

Klor Gazı Solutulan Ratların Beyin Ve Kalp Dokusunda Oluşan Hasarın İncelenmesi ve N-Asetilsistein'in Etkinliği

Evaluation of the Sustained Damage in Brain and Heart Tissues of Rats Following Inhalation of Chlorine Gas and the Efficiency of N-acetylcysteine

Okhan Akdur

Assist. Prof., M.D.
Department of Emergency Medicine
Faculty of Medicine, Erciyes University
oakdur@erciyes.edu.tr

Erdoğan M Sözüer

Prof., M.D.
Department of Emergency Medicine
Faculty of Medicine, Erciyes University
esozer@erciyes.edu.tr

İbrahim İkizceli

Assoc. Prof., M.D.
Department of Emergency Medicine
Faculty of Medicine, Erciyes University
ikizceli@erciyes.edu.tr

Levent Avşarogulları

Assoc. Prof., M.D.
Department of Emergency Medicine
Faculty of Medicine, Erciyes University
lavsar@erciyes.edu.tr

Figen Öztürk

Prof., M.D.
Department of Pathology
Faculty of Medicine, Erciyes University
ozfigen@erciyes.edu.tr

Sabahattin Muhtaroğlu

Prof., M.D.
Department of Biochemistry
Faculty of Medicine, Erciyes University
muhtars@erciyes.edu.tr

Seda Özkan

Assist. Prof., M.D.
Department of Emergency Medicine
Faculty of Medicine, Erciyes University
sozkan@erciyes.edu.tr

Polat Durukan

Assoc. Prof., M.D.
Department of Emergency Medicine
Faculty of Medicine, Erciyes University
durukan@erciyes.edu.tr

This study was presented at the Third Mediterranean Emergency Medicine Congress, 01-05 September 2005, Nice- France.

Submitted : February 24, 2009
Revised : June 01, 2009
Accepted : October 15, 2009

Özet

Amaç: Bu çalışmada klor gazı solutulan ratların, beyin ve kalp dokusunda oluşan hasarı tespit etmek ve bu hasar üzerine N-asetilsistein'in etkinliğini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Elli rat 10'arlı 5 gruba ayrıldı. Grup 1'e hiçbir şey verilmedi. Grup 2 ve grup 3, sırası ile 6. saat kontrol ve N-asetilsistein grubu, grup 4 ve grup 5, sırası ile 24. saat kontrol ve N-asetilsistein grubu olarak alındılar. Ratlara 20 dakika süreyle 200 ppm klor gazı solutuldu. N-asetilsistein gruplarına klor gazı verildikten sonra intraperitoneal olarak 40 mg/kg N-asetilsistein uygulandı. Aynı doz N-asetilsistein 3 saat sonra aynı yol ile tekrar verildi.

Bulgular: Beyin dokusunda 6. saatte herhangi bir hasar tespit edilmez iken ($p>0,05$) 24. saatte hasar gözlemlendi ($p<0,01$). Kalp dokusunda 6. ve 24. saatte hasar tespit edilmedi ($p>0,05$). Histopatolojik olarak N-asetilsistein'in 24. saatte beyin dokusunda oluşan hasarı düzelttiği görüldü ($p<0,01$).

Sonuç: Klor gazı inhalasyonu sonrasında beyin dokusunda 24. saatte hasar ortaya çıkmaktadır. Oluşan hasarı deneysel hayvan modelinde N-asetilsistein azaltabilmektedir.

Anahtar kelimeler: **Asetilsistein; Beyin Hasarı; Klor; Ratlar.**

Abstract

Purpose: Determination of the sustained damage in brain and heart tissues of rats due to exposure to chlorine gas inhalation and investigation of the role of N-acetylcysteine over that damage.

Material and Methods: A total of 50 rats were split into 5 groups all of which contained 10 rats. No treatment was applied to the Group 1. Group 2 and 3 consisted 6th hour control and N-acetylcysteine groups, respectively; whereas Group 4 and 5 were enrolled as the 24th hour control and N-acetylcysteine groups, respectively. Rats were subjected to inhalation of 200 ppm chlorine gas for 20 minutes. Following chlorine gas inhalation, intraperitoneal 40 mg/kg N-acetylcysteine was administered to N-acetylcysteine groups. Same dose of N-acetylcysteine was given again 3 hours later via the same route.

