

KOBAYLARDA AKUT FLOR ZEHİRLENMESİNİN ELEKTROKARDİYOGRAM ÜZERİNE ETKİLERİ*

İlksin Pişkin**

Bahri Emre***

The effects of acute fluoride poisoning on electrocardiogram in guinea pigs.

Summary: In this study fifty 2-3 months old male Albino guinea pigs, weighing 280-320 g were used as the control and experimental groups.

Acute fluoride poisoning was formed in the experimental group by subcutaneous injection of sodium fluoride as 250 mg/kg body weight and the electrocardiograms were recorded between 8-12 hours following the injection. Then, the blood was taken by cardiopuncture, the serum was separated and kept at -20°C before calcium and potassium analyses. The electrocardiograms of control animals were also recorded and the same procedures of taking the blood and freezing the serum were applied.

The mean serum calcium level was decreased from 7.25 ± 0.15 mg/100 ml to 4.42 ± 0.13 mg/100 ml ($p < 0.001$) by acute fluoride poisoning, however the mean serum potassium level was increased from 6.24 ± 0.36 mmol/l to 8.24 ± 0.57 mmol/l ($p < 0.01$).

The changes in acute fluoride poisoning were as follows: amplitude of the P wave was decreased from 0.132 ± 0.010 mV to 0.086 ± 0.006 mV ($p < 0.001$); duration of the QRS complex was increased from 0.031 ± 0.001 sec to 0.036 ± 0.001 sec ($p < 0.05$); duration of the T wave was decreased from 0.046 ± 0.002 sec to 0.040 ± 0.001 sec ($p < 0.05$); duration of the QT interval was increased from 0.146 ± 0.005 sec to 0.182 ± 0.005 sec ($p < 0.001$) and the heart beat rates were decreased from 255.5 ± 8.67 /min to 220.6 ± 8.87 /min ($p < 0.01$).

On the other hand no changes were observed with acute fluoride poisoning in duration of the P wave, in the electrical axis of QRS complex, in amplitudes

1. Bu makale, A.Ü. Araştırma Fonu tarafından desteklenen (92.30.00.25) aynı başlıklı doktora tezinden özetlenmiştir.
2. Araş.Gör. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.
3. Doç. Dr., A.Ü. Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

of the R, S and T waves, in directions of the P and T waves and finally in shape of the QRS complex. A second degree heart block was observed in 40 % experimental group guinea pig electrocardiograms.

Özet: Araştırmada kontrol ve deney grubu olmak üzere 2-3 aylık, 280-320 gram ağırlığında, 50 erkek Albino kobay kullanılmıştır.

Deney grubundaki kobaylara beden ağırlığına 250 mg/kg dozda sodyum florür derialtı uygulanarak akut flor zehirlenmesi oluşturulmuş ve bunu izleyen 8.-12. saatler arasında elektrokardiyogramları çekilmiştir. Daha sonra kalplerinden alınan kandan serum çıkarılmış ve kalsiyum ile potasyum analizleri yapmak üzere -20°C'da dondurulmuştur. Kontrol grubu kobayların da elektrokardiyogramları alınmış ve kan alma ile serum saklama işlemleri tekrarlanmıştır.

Serum kalsiyum düzeyi, ortalama 7.25 ± 0.15 mg/100 ml'den akut flor zehirlenmesi sonucunda ortalama 4.42 ± 0.13 mg/100 ml'ye düşerken ($p < 0.001$), serum potasyum düzeyi ise ortalama 6.24 ± 0.36 mmol/l'ten ortalama 8.24 ± 0.57 mmol/l'te yükselmiştir ($p < 0.01$).

Akut flor zehirlenmesi sonucunda: P dalgasının amplitüdünün 0.132 ± 0.010 mV'den 0.86 ± 0.006 mV'ye düştüğü ($p < 0.001$), QRS kompleksi süresinin 0.031 ± 0.001 sn'den 0.036 ± 0.001 sn'ye uzadığı ($p < 0.05$), T dalgasının süresinin 0.046 ± 0.002 sn'den 0.040 ± 0.001 sn'ye düştüğü ($p < 0.05$), QT aralığının süresinin 0.146 ± 0.005 sn'den 0.182 ± 0.005 sn'ye uzadığı ($p < 0.001$) ve dakika kalp atım sayısının ortalama 255.5 ± 8.67 'den ortalama 220.6 ± 8.87 'ye düştüğü ($p < 0.01$) belirlenmiştir. Buna karşın P dalgasının süresinde, QRS kompleksinin elektriksel ekseninde, R, S ve T dalgalarının amplitüdüleri ile P, T dalgalarının ve QRS kompleksinin şekillerinde bir farklılık gözlemlenmemiştir. Deney grubu kobayların elektrokardiyogramlarının %40'ında ikinci derece kalp bloğu tespit edilmiştir.

Giriş

Flor (F), toprak, su, atmosfer ile bitkisel ve hayvansal dokularda değişik oranlarda bulunan bir halojendir (37, 38, 39, 40). Flor elektronegatifliği en yüksek kimyasal açıdan da çok etkin bir element olduğundan canlı dokularda da mutlaka florürler şeklinde bulunur (30, 33, 39, 41). Flor bileşiklerinin 20. yüzyılda tarımda insektisit ve rodentisit, ilaç üretiminde hammadde olarak kullanımının yaygınlaşması ile birlikte lastik, tekstil, seramik, çimento, deri işleme, yapıştırıcı, tuğla, ağaç ve soğutucu üreten endüstri kollarında kullanımında da büyük bir artış olmuş ve bu bileşikler önem kazanmaya başlamıştır (30, 31). Florlu bileşiklerin endüstride kullanımı sonucunda flor çevreye hidroflorik asit (HF), silikon tetraflorür (SiF_4) ya da parçacıklar halinde yayılır (30).

Normal koşullarda insanlar ve evcil hayvanlar sürekli olarak yiyecekleri ve sularıyla herhangi bir olumsuz etki yapmayacak ölçülerde florlu bileşikleri alırlar. Ancak uzun süre günlük olarak alınan flor miktarı güvenlik eşiğini aşacak olursa, florozis olarak bilinen kronik flor zehirlenmesi ortaya çıkar (33).

