



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ OLAN
HASTALARDA SEREBROVASKÜLER
BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Basri CAN
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Suat ZENGİN**

MART – 2017

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ OLAN
HASTALARDA SEREBROVASKÜLER
BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Basri CAN
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman
Doç. Dr. Suat ZENGİN**

MART – 2017

Bu tez TF.UT.16.02 proje no'su ile Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi tarafından desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

TEZİN ADI


KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ OLAN HASTALARDA SEREBROVASKÜLER
BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Basri CAN

TARİH

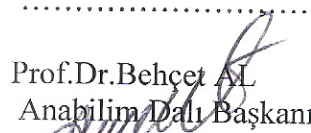
03/03/2016

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



Prof.Dr. Zeki ÇELEN
Dekan

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.




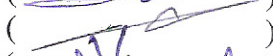

Prof.Dr.Behçet AL
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.



Doç.Dr.Suat ZENGİN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Doç.Dr.Suat ZENGİN ()
2. Doç.Dr. Şevki Hakan EREN ()
3. Yrd.Doç.Dr. Umut GÜLAÇTI ()

I. ÖNSÖZ

Acil Tıp asistanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Suat ZENGİN'e, Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Behçet AL'a, Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Cuma YILDIRIM'a ve Doç. Dr. Ş. Hakan EREN'e, tez veri toplama sürecinde yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma, biyokimyasal analizlerin yapılmasında katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim öğretim üyesi Prof. Dr. Seyithan TAYSİ'ya ve asistanlık eğitimim boyunca beni destekleyen ve sabır gösteren eşime ve canım kızıma teşekkür ederim.

Dr. Basri CAN
GAZİANTEP - 2017

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	IV
IV. ABSTRACT	V
V. KISALTMALAR	VI
VI. TABLO LİSTESİ	VII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ	3
2.1.1. Karbonmonoksit Gazı	3
2.1.2. Karbonmonsit Zehirlenmesinin Tarihçesi	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.5. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.1.5.1. Akut Etkilenme	7
2.1.5.2. Geç Etkilenme	9
2.1.6. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tanı	9
2.1.6.1. Serum Karboksihemoglobin Düzeyi	10
2.1.6.2. Diğer Testler	10
2.1.7. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Ayırıcı Tanı	11
2.1.8. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tedavi	11
2.1.9. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Prognoz	13
2.2. S100B PROTEİNİ	13
2.2.1. S100B Proteinin Yapısı ve Biyokimyasal Özellikleri	14
2.2.2. S100B Proteini ve İskemi	16

2.2.3. S100B ve Karbonmonoksit Zehirlenmesi	17
2.3. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ	17
2.4. TAU PROTEİNİ	19
2.5. MATRİKS METALOPROTEİNAZ-9	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü	22
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	22
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	22
3.4. Verilerin Toplanması	23
3.5. S100B Ölçümü	23
3.6. NSE Ölçümü	24
3.7. Tau Protein Ölçümü	24
3.8. MMP-9 Ölçümü	25
3.9. Verilerin Analizi	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	40
7. KAYNAKLAR	41
8. EKLER	52

III. ÖZET

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ OLAN HASTALARDA SEREBROVASKÜLER BİYOBELİRTEÇLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Basri CAN
Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Suat ZENGİN
Mart-2017, 50 Sayfa

Giriş: Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastalarda hipoksiye en duyarlı organ olan beyinin etkilenmesi, kliniğin ciddiyeti ve mortalitede belirleyici unsurdur.

Amaç: Bu çalışmada; karbonmonoksit zehirlenmesinde, başvuru ve tedavi sürecinde beyin hasarı göstergeleri olabilecek S100B, Nöron Spesifik Enolaz, Tau proteini ve Matriks Metalloproteinaz-9 düzeylerinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma prospektif olarak, Kasım 2015-Mart 2016 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na CO zehirlenmesi nedeniyle başvuran 34 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar Glasgow Koma Skorlarına (GKS) göre; 13 ve altı olanlar (şuur bulanıklı olanlar) ile 13 üstü olanlar (şuur bulanıklığı olmayanlar) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Tüm hastalardan analiz için 0 ve 3. saatlerde antekübital bölgeden venöz kan alındı. Sağlıklı ve gönüllü 16 kişiden kontrol grubu olarak antekübital bölgeden venöz kan alındı. Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 18.0 programı (SPSS for Windows, 18.0 SPSS Inc, USA) kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Hastalardan 28 tanesi şuur bulanıklığı olmayanlar ($13 < \text{GKS}$), 6 tanesi şuur bulanıklığı olanlar grubunda ($13 \geq \text{GKS}$) idi. S100B ve MMP-9 değerleri hasta grubu ve kontrol grubunda benzer idi ($p > 0,05$). NSE ve Tau Proteini ise hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p < 0,05$), hasta grubunda şuur bulanıklığı olanlar ($13 \geq \text{GKS}$) ve olmayanlar ($13 < \text{GKS}$), arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Tedavi sürecinde ise sadece şuur bulanıklığı olan ($13 \geq \text{GKS}$) grupta 3. saat NSE düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş olmuştur.

Tartışma ve Sonuç: Yaptığımız çalışmanın sonuçlarına göre S100B ve MMP-9 CO zehirlenmesinin klinik ciddiyetini belirlemede uygun parametreler değildir. Tedaviye cevabı değerlendirmede NSE uygun bir parametre olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Karbonmonoksit Zehirlenmesi, Matriks metalloproteinaz-9, Nöron Spesifik Enolaz, S100B, Tau Proteini.

IV. ABSTRACT

THE RESEARCH OF CEREBROVASCULAR BIOMARKERS IN PATIENTS WITH CARBONMONOXIDE POISONING

Dr. Basri CAN

Master Thesis, Department of Emergency Medicine

Thesis Supervisor: Assoc. Prof.Dr. Suat ZENGİN

March 2017, 50 Pages

Introduction: Influence of brain, which is the most susceptible organ of hypoxia in patients with carbonmonoxide (CO) poisoning, is a determining factor in the severity of the clinical condition and mortality.

Objective: In this study, we aimed to investigate the levels of S100B, Neuron Specific Enolase,, Tau protein and Matrix Metalloproteinase-9, which may be indicative of brain damage in CO poisoning, during admission and treatment processes.

Material and Method: This study was conducted prospectively on 34 patients who were admitted to Gaziantep University Medical Faculty Emergency Medicine Department between November 2015 and March 2016 due to CO poisoning. Patients were divided into two sub-groups scored as 13 and under (without consciousness) and over 13 (with consciousness)based on Glasgow Coma Scale (GCS). Venous blood was taken from the antecubital area at 0 and 3rd hours for analysis from all patients. Venous blood was taken from the antecubital region from 16 healthy volunteers as a control group. Statistical analysis of the data was performed using the SPSS 18.0 program (SPSS for Windows, 18.0 SPSS Inc, USA).

Findings: 28 of the patients were in the conscious group ($13 < \text{GCS}$) and 6 were in the unconscious group ($13 \geq \text{GCS}$). S100B and MMP-9 values were similar in the patient group and control group ($p > 0.05$). NSE and TAU protein levels were found to be statistically significantly high ($p < 0,05$) in the patientgroup compared to the control group while not statistically significant in conscious ($13 < \text{GCS}$) and unconscious ($13 \geq \text{GCS}$) patient sub-groups. There was a statistically significant decrease in the 3rd hour NSE levels only in the unconscioussub-group ($13 \geq \text{GCS}$).

Discussion and Conclusion: According to the results of our studies, S100B and MMP-9 are not suitable parameters to determine the clinical severity of CO poisoning. NSE can be used as an appropriate parameter in the evaluation of response to treatment.

Keywords: Carbon Monoxide Poisoning, Matrix Metalloproteinase-9, Neuron Specific Enolase, S100B, Tau Protein.

V. KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
ARDS	: Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BBT	: Bilgisayarlı Beyin Tomografisi
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CO	: Karbonmonoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
EKG	: Elektrokardiografi
ELISA	: Enzim İliintili İmmun Test
GC	: Guanilat Siklaz
GFAP	: Glial Fibriller Asidik Protein
GIA	: Geçici İskemik Atak
GKS	: Glasgow Koma Skoru
HBOT	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
MMP-9	: Matriks Metalloproteinaz-9
NBO	: Normobarik Oksijen
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
SSS	: Santral Sinir Sistemi
SVO	: Serebrovaskuler Olay
TNF	: Tümör Nekroze Edici Faktör

VI. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. CO Zehirlenmesinde Klinik Belirtilere Göre Zehirlenme Derecesi

Tablo 2. CO Zehirlenmesinde Ayırıcı Tanı

Tablo 3. Oksijen Tedavisinde Kullanılan Sistemler

Tablo 4. HBOT Endikasyonları

Tablo 5. S100B Proteininin Enzim Aktivasyonuna Etkileri

Tablo 6. S100B Proteinine Bağlı Hücre İskeleti Modifikasyonları

Tablo 7. Şuur Bulanıklığı Olanlar ($GKS \leq 13$) ve Olmayanlar ($GKS > 13$)'ın Karşılaştırılması

Tablo 8. CO Zehirlenmesi Olan Hastaların Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 9. $GKS \leq 13$ Olan Hastaların Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 10. $GKS > 13$ Olan Hastaların Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Tablo 11. $GKS \leq 13$ ve $GKS > 13$ Olan Hasta Gruplarında 0. ve 3. Saatteki Değerler Karşılaştırılması

VII. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların 0. ve 3. Saatteki Sonuçlarının ve Kontrol Grubunun Sonuç Ortalamalarının Grafiksel Gösterimi

Şekil 2. Şuur Bulanıklığı Olan Hastaların s100b Sonuçlarının izgi Grafik Üzerinde Gösterimi

Şekil 3. Şuur Bulanıklığı Olan Hastaların NSE Sonuçlarının izgi Grafik Üzerinde Gösterimi

Şekil 4. Şuur Bulanıklığı Olan Hastaların Tau Proteini Sonuçlarının izgi Grafik Üzerinde Gösterimi

Şekil 5. Şuur Bulanıklığı Olan Hastaların MMP-9 Sonuçlarının izgi Grafik Üzerinde Gösterimi

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Akut Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi erken ve geç dönemde gerçekleşen etkileri nedeniyle ölümlü sonuçlanabilen zehirlenmelerin başında gelmektedir. Bir miktar insan metabolizma artığı olarak üretilen CO, beraberinde havadan solunarak alınan miktarın toplamıyla toksik doza ulaşmadığı sürece klinik bulgu vermez. Maruziyet süresi, ortamdaki CO miktarı, solunan hava miktarı, kişinin sağlık durumu ve kendine özgü iyileştirici metabolizması akut CO zehirlenmesinin derecesini belirler (1,2). Karbonmonoksitin hemoglobin, miyoglobin, sitokrom oksidaz gibi enzimler ile bağ oluşturması, toksik etkilerin temelini oluşturur (3). Doku hipoksisine bağlı olarak solunum sistemi, periferik ve santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem gibi tüm sistemler etkilenir. Klinik bulgular tutulan sistemlere göre çeşitlilik gösterir ve zehirlenme derecesine göre nonspesifik görünümünden komaya kadar değişik klinik tabloya yol açabilir (4). Hipoksiye en duyarlı olan organımız beyin olmasından dolayı, beyinin etkilenme derecesi kliniğin ciddiyetini belirlemektedir.

Yüksek karboksihemoglobin (COHb) düzeyleri tanı koydurucudur. Ancak kliniğin ciddiyetini göstermesi açısından COHb düzeyi yeterli olmamaktadır (4,5,6). Bu nedenle karbonmonoksit zehirlenmesinde klinik ciddiyetin derecesini göstermesi açısından başka testlere ihtiyaç doğmuştur. Zehirlenmenin erken döneminde hastanın kliniğinin ciddiyetini gösterecek parametreler hastaya yaklaşımı ve tedavi planlamasını daha doğru yapmayı sağlayacaktır.

Beynin hipoksi ve stres altında kaldığında yükselen parametrelerin bu ihtiyacı karşılayacağı düşünülmüştür. Bu güne kadar birçok parametre beyinin hipoksiye maruz kaldığı iskemik serebrovasküler olay (SVO) gibi durumlarda araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda da bu parametrelerin dört tanesi çalışılmıştır. Bunlar S100B, Nöron Spesifik Enolaz (NSE) , matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve Tau proteindir.

Astrositlerden S100B salınımı; oksijen, glukoz yokluğu gibi metabolik stres altında meydana gelir (7,8). İnsanlarda yapılan çalışmalarda, çeşitli santral sinir sistemi (SSS) hasarlarında ve hastalıklarında (inme, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetlerde) NSE seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (9). Tau proteini, aksonların mikrotübül yapısında bulunur ve SSS'nin dejeneratif hastalıklarında BOS'a salınmaktadır (10). MMP-9'un salınım şekli tam olarak ortaya konmamıştır ama bundaki artışlar acil servise başvurduktan sonra sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hem iskemik hem de hemorajik strokda görülmektedir bu da salınımdan tespitine kadar göreceli olarak kısa bir zaman periyodunun (saatler) olduğunu düşündürmektedir (11,12).

Hipoksik hücre hasarına neden olan CO zehirlenmesi vakalarında S100B, NSE, MMP-9 ve tau proteini düzeylerinin artacağı daha önceki çalışmalarda öngörülmüştür. Daha önceki çalışmalardan farklı olarak dört parametrenin CO zehirlenmesinin erken dönemi ve tedavi sürecinde kliniğin ciddiyetini belirlemede kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ

2.1.1. Karbonmonoksit Gazı

Karbonmonoksit (CO) gazı; doğal gaz, gaz yağı, benzin, tüp gazı (LPG), kömür ve odun gibi yapısında karbon bulunan yakıtların yanması veya tam yanmaması sonucunda oluşan dumanda yer alan zehirli bir gazdır. Renksiz, kokusuz, tatsız, havadan hafif ve düşük konsantrasyonlarda bile zehirli bir gazdır. Tahriş etkisi az olduğundan varlığını hissetmek zordur. Havadaki oranı %12-75 olduğunda patlayıcıdır. Bu egzojen molekül akciğerler yolu ile alındığında vücutta toksik etkiler ortaya çıkarmaktadır.

Bunun yanında karbonmonoksit yaşayan organizmalarda metabolizma ürünü olarak da oluşur. Hem oksijenaz enzimi tarafından hemin yıkımı esnasında ortaya çıkar ve çeşitli fizyolojik etkilere de sahiptir. Nitrik okside benzer şekilde karbonmonoksit de vazodilatasyon yapar. CO bir nörotransmitter olarak sinusoidal tonusun regülasyonu, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin engellenmesi, akciğer hasarına karşı koruyucu etki ve endotel hücre apoptozunu engelleyici olarak görev yapar. Fareden rata kalp transplantasyonunda greft reddini engelleyici fizyolojik işlevleri bulunmaktadır (13).

Zehirlenmeye neden olabilecek CO kaynakları arasında; ısınma sistemlerinin bacaları, sobalar, mangallar, şömineler, gaz ocakları, fırınlar, şofbenler, otomobillerin egzoz gazları, su ısıtıcılar, kombiler, dağcılıkta ve askeri amaçlarla kullanılan yakıtlar, çim biçme makinaları, kar temizleme ve yaprak toplama makinaları, jeneratörler, forkliftler, su altı dalış kompresörleri, sprey boyalar sayılabilir.

