

Köpeklerde Deneysel Akut Etilen Glikol Toksikasyonunun 4-Metil Pirazol ve Etanol ile Tedavisi*

Vehbi GÜNEŞ**, Çetinkaya ŞENDİL
Kafkas Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kars - TÜRKİYE
**E-mail: gunesvehbi@hotmail.com

Geliş Tarihi: 19.06.2002

Özet: Bu çalışmada, Antifiriz (AF) verilen 30 adet köpek üzerinde Etanol ve 4-Metil Pirazol'un (4-MP) tedavideki etkileri araştırıldı. Antifiriz toksikasyonu; serum üre, kreatinin ve potasyum düzeylerinde önemli artışlar, kalsiyum düzeyinde ise azalmaya neden oldu. Bu toksikasyon için patognomik olan Ca-okzalat monohidrat kristalleri de idrar sedimentinde önemli oranda görüldü. Köpeklerde AF toksikasyonunda şekillenen multisistemik etkiler üzerinde ve Alkol Dehidrojenaz enziminin inhibisyonunda Etanol kısmen etkili oldu. Etanol verildikten sonra MSS bulguları da gözlemlendi. Bu sonuçlara göre 4-Metil Pirazol ile daha erken ve güvenli bir iyileşme dikkati çekti. Kanın metabolik parametreleri ile idrar bulgularının çok fazla değişmemesi ve nekropsi bulgularındaki önemli değişiklikler nedeniyle 4-MP+NaHCO₃ tedavisinin Etanol+NaHCO₃ tedavisinden daha etkili olduğuna karar verildi.

Anahtar Sözcükler: Etilen glikol, toksikasyon, tedavi, etanol, 4-MP, köpek.

The Treatment of Experimental Acute Ethylene Glycol (Antifreeze) Toxication Using 4-Methyl Pyrazol and Ethanol in Dogs

Abstract: The effects of ethanol and 4-methyl pyrazole were investigated in the treatment of 30 dogs toxicated with antifreeze (AF). The AF toxication produced significant increases in blood urea, creatinin and potassium and a decrease in blood calcium levels. Calcium-oxalate monohydrate, which is pathognomik for AF toxication, was consistently seen in urine sediment. Ethanol was rarely effective on the multisystemic effects that occurred in dogs or ADH inhibition. CNS findings were also observed after ethanol administration. The results indicated that 4-MP treatment provided earlier and safer healing than ethanol. It was deduced that 4-MP + NaHCO₃ was more effective than ethanol + NaHCO₃ on AF toxication, based on the metabolic parameters, urine chemistry and necropsy findings.

Key Words: Ethylene glycol, toxication, treatment, ethanol, 4-MP, dog.

Giriş

Antifiriz (AF) şeklinde yoğun olarak kullanılan Ethylene glycol (EG); evcil hayvanlarda ve insanlarda zehirlenmelere neden olan önemli kimyasal maddelerden birisidir (1,2).

Ethylene glycol, 1-2 ethanediol (HOCH₂CH₂OH) olarak isimlendirilir. Renksiz, kısmen kokusuz ve uçucu olmayan, saf haliyle tatlı, ağız ve özefagusta ılık his etkisi bırakan, etilen oksit'in hidrasyonu ile elde edilen iki hidroksilli bir alkoldür (3). Antifirizde % 95 oranında bulunan EG; buz çözücüler, kimyasal ayıraçlar ve deterjan sanayiinde de kullanılır (4-8).

İnsanlarda yanlışlıkla veya intihar amacıyla içilen EG'ün akut zehirlenmelerde letal dozu 2 g/kg veya 1,4 ml/kg olarak belirtilmektedir (6,9). Hayvanlarda letal dozlar; köpeklerde 6,6-13,4 ml/kg, kedilerde 1,5 ml/kg, kanatlılarda 6,7 ml/kg, sığırlarda 2-10 ml/kg, tavşanlarda 9 ml/kg, kobaylarda 7,4 ml/kg, ratlarda 5,5-7,7 ml/kg olarak belirtilmiştir (2,3,9-12). Köpeklerde, EG zehirlenmeleri, görülme sıklığı ve hayvanlar üzerindeki etkileri bakımından önemli bir yere sahiptir. Türkiyede ilk kez 1981 ve 1982 yıllarında köpek ve güvercinlerde EG zehirlenmesi vakalarına rastlandığı patolojik incelemeler sonucunda ortaya konulmuştur (13,14). Colorado

* Bu makale, Yrd. Doç. Dr. Vehbi GÜNEŞ'in "Köpeklerde Ethylene Glycol ile Oluşturulan Akut Toksikasyonların Değişik Alkol Türevleri ile Tedavi Denemeleri" adlı Doktora tezinden özetlenmiştir.

