24887

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

AKUT DEMİR ZEHİRLENMESİNDE DEKONTAMİNASYON YÖNTEMİ OLARAK POLİETİLEN GLİKOL ELEKTROLİT LAVAJ SOLÜSYONU VE MAGNEZYUM SULFATIN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

DR. YEŞİM TUNÇOK

İZMİR - 1992

Bu tez Doç. Dr. Hülya GÜVEN'in
denetiminde hazırlanmış ve
onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....1-2

GENEL BİLGİLER.....3-19

GEREÇ VE YÖNTEM.....20-24

BULGULAR.....25-46

TARTIŞMA.....47-51

SONUÇ.....52

ÖZET.....53-54

KAYNAKLAR.....55-61

GİRİŞ

Akut demir zehirlenmesi tıpta karşılaşılan en ciddi ve ölümcül zehirlenmelerden biridir(1). Yurdumuzda hem tek başına hem de vitaminlerle birlikte tablet, kapsül, şurup olarak çok sayıda demir preparatı bulunmaktadır. Parlak renkli, şekerle kaplı, çikolata ya da şekerleme drajelerine benzeyen tabletlerle zehirlenme, şuruplarla olandan daha sıktır. Tadının çekici olması, çocukluk çağında kaza ile yenerek zehirlenme olasılığını artırmaktadır(2). Türkiye'de 1977-1981 yılları arasında zehirlenmelere bağlı ölüm sayılarının bildirildiği istatistiksel bir araştırmada ölüm nedenlerinin büyük bir çoğunluğunu "ne olduğu anlaşılamayan" zehirlenmeler oluşturmakta ancak demir zehirlenmesine ilişkin veriler yeralmamaktadır(3). Amerika Zehir Danışma Merkezleri Birliği(American Association of Poison Control Centers) nin 1991 yıllık raporuna göre ise akut demir zehirlenmesi 6 yaş altı çocuklarda ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almaktadır(4).

Son yıllardaki literatürler akut zehirlenmelerde genel olarak mide lavajı yapmadan aktif kömür kullanılmasını önermektedir(5,6). Ancak aktif kömür demiri adsorbe etmediğinden gastrointestinal kanaldan demirin emiliminin önlenmesi için yeni dekontaminasyon yöntemtemlerine gereksinim duyulmuştur(7). Son yıllarda **Tüm Barsak Yıkaması(Whole Bowel İrrigation)** olarak adlandırılan bir yöntem üzerinde durulmaktadır. **Polietilen glikol elektrolit**

lavaj solüsyonu(PEG-ELS)'nun ağız yolu ya da nazogastrik sonda aracılığıyla verilip ishal oluşturularak demirin pilordan daha aşağı seviyelerden de emiliminin önlenmesi esasına dayanan bu yöntem; demir, lityum, çinko, civa gibi aktif kömürle adsorbe olmayan metaller, yavaş salıverilen ilaç tabletleri, küçük çaplı piller ve kokain paketlerinin yutulmasıyla oluşan zehirlenmelerde bir dekontaminasyon yöntemi olarak önerilmektedir (8,9,10,11,12,13,14). Literatürde PEG-ELS ile yapılan hayvan çalışmasına rastlanamamıştır. Bunun yanında akut zehirlenmelerde toksinin atılmasını hızlandırmak amacıyla magnezyum sulfat($MgSO_4$), magnezyum sitrat, sodyum sülfat, disodyum fosfat ve sorbitol gibi ozmotik katartikler de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak gastrointestinal kanalda fizyokimyasal dengeleri değiştirerek lümene su çeken ve barsak motilitesini artırarak ishal oluşturan bu katartiklerin toksik maddelerin emilimini engellediğini bildiren kesin deneysel sonuçlar yoktur(1).

Çalışmamızda, tavşan hayvan modelinde, akut demir zehirlenmesinde dekontaminasyon yöntemi olarak PEG-ELS ile $MgSO_4$'ın etkinliğini karşılaştırdık.

GENEL BİLGİLER

İnsan ve diğer pek çok canlı türü için esansiyel bir element olan demir, kanın en önemli fonksiyonel komponentini oluşturmaktadır. Dokulara oksijen taşınması ve böylece dokulardaki oksidasyon olaylarının sürdürülmesi için gereklidir. İki değerli demir iyonu(Fe^{+2}) "hem"in fonksiyonel grubunu oluşturarak hemoglobin şeklinde kanın oksijeni akciğerlerden dokulara taşımasını sağlar(15). Myoglobin ve sitokromlar gibi diğer önemli proteinler içinde de yeralmasına karşın büyük bir çoğunluğu hemoglobin içinde olduğundan demir eksikliğinin en belirgin klinik bulgusu anemidir(16). Normal erişkinlerde demirin vücuttaki dağılımı tablo 1 de gösterilmiştir. Total vücut demirinin yaklaşık %70 i eritrositlerde hemoglobin olarak bulunurken %10-20 kadarı ferritin ve hemosiderin olarak depolanmıştır. Kadınlarda menstrüasyon ve gebelikler sırasında kayıplar nedeniyle demir deposu erkeklere göre daha azdır. Demirin yaklaşık %10 u kaslarda "hem" içeren bir protein olan myoglobin içinde yeralırken kalan %1 i ise sitokromlar ve diğer demir içeren enzimler içine dağılmıştır(16).

	Demir içeriği(mg) Erkek	Demir içeriği(mg) Kadın
Hemoglobin	3050	1700
Myoglobin	430	300
Enzimler	10	8
Transport (transferrin)	8	6
Depo (ferritin ve hemosiderin	750	300
Total	4248	2314

Tablo 1. Normal erişkinlerde demirin vücuttaki dağılımı(16).

Farmakokinetik özellikler:

Emilim: Besinler içinde ferrik(Fe^{+3}) şekilde olan demir genellikle organik maddelerle tuz veya şelasyon yapmak suretiyle bağlanmış durumdadır. Midenin asit ortamında ferrik(Fe^{+3}) demir suda daha kolay çözünen ferro(Fe^{+2}) demir haline gelerek sindirim kanalından kolayca emilir. Ağızdan demir bileşikleri ile birlikte alınan antiasitler, tetrasiklin ve fluorokinolinler gibi antibiyotikler demirle şelat oluşturarak onun absorbsiyonunu azaltabilirler(15).

Demir esas olarak duodenum ve jejunumun proksimal kısmından emilmektedir. Mukoza epitel hücrelerinin içine demir iyonunun taşınması aktif transport yoluyla olmaktadır. Bu aktif transportun hızı, ince barsak mukoza hücrelerindeki ferritin miktarı ve eritropoez hızına göre **mukoza bloku** olarak da adlandırılan bir mekanizma ile düzenlenmektedir(15,16). Son yıllardaki çalışmalarda,

eritropoez hızındaki artışın demir emilimini artırdığı, nedeninin de eritroid hücrelerdeki transferrin reseptörlerinin sayısındaki artış olduğu gösterilmiştir. Demir eksikliğinde demir emilimini artırmak için transferrin artarken ferritin azalır. Demirin fazla yüklendiği durumlarda ise aşırı demir emilimini engellemek için transferrin azalırken ferritin artar(16).

Taşınma: Demir plazmada, ferrik(Fe^{+3}) demire spesifik olarak bağlanan ve bir beta globulin olan transferrin ile taşınmaktadır. Transferrin-ferrik demir kompleksi olgunlaşmış eritroid hücrelere spesifik bir reseptör mekanizması ile ulaştırılır(16). Plazmada transferrin konsantrasyonuna bağımlı **total demir bağlama kapasitesi (TDBK)** 250-4000µg/100ml dir. Bu durumda TDBK nın üçte biri dolu durumdadır. Demir eksikliği anemilerinde proteine bağlı demir konsantrasyonu azalırken TDBK artar. Akut demir zehirlenmesinde ise serumdaki serbest demir konsantrasyonu TDBK i aşmaktadır(1,15).

Depolanma: Demir vücutta ferritin ve hemosiderin olarak depolanmaktadır. Her ikisi de karaciğer, dalak ve kemik iliğindeki makrofajlarda bulunurlar. Ayrıca ferritin intestinal mukoza hücreleri ve plazmada da bulunmaktadır. Ferritin plazmada retiküloendoteliyal sistemdeki depo ferritin ile eşit miktarlarda bulunduğundan plazma ferritin düzeyleri ölçülerek total demir depoları tahmin edilebilir(16).

Atılım: Plazmada ve hücrelerde özel proteinlere oldukça sıkı bir şekilde bağlanan demir, böbreklerden çok az miktarda atılır. Proteinüriye neden olan böbrek hastalıklarında idrarda protein ile birlikte demir de kaybolarak demir eksikliği anemisi gelişebilir. Ayrıca barsak epitel hücrelerinde ferritin olarak depo edilen demir bu hücrelerin dökülmesiyle feçes içine atılmış olur. Ter ve safra içinde de çok az miktarda demir atıldığı bildirilmiştir. Günlük toplam demir atılımı normalde emilen miktara eşittir(1-1.5mg)(15).

Günlük gereksinim: Günlük demir gereksinimi normal kişilerde diyete, yaşa, sekse ve fizyolojik kayıplara göre değişmektedir. Erişkin bir erkekte gereksinim yalnızca 13µg/kg/gün (yaklaşık 1mg) iken menstrüasyona bağlı kayıp nedeniyle bir kadın 21µg/kg/gün demire gereksinim duymaktadır. İnfantlarda ve kadınlarda gebeliğin son iki trimestrinde bu gereksinim 80µg/kg/gün e ulaşmaktadır.

Demir preparatları: Demir eksikliği anemilerinin tedavisinde genellikle tablet, çiğneme tableti, draje gibi ağız yoluyla alınan demir preparatları kullanılmaktadır. Parenteral yolla kullanılanları da vardır. Demir bileşiklerinin değerlendirilmesi ve karşılaştırılmasında bileşiğin kitlesinin eşdeğeri olan **elementel demir** miktarından yararlanılmaktadır(15). Ağız yolundan ilaç olarak kullanılan demir bileşiklerinin belli başlı olanları ve içerdikleri elementel demir miktarları tablo 2 de gösterilmiştir.

Demir bileşiği	Elementel Demir (%)
Demir sülfat(hidrate)	%20
Demir sülfat(kurutulmuş)	%44
Demir klorür(hidrate)	%36
Demir klorür(kurutulmuş)	%28
Demir glukonat(hidrate)	%12
Demir glukonat(kurutulmuş)	%13
Demir fumarat	%33
Demir(ferri)klorür(hidrate)	%21
Demir(ferri)klorür(kurutulmuş)	%34
Amonyaklı demir sitrat	%14-18

Tablo 2. Demir bileşiklerinin % olarak elementel demir içerikleri(1).

AKUT DEMİR ZEHİRLENMESİ

Epidemiyoloji

Anemi tedavisi ve prenatal demir gereksinimini karşılamak için yaygın olarak kullanılan demir preparatları, çocukların kaza sonucu içmeleriyle ölümcül zehirlenmelere yolaçabilmektedir (1,17). ABD de yapılan istatistiksel araştırmalar sonucu son 40 yıl içinde demir zehirlenmelerinde çarpıcı bir artış olduğu dikkati çekmektedir. Demirin antidotu olan deferoksaminin bulunmasıyla demir zehirlenmesi nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda mortalite oranı %50 den %2 ye düşmüşse de (1), demirin özellikle 6 yaş altı çocuklarda ölüme neden olan ilaçlar arasında ilk sırayı aldığı görülmektedir(4).

Zehirlenmelerin büyük bir çoğunluğunun piyasada bol ve ucuz olarak bulunan demir sülfat(ferröz sülfat) preparatlarının içilmesiyle olduğu bildirilmektedir(1,18).

Toksisite mekanizması

Demir toksik dozlarda içildiğinde, transferrin sistemi doygun hale gelerek normal gastrointestinal düzenleyici sistemler çalışamamakta ve demir emilimi artmaktadır. Böylece serum demir düzeyi transferrinin demir bağlama kapasitesini aşarak demir zehirlenmesine yolaçmaktadır. Dolaşımda serbest kalan demir sistemik kan damarlarında hasara yolaçarak güçlü bir vazodilatör olan ferritin dışında serotonin ve histamin

salınımıyla da damar zedelenmesini artırmaktadır(1). Gastrik mukozada oluşan direkt koroziv etki demir emilimini daha da artırabilmektedir(18).

Akut demir zehirlenmesinde gastrointestinal, kardiyovasküler, metabolik, hepatik ve santral sinir sisteminde toksik etkiler oluşur(19).