Florun düşük dozları insanlarda diş çürüklerinin önlenmesi, osteoporoz sağaltımı, yaşlılığı geciktirme, kemiklerdeki Paget hastalığı ve multiple myeloma sağaltımı için kullanılır. Büyük dozlarının alınması ile de akut flor zehirlenmesi şekillenmekte ve sonuçta ölüm oluşmaktadır. Akut flor zehirlenmelerinde ortaya çıkan birkaç belirti dışında zehirlenmenin mekanizması tam olarak bilinmemektedir (1, 43).

Çözünebilir flor tuzlarını içeren insektisit, rodentisit ve antelmentik ilaçların fazla miktarlarda ağızdan (1), florlu gazların solunumla akciğerlerden (34) ya da temas yoluyla deriden (43) alınması sonucunda kronik flor zehirlenmesinden tamamen farklı akut flor zehirlenmesi ortaya çıkar. Akut flor zehirlenmeleri tek yüksek dozda (1,2) flor bileşiklerinin alınmasıyla oluşabileceği gibi tekrarlayan subletal dozların alınmasıyla da oluşabilir. Zehirlenmede organizmanın bireysel dayanıklılığı yanında tekrarlayan dozlarda aralıkların sıklığı da önem taşır (12). Toksisitenin oluşumunda florlu bileşiklerin çözünebilirlikleri oldukça önemlidir (30). Bu bileşiklerin yem ve sularla sindirim kanalı, inhalasyonla akciğerlerden ya da temasla deriden alınması halinde genel zehirlenme değişmediği halde az çok lokal bulgularda değişiklik görülebilmektedir. Zehirlenmenin oluşum hızı ve ilerleyişi alınan doz miktarı, hayvanın türü ve yaşı ile ilgilidir (12,28). Hayvanlarda zehirlenme belirtileri olarak salivasyon, lakrimasyon, kusma, sürgün, kas titremeleri, solunum ve kalp ile ilgili genel bozukluklar yanında klonik konvülsiyonlar, kollaps, koma ve son olarak da ölüm gözlenir (25, 43).

Akut flor zehirlenmelerinde kalsiyumun flor tarafından tutulmasına bağlı olarak gelişen kas dokusundaki değişiklikler belki de florun yaptığı en önemli etki olarak kabul edilebilir (2, 12, 27). Florun kas dokusunda yaptığı zararların en önemlisi doğal olarak kalp kasında görülenlerdir. Yani florürler toksik etkilerini doğrudan kalp kası üzerinde gösterirler (30). Oluşan hipokalsemiye bağlı kalp kasının kasılma özelliği azalır ve enzim sistemleri inhibe olduğundan hücresel hipoksi gelişir. Ancak aritmilerin etiyolojisinde hücre içi enzimler üzerine florun ya da hipoksinin etkilerini ayırt etmek mümkün değildir. Yalnız, oluşan kalp kası yıkımı elektrokardiyogramda açıkça görülebilir (1). Bu olaylar geliştikten sonra kan basıncının düşmesi ile şok belirtileri ortaya çıkar ve kalp yetmezliğine bağlı olarak ölüm oluşur (31).

Tepperman (34), yüksek oktanlı benzin üretiminde kullanılan hidrojen florür gazı ile solunum sistemi yoluyla zehirlenen bir insanda normalde 8.8-10.3 mg/100 ml olan serum kalsiyum düzeyinin 3.5 mg/100 ml'ye düştüğünü, elektrokardiyogramında da QT aralığı süresinin 0.5 saniyeye uzadığını bildirmektedir. Yolken ve ark. (43), sodyum silikoflorürün deriden emilimi sonucunda zehirlenen bir çocuğun serum kalsiyum miktarının 3.4 mg /100 ml'ye düştüğünü, elektrokardiyogramında da QT aralığı süresinin uzayarak 0.52 saniyeye ulaştığı-

nı bildirmektedirler. Abukurah ve ark. (1), 70-140 mg/kg sodyum florürün ağız yoluyla alındığında insanlarda akut flor zehirlenmesi oluşturabilecek bir doz olduğunu bildirmişler ve 8. saatte düşen serum kalsiyum düzeyinin sağaltımla 16. saatte yeniden eski düzeyine döndürülebildiğini, kalpte oluşan yıkımın elektrokardiyogramda görülebildiğini ve kalp örselenmesini oluşturan etmenin de florun kalsiyum, potasyum, magnezyum gibi katyonlara yaptığı etki olduğunu bildirmişlerdir.

Seksenli yıllardan bu yana akut flor zehirlenmelerinde kalbe bağlı değişikliklerin hiperkalemiden, ölümlerin de hiperkalemiminin irreverzibl hale gelmesini izleyen ventriküler fibrilasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (2, 24, 26, 27). Akut zehirlenmelerinde gelişen hiperkalemiminin mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte florürlerin hücre zarları üzerine toksik etki gösterdiği ve bunun da alyuvarlardaki potasyumun dışarıya çıkmasına neden olduğu düşünülmektedir. Potasyumun alyuvarlardan dışarıya çıkması ve hiperkalemi oluşumunda, potasyum kanallarına etki eden kalsiyumun da rol oynadığı bildirilmektedir (2, 24, 26).

Sodyum florür verilen köpeklerde (27) ve florla zehirlenen insanlarda (34, 43) tekrarlayan ventriküler fibrilasyonların görülmesi, ayrıca sodyum florürle zehirlenen insanların elektrokardiyogramlarında T dalgasının sivrileşerek amplitüdünün artması (2) hiperkalemiyi düşündürmektedir.

Baltazar ve ark. (2), sodyum florür vererek akut zehirlenme oluşturdukları köpeklerin hem ekstremitelerde, hem de göğüs derivasyonlarında T dalgasının sivrileştiğini, bunu takiben de ventriküler fibrilasyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bu arada da dakika kalp atım sayısında düşme ve serum potasyum düzeyinde yükselme gözlemlemişlerdir. Florlu bileşiklerle akut zehirlenmelerde elektrokardiyografik araştırmalar bizlere serum elektrolit dengesi ve kalpteki değişiklikler hakkında bilgi verebilmektedir (2, 25, 43).

