısı	Mental durum değişikliği
Peritonit bulguları	Şok bulguları

Sistemik toksisite, ciddi gastrointestinal yaralanma ve doku inflamasyonu, perforasyon, asidoz ve nekroza ikincil gelişebilir. Sıvı ve elektrolit bozukluğu geniş yanığa bağlı gelişen hipovolemik şok ve salınan iyonların etkisi sonrasında gelişir. Daha çok asit alımlarında metabolik asidoz, akut böbrek yetmezliği, hemoliz, akut miyokard infarktüsü gibi sistemik etkiler görülebilir. Bu sistemik etkiler asit alımlarındaki mortaliteden sorumlu tutulmaktadır. Metabolik asidoz varlığı kötü prognoza işaret eder.

Hematemez ve özofagus perforasyonu herhangi bir kusmanın komplikasyonu olabilir ve gastroenterit koroziflerin gastrointestinal sistem etkilenmesine bağlı benzer semptomlara yol açabilir. İlerleyen dönemde striktür, gastrik çıkım obstrüksiyonu, özefageal karsinom gelişebilir. Striktür haftalar sonra, hatta bir yıl sonra ortaya çıkabilir. Grade 2b ve grade 3 lezyonu olan hastalarda striktür gelişme riski yüksektir. Korozif alımlarına bağlı olarak özefageal skuamöz hücreli karsinom riski normal popülasyona göre yaklaşık 1000 kat artmıştır. Gastrik çıkım obstrüksiyonu asit alımlarına spesifik olduğu düşünülmeyle birlikte alkali alımları ile de görülebilir. Hidroklorik asit ve sülfürik asit alımlarında sık görülmektedir. Bu ajanların gastrik duvar ile teması sonucu tüm gastrik duvar boyunca mukozal ve submukozal nekroz, ülserasyon ve fibrozis oluşmaktadır. Klinik olarak belirgin kilo kaybı, sık safrasız kusma ile kendini göstermektedir.

Oral Korozi Madde Alımlarında Tanısal Testler

Laboratuvar:

Tanıyı destekleyecek patognomik laboratuvar testi yoktur (4,8). Tanıyı koyduran en önemli bulgu hastadan ve/veya hasta yakınlarından alınacak anamnezdır (8). Farz edilen korozi madde maruziyeti olan tüm hastalarda sistemik komplikasyonlar açısından kan pH sı, koagülasyon parametreleri, elektrolitler ve idrar analizi değerlendirilmelidir. Tükürük salgısı ve içilen ajanın pH değerine bakılabilmekle birlikte normal aralıktaki değerler korozi madde zehirlenmesini ekarte ettirmemektedir (8). İyonize olmayan asidin mide mukozasından absorpsiyonu asidemi ile sonuçlanır. Hidroklorik asidin oral alımını takiben hidrojen ve klorid iyonları serumda ayrılır ve hiperkloremik anyon gapli metabolik asidoz oluşur.

Görüntüleme Yöntemleri

Tedavinin başlangıcında özofajial veya gastrik perforasyonun bariz bulgularının tespitinde akciğer ve ayakta direkt batın grafileri yararlıdır (8). Perforasyon bulguları pnömomediastinum, pnömoperitonyum ve plevral effüzyondur. İç organların perforasyonunun tespitinde bilgisayarlı tomografi düz filmlerden daha hassastır (8). Radyolojik görüntülemenin en büyük faydası ilk değerlendirme ve stabilizasyondan sonra hastaya invaziv girişim gerekip gerekmeyeceğinin anlaşılmasıdır.

Laringoskopi

Orofarinks, epiglot ve supraglottik alanın eritem ve ödem açısından değerlendirilmesini sağlar. Oluşabilecek hava yolu obstrüksiyonu hakkında bilgi verebilir.

Endoskopi

Korozi madde alımlarında lezyonun derinliği ve lokalizasyonunu belirlemede kullanılan gold standart yöntem özefagogastroduodenoskopi'dir. Endoskopi madde alımından sonraki ilk 12-24 saat içinde yapılmalıdır. Birçok vaka serisi endoskopinin bu periyotta güvenli olduğunu göstermiştir. Erken endoskopi hastanın taburculuğuna karar verilmesini sağlayan; basit ya da hiç gastrointestinal hasar olmadığını göstermek gibi birçok amaca hizmet eder. Hastanın enteral beslenme desteğine kısa zamanda geçilmesi ve daha kesin tedaviye izin verirken, ayrıca prognostik ve tanısal hızlı bilgi sağlar. Endoskopik değerlendirmenin alımdan sonraki 2. ve 3. gün yapılması önerilmez. Yara dayanıklılığı en az ve perforasyon riski çok yüksek olduğundan için 5. gün ile 2. hafta arasında endoskopi

yapılması sakıncalıdır. Endoskopik derecelendirmede Zargar sınıflaması kullanılmaktadır (1). Zargar sınıflamasına göre Grade 0, 1 ve 2a olan hastalar sekelsiz iyileşebilmektedir. Grade 2b, 3a ve 3b olan hastaların çoğunluğunda mide ve özefagusta endoskopik veya cerrahi müdahale gerektiren skar dokusu ve striktür gelişmektedir. Ayrıca grade 3 hastalarda ise perforasyon, hemoraji, fistül gelişme riski yüksektir.