2.1.2. Karbonmonsit Zehirlenmesinin Tarihçesi

Karbonmonoksit zehirlenmesi ile ilgili ilk bilgiler MÖ 384-322 yılları arasında

yaşamış olan Aristoteles'e kadar uzanmaktadır. Aristoteles canlı ve cansız her şeyin toprak, hava, ateş ve su gibi dört temel elementten oluştuğunu öne sürmüş ve yanan kömürden zararlı gazların çıktığından bahsetmiştir (14). Solunan havanın zararlı olabileceğinin farkına varan Galen (MS129-201); inhale edilen havanın yapısının değiştiğini ve zararlı olduğunu söylemiştir. Arnaldus de Villa Nova (1235-1313) yanan odundan çıkan ve bu gün karbonmonoksit olarak adlandırdığımız gazları tarif etmiştir. Jan Baptista van Helmont (1580-1644) gaz terimini ilk defa kullanan bilim adamıdır ve deneyleri esnasında karbonmonoksitten zehirlenerek ölüm tehlikesi atlatmıştır. 1776 yılında Fransız kimyacı Lavoisier çinko oksit ve kok'u ısıtarak karbonmonoksit elde etmiş ancak bu bileşiği yanarken çıkardığı mavi renkli alevinden ötürü hidrojen sanmıştır. 1800 yılında İskoç bilim adamı William Cumberland Cruikshank, Lavoisier'in elde ettiği bu maddenin karbon ve oksijen'den oluştuğunu bildirmiştir. 1780 yılında Fransız bilim adamı Antoine Lavoisier havanın bir gaz karışımı olduğunu ve bu karışımda yaklaşık beşte bir oranında oksijen bulunduğunu açıklamıştır. Joseph Priestly (1733-1804) karbonmonoksiti izole etmiştir. 1846 yılında Claude Bernard köpekler üzerinde karbonmonoksitin ölümcül etkileri üzerine çalışmalar yapmış, zehirlediği bir köpeğin otopsisinde hem arter hem de ven kanlarının parlak kırmızı olduğunu raporlamıştır. 1911 yılında C. G. Douglas tarafından "*Oksijen Ve Karbonmonoksitin Hemoglobin İle Kombinasyon Kanunları*" adlı bir yazı kaleme alınmıştır (15). İkinci Dünya Savaşı yıllarında birçok kişi karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı olarak hayatını kaybetmiştir (16).

2.1.3. Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi ABD'de kaza ile zehirlenmelerin en sık görülen şeklidir. Acil servislerde yılda yaklaşık 10,000 CO zehirlenmesi tespit edilmektedir. ABD'de ölümlerle sonuçlanan zehirlenmelerin en başta gelen sebebi de CO zehirlenmesidir. Ölüm oranı yaklaşık %31 olarak tespit edilmiştir (3,17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Ankara ilinde 2001-2011 yılları arasında zehirlenmeye bağlı ölümlerin %61.1'nin CO zehirlenmesinden kaynaklandığı belirtilmiştir (18). Kaza sonucu zehirlenmelerde yabancı ülkelerde motorlu araçlar başlıca sorumluyken, ülkemizde ilk sırayı ısınma

sistemleri almaktadır. Bu nedenle Türkiye’de CO zehirlenmesi vakaları kış aylarında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (19,20).

Yapılan analizler göstermiştir ki; soba zehirlenmelerinin temel nedeni ev içinde bacaların iyi ayarlanmaması, sobanın alt ve üst kısmının dikkatli bir şekilde kapalı olup olmadığının kontrol edilmemesi ve ortamın yeterli miktarda taze hava ile beslenmemiş olması veya karbonmonoksiti tahliye edici havalandırmanın olmayışı gibi ihmallerden kaynaklanır.

2.1.4. Patofizyoloji

Karbonmonoksitin hemoglobin, miyoglobin, sitokrom oksidaz gibi enzimler ile bağ oluşturması, toksik etkilerin temelini oluşturur (3). CO solunduktan sonra alveolo-kapiller membranı diffüzyonla geçer ve oksijene göre yaklaşık 200 kat fazla afinite ile hemoglobin üzerindeki demir molekülüyle geri dönüşümlü bağlanır. Özellikle yüksek solunum sayısı ile birlikte hızla COHb oluşmaya başlar. Maruziyet süresi ve ortamdaki CO miktarı COHb oluşma ve toksisite derecesini etkileyen önemli etmenlerdir. Solunan havada %0,1 konsantrasyonda CO bulunması bile dakikalar içinde kan COHb seviyesini %50’ye çıkarabilir (3,21,22).

Karbonmonoksitin oluşturduğu hasar üç başlıkta değerlendirilebilir:

1-Hipoksi-iskemi: Oksijen molekülünün hemoglobine bağlanmasını engelleyen CO, bağlı olan oksijen moleküllerinin ise periferik dolaşımda hemoglobinden ayrılıp dokulara geçişini güçleştirir. Böylece oksihemoglobin çözünme eğrisi sola kayar ve metabolik olarak aktif olan dokulara oksijen bırakılması zorlaşır (3,21,22).

2-Hücresel toksisite: Emilen CO’in yaklaşık % 10-15’i de damar dışı proteinlere bağlanır. CO bu yolla direkt hücresel hasar oluşturur. Özellikle miyoglobine, sitokromlara ve guanilat siklaza bağlanarak zararlı etkilerini gösterir. Komatöz hastaların kliniğinin, COHb düzeyinin normale inmesine rağmen düzelmemesi veya maruziyetten günler sonra gözlenebilen bulgular, bu şekilde ortaya çıkan mitokondrial fonksiyon bozulmasıyla açıklanmaktadır. Bu teori, bir deneysel çalışmada %80 COHb içeren alyuvar transfüze edilen köpeklerde toksisite bulguları olmamasına rağmen, aynı düzeyde COHb saptanmış %13 CO soluyan köpeklerin 15 dk içinde ölmesi ile

desteklenmektedir. CO plazmada çözünerek solunum enzimlerine bağlanmakta ve hücrel toksisiteye neden olmaktadır (5,23).

3-Beyin lipid peroksidasyonu (doymamış yağ asitlerinin peroksitlerle degradasyonu): CO'in, sitokrom oksidaz, guanilat siklaz gibi enzimlerin aktivitesini etkilediği gösterilmiştir. Oksidatif metabolizmada görev alan bu proteinlerin işlevleri yavaşlar. Böylece zehirlenmenin ilk birkaç saatinde elektron transport zincirinin fonksiyonu da azalır ve oksidatif fosforilasyon yapılamayıp mitokondride serbest oksijen radikalleri oluşmaya başlar (3,21,22). Nörolojik hasarın COHb düzeyiyle açıklanamıyor olması, bu radikallerle meydana gelen lipid peroksidasyonu ile ilişkili olabileceğini de düşündürmektedir. Bu enzim işlevlerinin COHb düzeyinden bağımsız, özellikle hipoksi ve hipotansiyon koşullarında daha belirgin olarak bozulduğu da bildirilmiştir (24). CO'in oluşturduğu iskemik hasar ile aynı anda kanlanmanın azalmış olması, lökositlerin reperfüzyon gerçekleşene kadar damar endotel yüzeyine yapışmasına neden olur. Reperfüzyon gerçekleştiğinde ise bu lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri, hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak hasar oluşturur. CO'in beyinde lipid peroksidasyonuna ve lökositlere bağlı inflamatuvar değişikliklere neden olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir (3,24,25). Kalp dokusu, CO zehirlenmesinden oldukça fazla etkilenir. Sistemik dolaşımdaki COHb bileşimlerinin oluşturduğu oksidatif stresin yanında, kalpte bol miktarda bulunan miyoglobine bağlanan CO'in toksisitesi artar. Miyoglobin, oksijen moleküllerinin depo yeridir ve hücre içi oksijen taşınmasında rol alır (26). CO ile bağlanan miyoglobinin oksijen taşıma yeteneği azalır ve bu da kalp kası hücrelerine yeterli oksijenin verilememesine neden olur (3,26). Bununla birlikte, kalpte meydana gelen herhangi bir oksidatif stres durumunda miyoglobin güçlü bir zarar verici etki gösterir. Miyoglobin hidrojen peroksit veya lipid peroksidasyon ürünleri ile etkileşime girerek oksiferri-miyoglobin gibi güçlü oksidanlara dönüşebilir. Bu dönüşüm, kalpte meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarının başlıca nedenini oluşturur (27,28).

2.1.5. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Klinik Belirti ve Bulgular

CO zehirlenmesinin akut ve kronik etkileri farklı belirti ve bulgular oluşturabilir. Hafif CO zehirlenmesinin belirtileri viral enfeksiyonları andırmakta, hem CO

zehirlenmesinin hem de viral enfeksiyonların kış aylarında zirve yapması, tanının akla gelmesini güçleştirmekte ve CO zehirlenmesi olgularının atlanmasına sebep olmaktadır (20,29).

2.1.5.1. Akut Etkilenme

CO zehirlenmesi etkilediği dokulara göre değişen belirtiler ortaya çıkarır. Belirtiler özgün değildir, diğer birçok hastalık ile kolaylıkla karıştırılabilir. En erken belirtiler oksijene bağımlılığı yüksek olan beyin ve kalbin etkilenmesi ile oluşur. Bu organlar CO'in zararlı etkilerine en duyarlı organlardır. CO zehirlenmesinde merkezi sinir sistemi ile kalp damar sistemi etkilendiğinde yaşamsal tehlike var demektir. Zehirlenmelerde en belirgin bulgular merkezi sinir sistem etkilenmesine aittir. CO zehirlenmesinden diğer birçok sistem etkilenmekte ve değişik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Zehirlenme derecesine göre belirti ve bulgular hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) (30).

Tablo 1: CO Zehirlenmesinde Klinik Belirtilere Göre Zehirlenme Derecesi

Zehirlenme derecesi	Belirti ve bulgular
Hafif	Baş ağrısı, bulantı, kusma, konsantrasyon azalması, dezoryantasyon, görme bozukluğu, yorgunluk
Orta	Göğüs ağrısı, nefes darlığı, şuur bulanıklığı, senkop, kuvvetsizlik, taşikardi, takipne, ataksi
Ağır	Hipotansiyon, ritim bozuklukları, kardiyak iskemi, kalp kaynaklı olmayan akciğer ödemi, nöbetler, koma, arrest

Hastalar genellikle hücresel oksijen azlığını telafi etmek üzere takipne ve taşikardi ile karşımıza çıkmaktadır. Baş ağrısı, bulantı, kusma, konsantrasyon azalması sık görülen bulgulardandır. Maruziyet süresi uzadıkça bayılma, şuur bulanıklığı, konvülsiyonlar ve koma meydana gelebilir. Hastalar akut inme bulguları ile de başvurabilmektedirler.

SSS, CO zehirlenmesine çok duyarlıdır. COHb seviyesi %15-20 gibi düşük seviyelerde baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi görülür. Uzun süre CO maruziyetinde

senkop, nöbet veya koma görülebilir (31,32). Komayla gelen hastalarda çekilen beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde daha ağırlıklı olarak globus pallidus ve bazal ganglionlarda patoloji görülebilir (33).

COHb seviyesinin artması ile beraber, damar içi kan akışı ile kalp kasının oksijen kullanımı arasında dengesizlik başlar. COHb seviyesi %2–4 olduğunda egzersiz toleransında azalma görülür ve miyokard iskemisine benzer bulgular ortaya çıkabilir. COHb, %6'nın üzerinde olduğu zaman egzersiz esnasında ventriküler kaynaklı erken vurular görülebilir. Kalp damar hastalıkları açısından risk grubu teşkil etmeyen kişilerde bile miyokard enfarktüsü, ciddi ritim bozuklukları veya kardiyak arrest gelişebilir. CO zehirlenmesinde akut ölüm sebebi, kalp kasının oksijen azlığı nedeni ile oluşan ventriküler ritim bozukluklarıdır. Kalp damar hastalığı olanlarda COHb seviyeleri %10'un altında olduğunda bile ritim bozuklukları görülebilir (34).

Akut CO zehirlenmesindeki pulmoner değişiklikler primer olarak uzamış hipoksiye bağlanmıştır. Bu durum kapiller geçirgenliği etkileyerek; pulmoner ödeme neden olabilir (35). Pulmoner lezyonlar için ikinci bir patojenik faktör ise, pulmoner ödeme yol açabilen miyokardiyal hasardır. Solunum sisteminde en sık rastlanan klinik olay pnömonidir. Pulmoner ödem ikinci sırada yer alır. Nadiren de olsa CO zehirlenmesi sonrası akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) görülebilmektedir (36).

CO'ye tekrarlanan maruziyetlerde gastrointestinal motilite bozulmaktadır. Gastrointestinal sistem ile ilişkili sindirim bozukluğu ve bulantı sık olmakla beraber kanama ve gastrik ülser ise çok nadir görülmektedir. CO zehirlenmesi vakalarının yarısında serum Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) artarken, hepatomegali nadiren görülmektedir (36).

CO'nin miyoglobine yüksek affinitesinin ve düşük dissosiyasyonunun sonucu olarak, CO kas dokusunda birikir. Bu nedenle yüksek miktarda CO iskelet kasında potansiyel olarak depo edilebilmektedir (37). CO zehirlenmesinde kas nekrozuna bağlı akut böbrek yetmezliği CO zehirlenmesinin potansiyel ölümcül bir komplikasyonudur. Glikozüri, proteinüri, hematüri ve miyoglobininüri de görülebilen diğer komplikasyonlardır (29).

CO zehirlenmesi sonucu meydana gelen kortikal lezyonlara bağlı görme alanı defektleri olabilmektedir (36). CO zehirlenmesinin ardından meydana gelen spesifik retinal bulgular arasında venöz konjesyon, retinal hemoraji, pupil ödemi, optik atrofi

bulunmaktadır (38). CO beyin köküne ve vestibülo-koklear sinirlere de toksik etkiye sahiptir (39).

2.1.5.2. Geç Etkilenme

CO zehirlenmesini takip eden sürede çeşitli şekillerde nörolojik sekeller gelişmektedir. Bunların arasında geç nörolojik sekeller, anoksik ensefalopati en önemlileridir. Yaklaşık 2–40 günlük lüsid intervali takiben %3–40 hastada geç nöropsikiyatrik hasar veya nörolojik sekel gelişir. Bu sekeller ilk aylarda tedrici olarak azalmakla birlikte %25 hastada kalıcı olabilmektedir (40).

Zehirlenmeden haftalar sonra ortaya çıkabilen nörolojik ve davranışsal bozuklukları içeren bu durum, gecikmiş nörolojik sekeller olarak adlandırılır. Hafıza kaybı, şuur bulanıklığı, hareket bozukluğu, nöbetler, idrar ve gaita kaçırma, duygusal değişkenlik, yön belirleme bozukluğu, olmayan bir şeyin algılanması, parkinsonizm, içe kapanıklık, beyinden kaynaklanan körlük ve davranış bozukluğu bu tablo içinde yer alabilir. Bu durum özellikle orta veya daha ileri yaşlarda görülürken, gençler daha az etkilenmektedir (41).

2.1.6. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tanı

CO zehirlenmesi tanısında şüphenin önemi büyüktür. Bu sebeple tanıda şüpheden sonra ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Klinik olarak birçok organ sistemi ile ilgili belirtiler vermesi nedeni ile tanı genellikle hastayı getiren sağlık görevlileri veya hasta yakınlarından alınan bilgiler, hastanın öyküsü, şikâyetleri göz önüne alınarak, dikkatli bir sorgulama ve fizik muayene ile konulur. Evde ve işyerinde CO kaynağı olabilecek ısıtıcı veya makinelerin varlığı ile hastanın son dönemde çalıştığı işler ve aktiviteleri sorgulanmalıdır. Mevcut şüphenin desteklenmesi amacıyla laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Tanıda en faydalı tetkik serum COHb düzeyinin belirlenmesidir (3). Tanı konulduktan sonra her hastaya detaylı bir nöropsikiyatrik muayene yapılmalıdır.

2.1.6.1. Serum Karboksihemoglobin Düzeyi

CO zehirlenmesinden şüphelenilen hastaların COHb seviyesine bakılması gerekir. CO zehirlenmesinde COHb seviyesinin, sigara kullanımına göre değişmek üzere %3-10'un üzerinde olması tanı koydurucudur (42). Belirti ve bulguların tipi ve şiddeti ile COHb seviyeleri arasında ilişki mevcuttur. Ancak ciddi yan etkiler, düşük COHb seviyelerinde de görülebilir. Klinik belirtilerin ciddiyeti sadece CO konsantrasyonu ile değil, maruziyet süresi, kişiye ait ek hastalık olmasına ve uzun süre düşük düzeyli CO maruziyeti gibi etmenlere bağlıdır (3). Hasta ile klinikte karşılaşıldığında daha önceden yüksek olan CO düzeylerinin, taşıma sürecine bağlı olarak düşük bulunabileceği de unutulmamalıdır. COHb seviyesi genellikle venöz veya arteriyel kanda CO'le doymuş hemoglobinin spektrofotometrik olarak ölçümü ile saptanır (30).

2.1.6.2. Diğer Testler

Çizgili kas ve kalp kası hasarında kanda kreatin fosfokinaz ve miyoglobin artışı olabilir. Myoglobinüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Kalp kası hasarı nedeniyle kalp kaynaklı troponin seviyesi yüksek olabilir (43). Ciddi toksisitede potasyum düşüklüğü, kan şekeri yüksekliği görülebilir. Amilaz seviyesi yüksek bulunabilir. Tam kan sayımında, hafif beyaz küre yüksekliği görülebilir. İdrar analizinde, miyoglobinüri tespit edilebilir (36).

Elektrokardiografide (EKG) sinüs taşikardisi en sık görülen bulgu olmakla beraber EKG değişiklikleri özgün değildir. Ritim bozuklukları ve miyokardial iskemi ile ilgili değişiklikler gözlenebilir (3).

Akciğer grafisinde, ciddi zehirlenmelerde kalp kaynaklı olmayan akciğer ödemi gözlenebilir.

Bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) beyin ödemi en sık görülen bulgudur. Bazal ganglionlarda bölgesel lezyonlar görülebilir. MR görüntüleme bazal ganglionlardaki değişiklikleri ve beyaz cevherdeki myelinizasyon bozukluklarını gösterebilir (44).

2.1.7. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Ayırıcı Tanı

Akut CO zehirlenmesinde klinik ve öykü daha belirgin olduğundan tanı daha kolay konulurken; kronik zehirlenmelerde klinik siliktir ve birçok hastalıklarla rahatlıkla karışabilmektedir. Ayrıca, akut zehirlenmelerde CO zehirlenmesinin yanında travma, yanık ve diğer zehirlenmelerin de olabileceği düşünülmelidir. CO zehirlenmesi birçok sistemi hafif veya ileri derecede etkilediği için ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülmelidir (Tablo 2).

Tablo 2. CO Zehirlenmesinde Ayırıcı Tanı

<ul style="list-style-type: none"> • Kansızlık • Migren ve gerilim tipi baş ağrıları • Psikiyatrik hastalıklar • Miyokardit • Zihinsel bozukluklar • Sepsis • Metabolik hastalıklar • Menenjit, Ensefalit • Akut koroner sendrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Kalp ritim bozuklukları • Kafa travmaları • Alkol alımı • Grip benzeri viral hastalıklar • Akciğer embolisi • Yanıklar • İlaç zehirlenmeleri • Şok
---	---

2.1.8. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tedavi

Zehirlenen hastalara tedavi öncelikle olay yerinde başlar. Hasta hemen CO kaynağından uzaklaştırılıp güvenli bir yere alınmalıdır. Hastaneye getirilen hastaya ilk yaklaşım hayati bulguların değerlendirilerek solunum ve dolaşımın sağlanmasıdır.

Hastaya öncelikle normal atmosferik (normobarik) şartlarda geri solumasız maske ile veya gerekirse endotrakeal entübasyon ile %100 oksijen verilmelidir. Geri solumasız maske ile hastaya % 70–90 oranında oksijen verilebilir; daha yüksek oksijen doygunluğunu sağlamak için pozitif basınçlı maske veya endotrakeal entübasyon gerekebilir (Tablo 3) (45).

Tablo 3. Oksijen Tedavisinde Kullanılan Sistemler

Cihaz	Akım	FiO ₂
Nazal kanül	0,5-6 lt/dk	%24-40
Basit maske	5-10 lt/dk	%35-50
Kısmi yeniden solunabilir maske	6-10 lt/dk	%30-70
Geri solumasız maske	6-10 lt/dk	%70-90
Venturi maskesi	Değişken	%24-50

Hasta pulsoksimetre ile monitörize edilmelidir. Pulsoksimetre her ne kadar COHb düzeylerini yansıtmasa da, eşlik eden ve kötüleşebilecek hipoksi için yol göstericidir. CO zehirlenmesi sonucu sistemik bulgusu oluşan her hastaya her türlü ritim bozukluğunu gözlemlemek için kardiyak monitörizasyon yapılmalı ve oluşabilecek başka yan etkiler için güvenli bir damar yolu açılmalıdır. Hipotansiyon için intravenöz sıvılar, gerekirse inotrop ajanlar verilmelidir. Hayatı tehdit eden ritim bozukluğu olan hastalarda kabul edilmiş ileri yaşam desteği kuralları izlenmelidir.

Beyin ödemi tespit edilen kişilerde, başın yükseltilmesi, mannitol ve solunumun artırılması gerekebilir. Steroidlerin bu durumda faydası ispatlanamamıştır, ancak ciddi vakalarda denenebilir (3,46). Oksijen tedavisi ile COHb'nin ayrışması kolaylaşmakta, toksik etki azalmaktadır. Hafif zehirlenme bulguları olan kişiler (baş ağrısı, bulantı, halsizlik, grip benzeri bulguları olanlar) 4–6 saat normobarik oksijen (NBO) tedavisi almalı, eğer bulgular düzelmezse hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) düşünülmelidir. (3,47). HBOT endikasyonu olan hastalarda zehirlenmeden sonraki ilk 6 saat içinde tedavi edildiğinde geç kognitif sekellerin anlamlı şekilde azaltıldığı gösterilmiştir(48). Hangi hastaların HBOT alması gerektiği konusunda tam bir netlik olmasa da genel olarak kabul gören endikasyonlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (3) (Tablo 4).

Tablo 4. HBOT Endikasyonları

HBOT Endikasyonları
-Gebelik ve COHb>%15
-COHb>%25
-Senkop
-Akut miyokardiyal iskemi
-Konfüzyon/bilinç değişikliği
-Nöbet
-Koma
-Fokal nörolojik defisit

2.1.9. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Prognoz

CO zehirlenmesinin klinik gidişatı hakkındaki veriler ortak bir sonuç altında toplanamamaktadır. Yine de ağır zehirlenme vakalarının yaklaşık %30'unun ölümlerine sonuğlandığı ileri sürülmektedir. Kalp durması, koma, metabolik asidoz, yüksek COHb düzeyleri, ileri yaş, eşlik eden kronik hastalıkların varlığı, nörolojik bulguların olması mortalite ve morbidite açısından risk faktörüdür (49,50).

2.2. S100B PROTEİNİ

S100; omurgalılarda bulunan kalsiyum-modüle proteinlerden, multijenik bir ailedir. İntraselüler ve ekstraselüler birçok düzenleyici aktivitesi vardır (51). Bu ailenin S100 diye isimlendirilmesinin sebebi, %100 doygun amonyum sülfat solusyonunda eritilebilir olmasıdır (52). Bu protein ailesine ait olan üyeler; birçok efektör proteinle etkileşime girerek enzim aktivitelerini düzenler, sitoskeletin yapısal dinamiklerini etkiler, hücre büyümesini, farklılaşmasını düzenler ve kalsiyum homeostazını sağlarlar. İlk nörotropik faktör, 1965 yılında Moore tarafından sığır beyninden saflaştırılmıştır (53). 1978 yılında bu faktörün aslında S100 β ve S100 α olmak üzere iki farklı protein olduğu bulunmuştur (54). S100 proteinlerinin kromazomal lokalizasyonu 1995'te belirlendikten sonra isimlendirme S100 β 'dan S100B'ye, S100 α 'dan S100A1'e

değiştirilmiştir (55). Sonraki on yılda deneysel araştırmalar S100B'nin özel fonksiyonları üzerine yoğunlaşırken klinik ortamlarda da S100B daha sık kullanılır hale gelmiştir.

2.2.1. S100B Proteinin Yapısı ve Biyokimyasal Özellikleri

S100B proteini S100-kalmodulin-troponin süper ailesine ait Ca^{+2} , Cu^{+2} ve Zn^{+2} bağlayıcı bir protein olup özellikle SSS'de yoğun olarak bulunmaktadır (53,54). S100B proteini hücreler içinde 21kDa ağırlığında, homodimerler halinde yerleşir. Belirlenebilir bir karbonhidrat, yağ, nükleik asit ya da fosfat içeriği yoktur. Omurgalılar arasında aminoasit dizilimi açısından oldukça korunmuş bir yapısı vardır (51). İnsan ve rat S100B alt gruplarının karşılaştırılması hemen hemen tam bir homolojiye işaret eder (56). İnsanlarda S100B'yi kodlayan gen, 21q22.3 gen noktasında yerleşmiştir (52). S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (nöroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (8). Salınımı 5HT1a reseptör agonistleri, glutamat, adenosin ve lizofosforidik asit tarafından artırılmaktadır (57,58). Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, IL1 α ve 1 β , İnsan Endotelial Büyüme Faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (59).

S100B; MARCKS, MARCKS-benzeri retinal fosfoprotein p80, Anneksin 2, Nöromodülin, Nörogranin, Kaldesmon, GFAP, Actin Capping Protein CapZ α , Vimentin ve p53 proteinlerinin fosforilasyonunu engellemektedir. Fakat bu proteinlerin birbirleriyle olan fonksiyonel ilişkileri henüz bilinmemektedir. Elde edilen bilgilere göre, S100B'nin sinyal iletimindeki rolünün, hedef proteinlerin fosforilasyonu sırasında intraselüler Ca^{+2} miktarını arttırmasına bağlı olabileceği tahmin edilmektedir. Bu da sinyal iletim yollarında spesifik basamakların düzenlenmesi için ayrı ayrı hedef proteinler içerdiklerini göstermektedir (52,60).

S100B, Fruktoz 1-6 bifosfat, Aldolaz ve Fosfoglukomutaz enzim aktivitelerini stimüle ederek beyin hücrelerinin enerji metabolizma regülasyonunda rol almaktadır (Tablo 5). S100B tarafından twichin kinaz, Ndr ve membrana bağlı guanilat siklaz (GC) gibi enzimlerin aktiviteleri de artırılmıştır. Ndr, hücre siklusunun regülasyonunda, membrana bağlı GC, fotoreseptörlerin karanlığa adaptasyonunda etkindir. S100B'nin

twichin kinaz üzerindeki uyarıcı etkisinin fonksiyonu aydınlatılmayı beklemektedir. Membrana bağlı GC dışında, S100B proteininin enzimleri veya regülatuar proteinlerinin tanımladığı bölgenin lokalizasyonu hakkında herhangi bir bilgi yoktur.

Tablo 5. S100B Proteininin Enzim Aktivasyonuna Etkileri

Enzim	Etkisi	Fonksiyon
Fruktoz 1-6 bifosfataz, Aldolaz	Stimülasyon	Enerji metabolizmasının düzenlenmesi
Membrana bağlı Guanilat Siklaz	Stimülasyon	Fotoreseptörlerin karanlık adaptasyonu
Ndr	Stimülasyon	Hücre siklusunun düzenlenmesi
Fosfoglukomutaz	Stimülasyon	Enerji metabolizmasının düzenlenmesi
Twichin kinaz aktivitesi	Stimülasyon	Bilinmiyor

S100B hücre iskeleti bütünlüğünü de etkiler (Tablo 6). Tübülünü ayırarak ve önceden üretilmiş mikrotübülüslerde Ca^{+2} sensitivitesini uyararak mikrotübüllerin işleyişini engeller. İşlenmemiş intermedial flaman alt birimlerini ayırarak tip 3 intermedial flamanların işlemsizliğini stimule eder. Mutant farenin beyin astrosit hücrelerinde S100B miktarının çok azaldığı yerlerde Glial Fibriller Asidik Protein (GFAP) intermedial flamanlarının artması, S100B'nin GFAP intermedial flamanlarının oluşumunu engellediğinin bir göstergesidir. S100B, Kaldesmon ve Kalponin bağlı aktomyozin ATPaz aktivitesinin engellenmesini de geri çevirebilir (52).

Tablo 6. S100B Proteinine Bağlı Hücre İskeleti Modifikasyonları

Hücre İskeleti Elemanı	Tahmin Edilen Fonksiyon
Kaldesmon	Kaldesmona bağlı aktomyozin ATPaz aktivitesinin kısıtlanışının geri döndürülmesi
Kalponin	Kalponin bağlı aktomyozin ATPaz aktivitesinin kısıtlanışının geri döndürülmesi
Tip 3 intermedial flamanlar	Oluşumunun engellenmesi ve işlenmemiş intermedial flaman subünitelerin ayrılarak parçalanmanın desteklenmesi
GFAP intermedial flamanlar	GFAP Intermedial flaman oluşumunun engellenmesi
Mikrotübüller	Tübülünü bağlayarak ve kalsiyuma hassas mikrotübülleri uyararak oluşumunun engellenmesi

S100B sadece hücre içi olayların düzenlenmesinde rol almaz, kendisi de glial hücrelerle nöronlar arasındaki etkileşimi düzenleyen sitokin benzeri aktiviteler gösteren sekretuar bir proteindir. Bu etkileri ileri glikasyon son ürünleri için reseptörler (RAGE) ile indüklenir. Astrositlerden S100B salınımı; oksijen, glukoz yokluğu gibi metabolik stres altında olur (8,61). S100B doza bağımlı şekilde etki gösterir. Nanomolar düzeyleri nöron büyümesini uyarır ve nöron sağkalımını artırır. Ancak, mikromolar düzeylerde tam tersi etkiler oluşarak nöronal apoptozu bile uyurabilir, bu etki interlökin 1 beta (IL 1 β) veya tümör nekroze edici faktör (TNF) gibi pro-enflamatuvar sitokinleri, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi enflamatuvar stres ile ilişkili enzimleri indükleme yoluyla gerçekleşir (57,58). Bu bilgiler, S100B' nin sinirsel gelişim, farklılaşım ve beyin onarımında önemli bir faktör olduğunu ve beyin hasarından sonraki ekstraselüler konsantrasyonundaki artışlardan kaynaklanan ek hücre hasarlarının da nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol aldığını öne sürmektedir (51).

2.2.2. S100B Proteini ve İskemi

Birçok çalışma serum S100B konsantrasyonunun strok sonrasında yeterli derecede arttığını (63-70), semptomların başlamasından 48 saate kadar S100B sekresyonunun arttığını ve pik konsantrasyonun serebral enfarktın sonraki ilk 24 saat içinde olduğunu göstermiştir. Elting ve arkadaşları (66) major nörolojik defisitleri ve büyük arter kortikal enfarklarını gösteren anormal beyin görüntülemesi ile karşılaştırıldığında, doktora başvuruda GİA veya normal beyin BT'si olan hastaların zamana göre minimal farklılıkla önemli derecede düşük S100B konsantrasyonuna sahip olduğunu bildirmişlerdir. Akut durumlarda S100B'nin yaygın kullanımındaki hata belirgin uzamış ve gecikmiş kana salınımıdır. Şimdilik, akut strok durumlarında serum S100B'nin tanısal sensitivitesinin eksikliği, bunun tanısal olarak kullanılmasının önüne geçmektedir.

Enfarkt boyutu ile kandaki S100B konsantrasyonları arasındaki önemli korelasyon fokal iskemi üzerine yapılan klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Jonsson ve ark. (71) kardiyak cerrahi sonrası sekonder komplikasyon olarak fokal iskemi gelişen hastalarda 48 saat sonrası lezyonun boyutu ile S100B konsantrasyonunun kuvvetli

şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu konuda birkaç çalışma strokun şiddeti ile S100B konsantrasyonu arasındaki direkt korelasyonu bildirmiştir. Jauch ve arkadaşları (68)daha büyük temel NIHSS değeri ile istatistiksel olarak birlikte olan yüksek S100B konsantrasyonlarını bulmuşlardır ($r^2:0.263$, $p<0.0001$). Ayrıca Hill ve ark. (72)S100B'nin pik konsantrasyonunun önemli derecede hastaneye kabuldeki NIHSS skorları ile korele olduğunu göstermişlerdir ($p<0.05$).

Kanda artmış S100B; serebral enfarkt için spesifik değildir, artış diğer travmatik beyin yaralanması ve ekstrakranial maligniteleri içeren diğer nöropatolojilerde olur bu da sonuçların yanlış okunmasına neden olur (60,73,74). S100B'nin klinik performansı tanıda, akut iskemiyi, hemorajiyi veya stroku taklit edenleri ayırmada hala belirsizdir. Böylelikle strokun kliniğinde S100B kullanışlı bir biyobelirteç gibi gözükmemektedir.

2.2.3. S100B ve Karbonmonoksit Zehirlenmesi

S100B'nin beyin iskemisinde anlamlı olarak yüksek bulunması, CO zehirlenmeli hastalarda da beyinin etkilenme derecesini gösterebileceğini akla getirmiştir. Ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında şuur bulanıklığı gelişen hastalarda kontrol grubuna göre ve şuur bulanıklığı olmayan hastalara göre S100B düzeyleri yüksek bulunurken bazı çalışmalarda farklılık bulunamamıştır (62,75-80).

2.3. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ

Enolaz, 2-fosfoglisaratın fosfoenolpirüvata çeviren sitoplazmatik glikolitik bir enzimdir. Bu enzim dimer şeklinde olup α,β,γ olmak üzere üç farklı alt ünitelerden oluşmaktadır. Ayrıca, bu enzimin $\alpha\alpha$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$, $\alpha\beta$ ve $\alpha\gamma$ olmak üzere beş tane izoenzimi vardır. Dimerik $\alpha\alpha$ formu gliyal hücrelerde mevcut iken, γ - enolazın nöroektodermal doku ve nöronlarda lokalize olduğu gösterilmiştir. NSE terimi $\gamma\gamma$ ve $\alpha\gamma$ formlarını içerir. NSE'nin dimerik formunun molekül ağırlığı 78kDa'dır (9).

Kültüre edilmiş nöronların sitotoksik ajanlara maruz kaldıklarında, nöronlardan NSE salınımının olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun sonucunda artmış NSE düzeyleri, nöron hücre ölümünün miktarını belirlemede iyi bir belirteç olarak

kabul edilmiştir. Hayvanlarda beyin omurilik sıvısında (BOS) artmış NSE düzeyleri travmatik ve iskemik beyin hasarı modellerinde rapor edilmiştir (9).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, çeşitli SSS hasarlarında ve hastalıklarında (inme, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetlerde) BOS'daki NSE seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (9).

KPB sonrası periferik kanda NSE düzeyleri artmış olarak saptanmıştır (9,81-84). Bu artış ekstrakorporal dolaşım ile başlar ve post-op altıncı saatte maksimum seviyelere ulaşmaktadır (9,85). KPB sonrası 24. saatin sonunda NSE düzeyi %50 olarak azalmaktadır (83).

NSE akciğer kanseri, nöroblastom, melanom ve seminomda klinik değeri olan bir belirteçtir. BOS ve serum NSE düzeyleri, santral sinir sisteminin çeşitli benign ve malign hastalıklarının tanısında kullanılabilir (86). NSE küçük hücreli bronşiyal karsinomun takip edilmesinde ilk seçenek belirteci olarak tanımlanır. Nöroblastomalı çocukların %62'sinde NSE serum değerleri artmış (30ng/ml) bulunur (87). Hastaların %58-73'ünde NSE değerlerinde klinik olarak belirgin bir yükselme görülür. Primer beyin tümörleri veya beyin metastazı, malign melanom ve feokromasitomada BOS'daki NSE değerlerinde yükselme görülür (87). Organla sınırlanmışların %14'ünde ve metastaz yapan renal karsinomların %46'sında bağımsız bir prognoz faktörü olarak NSE konsantrasyonlarında tümörün aşamasıyla korelasyonlu yükselme bildirilmiştir (87,88).

NSE, nöroendokrin doku ve nöronların dışında trombosit ve eritrositlerde de bulunur. Hemoliz ile açığa çıkabilir. Bu sebeple hastaların kan örneklerinde hemolizden kaçınılmaktadır. NSE, ELISA (Enzim ilintili immün test) ve ECLIA yöntemleri ile serum veya BOS'da tespit edilebilir. ECLIA yöntemi ELISA yöntemine benzer şekilde çalışır. Sadece oluşan immünkomplekslerin belirlenme şekilleri farklılık göstermektedir. ELISA'da renk oluşumu dikkate alınırken, ECLIA'da kimyasal reaksiyonun ürettiği ışığın ölçümü değerlendirilmektedir. Kemilüminessans işaretleme metodu halen en hassas metottur.

NSE ve CO Zehirlenmesi: CO zehirlenmesinde NSE daha önce bazı çalışmalarda araştırılmasına rağmen aynı sonuçlar bulunamamıştır. Bu çalışmaların bir kısmında şuur bulanıklığı olan hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmasına rağmen bunu teyit etmeyen çalışmalarda bulunmaktadır (75-78).

2.4. TAU PROTEİNİ

Tau proteini, aksonların mikrotübül yapısında bulunur ve SSS'nin dejeneratif hastalıklarında BOS'a salınmaktadır (10).

Alzheimer Hastalığı konusunda yapılan çalışmalar tau proteini ile ilgili bilinenlerin temel kaynağını oluşturmuştur. Alzheimer hastalığında belirli beyin bölgelerinde, seçilmiş bazı nöronların içinde bulunan anormal lif demetlerinden oluşan birikintilere, görünümüne dayanarak nörofibriller yumak (Tangle) adı verilir (89). Yumağı oluşturan liflerin her birinin iki ince liften oluşan bir sarmal olduğu görülür. Buna helikal filament çifti denir. En geniş olduğu yerde 25 nanometre olan bu sarmallar, her 80 nanometrede bir düzenli olarak kıvrılırlar. Bu filamentlerin ana bileşeni, aslında aksonun mikrotübülünde yapısal olarak bulunan Tau proteindir (89).

Mikrotübüle bağlı iken solubl olan Tau proteini, hücre içi birikimlerde hiperfosforile şekildedir ve bu nedenle pek solubl değildir. Bu nöron içi birikimler, hücrenin temel iskeletini bozarak iletinin bozulmasına ve giderek hücrenin canlılığının sona ermesine neden olurlar. Nöron ölümünün ardından nörofibriller yumaklar ekstrasöronal olarak görülürler (89).

Alzheimer hastalığında BOS total Tau ve fosforile Tau düzeyleri belirgin olarak yüksektir, ancak fosforile Tau'daki artış daha spesifiktir (90). Tau'nun iki majör fonksiyonu bilinmektedir. Bunlar mikrotübüllerin toplanması ve yapısının sürdürülmesine katkıda bulunmasıdır. Tau'nun bu fonksiyonları fosforilasyonun derecesi ile düzenlenir. Alzheimer hastalarının beyninde anormal olarak hiperfosforilize Tau'nun 4-8 katı bulunur ve anormal olarak hiperfosforilize Tau'nun %40'dan fazlası sitozolde vardır. Sitozolde bulunan anormal olarak hiperfosforilize Tau, tubuline bağlanmaz ve mikrotübül toplanmasına öncelik etmez, fakat mikrotübüllerin toplanmasını inhibe eder ve bozulmasına yol açar. Anormal olarak hiperfosforilize Tau'nun inhibitör aktivitesi maya, fare modellerinde doğrulanmıştır(91).

Aksonal yaralanma beyin yaralanmasının birkaç tipinden en yaygınıdır. Aksonal mikrotübüllerin kaybı sonucu Tau gibi intrasellüler mikrotübül bağlayıcı proteinler salınır ve ekstrasellüler alana geçer. Tau'nun BOS seviyeleri kafa travması, Alzheimer hastalığı ve menenjit sonrası aksonal hasarı yansıtır(92).

Travmatik beyin yaralanması sonrası Tau proteolitik olarak yıkılır, BOS ve seruma geçiş artar. Mevcut bir çalışma, travma sonrası akut bakılan Tau seviyelerinin klinik sonucun önceden belirleyicisi olabileceğini göstermiştir (93).

Akut inme ile gelen hastalarda yapılan bir çalışmada; BOS total tau düzeyinin ilk günden itibaren sürekli artış gösterdiği üç veya besinci aydan itibaren normal düzeylerine geri döndüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada total tau'nun nöronal hasarın derecesini gösterdiği belirtilmiştir (94).

Yapılan bir çalışmada; geçici iskemik atak sonrası hiperfosforile tau proteininin kortikal nöronlarda toplandığı ve iskemik nöron hasarında tau protein düzeyinin arttığı gösterilmiştir. İskemik nöronal hasarda gelecekte tau proteininin belirteç olarak kullanılabilirliğini söylemişlerdir (95). İnmenin akut döneminde; BOS tau protein düzeyinde, nöronal hasarın gelişimine paralel bir artış görülürken, birkaç ay sonra normale dönmektedir (96).

Tau proteini aksonal hasarın önemli bir göstergesi olmakla birlikte; bu proteinin sağlıklı insanların BOS'unda yaşa bağlı olarak yükselebileceği bilinmektedir (97).

2.5. MATRİKS METALOPROTEİNAZ-9

Matriks metalloproteinazlar (MMPler) ekstraselüler matriks proteinlerinin turnover ve yıkımından sorumlu çinko ve kalsiyum bağımlı endopeptidazların bir ailesidir. Doku yeni modellenmesi, inflamasyonda, anjiogenesisizde ve tümör hücresi metastazında MMP aktivitesinin regülasyonu önemlidir (98,99). Zimojen olarak sekrete olunan (pro-MMPler) MMP'ler değişik proteinazlar tarafından aktive olunurlar ve bunların aktivitesi metalloproteinazların doku inhibitörleri ve α 2-makroglobulinin karşılıklı etkileşimi ile regüle edilirler. MMP-9'un serebral doku ekspresyonu normal olarak tespit edilemeyecek kadar minimaldir, ama MMP-9'da artış iskemik beyin dokusunda 10 yıl önce keşif edilmiştir (100,101). MMP-9'un up regülasyonu yaralanmaya cevap olarak beyinde olur ve hemostazı devam ettirebilmek için gerekli olan ekstraselüler matriks proteinlerinin yıkılması ile inmede santral patolojik rol oynadığı hipotez edilmiştir. Strokun oluşmasından sonra, kontrolsüz MMP ekspresyonu ve aktivitesi proteolize ve bu da kan beyin bariyerinin sızdırmasına ve hücre ölümüne neden olur (102,103).

MMP-9'un salınım şekli tam olarak ortaya konmamıştır ama bundaki artışlar acil servise başvurduktan sonra sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hem iskemik hem de hemorajik strokda görülmektedir bu da salınımdan tespitine kadar göreceli olarak kısa bir zaman periyodunun (saatler) olduğunu düşündürmektedir (11,12). Akut MMP-9 konsantrasyonları enfarktın boyutu, kötü nörolojik sonuç ve hemoraji transformasyon komplikasyonları ile bağlantılı gözükmemektedir (11,104,110). Hastaneye kabulde değerlendirilen MMP-9 konsantrasyonları difüzyon-ağırlıklı MRG ile ölçülen enfarkt hacminin bir prediktörü olarak tanımlanmaktadır (105) ve biyobelirteç strok lezyonun büyümesi hatta trombolitik terapinin daha fazla uygulanması ile daha fazla koreledir (106). Ayrıca, hipotermi gibi diğer terapilerle başlangıç çalışmasının karşılaştırılması, MMP-9 konsantrasyonunun rtPA alan hastalarda arttığını düşündürmüştü bu da muhtemel “washout” (yıkama) fenomeni düşündürmüştür (107). Yeni olarak yapılan bir çalışma rtPA ile tedavi edilen strok hastalarında kan MMP-9 konsantrasyonunun bu tedaviyi almayanlara göre oldukça arttığını teyit etmiştir (108). İskemik strok sırasında zararlı MMP'nin etkilerinin hipotezi ile uyumlu olarak, hiperakut MMP-9 kan konsantrasyonu rtPA uygulamasından sonra daha fazla hemorajik komplikasyonların bir prediktörü olarak ortaya çıkmıştır (105). Teknik olarak bütün MMP-9 kitleri standartize olmamış enzim immünoassaydir; bu yüzden cut off'lar ve assay karakteristikleri bir çalışmadan diğerine benzememektedir.

Strok patogenezinde MMP-9'un muhtemelen ikili rolü vardır, bunlardan birincisi strok sonrası kan-beyin bariyerinin bozulması, nöronal hücre ölümü ve hemoraji, ikincisi ise doku tamiri fazından sonraki nörovasküler remodelling ve beyin rejenerasyonu sırasındaki iyileşme rolüdür. Deneysel ve klinik veriler MMP'lerin ilerde işe yarayabileceğini ve çalışmaların çoğunun strokda MMP'lerin MRG ve nörolojik sonuçları ile korele olduğunu göstermektedir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı (Tarih:14.09.2015 karar no:2015/256) alındıktan sonra Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Tıp ve Biyokimya Anabilim Dalları tarafından yapıldı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun yürütüldü. Çalışma prospektif gerçekleştirildi.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

Yılda yaklaşık 150.000 hasta (16 yaş üzeri) tanı ve tedavi için acil servisimize başvurmaktadır. 2015 Kasım ve 2016 Mart ayları arasında, CO zehirlenmesi ile Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmaya Acil Servise zehirlenmenin ilk 24 saatinde başvuran CO zehirlenmesi tanısı konulan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. CO zehirlenmesi tanısı hastaların anamnezine ve COHg düzeylerinin %5 in üzerinde (sigara içenlerde %10) olmasıyla konuldu. Hastalar çalışmaya alınırken dâhil edilme ve dışlanma kriterlerine uyuldu.

Hastalar için araştırmaya dahil edilme ölçütleri: On sekiz yaş ve üstü erkek ve kadınlar, araştırmaya katılmaya gönüllü olanlar, parmak ucu karboksihemoglobin düzeyi 5 üzerinde olanlar.

Hastalar için araştırmaya dahil edilmeme ölçütleri: Araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan, on sekiz yaş altında olan kadın ve erkek hastalar serebrovasküler hastalık

geçiren ve daha önce geçirmiş olan hastalar, Alzheimer hastalığı olanlar, intrakraniyal kanama geçirme öyküsü olanlar, başvurduğunda eşlik eden başka ilaç intoksikasyonu olanlar araştırmaya dahil edilmedi.

3.4. Verilerin Toplanması

Acil servis doktoru tarafından CO zehirlenmesi tanısı ile acil servise başvuran her hastanın ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastalardan kardiyak marker, rutin biyokimyasal tetkikler istendi. Elektrokardiyografileri çekildi. Glasgow koma skorları (GKS) hesaplandı. GKS 13 ve altında olanlar şuur bulanıklığı olanlar 13 üstü olanlar şuur bulanıklığı olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. COHb seviyesi ölçümüne parmak ucundan bakıldı. CO ölçümü sinyal yakalama CO-pulse oksimetre cihazı (Masimo'nun SET Rainbow, Masimo'nun Co, ABD) kullanılarak yapıldı. Bulguların tamamı daha önce hazırlanmış formlara kaydedildi (ek-1).

Acil servisimize başvuran hastalardan 37 hasta çalışmaya alınmış. Ancak bunlardan 3 tanesinin serumlarında sonuç alınamamasından çalışma dışı kalmıştır. Kontrol grubu hastanemizde çalışan 16 sağlıklı personelden oluşturuldu. Tüm katılımcıların detaylı bir tıbbi öyküsü alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcılarda bilinen akut ya da kronik tıbbi bir hastalık bulunmuyordu.

Bütün hastalardan antekübital bölgeden 8'er cc venöz kan ilk başvuru saatinde ve tedavinin 3. saatinde alındı. Hasta ve gönüllülerden alınan kan örnekleri jelli serum tüplerine alındı. Alınan numuneler 4000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Sonra serum kısmı alınarak etiketlenmiş ependorflara yerleştirildi ve -80 °C' de kullanılacağı zamana kadar saklandı. Numuneler çalışılmadan önce çıkartılıp oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Serum örneklerinde hNSE (DiaMetra, İtalya), Human Mapt(Elabscience, Çin), MMP-9 (Yehua, Çin) ve S100B (DiaMetra, Çin) düzeyleri ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

3.5. S100B Ölçümü

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standartlardan (4000, 1600, 280, 140 ve 80 ng/mL) kuyucuklara 50µL eklendi. Örneklerden 50µL eklenip standart ve örnek kuyucuklarına 50 µL örnek tamponu

eklendi ve oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklara yıkama solüsyonu ile yıkanıp bağlanmamış materyaller uzaklaştırıldı. Kuyucuklara 100 µL dilüe konjugat eklendi ve oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklara yıkama solüsyonu ile yıkanıp bağlanmamış materyaller uzaklaştırıldı. Kuyucuklara 100 µL TMB substrat eklenip oda sıcaklığında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edilip 100 µL Stop solüsyonu eklendi ve ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450 nm' de okundu.

3.6. NSE Ölçümü

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standartlardan (100, 50, 20, 4 ve 0 ng/mL) kuyucuklara 25µL eklendi. Örneklerden 25µL eklenip standart ve örnek kuyucuklarına 100 µL dilüe konjugat eklendi ve oda sıcaklığında 60 dakikainkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklara yıkama solüsyonu ile yıkanıp bağlanmamış materyaller uzaklaştırıldı. Kuyucuklara 100µL TMB substrat eklenip oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dakika inkübe edilip 50 µL Stop solüsyonu eklendi ve ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450 nm' de okundu.

3.7. Tau Protein Ölçümü

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Örneklerden ve standartlardan (500; 125; 62,5; 31,25; 15,6; 7,8 ve 0pg/mL) kuyucuklara 100 µL eklendi. Plate üzeri kapatılarak 37°C'de 90 dakika inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklardaki sıvı aspire edilip tüm kuyucuklara 100 µL biyotinlenmiş antikor eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanıp bağlanmamış materyaller uzaklaştırıldı. Hemen ardından kuyucuklara 100 µL HRP konjugat eklenip 30 dakika inkübe edildi. Kuyucuklar tekrar yıkama solüsyonu ile yıkanıp bağlanmamış materyaller uzaklaştırıldı. Kuyucuklara 90 µL substrat eklenip oda sıcaklığında ve karanlıkta 15 dakika inkübe edilip 50 µL Stop solüsyonu eklendi ve ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450 nm' de okundu.

3.8. MMP-9 Ölçümü

Serum örneklerinin ve ELISA reaktiflerinin oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Standartlardan (4800; 2400; 1200; 600 ve 300 ng/L) kuyucuklara 50 µL eklendi. Örnek kuyucuklarına 40 µL örnek ve 10 µL MMP-9 antikoru eklendi. Tüm kuyucuklara 50 µL streptavidin-HRP eklenip 37 °C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon bittikten sonra kuyucuklar yıkama solüsyonu ile yıkanıp bağlanmamış materyaller uzaklaştırıldı. Kuyucuklara 50 µL kromojen A ve 50 µL kromojen B eklendi ve oda sıcaklığında ve karanlıkta 10 dakika inkübe edilip 50 µL Stop solüsyonu eklendi ve ELISA okuyucu (Biotek Instruments, USA) ile 450 nm' de okundu.

3.9. Verilerin Analizi

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS 18.0 programı (SPSS for Windows, 18.0 SPSS Inc, USA) kullanılarak yapıldı. Elde edilen verilerin dağılım analizinde Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitnetney u testi kullanıldı. Aynı grup içerisindeki parametrelerin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı. . Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi ve $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya CO zehirlenmesi olan 34 hasta ve kontrol grubu olarak 16 kişi alındı. CO zehirlenmesi olan hastaların %35,3'ü erkek (n=12), %64,7'si kadın (n=22) idi. Yaş ortalaması erkeklerde [38.3±13.5 yıl (19-63)], kadınlarda [35.3±13.3 yıl (22-80)] idi.

CO zehirlenmesi ile acil servise ortalama başvuru süresi 107.2±117.19 dakika idi. Hastaların bazıları doğrudan acil servisimize başvururken bazıları dış merkezlerden acil servisimize gönderilmişti. Tüm hastalarda CO zehirlenmesi kömürlü soba kullanımına bağlı gerçekleşmişti.

Hastaların ilk başvuruda ortalama COHg düzeyleri %27.2±7.5 idi. Oksijen saturasyonları %96.2±5.1 idi. Hastaların %23.5 (n=8) i sigara içiyor, %76.5 (n=26) i sigara içmiyordu.

Hastaların çekilen EKG'lerinde 3 tanesinde ST segment değişikliği görülmüş olup sadece bir hastada troponin yüksekliği tespit edilmiştir.

Hastalardan GKS 13 ve altı olanlar 'şuur bulanıklığı olanlar' ve GKS 13 üstü olanlar 'şuur bulanıklığı olmayanlar' olmak üzere iki gruba ayrıldı. Şuur bulanıklığı olanlar %17.6 (n=6), şuur bulanıklığı olmayanlar %82.4 (n=28) olarak hesaplanmıştır.

Hastalardan şuur bulanıklığı olanlarda yaş ortalaması 47.2±17.5, şuur bulanıklığı olmayanlarda 34±11.3 idi.

Şuur bulanıklığı olan ve olmayanların 0. ve 3. saat serum S100B proteini, NSE, MMP-9 ve Tau protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Şuur Bulanıklığı Olanlar (GKS \leq 13) ve Olmayanlar (GKS $>$ 13)in Karşılaştırılması

	GKS\leq13 %17.6 (n=6)	GKS$>$13 %82.4 (n=28)	P*
S100b 0. Saat	1610.4 \pm 915	1320.3 \pm 763	0.299
S100b 3. Saat	1164.7 \pm 760	1165.2 \pm 645	0.928
NSE 0. Saat	18 \pm 7.4	29.7 \pm 36.8	0.786
NSE 3. Saat	12 \pm 4.7	20.3 \pm 13	0.086
Tau Protein 0. Saat	41.5 \pm 32	41.9 \pm 37.5	0.821
Tau Protein 3. Saat	49 \pm 36	35.1 \pm 30.7	0.320
MMP-9 0. Saat	2058.6 \pm 3307.4	2368.3 \pm 3143.7	0.651
MMP-9 3. Saat	1960.6 \pm 3234.5	2283.1 \pm 2772.7	0.701

(S100B:pg/ml, NSE:ng/ml, MMP-9:ng/l Tau protein:pg/ml) *Mann-Whitney Testi

Kontrol grubu ve hastaların 0. ve 3. saatte bakılan serum NSE ve Tau protein düzeyleri arasında hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik görülmüştür. S100B proteini ve MMP-9 düzeyleri arasında hasta grubunda sayısal olarak yükseklik olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 8).

Tablo 8. CO Zehirlenmesi Olan Hastaların Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	CO zehirlenmesi olan hastalar (n=34)	Kontrol grubu (n=16)	P*
S100b 0. Saat	1371.5 \pm 784.8	1022.6 \pm 978.1	0,205
S100b 3. Saat	1165.1 \pm 654.6	1022.6 \pm 978.1	0,328
NSE 0. Saat	27.7 \pm 33.8	12.4 \pm 6.9	0,001
NSE 3. Saat	18.9 \pm 12.3	12.4 \pm 6.9	0,023
Tau Protein 0. saat	41.8 \pm 36.2	13.6 \pm 7.9	0,000
Tau Protein 3. saat	37.5 \pm 31.6	13.6 \pm 7.9	0,008
MMP-9 0. Saat	2313.7 \pm 3123.7	1714.9 \pm 1465.2	0,270
MMP-9 3. Saat	2226.2 \pm 2809	1714.9 \pm 1465.2	0,492

(S100B:pg/ml, NSE:ng/ml, MMP-9:ng/l Tau protein:pg/ml) *Mann-Whitney Testi

Kontrol grubu ve şuur bulanıklığı olanların (GKS \leq 13); 0. ve 3. saat serum S100B proteini, NSE ve MMP-9 değerleri karşılaştırıldığında GKS \leq 13 olanlarda sayısal olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tau protein 0. ve 3. saat düzeyleri şuur bulanıklığı olanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 9).

Tablo 9. GKS \leq 13 Olan Hastaların Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	GKS\leq13 (n=6)	Kontrol grubu (n=16)	P*
S100b 0. Saat	1610.4 \pm 915	1022.6 \pm 978.1	0,161
S100b 3. Saat	1164.7 \pm 760	1022.6 \pm 978.1	0,461
NSE 0. Saat	18 \pm 7.4	12.4 \pm 6.9	0,077
NSE 3. Saat	12 \pm 4.7	12.4 \pm 6.9	0,883
Tau Protein 0. Saat	41.5 \pm 32	13.6 \pm 7.9	0,022
Tau Protein 3. Saat	49 \pm 36	13.6 \pm 7.9	0,018
MMP-9 0. Saat	2058.6 \pm 3307.4	1714.9 \pm 1465.2	0,302
MMP-9 3. Saat	1960.6 \pm 3234.5	1714.9 \pm 1465.2	0,269

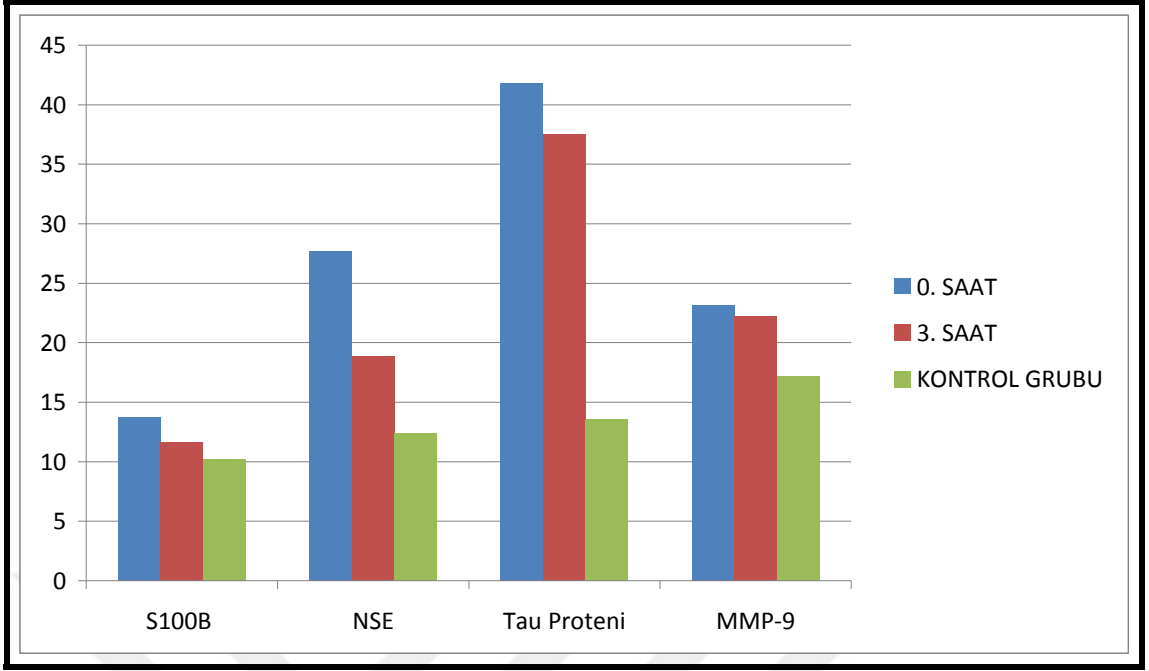
(S100B:pg/ml, NSE:ng/ml, MMP-9:ng/l Tau protein:pg/ml) *Mann-Whitney Testi

Kontrol grubu ve Şuur bulanıklığı olmayanların (GKS>13); 0. ve 3. saat serum S100B proteini ve MMP-9 değerleri karşılaştırıldığında GKS>13 olanlarda sayısal olarak yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tau protein ve NSE 0. ve 3. saat düzeyleri şuur bulanıklığı olmayanlarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (Tablo 10).