Gastrointestinal sistem: Demir koroziv etkiyle mide ve ince barsak erozyonları ile ülserasyonlara neden olmaktadır. Koroziv etkinin ciddiyeti, içilen elementel demir miktarı, lokal etkinin süresi ve midenin dolu ya da boş oluşuna bağlıdır(19). 1940'lı yıllarda demirin toksik etkisinin yalnızca lokal nekrotize edici etkisine bağlı olduğu düşünülmesine karşın daha sonraki yıllarda demirin sistemik etkilerinden emilmesinin sorumlu olduğu anlaşılmıştır(20). Ayrıca intestinal hasarın ciddiyeti ile mortalite arasında da bir bağlantı kurulamamıştır(1).

Kardiyovasküler sistem: Demir zehirlenmesinde myokardda yağlı dejenerasyon oluşmaktadır. Demir kan damarlarını zedeleyip kapiller permeabiliteyi artırarak venöz göllenmeye yolaçar. Postarteriyolar ve venöz tonusun azalmasıyla kardiyak debi düşer, doku perfüzyonu azalır. Hücresel hipoksi, laktik asidoz, hipotansiyon, şok ve kalp yetmezliği gelişir. Postarteriyolar dilatasyon serbest demirin direkt etkisiyle olduğu gibi ferritin, serotonin ve histamin salınımıyla da açıklanmaktadır(1).

Metabolik etkiler: Oksidatif enzimlerle reaksiyon sonucu ferrik hidroksidlerin oluşumuyla hidrojen açığa çıkışı, anaerobik metabolizma ile laktik asid birikmesi ciddi metabolik asidozla sonuçlanmaktadır. Ferroz(Fe^{+2}) iyonlar lipid peroksidasyonunu katalize ederek mitokondriyal membranları ve Krebs siklusunu bozarlar. Ayrıca demir bir elektron deposu gibi işlev yaparak elektron transport sisteminden elektron şantına neden olur. Sonuçta metabolik asidoz gelişir(1,19).

Demir toksisitesine sekonder metabolik etkiler, glukoz intoleransı sonucu oluşan hiperglisemi, hasar gören intestinal mukozaya bakteriyel invazyondan kaynaklanan lökositoz, şok ve aşırı katekolamin salınımıdır(21). Geç dönemde hepatik ve pankreatik hasara bağlı olarak hipoglisemi geliştiği bildirilmiştir(19).

Hepatik etkiler: Dolaşan serbest demir önce Kupfer hücrelerinde daha sonra hepatositlerde birikir. Karaciğer üzerindeki toksik etkiler oldukça değişken olup hepatosit şişmesinden yağlı metamorfoz ve yaygın periportal nekroza kadar değişik şekillerde görülebilir(1,19). Karaciğer hasarı hipoprotrombinemi ve hipoglisemi ile seyreden karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Hepatorenal sendrom oluşabilir(1).

Santral sinir sistemi: Demir santral sinir sisteminde bilinmeyen bir mekanizma ile beyin ödemine yolaçmaktadır(1).

Ciddi demir zehirlenmelerinde santral sinir sisteminde demir düzeyinin arttığı bildirilmiştir(22).

KLİNİK ETKİLER

Akut demir zehirlenmesinde klinik etkiler 1964'te Covey ve arkadaşlarının tanımladığı gibi 4 faza ayrılabilir(1,19, tablo 3):

Faz I(Başlangıç fazı): İlacı içtikten sonraki ilk 1/2-3 saatte bulantı, kusma, gastroenterit, ishal, hematemez, melena, letarji gibi semptomlar görülür. Kusma ciddi demir zehirlenmelerinin en duyarlı belirtisidir. İshal ise daha az duyarlı fakat daha spesifik bir göstergedir(1,19).

Letarji, koma, taşikardi, hipotansiyon gibi belirtiler ciddi zehirlenmelerde bu fazda ortaya çıkabilir(1,18).

Faz II(Latent faz): 3-12 saatler arasındaki süreyi kapsayan bu fazda aldatıcı bir iyilik hali görülür(1,19).

Faz III(Sistemik toksisite): 12-48 saatler arasında gastrointestinal sistem bulguları olarak hematemez, melena, perforasyon; santral sinir sisteminde letarji, koma, konvülziyonlar; kardiyovasküler sistem bulgusu olarak da vazomotor kollapsın görüldüğü dönemdir. Sekonder olarak metabolik asidoz, hipoglisemi ve hepatorenal yetmezlik gelişebilmektedir(1,19).

Faz IV(Geç dönem): 4-6 hafta içinde mide mukozasında skar oluşumu ve pilor obstrüksiyonu gelişir(1).

Faz	Başlangıç	Semptomlar
I	0-3 saatler	Kusma, hematemez, karın ağrısı, ishal, letarji, huzursuzluk.
II	12 saate kadar	Sessiz dönem
III	12-48 saatler	Şok, asidoz, hepatik nekroz, renal tubuler asidoz, koma, konvülziyonlar, hipotansiyon, siyanoz, pulmoner ödem, hipoglisemi, pıhtılaşma bozuklukları.
IV	4-8 hafta	Midede skar oluşumu, mide ve pilor darlıkları.

Tablo 3. Akut demir zehirlenmesinde klinik bulgular(23).

LABORATUVAR BULGULARI

Serum demir düzeyleri: Serum demir düzeyleri ile zehirlenmenin ciddiyeti arasında her zaman bağlantı kurulamamasına karşın plazmada total demir bağlama kapasitesini aşan serbest demir bulunuyorsa hasta risk altındadır(1). Ancak TDBK, serum demir düzeyi yükseldiği zaman yalancı(+) reaksiyon vererek arttığı için bir tanı kriteri olarak kullanılmaması önerilmektedir (1,24). Demir içildikten sonra 2-4 saat içinde oluşan maksimum serum düzeyleri toksisitenin değerlendirilmesinde en uygun değerlerdir. 4-6 saat sonra ölçülen düzeyler, demirin ferritine bağlanıp dokulara dağılması nedeniyle düşük bulunacaktır. Ayrıca demirin antidotu olan deferoksaminin

verilmesi serum demir düzeylerinin kolorimetrik yöntemle ölçümünü etkilerken atomik absorbsiyon yöntemini etkilemediği bildirilmiştir(1).

Demir içildikten sonra 2-4 saat içinde ölçülen serum demir düzeyleri ile toksisite arasındaki bağlantı aşağıdaki gibidir(1):

0-100µg/dl ———————— Normal sınır
100-300µg/dl ———————— Hafif veya şüpheli zehirlenme
350-500µg/dl ———————— Ciddi zehirlenme
500-1000µg/dl ———————— Ağır zehirlenme
>1000µg/dl ———————— Ölümcül zehirlenme

Radyografik incelemeler: Akut demir zehirlenmesinde direkt karın grafisinde radyoopasite görülebilir. Demir içildikten sonra iki saat içinde çekilen grafilerde çiğneme tableti dışındaki tabletlerin radyoopasite verme olasılığı büyüktür ve mide lavajının etkinliğinin saptanmasında yararlı bir yöntemdir(1,25).

Biyokimyasal incelemeler: Çocuklarda >15 000/mm^3 lökositoz, >150mg/dl hiperglisemi ve (+) radyografi serum demir düzeylerinin 300µg/dl den yüksek olduğunun göstergeleri olarak bildirildiyse de(21) erişkinlerde serum demir konsantrasyonu ile bu ölçümler arasında bağlantı kurulamamıştır(26).

Serum demir düzeyleri 350µg/dl den yüksek bulunan hastalarda mide sıvısı ve gaitada gizli kan, serum hepatik aminotransferaz düzeyleri, koagülasyon incelemeleri, tam kan sayımı, hemoglobin, hematokrit, elektrolitler, glukoz, arteriyel kan gazlarının değerlendirilmesi önerilmektedir(1).

TEDAVİ

Kusturma: Hasta daha önce kusmuşsa ve özellikle kusmuğu kanlı ise kusturma kontrendikedir(18).

Mide lavajı: Yutma refleksi olmayan hastalarda mide lavajı dekontaminasyon alternatiflerinden biridir. Midedeki demiri bağlamak amacıyla çeşitli lavaj solüsyonlarının kullanılması ise tartışmalıdır. %2-3 lük sodyum bikarbonat($NaHCO_3^-$) solüsyonunun serbest demir iyonlarını emilmeyen ferröz karbonata dönüştürdüğü ileri sürülüyorsa da oluşan ferröz karbonat miktarı kesinlikle belirlenmemiştir. Fosfat solüsyonları ise hipernatremi ve hiperkalsemiye neden olduğundan kesinlikle kullanılmamalıdır(1,27). İn vitro yapılan bir çalışmada da fosfat veya bikarbonatla lavajdan sonra bile solüsyonda büyük miktarlarda serbest demir kaldığı saptanmıştır(28). Oral deferoksamin solüsyonunun demirle oluşturduğu kompleks gastrointestinal kanaldan kolayca emildiği için bu yolla verilen deferoksaminin demir emilimini artırdığı bildirilmiştir(29,30).

Aktif kömür: Aktif kömür demiri adsorbe etmediğinden

başka ilaçlarla birlikte içilmedikçe demir zehirlenmesinin tedavisinde yeri yoktur(1,7,17).

Tüm Barsak Yıkaması(Whole Bowel İrrigation): Akut demir zehirlenmesinde kusturma ve mide lavajı gibi geleneksel dekontaminasyon yöntemleri hala geçerliliğini korurken, son yıllardaki araştırmalarda PEG-ELS solüsyonu ile yapılan **tüm barsak yıkaması**'nın demirin gastrointestinal kanaldan emiliminin önlenmesinde etkili ve güvenilir bir dekontaminasyon yöntemi olduğu ileri sürülmektedir(8,9,10,11,12,13,14).

Tüm barsak yıkaması, barsaklardan emilmediği ve sıvı-elektrolit dengesini bozmadığı bildirilen PEG-ELS'in (31,32,tablo 4) oral ya da nazogastrik sonda aracılığıyla rektumdan temiz sıvı gelinceye kadar verilip ishal oluşturularak barsakların mekanik olarak temizlenmesi esasına dayanmaktadır. İshal, solüsyonun veriliş hızı barsakların gerilme ve suyu tutma kapasitesini aştığı zaman ortaya çıkmaktadır. PEG-ELS'in veriliş hızı ortalama 4-6 saat süreyle erişkinlerde 2lt/saat, 5 yaşın altındaki çocuklarda 500ml/saat olarak önerilmektedir(19). Kusma olursa veriliş hızı azaltılabileceği gibi metoklopramid gibi antiemetiklerin de kulllanılabileceği bildirilmiştir(13). Barsaklarda ileus, tıkanma, perforasyon veya ciddi gastrointestinal kanamalar gibi durumlarda PEG-ELS uygulanmamalıdır(13). PEG-ELS'in başlıca yan etkileri bulantı, kusma ve kramp tarzındaki karın ağrısıdır (19).

Akut demir zehirlenmesinde PEG-ELS'in endikasyonları, çok yüksek dozlarda demir içilmesi, tedaviye başlama süresinde gecikme ve direkt karın grafisinde mide veya ince barsaklarda demir tabletlerinin görülmesidir(19).

Madde	g/L
Polietilen glikol 3350	60.0
Sodyum klorür	1.46
Potasyum klorür	0.75
Sodyum bikarbonat	1.68
Sodyum sulfat	5.68
Su	1 L ye tamamlanır

Tablo 4. Polietilen glikol elektrolit-lavaj solüsyonunun bileşimi.

Katartikler: Demir zehirlenmesinde demirin direkt etkisine bağlı olarak ishal oluşmadığı durumlarda magnezyum sulfat($MgSO_4$) veya sodyum sulfat bir dekontaminasyon yöntemi olarak kullanılmaktadır(1) ancak katartiklerin, demirin koroziv etkisini artırabileceği için kullanımının kontrendike olduğu şeklinde görüşler de vardır(33).

Gastrotomi: Dekontaminasyon yöntemleriyle barsaklardan atılamayan demir, kitle oluşturarak serum demir düzeylerinin geç dönemde yükselmesine, barsakta inflamasyona, kanama ve skar oluşumuna neden olabilir(1). Bu durumda gastrotomi(34) veya PEG-ELS+gastrotomi(35) ile demirin barsaklardan çıkarılması önerilmektedir.

Antidotlar(Deferoksamin): Deferoksamin ferrik(Fe^{+3}) demir ile şelat yaparak demir-deferoksamin kompleksini (ferrioksamin) oluşturur. Demir-deferoksamin kompleksinin demirin toksik etkilerini engellemesinin esas mekanizması, idrarla atılarak demirin vücuttan atılmasını sağlamaktan çok, sanal dağılım hacminin daha küçük olması nedeniyle serbest demiri ekstrasellüler sıvıda tutarak mitokondrilerin hücre zarları ile enzim sistemlerini demirin zararlı etkilerinden korumasıdır. Deferoksaminin ferröz(Fe^{+2}) demir, transferrin ve hemoglobindeki demirle şelasyon yapmadığı bildirilmiştir(1,19).