Tablo 5. Korozif yaralanmaların endoskopik derecelendirilmesi (4)

EVRE	Endoskopik Bulgular	Klinik bulgular
0	Öyküde oral alım mevcut ancak hasar ve semptom yok	Hemen sıvı gıdalar alabilir durumdadır
1	Ödem, normal vasküler yapının kaybı, hiperemi. Transmukozal yaralanma yoktur	Geçici disfaji, 0-2 gün içinde normal yutmalar olur, uzun sürmez.
2a	Trans-mukozal hasar, hemoroji, bül, sızıntı, yüzeysel ülserasyon	Skar. Çepçevre hasar yoktur, stenoz yoktur. Bu dönem uzun sürmez.
2b	2a ek olarak derin ve/veya çepçevre ülserasyon	Perforasyon riski zayıftır. Skar sonrası stenoz ile sonuçlanabilir
3a	Dokularda nekroz ile derin ülserasyon	Perforasyon riski mevcuttur. Stenoz daha sonra yüksek oranda görülür.
3b	Büyük nekrotik doku	Yüksek perforasyon riski ve ölüm. Yüksek stenoz riski

Korozif madde alımında endoskopi endikasyonları ile ilgili görüş birliği yoktur. Tüm kostik madde alımlarına endoskopik inceleme öneren görüşler olduğu gibi; semptom ve bulguların varlığına göre endoskopi öneren görüşler de mevcuttur. Günümüzde ciddi hasarı gösteren herhangi bir bulgu varlığında (kusma, artmış salivasyon, stridor, dispne), orofaringeal yanık varlığında ve kasıtlı alım sonrası endoskopik değerlendirme önerilmektedir. Hava yolu ödemi, hemodinamik instabilite, nekroz ve perforasyon varlığında

endoskopik inceleme önerilmemektedir. Endoskopik incelemeye bağlı perforasyon riski günümüzde flexible endoskopi cihazların kullanımı ile en aza indirilmiştir.

Tedavi Yönetimi

Hastane başvurularında korozif madde alımlarına bağlı zehirlenmeler sık görülmelerine rağmen uygulanması gereken tedavi ile ilgili net kılavuz yoktur. Genel olarak spesifik bir antidot bulunmamaktadır. Destek ve semptomatik tedavi önerilmektedir.

Hava yolu güvenlięi

İlk değerlendirme her zaman havayolunun değerlendirilmesi ve stabilizasyonu ile başlamalıdır. Fiber optik laringoskop ile vokal kordların direkt vizüel inspeksiyonu olası hava yolu baskılanması bulgularını ortaya çıkarır. Kır nazotrakeal entübasyon kontrendikedir. Direk görerek orotrakeal entübasyon ilk seçenektir. Cerrahi krikotirotoni açısından da hazırlıklı olmak gerekmektedir.

Hastalar hemodinamik instabilite açısından değerlendirilip intravenöz sıvı replasmanı uygulanmalıdır.

Dekontaminasyon

Gastrointestinal dekontaminasyon oral korozif madde alımlarında; özellikle alkali alımlarında aspirasyon riskinin fazla olması sebebiyle kontrendikedir (4). Çünkü bu dekontaminasyon veya kusturma sırasında korozif madde aspire edilebilir, dışarı atılırken özefagus, farinks ağız içi gibi bölgeleri tekrar yakar. Yüksek dozda asit alımlarında endoskopist tarafından rezidü materyali aspire etmek amacıyla nazogastrik tüp yerleştirilebilir. Ancak bu durum alkali alımlarında kontrendikedir. Korozif maddelerin aktif kömüre bağlanmaması ve endoskopi sırasında görüş alanını bozması nedeniyle aktif kömür önerilmemektedir.

Dilüsyon ve Nötralizasyon

Oral alımı takiben ilk birkaç dakikadan sonra dilüsyonel tedavinin yararı sınırlıdır. Başarısını gösteren kontrollü klinik çalışma yoktur. Dilüsyon yapılırsa bu normal havayolu ve bilinç durumu olan, belirgin bulantı, kusma ve ağrısı olmayan, konuşan ve kooperasyon kurulabilen hastalarda kullanılmalıdır. Klinik uygulamada kusma, hava yolu hasarı, aspirasyona neden olabileceğinden dolayı önerilmemektedir. Korozif maddelerin

nötralizasyonu girişiminden sakınılmalıdır. Bu işlem gaz oluşumu ve ekzotermik reaksiyon yoluyla doku hasarını kötüleştirme potansiyeline sahiptir.

Steroidler

Hayvan çalışmalarında kortikosteroidlerin özofagial striktür gelişimini ve şiddetini düşürdüğü görülmüşse de insan çalışmalarında etkinliği tartışmalıdır (8). Korozif alımını 24 saat geçirmeden verilen kortikosteroid çalışmalarının sonuçları ve kullanımı konusunda tam bir mutabakat bulunmamaktadır. Birinci derece özofagial yanığı olan hastalarda steroid verilmez çünkü bu hastalarda striktür gelişimi olmaz. Steroidlerin Evre 3 yanıklı, derin ülserasyon ve nekrozu bulunan hastalarda özofagial striktürde değişiklik yarattığı görülmemiştir (1, 4, 8).

Sistemik etkilerin tedavisi

Korozif maddeler yaptıkları doku nekrozu ile mortalite ve morbiditeye yol açarken, lokal etkilerinin yanında ciddi sistemik etkileri vardır. Prognozu etkileyen en önemli sistemik etkilerden biri metabolik asidozudur. Kan pH değeri 7.10 altında ise bikarbonat tedavisi önerilmektedir. Tedavide alternatif seçenekler arasında Carbicarb (sodyum bikarbonat ve sodyum karbonat karışımı) ve THAM yan etkiler bakımından daha avantajlı görünmekle birlikte daha ileri araştırmalara gerek duymaktadırlar (5, 6).

Cerrahi Yönetim

Cerrahi tedavi endoskopik ya da diagnostik görüntüleme perforasyon bulguları, ciddi abdominal rijidite, persistan hipotansiyon, ya da ciddi geniş yanıklar varsa endikedir (4, 8).

VII. GEREK VE YÖNTEM

Çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Hayvanı Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Multidisipliner Deneysel Hayvanları Laboratuvarında gerçekleştirildi. (Haziran 2011)

A. Çalışmada Kullanılan Hayvanların Özellikleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Deneysel Araştırma Laboratuvarında yetiştirilen, %87 homojeniteye sahip, ağırlıkları 210-250 g arası değişen ve normal motor aktiviteye sahip 14 adet Wistar Albino türü dişi rat çalışmaya alındı. Denekler standart laboratuvar koşullarında (12 saat gündüz-12 saat gece olacak şekilde ışıklandırma, 20-22 °C oda ısısı, % 50-60 nem) tutuldu ve yiyecekleri kadar su ve yiyecek verildi.