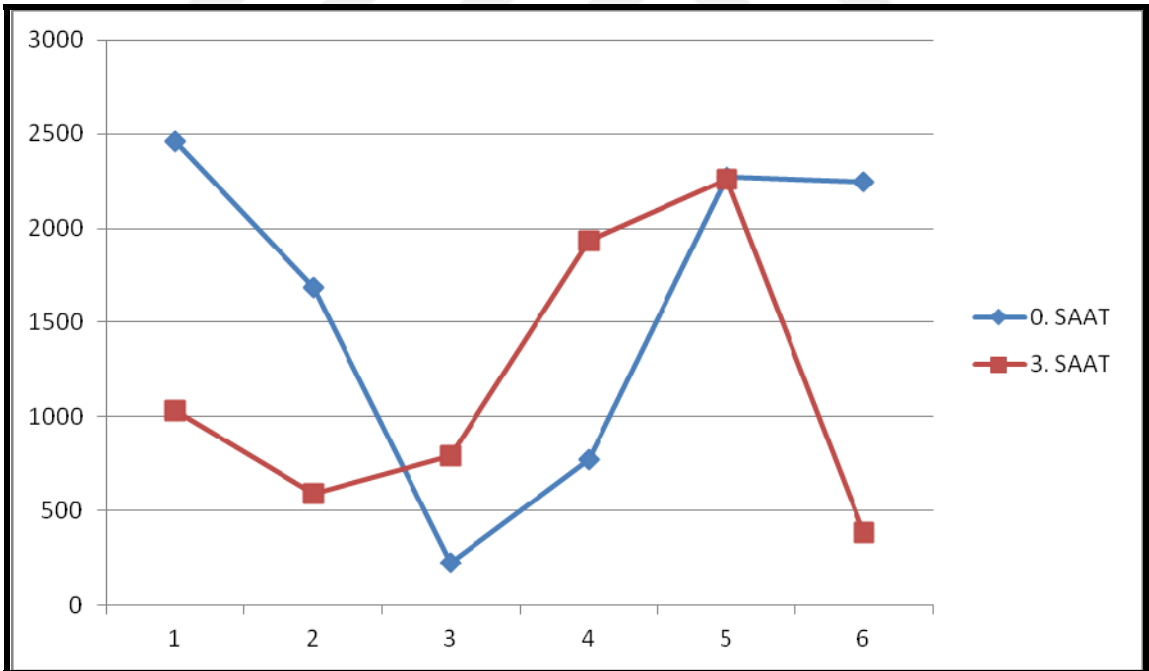
Tablo 10. GKS>13 Olan Hastaların Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

	GKS>13 (n=28)	Kontrol grubu (n=16)	P*
S100b 0. saat	1320.3±763	1022.6±978.1	0,306
S100b 3. saat	1165.2±645	1022.6±978.1	0,367
NSE 0. saat	29.7±36.8	12.4±6.9	0,001
NSE 3. saat	20.3±13	12.4±6.9	0,007
Tau Protein 0. saat	41.9±37.5	13.6±7.9	0,000
Tau Protein 3. saat	35.1±30.7	13.6±7.9	0,019
MMP-9 0. saat	2368.3±3143.7	1714.9±1465.2	0,341
MMP-9 3. saat	2283.1±2772.7	1714.9±1465.2	0,661

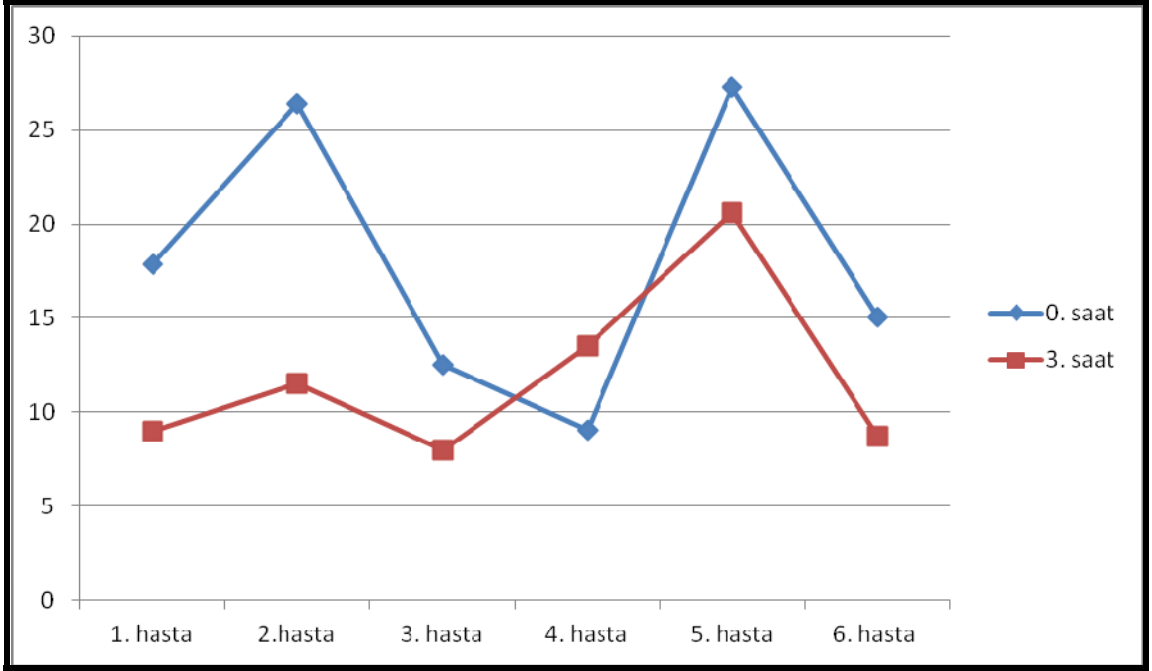
(S100B:pg/ml, NSE:ng/ml, MMP-9:ng/l Tau protein:pg/ml) *Mann-Whitney Testi



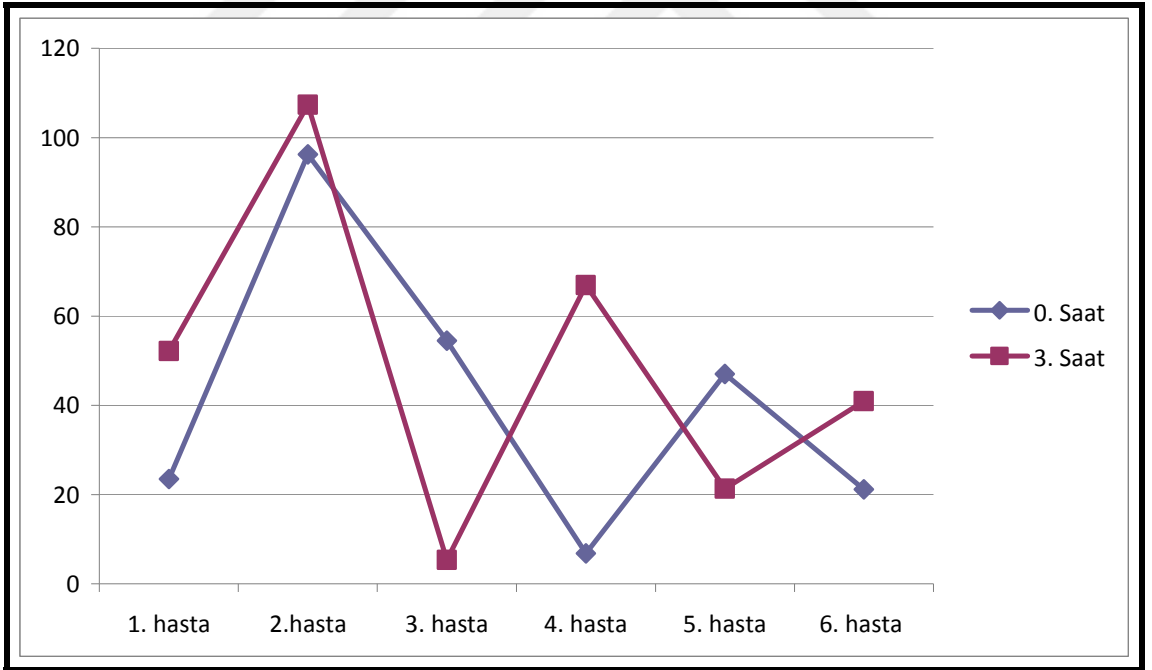
Şekil 1. Hastaların 0. ve 3. Saatteki Sonuçlarının ve Kontrol Grubunun Sonuç Ortalamalarının Grafiksel Gösterimi



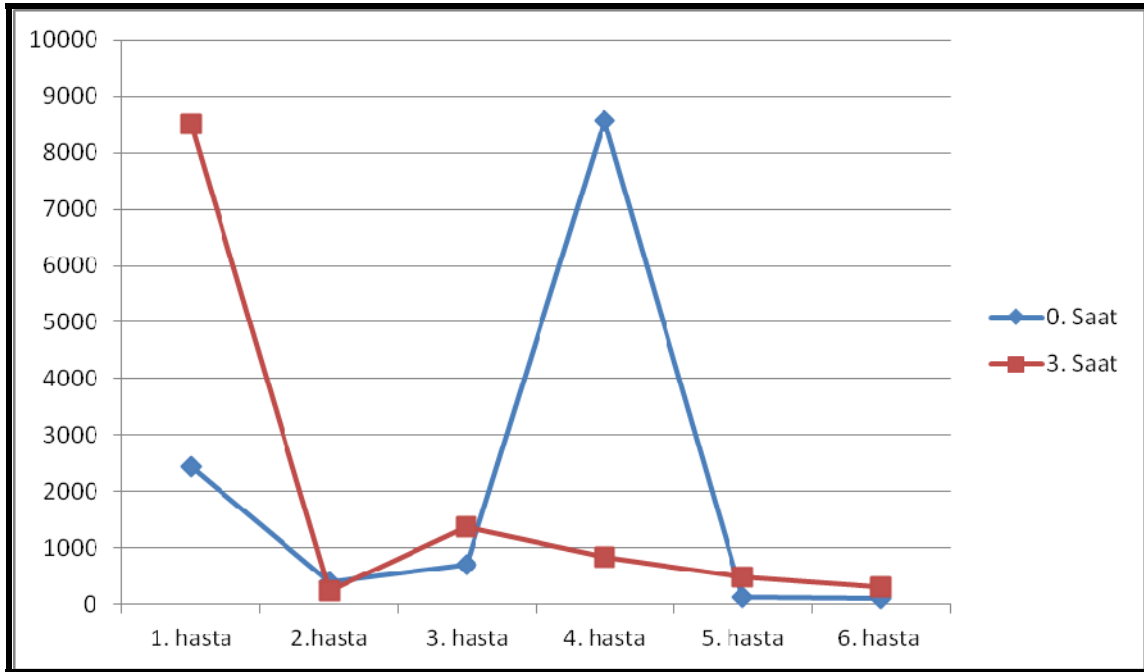
Şekil 2. Şuur Bulanıklığı Olan Hastaların s100b Sonuçlarının Çizgi Grafik Üzerinde Gösterimi



Şekil 3. Şuur Bulanıklığı Olan Hastaların NSE Sonuçlarının Çizgi Grafik Üzerinde Gösterimi



Şekil 4. Şuur Bulanıklığı Olan Hastaların Tau Proteini Sonuçlarının Çizgi Grafik Üzerinde Gösterimi (Wilcoxon testi) (p:0,600)



Şekil 5: Şuur Bulanıklığı Olan Hastaların MMP-9 Sonuçlarının Çizgi Grafik Üzerinde Gösterimi (Wilcoxon testi) (p:0,463)

Şuur bulanıklığı olan hastalarda bakılan serum S100B proteini, NSE, MMP-9 ve Tau protein düzeylerinin 0. Saat ve 3. Saatlerdeki değerleri karşılaştırıldığında sadece NSE’da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş vardı (p:0,046). Diğer 3 parametrede anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Şuur bulanıklığı olmayan hastalarda bakılan serum S100B proteini, NSE, MMP-9 ve tau protein düzeylerinin 0. saat ile 3. saatlerdeki değerleri karşılaştırıldığında hiçbirinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir

Tablo 11. GKS \leq 13 ve GKS $>$ 13 Olan Hasta Gruplarında 0. ve 3. Saatteki Değerler Karşılaştırılması (Wilcoxon testi)

	GKS\leq13	GKS$>$13
S100B proteini(pg/ml)	0.saat: 1610.4 \pm 915 3. saat: 1164.7 \pm 760 P=0,345	0.saat: 1320.3 \pm 763 3. saat: 1165.2 \pm 645 P=0,305
NSE(ng/ml)	0.saat: 18 \pm 7.4 3. saat: 12 \pm 4.7 P=0,046	0.saat: 29.7 \pm 36.8 3. saat: 20.3 \pm 13 P=0,210
MMP-9(ng/l)	0.saat: 2058.6 \pm 3307.4 3. saat: 1960.6 \pm 3234.5 P=0,600	0.saat: 2368.3 \pm 3143.7 3. saat: 2283.1 \pm 2772.7 P=0,665
Tau protein(pg/ml)	0.saat: 41.5 \pm 32 3. saat: 49 \pm 36 P=0,463	0.saat: 41.9 \pm 37.5 3. saat: 35.1 \pm 30.7 P=0,699

5. TARTIŞMA

İnsan vücudunda hipoksiye en duyarlı organ olan beyinin etkilenmesi, CO zehirlenmesi olan hastalarda kliniğin ciddiyetini ve mortaliteyi belirlemede önemli bir yeri vardır. Beyin hasarının ciddiyetini belirlemede hastanın sadece kliniği yeterli değildir. Bunu teyit etmek için bazı parametrelerin kullanılması hastaya yaklaşımda faydalı olacaktır. CO zehirlenmesine bağlı toksik beyin hasarı sıklıkla doku hipoksisine bağlı gelişmektedir. Beyin hasarı gelişen hastalarda nörolojik semptomlar ortaya çıkmakta ve daha ileri düzeyde beyin hasarı gelişen hastaların GKS düşmektedir.

Bu çalışmada iskemik beyin hasarında veya travmatik beyin hasarında yükseldiği gösterilmiş olan parametrelerden dört tanesini CO zehirlenmesi vakalarında araştırmayı amaçladık. Bunlardan S100B, Tau protein ve NSE daha önce çalışılmış olmasına rağmen MMP-9'u ilk defa çalıştık.

CO zehirlenmesinde araştırılan biyobelirteçlerle alakalı bazı çalışmalar:

Rasmussen ve arkadaşları (75) 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bilinç bulanıklığı olanlar ve olmayanlar arasında S100B ve NSE düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Çakır ve arkadaşlarının (76) 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada bilinç bulanıklığı olanlarda S100B anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen NSE düzeyleri arasında anlamlı bir yükseklik bulunamamıştır.

Yardan ve arkadaşlarının (77) 70 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada S100B ve NSE yüksek düzeylerinin bilinç bulanıklığı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Akdemir ve arkadaşlarının (78) 2014 yılında 55 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada hasta grubunda S100B, NSE ve GFAP kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş fakat şuur bulanıklığı olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Akelma ve arkadaşlarının (109) 2012 yılında 30 çocuk hasta üzerinde yaptıkları çalışmada NSE düzeyleri ve GKS arasında negatif korelasyon bulunurken S100B düzeyleri ile GKS arasında korelasyon bulunamamıştır.