Results: While there was no damage in the brain tissue at the 6th hour ($p>0,05$), there was a damage at the 24th hour ($p<0,01$). No damage was determined in the heart tissue at 6th and 24th hours ($p>0,05$). Histologically, N-acetylcysteine was observed to repair the damage in brain tissue which occurred at the 24th hour ($p<0,01$).

Conclusion: Damage occurs in brain tissue at the 24th hour following chlorine gas inhalation. N-acetylcysteine can reduce that damage in experimental animal model.

Key words: **N-acetylcysteine; Brain Injuries; Chlorine gas; Rats.**

Corresponding Author:

Yard. Doç Dr. Okhan Akdur
Department of Emergency Medicine
Faculty of Medicine, Erciyes University
Kayseri - Turkey

Telephone: +90- 352 437 49 37
E- mail : oakdur@erciyes.edu.tr

Giriş

Klor (Cl₂) gazı suda orta seviyede çözünen, sarı-yeşil renkli ve mukoz membranlar için irritan bir gazdır (1). Endüstride geniş bir kullanım alanına sahiptir (1). Hipoklorit içeren ev temizlik maddeleri ile asit içerikli (Fosforik, hidroklorik, Sülfürik asit) temizlik maddelerinin uygun olmayan karışımları, okullarda kimya deneyleri, endüstriyel ve kimyasal kazalar bu gazla meydana gelen zehirlenmelerin kaynaklarını oluşturmaktadır (1, 2).

Klor gazının bu etkilerinden, inhalasyon sonrasında akciğer dokusunda oluşan hidroklorik asit (HCl), hipokloroz asit (HOCl), ve serbest oksijen radikalleri sorumlu tutulmaktadır (1). Cl₂ gazı zehirlenmelerinin tedavisinde O₂, β₂-agonistler, nebulize sodyum bikarbonat (NaHCO₃) ve steroidler kullanılmaktadır (3, 4, 5). Ancak bu tip zehirlenmelerde patolojik etkiden sorumlu tutulan oksijen radikallerine yönelik bir tedavi denenmemiştir. Glutasyon (GSH), hücreleri oksidan maddelerin zararlı etkilerine karşı koruyan önemli bir ajandır (6, 7). N-asetilsistein (NAC)'de GSH sentezini artıran bir antioksidandır (7, 8, 9, 10). Biz de Cl₂ gazı inhalasyonu sonrasında hedef organ gibi görülen akciğer dokusunun dışında ikincil olarak etkilenebileceğini düşündüğümüz beyin ve kalp dokusunda oluşan hasarı ve oluşan hasar üzerinde NAC' nin etkinliğini histopatolojik olarak deneysel ortamda incelemeyi amaçladık.

Gereç Ve Yöntem

Bu deneysel çalışma Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonunun desteği ile (proje no TT.03.06) Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel ve Klinik Araştırma Merkezi (DEKAM), Patoloji Anabilim Dalları, Erciyes Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü İnorganik Laboratuvarlarında etik kurul izni ile gerçekleştirildi.

Hayvanların hazırlanması. Çalışmada ağırlıkları 160-250 gr arasında değişen, 4 aylık, 50 adet Wistar Albino cinsi dişi rat kullanıldı. Ratlar randomize olarak aşağıda belirtilen gruplara ayrıldı:

Grup 1 (Sham grubu): 10 adet rat kullanıldı. Cl₂ gazı zehirlenmesi uygulanmadı. NAC verilmedi. Diğer gruplarla karşılaştırmak için beyin ve kalp dokusu örnekleri alındı.

Grup 2 (6. Saat kontrol grubu): 10 adet rat kullanıldı. Cl₂ gazı verildi. 0. ve 3. saatte SF verilerek, 6. saatte beyin ve kalp dokusu örnekleri alındı.

Grup 3 (6. Saat deney grubu): 10 adet rat kullanıldı. Cl₂

gazı verildi. 0 ve 3. saatte NAC verilerek, 6. saatte beyin ve kalp dokusu örnekleri alındı.

Grup 4 (24. Saat kontrol grubu): 10 adet rat kullanıldı. Cl₂ gazı verildi. 0 ve 3. saatte SF verilerek, 24. saatte beyin ve kalp dokusu örnekleri alındı.