B. Anestezi ve Cerrahi Girişimler:

Deneklere, intraperitoneal yoldan verilen 35 mg/kg Ketamin (Ketalar[®], Pfizer, İstanbul, Türkiye) ve 5mg/kg Xylazine (Xylazine Bio[®], Pana-life Bio-Chemical, China) ile anestezi sağlandı. Anestezinin idamesine deneyin 90. dakikasında 20 mg/kg Ketamin ve 5 mg/kg Xylazine intraperitoneal enjeksiyonu ile devam edildi.

Anestezi uygulaması sonrası deneklerin kuyrukları %10 povidon iyodin (Poviodex[®], Kim-Pa İlaç Lab. Tic. Ltd. Şti., İstanbul, Türkiye) ile silindikten sonra dorsal veni 24G branül (B-CAT IV Kanül; Bıçakçılar Ltd Şti, İstanbul, Türkiye) ile kanüle edildi. Deneklerin boyun bölgeleri %10 povidon iyod ile silindi, tıraş edildi, cilt ve cilt altı kesisi sonrası katlar künt ve ince diseksiyon ile geçildi. Arteria carotis communis dextra görünür hale getirildi, 3/0 ipek ile askıya alınıp 24G branül ile kanüle edildi ve ucuna üçlü musluk takıldı. Takiben disseke edilen boyun bölgesinde özefagus açığa çıkarıldı ve 24G branül ile penetre edilip ucu mide yönünde ilerletildi. Branül özefagusa sokulduğu deliğin 0,1 cm distalinden 3/0 ipek ile düğüm atılarak özofagus içinde sabitlendi. Asid regürjitasyonunu engellemek için ratın üzerinde sabitlendiği platformun baş tarafı 45° açı ile yükseltildi (**Resim-1**). Bu işlemler sırasında ratlar monitörize edilerek (Petaş KMA 250, İstanbul) kan basıncı ve nabız, rektal yoldan da vücut ısısı (May 9404-A Small Animal Temperature Controller) takibi yapıldı.

C. Asit modelinin oluşturulması

Cerrahi girişimler ve monitörizasyon işlemi bittikten sonra arteri carotis comminis'ten bazal kan gazı değeri için 0,3 ml kan gazı alındı. Takiben, 4 mL/kg (1 mL/rat) dozunda, %18'lik hidroklorik asit, (Tuz Ruhü, Viking Temizlik ve Kozmetik Ürünleri, İzmir, Türkiye) (**Resim-2**) özefagusu yerleştirilmiş olan kanülden enjektör ile mide yönüne yavaşça enjekte edildi. Asid uygulamasını takiben 30. dakikada bakılan kan gazı değerleri ile ratlarda asidoz gelişip gelişmediği kontrol edildi (Ek-2).

Asidoz gelişen ratlar random iki ayrı gruba ayrılarak tedavilerine başlandı.

1. **“THAM” (Deney Grubu)** (n=8):

Intragastrik asit uygulamasından sonraki 30. dakikada metabolik asidoz oluşan ratlara, intravenöz infüzyon tarzında THAM uygulandı. THAM dozu: $\text{mmol buffer} = 0,3 \times \text{kg}$ (vücut ağırlığı) \times baz açığı (mmol hidrojen karbonat) formülü ile hesaplandı. Çıkan değer 2 ile çarpılarak ml cinsine çevrildi. (**Resim-3**).

2. **“Serum Fizyolojik” (Kontrol Grubu)** (n=6):

Metabolik asidoz oluşan ratlarda, intragastrik asit uygulamasından sonraki 30. dakikada İV infüzyon tarzında serum fizyolojik (NaCl %0,9, Eczacıbaşı-Baxter Hastane Ürünleri San. ve Tic. A.Ş. İstanbul) uygulanan grup (THAM dozu ve hacminin aynısı)

Asidoz gelişimini takiben İV tedavi başlatılan her iki grup denekte tedaviyi takiben 30 ve 60. dakikalarda, asidozun derinliği ve uygulanan tedavinin etkinliğini monitörize etmek için 0,3 ml arteriyel kan örnekleri alındı ve hemen orada çalışıldı (**Resim-4**). Elde edilen bulgular çalışma formuna işlendi (**Ek-3**).

D. Arteriyel Kan Gazı Ölçümleri

Kan gazı ölçümleri her ratta;

- Asit uygulaması öncesi bazal
- Asit uygulamasından sonraki 30, 60 ve 90. dk.' larda 0,3 mL arteriyel kan örnekleri daha önceden kanülüze edilen A. Carotis Communis Dextra'dan alındı, ve hemen orada "Irma TRUPOINT Kan Analiz Sistemi" (Irma Trupoint Blood Analysis System ITC Med, USA) cihazı ile çalışıldı (**Resim- 4**).

Her kan gazı örneği için cihaza özel hazırlanmış tek kullanımlık kartuşlar kullanıldı ve arteriyel kan gazında pH, HCO₃⁻, PaO₂, PaCO₂ ve baz açığı parametrelerine bakıldı. Ölçülen değerler veri formuna kaydedildi (Ek: 2).

E. Yaptığımız Çalışmanın Mevcut Literatürden Farkları:

Çalışma tasarımında mevcut literatüre göre bazı değişiklikler yaptık çünkü amacımız çalışmayı günlük hayat koşullarına uygun hale getirmektir. Yani buradan çıkacak olası olumlu sonuçları acil servis pratiğinde, metabolik asidoz tablosundaki hastalarda da, kullanılabilir hale getirmektir. Yapılan değişiklikleri şöyle özetleyebiliriz;

1. Örnek alınan çalışmalarda denekler toplam yarım saat gözlenirken biz bu süreyi iki saate çıkarttık (1,2). Yani ilk 2. saat sonundaki mortaliteyi inceledik.
2. THAM tedavisine asit alımından 30 dakika sonra başladık. Senaryo gereği asidi evinde, işinde kaza/intihar vs nedeni ile içen kişinin acil servise gelmesi ve orada tedavisinin başlaması için geçecek olan sürenin en azından 30 dakika olacağını varsaydık.