Deferoksamin gastrointestinal kanaldan çok az miktarda emildiğinden maksimum etki elde etmek için parenteral yolla verilmelidir. Elementel demirin aksine demir-deferoksamin kompleksi böbreklerden atılmaktadır(1).

Demir zehirlenmesinde deferoksamin endikasyonları, semptomların ciddiliği ve serum demir düzeylerine göre düzenlenir. Serum demir düzeyleri 500µg/dl nin üzerinde olan her hastaya semptomlara bakılmadan mutlaka deferoksamin verilmesi gerekirken maksimum serum demir düzeyleri 350-500µg/dl olanlara deferoksaminin verilmesi klinik değerlendirmeye bağlıdır. Genellikle 350µg/dl nin altındaki serum demir düzeylerinde önemli bir toksisite beklenmemesine karşın yine klinik olarak semptomların değerlendirilmesi hatta deferoksamin "challange" test uygulanarak serbest demir olup olmadığına bakılması gereklidir. Koma, konvülziyon,

hipotansiyon, kanama ve engellenemeyen kusması olan her hastaya serum demir düzeyleri sonucu beklenmeden deferoksamin verilmelidir(1).

Deferoksamin "challenge" test: Hastalarda deferoksaminle tedaviyi başlatmak ve başladıktan sonra ne zaman kesileceğini belirlemek için kullanılan ancak güvenilirliği çok fazla olmayan bir testtir. Hastaya 40mg/kg deferoksamin derin İM enjeksiyonla yapıldıktan sonra eğer serumda serbest demir varsa oluşan demir-deferoksamin kompleksi idrarda şarap pembesi(vin-rose) rengi verecektir. pH'ın 7-8 olduğu durumlar şelasyon için ideal olduğundan idrar pH'ı sık sık kontrol edilmelidir. Bazen serum demir düzeyleri çok yüksek olduğu halde idrarda renk değişikliği görülmeyebilir. Deferoksamin tedavisine başlanan hastada, tedaviyi sonlandırmak için kesin bir kriter olmamakla birlikte idrarın eski rengine dönmesi kullanılabilir. Tedavinin gerçek süresi ise demirin mitokondrilerde yaptığı hasar giderilinceye kadar geçen zamandır(1).

Deferoksamin hipotansiyonu olmayan hastalarda İM olarak kullanılabilir. Eliminasyon yarılanma ömrü çok kısa(1 saat) olması ve redistribüsyon fazı sırasında demirin tekrar kana geçmesi nedeniyle İV yolla uygulamanın daha etkili olacağı ileri sürülmektedir. İM deferoksamin dozu 40-90mg/kg(2g a kadar) iken İV deferoksamin dozu 15mg/kg/saat olarak önerilmektedir(1).

Destek tedavi: Hipovolemi belirtilerini gözleyebilmek için hastanın vital bulguları izlenmeli, sıvı kaybı derhal yerine konmalıdır. Kan kaybı olup olmadığı gaitada gizli kan testi ile kontrol edilmelidir. Karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu yönünden protrombin zamanı, transaminaz düzeyleri ve kreatinin düzeyleri ölçülmelidir.

Deferoksaminle tedavi görmesi gereken tüm hastalar yatırılarak tedavi altına alınmalıdır. 6 saat izlem sonucu bulantı, kusma, ishal de dahil olmak üzere hiçbir semptomu olmayan hastalar hastaneden çıkarılabilirler(1).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda ağırlıkları 1500-2500g(1784.4±41.65g) olan, her iki cinsten 28 adet Yeni Zelanda türü tavşan kullanıldı. 8 adet tavşanda çalışmada kullanılacak demir, PEG-ELS ve $MgSO_4$'ın dozunu saptamak amacıyla ön çalışma yapıldı. Her tavşan deneye alınmadan bir gece önceden aç bırakılarak yalnızca su içmesine izin verildi. Deney günü kulak veni 24G 3/4 numaralı branül ile kanüle edildi, damar yolunun açık tutulması için kan örneği alındıktan sonra 1ml steril serum fizyolojik branülden verildi. İlaçları ağız yoluyla uygulayabilmek için tavşanın dişlerini aralık tutacak şekilde, tahtadan yapılmış bir araç yardımıyla 16Fr Nelaton sondası mideye yerleştirildi(Resim 1).



Resim 1. Tavşana demir ve PEG-ELS' vermek için oluşturulan düzenek

Kan örneklerinin alınması: Kanüle edilen tavşan kulak veninden demir verilmeden önce(0. saat) ve verildikten sonra 1., 3., 5., 7., 24. saatlerde 1.5ml venöz kan alınarak 1000g de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Kan almak için her seferinde branülden 0.5ml kan dışarı atılarak herhangi bir etkenin ölçümleri etkilemesi önlendi. Branül 7. saat sonunda çıkarılarak 24. saatteki kan örneği enjektör ile damara girilerek alındı.

Çalışmaya alınan tavşanlar 3 gruba ayrıldılar:

Grup I(Kontrol grubu, n=8): Ön çalışma için üç tavşana sırasıyla 150mg/kg, 200mg/kg, 250mg/kg elementel demir üzerinden hesaplanarak bulunan doza uyan demir drajeleri(Tardyferon) havanda dövüldükten sonra 50ml çeşme suyu ile sulandırılarak 100ml lik enjektör içinde ve mide sondası aracılığıyla verildi. Uygulanan 150mg/kg lık doz toksik serum demir düzeylerini oluşturmadığı, 250mg/kg olarak uygulanan dozun ise tavşanın 7. saatte ölümüne neden olduğu için 200mg/kg elementel demir dozu tavşan için öldürücü olmayan ancak toksik serum demir konsantrasyonunu oluşturan doz olarak belirlendi ve çalışmamızda diğer tüm tavşanlara akut demir zehirlenmesi oluşturmak amacıyla verildi.

Grup II(PEG-ELS grubu, n=7): Bu grup tavşanlara, yapılan literatür taramasında demir verildikten sonra ya da tek başına PEG-ELS'in uygulandığı herhangi bir hayvan çalışması bulunmadığı için insanlara uygulanan dozun ve uygulama süresinin uyarlaması yapıldı. İnsanlara PEG-ELS in, 70kg

ağırlığında bir erişkinde saatte 2L, çocuklar için ise saatte 500ml olacak şekilde ve ortalama 4-6 saat süre ile rektumdan temiz sıvı gelinceye kadar verilmesi önerilmektedir(13). Biz ön çalışma için kontrol grubu ile aynı dozda demir verdikten 1/2 saat sonra iki tavşana 30ml/kg/saat olacak şekilde 4 saatte 100ml lik enjektör içinde mide sondası aracılığıyla PEG-ELS uyguladık. Ancak tavşanın ölmesi üzerine dozu azaltarak 20ml/kg/saat olarak belirledik.

Grup III($MgSO_4$ grubu, n=5): $MgSO_4$ ile tavşanlarda yapılmış bir araştırma bulunamamıştır. Erişkinlerde katartik etki için $MgSO_4$'ın 15-20g , çocuklarda ise 250mg/kg %10 luk solüsyon içinde verilmesi önerilmektedir(33). Biz ön çalışma için kontrol grugu ile aynı dozda demir verdikten 1/2 saat sonra üç tavşana sırasıyla 1, 2 ve 3 g $MgSO_4$'ı çeşme suyu ile hazırlanan %10 luk solüsyon halinde mide sondası aracılığıyla verdik. Gaita çıkışını ve sıklığını artıran dozun 3g olarak bulunması nedeniyle araştırma için diğer tavşanlara bu dozu uyguladık.

Serum demir analizi: Serum demir düzeyleri serum ayrıldıktan sonra +4°C de saklanarak 1 hafta içinde(36) spektrofotometre UV-120-01, Schimadzu) cihazı ile ticari kit(Sclavo Iron Test, Italy) kullanılarak kolorimetrik yöntemle ölçüldü.

Arteriyel kan gazları: Demir verilmeden önce 0.saatte, verildikten sonra 7. ve 24. saatlerde tavşan kulak arterinden

0.5ml kan, heparinden geçirilmiş enjektöre alınarak 10 dakika içinde arteriyel kan gazları(pH, pCO_2, pO_2, % oksijen satürasyonu[SAT]), bikarbonat[HCO_3^-], baz açığı[BE]) ile hematokrit(Htc), sodyum(Na^+) ve potasyum(K^+) düzeyleri Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesinde bulunan Gem^R-Stat cihazı ile ölçüldü.

Elektrolitler ve diğer biyokimyasal analizler: Venöz kan örneklerinden ayrılan serumlardan klor(Cl^-), glukoz, serum glutamik okzalasetik transaminaz(SGOT) ve serum glutamik pirüvik transaminaz(SGPT) ticari kitler(Coulper Diagnostic, USA) kullanılarak otoanalizörde(Technicon RA-100) ölçüldü.

Ayrıca tavşanlar 0. ve 24. saatlerde tartılarak ağırlıklarında değişiklik olup olmadığı saptandı.

İstatistiksel değerlendirme: Parametrik verilerin istatistiksel analizi için **student's t testi** uygulandı. Serum demir düzeylerinin değerlendirilmesinde üç gruba da kendi içinde varyans analizi uygulandı. Ayrıca her grup için serum demir konsantrasyonu-zaman eğrisi çizilerek 0-∞ saatleri arasında **Eğri Altında Kalan Alan(EAA)** trapezoidal kurala göre hesaplandı(37).

Arteriyel kan gazları ve diğer biyokimyasal incelemelerin analizi için 0., 7. ve 24. saatte elde edilen verilerde aynı grup içinde eşler arası farkın anlamlılık testi, grupların karşılaştırılmasında ise gruplar arası

farkın anlamlılık testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık derecesi $p<0.05$ ve $p<0.01$ olarak alındı.

Kullanılan ilaçlar ve kimyasal maddeler:

- Polyethylene glycol(PEG-ELS) electrolyte lavage solution (Golytely^{R}) Braintree Lab, Boston, USA).
- $MgSO_4$(Sigma)
- Demirsulfat(Ferröz sulfat, Tardyferon,SİFAR)
- Sclavo iron test, Italy
- Coulper diagnostic, USA

BULGULAR

Araştırmamızda 7 tavşana uygulanan PEG-ELS'in tavşanlarda ishal oluşturmadığı, 5 tavşana verilen Magnezyum sulfat($MgSO_4$)'ın ise 2 saat içinde ishal oluşturduğu görüldü. Ancak MgSO4'ın tavşanlarda sedasyon ve paralizi oluşturduğu ve iki tavşanın da 7. saatte solunum depresyonu nedeniyle öldüğü görüldü.

Serum demir konsantrasyonu ile ilgili bulgular:

Kontrol, PEG-ELS ve $MgSO_4$ verilen gruplarda ağızdan demir verilmeden önce ölçülen serum demir düzeyleri(0.saat) arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı($p>0.05$). 200mg/kg elementel demir(Tardyferon) verildikten sonra 1., 3., 5., 7. ve 24. saatlerde ölçülen demir değerlerinde; Kontrol ile PEG-ELS grubu arasında anlamlı farklılık bulunmamasına($p>0.05$) karşın MgSO4 grubunda Kontrol ve PEG-ELS grubuna göre anlamlı olarak azaldığı saptandı($p<0.01$ ve $p<0.05$, tablo 5). Şekil 1 de her üç gruba ait serum demir konsantrasyonu-zaman eğrileri gösterilmektedir.

Saatler	0.saat	1.saat	3.saat	5.saat	7.saat	24.saat
Kontrol grubu	124.69±9.46	542.98±59.78	464.10±37.91	308.91±23.31	288.40±18.29	248.79±24.24
PEG-ELS grubu	134.47±13.54	419.90±51.80	375.83±26.77	351.91±38.76	304.29±25.59	258.40±20.19
$MgSO_4$ grubu	111.28±3.74	143.68±10.25*	160.60±5.78*	153.56±7.38*	142.04±10.12*	124.63±4.82*$\mp$

Tablo 5. Kontrol ve çalışma gruplarında serum demir düzeyleri(µg/dl) ortalama±SE olarak gösterilmektedir.