Endüstrinin bu denli değiştiği ve geliştiği ülkemizde bu tür toksik bileşiklerin zararlarının bilincine henüz varılamamıştır. Akut flor zehirlenmelerinin çoğu kez başka zehirlenmelerle karıştırılması da olayın dikkat çekmesini engellemiştir. Ülkemizde akut flor zehirlenmesiyle ilgili araştırmalara rastlanılmaması bizi bu çalışmayı yapmaya yöneltmiştir. Bu araştırma ile sanayinin birçok iş kolunda kullanılan florlu bileşiklerin akut zararlarına dikkat çekilmesi yanında, akut zehirlenmelerin tanı ve sağaltımına yardımcı olabilecek bulgular ortaya konulurken, florlu bileşiklerin serum elektrolit dengesine etkileri ile kalp ve dolayısıyla elektrokardiyogram üzerine etkileri konusuna açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Araştırmada deneme hayvanı olarak iki-üç aylık, 280-320 gram ağırlığında 50 erkek Albino kobay kullanıldı. Kobaylar araştırma süresince, 25 kontrol ve 25 deney grubu olmak üzere iki grup halinde kafeslerde tutuldu. Pelet ve yeşil

yemleri sürekli hazır bulunduruldu. Bir haftalık adaptasyon dönemi sonunda deney grubunda bulunan kobaylarda akut flor zehirlenmesi oluşturmak amacıyla kilogram canlı ağırlığa 250 mg dozda sodyum florür derialtı uygulandı (32) ve bunu izleyen 8.-12. saat içerisinde elektrokardiyogramları yazdırıldı. Kobayların kalplerinden alınan kan, temiz santrifüj tüplerine hemoliz oluşturmamak için yavaşça konuldu. Pıhtılaşan kanlardan serum ayrılarak ependorf tüplerine paylaştırıldı ve daha sonra bu serumlardan kalsiyum ve potasyum analizleri yapmak üzere -20°C'da donduruldu. Kontrol grubu kobaylarda da elektrokardiyogramlar kaydedildikten sonra kan alma, serum çıkarma ve saklama işlemleri tekrarlandı.

Kobayların ön ve arka bacaklarında elektrotların yerleştirileceği yerler olan dirsek eklemının üstü ve diz eklemının üst kısmının kılları kırıldı ve alkolü pamukla temizlendi. Kobaylar yüzükoyun yatırıldıktan sonra sakinleşmeleri ve ortama alışmaları sağlandı. Elektrotların yerleştirileceği bölgelere elektrot macunu (Medical Mitsubishi Gel) sürüldükten sonra timsah ağızlı küçük kısaç elektrotlar ön bacaklarda dirsek eklemının, arka bacaklarda ise diz eklemının biraz üzerine tutturuldu (5, 42). Elektrokardiyografi, bipolar ekstremite derivasyonları (I, II ve III) ile artırılmış ünipolar ekstremite derivasyonları (aVR, aVL ve aVF) şeklinde yazdırıldı. Elektrokardiyogramlar yazdırılırken elektrokardiyografin (Nihon Kohden, Cardiofax ECG-6851 K) hızı 50 mm/sn olarak ayarlandı ve kobaylarda altı derivasyon kaydedildi.

Elde edilen elektrokardiyogramların her birinde II. derivasyonda P ve T dalgaları ile QRS kompleksinin süre ve amplitüdü, PR ve QT aralıklarının süreleri belirlendi (4, 35). Altı derivasyonda P ve T dalgaları ile QRS kompleksinin şekilleri değerlendirildi. Ayrıca QRS kompleksinin elektriksel eksen ve dakikadaki kalp atım sayıları belirlendi.

Serum kalsiyum düzeyleri Sigma Diagnostics (Procedure No.587) kalsiyum kitleri kullanılarak kolorimetrik yöntemle, spektrofotometrede (Shimadzu Spectrophotometer, UV-150-02 Kyoto-Japan) 575 nm dalga boyunda, serum potasyum düzeyleri ise fleym (alev) fotometrede (Corning 480 Flame Photometer Ciba Corning) tespit edilmiştir.

Kontrol grubu ve deney grubu kobaylardan elde edilen bulgular t-testi ile karşılaştırılarak önemliliği saptandı (17).

Bulgular

Bu araştırmada kobaylarda deneysel olarak oluşturulan akut flor zehirlenmesinin elektrokardiyogram üzerine etkileri araştırıldı. Ayrıca serum kalsiyum ve serum potasyum düzeyleri ile elektrokardiyogram arasındaki bağlantılar değerlendirildi. Kontrol grubu ve deney grubu toplam 50 kobayda yazdırılan elektrokardiyogramlardan II. derivasyona ait birer örnek şekil 1 ve şekil 2'de verildi.

Kontrol grubu kobaylarda serum kalsiyum düzeyi ortalama 7.25 ± 0.15 mg/100 ml olarak saptanırken, deney grubunda ortalama 4.42 ± 0.13 mg/100 ml'ye

düştüğü gözlemlendi (Tablo 1). İstatistiksel açıdan fark önemli bulundu ($p<0.001$).

Kontrol grubu kobaylarda serum potasyumu ortalama 6.24 ± 0.36 mmol/l bulunurken, deney grubunda ise ortalama değer 8.24 ± 0.57 mmol/l olarak tespit edildi (Tablo 1). Kontrol ve deney gruplarında serum potasyum miktarı açısından $p<0.01$ düzeyinde anlamlılık gözlemlendi.