F. Hayvanların Yaşamını Sonlandırma Zamanı ve Yöntemi

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

G. Alınan Tedbirler

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

H. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz 'SPSS for Windows' istatistik programının '15,0 versiyonu' kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma biçiminde verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U ve Ki-kare testleri uygulandı. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon işaret testi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

VIII. BULGULAR

A. Vücut ısısı, kan basıncı, kalp atım hızı

Tablo 6: Vücut ısısı, kalp atım hızı ve ortalama kan basıncı değerleri

	THAM grubu	Serum Fizyolojik Grubu
Isı		
Bazal	36,7 ±0,59	36,9 ±0,2
30. dakika	37,0 ±0,1	36,9 ±0,2
60. dakika	37,0 ±0,1	37,0 ±0,1
Ortalama kan basıncı		
Bazal	76,9 ±15,2	65,3 ±13,7
30. dakika	96,1 ±27,7	98,8 ±21,8
60. dakika	82,1 ±18,9	81,9 ±19,0
Kalp atım hızı		
Bazal	194,5 ±37,7	170,0 ±33,4
30. dakika	200,0 ±48,0	162,0 ±45,3
60. dakika	216,6 ±26,0	189,6 ±42,7

THAM ve serum fizyolojik grupları tek tek; vücut ısısı, kan basıncı ve kalp atım hızı açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. (Mann Whitney U, $p>0.05$) (Tablo-6)

B. Arteriyel Kan Gazı Değerleri:

Yaptığımız çalışmada THAM grubu ile serum fizyolojik grubu arasında kan pH'nın bazal ve 30. dakikaları arasında anlamlı fark bulunmadı. Fakat 60. dakika ortalama pH anlamlıdır ($p=0.010$). Serum fizyolojik grubunun ortalama 60. dk pH'ı $6,87\pm0,29$ iken THAM grubunun ortalama 60. dk. pH değeri $7,18\pm0,04$ bulundu.

$PaCO_2$ ve PaO_2 ortalama değerleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Mann Whitney U, $p>0.05$).

Arteriyel baz açığı ortalama değerleri karşılaştırıldığında THAM grubu ile serum fizyolojik grubu arasında bazal baz açığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Mann Whitney U, $p>0.05$). Fakat 30. dk. ve 60.dk. serum fizyolojik ve THAM grubu arasında baz açıkları ortalama değerleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark anlamlı bulundu.

THAM grubu 30. dk. ortalama baz açığı $13,9 \pm 2,0$ iken serum fizyolojik grubunun 30. dk. ortalama baz açığı $20,7 \pm 3,9$ 'dur ($p=0,005$). Yine THAM grubunun 60. dk. ortalama baz açığı $9,62 \pm 0,61$ iken serum fizyolojik grubunun 60. dk ortalama baz açığı $24,6 \pm 6,8$ 'dir ($p=0,003$) (Tablo-7).

Tablo 7. "THAM" ve "serum fizyolojik grupları" arteriyel kan gazı değerleri

	THAM Grubu	Serum Fizyolojik Grubu
pH		
Bazal	$7,36 \pm 0,05$	$7,22 \pm 0,05$
30. dk	$7,03 \pm 0,12$	$7,03 \pm 0,11$
60. dk	$7,17 \pm 0,04$	$6,86 \pm 0,28^*$
PaO₂ (mmHg)		
Bazal	$76,6 \pm 13,0$	$76,4 \pm 7,4$
30. dk	$65,1 \pm 13,6$	$64,7 \pm 10,6$
60. dk	$68,8 \pm 12,8$	$82,5 \pm 25,9$
PaCO₂ (mmHg)		
Bazal	$44,0 \pm 9,4$	$41,2 \pm 11,6$
30. dk	$51,5 \pm 9,5$	$41,3 \pm 11,9$
60. dk	$51,0 \pm 9,0$	$47,0 \pm 19,1$
Baz açığı		
Bazal	$3,6 \pm 2,8$	$2,7 \pm 3,1$
30. dk	$13,9 \pm 2,0$	$20,7 \pm 3,9^\#$
60. dk	$9,6 \pm 0,6$	$24,6 \pm 6,8^\#$

* $p < 0,05$, 60.dk pH değerleri serum fizyolojik ve Tham Grubu karşılaştırıldığında anlamlı düşük

$p < 0,05$, 30. ve 60. dk baz açığı değerleri serum fizyolojik ve Tham Grubu karşılaştırıldığında anlamlı yüksek

C. Yaşam süresi:

Yapmış olduğumuz çalışmada THAM ve serum fizyolojik gruplarındaki ratların yaşam süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistikî olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,013$) (Tablo-8).

Tablo 8: "THAM" ve "serum fizyolojik gruplarında" ortalama yaşam süreleri

	THAM grubu	Serum Fizyolojik grubu
Yaşam süresi (dakika)	$114,5 \pm 30,5$	$67,0 \pm 14,1$

IX. TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada ratlarda intragastrik HCl uygulaması ile oluşturduğumuz deneysel metabolik asidoz modelinde, İV THAM tedavisinin serum fizyolojik tedavisi ile karşılaştırıldığında, ilk 120 dakika içinde mortaliteyi düşürdüğünü bulduk.

Kazancı ve ark. (1) bikarbonat ve serum fizyolojin asidoz modelinde mortalite üzerine etkisini araştırdığı çalışmasında İV sodyum bikarbonat tedavisinin mortaliteyi arttırdığını saptamıştı.

Korozif maddeler ile olan zehirlenmeler tüm yaş gruplarını etkilese de, özellikle çocuk yaş grubunda daha çok izlenmektedir. Çocuk yaş grubundaki alımların büyük çoğunluğu kaza ile olduğu için alınan miktara bağlı olarak (genelde daha az alındığı için) komplikasyonlar da daha az olmaktadır. Fakat yetişkinlerde durum farklıdır. Korozif maddeler ile olan zehirlenmelerin genellikle intihar amaçlı olması sebebiyle alınan madde miktarı fazladır ve bu nedenle hem lokal, hem de sistemik hasar fazla olmaktadır. Literatürde korozif madde zehirlenmelerinin lokal etkilerine yönelik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen, bu maddelerin sistemik etkilerine yönelik araştırmalar az sayıdadır (1, 2, 4).