Kilicaslan ve arkadaşlarının (61) 2012 yılında 78 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 19 hasta şuur bulanıklığı olan ve 59 hasta şuur bulanıklığı olmayan şeklinde iki gruba semptomlara göre ayrılmış. Şuur bulanıklığı olan grupta tau protein düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş.

Gawlikowski ve arkadaşlarının (80) 2014 yılında 27 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tau protein düzeyleri hasta grubunda şuur bulanıklığı olsun veya olmasın kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş. S100B düzeylerinde anlamlı bir yükseklik görülmemiştir.

S100B:

S100B salınımı; astrositlerden oksijen ve glukoz yokluğu gibi metabolik stres altında olur (7,8). S100B doza bağımlı şekilde etki gösterir. Nanomolar düzeyleri nöron büyümesini uyarır ve nöron sağkalımını artırırken, mikromolar düzeylerde tam tersi etkiler oluşarak nöronal apoptozu bile uyarabilir, bu etki interlökin 1 beta (IL 1 β) veya tümör nekroze edici faktör (TNF α) gibi pro-enflamatuvar sitokinleri, indüklenebilir nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi enflamatuvar stres ile ilişkili enzimleri indüklemeye yoluyla gerçekleşir (57,58). Bu bilgiler, S100B' nin sinirsel gelişim, farklılaşım ve beynin onarımında önemli bir faktör olduğunu ve beyin hasarından sonraki ekstraselüler konsantrasyonundaki artışlardan kaynaklanan ek hücre hasarlarının da nörodejeneratif oluşum patofizyolojisinde rol aldığını göstermektedir (51). Birçok çalışma serum S100B konsantrasyonunun inme sonrasında yeterli derecede arttığını, semptomların başlamasından 48 saate kadar S100B sekresyonunun arttığını ve pik konsantrasyonun serebral enfarktın sonraki ilk 24 saat içinde olduğunu göstermiştir (63-70). S100B ile ilgili yapılmış bazı çalışmalarda CO zehirlenmesinin ciddiyeti ile S100B değerleri arasında ilişki bulunmuş olmasına rağmen bütün çalışmalar bunu teyit etmemektedir.

Rasmussen, Akelma ve Gawlikowski'nin yaptıkları çalışmalarda CO zehirlenmeli hastalarda S100B değerlerinin anlamlı olarak yükselmediği bulunmuş olmasına rağmen Brvar, Çakır ve Yardan'ın yaptıkları çalışmalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (75,76,77,79,80,109). Akdemir ve arkadaşlarının (78) yaptıkları çalışmada ise CO

zehirlenmesi olanlarda S100B yükselmekte ancak şuur bulanıklığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı bir fark görülmemiştir. Bizim yaptığımız çalışmada ise S100B değerleri hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir yükseklik bulunmamış ($p>0,05$) olup şuur bulanıklığı olanlarda da olmayanlara göre anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

Yapılan çalışmalar arasındaki farklılığın sebebi net olarak ortaya konulamamıştır. Ancak çalışmalardaki hasta sayısının az olması böyle bir farklılığın sebebi olabilir. Daha yüksek sayıda hasta sayısı ele alınarak yapılacak çalışmalar kayda değer sonuçlar verecektir. Ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalara göre S100B ile CO zehirlenmesi arasında bir ilişki kurmak mümkün görünmemektedir.

Nöron Spesifik Enolaz:

Kültüre edilmiş nöronların sitotoksik ajanlara maruz kaldıklarında, nöronlardan NSE salınımının olduğu in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bunun sonucunda artmış NSE düzeyleri, nöron hücre ölümünün miktarını belirlemede iyi bir belirteç olarak kabul edilmiştir (9).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda, çeşitli SSS hasarlarında ve hastalıklarında (inme, travmatik beyin hasarı, multiple skleroz, Alzheimer hastalığı ve epileptik nöbetlerde) BOS'daki NSE seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (9).

CO zehirlenmesi olan hastalarda NSE ile ilgili yapılan daha önceki çalışmalarda benzer sonuçların alınmadığı görülmektedir. Rasmussen ve Çakır'ın yapmış oldukları çalışmalarda NSE düzeyleri ile kontrol grubu arasında bir farklılık görülmezken (75,76); Yordan ve Akelma'nın yapmış oldukları çalışmalarda bilinç bulanıklığı gelişmiş hastalarda NSE düzeyleri yüksek bulunmuştur (77,109). Akdemir ve arkadaşlarının (78) yapmış oldukları çalışmada ise CO zehirlenmesi olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek sonuçlar bulunmasına rağmen bilinç bulanıklığı olanlar ve olmayanlar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir.

Bizim çalışmamızdaki sonuçlarda ise şuur bulanıklığı olmayan vakalarda kontrol grubuna göre NSE değerleri yüksekti. Şuur bulanıklığı olan hastalarda kontrol grubuna göre yükseklik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Şuur bulanıklığı olmayan grupta 3. saatteki NSE değerleri 0. saate göre azalmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Şuur bulanıklığı olanlarda ise 3. Saat değeri anlamlı olarak

düşmüştü. Bu sonuçlara göre CO zehirlenmesi vakalarında NSE değerleri yükselmesine rağmen kliniğin ciddiyeti ile korelasyon sağladığını söyleyemeyiz. CO zehirlenmesinde NSE değerleri hastanın tedavi takibinde kullanılabileceğini daha fazla hasta üzerinde yapılacak çalışmalarla ancak söylenebilir.

Tau Proteini:

Alzheimer Hastalığı konusunda yapılan çalışmalar tau proteini ile ilgili bilinenlerin temel kaynağını oluşturmuştur. Alzheimer hastalığında BOS total Tau ve fosforile Tau düzeyleri belirgin olarak yüksektir, ancak fosforile Tau'daki artış daha spesifiktir (90). Tau'nun iki majör fonksiyonu bilinmektedir. Bunlar mikrotübüllerin toplanması ve yapısının sürdürülmesine katkıda bulunmasıdır. Tau'nun bu fonksiyonları fosforilasyonun derecesi ile düzenlenir. Alzheimer hastalarının beyinde anormal olarak hiperfosforilize Tau'nun 4-8 katı bulunur ve anormal olarak hiperfosforilize Tau'nun %40'dan fazlası sitozolde vardır. Sitozolde bulunan anormal olarak hiperfosforilize Tau, tubuline bağlanmaz ve mikrotübül toplanmasına öncelik etmez, fakat mikrotübüllerin toplanmasını inhibe eder ve bozulmasına yol açar. Aksonal yaralanma beyin yaralanmasının birkaç tipinden en yaygınıdır. Aksonal mikrotübüllerin kaybı sonucu Tau gibi intrasellüler mikrotübül bağlayıcı proteinler salınır ve ekstrasellüler alana geçer. Tau'nun BOS seviyeleri kafa travması, Alzheimer hastalığı ve menenjit sonrası aksonal hasarı yansıtır (92).

Akut inme ile gelen hastalarda yapılan bir çalışmada; BOS total tau düzeyinin ilk günden itibaren sürekli artış gösterdiği üç veya beşinci aydan itibaren normal düzeylerine geri döndüğü gösterilmiştir. Bu çalışmada total Tau'nun nöronal hasarın derecesini gösterdiği belirtilmiştir (94).

Kılıçaslan ve arkadaşlarının (61) 78 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 19 hasta şuur bulanıklığı olan ve 59 hasta şuur bulanıklığı olmayan şekilde iki gruba semptomlara göre ayrılmış. Şuur bulanıklığı olan grupta Tau protein düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş.

Gawlikowski ve arkadaşlarının (80) 27 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tau protein düzeyleri hasta grubunda şuur bulanıklığı olsun veya olmasın kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuş.

Bizim çalışmamızda ise Tau Proteini hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($p < 0,05$), hasta gurubunda şuur bulanıklığı olanlar ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Diğer çalışmalarda hastanın şuur bulanıklığı olmasına göre gruplara ayırma yapılırken bizim çalışmamızda hastaların hastaneye başvurduğundaki GKS'na göre yapılmıştır. Aradaki farklı sonuçlar bu sebeple olabilir. Şimdiye kadar yapılan her üç çalışma da CO zehirlenmesi ve yüksek Tau proteini düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Bizim çalışmamızda 3. saatteki Tau proteini düzeylerinde anlamlı bir düşme görülmemektedir. Tedaviye yanıtı değerlendirmede daha uzun aralıklarla kontrol Tau protein düzeyi bakmak faydalı olabilir.

Matriks Metalloproteinaz-9:

MMP-9'un salınım şekli tam olarak ortaya konmamıştır ama bundaki artışlar acil servise başvurduktan sonra sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında hem iskemik hem de hemorajik strokda görülmektedir bu da salınımdan tespitine kadar göreceli olarak kısa bir zaman periyodunun (saatler) olduğunu düşündürmektedir (11,12). Akut MMP-9 konsantrasyonları enfarktın boyutu, kötü nörolojik sonuç ve hemoraji transformasyon komplikasyonları ile bağlantılı gözükmemektedir (11,104,110). MMP-9 ve CO zehirlenmesi arasındaki ilişki daha önce araştırılmamıştır. Bizim çalışmamızda MMP-9 değerleri hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Ayrıca şuur bulanıklığı olanlarda da olmayanlara göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$). Çalışmamızın sonuçlarına göre CO zehirlenmesi ile MMP-9 arasında bir ilişki görülmemektedir. MMP-9'un daha önce beyin hasarı oluşturan hemorajik ve iskemik SVO gibi durumlarda yükselip beyin hipoksisine neden olan CO zehirlenmesinde yükselmemesi MMP-9'un salınım şeklinin tam olarak açığa çıkmasıyla belirlenebilir. Çalışmamızda sınırlı sayıda vaka olması da bu ilişkiyi gösterememe sebebimiz olabileceğinden daha çok hasta üzerinde yapılacak çalışmalar faydalı olacaktır.

Çalışmamızda kısıtlayıcı bazı sebepler bulunmaktaydı. Hastaların bir kısmı doğrudan hastanemize başvururken bir kısmı ise başka merkezlerde tedavisi başlayıp daha sonra hastanemize sevk edilmişti. Dolayısıyla karbon monoksit maruziyet üzerinden geçen süre hastalar arasında farklılıklar oluşturmuştur. Hastaların

değerlendirilmesi hastanemize başvurduğunda yapılmış olup daha önce gelişmiş olan şuur bulanıklığı öyküsü dikkate alınmamıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

CO zehirlenmesi erken müdahale edilmediği takdirde kötü sonuçlar veren bir zehirlenmedir. Vücutta birçok sistemi etkileyerek klinik ortaya çıkmaktadır.

Her hastaya mutlaka oksijen tedavisi başlanmalı ve hasta ayrıntılı bir şekilde muayene edilmelidir. COHb düzeyi bakılmalıdır.

Kardiyak etkilenme açısından EKG çekilmeli ve troponin düzeyi bakılmalıdır.

Hastaların nörolojik değerlendirilmesi yapılmalıdır. GKS düşük olan hastaların beyin hasarının daha fazla olabileceği ve buna bağlı kısa dönemde ve uzun dönemde CO etkilerinin daha çok ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır.

Beyin hasarını göstermede klinikle beraber bazı parametreler kullanılabilir. Bizim çalışmamızın sonucuna göre S100B ve MMP-9 uygun parametreler değildir.

NSE CO zehirlenmeli vakalarda yükselmekte ancak kliniğin ciddiyetini göstermede uygun değildir. Tedaviye cevabı değerlendirmede uygun bir parametre olabilir. Ancak bunun rutin kullanıma girmesi için daha fazla hasta üzerinde yapılacak başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tau proteini CO zehirlenmeli vakalarda yükselmekte ancak şuuru daha kötü olan hastalarda daha fazla yükseldiğini çalışmamızın sonucuna göre söyleyemeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Varon J, Marik PE, Fromm RE Jr, Gueler A. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians. *J Emerg Med.* 1999 Jan-Feb; 17(1): 87-93.
2. Stanley T. Omaye. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology.* 2002 Nov 15;180(2): 139-50.
3. Gerald Maloney. Carbon Monoxide. In: Tintinalli JE editors. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide.* 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2011;1410-3.
4. Wright J. Chronic and occult carbon monoxide poisoning: we don't know what we're missing. *Emerg Med J.* 2002; 19(5): 386-90.
5. Kao LW, Nanagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin N Am* 2004; 22:985-1018.
6. Tomaszewski C. Carbon monoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman A (eds). *Goldfrank's. Toxicologic Emergencies,* (6th ed), Appleton&Lange, ABD. 1998. pp.1552- 1563.
7. D.B. Zimmer, E.H. Cornwall, A. Landar, W. Song, The S100 protein family: history, function, and expression, *Brain Res.* 37 (1995) 417- 429.
8. Adami C, Sorci G, Blasi E, Agneletti AL, Bistoni F, Donato R. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia* 2001; 33: 131-142.
9. Johnsson Per, Blomquist S, Lührs C et al. Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation *Ann Thorac Surg* 2000; 69:750-4.
10. Binder LI, Frankfurter A, Rebhun LI. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol.* 1985;101:1371-8.
11. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina C, Angle's A, Abilleira S, Arenillas J, et al. Matrix metalloproteinase expression after human cardioembolic stroke: temporal profile and relation to neurological impairment. *Stroke* 2001;32:1759-66.
12. Alvarez-Sabín J, Delgado P, Abilleira S, Molina CA, Arenillas J, Ribó M, et al. Temporal profile of matrix metalloproteinases and their inhibitors after spontaneous intracerebral hemorrhage: relationship to clinical and radiological outcome. *Stroke* 2004;35:1316-22.

13. Motterlini R, Clark JE, Foresti R, et al.: Carbon monoxide-releasing molecules: characterization of biochemical and vascular activities. *Circ Res.* 2002, 90:E17-24.).
14. Wikipedia contributors. Carbon Monoxide. Wikipedia Tfe, http://en.wikipedia.org/wiki/Carbon_monoxide: *Carbon monoxide*.
15. C. G. Douglas Bm, J. S. Haldane, M.D., F.R.S., And J. B. S. Haldane: The Laws Of Combination Of Hemoglobin With Carbon Monoxide And Oxygen. 1911.
16. Prockop LD, Chichkova RI: Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci.* 2007, 262:122-130.
17. Fak AS. Carbon monoxide poisoning and cardiovascular toxicity Anadolu Kardiyol Derg. 2005;5(3):194-5.
18. Uysal C, Celik S, Duzgun Altuntas A, Kandemir E. Carbon monoxide-related deaths in Ankara between 2001 and 2011. *Inhalation Toxicology* 2013;25(2):102-6.
19. Aslan Ş, Kemal EM, Karcioğlu Ö, Meral M, Çakır Z, Katırcı Y. Karbonmonoksit zehirlenmeli hastalarda iskemik miyokardiyal hasarın araştırılması. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2005; 5: 189–93.
20. Keleş A, Demircan A, Kurtoğlu G. Carbon monoxide poisoning: how many patients do we miss? *Eur J Emerg Med* 2008; 15(3): 154–7.).
21. Aksoy E, Polat O, İnanıcı MA, Yuksel V. 293 CO zehirlenmesi olgusunun retrospektif analizi. *Klinik Gelişim* 1995; 8: 3545–9
22. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32 (6): 613–29.
23. Olson KR. Carbon monoxide poisoning: Mechanisms, presentation and controversies in management. *J Emerg Med* 1984;1(3): 233–43.).
24. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 1990; 68(3): 997–1003.
25. Lucchesi M, Shochat G. Carbon monoxide toxicity in the pediatrics. *Emerg Med J* October 2001.
26. Thom S.R, Fisher D, Anne Y. Role of nitric oxide-derived oxidant in vascular injury from CO in the rat. *Am J Physiol* 1999; 276: 984–92.
27. Ilano A.L, Raffin T.A. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990; 97(1): 165–69.
28. Andre L, Gouzi F, Thireau J, Meyer G, Boissiere J, Delage M. CO exposure enhances arrhythmia after cardiac stress: Involvement of oxidative stress. *Basic Res*

Cardiol 2011; 106 (6): 1235–46.