Üniversitesi Veteriner bölümünün kayıtlarına göre; özellikle Aralık, Ocak, Şubat aylarında köpeklerde görülen EG zehirlenmelerinin en yüksek düzeye ulaştığı rapor edilmiştir (10).

Ethylene glycol metabolizmasının ilk önemli adımı karaciğerde Alkol Dehidrojenaz (ADH) tarafından Glycolaldehid'e oksidasyondur (15-17). Metabolizmanın ikinci adımı glycolaldehid'in glycolat'a (glycolik asit) çevrilmesidir. Bu mekanizma mitokondriyal bir enzim olan aldehyde dehidrojenaz ve cytosolik bir enzim olan aldehyde oxidase tarafından sağlanır. Glycolatın alkol grubu, glyoxylate (glyoxycylic asit) şeklinde aldehit formuna dönüştürülür (4,18). Glyoxylate'dan CO₂ ayrılır. Glyoxycylic asit'in metabolitleri; formik asit, CO₂, glycine, serine ve oxalattır (16). Okzalik asit, kalsiyumla, eriyebilen bir kompleks oluşturur. Oluşan Ca-okzalit kristalleri sıklıkla renal tubüllerde depolanır; ve 24-72 saat sonra akut tubuler nekrozis oluşturur (4,18-22). Kalsiyum okzalit kristallerinin daha az kısmı beyin ve diğer dokularda presipite olabilir (16,19,20). Bazı araştırmacılar, EG zehirlenmesinde önemli patolojik faktör olarak öncelikle okzalitleri belirtmektedirler (2,10,16,21).

Akut zehirlenmelerde başlıca klinik bulgular; mide bulantısı, depresyon, kusma, ataksi, konvülsiyon, metabolik asidozis ve koma belirtileri, ani nöbetler, kas titremeleri, kafa tremorları, nystagmus, oral ülserler ve salivasyondur. Kardiyak ve respirasyon bozuklukları da görülebilir (15,18,21,22). Çok yüksek dozlarda EG alındığı zaman koma ve ölüm meydana gelir. Tedavi, ADH enziminin kompetatif inhibitörlerini (etanol, 1,3 butanediol, propilen glikol ve 4-metil pirazol) vererek daha sonra oluşacak toksik ürünlerin engellenmesiyle yapılır (23-29). EG toksikasyonlarının tedavisinde iv sodyum bikarbonat ve etanol solusyonları yaygın olarak uygulanmaktadır (1,20,28). Ünsüren ve ark. (30)'da deneysel EG toksikasyonu oluşturdukları köpeklerin tedavisinde etanol uygulamalarından başarılı sonuçlar almışlardır.

Bu çalışmanın amacı; köpeklerde EG ile zehirlenme olaylarında etanol ile birlikte sodyum bikarbonat kullanımına karşı 4-MP'ün etki oranını ve güvenilirliğini araştırmaktır. Ayrıca çalışmada etanol ve 4-MP uygulamalarının avantaj ve dezavantajları ile tedavideki etki oranları karşılaştırılmıştır.

Materyal ve Metod

Denemelerde, hayvan materyalini ortalama ağırlıkları 23,3 kg ve yaş ortalaması 3,5 yıl olan; 11 dişi, 19 erkek melez köpek oluşturdu. Bütün hayvanların sağlık kontrolleri ve paraziter ilaç uygulamaları 15 günlük kontrol süresi içinde yapıldı. Köpekler, yaş ve ağırlıkları yaklaşık eşit olacak şekilde Kontrol (grup I, n = 10), 1. Tedavi (grup II, n = 10) ve 2. Tedavi (grup III, n = 10) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bütün köpeklere 13 ml/kg dozda AF (Antifiriz PETROL OFİSİ, Süper antifiriz) oral yolla verildi. Antifiriz deney hayvanlarına mide sondası ile içirildi. Denemelerden 30 dakika önce 0,5 mg/kg dozda Metoclopramid im (Metpamid ampül 2 x 5 SIFAR) uygulanarak kusma bloke edildi. Çalışmanın tüm saatlerinde bütün hayvanların nabız ve solunum sayıları ile vücut sıcaklıkları ölçülerek; klinik bulgular kaydedildi. Bütün köpeklerden, AF verilmeden önce (0. saat) ve sonraki 3., 7., 24. ve 48. saatlerde hematolojik parametrelerin belirlenmesi için antikoagulanlı (EDTA) ve biyokimyasal analizler için antikoagulanlı yaklaşık 10 cc kan kalıcı kateterlerle alındı. Antikoagulanlı kanda hemoglobin, hematokrit, total lökosit ve eritrosit miktarları ile lökosit formülleri ölçüldü. Antikoagulanlı kan ise 2 saat bekletilip santrifüj edilerek serumlar elde edildi. Daha sonra serum örneklerinden spektrofotometre (Tecan spectra III) ve uygun ticari kitler kullanılarak, üre (Reactivos Spinreact), kreatinin (Reactivos Spinreact), glikoz (Reactivos Spinreact), ALT, AST (Med Life), kalsiyum (O-Cresolphthalein Direct Method, Centronic GmbH) seviyeleri; Easylyte Medica marka flamefotometre ve aynı marka uygun ticari kitle potasyum (Easylate Medica) seviyeleri belirlendi. Kan örneklerinin alınmasından hemen sonra idrar sondası ile idrar örnekleri alınarak; deep-stick ile kimyasal analizler ve santrifüj edilen idrarın mikroskopik muayeneleri yapıldı. Grup I'e AF verildikten sonraki, 3. saatten itibaren ilk gün 15 ml/kg bundan 4 saat sonra 12,5 ml/kg iv, ikinci gün 4 saat arayla iki kez 11 ml/kg % 0,9'luk NaCl damar içi verildi. Grup II'de serum fizyolojik (% 0,9'luk NaCl) ile hazırlanan etanol'den (% 20) ilk gün için etanol'ün toplam dozu (27,5 ml/kg) ikiye bölünerek AF verilmesinden sonraki 3. saatte 15 ml/kg ve 7. saatte 12,5 ml/kg iv verilerek, 24 saat sonra günlük dozun yarısı (11 ml/kg) uygulandı. Bundan dört saat sonra da diğer doz (11 ml/kg) verildi. Etanol uygulamalarına paralel olarak 8,0 ml/kg, % 5'lik sodyum bikarbonat çözeltisi de intravenöz yolla verildi.

Grup III'e % 0,9'luk NaCl ile hazırlanan % 5'lik 4-MP solüsyonu aşağıdaki dozlarda verildi. Antifiriz verilmesinden 3 saat sonra ilk doz 4-MP (20 mg/kg) uygulaması yapılmış, ikinci doz 24. saatte (15 mg/kg), son doz 36. saatte (5 mg/kg) intravenöz verilerek 4-MP tedavisi tamamlandı. Altıncı saatte % 5'lik sodyum bikarbonat 8 ml/kg dozunda intraperitoneal verildi. Kontrol grubunda ölümlerden hemen sonra, diğer gruplarda ise AF verildikten 72 saat sonra 2'şer adet köpeğin otopsi yapıldı. Bütün hayvanlara 5 ml iv sübsinil kolin (Lysthenon-fort amp Organon, Teknika) ile ötenazi uygulandı. Histopatolojik incelemeler için beyin, kalp, akciğer, karaciğer, böbrek ve ince bağırsaktan alınan örnekler, % 10 tamponlu formaldehit içerisinde tespit için bir gece bırakılıp parafin bloğa alındı. Bloklardan hazırlanan kesitler Haematoksilen Eosin ile 1-1,5 dakika boyandı.

İstatistik analizlerde her üç grubun laboratuvar verilerini karşılaştırmak için Student's t testi kullanıldı. İncelenen parametreler ortalama \pm standart sapma şeklinde listelendi (31).

Bulgular

Klinik Bulgular: İlk klinik belirtiler, EG verildikten sonraki 1-3. saatler arasında şekillendi. Bütün köpeklerde 1. saatte hafif depresyon ve durgunluk gözlenirken, arka bacaklarda daha belirgin olmak üzere tüm vücutta inkoordinasyon oluştu. Üçüncü saatten sonra, hayvanlarda ayağa kalkmada isteksizlik görüldü. Sallantılı yürüyüş ve ses değişikliği şekillendi. Ayrıca hipotermi, anoreksi, polidipsi, taşikardi, derin ve sık soluma, poliüri belirlendi. Grup I'de ölümler 32.-70. saatlerde şekillendi. Her iki tedavi grubundaki klinik

bulgular, kontrol grubu ile iyileşme sürecine kadar benzerlik göstermiştir. Grup II'de 3. Etanol uygulamasından sonra bütün köpeklerde MSS bulguları ve anoreksi oluştu. Etanol'ün 4. dozundan sonra, 4-MP'ün ise 2. dozundan sonra klinik belirtilerde düzelme görüldü. Etanol tedavisi yapılan köpeklerden bir tanesi 55. saatte öldü.

İdrar Analizi Bulguları: Özellikle AF alınmasından 18 saat sonra ve ilerleyen saatlerde poliüri şekillendi. İdrar pH'sında azalmalar bulundu. Üçüncü saatte alınan idrar pH'sındaki ($6,1 \pm 0,8$) düşüş istatistiki olarak önemli görülmüş ($P < 0,05$); 48. saat pH ortalamasındaki düşüş ($5,6 \pm 0,5$) daha önemli bulunmuştur ($P < 0,001$) (Tablo 1). Grup II'nin idrar dansite ölçümlerinde ise 3. ($1,014 \pm 0,073$, $P < 0,05$) ve 7. ($1,013 \pm 0,052$, $P < 0,05$) saatlerdeki azalmalar istatistiki olarak önemli görülmüştür. İdrarın yapılan mikroskopik muayenesinde kristallerin, kalsiyum okzalat monohidrat ve kalsiyum okzalat dihidrat kristalleri olduğu anlaşılmıştır. İlk olarak bu kristaller AF alımından 7 saat sonra görüldü. Kontrol grubunda diğer grupların aksine idrarında Ca-okzalat monohidrat kristalleri bulunan köpek sayısı giderek artmıştır (Tablo 2).

Biyokimyasal Analizler: Üre ve kreatinin değerlerine göre böbrek fonksiyonlarının tedavi gruplarında önemli oranda düzeldiği görüldü. Kontrol grubundaki 7. saatte ($66,4 \pm 16,5$) başlayan üre artışı etanol verilenlere göre aynı saatte ($32,1 \pm 10,7$) önemli oranda yüksekti ($P < 0,01$). Son tedavi grubuna göre ise bu saatteki ($6,8 \pm 2$) farklılık istatistiki olarak çok daha önemli bulundu ($P < 0,001$), (Tablo 3). Kreatinin değerleri, üre değerlerine paralel seyretmiştir. 4-Metil Pirazol verilen hastaların kreatinin düzeyleri etanol verilenlerle yaklaşık aynı oranlarda seyir takip etmesine rağmen; kontrol grubuna

Tablo 1. Gruplara ait idrar örneklerinde pH değişimleri.

Gruplar	İdrar pH					
	Saatler					
	0	3	7	12	24	48
I	$6,7 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,8^{**}$	$5,6 \pm 0,5^{***}$	$5,5 \pm 0,7^{***}$	$5,6 \pm 0,6^{***}$	$5,6 \pm 0,5^{***} a$
II	$6,4 \pm 0,6$	$6,4 \pm 1$	$6,2 \pm 1,1$	ND	$5,8 \pm 0,6^* \text{ ı}$	$6,1 \pm 0,7 c$
III	$6 \pm 0,9$	$6 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,6 b$	ND	$7,2 \pm 0,6^* h$	$6,7 \pm 0,5 h$

I: EG + Serum fizyolojik (Kontrol), II: EG + Etanol, III: EG + 4-MP, Veriler, ortalama \pm standart sapma şeklinde belirtildi; ND: tedavi gruplarında 12. saat verileri alınmadı. Grup içi istatistiki farklılık * - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$ Gruplar arası istatistiki farklılık. Kontrol ve Tedavi 1 (a = $P < 0,05$ Kontrol ve Tedavi 2 (b = $P < 0,05$, h = $P < 0,001$) Tedavi 1 ve Tedavi 2 (c = $P < 0,05$, ı = $P < 0,001$)

Tablo 2. İdrar kristalleri dağılımının köpek sayısına göre oranı.

Gruplar	Ca-Oksalat Monohidrat					
	Saatler					
	0	3	7	12	24	48
I	0	0	6	9	10	3*
II	0	0	2	ND	2	2♦
III	0	0	0	ND	0	0

I: EG + Serum fizyolojik (Kontrol), II: EG + Etanol, III: EG + 4-MP Veriler, idrarlarında kristal ve epitel hücreleri bulunan köpek sayılarına göre verilmiştir. ND 12. tedavi gruplarında 12. saat verileri alınmadı (-): tedavi gruplarında 12. saat verileri alınmadı. * n = 3, ♦ n = 9

göre bütün saatlerde düşük bulundu ($P < 0,001$), (Tablo 3).

Tedavi gruplarındaki Ca^{++} analizleri birbiri ile paralel bir seyir izlemiştir. Bu açıdan tedavi grupları arasında da önemli bir farklılık dikkati çekmemiştir (Tablo 3). Potasyum düzeyleri açısından kontrol grubu ile her iki tedavi grubu arasında önemli farklılıklar dikkati çekmiştir. Kontrol grubundaki belirgin hiperkalemi tablosu, Etanol ile tedavi edilen köpeklerde 3. saatte ($P < 0,001$) daha belirgin olmak üzere, diğer saatlerdeki ortalamalardan da oldukça düşüktü ve istatistiki olarak anlamlıydı ($P <$

0,05). Aynı şekilde 4-MP ile tedavi edilen köpeklerde hiperkalemi tablosu gözlenmedi. Her iki tedavi grubu arasında herhangi bir farklılık bulunmadı. Kalsiyum oranlarının kontrol grubundaki giderek düşen seviyeleri, etanol verilenlere göre 3., 7., ve 24. saatlerde $P < 0,05$ düzeyinde önemli bulunurken, 48. saatte çok daha önemli bulundu ($P < 0,001$). Son gruba göre bu saatlerdeki farklılıklar önemli oranda düşüktü ($P < 0,001$).

Patolojik Değerlendirmeler: İç bakıda, karın boşluğunda ve göğüs boşluğunda 0,5 l civarında kanlı bir sıvı (asites) gözlenmiştir. Tedavi edilmeyenlerde özellikle

Tablo 3. EG toksikasyonu ve tedavisinde serumda biyokimyasal değişiklikler

Parametre	Grup	Saatler					
		0	3	7	12	24	48
Kalsiyum (g/dl)	I	8,3 ± 0,5	8,4 ± 0,7a	6,9 ± 1,3*d	5,9 ± 1,2***	6,6 ± 0,4**a	6,1 ± 0,1***g
	II	7,6 ± 0,8	7,7 ± 0,6c	8,4 ± 0,7	ND	7,8 ± 0,8	7,4 ± 0,5
	III	7,8 ± 0,7	8,7 ± 1,3*h	8,2 ± 1,2h	ND	7,8 ± 1h	7,4 ± 0,4h
Üre (mg/dl)	I	25 ± 3,5	30,8 ± 6,8*	66,4 ± 16,5***d	86,7 ± 13***	72,5 ± 4,9***g	123,3 ± 8,5***g
	II	27 ± 6,5	25,7 ± 9,3ı	32,1 ± 10,7*ı	ND	24,7 ± 11ı	26,4 ± 11,4ı
	III	11,3 ± 1,9	8,2 ± 0,8**	6,8 ± 2***h	ND	6,7 ± 2,4**	6,6 ± 2,3**
Kreatinin (mg/dl)	I	0,78 ± 0,2	0,95 ± 0,3	1,1 ± 0,4*a	1,2 ± 0,4**	1,5 ± 0,04***d	2,9 ± 0,6*a
	II	0,86 ± 0,3	0,93 ± 0,4	1,6 ± 0,3***	ND	1,2 ± 0,3**	1 ± 0,3
	III	0,9 ± 0,1	0,8 ± 0,3h	1,3 ± 0,3**h	ND	1,1 ± 0,4h	0,9 ± 0,2h
Potasyum (mEq/l)	I	5,2 ± 0,6	5,8 ± 0,5*	6,1 ± 1,3*	6,1 ± 0,9*	6,4 ± 0,8	6,3 ± 0,8
	II	5,6 ± 0,6	4,9 ± 0,3**	4,6 ± 0,7**	ND	4,3 ± 0,8**	4,3 ± 0,6***c
	III	5,1 ± 0,5	4,8 ± 0,3	4,4 ± 0,5	ND	4,2 ± 0,4***	4,2 ± 0,6**

I: EG + Serum fizyolojik (Kontrol), II: EG + Etanol, III: EG + 4-MP Veriler, ortalama ± standart sapma şeklinde belirtildi. ND 12. tedavi gruplarında 12. saat verileri alınmadı. Grup içi istatistiki farklılık.*- $P < 0,05$, **- $P < 0,01$, ***- $P < 0,001$ Gruplar arası istatistiki farklılık. Kontrol ve Tedavi 1 (a = $P < 0,05$, d = $P < 0,01$, g = $P < 0,001$) Kontrol ve Tedavi 2 (b = $P < 0,05$, h = $P < 0,001$) Tedavi 1 ve Tedavi 2 (c = $P < 0,05$, ı = $P < 0,001$).

böbrek ve karaciğerlerde büyüme ve hiperemi bulundu. Meningslerde de şiddetli hiperemi gözlemlendi. Etanol tedavisi yapılan grupta dış bakıda herhangi bir bulgu gözlenmemiş; fakat EG verildikten sonra 5. günde ölen köpeğin dehidre olduğu, böbreklerinde ve bağırsaklarında ise hiperemi tablosu dikkati çekmiştir. Grup-I'de en belirgin mikroskopik bulgular böbreklerde şekillendi. Yer yer hiperemi, özellikle proksimal tubullerde, korteks ve medulladaki tubullerin çoğunda düzensiz şekilli kristaller belirlendi. Glomeruluslar şişkin ve hiperemik bulundu. İnterstitiel doku ödemli olup, mononükleer hücre infiltrasyonları belirlendi. Ayrıca beyinin Wirşov Robin boşluklarında genişleme ve proteinli bir ödem sıvısı bulundu. Bu organdan alınan kesitlerde bazı kapılların lumeninde kristallere, fokal gliozisle birlikte bazı nöronlarda dejeneratif değişikliklere rastlandı.

Tartışma

Etilen glikol verilen köpeklerde görülen, klinik belirtilerin başlama zamanı (1-3 saat sonra) ile hipotermi, taşipne, taşikardi, poliüri, polidipsi gibi bulgular, bu konudaki diğer araştırmaların bulguları ile benzerdi (1,10,15,21,28,32). Üremi, hipokalsemi ve hiperkalemi, tedavi gruplarında bulunmamasına rağmen, kontrol grubunun en önemli biyokimyasal değişiklikleriydi. Genellikle hiperkaleminin kardiyak arrest'e, hipokalseminin ise taşikardi ve hipertansiyona neden olduğu belirtilmektedir (33). Bu çalışmada, 4-MP'ün tedavi edici etkisi etanole göre daha erken görülmüştür. Etanol'ün dördüncü dozundan sonra gıda tüketiminin ve su içme isteğinin normale dönmesine rağmen; 4-MP'ün ikinci dozundan sonra klinik bulgular tamamen düzelmiştir. Grup III'de hospitalizasyon ve gözlem sürelerinin kısalması başka bir araştırmada da (22)

belirtildiği gibi 4-MP'ün önemli avantajlarından biri olarak sayılabilir. Etilen glikol toksikasyonlarında idrar pH'sının asitik olduğu bildirilmiştir (1,22,25,26). İdrar pH'sındaki düşüşlerin Ca-Okzalit kristallerinin sıklıkla renal tubüllerde depolanmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (16,19). Tedavinin uygulanmadığı kontrol grubunda, düşük pH oranlarına paralel Ca-Okzalit kristallerinde yoğun bir artış görülürken; her iki tedavi grubunda da kristal oluşumunun daha seyrek olmasıyla birlikte idrar pH'larında azalmanın oluşmadığı görülmüştür. İdrarda kalsiyum okzalit monohidrat ve kalsiyum okzalit dihidrat kristallerinin görülmesi, EG toksikasyonu için patognomik bulgudur (1). Yapılan çalışmalarda en erken beşinci (21,22) ve altıncı (4,29) saatlerde bu kristallere rastlanmıştır. Bu çalışmada ise 7 saat sonra, grup-I ve II'de toplam 8 adet köpeğin idrarında kristaller görülmüştür. Kontrol grubunda gözlenen hiperkalemi, EG toksikasyonunda aşırı miktarda ekstrasellüler sıvıda bulunan H⁺ iyonu ile, intrasellüler sıvıdaki K⁺'un değişimi ve HCO₃⁻ kaybına bağlı olarak şekillenen asidemiden kaynaklandığı gibi; hiperosmolalite ve doku nekrozu nedeniyle de şekillenebilmektedir. Her iki tedavi grubundaki değişmeyen K⁺ düzeyleri bu tedavilerin etkili olduğunu göstermiştir. Etanol tedavisine rağmen azotemik olan köpeğin ölmesi, özellikle serum analizi ve histolojik kesitlerde böbrek ve karaciğerdeki yıkımlanma belirtilerinin oluşması, bu tedavinin kısmen başarılı olduğunu göstermiştir.

Sonuçta, Grup II'de şiddetli oranda MSS depresyonu bulunması ve bu nedenle köpeklerin su tüketimini azaltarak dehidrasyon dengesini sağlayamamaları, daha yoğun iş gücü gerektirmesi, idrarla EG'ü yeterince atamamaları ve histopatolojik bulgular nedeniyle 4-MP'ün etanole göre daha üstün bir antidot olduğuna karar verilmiştir.

Kaynaklar

1. Herd, P.: Poison: Ethylene Glycol. In Practice., 1992; November: 298-299.
2. Hutchison, T.W.S., Dykeman, J.C.: Presumptive ethylene glycol poisoning in chickens. Can. Vet. J., 1997; 38: 647.
3. Şanlı, Y.: Organik Maddeler. In: Kaya, S. Ed. Veteriner Klinik Toksikoloji. 2. baskı, No: 21, Medisan, Ankara, 1995; 136-137.
4. Kahraman, M.M.: Köpeklerde deneysel akut ve kronik ethylene glycol (Antifiriz) zehirlenmesinde histopatolojik, elektronmikroskopik, toksikolojik ve biyokimyasal incelemeler. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Ankara, Türkiye, 1984.
5. Marshall, D.A., Doty, R.L.: Taste responses of dogs to ethylene glycol, propylene glycol, and ethylene glycol-based antifreeze. J. Am. Vet. Med. Assoc., 1990; 197: 1599-1602.
6. Lamb, J.C., Moronpot, R.R., Gulati, D.K., Russell, V.S., Barnes, L.H., Sabharwal, P.: Reproductive and developmental toxicity of ethylene glycol in the mouse. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1985; 81: 100-112.
7. Price, C.J., Kimmel, C.A., Tyl, R.W., Marr, M.C.: The developmental toxicity of ethylene glycol in rats and mice. Toxicol. Appl. Pharmacol., 1985; 81: 113-127.