Grup 5 (24. Saat deney grubu): 10 adet rat kullanıldı. Cl₂ gazı verildi. 0 ve 3. saatte NAC verilerek, 24. saatte beyin ve kalp dokusu örnekleri alındı.

Klor gazı üretimi ve verilme protokolü. Klor gazı kip cihazı, gaz yıkama şişeleri, yumuşak bağlantı hortumlarından oluşan kapalı bir düzenek aracılığı ile elde edildi (11, 12). Kip cihazı içindeki katı madde bölümüne kalsiyum hipoklorit (Ca(OCl)₂) (totalchlor chc 90 t20, t100 granule) sıvı madde bölümüne HCl (Hydrochloric acid fuming extrapure Merck KGA® Germany) konuldu. Kip cihazı çıkışı yumuşak bağlantı hortumları vasıtası ile önce birinci gaz yıkama şişesi içerisindeki H₂SO₄ (Sülfürik acid fumung extrapure Merck® Germany) daha sonrada distile su bulunan ikinci gaz yıkama şişesine bağlandı. Tüm bağlantılar parafilm ve katı vazelin yardımı ile kaçak olmayacak şekilde kapatılarak kapalı bir sistem oluşturuldu (11, 12). Klor gazının uygulanması sırasında gazın zararlı etkilerinden korunmak için ortamdaki havayı sürekli sirküle eden bir çeker ocak kullanıldı.

Bu düzende kip cihazı içerisinde Ca(OCl)₂ ile HCl'nin reaksiyona girmesiyle oluşan gaz, bağlantı hortumu yardımıyla sülfürik asitin bulunduğu birinci gaz yıkama şişesi içerisine verildi. Birinci gaz yıkama şişesi içerisinden çıkan gaz gene yumuşak bağlantı hortumları vasıtasıyla ikinci gaz yıkama şişesinden geçirildi ve Cl₂ gazı oluşturuldu (11, 12).

Klor gazı verilecek ratlar 60x27x27 cm ebatlarında şeffaf plastikten yapılmış bir anestezi odacığı içerisine alındı (Anesthesia Chamber, Ejaj International INC®. USA). Beş tane kontrol grubu, diğer beş tanesi de NAC grubu olmak üzere her seansta on adet rat anestezi odacığı içerisine alındı. Klor gazı anestezi odacığı içerisine yerleştirilen Cl₂ gazı ölçüm dedektörü (BW Technologies Cl₂ Gas Dedector® - Germany) ile sürekli ölçüm yapılarak 200 ppm olacak şekilde 20 dakika süreyle verildi. Deneyin tümü normal oda ısısı (25 °C) ve 760 mmHg atmosfer basıncında gerçekleştirildi.

N-asetil sistein ve serum fizyolojik uygulaması. 300 mg/3 ml N-asetil sistein içeren solüsyon (Asist® %10) kullanıldı. NAC hem 6 saatlik hem de 24 saatlik gruplara

aynı şekilde verildi. Klor gazı uygulamasından hemen sonra 40 mg/kg'dan intraperitoneal (İP) olarak uygulandı. Aynı dozda NAC, 3 saat sonra aynı yol ile tekrarlandı. Kontrol gruplarına aynı saat, aynı miktarda ve aynı bölgeden SF yapıldı.

Histopatolojik analiz . Skalp orta hattında, frontalden, oksipitale doğru bir insizyon yapıldı. Boyun açıldı. Kaslar kesilerek, ratın kafası gövdeden ayrıldı. Foramen magnumdan bilateral olarak kulaklara doğru kemik ve yumuşak dokular kesildi. Kafatası kaldırıldı. Beyin bir bütün olarak zedelenmeden çıkartıldı. %10 formol içerisine konuldu. Batından toraksa uzatılan insizyon ile toraks açıldı. Kalp bir bütün olarak çıkartıldı. %10 formol içerisine konuldu.

Rutin doku takip işlerinden sonra bütün dokular parafin ile bloklandı. 5–8 mikronluk parafin kesitler hazırlandı. Bütün dokular hemotoksilen-eozin ile boyandı. Boyanan preparatlar ışık mikroskobu altında aynı kişi tarafından, kör olarak değerlendirildi. Kalp ve beyin dokusundaki hasarın değerlendirilmesi Tablo I ve II'deki puanlama esas alınarak yapıldı (13, 14).