29. Wolff E. Carbon monoxide poisoning with severe myonecrosis and acute renal failure. *Am J Emerg Med* 1994; 12 (3): 347–49.

30. Guzman JA. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 2012; 28(4):537– 48.

31. Herman LY. Carbon monoxide poisoning presenting as an isolated seizure. *J Emerg Med* 1998;16(3): 429–32. 41.

32. Burney RE, Wu SC, Nemiroff MJ. Mass carbon monoxide poisoning: clinical effects and results of treatment in 184 victims. *Ann Emerg Med* 1982; 11(8): 394–9.

33. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 2000; 55(4): 273–80.

34. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, Locatelli C, Butera R, Priori S. Carbon monoxide cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39(1): 35– 44.

35. Fein A, Grossman RF, Jones JG, Hoeffel J, McKay D. Carbon monoxide effect on alveolar epithelial permeability. *Chest* 1980;78 (5): 726–31.

36. Choi IS. CO poisoning: Systemic manifestations and complications. *JKorean Med Sci* 2001;16(3):253–261).

37. Choi IS. Pheripheral neuropathy following acute carbon monoxide poisoning. *Muscle Nevre* 1986; 9: 265–6.

38. (Dempsey LC, O'Donnell JJ, Hoff JT. Carbon monoxide retinopathy. *AmJ Ophthalmol* 1976; 82: 692-3.).

39. Choi IS. Brainstem auditory evoked potential in a case of severe carbon monoxide intoxication. *Yonsei Med J* 1983; 24: 149–52.

40. Pepe G, Castelli M, Nazerian P, Vanni S, Del Panta M, Gambassi F, et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 17: 19–16.

41. Jasper BW, Hopkins RO, Duker HV, Weaver LK. Affective outcome following carbon monoxide poisoning: a prospective longitudinal study. *Cogn Behav Neurol* 2005;18(2):127–34.

42. Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment. Air Quality Criteria for Carbon Monoxide (2000) Final Report. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency, EPA 600/P– 99/001F, 2000.

43. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem* 2012; 45(16–17): 1278–85.
44. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2009;360(12):1217–25.
45. Roughton FJW, Darling RC. The effect of carbon monoxide on the hemoglobin dissociation curve. *Am J Emerg Med* 1944;141: 17–31.
46. Tomaszewski C. Carbon monoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th edition. New York: McGraw-Hill, 2006.
47. Thom SR, Myers RAM, Kindwall EP. Carbon monoxide and cyanide poisoning. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*. 3rd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company; 2008; 399–439.
48. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG. Hyperbaric oxygen for acute CO poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347(14): 1057–67.
49. Grieb G, Simons D, Schmitz L, Piatkowski A, Grottke O, Pallua N. Glasgow Coma Scale and laboratory markers are superior to COHb in predicting CO intoxication severity. *Burns* 2011; 37(4): 610–15.
50. Hampson NB, Zmaeff JL. Outcome of patients experiencing cardiac arrest with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 2001; 38(1): 36–41.
51. Donato R. Intracellular and Extracellular Roles of s100 proteins *Microscopy Research and Technique* 2003; 60: 540-551.
52. Rothermundt M, Peters M, Preehn JH, Arolt O, S100B in Brain Damage and neurodegeneration *Microsc Res. Tech* 2003; 60 (6): 614-32.
53. Moore, B.W., A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun*, 1965. 19(6): p. 739-44.
54. Isobe, T, A. Tsugita, and T. Okuyama, The amino acid sequence and the subunit structure of bovine brain S-100 protein (PAP I-b). *J Neurochem*, 1978. 30(4): p. 921-3.
55. Schafer, B.W., et al., Isolation of a YAC clone covering a cluster of nine S100 genes on human chromosome 1q21: rationale for a new nomenclature of the S100 calcium-binding protein family. *Genomics*, 1995. 25(3): p. 638-43.
56. Isobe, T., K. Takahashi, and T. Okuyama, S100a0 (alpha alpha) protein is present in neurons of the central and peripheral nervous system. *J Neurochem*, 1984. 43(5): p. 1494-6.

57. Ciccarelli R, Di Torio P, Bruna U, Battaglia G, D'Alimonte I, D'Onofrio M, Nicoletti F, Caciagli F. Activation of A₁Adenosine or mGlu₃ metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes *Glia*. 1999; 27: 275-281.
58. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A, Goncalves D, Karl J, Goncalves CA, Wofchuk S, Rodnight R. Immuno content and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology 2000 *FEBS Lett* 486:203-207.).
59. Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *J Biol Chem*. 1992; 267: 9689-9694.
60. Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;33: 637-668.).
61. Kilicaslan I, Bildik F, Aksel G, et al. (2012). Serum tau protein level for neurological injuries in carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol* 50: 497-502.
62. Brvar M, Mozina H, Osredkar J, Mozina M, Noc M, Brucan A, Bunc M S100B protein in carbon monoxide poisoning: a pilot study. *Resuscitation* 2004 Jun;61(3):357-60.
63. Persson L, Hardemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pålman S. S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 1987;18:911-8.
64. Abraha HD, Butterworth RJ, Bath PM, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA. Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997;34:366-70.
65. Buttner T, Weyers S, Postert T, Sprengelmeyer R, Kuhn W. S-100 protein: serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997;28:1961-5.
66. Elting JW, de Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 2000; 181:104-10.
67. Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers if brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2004;227:49-53.
68. Jauch EC, Lindsay C, Broderick J, Fagan SC, Tilley BC, Levine SR; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Association of serial biochemical markers with acute ischemic stroke: the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator Stroke Study. *Stroke* 2006;37:2508-

13.

69. Foerch C, Du Mesnil de Rochemont R, Singer O, Neumann-Haefelin T, Buchkremer M, Zanella FE, et al. S100B as a surrogate marker for successful clot lysis in hyperacute middle cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:322–5.

70. Foerch C, Singer OC, Neumann-Haefelin T, du Mesnil de Rochemont R, Steinmetz H, Sitzer M. Evaluation of serum S100B as a surrogate marker for long-term outcome and infarct volume in acute middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 2005;62:1130–4.

71. Jonsson H, Johnsson P, Birch-Iensen M, Alling C, Westaby S, Blomquist S. S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1433–7.

72. Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ* 2000;162:1139–40.

73. Ishiguro Y, Kato K, Ito T, Nagaya M. Determination of three enolase isozymes and S-100 protein in various tumors in children. *Cancer Res* 1983;43:6080–4.

74. Raabe A, Grolms C, Keller M, Dähnert J, Sorge O, Seifert V. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir* 1998;140:791–2.

75. Rasmussen LS, Poulsen MG, Christiansen M, Jansen EC. (2004). Biochemical markers for brain damage after carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:469-73.

76. Cakir Z, Aslan S, Umudum Z, et al. (2010). S-100beta and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury. *Am J Emerg Med* 28:61-7.

77. Yardan T, Cevik Y, Donderici O, et al. (2009). Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 27:838-42.

78. Akdemir HU, Yardan T, Kati C, Duran L, Alacam H, Yavuz Y, Okuyucu A(2014) The role of S100B protein, neuron-specific enolase, and glial fibrillary acidic protein in the evaluation of hypoxic brain injury in acute carbon monoxide poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 33(11):1113-20.

79. Brvar M, Mozina H, Osredkar J, Mozina M, Bručan A, Bunc M. The potential value of the protein S-100B level as a criterion for hyperbaric oxygen treatment and prognostic marker in carbon monoxide poisoned patients. *Resuscitation.* 2003 Jan;56(1):105-9.

80. Gawlikowski T, Golasik M, Gomolka E, Piekoszewski W. Proteins as biomarkers of carbon monoxide neurotoxicity. *Inhal Toxicol.* 2014 Dec;26(14):885-90. doi: 10.3109/08958378.2014.970786. Epub 2014 Oct 30.
81. Isgro F, Schmidt Ch, Pohl P, Saggau W. A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery? *European J of Cardio-thoracic Surg* 11 1997;640-644.
82. Ramlavi B, Rudolph JL, et al. Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass *Ann Surg* 2006;244:593-601.
83. Rasmussen LS, Christiansen M, et al. Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery – time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:547-551.
84. Liu Y et al. Comparison of S100B and NSE between cardiac surgery and interventional therapy for children, *Pediatr Cardiol* 2009 Oct;30(7):893-7.
85. Hermann M. Et al., Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery, *Stroke* 2000;31:645-650
86. (Duman C, Yılmaz S. Travmatik beyin hasarı belirteçleri, *Türk Klinik Biokimya Derg* 2008;6(1):33-41).
87. Lamerz R. NSE (Neuronen-spezifische enolase), In: Thomas L (ed.) *Clinical Laboratory Diagnosis*, TH-Books, 1st Edition 1998;979-981.).
88. Rasmussen T, Grankvist K, Ljungberg B. Serum gamma-enolase and prognosis of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 1993;177(1):49-54.
89. Burger nee Buch K, Padberg F, Nolde T, et al. Cerebrospinal fluid tau protein shows a better discrimination in young old (70) than in old patients with Alzheimer's disease compared with controls. *Neurosci Lett.* 1999;277:21-4.
90. Tato RE, Frank A, Hernanz A. Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59:280-3.
91. Iqbal K, Liu F, Gong CX, Alonso Adel C, Grundke-Iqbal I. Mechanisms of tau-induced neurodegeneration. *Acta Neuropathol.* 2009;118:53-69.
92. Irazuzta JE, De Courten-Myers G, Zemlan FP, Bekkedal MYV, Rossi III J. Serum cleaved Tau protein and neurobehavioral battery of tests as markers of brain injury in experimental bacterial meningitis. *Brain Research.* 2001;913:95-105.
93. Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, Gabbita SP, Rosenberg WS, Speciale SG, Zuccarello M. C-tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients:

association with elevated intracranial pressure and clinical outcome. *Brain Res.* 2002;23:131-9.

94. Hesse C, Rosengren L. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke; *Neurosci Lett.* 2001;19; 297:187-189.

95. Wen Y, Yang S: Transient cerebral ischemia induces site-specific hyperphosphorylation of tau protein. *Brain Res.* 2004; 1022:30-38.

96. Sussmuth SD, Reiber H, Tumani H. Tau protein in cerebrospinal fluid(CSF): a blood-CSF barrier related evaluation in patients with various neurological diseases. *Neuroscience Letters* 2001; 300:95-98.).

97. Blomberg M, Jensen M, Bsun H, et al. CSF Tau levels increase with age in healthy individuals. *Demantia Geriatr. Cognit Disord.* 2001; 12:127-132.

98. Parks WC, Wilson CL, Lopez-Boado YS. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2004;4:617–29.

99. Yong VW. Metalloproteinases: mediators of pathology and regeneration in the CNS. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:931–44.

100. Clark AW, Krekoski CA, Bou S-S, Chapman KR, Edwards DR. Increased gelatinase A (MMP-2) and gelatinase B (MMP-9) activities in human brain after focal ischemia. *Neurosci Lett* 1997; 238:53–6.

101. Anthony DC, Ferguson B, Matyzak MK, Miler KM, Esiri MM, Perry VH. Differential matrix metalloproteinases expression in cases of multiple sclerosis and stroke. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997;23:406–15.

102. Lo EH, Wang X, Cuzner ML. Extracellular proteolysis in brain injury and inflammation: role for plasminogen activators and matrix metalloproteinases. *J Neurosci Res* 2002;69:1–9.

103. Lo EH, Broderick JP, Moskowitz MA. tPA and proteolysis in the neurovascular unit. *Stroke* 2004;35:354–6.

104. Montaner J, Alvarez-Sabín J, Molina CA, Angle's A, Abilleira S, Arenillas J, Monasterio J. Matrix metalloproteinase expression is related to hemorrhagic transformation after cardioembolic stroke. *Stroke* 2001;32:2762–7.

105. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, RibóM, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation* 2003;107: 598–603.

106. Rosell A, Alvarez-Sabín J, Arenillas JF, Rovira A, Delgado P, Fernández-Cadenas I, et al. A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation

between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke. *Stroke* 2005;36:1415–20.

107. Horstmann S, Kalb P, Koziol J, Gardner H, Wagner S. Profiles of matrix metalloproteinases and their inhibitors, and laminin in stroke patients: influence of different therapies. *Stroke* 2003;34: 2165–70.

108. Ning M, Furie KL, Koroshetz WJ, Lee H, Barron M, Lederer M, et al. Association between tPA therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute stroke. *Neurology* 2006; 66:1550–5.

109. Akelma AZ, Celik A, Ozdemir O, Kavak Akelma F, Abaci A, Razi CH, Kislal FM, Akin O. Neuron-specific enolase and S100B protein in children with carbon monoxide poisoning: children are not just small adults *Am J Emerg Med*. 2013 Mar;31(3):524-8. doi: 10.1016/j.ajem.2012.10.009. Epub 2013 Feb 4.

110. Vukasovic I, Tesija-Kuna A, Topic E, Supanc V, Demarin V, Petrovcic M. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in different acute stroke subtypes. *Clin Chem Lab Med* 2006;44:428–34.

8. EKLER

CO ZEHİRLENMESİ VAKALARI

Dosya no:

TA: / mmHg SpO2: CO Düzeyi:

Maruziyet kaynağı: Sigara alışkanlığı: Komorbid hastalık:

Glasgow koma skoru:

Glasgow Koma Skalası

Göz Açma	Motor Yanıt	Sözel Yanıt
Spontan 4	Spontan, istemli 6	Spontan 5
Sözel uyararla 3	Uyarıyı lokalize ediyor 5	Konfüzyonel 4
Ağrılı uyararla 2	Uyarandan kaçınma 4	Uygunsuz cevap 3
Yok 1	Global fleksör yanıt 3	Homurtu 2
	Global ekstensör yanıt 2	Yok 1
	Yanıt yok 1	

Şikayeti:

Baş ağrısı: bulantı: kusma: baş dönmesi: ataksi: halsizlik: çarpıntı:

göğüs ağrısı: dispne: konfüzyon: senkop: diğer:

EKG: NSR T Negatifliği ST Değişikliği

Kardiyak Marker:

Dışlama Kriterleri:

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan,
- On sekiz yaş altında olan kadın ve erkek hastalar
- Serebrovasküler hastalık geçiren ve daha önce geçirmiş olan hastalar
- Alzheimer hastalığı olanlar
- İntrakraniyal kanama geçirme öyküsü olanlar
- Başvurduğunda eşlik eden başka ilaç intoksikasyonu olması