8. Kore, A.M., Nesselrodt, A.M.: Toxicology of household cleaning products and disinfectants. *Vet. Clin. North America: Small Anim. Prac.*, 1990; 20: 525-537.
9. Amdur, M.O., Doull, J., Klaassen, C.D.: Casarett and Doull's Toxicology. The Basic Science of Poisons. 4 th ed., McGraw-Hill, Inc. New York, 1993; 702-707.
10. Thrall, M.A., Freemyer, F.G., Hamar, D.W.: Ethanol Toxicosis secondary to sourdough ingestion in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1984; 184: 1513-1514.
11. Owens, J.G., Dorman, D.C.: Common household hazards for small animals, ethylene glycol, *Vet. Med.*, 1997; 92: 140-148.
12. Grauer, G.F., Thrall, M.A.H., Henre, B.A., Hjelle, J.J.: Comparison of the effects of ethanol and 4-MP on the pharmacokinetics and toxicity of ethylene glycol in the dog, *Toxicol. Lett.*, 1987; 35: 307-314.
13. Urman, H.K., Kahraman, M.M.: Köpekte EG (Antifiriz) zehirlenmesi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1982; 29: 206-213.
14. Urman, H.K., Milli, Ü.H., Kahraman, M.M.: Güvercinlerde EG (Antifiriz) zehirlenmesi. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1982; 29: 513-518.
15. Amstutz, H.E., Armour, J., Blood, D.C.: The Merck Veterinary Manual, 7 th ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., 1991; 2035-2038.
16. Jacobsen, D., Sebastian, S., Blomstrand, R., McMartin, K.E.: 4-Methylpyrazole: A controlled study of safety in healthy human subjects after single, ascending doses., *Alcoholism: Clin. Exp. Res.*, 1988; 12: 516-522.
17. Houpt, K. Zgoda, J.C., Stahlbaum, C.C.: Use of taste repellants and emetics to prevent accidental poisoning of dogs., *Am. J. Vet. Res.*, 1984; 48: 1502-1503.
18. Wiener, H.L., Richardson, K.E.: Metabolism of diethylene glycol in male rats., *Biochem. Pharmacol.*, 1989; 38: 539-541.
19. Foit, F.F., Cowell, R.L., Brobst, D.F., Moore, M.P.: X-ray powder diffraction and microscopic analysis of crystalluria in dogs with ethylene glycol poisoning, *Am. J. Vet. Res.*, 1985; 46: 2404-2408.
20. Di Bartola, S.P.: Fluid Therapy in small animal practice, Disorder Associated with end increased anyon gab: EG ingestion. W. B. Saunders Company, West Philadelphia, 1992.
21. Thrall, M.A., Grauer, G.F., Mero, K.N.: Clinicopathologic findings in dogs and cats with EG intoxication., *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1984; 184: 37-41.
22. Dial, S.M., Thrall, M.A., Hamar, D.W.: 4-methyl pyrazole as treatment for naturally acquired ethylene glycol intoxication in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1989; 195: 73-76.
23. Baud, F.J., Galliot, M., Astier, A., Bien, D.V., Garnier, R., Likforman, J., Bismuth, C.: Treatment of ethylene glycol poisoning with intravenous 4-methyl pyrazole, *New Engl. J. Med.*, 1988; 319: 97-100.
24. Borron, S.W., Baud, F.J., Garnier, R.: Intravenous 4-methyl pyrazole as an antidote for diethylene glycol and triethylene glycol poisoning : A case report. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1997; 39: 26-28.
25. Connaly, H.E., Thrall, M.A., Forney, S.D., Grauer, G.F., Hamar, D.W.: Safety and efficacy of 4-methyl pyrazole for treatment of suspected or confirmed ethylene glycol intoxication in dogs: 107 cases (1983-1995), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1996; 209: 1880-1883.
26. Dial, S.M., Thrall, M.A., Hamar, D.W.: Efficacy of 4-MP for treatment of ethylene glycol intoxication in dogs., *Am. J. Vet. Res.*, 1994; 55: 1762-1770.
27. Murphy, M.J., Ray, A.C., Jones, L.P., Reagor, J.C.: 1,3 butanediol treatment of ethylene glycol toxicosis in dogs. , *Am. J. Vet. Res.*, 1994; 45: 2293-2295.
28. Tarr, B.D., Winters, L.J., Moore, M.P., Cowell, R.L., Hayton, W.L.: Low-dose ethanol in the treatment of EG poisoning., *J. Vet. Pharmacol. Therap.*, 1985; 8: 254-262.
29. Grauer, G.F., Thrall, M.A.H., Henre, B.A., Hjelle, J.J.: Early clinicopathologic findings in dogs ingesting ethylene glycol, *Am. J. Vet. Res.*, 1984; 45: 2299-2303.
30. Ünsüren, H., Kurtdele, A., Şeker, Y., Fidancı, U.R., Özlem, M.B., Şahal, M.: Köpeklerde deneysel ethylene glycol (Antifiriz) zehirlenmesi ve sağaltımı. *Ankara Üniv. Vet. Fak. Derg.*, 1987, 34: 154-162.
31. Kabukçu, M.A.: İstatistik, 1. Baskı, Merhaba Ofset, Konya, 1994.
32. Ettinger, S.J.: Textbook of Veterinary Internal Medicine. Diseases of The Dog and Cat. 3 th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989.
33. Kaneko, J.J.: Clinical Biochemistry of Domestic Animals, 3rd ed., Academic Press Inc., Orlando, 1980.