Tablo 1: Normal ve akut flor zehirlenmesi (250 mg/kg NaF) oluşturulan kobaylarda serum kalsiyum ile serum potasyum değerleri

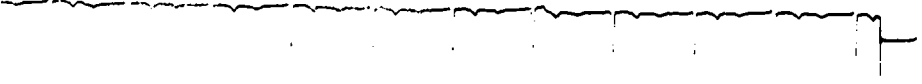
	Kontrol grubu (n=25)		Deney grubu (n=25)		
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	Değişim sınırı	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	Değişim sınırı	
Kalsiyum mg/100 ml	7.25 ± 0.15	6.16-8.89	4.42 ± 0.13	3.60-5.77	$p<0.001$
Potasyum mmol/l	6.24 ± 0.36	4-11	8.24 ± 0.57	5-14	$p<0.001$

Kontrol ve deney grubu hayvanların elektrokardiyogramları II. derivasyonda P dalgası yönünden incelendiğinde sürenin sırasıyla 0.038 ± 0.002 sn ve 0.039 ± 0.001 sn olarak bulunduğu, buna bağlı olarak da istatistiksel açıdan farkın önemli olmadığı ($p>0.05$) görüldü (Tablo 2). Buna karşın P dalgasının amplitüdü kontrol grubunda ortalama 0.132 ± 0.010 mV, deney grubunda ise ortalama 0.86 ± 0.006 mV olarak kaydedildi. İstatistiksel açıdan fark $p<0.001$ düzeyinde önemli bulundu (Tablo 2). Kontrol ve deney grubu kobayların elektrokardiyogramlarında P dalgasının pozitif, negatif ve izoelektriklik dağılımında farklılıklar görülmedi, P dalgasının şeklinin oransal dağılımı Tablo 3'te verildi.

Kontrol ve deney grubu hayvanların QRS kompleksinin ortalama süresinin sırasıyla 0.031 ± 0.001 sn ile 0.036 ± 0.001 sn olarak saptandı (Tablo 2). İstatistiksel açıdan fark önemli bulundu ($p<0.05$).

Kontrol ve deney grubu kobayların R dalgası amplitüdünün ortalaması sırasıyla 0.760 ± 0.044 mV ile 0.650 ± 0.045 mV olarak belirlendi (Tablo 2) ve farkın önemli olmadığı ($p>0.05$) görüldü. Ayrıca 12 kontrol (%48) ve 12 deney (%48) grubu kobay elektrokardiyogramında gözlemlenen S dalgası amplitüdü ortalaması da sırasıyla 0.206 ± 0.064 mV ile 0.130 ± 0.034 mV olarak kaydedildi ve farkın da önemli olmadığı ($p>0.05$) belirlendi.

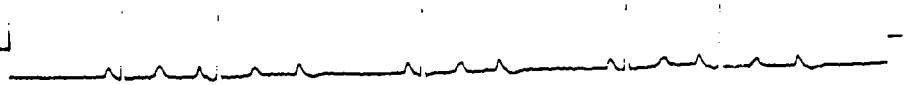
Kontrol ve deney grubu kobayların elektrokardiyogramlarında yazdırılan QRS kompleksinin şekilleri; kontrol grubunda I. derivasyonda %60 qR, II. derivasyonda %52 R, III. derivasyonda %40 rS, aVR'de %60 QS, aVL'de %40 qR ve aVF'de %44 Rs şeklinde çoğunlukta, deney grubunda I. derivasyonda %60 qR, II. derivasyonda %52 R, III. derivasyonda %40 rS, aVR'de %84 QS, aVL'de %52 qR ve aVF'de %36 Rs şeklinde çoğunlukta olmuştur. QRS kompleksinin şekillerinin oransal dağılımları tablo 4'te verilmiştir.



Şekil 1. Kontrol grubu kobayda elektrokardiyogram
(50 mm/sn, 1mV= 10 mm)
Figure 1. A normal electrocardiogram of the guinea pigs
(50 mm/sec, 1mV= 10mm)



Şekil 2. Akut flor zehirlenmesi oluşturulan kobayda elektrokardiyogram
(50 mm/sn, 1mV= 10 mm)
Figure 2. The electrocardiogram of guinea pigs in the case of acute fluoride poisoning
(50 mm/sec, 1mV= 10mm)



Şekil 3. Akut flor zehirlenmesi oluşturulan kobayın elektrokardiyogramında ikinci derece kalp
bloğu
(50 mm/sn, 1mV= 10 mm)
Figure 3. Second degree heart block of the guinea pigs in the case of acute fluoride poisoning
(50 mm/sec, 1mV= 10mm)

Tablo 2. Normal ve akut flor zehirlenmesi (250 mg/kg NaF) oluşturulan kobaylarda II. derivasyonda bazı elektrokardiyogram değerleri.

	Kontrol grubu (n=25)		Deney grubu (n=25)		
	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	Değişim sınırı	$\bar{X} \pm S\bar{x}$	Değişim sınırı	
P dalgası süresi (sn)	0.038 ± 0.002	0.03 - 0.06	0.039 ± 0.001	0.03 - 0.06	
P dalgası amplitüdü (mV)	0.132 ± 0.010	0.05 - 0.20	0.086 ± 0.006	0.05 - 0.15	p<0.001
QRS kompleksi süresi (sn)	0.031 ± 0.001	0.02 - 0.04	0.036 ± 0.001	0.02 - 0.05	p<0.05
R dalgası amplitüdü (mV)	0.760 ± 0.044	0.30 - 1.20	0.650 ± 0.045	0.20 - 1.20	
T dalgası süresi (sn)	0.046 ± 0.002	0.04 - 0.06	0.040 ± 0.001	0.03 - 0.06	p<0.05
T dalgası amplitüdü (mV)	0.114 ± 0.011	0.05 - 0.20	0.124 ± 0.007	0.10 - 0.20	
PR aralığı süresi (sn)	0.061 ± 0.002	0.05 - 0.08	0.062 ± 0.002	0.04 - 0.08	
QT aralığı süresi (sn)	0.146 ± 0.005	0.12 - 0.18	0.182 ± 0.005	0.14 - 0.26	p<0.001

Tablo 3. Normal ve akut flor zehirlenmesi (250 mg/kg NaF) oluşturulan kobaylarda P dalgasının şekli (%)

Derivasyonlar	Kontrol grubu (n=25)			Deney grubu (n=25)		
	Pozitif	Negatif	İzoelektrik	Pozitif	Negatif	İzoelektrik
I	100			100		
II	100			100		
III	32	40	28	28	52	20
aVR		100			96	4
aVL	88	8	4	84	4	12
aVF	88		12	84		16

Tablo 4. Normal ve akut flor zehirlenmesi (250 mg/kg NaF) oluşturulan kobaylarda QRS kompleksinin şekli (%)

	Kontrol grubu (n=25)						Deney grubu (n=25)					
	I	II	III	aVR	aVL	aVF	I	II	III	aVR	aVL	aVF
qRs	16		8		16		12		8		8	
qrs	8		12		4		8		8		4	8
qR	60		4		40		60		8		52	
qr				8	4	4				8	4	4
Qr				28	8					4	8	
QS				60	8					84	8	
Rs		48	28		8	44	4	44	32		8	36
rS	8		40			4		4	40	4		4
rs						24						12
R	8	52	8	4	12	24	12	52	4		8	32
r							4					4

Tablo 5. Normal ve akut flor zehirlenmesi (250 mg/kg NaF) oluşturulan kobaylarda T dalgasının şekli (%)

Derivasyonlar	Kontrol grubu (n=25)			Deney grubu (n=25)		
	Pozitif	Negatif	İzoelektrik	Pozitif	Negatif	İzoelektrik
I	100			92	8	
II	100			100		
III	28	56	16	28	56	16
aVR		96	4		100	
aVL	64	16	20	64	16	20
aVF	48	44	8	56	36	8

T dalgası süresi kontrol grubunda ortalama 0.046 ± 0.002 sn, deney grubunda ise ortalama 0.040 ± 0.001 sn olarak gözlemlendi (Tablo 2). İstatistiksel fark $p < 0.05$ düzeyinde anlamlı bulundu. T dalgası amplitüdünün kontrol ve deney grubu kobaylardaki ortalaması sırasıyla 0.114 ± 0.011 mV ile 0.124 ± 0.007 mV olarak bulunurken (Tablo 2), farkın önemli olmadığı ($p > 0.05$) belirlendi. Kontrol ve deney grubu kobayların elektrokardiyogramlarında T dalgasının pozitif, negatif ve izoelektriklik dağılımında farklılıklar gözlemlenemezken T dalgasının şeklinin oransal dağılımı tablo 5'te verildi.

Kontrol ve deney grubu kobaylarında PR aralığının süresi sırasıyla ortalama 0.061 ± 0.002 sn ile 0.062 ± 0.002 sn olarak gözlemlenirken (Tablo 2), farkın da önemli olmadığı ($p > 0.05$) belirlendi.

QT aralığının süresi kontrol grubu kobaylarda ortalama 0.146 ± 0.005 sn bulundu. Deney grubu kobaylarda ise ortalama 0.182 ± 0.005 sn (tablo 2). İki grup arasındaki istatistiksel fark önemli bulundu ($p < 0.001$).

Dakikadaki kalp atım sayısı kontrol grubu kobaylarda ortalama 255.5 ± 8.67 bulundu. Deney grubu kobaylarda ise ortalama 220.6 ± 8.87 kaydedildi. İki grup arasındaki fark önemli bulundu ($p < 0.01$).

QRS kompleksinin elektriksel eksenini kontrol grubu kobaylarda ortalama 48.92 ± 5.73 derece olarak bulundu. Deney grubu kobaylarda ortalaması da 40.48 ± 6.13 derece olarak kaydedildi. İki grup arasındaki farkın önemli olmadığı ($p > 0.05$) görüldü.

Deney grubu kobaylara ilişkin elektrokardiyogramlar incelendiğinde sekiz tanesinde (%40) ikinci derece kalp bloğu izlendi (Şekil 3).

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada kobaylarda akut flor zehirlenmesi oluşturabilmek için 250 mg/kg dozda derialtı uygulanan sodyum florür, Simonin ve Pierron'un (32) ko-

bayda kullanmış oldukları 400 mg/kg'lık dozdan düşüktür. Araştırmanın ön çalışmaları yapılırken yukarıdaki araştırmacıların bildirdiği dozda sodyum florür uygulanması sonucunda ansızın ölümler görüldüğünden aynı araştırmacıların ağız yoluyla uyguladıkları 250 mg/kg'lık doz yeğ tutulmuştur. Deney grubu koyalara 250 mg/kg dozda sodyum florür derialtı verilerek akut flor zehirlenmesi oluşturulmuş ve zehirlenmenin elektrokardiyograma etkileri araştırılmıştır.

Anestezinin solunum sistemi, kalp ve dolayısıyla elektrokardiyograma yan etkileri olduğundan (4, 7, 35), koyaların hiçbirine anestezi uygulanmamıştır. Bunun yerine hayvanlar sessiz, sakin, kalabalık olmayan ortama ve yapılan işlemlere alıştırdıktan sonra elektrokardiyogramları yazdırılmıştır. Koyalarda kalp atım sayısının çok fazla olması nedeniyle elektrokardiyogramlar 50 mm/sn hızda kaydedilmiştir (9, 19, 20, 42). Bu hayvanlarda altı derivasyondan yazdırılan elektrokardiyogramlar incelemeye alınmış, ancak nicelik bakımından II. derivasyonda değerlendirme yapılmıştır (4).

Kontrol grubu olarak kullanılan sağlıklı 25 erkek koyaldan yazdırılan elektrokardiyogram bulguları literatür verilerine uygun bulunmaktadır (9, 20, 21, 42).

Akut flor zehirlenmelerinde serumdaki kalsiyum ve potasyum 8.-12. saatler arasında en belirgin değişimleri yaptığından (1, 27, 34) araştırmamızda sodyum florür uygulanmasını izleyen 8.-12. saatler arasında koyaların yazdırılan elektrokardiyogramlarında P dalgasının amplitüdünün düştüğü ($p<0.001$), süresinin ve şeklinin ise değişmediği belirlenmiştir. McIvor ve ark. (27), sodyum florürle akut flor zehirlenmesi oluşturdukları köpeklerde P dalgasının amplitüdünün azaldığını bildirmişler, ancak P dalgasının süresine ilişkin bilgi vermemişlerdir. Coulter ve Engen (10), deneysel olarak hiperkalemi oluşturdukları köpeklerde P dalgası amplitüdünün azalımının, hatta görülmemesinin hiperkalemi yönünden karakteristik olduğunu belirtmişlerdir. Bronsky ve ark. (6) ise P dalgasının şekil, süre ve amplitüdünün serum kalsiyum düzeylerindeki değişikliklerden etkilenmediğini açıklamışlardır. Bu araştırmanın sonucunda P dalgasının şekil ve süresinde değişiklik belirlenememesi, buna karşın P dalgasının amplitüdünün düşmesi akut flor zehirlenmelerinde diğer araştırmacıların da bildirdiği hiperkalemi olgusunu desteklemektedir (2, 25, 26).

Akut flor zehirlenmesi oluşturulan köpeklerin elektrokardiyogramlarında hiperkalemiye bağlı olarak QRS kompleksinin süresinin uzadığı bildirilmiştir (27). Aynı zamanda deneysel olarak oluşturulan hiperkalemi olgularında da QRS kompleksinin süresinde bir miktar uzama olduğu bazı araştırmacılarca ifade edilmiştir (16, 23). Araştırmamızda akut flor zehirlenmesi oluşturulmuş koyalarda kontrollere oranla gözlemlenen QRS kompleksinin süresindeki uzama ($p<0.05$), anılan araştırmacıların bildirimleri ile uyum içerisinde olup (16, 23, 27), bunun da akut flor zehirlenmesi sırasında ortaya çıkan hiperkalemi ile ilgili olduğu sanılmaktadır. Bununla birlikte R ve S dalgalarının amplitüdlерinin hiperkalemi olgularından etkilenmediğini bildiren araştırmacının (10) aksine, bu çalış-

mada R ve S dalgalarının amplitüdlerinde istatistiksel önemi olmayan bir azalma görülmüştür.

Baltazar ve ark. (2). akut flor zehirlenmesi görülen insanlarda T dalgasının sivrileşmesinin hiperkalemiyi akla getirdiğini, bunu takiben köpekler üzerinde yaptıkları deneysel araştırmalarında T dalgasının sivrileşmesi yanında ST parçasında çökme görülmesinin oluşan hiperkalemiye bağlı olduğunu bildirmektedirler. Deneysel hiperkalemi olgularında elektrokardiyogramda ST parçasında çökme bildirilirken (36), T dalgasının şeklinin pozitif ya da negatif yönde olduğuna bakılmaksızın amplitüdünün arttığı üzerinde durulmuştur (10, 16, 36). Ancak hiperkalemi olgularında elektrokardiyogramda her zaman T dalgasının amplitüdünde artış görülmesi gibi bir koşul olmadığı, bununla birlikte T dalgası süresinde bir kısalma görülebileceği de bildirilmiştir (15). Bu araştırma sonucunda T dalgasının amplitüdünde deney grubu hayvanlarda kontrollere oranla yukarıdaki araştırmacıların (10, 16, 36) bildirimlerine benzerlik gösteren bir yükselme gözlemlenmiş, fakat bu yükselme istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Ayrıca hipokalsemi olgularında T dalgasının süresinde uzama bildirilmesinin (6) aksine, bu çalışmada T dalgası süresinin anlamlı düzeyde azaldığının ($p<0.05$) görülmesi elektrokardiyogram üzerine hiperkaleminin etkisinin daha baskın olduğunu akla getirmektedir. ST parçasında ise çökme görülmemiştir.

Bu araştırmada PR aralığının süresi deney grubu kobaylarda kontrol grubu kobaylara oranla biraz uzamış fakat istatistiksel fark önemli bulunmamıştır. Ancak Bronsky ve ark. (6), hipokalsemi olgularında PR aralığının uzadığını bildirmişlerdir.

Akut flor zehirlenmelerinde flor iyonlarının dolaşımındaki kalsiyumu bağlayarak hipokalsemi oluşturduğu ve bunun da elektrokardiyogramda QT aralığının uzamasına neden olduğu çeşitli yazarlarca belirtilmiştir (1, 34, 43). Deneysel olarak hipokalsemi oluşturulan sığırlarda da QT aralığının uzadığı açıklanmaktadır (11). Elektrokardiyogramda QT aralığının uzama veya kısalmasının hipokalsemi ve hiperkalsemilerin değerlendirilmesinde kullanılabilceği bildirilmiştir (19). Bu araştırma sonucunda kontrol grubu kobaylardan elde edilen QT aralığının süresi, bu süreyi ortalama 0.109 sn (9), 0.120 sn (21) ve II. derivasyonda 0.127 sn (42) olarak kaydeden araştırmacılarınkine yakın bulunmuştur. Deney grubu kobaylardan elde edilen QT aralığının süresinde hem kontrollere hem de yukarıdaki araştırmacılarınkine oranla bir uzama ($p<0.001$) söz konusudur ve bu sonuç akut flor zehirlenmelerinde elektrokardiyogramda QT aralığının süresindeki uzamanın hipokalsemiden kaynaklandığını bildiren literatürleri (1, 12, 34, 43) destekler nitelikte görülmektedir.

Serum kalsiyum düzeyinin kalsiyum bağlayıcı maddeler kullanılarak düşürülmesiyle dakika kalp atım sayısının arttığı (6, 19), hiperkalemielerde ise azaldığı belirtilmektedir (3, 4, 7). Çalışmamızda istatistiksel farklılıkla ($p<0.01$) da ortaya çıkan dakika kalp atım sayısındaki azalım hiperkalemi ile açıklanabilir.

QRS kompleksinin elektriksel eksenini kontrol grubu kobaylarda 6-110 derece değişim sınırlarında ortalama 48.92 ± 5.73 derece, deney grubu kobaylarda ise 2-110 derece değişim sınırlarında ortalama 40.48 ± 6.13 derece olarak kaydedilmiş ve iki grup arasındaki farkın önemli olmadığı görülmüştür. QRS kompleksinin elektriksel eksenini Yılmaz (42), 0-175 derece değişim sınırlarında ortalama 28 derece olarak açıklarken, Cieslar ve ark. (9) ise ortalama 33 derece olarak bildirmişlerdir. Hem kontrol hem de deney grubu kobaylardan elde edilen sonuçlar yukarıdaki araştırmacıların sonuçları ile uygunluk göstermektedir (9, 42).

Akut flor zehirlenmesi oluşturulan kobaylara ilişkin elektrokardiyogramlarının incelenmesi sonucunda ayrıca sekiz kobayda ikinci derece kalp bloğu saptanmıştır. Hiperkalemi olgularında potasyumun elektriksel etkinliğe etkisi sonucunda atrioventriküler kalp blokları görülebileceği bildirilmiştir (4, 7, 16). Araştırmamızda deney grubundaki kobayların %40'ında ikinci derece kalp bloğu görülmesi akut flor zehirlenmelerinde hiperkaleminin etkisini bir kez daha ortaya koymuştur.

Elektrokardiyogram kaydedildikten sonra kontrol grubu kobaylardan alınan kan örneklerinde belirlenen serum kalsiyum düzeyi, diğer araştırmacıların bildirimlerinden biraz yüksek, serum potasyum değeri ise biraz düşüktür (18,22). Bu farkın yaşa, besindeki kalsiyum miktarına ve serum kalsiyum düzeyinin belirlenmesinde kullanılan analiz yöntemine bağlı olabileceği bildirilmektedir (8, 14).

Akut flor zehirlenmesi sonucunda kobayların serum kalsiyum düzeylerinin azalması ($p < 0.001$) ve hipokalsemi oluşumu Abukurah ve arkadaşlarının (1), Tepperman'ın (34) ve Rabinowitch'in (30), insanlarda belirledikleri değerlere paralellik göstermektedir. Yine akut flor zehirlenmesi sonucunda kobaylarda belirlenen serum potasyum düzeyindeki artış ($p < 0.01$), akut flor zehirlenmelerinde bir hiperkalemi varlığından söz edilmesi gerekliliğini ortaya koymuştur. Araştırma bu yönüyle akut flor zehirlenmelerinde hiperkaleminin önemini savunan araştırmacıların görüşleri ile uygunluk göstermektedir (2, 25, 26, 27). Bununla birlikte flor içeren bileşiklerle zehirlenme belirtilerinin ortaya çıkış hızı, florlu bileşiğin çözünebilirliğine, organizmaya giriş yoluna (12, 30, 39) ve hatta hayvanın türüne, yaşına ve cinsiyetine bağlıdır (13, 28, 29).

Sonuç olarak bu araştırmada deney grubu kobaylara sodyum florür verilerek oluşturulan akut flor zehirlenmelerinde hipokalsemi oluşmuş ve bunun da elektrokardiyogram üzerine etkisi ile QT aralığında uzama kaydedilmiştir. Ancak elektrokardiyogram üzerinde, oluşan hiperkaleminin daha baskın etkisinin olduğu ve P dalgasının amplitüdünde azalma, QRS kompleksinin süresinde uzama, T dalgasının amplitüdünde istatistiksel önemi olmasa da bir yükselme görülmesi, dakika kalp atım sayısının azalması ve ikinci derece kalp bloğu görülmesi, kalpte dolayısıyla da elektrokardiyogramda oluşan asıl değişikliklerin hiperkalemiye bağlanması gerekliliğini ortaya koymuştur. Bu bulguların ileride yapılacak araştırmalara ışık tutacağı ve aynı zamanda akut flor zehirlenmesinin tanı ve sağaltımında yardımcı olabileceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. **Abukurah, A.R., Moser, A.M., Baird, C.L., Randall, R.E., Setter, J.G. and Blanke, R.V.** (1972). *Acute sodium fluoride poisoning*. JAMA, 222 (7): 816-817.
2. **Baltazar, R.F., Mower, M.M., Reider, R., Funk, M. and Salomon, J.** (1980). *Acute fluoride poisoning leading to fatal hyperkalemia*. Chest, 78 (4): 660-664.
3. **Beal, A.M.** (1976). *Changes in arterial blood pressure, heart rate and haematocrit during acute hyperkalaemia in conscious sheep*. Q. Jl. exp. Physiol. 61: 297-308.
4. **Bolton, G.R.** (1975). *Handbook of Canine Electrocardiography*. W.B. Saunders Co., Philadelphia.
5. **Bölükbaşı, F., Yılmaz, B., Emre, B., Sulu, N. ve Öztürkmen, A.** (1987). *Şap virusu ile enfekte edilmiş kobay ve danalarda fizyolojik çalışmalar. II. Elektrokardiyografi*. A.Ü. Vet. Fakt. Derg., 34(2): 349-362.
6. **Bronsky, D., Dubin, A., Kushner, D.S. and Waldstein, S.S.** (1961). *Calcium and the electrocardiogram. III. The relationship of the intervals of the electrocardiogram to the level of serum calcium*. Am. J. Cardiol, 7: 840-843.
7. **Burch, G.E. and Winsor, T.** (1960). *A Primer of Electrocardiography*. 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia.
8. **Capen, C.C. and Rosol, T.J.** (1989). *Calcium-Regulating Hormones and Diseases of Abnormal Mineral (Calcium, Phosphorus, Magnesium) Metabolism*. p.678-743. Ed. J.J. Kaneko. In: "Clinical Biochemistry of Domestic Animals". 4 th ed., Academic Press Inc., San Diego.
9. **Cieslar, G., Sieron, A., Rzepka, E., Zmudzinski, J. and Franek, A.** (1986). *Normal electrocardiogram in guinea pig*. Acta physiol. pol., 37 (3): 139-149.
10. **Coulter, D.B. and Engen, R.L.** (1972). *Differentiation of electrocardiographic changes due to asphyxia and to hyperpotassemia in dogs*. J.A.V.M.A., 160 (10): 1419-1422.
11. **Daniel, R.C.W. and Moodie, E.W.** (1979). *Relationship between plasma calcium and QT interval of electrocardiogram in dairy cows*. J. Dairy Sci., 62 (1): 1014-1018.
12. **Davis, R.K.** (1961). *Fluorides: A critical review. V. Fluoride intoxication in laboratory animals*. J. Occup. Med., 3: 593-601.
13. **Eason, C.T. and Frampton, C.M.** (1991). *Acute toxicity of sodium monofluoroacetate (1080) baits to feral cats*. Wildl. Res., 18: 445-449.
14. **Gindler, E.M. and King, J.D.** (1972). *Rapid colorimetric determination of calcium in biologic fluids with methylthymol blue*. Am. J. Clin. Pathol., 58: 376-382.
15. **Goldschlager, N. and Goldman, M.J.** (1989). *Principles of Clinical Electrocardiography*. 13 th ed., Middle East Edition, Lebanon.
16. **Hariman, R.J. and Chen, C.M.** (1983). *Effects of hyperkalaemia on sinus nodal function in dogs: sino-ventricular conduction*. Cardiovasc. Res., 17: 509-517.
17. **Heperkan, Y.** (1981). *Tip'ta İstatistik Yöntem ve Uygulamaları*. Ankara Üniv. Tıp Fak. Yayın., Sayı: 415, Ankara.

18. **Holmes, D.D.** (1984). *Clinical Laboratory Animal Medicine*. 1st ed., Iowa State University Press, Iowa.
19. **Littledike, E.T., Glazier, D. and Cook, H.M.** (1976). *Electrocardiographic changes after induced hypercalcemia and hypocalcemia in cattle: Reversal of the induced arrhythmia with atropine*. *Am. J. Vet. Res.*, 37 (4): 383-388.
20. **Luisada, A., Weisz, L. and Hantman, H.W.** (1944). *A comparative study of electrocardiogram and heart sounds in common and domestic mammals*. *Cardiologia*, 8: 60-84.
21. **Luisada, A.A., Sakai, A. and Feigen L.** (1970). *Comparative electrocardiography and phonocardiography in six species of animals*. *Am. J. Vet. Res.*, 31 (9): 1695-1702.
22. **Manning, P.J., Wagner, J.E. and Harkness, J.E.** (1984). *Biology and Diseases of Guinea Pigs*. p.149-177. Ed. J.G. Fox, B.J. Cohen, F.M. Loew. In: "Laboratory Animal Medicine". Academic Press Inc., London.
23. **Martin, G.B., Carden, D.L., Nowak, R.M., Foreback, C. and Tomlanovich, M.C.** (1986). *Hyperkalemia during cardiac arrest and resuscitation in the canine model*. *Crit. Care Med.*, 14 (4): 300-302.
24. **Mclvor, M.E., Mower, M.M., Baltazar, R.F., Wenk, R., Lustgarten, J. and Salomon, J.** (1982). *Biochemical implications in treatment of fluoride-induced hyperkalemia*. *Clin. Res.*, 30: 703 A.
25. **Mclvor, M.E., Baltazar, R.F., Beltran, J., Mower, M.M., Wenk, R., Lustgarten, J. and Salomon, J.** (1983). *Hyperkalemia and cardiac arrest from fluoride exposure during hemodialysis*. *Am. J. Cardiol.*, 51: 901-902.
26. **Mclvor, M.E. and Cummings, C.C.** (1987). *Sodium fluoride produces a K^+ efflux by increasing intracellular Ca^{2+} through $Na^+ - Ca^{2+}$ exchange*. *Toxicology Letters*, 38: 169-176.
27. **Mclvor, M.E., Cummings, C.E., Mower, M.M., Wenk, R., Lustgarten, J., Baltazar, R.F. and Salomon, J.** (1987). *Sudden cardiac death from acute fluoride intoxication: The role of potassium*. *Ann. Emerg. Med.*, 16(7): 777-881.
28. **Mörnstad H.** (1975). *Acute sodium fluoride toxicity in rats in relation to age and sex*. *Acta pharmacol. et toxicol.*, 37: 425-428.
29. **Pillai, K.S., Mathai, A.T. and Deshmukh, P.B.** (1987). *Acute toxicity of fluoride to mice*. *Fluoride*, 20 (2): 68-70.
30. **Rabinowitch, I.M.** (1945). *Acute fluoride poisoning*. *Can. med. Ass. J.*, 52: 345-349.
31. **Shashi** (1989). *Fluoride toxicity and muscular manifestations: Histopathological effects in rabbit*. *Fluoride*, 22 (2): 72-77.
32. **Simonin, P. and Pierron, A.** (1937). *Accessory factors in fluorosis by ingestion of calcium fluoride in guinea pig*. *Compt. Rend. Soc.Biol.*, 124: 669-675.
33. **Şanlı, Y. ve Kaya, S.** (1992). *Veteriner Klinik Toksikoloji*. 1. Baskı, Medisan Yayınları, No.5. Ankara.

34. **Tepperman, P.B.** (1980). *Fatality due to acute systemic fluoride poisoning following a hydrofluoric acid skin burn.* J. Occup. Med., 22 (10): 691-692.
35. **Tilley, L.P.** (1984). *Electrocardiography: A guide to diagnosis and therapy.* Can. vet. J., 25: 97-104.
36. **Tsutsumi, T., Wyatt, R.F. and Abildskov, J.A.** (1983). *Effects of hyperkalemia on local changes of repolarization duration in canine left ventricle.* J. Electrocardiol., 16(1): 1-6.
37. **Underwood, E.J.** (1962). *Trace Elements in Human and Animal Nutrition.* 2 nd. ed., Academic Press Inc., New York.
38. **Vural, N.** (1984). *Toksikoloji,* Ankara Üniv. Ecz. Fak. Yayın., No.56, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara.
39. **Waldboot, G.L.** (1963). *Acute fluoride intoxication.* Acta med. scand., Supplementum 400, 174: 5-42.
40. **Windholz, M.** (1976). *The Merck Index and Encyclopedia of Chemicals and Drugs.* 9 th.ed., Merck & Co., Inc., Rahway, U.S.A.
41. **Yılmaz, B.** (1988). *Kobaylarda elektrokardiyogram.* A.Ü. Vet. Fakt. Derg., 35 (2-3): 309-316.
42. **Yolken, R., Konecny, P. and McCarthy, P.** (1976). *Acute fluoride poisoning.* Pediatrics, 58 (1): 90-93.