Yaptığımız çalışma da korozif madde olarak tuz ruhu (%18'lik hidroklorik asid) kullandık. Çünkü bu korozif madde ülkemizde temizlik maddesi olarak yaygın kullanılmakta, büyük süpermarketlerden sokak pazarlarına kadar her yerde satılmaktadır. Her yerde kolay ulaşılan bu maddelere maalesef evlerde uygunsuz koşullar ve kaplarda saklanmakta, renksiz olup suya benzediği için günlük pratikte yanlışlıkla içilebilmektedir.

Korozif maddeyi içen kişinin (intihar, kaza ile vs.) yarım saat içinde acil servise başvurması, uygun muayenesi yapıp değerlendirilen hastanın, kan gazı alınıp gelişebilecek asidozu tedavi etmek amacı ile THAM tedavisine başlanacağı öngörülmektedir. Çalışmamız bu günlük gerçek üzerine kurgulandı. Takiben hasta gözlemlenildi. Literatürde sülfürik ve hidroklorik asidin etkileri ile ilgili çalışmalar vardır. Ancak hidroklorik asit ile yapılan çalışmalar sayılıdır (1,5,9).

Yapmış olduğumuz çalışma Eray ve ark. (2) yaptıkları çalışmanın modifikasyonu ve Kazancı'nın daha önce Anabilim Dalımızda yapmış olduğu tez çalışmasının devamı şeklinde gerçekleştirilmiştir. Eray ve ark. (2) araştırmalarında ratlarda hidroklorik asit uygulandıktan 30 dakika sonra ratlarda asidoz oluştuğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada ratlar sadece 30 dakika izlenmiş ve asidoz için herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Kazancı (1) yapmış olduğu çalışmada metabolik tabloda gelişebilecek olası değişiklikleri gözlemlemek amacıyla 20, 40 ve 140. dk'larda kan gazı değerlerini çalışmış ve mevcut literatürden farklı olarak asidoz tedavisinde bilinen tedavi yöntemi olan intravenöz NaHCO₃ uygulamıştır.

Yaptığımız literatür taramasında değişik metabolik asidoz modellerinde (hipoksik laktik asidoz, hipovolemik şok, trisiklik antidepresan zehirlenmesi, desipramine entoksikasyonu vs), intravenöz NaHCO₃ ve THAM tedavisinin asidozu düzeltilmesi ve/veya sağ kalımı etkilemesini araştıran çalışmalar olduğunu gördük. Bu çalışmayı Kazancı'nın (1) çalışmasının bir sonraki aşaması olarak tasarladık.

Çalışmamızda THAM ile tedavi grubunda 60. dakikada bakılan kan arteriyel gazı sonucunda, 60. dakika kan Ph'nın asidoz sonrasında anlamlı yükselmiş olduğunu gördük. Schneiderman ve ark. (10) yenidoğan domuzlarda yapmış oldukları çalışmada THAM tedavisinin solunumsal asidozda pH ı normalize etmede efektif olduğunu göstermişlerdir. Yine Sirieix ve ark. (11) albino tavşanlarda yapmış oldukları izole kalp modelinde THAM'ın asidozda pH'ı düzeltmede iyi bir tampon görevi gördüğünü, pH'ı düzeltmek için bikarbonat ve THAM ın kombine edildiğinde daha iyi sonuç verdiğini göstermişlerdir.

Kazancı ve ark. (1) yapmış oldukları çalışmada serum fizyolojik ve sodyum bikarbonat grubunda pH değerinde anlamlı bir fark bulmamışlardı. Yine Rehm ve ark. (16) asidozu düzeltmede bikarbonat ve THAM'ı karşılaştırdıkları çalışma da her iki ajanın da pH değerini yükselttiklerini göstermişlerdir. Benzer şekilde Sun ve ark. (12) ratlarda asfiksiye sekonder gelişen respiratuvar ve metabolik asidoz modelinde de HCO₃, Carbicarb ve salin tedavileri karşılaştırıldığında, HCO₃ tedavisinin kan pH değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal artışa yol açtığı gözlemiş bu nedenle asidoz tedavisinde HCO₃ yerine Carbicarb kullanımını önermişlerdir (12). Yine Marfo ve ark. (7) yayınladıkları makalede ciddi laktik asidoz tedavisinde THAM ın sodyum bikarbonata oranla karbondioksiti düşürdüğü, bikarbonatı yükselttiği için daha iyi bir tamponlama ajanı olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Fakat bu konuda ciddi klinik kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

THAM ile ilgili literatür de yapılan çalışmalar da, bu ajanın özellikle karbondioksit atılımının bozulduğu ARDS, kalp yetmezliği gibi durumlar da kan karbondioksit seviyesini düşürebilecek bir ajan olarak bahsedilmesine rağmen çalışmamızda THAM tedavisi sonrasında karbondioksit değerinde ılımlı bir artış olduğunu gördük. Bu ılımlı artışın ilacın verilisinden son kan gazı değerinin görüldüğü ana kadar geçen süre göz önünde tutulduğunda daha çok solunumsal etkenlere bağlı olarak arttığını düşündük. Bar-Joseph ve ark. (13) köpeklerde kardipulmoner resusitasyonda Carbicap, THAM ve sodyum bikarbonat baktıkları çalışma da THAM'ın belirgin olarak karbondioksiti düşürdüğünü göstermişlerdir.

Literatürde yaşam süresine etkisi konusunda THAM hakkında tam ve net ifadeler olmamakla beraber daha çok efektif tamponlama etkisine vurgu yapılmaktadır.

X. SONUC

Çalışmamız da ratlara intragastrik %18'lik HCl asit vererek oluşturduğumuz deneysel metabolik asidoz modelinde, intravenöz THAM tedavisinin serum fizyolojik grubu ile karşılaştırıldığında ratlarda ilk 120 dakikada mortaliteyi azalttığını gördük.

Kliniğimizde daha önce Kazancı ve arkadaşlarınca (1) yapılan çalışmada NaHCO_3 'ün mortaliteyi arttırdığını, bu çalışmada ise tersine THAM'ın azalttığını bulduk. Bundan sonra değişik modellerde, yine THAM ile yapılacak olan çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilirse acil tıp dernekleri, meslek odaları çalışmamızı kaynak göstererek ilacın ülkemize getirilmesini, metabolik asidoz tablosundaki hastaların tedavisinde kullanılmasını sağlayabileceğini düşünüyoruz.

XI. KISITLILIKLAR

1. Asid içimi sonrasında mortalite sistemik, lokal veya hem sistemik hem de lokal etkilere bağlı olabilir (1). Biz çalışmamızda mortalitenin sadece sistemik yönünde yoğunlaştık. Oral asit alımlarında, içilen asidin lokal etkilerinin mortaliteyi nasıl değiştirdiği başka bir çalışmada incelenebilir..
2. Eray ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da (2), hidrojen klorürün hem Ca^{++} seviyesini yükseltip hem de kan pH'nı düşürerek metabolik asidoz oluşumunda rol aldığını ifade ettiler. Biz çalışmamızda sadece kan pH'na bakarak sistemik metabolik asidozu değerlendirdik. Dolayısıyla meydana gelen ölümlerin sadece metabolik asidoza mı yoksa hiperkalsemiye mi bağlı olduğunu söylemek olarak mümkün değildir.

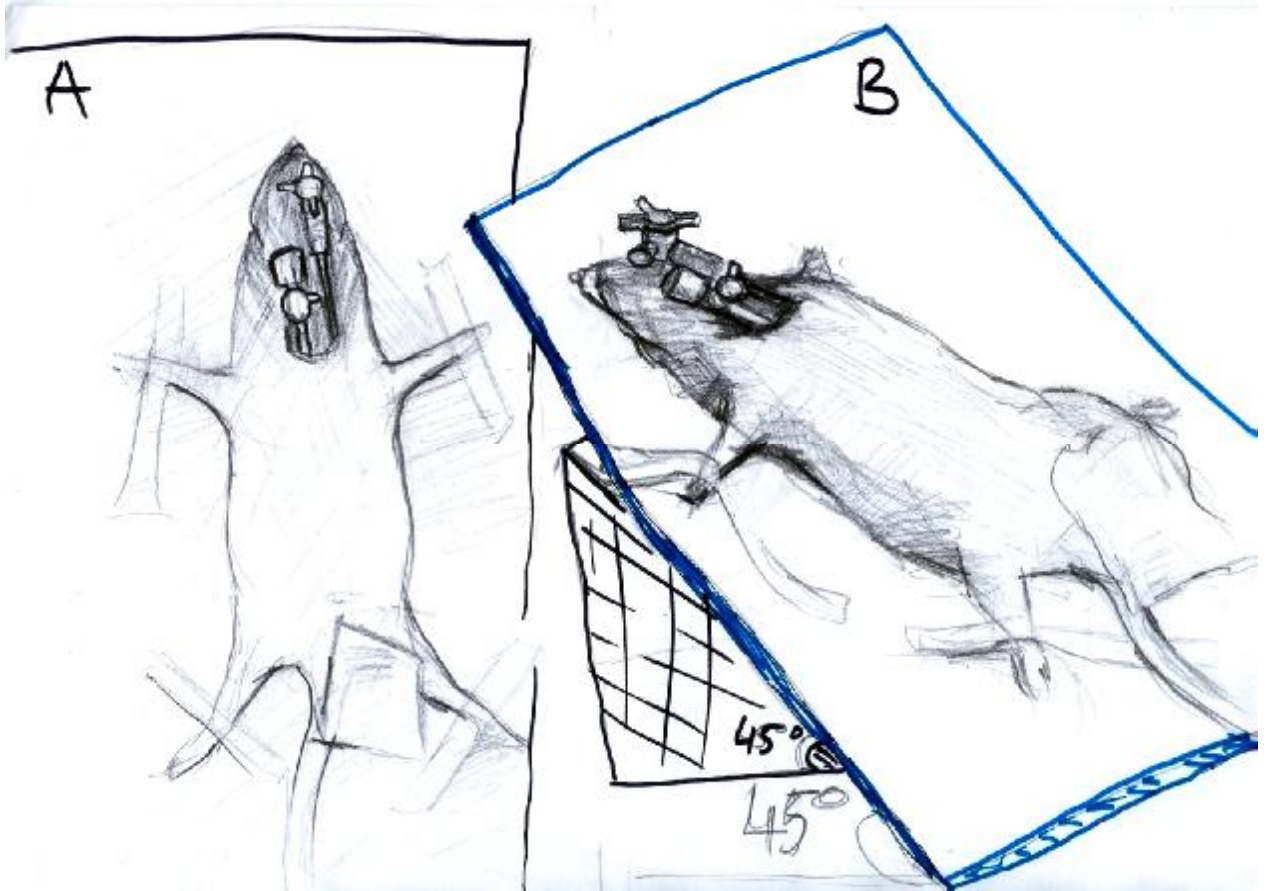
XII. KAYNAKLAR:

1. İntragastrik hidroklorik asit uygulanan deneysel rat modelinde intravenöz sodyum bikarbonat tedavisinin sağkalım üzerine etkisi. Dr. Berrin Kazancı, Uzmanlık Tezi (Dokuz Eylül Hastanesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir, 2009).
2. Eray O, Eken C, Oktay C, Gelen T, Avcı AB. Comparison of systemic and local effects of nitric acid and hydrochloric acid: an experimental study in a rat model. Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery 2006; 12: 184-188.
3. Kardon E. M. Toxicity, Caustic Ingestions. <http://emedicine.medscape.com/article/813772> (08. 08. 2011 tarihinde ulaşıldı).
4. Seyran BOZKURT (2009), Zehirlenmeler: Salim SATAR (ed.), Acilde Klinik Toksikoloji (Adana Nobel Kitapevi, ISBN 978 605 397 027 9), 555-561.
5. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, Streat S, Wiklund L, Wahlander S, Yellin P, Brasch H, Kanchuger M, Capan L, Manne J, Helwig H, Gaab M, Pfenninger E, Wetterberg T, Holmdahl M, Turndorf H. Guidelines for the Treatment of Acidaemia with THAM. Drugs 1998; 55: 191-224.
6. Holmdahl MH, Wiklund L, Wetterberg T, Streat S, Wahlander S, Sutin K, Nahas G. The place of THAM in the management of acidemia in clinical practice. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 524-527.
7. Marfo K, Garala M, Kvetan V, Gasperino J. Use of Tris-hydroxymethyl aminomethane in severe lactic acidosis due to highly active antiretroviral therapy: a case report. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2009; 34, 119-123.
8. G. Richard Bruno, Wallace A. Carter (2011). Caustics. In; Judith E. Tintinalli, Gabor D. Kelen, J. Stephan Stapczynski (eds), Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide, (McGraw-Hill, USA); p:1292-1297.
9. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, Lin LH, Marks JD. The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1149-53.
10. Scheiderman R., Rosenkrantz T.S., Knox I., Cramer R., Effects of a continuous infusion of tris hydroxymethyl aminomethane on acidosis, oxygen affinity, and serum osmolality. Biol Neonate 1993; 64: 287-294.
11. Sirieix D., Delayance S., Paris M. Tris-hydroxymethyl aminomethane and sodium bicarbonateto buffer metabolik acidosis in an isolated heart model. Am J Respir Crit Care Med; 1997; 155: 957-963.