* p<0.01 Gruplar arası farkın anlamlılık testi (Magnezyum sulfatın Kontrol ve PEG-ELS e göre anlamlılığı)

$\mp$ p<0.05 Gruplar arası farkın anlamlılık testi ($MgSO_4$'ın kontrol grubuna göre anlamlılığı)

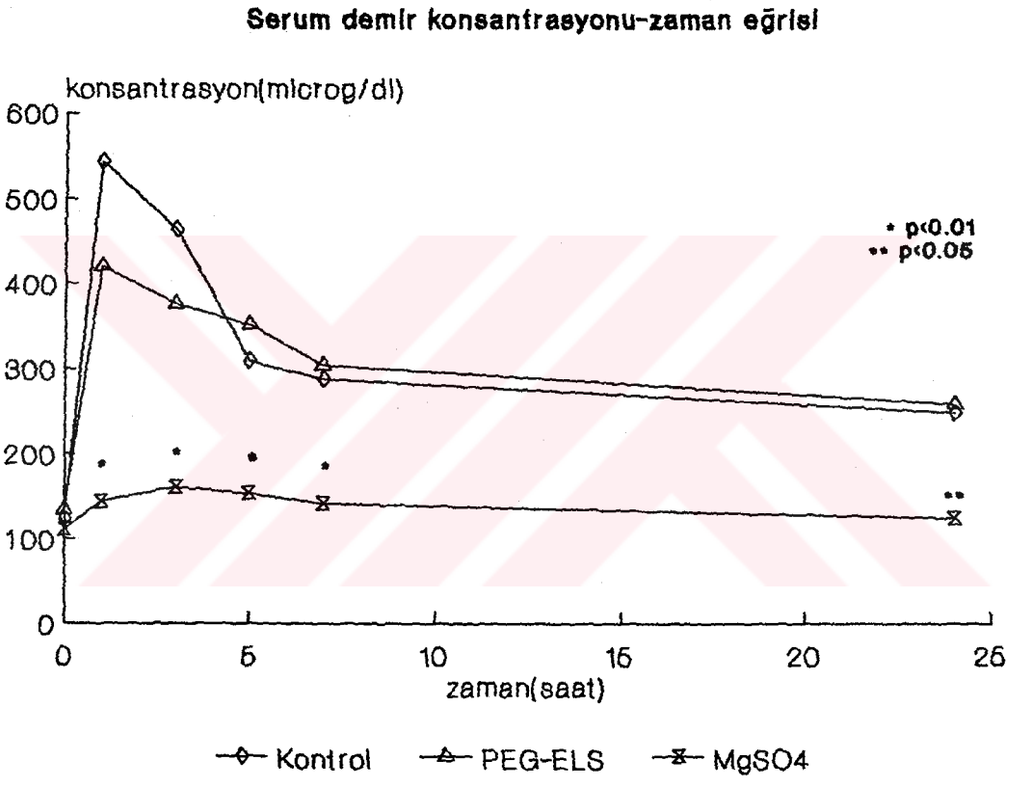
Eğri altında kalan alanlar(EAA):

Kontrol, PEG-ELS ve $MgSO_4$ gruplarında serum demir konsantrasyonu-zaman eğrileri altında kalan alan (EAA0-∞) trapezoidal kurala göre hesaplandığında; Kontrol ve PEG-ELS grupları arasında anlamlı farklılık bulunamazken(p>0.05), Kontrol ve $MgSO_4$ grubu ile PEG-ELS ve MgSO4 grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık(p<0.01) gözlendi(Tablo 6, şekil 2).

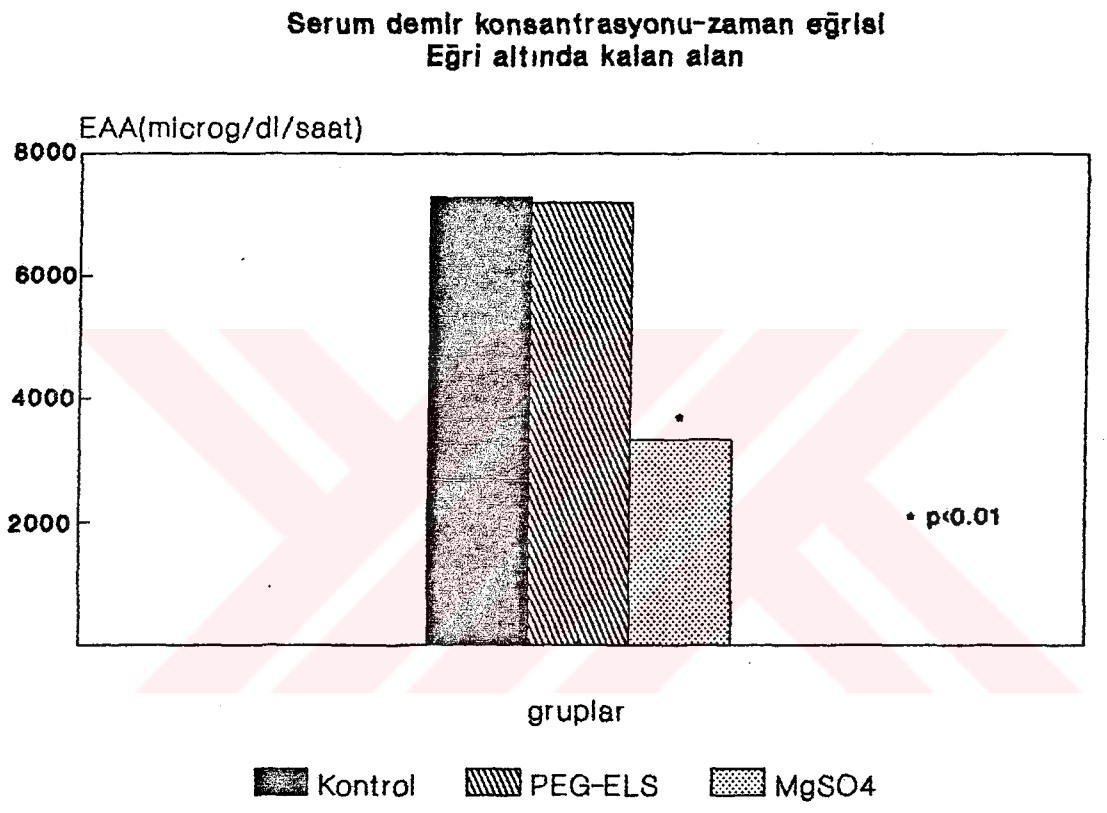
	Kontrol grubu	PEG-ELS grubu	$MgSO_4$ grubu
EAA(0-∞) (µg/dl/saat)	7281.04±429.06	7198.98±517.76	3343.49±165.52*

Tablo 6. Kontrol, PEG-ELS ve $MgSO_4$ gruplarında serum demir konsantrasyonu-zaman eğrilerinde Eğri Altında Kalan Alanlar(EAA(0-∞), ortalama±standart hata)

* p<0.01 MgSO4 grubunun Kontrol ve PEG-ELS grubuna göre anlamlılığı.


Serum demir konsantrasyonu-zaman eğrisi
konsantrasyon(microg/dl)
600
500
400
300
200
100
0
0
5
10
15
20
25
zaman(saat)
* p<0.01
** p<0.05
Kontrol
PEG-ELS
MgSO4

Şekil 1


Serum demir konsantrasyonu-zaman eğrisi
Eğri altında kalan alan
EAA(microg/dl/saat)
8000
6000
4000
2000
*
* p<0.01
gruplar
Kontrol
PEG-ELS
MgSO4

Şekil 2

Arteriyel kan gazları, elektrolitler ve diğer biyokimyasal incelemeler;

Kontrol grubu:

Arteriyel kan gazlarına bakıldığında **pH**, **pCO_2**, **HCO_3^-**, **BE** nın 7. ve 24. saatlerde 0. saate göre anlamlı olarak azaldığı ($p<0.01$, $p<0.05$), **pO2** ve **SAT** değerlerinde ise saatlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı($p>0.05$).

Na^+, **K+**, **Cl^-** ve **glukoz** değerleri ölçüldüğünde 0., 7. ve 24. saatler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Hematokrit 7. ve 24. saatlerde anlamlı olarak azaldı($p<0.01$).

SGOT ve **SGPT**'de de 0. saate göre 7. ve 24. saatlerde anlamlı bir artış görüldü($p<0.01$, $p<0.05$).

Bu bulgulara göre kontrol grubunda 7. saatte oluşan metabolik asidozun 24. saatte de düzelmediği ve tavşanların respiratuvar alkaloz ile kompanse etmeye çalıştıkları anlaşılmaktadır.

Sonuçlar toplu olarak tablo 7 de gösterilmektedir.

	0.saat	7.saat	24.saat
pH	7.44±2.04	7.27±0.02*	7.34±0.03**
pCO_2 (mm Hg)	27.75±2.70	18.00±2.32*	18.00±2.34*
pO_2 (mm Hg)	85.38±6.01	80.50±6.93	85.00±3.08
HCO_3^- (mmol/L)	19.11±1.28	9.56±1.25*	12.65±1.79*
BE (mmol/L)	-4.32±1.13	-14.65±1.62*	-11.8±1.80*
SAT	95.21±1.66	96.39±1.38	95.09±1.23
Na^+ (mmol/L)	139.99±0.85	137.86±1.37	138.28±1.18
K^+ (mmol/L)	4.15±0.26	5.14±1.15	4.65±0.49
Cl^- (mmol/L)	101.88±3.68	100.13±2.75	101.88±1.66
Glukoz (mg/dl)	132.38±16.33	137.38±23.39	145.63±18.16
Htc	34.38±1.28	29.25±1.60*	29.25±1.35*
SGOT (U/L)	53.25±9.72	86.75±22.11*	91.00±20.11**
SGPT (U/L)	33.88±2.17	55.63±6.69*	75.75±4.13**

Tablo 7. Kontrol grubuna ait arteriyel kan gazları, elektrolitler ve diğer biyokimyasal incelemeler (Ortalama±Standart Hata).

* $p<0.01$ Eşler arası farkın anlamlılık testi.

** $p<0.05$ Eşler arası farkın anlamlılık testi.

PEG-ELS grubu:

Arteriyel kan gazları incelendiğinde; **pH**'da 0., 7. ve 24. saatler arasında anlamlı bir farklılık bulunamazken ($p>0.05$), **pCO_2**, **HCO_3^-** ve **BE** nın anlamlı olarak azaldığı gözlendi ($p<0.01$, $p<0.05$). **pO_2** yalnızca 7. saatte anlamlı olarak azalırken ($p<0.05$) **SAT** değerlerinde anlamlı bir değişiklik bulunmadı($p>0.05$).

Na^+ 7. saatte anlamlı olarak azaldı($p<0.01$). **K^+**, **Cl^-** ve glukoz değerlerinde anlamlı bir farklılık bulunmadı($p>0.05$).

Hematokrit 7. ve 24. saatlerde anlamlı olarak azaldı($p<0.01$).

SGOT ve **SGPT**'de 7. ve 24. saatlerde artış gözlendiyse de istatistiksel olarak anlamlı değildi($p>0.05$).

Bu bulgulara göre tavşanlarda oluşan metabolik asidozun respiratuvar alkalozla kompanse edildiği görülmektedir.

Sonuçlar toplu olarak tablo 8 de gösterilmektedir.

	0.saat	7.saat	24.saat
pH	7.44±0.03	7.39±0.01	7.41±2.69
pCO_2 (mm Hg)	31.86±1.47	19.86±1.62*	21.57±2.18*
pO_2 (mm Hg)	91.14±2.51	78.00±3.40**	82.57±3.16
HCO_3^- (mmol/L)	21.84±1.78	13.56±1.45*	14.36±1.66*
BE (mmol/L)	-3.49±1.61	-9.97±1.14*	-7.99±1.42*
SAT	97.30±0.17	95.61±0.71	96.79±0.40
Na^+ (mmol/L)	142.31±0.89	134.53±2.49*	136.73±2.66
K^+ (mmol/L)	3.87±0.34	3.47±0.32	3.5±0.28
Cl^- (mmol/L)	106.71±0.94	107.00±2.81	104.86±1.22
Glukoz (mg/dl)	128.00±10.40	113.86±14.19	124.86±13.47
Htc	33.86±0.83	30.57±0.69*	30.86±0.94**
SGOT (U/L)	45.57±5.83	66.14±11.84	64.14±10.74
SGPT (U/L)	44.00±6.03	88.57±22.56	91.71±22.92

Tablo 8. PEG-ELS grubuna ait arteriyel kan gazları, elektrolitler diğer biyokimyasal incelemeler (Ortalama±standart hata).

* $p<0.01$ Eşler arası farkın anlamlılık testi.

** $p<0.05$ Eşler arası farkın anlamlılık testi.

$MgSO_4$ grubu:

Arteriyel kan gazları ölçüldüğünde **pH** 7.($p<0.01$) ve 24.($p<0.05$) saatlerde, **pCO2** 7. saatte($p<0.01$) anlamlı olarak azalma gösterdi. **HCO_3^-** değerlerinde ise 7. ve 24. saatlerde anlamlı bir azalma görülmektedir ($p<0.05$). **pO2** ve **SAT** değerlerinde anlamlı farklılık bulunmadı($p>0.05$). Bu sonuçlara göre tavşanlarda kompanse edilemeyen bir metabolik asidozun geliştiği görüldü.