Tablo I: Beyin dokusundaki hasarın şiddetinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi (13).

0: Hasar yok
1:Hafif hasar; Nadir nekrotik hücre (%10 dan az)
2:Orta şiddette hasar; orta sıklıkta nekrotik hücre (%10-50)
3:Ağır hasar; çok fazla sıklıkla nekrotik hücre (%50 üzerinde)

Tablo II: Kalp dokusundaki hasarın şiddetinin histopatolojik olarak değerlendirilmesi (14).

Puan*	Kariyomiyopati
0	Yok
1	Hafif
2	Orta
3	Ağır

*Miyokard liflerinde disorganizasyon, nekroz veya vakuolizasyon varsa her biri için 1 puan verilerek elde edilen toplam puan.

İstatistiksel analiz. Gruplar arası histopatolojik sonuçların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Gruplar arası farklılıklar Mann-Whitney U testi kullanılarak bulundu. $p < 0.05$ altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortanca ve minimum-maksimum olarak ifade edildi.

Bulgular

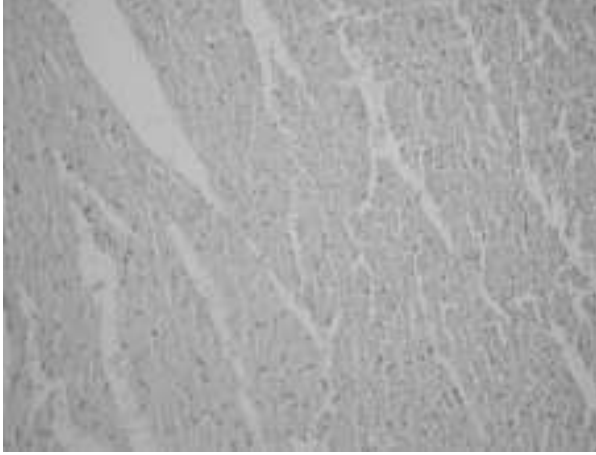
Beyin Dokusu. Grup 1'deki ratların beyin doku histopatolojileri (0; 0-0)), grup 2 (0; 0-1), grup 3 (0; 0-0) ve grup 5 (0; 0-1) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Grup 4'deki ratların (1,5; 1-2) beyin dokusunda nadir ve orta yoğunlukta nekrotik hücelere rastlandı (Resim 1). Oluşan hasar sham grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$).



Resim 1. Klor gazı inhalasyonu sonrasında grup 4, 3 numaralı ratın beyin dokusundaki nekrotik hücreler (hematoksilen eozin X100)

Grup 2 ile grup 3'deki ratların beyin dokularındaki hasar dereceleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Grup 4 (1,5; 1-2) ile grup 5'deki (0; 0-1) ratların beyin dokularındaki hasar karşılaştırıldığında, grup 5'de istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu tespit edildi ($p < 0,01$). Grup 3 ile grup 5'deki ratların beyin dokuları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo III).

Kalp. Grup 2, grup 3, grup 4, grup 5'deki ratların kalp dokusunda istatistiksel olarak anlamlı bir hasar tespit edilmedi ($p > 0,05$; Resim 2; Tablo III).



Resim 2. Klor gazı inhalasyonu sonrasında grup 4, 4 numaralı rat kalp dokusunda disorganizasyon (hematoksilen eozin X100).

Tablo III. Grupların histopatolojik değerlendirmelerinin karşılaştırılması.

	Beyin dokusu hasar derecesi	Kalp dokusu hasar derecesi
Grup 1	0 (0-0) ^d	0 (0-0)
Grup 2	0 (0-1) ^d	0 (0-1)
Grup 3	0 (0-0) ^d	0 (0-1)
Grup 4	1,5 (1-2) ^{abce}	0 (0-1)
Grup 5	0 (0-1) ^d	0 (0-1)
X ²	40,548	4,515
P	p<0,01	p>0,05

Veriler ortanca ve (minimum-maksimum) olarak verilmiştir. a: Grup 1 (Sham)'le, b: Grup 2 (SF verilen ve 6. saatte örnek alınan)' ile , c: Grup 3 (NAC verilen ve 6. saatte örnek alınan)' ile d: Grup 4 (SF verilen ve 24. saatte örnek alınan)' ile ve e: Grup 5(NAC verilen ve 24. saatte örnek alınan)' ile olan farkı gösterir. Anlamlılık: p<0,05.

Tartışma

Son yıllarda az sayıda da olsa akut Cl₂ gazı zehirlenmesinde ortaya çıkan doku hasarını ve bu hasara neden olan mekanizmaları önlemeye yönelik etkin olabilecek yeni tedavi yöntemlerinin bulunması için çalışmalar sürmektedir (3, 4, 5). Bu çalışmalar, özellikle Cl₂ gazının hedef organı olan akciğer dokusundaki hasarı önlemeye yönelik olarak gerçekleştirilmektedir. Klor gazı zehirlenmesinin ciddi hipoksi ile diğer hayati organlar üzerinde de hasar oluşturabileceği düşünülebilir. Biz de bu amaç ile deney modelimizi oluşturduk. Hedef organ olan akciğer dokusu dışında daha önce incelenmemiş olan ancak hipoksiye duyarlı olduğu bilinen beyin ve kalp dokusunu

histopatolojik olarak inceledik. Tedavi için son zamanlarda yapılan çalışmalarda özellikle serbest oksijen radikallerine bağlı olarak gelişen doku hasarını önlemede kullanılan, antioksidan bir ajan olan NAC'ı seçtik.

Ratlara verdiğimiz Cl₂ gazının üretimini kimya laboratuvarlarında gaz üretimi için kullanılmakta olan kip cihazı yardımıyla elde ettik (11, 12). Bu yöntemi kullanarak ülkemizde Cl₂ gazı zehirlenmelerinin en sık nedeni olan çamaşır suyu (Na(OCl)₂) ve tuz ruhu (HCl) karışımından ortaya çıkan buharı deneysel olarak elde etmeyi amaçladık. Klor gazının ortamdaki miktarını ve uygulama süresini ise daha önce yapılan deneysel çalışmaları örnek alarak belirlemeye çalıştık (3, 4, 15-17). Yaptığımız literatür araştırmaları sonrasında deneysel Cl₂ gazı zehirlenmesi oluşturulmasında farklı Cl₂ gazı konsantrasyonları ve yöntemlerinin kullanıldığını gördük (3, 4, 15-17).

Bu nedenle bir ön çalışma yaptık.Farklı konsantrasyonlarda Cl₂ gazına maruz bıraktığımız ratların akciğer doku histopatolojilerini değerlendirerek optimum bir Cl₂ gazı uygulama konsantrasyonu ve süresi belirledik (20 dakika süre ile 200 ppm). İlk 5 dakika içerisinde tüm ratlarda ara sıra kafayı kaldırma ile birlikte etrafi gözlemlene şeklinde motor hareketler izledik. Yaklaşık 5. dakikadan sonra ise hemen hiçbir motor fonksiyonlarının olmadığını ve ciddi solunum sıkıntılarının geliştiğini gördük. Gaz verilme işlemi kesildikten 30 dakika sonra motor fonksiyonların geri dönmeye başladığını izledik. N-asetilsistein dozunu ratlarda doku hasarlarını önlemek için yapılan deney modellerini inceleyerek belirledik. Cuzzocrea ve arkadaşları çoklu organ yetmezlikli ratlara farklı dozlarda NAC uygulamasını karşılaştırmışlardı (9). Çalışmalarında ip, iki kez, 40 mg/kg'dan uygulanan NAC'ın, diğer uygulanan dozlardan daha etkin olduğunu vurgulamışlardı (9). Ratlarla yapılmış olan başka bir çalışmada da İP tek doz, 50 mg/kg uygulanan NAC'ın akciğer dokusundaki enflamasyonu azalttığı gösterilmişti (18). Bizde çalışmamızda ratlara 40 mg/kg, ip, N-asetil-L-sistein uygulamayı uygun gördük. Tekrar dozu 3. saatte verdik.

Çalışmamızda ratların beyin dokusu histopatolojileri incelendiğinde grup 1 ile grup 2 arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmedi. Bu sonuç beyin dokusunda Cl₂ gazı inhalasyonundan sonra 6. saatte belirgin bir hasar oluşmadığını göstermektedir. Grup 4 de ise hafif ve orta yoğunlukta nekrotik hücrelere rastladık. Bu bulgular grup 1 ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu sonuç 6. saatte beyin dokusunda hasar olmamasına karşın, hasarın 24. saatte ortaya çıktığını göstermektedir.

Biz 24. saatte ortaya çıkan bu hasarın ratlarda gelişen solunum sıkıntısı ve muhtemel hipoksiye bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Beyin dokusu serbest radikal saldırılarına karşı oldukça hassastır (19). Yapılan bir çalışmada enfeksiyon ve çeşitli stresler sırasında beyin dokusunda $\{O^-\}$ 'nin üretiminde artış olduğu gösterilmiştir (20). Yapılan başka bir çalışmada da hipoksi sonrası ratların beyin dokusunda GSH düzeylerinin belirgin olarak azaldığı ve bu azalmanın 14-72. saatlerde en yüksek düzeye ulaştığı gösterilmiştir (19). Aynı çalışmada hipokside azalan GSH düzeylerinin indirgenme reaksiyonlarının düzenini etkileyerek beyindeki hücrelerin oksidatif streslere karşı daha hassas olmalarına yol açtığını, bunda beyin dokusundaki hasarın patofizyolojisinde rol oynayabileceği söylenmiştir (19). Çalışmamızda beyin dokusunda 24. saatte oluşan hasara da bu mekanizma neden olmuş olabilir.

Grup 4 ile grup 5 ratların beyin dokusu hasar dereceleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Bu sonuç NAC verdiğimiz ratlarda 24. saatte beyin dokusundaki hasarın azaldığını göstermektedir. Grup 5 deki bu düzelme ile grup 1 karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması düzelmenin tama yakın olduğunu göstermektedir.

Ratların kalp dokularında da hasar gelişebileceğini düşünerek histopatolojilerini inceledik. Grup 1 dışında diğer gruplarda kalp kası liflerinde sadece disorganizasyon bulgusuna rastladık. Grup1 ile grup2, grup3, grup4 ve grup5 kalp kası hasar derecelerini karşılaştırıldığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Wang ve arkadaşları Cl_2 gazı ile yaptıkları 2 çalışmada da benzer olarak inhalasyon sonrasında domuzların kardiyak out-putnun çok az azalmakla beraber istatistiksel olarak bir fark bulamadıklarını belirtmişlerdir (3,15). Wang ve arkadaşları bu çalışmada kalp doku histopatolojilerini değerlendirmemişlerdi.

Gunnarson ve arkadaşları da domuzlarda benzer olarak kalp atım hacminde bir miktar azalmanın olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada pulmoner vasküler direnç ölçümlerinin inhalasyondan hemen sonra belirgin artmaya başladığını göstermişlerdir. Bu yüzden kalp atım hacmindeki azalmanın şiddetli pulmoner vazokonstriksiyon ile sağ ventrikül yüklenmesine ikincil olarak gelişebileceğini söylemişlerdir. Bu çalışmada da kalp doku histopatolojilerine yer verilmemişti (4). Kalp fonksiyonlarını içeren bu çalışmalar dikkate alındığında

kalp dokusu ile ilgili bulduğumuz veriler literatür ile uyumludur. Akut Cl_2 gazı zehirlenmesi kalp dokusunda histopatolojik bir hasar meydana getirmemektedir.

Sonuç olarak, Cl_2 gazı solutulan ratların beyin doku histopatolojilerinde 6. saatte belirgin bir hasar yok iken 24. saatte hasar izlenmektedir. Ratların kalp dokusunda histopatolojik olarak görülebilen bir hasar tespit edilememiştir. Ancak hem beyin hem de kalp dokusunda gelişebilecek bir hasarın daha iyi değerlendirilebilmesi için uzun süreli takiplerin yapıldığı deneysel çalışmaların planlanması uygun olacaktır. Deneysel hayvan modelinde, N asetilsistein, Cl_2 gazı inhalasyonu sonrasında beyin dokusunda gelişen hasarı azaltmada etkili olabilen bir ajandır.