12. Sun JH, Filley GF, Hord K, Kindig NB, Bartle EJ. Carbicarb: an effective substitute for NaHCO_3 . *Surgery* 1987; 102: 835-839.
13. Bar-Joseph G, Weinberger T, Castel T, Bar-Joseph N, Laor A, Bursztein S, Ben Haim S. Comparison of sodium bicarbonate, Carbicarb, and THAM during cardiopulmonary resuscitation in dogs. *Crit Care Med* 1998; 26: 1397-408.
14. Fisher RA, Eckhauser ML, Radivoyevitch M. Acid ingestion in an experimental model. *Surgery, Gynecology&Obstetrics* 1985; 161: 91-99.
15. Kraut JA, Kurtz I. Use of base in the treatment of severe acidemic states. *American Journal of Kidney Diseases* 2001; 38(4): 703-727.
16. Rehm M., Finsterer U. Treating Intraoperative Hyperchloremic Acidosis with Sodium Bicarbonate or Tris-Hydroxymethyl Aminomethane: A Randomised Prospective Study. *Anest Analg* 2003; 96: 1201-8.

Resim 1: A) Düz zeminde A. Carotis Comminis ve özofagus kanule edilmiş rat

B) Özofagus a hidroklorik asit verildikten sonra platform 45° yükseltilmiştir.



Resim 2: Tuzruhu (hidroklorik asit)



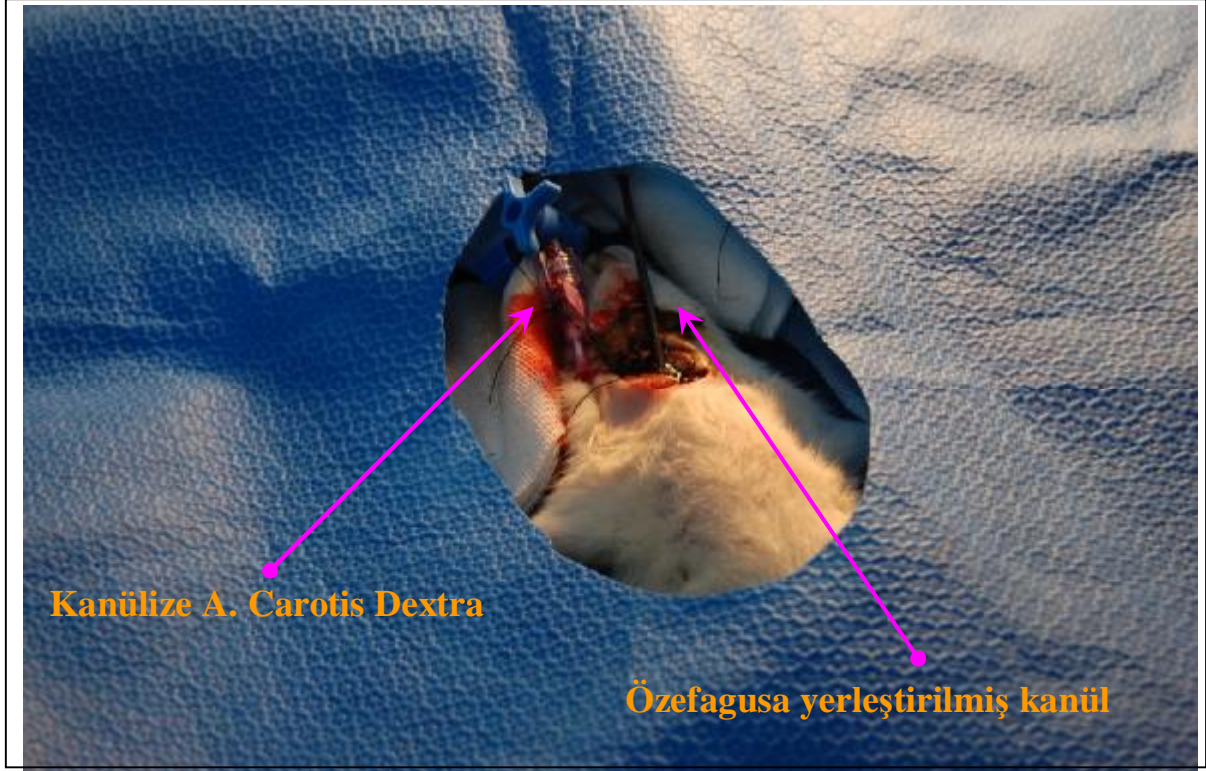
Resim 3: THAM (Tribonat™)



Resim 4: Bedside kan gazı cihazı



Resim 5: A. Carotis Dextra'dan kanülize edilmiş ve özofagusa kanül yerleştirilmiş rat



EK-1: Etik Kurul onay belgesi



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

35340, İnciraltı, İzmir-232 412234
http://deu.edu.tr/idenevetik/

Toplantı No : 04/09/2011
Toplantı Tarihi : 29 Nisan 2011


Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı'na

21/2011 Protokol No'lu; Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Gürkan ERSOY'un yürütücüsü olduğu "**İntragastrik Hidroklorik asit uygulanarak, deneysel asidoz oluşturulan ratlarda, Tris Hidroksymethly Aminomethane (THAM) tedavisinin mortalite üzerine etkisi**" isimli projede;


- Deneyde, asidoz oluşturulamayan sıçanlara ikinci defa hidroklorik asit uygulaması deney içi değişkenliğini bozarak standardizasyonu engelleceğinden, asidoz oluşmayan sıçanların çalışma dışı tutulması önerilir.
- Giriş bölümünde THAM hakkında detaylı bilgi verilmesi gerekmektedir.

Projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.


Prof.Dr.Osman YILMAZ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik
Kurul Başkanı
(Araştırmacı)

Prof.Dr.A.Necati GÖKMEN
Başkan Yardımcısı
(Araştırmacı)


Prof.Dr.Alper SOYLU
Üye


Prof.Dr.Ayşe GELAL
Üye (topl.katılmadı)


Prof.Dr.Selman SÖKMEN
Üye (topl.katılmadı)

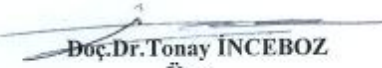
Prof.Dr.O.Nejat SARIOSMANOĞLU
Üye (topl.katılmadı)

Prof.Dr.Abdullah KUMRAL
Üye(topl.katılmadı)


Prof.Dr.A.Hüseyin BASKIN
Üye(topl.katılmadı)


Doç.Dr.Turna İLKNUR
Üye


Doç.Dr.H.Alper BAĞRIYANIK
Üye

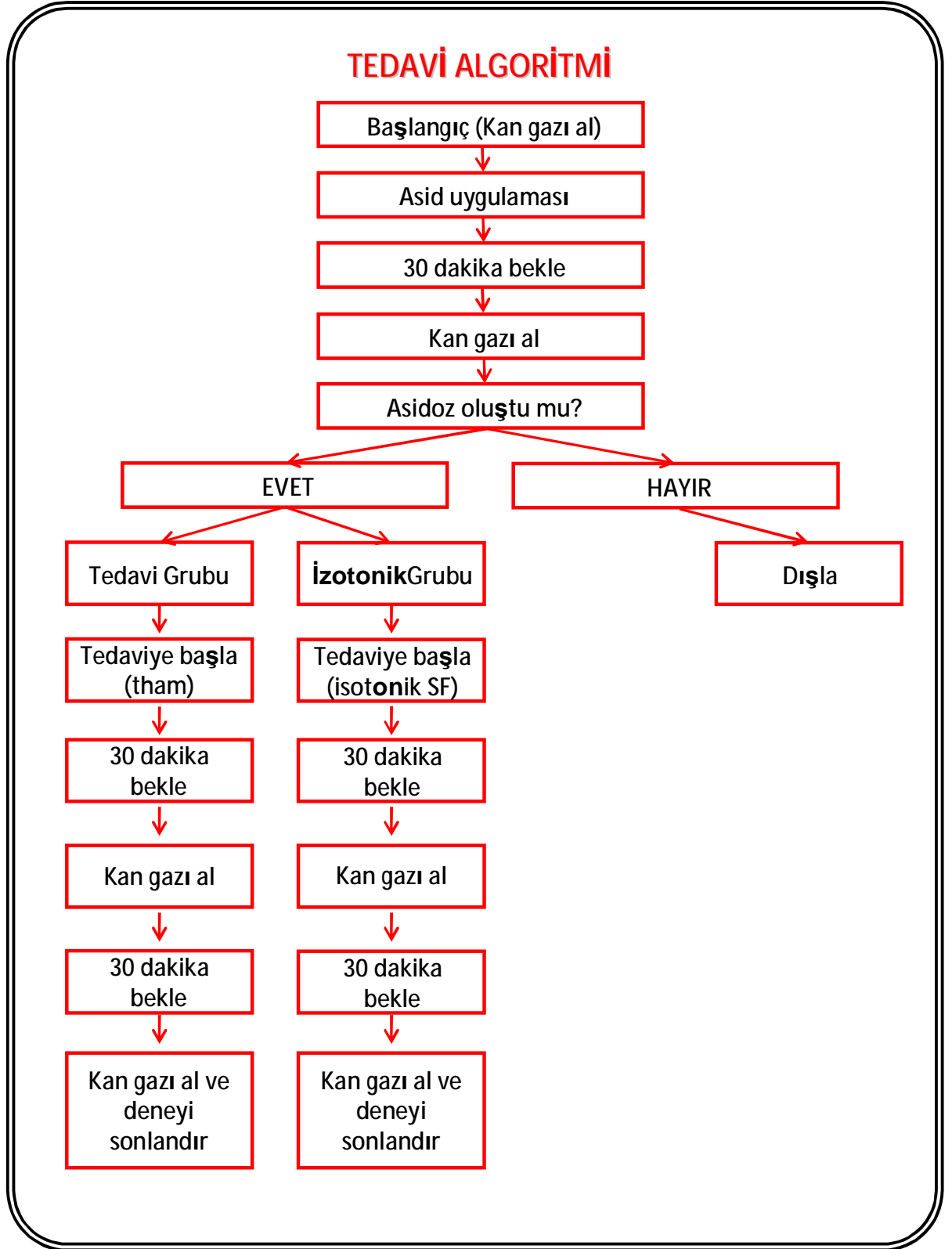

Doç.Dr.Tonay İNCEBOZ
Üye


Vtr.Hekim Ali İzzet SERPEN
Üye


Ayşe Nur BALIN
Üye


Doç.Dr.Şermin GENÇ
Üye (topl.katılmadı)

NOT: Projele ilgili değişikliklerin metin içinde **bold** karakter kullanılarak yapılması projenin incelenmesi açısından sağlıklı olacaktır.



EK 3: Ratlarda Çalışma Formu

Denek No:

Deney grubu: *İzotonik*

THAM

Rat' in ağırlığı:

	<u>Bazal</u>	<u>30. dk.</u>	<u>Tedavi</u>	<u>30. dk</u>	<u>120. dk.</u>
• Ortalama kan basıncı.....
• Vücut ısı.....
• Nabız.....
• Kan pH' sı

SONUÇ