Na^+ 7.($p<0.01$) ve 24.($p<0.05$) saatlerde anlamlı olarak azaldı. **K^+** ve **Cl^-** değerleri değişmedi($p>0.05$).

Htc 7. saatte düşme gösterirken ($p<0.05$) **glukoz**, **SGOT** ve **SGPT** değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadı($p>0.05$).

Sonuçlar toplu olarak tablo 9 da gösterilmektedir.

	0.saat	7.saat	24.saat
pH	7.41±1.76	7.13±2.71*	7.09±0.11**
pCO_2 (mm Hg)	33.40±1.33	19.60±1.80*	30.67±4.70
pO_2 (mm Hg)	83.00±4.44	92.80±4.93	77.67±7.42
HCO_3^- (mmol/L)	17.08±1.78	7.76±0.51**	8.93±1.07**
BE (mmol/L)	-4.58±1.58	-17.18±1.37*	-17.17±3.60**
SAT	94.66±0.75	96.18±2.09	85.87±7.18
Na^+ (mmol/L)	142.70±0.84	131.74±1.21*	133.37±0.88**
K^+ (mmol/L)	3.22±0.35	3.60±0.49	5.13±0.86
Cl^- (mmol/L)	105.60±2.08	108.00±2.26	104.67±3.76
Glukoz (mg/dl)	129.33±19.10	163.60±24.48	156.67±23.33
Htc	33.20±0.73	30.80±0.86**	30.00±2.52
SGOT (U/L)	30.60±1.81	36.60±1.96	54.00±9.61
SGPT (U/L)	37.67±6.74	43.20±4.66	41.33±7.31

Tablo 9. Magnezyum sulfat grubuna ait arteriyel kan gazları, elektrolitler ve diğer biyokimyasal incelemeler (ortalama±standart hata).

* $p<0.01$ Eşler arası farkın anlamlılık testi.

** $p<0.05$ Eşler arası farkın anlamlılık testi.

Kontrol, PEG-ELS ve $MgSO_4$ gruplarının karşılaştırılması:

Arteriyel kan gazı ölçümleri karşılaştırıldığında; 7.saatte PEG-ELS grubuna göre Kontrol ve $MgSO_4$ grubunun **pH** değerlerinin düştüğü($p<0.05$) ancak Kontrol ve $MgSO_4$ grubu arasında anlamlı farklılık olmadığı görüldü($p>0.05$). 24. saatte ise $MgSO_4$ verilen grupta **pH**'ın Kontrol ve PEG-ELS grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü($p<0.05$) (Şekil 3a).

BE nın ise 7. ve 24. saatte $MgSO_4$ ve Kontrol grubunda PEG-ELS grubuna göre daha artmış olduğu bulundu($p<0.05$) (Şekil 3b). $MgSO_4$ ve Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur($p>0.05$).

pCO_2, pO_2, SAT, K^+, Cl^-, glukoz, Htc ve **SGOT** değerlerinde tüm saatlerde gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı($p>0.05$, şekil 3c-l). **SGPT** ise yalnızca 24. saatte Kontrol grubunda $MgSO_4$ grubuna göre anlamlı olarak yükseldi($p<0.01$) (Şekil3m).

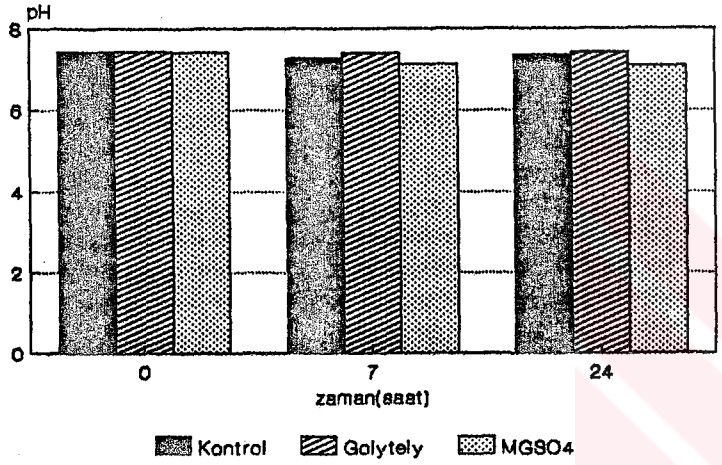
Sonuç olarak bulgularımıza göre PEG-ELS in tavşanlarda ishal oluşturmaması nedeniyle demirin emilimini engellemediği ancak. elektrolitleri dengelenmiş solüsyon verildiği için demirin neden olduğu metabolik asidozun kolay kompanse edilebildiği görülmektedir. $MgSO_4$'ın ise ishal oluşturarak demir düzeylerini düşürdüğü ancak metabolik asidozu ağırlaştırdığı görülmüştür.

Ağırlık:

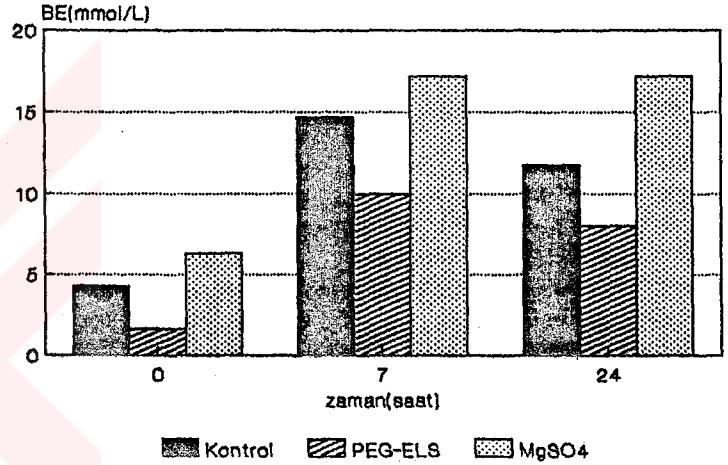
Her üç grupta da tavşanların 0. ve 24. saatlerdeki ağırlıkları arasında anlamlı farklılık bulunmadı($P<0.05$).

Çalışmaya giren tavşanlara ait serum demir düzeyleri ve diğer biyokimyasal analizler tablo 10,11,12,13 ve 14 de toplu olarak görülmektedir. Tavşanlara ait biyokimyasal testlerin normal sınırları ise tablo 14 de gösterilmektedir.

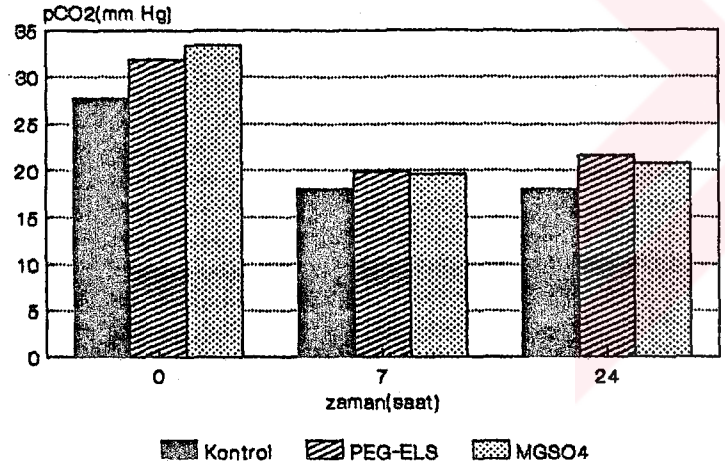
a)



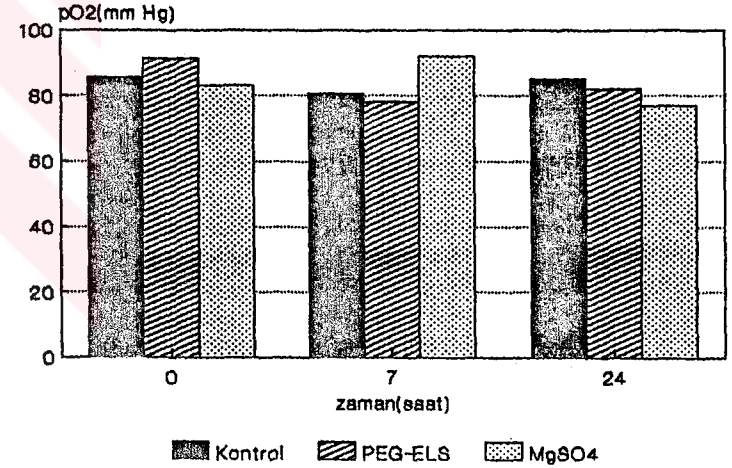
b)



c)

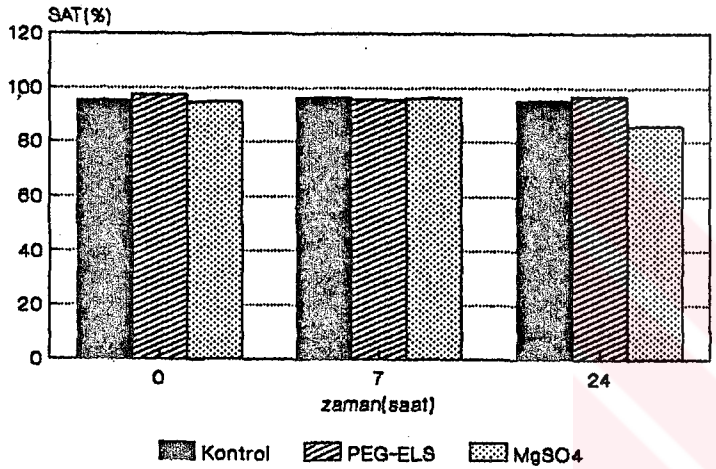


d)

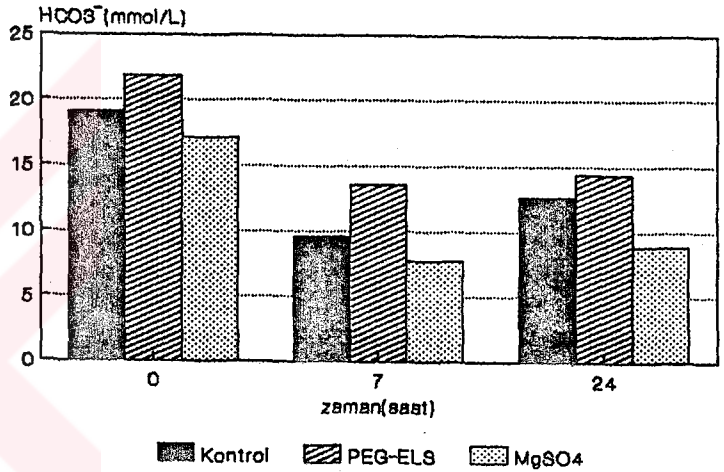


Şekil 3(a,b,c,d)

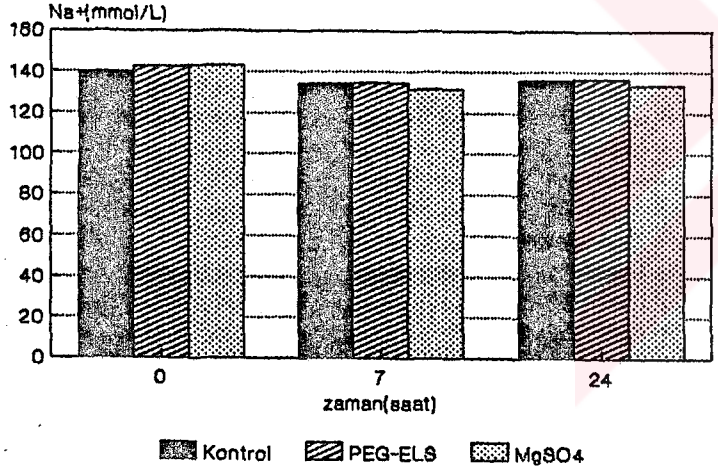
e)