Kaynaklar

1. Nelson LS. Simple asphyxiants and pulmonary irritants. In: Goldfrank LR, Folomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Hawland MA, Hoffman RS editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 6.ed. Stamford Connecticut: Appleton-Lange; 1998. p. 1523-1534.
2. Güloğlu C, Kara IH, Erten PG. Acute accidental exposure to chlorine gas in the southeast of Turkey: a study of 106 cases. *Environ Res* 2002; 88:89-93.
3. Wang J, Zahng L, Walther SM. Inhaled budesonide in experimental chlorine gas lung injury: Influence of time interval between injury and treatment. *Intensive Care Med* 2002; 28:352-357.
4. Gunnarson M, Walther SM, Seidal T, Lennquist S. Effects of inhalation of corticosteroids immediately after experimental chlorine gas lung injury. *J Trauma* 2000; 48:101-107.
5. Bosse GM. Nebulized sodium bicarbonate in the treatment of chlorine gas inhalation. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32:233-241.
6. Blesa J, Cortijo M, Martinez-Losa M, et al. Effectiveness of oral N-acetylcysteine in a rat experimental model of asthma. *Pharmacol Res* 2002;45:2:135-140.
7. Bernard GR. N acetylcysteine in experimental and clinical acute lung injury. *Am J Med* 1991; 91:54-59.
8. Konukoglu D, Çetinkale O, Bulan R. Effects of N-acetylcysteine on lung glutathione levels in rats after burn injury. *Burns* 1997; 23:541-544.
9. Cuzzocrea S, Costantino G, Mazzon E, Caputi AP. Protective effect of n-acetylcysteine on multiple organ failure induced by zymosan in the rat. *Crit Care Med* 1999;27:1524-1532.
10. Domenighetti G, Sutter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with n-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical study. *J Crit Care* 1997; 12:177-182.
11. Blanchard AA, Phelan JW, Davis AR. Anhydrous stannic chloride. In: Blanchard AA, Phelan JW, Davis AR editors. *Synthetic Inorganic Chemistry*. 5.ed. New York: John Wiley&Sons Inc; 1936.p. 273-275.
12. Blanchard AA, Phelan JW, Davis AR. The oxy-acids and salts of the non metals-experiments. In: Blanchard AA, Phelan JW, Davis AR editors. *Synthetic Inorganic Chemistry*. 5.ed. New York: John Wiley&Sons Inc; 1936.p. 254-255.
13. Warner DS, Godersky JC, Smith ML. Failure of pre-ischemia lidocaine administration to ameliorate global ischemic brain damage in the rat. *Anesthesiology* 1988; 68:73-78.
14. Narin F, Başarslan F, Akgün H, ve ark. Hipoksi ile oluşturulan myokardiyal hasar üzerine melatonin etkisi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2004;13:64-72.
15. Wang J, Abu-Zidan FM, Walther SM. Effects of prone and supine posture on cardiopulmonary function after experimental chlorine gas lung injury. *Acta Anesthesiol Scand* 2002;46:1094-1102.
16. Gunnarson M, Walther SM, Seidal T, Bloom GD, Lennquist S. Exposure to chlorine gas: Effects on pulmonary function and morphology in anaesthetised and mechanically ventilated pigs. *J Appl Toxicol* 1998; 18:249-255.
17. Demnati R, Fraser R, Ghezze H, Martin JG, Plaa G, Malo JL. Time course of functional and pathological changes after a single high acute inhalation of chlorine in rats. *Eur Respir J* 1998; 11:922-928.
18. Rhoden CR, Lawrence J, Godleski JJ, Gonzalez-Flecha B. N-acetylcysteine prevents lung inflammation after short term inhalation exposure to concentrated ambient particles. *Toxicol Sci* 2004;79:296-303.
19. Wallin C, Puka-Sundvall M, Hagberg H, Weber SG, Sandberg M. Alterations in glutathione and amino acid concentrations after hypoxia-ischemia in the immature rat brain. *Brain Res Dev Brain Res* 2000;125:51-60.
20. Kheir-Eldin AA, Motawi TK, Gad MZ, Abd-ElGawad E. Protective effect of vitamin E, α -carotene and N-acetylcysteine from the brain oxidative stress induced in rats by lipopolysaccharide. *Int J Biochem* 2001;33:475-482.