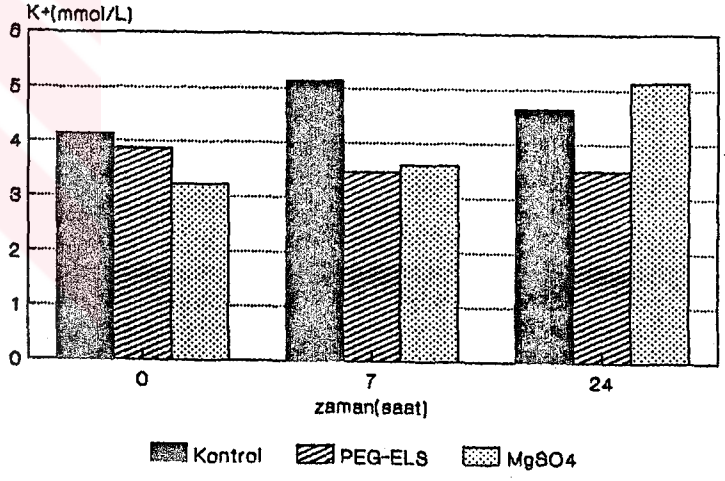
f)



g)

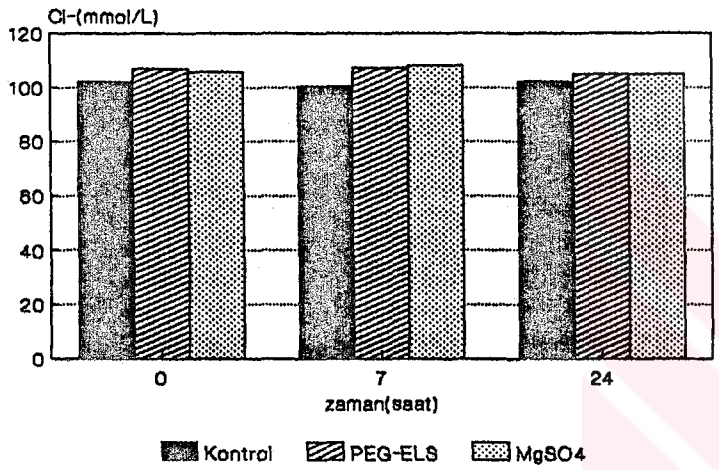


h)

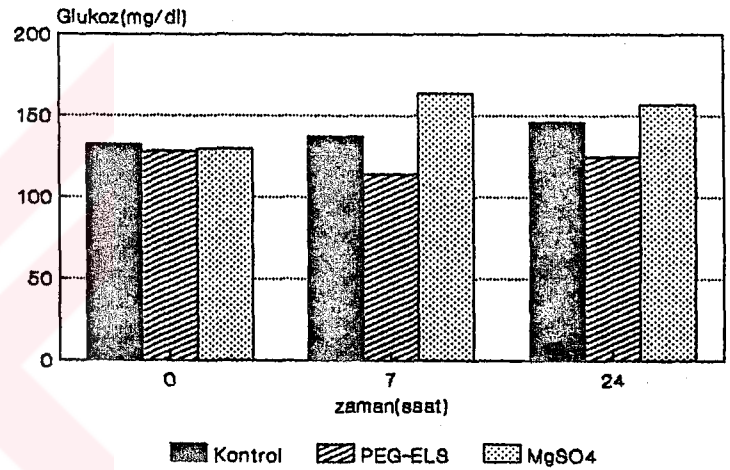


Şekil 3(e,f,g,h)

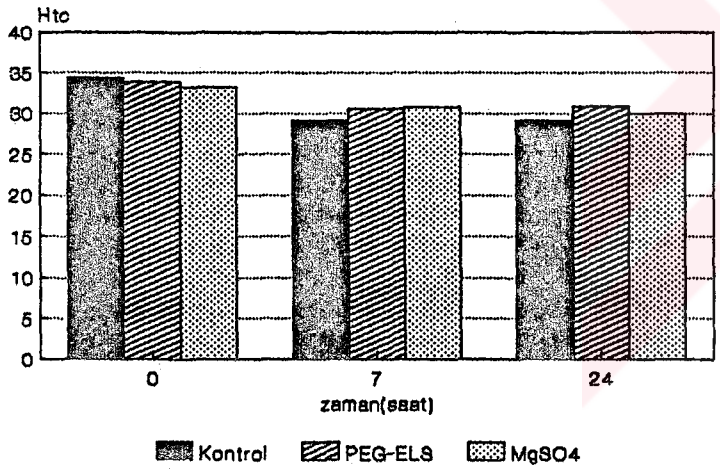
I)



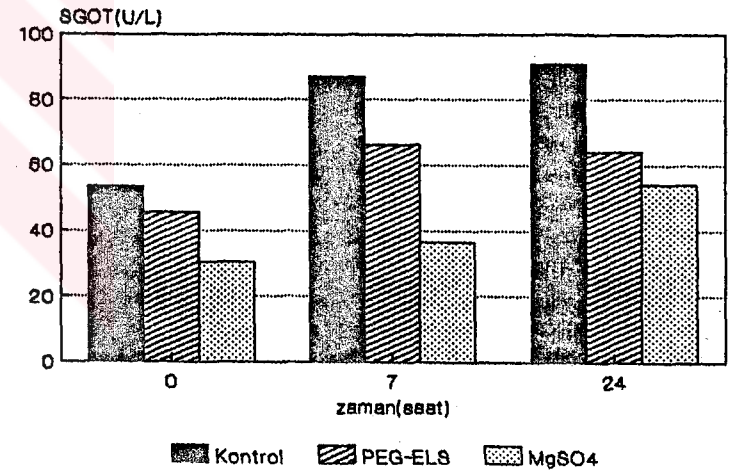
J)



k)

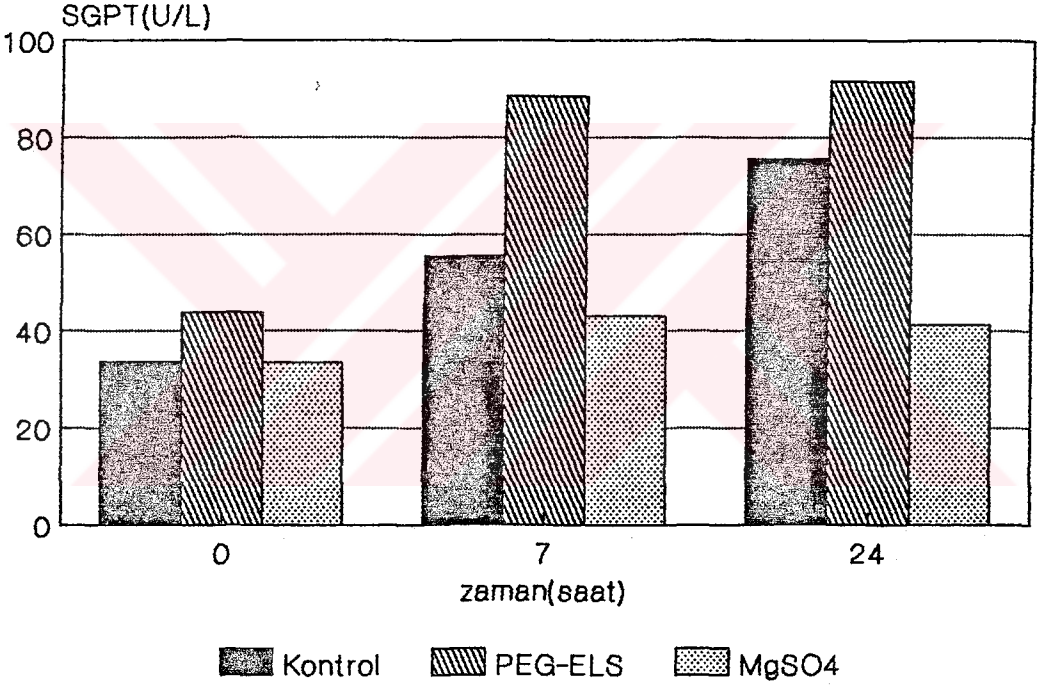


l)



Şekil 3(I,J,k,l)

m)



Sekil 3(m)

	0.saat	1.saat	3.saat	5.saat	7.saat	24.saat
T1K	82.69	467.3	381.41	222.43	220.5	200
T2K	158.97	432.69	360.9	250.64	259.25	160.18
T3K	94.69	325.75	333.63	305.3	269.23	253.2
T4K	119.69	589.39	561.36	259.09	344.87	212.17
T5K	138.67	621	631	340	268.18	199.24
T6K	150.56 .	894.33	522.64	421.69	357.54	300
T7K	114.29	487.5	409.82	366.96	341.07	300
T8K	137.93	525.86	512.06	305.17	246.55	365.51

Tablo 10. Kontrol grubundaki her tavşana ait serum demir değerleri(µg/dl).

	0.saat	1.saat	3.saat	5.saat	7.saat	24.saat
T1P	155.5	722.2	469.13	397.53	380.24	300
T2P	93.75	394.53	400.78	550.61	380.25	235.8
T3P	72.66	322.67	334.37	290.6	270.74	200
T4P	146.3	422.2	356	250	200	190
T5P	157.45	350	290.25	280.78	271.71	312.5
T6P	160.93	367.18	316.25	313.28	276.56	250.5
T7P	154.68	360.5	464.06	380.6	350.5	320

Tablo 11. PEG-ELS grubundaki her tavşana ait serum demir değerleri(µg/dl).

	0.saat	1.saat	3.saat	5.saat	7.saat	24.saat
T1M	118	134	145.6	146.8	130	129
T2M	99	112	163.2	150	121.6	115
T3M	111	174.4	175.2	156.4	150	129.9
T4M	108.4	148	170	179.6	178	
T5M	120	150	149	135	130.6	

Tablo 12. $MgSO_4$ grubundaki her tavşana ait serum demir değerleri(µg/dl).

No:	pH0	pH7	pH24	pCO_20	pCO_27	pCO24	pO_20	pO_27	pO_224	Htc0	Htc7	Htc24	HCO_30	HCO_37	HCO24	BE 0	BE 7	BE 24
T1K	7.38	7.25	7.20	33	14	15	88	70	75	30	25	26	19.4	9.0	11.0	-4.7	-16.0	-15.0
T2K	7.47	7.40	7.44	28	16	18	89	100	80	35	27	28	20.5	9.6	20.6	-2.5	-13.9	-7.0
T3K	7.34	7.25	7.30	41	22	20	70	100	90	40	38	36	22.0	9.6	10.0	-2.9	-15.6	-13.0
T4K	7.41	7.35	7.30	22	15	13	98	97	99	34	28	28	13.8	8.0	10.0	-9.6	-16.0	-15.0
T5K	7.47	7.24	7.53	32	22	23	50	54	75	38	38	34	23.4	15.1	19.0	-0.1	-8.3	-3.1
T6K	7.49	7.17	7.20	18	12	13	95	98	90	36	29	29	13.4	4.3	6.5	-8.9	-21.5	-18.0
T7K	7.50	7.21	7.33	20	12	11	94	60	80	32	24	25	20.0	6.9	8.5	-2.5	-17.4	-15.0
T8K	7.47	7.22	7.50	28	31	31	99	67	91	30	29	28	20.4	14.0	16.0	-2.5	-8.0	-8.3
T1P	7.38	7.40	7.40	28	17	18	100	80	80	32	31	31	15.3	10.5	11.0	-8.5	-13.1	-12.0
T2P	7.36	7.40	7.52	31	23	38	90	94	89	33	30	36	17.2	14.6	30.5	-7.1	-8.9	-7.6
T3P	7.38	7.33	7.41	35	28	34	94	68	98	37	34	31	20.9	13.8	30.5	-3.2	-11.1	-7.6
T4P	7.62	7.40	7.30	26	16	18	80	80	85	31	28	28	28.1	20.1	19.0	-6.5	-6.0	-7.0
T5P	7.47	7.45	7.46	37	24	30	90	79	78	36	31	30	27.1	18.4	21.5	-3.8	-6.7	-2.3
T6P	7.43	7.38	7.35	34	17	15	97	78	80	33	30	30	22.5	9.8	11.0	-1.0	-14.0	-13.0
T7P	7.44	7.40	7.41	32	16	18	87	67	70	35	30	30	21.8	9.9	10.0	-1.9	-10.0	-9.0
T1H	7.39	7.13	7.04	32	25	27	70	75	83	31	28	25	17.9	8.3	7.4	-6.5	-19.0	-20.1
T2H	7.36	7.16	6.93	30	18	40	93	100	83	32	31	33	16.8	6.4	8.4	-7.4	-19.8	-21.4
T3H	7.40	7.29	-	37	14	-	75	100	-	35	30	-	17.7	6.7	-	-7.5	-18.0	-
T4H	7.45	7.21	-	36	21	-	89	100	-	34	33	-	10.0	8.4	-	-8.0	-17.1	-
T5H	7.45	7.20	7.30	32	20	25	88	89	87	34	32	32	23.0	9.0	11.0	-0.5	-12.0	-10.0

Tablo 13 a. Tüm tavşanlara ait biyokimyasal veriler.

No:	SAT 0	SAT 7	SAT24	Na+0	Na+7	Na+24	K+ 0	K+ 7	K+ 24	Cl-0	Cl-7	Cl-24	Gll 0	Gll 7	Gll24	GOT 0	GOT 7	GOT24	GPT 0	GPT 7	GPT24
T1K	%96.5	%94.0	%90.0	140.5	132.9	135.0	3.2	4.2	4.5	119	92	98	193	292	258	44	230	63	35	45	60
T2K	%97.4	%99.3	%94.8	137.9	128.7	135.0	3.9	3.4	3.5	101	104	105	95	110	120	34	40	50	34	45	70
T3K	%92.8	%97.3	%95.0	145.1	140.2	141.0	4.2	4.1	4.0	83	85	96	120	150	174	37	90	125	37	52	68
T4K	%98.5	%94.4	%98.0	138.1	132.8	133.0	4.1	3.7	3.9	95	107	97	208	143	137	41	84	39	42	53	65
T5K	%87.2	%89.0	%99.2	141.0	138.9	133.7	3.8	4.0	5.4	109	104	108	91	90	125	58	90	106	41	35	90
T6K	%99.6	%99.2	%96.0	139.0	135.5	130.0	5.6	5.5	6.0	101	106	107	101	90	89	80	48	207	28	45	78
T7K	%90.0	%99.6	%90.0	138.0	132.3	138.0	4.5	13.0	7.0	102	99	100	101	110	120	254	31	40	29	35	85
T8K	%99.7	%93.3	%97.7	140.3	137.6	136.5	3.5	3.2	2.9	105	104	104	150	114	142	107	81	98	25	34	90
T1P	%97.7	%95.6	%95.6	144.6	139.7	140.0	2.8	4.2	4.1	105	104	103	127	102	120	57	106	95	55	81	80
T2P	%96.5	%97.3	%97.7	145.5	142.0	146.7	2.9	2.4	3.7	104	108	106	116	119	135	27	38	29	37	42	39
T3P	%97.2	%91.7	%97.7	142.0	141.0	144.3	3.8	3.7	2.6	105	102	103	105	89	157	70	43	47	23	66	67
T4P	%97.0	%97.0	%98.0	144.9	129.0	130.0	4.9	3.0	3.0	106	98	101	98	81	80	41	45	50	25	224	220
T5P	%97.5	%96.1	%96.0	139.4	128.6	130.6	3.4	3.0	3.1	109	111	110	151	180	173	35	40	43	47	71	74
T6P	%97.8	%95.1	%95.5	140.9	135.2	135.5	4.3	3.1	3.2	111	124	108	176	110	79	55	103	100	61	94	80
T7P	%97.4	%96.5	%97.0	139.9	128.2	130.0	5.0	4.9	4.8	107	105	103	125	136	130	34	88	85	60	84	80
T1M	%93.0	%88.0	%89.8	144.6	128.8	133.1	2.7	2.5	8.4	100	110	105	161	210	150	32	30	73	25	44	39
T2M	%96.8	%99.0	%72.0	141.7	130.8	135.0	3.2	5.3	5.5	113	110	111	132	231	200	31	35	42	40	28	30
T3M	%93.2	%98.8	-	144.2	133.8	-	2.5	2.8	-	105	110	-	121	120	-	29	37	-	38	39	55
T4M	%94.3	%98.6	-	143.0	135.3	-	3.2	3.9	-	105	111	-	177	150	-	38	40	-	51	55	-
T5M	%98.0	%96.5	%96.0	140.0	130.0	132.0	2.5	3.5	3.5	105	99	98	95	107	120	25	41	47	48	50	-

Tablo 13 b. Tüm tavşanlara ait biyokimyasal veriler.

EK: Tavşanlara ait biyokimyasal verilerde kullanılan kısaltmalar

T1K-T8K: Kontrol grubundaki tavşanlar.

T1P-T7P: PEG-ELS grubundaki tavşanlar.

T1M-T5M: $MgSO_4$ grubundaki tavşanlar.

pH0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki pH değerleri.

$pCO_2$0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki parsiyel karbondioksit basınçları.

$pO_2$0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki parsiyel oksijen basınçları.

Htc0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki hematokrit değerleri.

HCO_3^-0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki bikarbonat değerleri.

BE0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki baz açığı değerleri.

SAT0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki % oksijen basınçları.

Na^+0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki serum sodyum değerleri.

K^+0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki serum potasyum değerleri.

Cl^-0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki serum klor değerleri.

Gli0,7,24: 0., 7. ve 24. saatlerdeki serum glukoz değerleri.

GOT0,7,24: 0.,7. ve 24. saatlerdeki serum glutamik okzalasetik asit değerleri.

GPT0,7,24: 0.,7. ve 24. saatlerdeki serum glutamik pirüvik transaminaz değerleri.

Demir(ug/dl)	130-210
pH	7.35
pCO_2(mm Hg)	20-46
HCO_3^-(mmol/L)	17
Na^+(mmol/L)	140
K^+(mmol/L)	5-7
Cl^-(mmol/L)	105
Glukoz(mg/dl)	80-110
Hematokrit	33-50

Tablo 14. Tavşanlarda normal biyokimyasal değerler(38)

TARTIŞMA

Ağız yolu ile olan akut zehirlenmelerde toksik maddeleri vücuttan uzaklaştırmak için kusturma, mide lavajı ve katartikler uygulanarak emiliminin engellenmesi sağlanmaya çalışılmaktadır(1,18,39). Yine toksik maddeyi adsorbe etmek için aktif kömür verilmesi de uygulanan dekontaminasyon yöntemlerinden biridir(39). Son yıllarda özellikle aktif kömür tarafından adsorbe edilmeyen ilaç veya toksinlerle olan zehirlenmelerde **tüm barsak yıkaması(whole bowel irrigation)** olarak adlandırılan etkili ve güvenilir bir dekontaminasyon yöntemi önerilmektedir (8,9,10,11,12,13,14,19). İlk kez 1973'te Hewitt ve arkadaşları tarafından bulunan **tüm barsak yıkaması** cerrahi girişimlerden önce barsakların temizlenmesi amacıyla, sudaki ekstrasellüler elektrolitleri fizyolojik oranlarda içeren solüsyonlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir(13). Daha sonra Porter ve arkadaşları anesteziye edilmiş köpeklerde intravenöz olarak verilen fenobarbitalin periton dializi solüsyonu kullanılarak gerçekleştirilen **tüm barsak yıkaması** ile kandan temizlendiğini ancak anestezinin barsak hareketlerini yavaşlattığını vurgulamışlardır(40). Benzer bir araştırmada Lenz ve arkadaşları sıçanlarda üç farklı yıkama solüsyonu kullanarak emilen fenobarbitalin vücuttan atıldığını göstermişlerdir(41).

1980 yılında Davis ve arkadaşları "Golytely" adını verdikleri yeni bir solüsyon geliştirmişlerdir. Bu elektrolit

lavaj solüsyonunda sodyum klorürden çok barsaklardan fazla miktarda emilmeyen sodyum sulfat yeralmıştır. Oluşan hipotonik solüsyonu izotonik hale getirmek ve barsaklardan emilmesini engellemek için büyük molekül ağırlıklı polietilen glikol eklenmiştir(42). Daha sonra birbirini izleyen iki çalışmada polietilen glikolün gastrointestinal kanaldan emilmediği ve sıvı-elektrolit dengesini bozmadığı bulunmuştur(30,31).

1982'de Postuma 'nın PEG-ELS ile tüm barsak yıkamasının akut zehirlenmelerde de kullanılabileceğini ileri sürmesinden sonra ilgiler bu alanda yoğunlaşmaya başlamıştır(43). Tenenbein ve arkadaşlarının herbirine 5g ampisilin trihidrat içirilen 9 sağlıklı gönüllüde yaptıkları bir araştırmada, ilaç içildikten 1 saat sonra PEG-ELS verilerek uygulanan tüm barsak yıkaması ampisilin emilimini %67 oranında azaltırken vücut ağırlığı, hematokrit, serum elektrolitleri ve ozmolalitede hiçbir değişiklik olmamıştır(8). Smith ve arkadaşları da herbirine 0.80mEq/kg yavaş salınan lityum içirilen 10 sağlıklı gönüllüde PEG-ELS ile tüm barsak yıkamasının akut lityum zehirlenmesinde etkili bir tedavi yöntemi olduğunu göstermişlerdir(9). Demirin direkt koroziv etkisi olması nedeniyle **tüm barsak yıkaması**'nın barsaklarda hasarı artırabileceği düşünülmüşse de Postuma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kronik barsak inflamasyonuna bağlı mukoza harabiyeti olan çocukların da yer aldığı hastalarda bile PEG-ELS'in çok iyi tolere edildiği gösterilmiştir(43). Bununla birlikte barsaklarda ileus,

tıkanma, perforasyon veya ciddi gastrointestimal kanamalarda tüm barsak yıkamasının kontrendike olduğu belirtilmiştir(13). Literatürde PEG-ELS yan etkileri olarak anaflaktik reaksiyon ve Mallory-Weiss yırtığı yalnızca iki vakada bildirilmiştir (44,45).

Çalışmamızda akut demir zehirlenmesinde dekontaminasyon yöntemleri olarak PEG-ELS ve katartiklerden $MgSO_4$ ın etkinliğini tavşan hayvan modelinde karşılaştırdık. Reissman ve arkadaşları tarafından yapılan deneysel bir çalışmada tavşanlarda öldürücü demir dozu elementel demir üzerinden 200mg/kg olarak bildirilmesine karşın(20) biz bu öldürücü dozu 250mg/kg olarak bulduk ve tavşanlara toksik doz olarak 200mg/kg elementel demir uyguladık. Bu farklılığın nedeninin araştırmacıların demir sulfatı tablet veya draje halinde değil saf olarak kullanmaları olabileceği düşünüldü. Ayrıca hangi tür tavşanlar üzerinde çalıştıkları da belirtilmemiştir. Yaptığımız çalışmada PEG-ELS'in tavşanlarda ishal oluşturmadığını gördük. Bu nedenle PEG-ELS'in demir emilimini engellemediğinden serum demir düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık olmadığı; yani serum demir konsantrasyonlarının toksik düzeylerde seyrettiği bulundu.

Hemodinamik olarak, akut demir zehirlenmesi daha önce hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda bulunduğu gibi(20,46) bizim çalışmamızda da her üç gruptaki tavşanlarda metabolik asidoza neden oldu. Kontrol ve $MgSO_4$ gruplarıyla

karşılaştırıldığında PEG-ELS grubundaki tavşanlarda metabolik asidozun daha hafif ve kompanse olması, dengeli elektrolit solüsyonunun barsaklardan emilmesine bağlanabilir. Hematokrit demirin gastrointestinal sistemdeki kanama yapıcı etkisine bağlı olarak insanlarda düşme gösterebilmektedir(18). Çalışmamızda da buna benzer bulgular elde edilmiştir. Demirin koroziv etkisine bağlı olarak hematokrit değerleri azalmıştır(Tablo 7,8,9).

Akut zehirlenmelerde toksinlerin gastrointestinal kanaldan emiliminin önlenmesi amacıyla katartiklerin tek başına veya aktif kömürle birlikte kullanımı oldukça yaygın olmasına karşın etkinliğinin kesin olduğunu kanıtlayan yayınların çok az olduğu bildirilmektedir(1,33). Zehirlenmelerde en sık magnezyum sulfat, sodyum sulfat, sorbitol, disodyum fosfat, magnezi sütü gibi ozmotik etkili katartikler kullanılırken, aspirasyon riski nedeniyle yağlı katartiklerin kullanılmaması önerilmektedir(1,33). Ayrıca küçük çocuklar ve yaşlılarda sıvı-elektrolit dengesizliği oluşturması kullanımını kısıtlamaktadır(18). Yine böbrek hastalığı olanlar ile nefrotoksik ilaç ile zehirlenenlerde magnezyumlu katartiklerin kulllanılmaması önerilmektedir(33). Koroziv maddeler, hidrokarbonlar ve ağır metallerle zehirlenmelerde katartiklerin kullanılmasının kontrendike olduğu bildirilmekte(33) ancak demir zehirlenmesinde ishal olmadığı durumlarda kullanılabileceği ileri sürülmektedir(1). Krenzelok ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada aktif kömürle kombine edilen çeşitli katartiklerin

gastrointestinal geçiş zamanları karşılaştırıldığında; sorbitol 0.9 saat ile ilk sırayı almakta, $MgSO_4$ ise 9.3 saat ile sonuncu olmaktadır(47). Ancak verilen sorbitol dozu katartik etki için önerilen 2g/kg'dan çok yüksek, $MgSO_4$ dozu tedavi dozu olan 250mg/kg'ın altında olduğu için yapılan karşılaştırma gerçeği yansıtmayabilir. $MgSO_4$ katartik etki dozlarında genellikle 1-6 saat içinde ishal oluşturmaktadır(48). Biz çalışmamızda 3g $MgSO_4$ verilen tavşanlarda 2 saat içinde ishal oluştuğunu gözledik. Serum demir düzeylerini ölçtüğümüzde de $MgSO_4$ grubunda Kontrol ve PEG-ELS grubuna göre anlamlı olarak azalma bulduk.

$MgSO_4$ yüksek dozlarda verildiğinde nöromuskuler aşırımı bloke etmektedir. Bu etkinin esas mekanizması kesin olarak bilinmiyorsa da oluşan klinik etkiler küraın yaptığı nöromuskuler blokaja benzemekte , antikolinesterazlar ve kalsiyum ile bloke edilebilmektedir(48). $MgSO_4$ verilen iki tavşanın 7. saatte solunum depresyonu nedeniyle ölmesi bu etkiyle uyumludur. Diğer taraftan $MgSO_4$'ın yüksek dozlarda ineklerde hipermagnezemi ile birlikte metabolik alkaloz, HCO_3^- ve BE aşırılığı oluşturduğu bildirilmesine karşın biz tavşanlarda demir zehirlenmesi ile oluşan metabolik asidozun, $MgSO_4$ grubunda sıvı kaybına bağlı olarak ağırlaştığını gözledik.

SONUÇ

Çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre PEG-ELS tavşanlarda ishal oluşturmadığı için serum demir düzeylerinde kontrol grubuna göre herhangi bir değişiklik oluşturmamıştır. Ozmotik etkili bir katartik olan $MgSO_4$ ise oluşturduğu ishal nedeniyle serum demir düzeylerini anlamlı olarak azalttığı halde tavşanlarda sıvı kaybına bağlı olarak metabolik asidozu ağırlaştırmış ve iki tavşanda toksik etki yaparak solunum depresyonu ile ölümlerine neden olmuştur.

İshal oluşumunun demir emilimini engellediği anlaşılmaktadır. Ancak daha önce insanlarda bazı ilaçların toksik olmayan dozlarda verilmesinden sonra PEG-ELS ile tüm barsak yıkamasının bu ilaçların emilmini engellediği ileri sürülüyorsa da PEG-ELS'in çeşitli hayvan türlerinde de denenerek etkinliğinin ve güvenilirliğinin kesinleştirilmesi gerekmektedir. İnsanlarda toksisite toksisite deneyi yapılamadığı için bu açığın hayvan çalışmalarıyla kapatılması gereklidir. $MgSO_4$ ise zehirlenmelerde sıvı-elektrolit dengesini bozduğu ve yüksek dozlarda nöromuskuler blokaj yapabildiğinden kullanılırken çok dikkatli olunmalıdır.

ÖZET

Çalışmamızda akut demir zehirlenmesinde dekontaminasyon yöntemleri olarak PEG-ELS ve katartiklerden $MgSO_4$'ın etkinliğinin tavşan hayvan modelinde karşılaştırıldı. Bu amaçla 8 tanesi ön çalışmada kullanılmak üzere her iki cinsten 28 adet Yeni Zelanda tavşanı çalışmaya alındı. Tavşanlar Kontrol(n=8), PEG-ELS(n=7) ve $MgSO_4$(n=5) olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Her üç gruptaki tavşanlara 200mg/kg elementel demir üzerinden hesaplanan dozda demir sulfat($FeSO_4$) mide sondası aracılığıyla verilerek akut demir zehirlenmesi oluşturuldu. PEG-ELS grubuna demir verildikten 1/2 saat sonra PEG-ELS 20ml/kg/saat olacak şekilde 3 saat içinde mide sondası aracılığıyla uygulandı. $MgSO_4$ grubuna da aynı şekilde demir verildikten 1/2 saat sonra 3g $MgSO_4$ %10 luk solüsyon halinde mide sondasıyla uygulandı. Demir verilmeden önce(0.saat) ve verildikten sonra 1., 3., 5., 7. ve 24. saatlerde tavşan kulak veninden venöz kan alınarak spektrofotometrede kolorimetrik yöntemle serum demir düzeyleri ölçüldü. Demir verilmeden önce(0. saat), verildikten sonra 7. ve 24. saatlerde arteriyel kan gazları, HCO_3^-, BE, hematokrit, Na^+ ve K^+ kulak arterinden alınan arteriyel kanda; Cl^-, glukoz, SGOT ve SGPT venöz kanda ölçülerek oluşan hemodinamik değişiklikler değerlendirildi. Veriler istatistiksel olarak "student t" testi ile değerlendirildi.

Sonuç olarak tavşanların hepsinde demir zehirlenmesine

bağlı olarak metabolik asidoz gelişti. PEG-ELS tavşanlarda ishal oluşturmadığı için serum demir düzeylerini kontrol grubuna göre azaltmadı. $MgSO_4$ ise tavşanlarda verildikten sonra 2 saat içinde ishal oluşturdu ve serum demir düzeylerini Kontrol ve PEG-ELS grubuna göre anlamlı olarak düşürdü ancak metabolik asidozu ağırlaştırdı. Bu bulgulara dayanılarak PEG-ELS'in tavşanlarda ishal oluşturmadığı için etkili bir dekontaminasyon yöntemi olmadığı, $MgSO_4$'ın ise ishal oluşturarak demir emilimini engellediği ancak sıvı kaybına neden olarak metabolik asidozu ağırlaştırdığından dikkatle kullanılması gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. New York Elsevier 1988 pp: 1023-1029.

2. Beyazova U, Üstel L, Üstel İ. Çocukluk Çağında Zehirlenmeler 1988 1.baskı, Ankara. s:185-192.

3. Dökmeci İ. Akut Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi 1988. 1.baskı, Nobel Tıp Kitabevi s: 72.

4. Litovitz et al. 1991 Annual Report of The American Association of Poison Control Centers(AAPCC) National Data Collection System. Am J Emerg Med 1992; 10(5): 452-505.

5. Merigan KS, Woodard M, Hedges JR, Roberts JR et al. Prospective Evaluation of Gastric Emptying in the Self Poisoned patient. Am J Emerg Med 1990; 8: 479-83.

6. Kulig KW, Bar-Or D, Cantrill SV et al.Management of acutely poisoned patients without gastrik emptying. Ann Emerg Med 1985; 14:562-7.

7. Decker WJ, Combs HF, Corby DG. Adsorption of drugs and poisons by activated charcoal. Tox App Pharm 1968; 13: 454 - 60.

8. Tenenbein M, Cohen S, Sitar DS. WBI as a decontamination procedure after drug overdose. Arch Int Med 1987; 147: 905-907.

9. Smith SW, Ling LJ, Halstenson CE. WBI as a treatment for acute lithium overdose. Annals Emerg Med 1991; 20: 536-539.

10. Tenenbein M. WBI for toxic ingestions. Clin Toxicol 1985; 23(2-3): 177-184.

11. Tenenbein M. WBI in iron poisoning. J Ped 1987; 111(1): 142-145.

12. Hoffman RS, Smilkstein MJ, Goldfrank LR. WBI and the Cocaine Body-Packer. Am J Emerg Med 1990; 8:523-527.

13. Tenenbein M. WBI as a gastrointestinal decontamination procedure after acute poisoning. Med Toxicol 1988; 3: 77-84.

14. Burkhart KK, Kulig KW, Rumack B. WBI as treatment for zinc sulphate overdose. Ann Emerg Med 1990; 19: 1167-1170.

15. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Cilt 3. 1990, 5.baskı, Ankara s: 3001-3015.

16. Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology 1992. 5.edition Appleton and Lange. pp: 451-455.

17. Olson KR, Becker CE, Benovitz NL et al. Poisoning and Drug Overdose 1990. Appleton and Lange. pp: 177-179.

18. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA et al. Goldfrank's Toxicologic Emergencies 1990. 4.edition, Appleton and Lange. pp: 277-284.

19. Mann KV, Picciotti MA, Spevack TA. Management of acute iron overdose. Clin Pharm 1989; 8:428-440.

20. Reissman KR, Coleman TJ, Budai BS et al. Acute intestinal iron intoxication. Blood 1954; 35-50.

21. Lacouture PG, Wason S, Temple AR et al. Emergency assesment of severity in iron overdose by clinical and laboratory methods. J Ped 1981; 99(1): 89-91.25.

22. Michelson EA, Martin TG, Schneider SM. Elevated brain iron levels following fatal iron OD(abstract). Vet Hum Toxicol 1992; 34(4): 330.

23. Schauben JL, Augenstein WL, Cox J et al. Iron poisoning: Report of three cases and a review of therapeutic intervention. J Emerg Med 1990; 8: 309-319.

24. Burkhart KK, Kulig KW, Hammond BB. The rise in the total iron-binding capacity after iron overdose. Ann Emerg Med 1991; 20: 532-535.

25. Everson GW, Ovdjane K, Young LW et al. Effectiveness of abdominal radiographs in visualizing chewable iron supplements following overdose. Am J Emerg Med 1991; 20: 532-535.

26. Palatnick W, Tenenbein M. Leucocytosis, hyperglycemia, vomiting, (+) X-rays are not markers for iron>300µg/dl in adult iron overdose(abstract). Vet Hum Toxicol 1992; 34(4): 330.

27. Bachrach L, Correa A, Levin R. Iron poisoning: Complications of hypertonic phosphate lavage therapy. J Pediatr 1979; 94: 147-149.

28. Czajka PA, Konrad JD, Duffy JP. Iron poisoning: An invitro comparison of bicarbonate and phosphate lavage solutions. J Pediatr 1981; 98: 491-494.

29. Jackson TW, Washington V, Ling LJ. The effect of oral deferoksamin on iron absorption in humans(absract). Vet Hum Toxicol 1992; 34(4): 326.

30. Whitten CF, Chen Y, Gibson GW. Studies in acute iron poisoning: I. Desferrioxamine in the treatment of acute iron poisoning. Pediatrics 1966; 36(3): 322-335.

31. Dipiro JT, Michael KA, Clarck BC, Dickson P, Valner JJ et al. Absorption of polyethylene glycol after administration of a PEG-ELS. Clin Pharm 1896; 5: 153-155.

32. Brady III CE, Dipalma JA, Morawski SG et al. Urinary excretion of PEG electrolyte lavage solution. Gastroenterology 1896; 90: 1914-18.

33. Riegel JM, Becker CE. Use of cathartics in toxic ingestions. Ann Emerg Med 1981; 10: 254-258.

34. Foxford R, Goldfrank L. Gasrotomy-A surgical approach to iron overdose. Ann Emerg Med 1985; 14: 1223-1226.

35. Tenenbein M, Wiseman N, Yatscoff RW. Gastrotomy and WBI in iron poisoning. Ped Emerg Care 1991; 7(5): 286-288.

36. Pesce AJ, Kaplan LA. Methods in Clinical Chemistry. St. Louis: C.V. Mosby Co., 1987 pp: 1258-1261.

37. Ritschel WA. Handbook of Basic Pharmacokinetics ...including clinical applications. 4. Edition. Drug Intelligence Publications 1992 pp: 291-325, 186-213.

38. Kaplan HM, Timmons EH. The Rabbit A Model for the Principles of Mammalian Physiology and Surgery 1979. 4. edition Academic Press pp: 3-12.

39. Kulig KW.Initial management of ingestions of toxic substances. N Eng J Med 1992; 326(25): 1677-1681.

40. Porter RS, Baker EB. Drug clearance by diarrhea induction. Am J Emerg Med 1985; 3: 182-186.

41. Lenz K, Morz R, Kleinberger G et al. Effect of gut lavage on phenobarbital elimination in rats. J Toxicol Clin Toxicol. 1983; 20(2): 147-157.

42. Davis GR, Santa Ana CA, Morawski SG et al. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. Gastroenterology 1980; 78: 991-995.

43. Postuma R. WBI in pediatric patients: A comparison of irrigating solutions. J Ped Surgery 1988; 23(8): 769-770.

44. Raymond PL. Mallory-Weiss tear associated with PEG elctrolyte lavage solution(letter). G Endosc 1991;37(3):410.

45. Schuman E, Balsam PE. Probable anaphylactic reaction to PEG electrolyte lavage solution

46. Vernon DD, Banner V, Dean JM. Hemodynamic effects of experimental iron poisoning. Ann Emerg Med 1989; 18: 863-866.

47. Krenzelok EP, Keller R, Stewart RD. Gastrointestinal transit times of cathartics combined with charcoal. Ann Emerg Med 1985; 14: 1152- 1155.

48. Rumack BH(ed): Poisindex. Denver, Micromedex, 1992.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi