

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

**ACİL SERVİSE KARBONMONOKSİT
İNTOKSİKASYONU İLE BAŞVURAN
HASTALARDAKİ NİTRİK OKSİT DÜZEYİ
İLE TROPONİN, CK, CK-MB VE COHb
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİYİ
DEĞERLENDİRMEK**

Dr. Bahar KESKİN ÇELİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Ali GÜR

ERZURUM-2022

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 8271 nolu proje numarası ile desteklenmiştir.

24.05.2022

Bahar KESKİN ÇELİK

ONAY

“Acil Servise Karbonmonoksit İntoksikasyonu İle Başvuran Hastalardaki Nitrik Oksit Düzeyi İle Troponin, CK, CK-Mb ve COHb Düzeyleri Arasındaki İlişkiyi Değerlendirmek “ isimli çalışmamızın Acil Tıp Anabilim Dalı’nın 02.10.2020 tarih 42190979-000-E.2000241500 sayılı kararı ile yapılması uygun görülmüş ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulunun 06/10/2020 tarih 6 Nolu oturum ve 54 Nolu kararı ile Dr. Öğr. Üyesi Ali GÜR denetiminde Araş. Gör. Dr. Bahar KESKİN ÇELİK tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüştür. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05/11/2020 tarihli B.30.2.ATA.0.01.00/464 Sayılı oturumunda ve 53 Nolu karar ile etik kurallara uygun olduğu kabul edilmiştir.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
ONAY	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TEŞEKKÜR	ix
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin (KZ) Tarihçesi	4
2.2. CO Kimyası.....	5
2.3. Karbonmonoksit Kaynakları	6
2.3.1. Ekzojen Karbonmonoksit Kaynakları	6
2.3.2. Endojen Karbonmonoksit Kaynakları	7
2.4. Epidemiyoloji	8
2.5. Patofizyoloji	10
2.6. Klinik.....	12
2.6.1. Hikaye	12
2.6.2. Fizik Muayene	14
2.6.3. Tanı.....	15
2.6.4. Laboratuvar Çalışmaları	16
2.6.5. Pulse Oksimetri Değerlendirilmesi	17
2.6.6. Kardiyak Marker Sonuçları	18
2.6.7. Diğer Test Sonuçları.....	18
2.7. Görüntüleme Yöntemleri.....	19
2.7.1. Akciğer Grafisi	19
2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)	20
2.7.3. MR (Manyetik Rezonans) Görüntüleme	20

2.7.4. Diğer Testler	20
2.7.5. EKG	20
2.7.6. Ekokardiyografi	21
2.8. Ayırıcı Tanı	22
2.9. Karbon Monoksit Zehirlenmesi Tedavi ve Yönetimi	22
2.9.1. Hastane Öncesi Bakım	22
2.9.2. Acil Serviste CO Zehirlenmesine Yaklaşım	23
2.9.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	24
2.9. Parametreler	29
2.9.1. Kreatin Kinaz	29
2.9.2. Myoglobin	30
2.9.3. Troponin	30
2.9.4. COHb	31
2.9.5. Nitrik Oksit	32
3. MATERYAL ve METOD	35
3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü	35
3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman	35
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	35
3.4. Çalışmaya Alınma Kriterleri	36
3.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	36
3.6. Hastaların Değerlendirilmesi	36
3.7. Verilerin Toplanması	37
3.8. Kanların Toplanması	37
3.9. NO Tayini	38
3.10. İstatistiksel Analiz Yöntemi	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	66
KAYNAKLAR	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı	40
Tablo 2. Gruplara göre hastaların yaş dağılımı	40
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı.....	41
Tablo 4. Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımı	41
Tablo 5. CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların başvuru şikayetleri	42
Tablo 6. Gruplara göre hastaların başvuru şikayetleri.....	42
Tablo 7. Vital parametrelerin gruplara göre dağılımı.....	43
Tablo 8. CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların zehirlenme şekilleri	44
Tablo 9. Gruplara göre hastaların zehirlenme şekillerinin değerlendirilmesi	44
Tablo 10. CO gazına maruziyet süresi ve maruziyet sonrası acil servise başvurana kadar geçen sürenin gruplara göre değerlendirilmesi	45
Tablo 11. Senkop, göğüs ağrısı ve EKG değişikliğinin gruplara göre değerlendirilmesi.....	46
Tablo 12. CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların tedavi şekli ve hastaneye yatış durumunun gruplara göre değerlendirilmesi	47
Tablo 13. CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların kardiyak markerlarının değerlendirilmesi.....	47
Tablo 14. Gruplara göre hastaların kardiyak markerlarının değerlendirilmesi	48
Tablo 15. Gruplara göre hastaların laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi	49
Tablo 16. Gruplara göre hastaların başvuru-taburculuk ejeksiyon fraksiyonlarının değerlendirilmesi	50
Tablo 17. Hastaların CK, CK-MB, Troponin, COHb, NO düzeylerinin gruplara göre değerlendirilmesi.....	51
Tablo 18. NO ile hastaneye yatış süreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi	51
Tablo 19. Hastalarda NO ile CK, CK-MB, COHb ve Troponin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 20. Hastalarda Troponin ile CK, CK-MB, COHb ve NO arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	52
Tablo 21. Hastalarda COHb ile CK, CK-MB, NO ve Troponin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	53

Tablo 22. Hastalarda CK ile NO, CK-MB, COHb ve Troponin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	53
Tablo 23. Hastalarda CK-MB ile CK, NO, COHb ve Troponin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	53



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Absorbans-konsantrasyon grafiği	39
--	----



KISALTMALAR DİZİNİ

BNP	: Brain Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı tomografi
BVR	: Biliverdin redüktaz
C-GMP	: Siklik guanilaz mono fosfat
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz-MB
CO	: Karbonmonoksit
COHb	: karboksihemoglobulin
DIC	: Yaygın intravasküler pıhtılaşma
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
Hb	: Hemoglobin
HBOT	: Hiperbarik oksijen tedavisi
HT	: hipertansiyon
KAH	: Koroner arter hastalığı
KZ	: Karbonmonoksit zehirlenmesi
MR	: Manyetik rezülasyon
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NBOT	: Normobarik oksijen tedavisi
NO	: Nitrik oksit
PaO2	: Parsiyel oksijen basıncı
PCO2	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PTCA	: Perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti
STEMİ	: ST eleve miyokart enfarktüsü
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimin 2. yılından itibaren akademik açıdan bana yol gösteren, tez çalışmamın başlangıcından yazımına kadar geçen süre boyunca fikirleri ve kontrolleriyle tezime destek veren, birçok çalışmada bana danışmanlık yapan, akademik çalışma nasıl yapılır öğreten tez danışman hocam Dr. Öğretim Üyesi Ali GÜR 'e saygılarımı sunar yardımları için teşekkür ederim.

Acil eğitim hayatıma başladığımdan beri beni destekleyen, evde çoğu zaman hem anne hem baba olan ve her koşulda yanımda olan eşim Ercan ÇELİK'e sevgi ve özverileri için ve bu süreçte birçok defa ihmal etmek zorunda kaldığım canım kızım Defne ÇELİK'e;

Acil servise başladığım günden beri akademik hayatıyla ve kişiliğiyle bana her zaman yol gösteren hocam Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR'ı;

Her düşündüğüm projede beni destekleyen, yapamayacağımı düşündüğüm durumlarda bile beni cesaretlendiren, akademik çalışma yapmanın püf noktalarını öğrendiğim ve hayata dair bana pek çok şey öğreten hocam Doç. Dr. Abdullah Osman KOÇAK'a;

Öğretim hayatım boyunca klinik tecrübe edinmeme yardımcı olan Doç. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU'na, Doç. Dr. Erdal TEKİNE'e, Doç. Dr. Sultan Tuna AKGÜL GÜR'e, Dr. Öğretim Üyesi İbrahim ÖZLÜ'ye, Dr. Öğretim Üyesi Fatma TORTUM'A ve Dr. Öğretim Üyesi Mevlana ÖMEROĞLU hocalarıma;

Pandeminin en zorlu sürecinde yanımda olan kardeşim Yağmur AKIN'a;

Ayrıca burada bize bir aile olan Dr. Emine ÖZDAL ve ailesine;

Asistanlık hayatımın başından beri bana okumayı sevdiren bilginin gücünü gösteren Dr. Furkan ERBAY'a;

Acili sevmeme vesile olan her girişimsel için beni cesaretlendiren ve hasta muayene etmeyi öğreten Uzm. Dr. Zübeyir KÖSE'ye;

Tomografi bakmanın püf noktalarını anlatan Uzm. Dr.Ahmet ŞENOL'a,

USG'yi bana sevdiren ve beni her zaman bir kardeş gibi koruyup kollayan Uzm. Dr. Nazım CAN'a,

Acille ilgili yapmak istediğim her projede bana destek olan Uzm. Dr. Emre ŞENGÜN'e;

Yazıcım olan ve her koşulda beni destekleyen, yanımda olan Dr. Hatice Kübra TAŞÇI'ya; tüm tez yazımı aşamalarında Emine ÖZDAL ile birlikte yanımda olarak yardım ettiği için ;

Burada bulunduğum süreç boyunca benim hep yanımda olan her koşulda sevgilerini ve saygılarını belli eden, beni hiç kırmayan ve kardeşim gibi gördüğüm tüm asistan arkadaşlarıma;

Doğduğum günden itibaren maddi ve manevi olarak beni daima destekleyen, dualarını hep yanımda hissettiğim, emeklerini hiçbir zaman ödeyemeyeceğim biricik aileme teşekkürlerimi sunarım

Dr. Bahar KESKİN ÇELİK

ÖZET

Acil Servise Karbonmonoksit İntoksikasyonu İle Başvuran Hastalardaki Nitrik Oksit Düzeyi İle Troponin, CK, CK-Mb Ve COHb Düzeyleri Arasındaki İlişkiyi Değerlendirmek

Amaç: Bu tez çalışmamızda acil servise sonbahar ve kış aylarında başvuran CO gazına maruz kalan hastalarda kardiyak etkilenim ile NO arasındaki ilişkiyi değerlendirerek CO gazının kardiyak etkilenimini engellemek için yeni tedavi protokolleri sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Serviste yapılmış olup sonbahar ve kış aylarında acil servise başvuran CO gazına maruz kalan hastalarla gerçekleştirilmiş prospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza CO zehirlenmesi ile başvuran 30 troponin pozitif ve 43 troponin negatif olan hastalar iki grup olarak dahil edilmiştir. Ek olarak kronik hastalığı olmayan 30 sağlıklı yetişkin kontrol grubu olarak dahil edilmiştir. Çalışmaya 18 yaş altı ve gebe hastalar dahil edilmemiştir. Zehirlenme sonrası acil servise geliş saati sekiz saat ve üstü başvurular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ve kontrol grubunun demografik özellikleri, GKS'si, vital bulguları, gaza maruziyet süreleri, maruziyet sonlanmasından sonra acil servisimize başvuruya kadar geçen süre, başvuru şikayetleri, laboratuvar parametreleri, Troponin, CK, CK-Mb, Miyoglobilin, COHb düzeyleri, EKG ve EKO değişiklikleri, hastanede yatış süreleri ve mortaliteleri ve NO düzeyleri kayıt altına alındı. Elde edilen veriler IBM SPSS 20 programı ile analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların %48.5'i kadın, %51.5'i ise erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması median 27 (minimum 18, maksimum 79) idi. NO düzeyleri Troponin negatif, troponin pozitif ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.000$). NO değerleri COHb, Troponin ve CK ile ilişkili bulunurken ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$) CK-MB ile arasında bir ilişki tespit edilmedi ($p=0.265$).

Sonuç: Karbonmonoksit intoksikasyonu ile başvuran ve troponin yüksekliği olan hastalarda NO düzeyleri anlamlı olarak düşüktür. Bu nedenle karbonmonoksit intoksikasyonu olan hastalara inhaler NO tedavisinin CO tedavisi ile birlikte verilmesi ile kardiyak hasarın önüne geçilebileceği öngörülmektedir.

Anahtar Kelimeler: CO intoksikasyonu, kardiyak etkilenim, NO, Troponin, CoHB.



ABSTRACT

Evaluating the Relationship Between Nitric Oxide Levels and Troponin, CK, CK-Mb and COHb Levels in Patients Presenting to the Emergency Department with Carbon Monoxide Intoxication

Aim: In this thesis, we aimed to present new treatment protocols to prevent cardiac effects of CO gas by evaluating the relationship between cardiac exposure and NO in patients exposed to CO gas, who applied to the emergency department in autumn and winter months.

Materials and Methods: This study is a prospective in is a prospective Atatürk University faculty of medicine emergency department, with patients exposed to CO gas who applied to us in the autumn and winter months. Patients with 30 troponin positive and 43 troponin negative ones admitted to our study with CO exposure were included in two groups. In addition, 30 healthy adults without chronic diseases were included as a control group. Patients under the age of 18 and pregnant were not included in the study. The applications to the emergency department after intoxication pass over eight hour or more were not included in the study. Demographic characteristics, GCS, vital signs, duration of exposure to gas, time to admission to our emergency department after the end of exposure, complaints, laboratory parameters, Troponin, CK, CK-Mb, Myoglobin, COHb levels of all patients included in the study and control group, ECG and ECO changes, length of hospital stay and mortality, and NO levels were recorded. Obtained data were analyzed with IBM SPSS 20 program.

Results: Of the patients included in the study, 48.5% were female and 51.5% were male. The mean age of the patients included in the study was 27 (minimum 18, maximum 79). NO levels were significantly different between troponin negative, troponin positive and control groups ($p=0.000$). While NO values were found to be associated with COHb, Troponin and CK ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$), no correlation was found with CK-MB ($p=0.265$).

Conclusion: NO levels were significantly lower in patients who presented with carbon monoxide intoxication and had elevated troponin. For this reason, it is predicted that cardiac damage can be prevented by administering inhaler NO therapy together with CO therapy to patients with carbon monoxide intoxication.

Key words: CO intoxication, cardiac involvement, NO, Troponin, CoHB.



1. GİRİŞ

Karbonmonoksit (CO), hidrokarbonun yetersiz yanması sonucu oluşan, renksiz, kokusuz, tatsız, tahriş edici olmayan bir gazdır. Bu yüzden sessiz katil olarak adlandırılır. CO, yanan organik bileşiklerin bir yan ürünü olarak oluşur. Birçok CO maruziyeti vakası, ev tipi özel konutlarda görülür (1). Kazara zehirlenmelerde mevsimsel ve bölgesel farklılıklar görülmektedir. Isınma sistemine bağlı zehirlenmeler en çok soğuk bölgelerde ve kış aylarında görülür. En sık rüzgarlı havalarda görülür (2).

CO zehirlenmesi, pişirme ve ısıtma için kömür sobalarının, elektrik ve iç mekan kullanımını sağlamak için benzinli taşınabilir jeneratörlerin yanlış kullanılması sonucunda fırtınalara bağlı elektrik kesintilerinde özellikle yaygındır (3,4).

Sigara dumanı önemli bir CO kaynağıdır. Gün içinde çok sayıda sigara içen bireylerde CO seviyesi yüksek çıkabildiği gibi özellikle nargile içimlerinde CO gazı zehirlenmeleri görülebilir. Doğal gaz zehirlenmelerinde kanda CO gazı dışında methemoglobinemi görülebilir. Ek olarak yanlış havalandırılmış gazlı su ısıtıcıları, gaz yağlı yerden ısıtma sistemleri, odun kömürü ızgaraları ve sterno sobalar CO yayar (5-6).

CO zehirlenmesi (KZ) en sık bildirilen toksikolojik kaynaklı ölüm nedenlerindendir. Zehirlenme, yapısında karbon taşıyan bileşiklerin tam yanmaması sonucu oluşur. CO, solunduktan sonra akciğerler aracılığıyla kana geçer. CO gazı alyuvarların içerisinde bulunan ve dokulara oksijen taşıyan hemoglobine oksijenden ortalama 200-250 kat daha hızlı bağlanır. CO'nin hemoglobinle birleşmesi sonucu karboksihemoglobin (COHb) oluşur. Vücudumuzda yer alan oksijen azalarak CO ile yer değiştirir. Kan dokulara yeterince oksijen taşıyamaz. Kalp, beyin ve diğer organlarımız çalışamaz hale gelir(7).

KZ'de; baş ağrısı, bulantı, kusma, yorgunluk ve baş dönmesi gibi çok hafif klinik bulgular görülebileceği gibi senkop, koma, nöbet, kardiyak arrest, solunum

yetmezliği ve ölüm gibi çok daha ciddi klinik tablolar da görülebilir. Hastalarının klinik belirtileri, CO konsantrasyonuna ve maruziyet süresine bağlıdır. COHb endojen olarak üretilse de, kandaki seviyesi %1'den azdır. Eritrosit tahribatının arttığı, hemolitik anemi ve şiddetli sepsis gibi durumlarda kan COHb seviyeleri %3-4'lere kadar çıkabilmektedir (8). Bazı sigara içicilerde %5-10 arasında COHb seviyeleri gösterilmiştir. Tanı; kan gazındaki yüksek COHb seviyesi ile konulmalıdır. Hepimizin bildiği gibi standart satürasyon takipleri yanlış sonuçlar vermektedir (9).

Yüksek düzeyde COHb oluşumu aniden kimyasal anemiyle sonuçlanabilir. Bu hemorajik anemiden daha kötüdür. Çünkü respiratuar enzim ve pigmentleri etkileyip daha ciddi toksik etkiler oluşturabilir ve doku oksijeni azalır. KZ'lerinde dokularda olan hipoksi nedeniyle mitokondriyal sitokromlarda elektron zincirinden elektron çıkışı durur. Oksidatif fosforilasyon bozulur ve hücrel hipoksi oluşur. CO, myoglobin gibi intraselüler pigmentlere de güçlü bir şekilde bağlanır. Kaslarda O₂ kullanımı bozulur. Kalp gibi yüksek miktarda O₂ kullanan kaslarda CO'nun belirgin bir şekilde myoglobine bağlanması aerobik metabolizma için oksijen mevcudiyetini azaltır. Miyokardiyal myoglobinin CO toksisitesi, kalp kasının kasılmasını dolayısıyla kardiyak debiyi azaltır. Miyokardiyal depresyon, ventriküler aritmi oluşturabilir. Bu da hipotansiyona hatta kardiyak arrest gelişimine neden olabilir. Karbon monoksitin myoglobine bağlanma affinitesi oksijenden yaklaşık olarak 50 kat fazladır. Sonuç olarak oksijenin taşınması ve dağılımında meydana gelen değişiklikler, dokularda hipoksiye bağlı iskemik değişiklikler oluşturabilir Oluşan bu kardiyak değişimler troponin, kreatin kinaz (CK) ve CK-MB de artışa neden olur (8-9).

KZ'sinde gelişen komplikasyonların altta yatan nedenleri; artan oksijen gereksinimi ve miyokard kasının oksijen fraksiyonun yüksek oranıdır. Sık bildirilen kardiyovasküler komplikasyonlar arasında; miyokardiyal stunning (sertleşme), akut miyokardiyal iskemi, sol ventrikül disfonksiyon ve aritmiler bulunmaktadır. Tüm bu tablolar kalıcı miyokard hasarı ile sonuçlanabilmektedir.

Normobarik oksijen, tedavinin temel taşıdır. Sürekli oksijen tedavisine; hasta asemptomatik olana kadar veya COHb seviyesi %10'un altına ininceye kadar devam

edilir. Kardiyovasküler veya akciğer semptomu olanlarda %2'nin altına indirilmelidir. Hastanın klinik endikasyonlarına göre hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi de uygulanmalıdır.

HBO tedavisi endikasyonları: geçici bilinç kaybı, koma veya nöbet, iskemik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri veya kardiyak enzimlerde yükselme, gebe hastalarda COHb düzeyinin % 15'in üzerinde olması ve fokal nörolojik defisittir. Hiperbarik tedavi için tek kesin kontrendikasyon pnömotoraktır.

COHb seviyesi %40 üzerinde ise KZ 'si olgularında ileri yaş, gazı maruziyetin süresi, tedavi başlangıcına kadar geçen süre, koma hali, metabolik asidoz varlığı, serum amilaz ve aspartat aminotransferaz düzeylerinin yüksekliği kötü prognoz işaretleri olarak belirtilmiştir(8).

NO; kalp kasılması, atım hızı ve damar tonusunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hipertansiyon, kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı, koroner arter hastalığı ve aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıklar NO yanıtında bozulmayla ilişkilendirilmektedir.

Bu nedenle tez çalışmamızda acil servise sonbahar ve kış aylarında başvuran CO gazına maruz kalan hastalarda kardiyak etkilenim ile NO arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlandı. Aynı zamanda kalp hasarı belirteci olarak troponin, CK ve CK-MB değerleri ile NO değerlerinin ilişkisi kantitatif olarak ortaya konulmaya çalışıldı. Bu parametreler değerlendirirken CO zehirlenmesi olan hastaların COHb değerleri ile de NO değeri arasındaki ilişki de değerlendirildi. Tezimizde CO intoksikasyonu olan ve kardiyak hasarı olan hastaların kardiyak hasarından sorumlu olabilecek NO molekülünün düzeyi araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin (KZ) Tarihçesi

KZ'nin en erken tanımlaması Aristoteles tarafından M.Ö. 200'ye kadar uzanır. Eski Roma'da M.Ö. 100 yılına kadar intihar yöntemi olarak kullanılan belgelenmiş CO vakaları mevcuttur. Ancak toksisteye bağlı ölüm mekanizması bilinmemekteydi. Yunan hekim Galen'in öngörüsü (MS 129-199) havanın bileşiminde inhale edildiğinde akciğerlere zarar veren bir değişiklik olduğuydu (10).

Arnaldus de Villa Nova (1235-1313), CO'ı tarif etmiş ve bunun yanan odundan çıkan gaz olduğunu söylemiştir (11). CO gazı, 1800'lerde İskoç kimyager William Cumberland Cruikshank tarafından karbon ve oksijen içeren bir bileşik olarak ilk kez tanımlandı (12-13). Claude Bernard 1846 da köpekleri bu gazla zehirlenmiş ve kanlarındaki kırmızı renk değişimini fark etmiştir (14).

1857'den bu yana yapılan çok sayıda çalışma, CO toksisitesi hakkında giderek daha fazla bilgi sağlamıştır. 1857'de Bernard, CO'in hemoglobin ile kombinasyonu yoluyla hipoksiye sebep olduğunu gösterdi (15). Aynı yıl, doku hipoksisine neden olan CO gazının öldürücü etkisinin hiperbarik tedavi ile düzeldiğini fareler üzerinde ilk kez göstermiştir (16).

1895'de Haldane, bir atmosfer basınç altında CO gazına (%100 COHb düzeyi ile sonuçlanan) maruz kalan fareleri, 2 atmosfer basınçlı oksijenli ortamda kolayca yorulmalarına rağmen canlı kaldıklarını gösterdi. Bunu da toksisitenin hipoksi teorisine dayandırarak CO'in sadece hemoglobine, bağlanarak toksik etki oluşturduğunu ve iki atmosfer basınçtaki oksijenin hücresel solunumu sürdürmek için plazmada yeterli çözünmüş oksijen sağladığı sonucuna varmıştır (17).

1929 yılında Sendroy ve ark. CO'in hemoglobin afinitesinin, oksijenin hemoglobine afinitesinden 210 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (15). Yirminci yüzyılın ortalarından beri CO'nun metabolik aktivitesinin yan ürünü olarak endojen üretiminin de olduğu kanıtlanmıştır (18,19).

Goldbaum ve ark. 1976'da Haldane'in toksisitenin hipoksi teorisini tahliye edilmiş köpekler üzerindeki deneyleriyle destekleyerek zehirlenmenin hücresel boyutta olduğunu göstermişlerdir (20).

Bu bilgiler, CO açısından birçok ilerleme kaydedildiğini göstermiş olmasına rağmen hala bilinmeyen birçok unsur olup, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiği aşîkardır.

2.2. CO Kimyası

CO, hidrokarbon yanması sonucu oluşan kokusuz, tatsız, renksiz, tahriş edici olmayan bir gazdır. CO'in mol kütlesi 28.01g/mol'dur. Havanın mol kütlesi 28.80 olarak kabul edildiğinde havadan daha hafiftir. 0°C sıcaklıkta ve 1atm basınçta CO yoğunluğu 1.25 kg/m³'dür (21). Atmosferik CO konsantrasyonu genellikle yüzde 0.001'in altındadır, ancak kentsel alanlarda veya kapalı ortamlarda daha yüksek olabilir. Aynı zamanda fizyolojik ikincil madde olarak da işlev görür. CO, bir karbon ve bir oksijen atomunun birleşiminden oluşur, üç karbon ve oksijen atomunun 6 elektronu paylaşması ve üçlü kovalent bağ yapmasıyla oluşur. Üçlü kovalent bağ yapısı sebebiyle fizyolojik koşullarda stabildir. Geçiş metalleri ile kolaylıkla kompleks oluşturabilir. İçeriğindeki üçlü bağa rağmen indirgeyen maddelerle yavaş reaksiyon verir. Bu özellik, CO'yu oksijen ve diğer iki atomlu gazları bağlama görevi olan metalloproteinin güçlü bir inhibitörü haline getirir (22-23). CO katalaza bağlanırken hız kısıtlayan bileşik I oluşumudur. Bunun oluşumu yüksek CO basıncı gerektirir ve en az 110 nM olana kadar bu aktivite inhibe edilemez(24-25).

CO normal koşullar altında -205 derecede eriyen ve kaynama noktası -191.5 derece olan bir gazdır. Suda 20 derecede 2.3 ml/100 ml olarak çözülür. Kloroform gibi organik çözücülerde de çözünür (26-27). CO siklik guanilat siklaz ile bağlanır. Enzim aktive olur ve protein kinaz-G'yi aktive eden siklik GMP üretilir (26-28). Bunun sonucunda vasküler düz kas tonusunda artma, vasküler düz kas proliferasyonunda ve trombosit agregasyonunda inhibisyon oluşur (29-30).

CO hem proteinine yarışmalı olarak bağlandığı için etkisi ortamdaki CO konsantrasyonu ile ilişkilidir. CO toksik etkisi, solunum yolu ile vücuda girdikten sonra ortaya çıkar. Bu nedenle patofizyolojide en önemli husus hemoglobine bağlanmasıdır. CO'un eritrositlere geçişi sıfır dereceli kinetiğe göre olur. CO'nun hemoglobine afinitesi oksijene göre 220-240 kat daha fazladır(31-32). Hemoglobine bağlanan CO, dokulara taşınan oksijen miktarını azaltır ve oksijen disosiyasyon eğrisinin sola kaymasına neden olur (33).

2.3. Karbonmonoksit Kaynakları

2.3.1. Ekzojen Karbonmonoksit Kaynakları

Motorlu taşıtlar, ısıtıcılar, karbon bazlı yakıtlar kullanan cihazlar, metilen klorür içeren boyalar ve ev yangınları ekzojen CO gazının ana kaynağıdır (34). Boya sıyırıcılarda bulunan veya çözücülerin yağdan arındırılması için kullanılan çözücüler, metilen klorür oluşturabilirler. Halojenli hidrokarbonlar özellikle metilen klorür ve dibromometan hepatik sitokrom P450 tarafından metabolize olması sonucu CO üretir. Metilen klorür, kronik maruziyet sonucu yağ dokusunda birikebilir. Sonuç olarak bu maddelere aşırı maruziyet veya ortamın yetersiz havalanması CO zehirlenmesine sebep olur (35).

Yeterli miktarda solunum yapan kişiler, yağ dokusundan metilen kloridin yavaş salınması ve ardından karaciğerdeki CO metabolizmasına bağlı olarak, ancak bir süre sonra CO toksik etkisinden kurtulabilirler. Özellikle itfaiyecilerde, her türlü duman inhalasyonu KZ'sinin nedenleri arasında ilk sırada yer alır.

KZ'sinin salgınları kış aylarında, özellikle de elektrik kesintileri insanları ısı için alternatif odun yakma kaynaklarını kullanmaya zorladığında daha sık görülür. Tünellerde ve otoparklarda motor egzoz dumanı birikimi nedeniyle geçici CO konsantrasyonları yüksek olabilir (36).

2.3.2. Endojen Karbonmonoksit Kaynakları

Endojen CO'nun üretildiği 1898'de Saint-Martin ve Nicloux tarafından ilk defa gösterildi. Warburg, 1930'da CO'nun, mayalarda ışığa duyarlı olarak solunumu inhibe edebildiğini ve COHb'nin uygun dalga boyların da ışığa maruz bırakılarak çözülebileceğini tespit ettiğini bildirmiştir (37).

Bu öncü çalışmalar (37), CO'nun biyolojik süreci için yüzlerce yıl sürecektir araştırmaları başlattı. 1950'lerin başında Sjöstrand, hemoglobinin in vivo olarak ayrışması ile endojen CO üretimi gözlemleyerek vücudumuzdaki CO'nun varlığı için gerçek deneysel kanıt sağlamıştır (38-39)

CO, biyolojik sistemlerin düzenlenmesi için ikincil sinyal haberci olarak hücrel olaylara katılan bir gazdır. Bununla birlikte, CO'nun heme protein bağlanması yoluyla hemoglobin (Hb) ile oksijen depolamasının ve taşınmasının etkinliğinin bozulmasına neden olur. Hb'nin normal yıkımında, heme'nin porfirin halkası α -meten köprüsünde HO ile kırılır. HO, endoplazmik retikulum üzerinde Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH)-flavoprotein redüktaz ve biliverdin redüktaz ile birlikte bulunur ve burada hem'i, biliverdin, demir ve CO'ya O₂ ve NADPH'ya bağımlı bir şekilde katabolize eder. Biliverdin daha sonra biliverdin redüktaz ile güçlü bir endojen antioksidan olan bilirubine ayrılır ve bunun için 3 mol moleküler oksijen (O₂) gerektirir. H₂O reaksiyonunda üretilen Biliverdin-IXa, NAD(P)H biliverdin redüktaz (BVR) tarafından bilirubin-IXa'ya indirgenir. Hem olmayan kaynaklar, eksojen CO üretimine küçük bir katkıda bulunabilir. Kanda CO, karboksihemoglobin (CO-Hb) oluşturmak için hemoglobini bağlar (26-40). HO hem oksidatif strese karşı savunma mekanizması olarak işlev görür hem de reaktif oksijen türleri tarafından indüklenir. CO üretimi, hastalık da dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik faktörlerden etkilenebilir (41). Çevresel CO kaynağı olmayan havayı solumakta olan insanlar, heme protein katabolizması ile endojen CO üretimi nedeniyle hala ölçülebilir düzeyde dolaşımdaki COHb seviyesine sahip olacaklardır.

Eritrosit yıkımından sonra hem seviyelerinin artması, endojen CO üretimini arttırdığını ve COHb seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (42-43).

Hemoliz gibi hem metabolizması anormal şekilde arttığında, vücudumuzdaki CO üretim hızı önemli derecede artabilir. Hemoliz durumunun arttığı orak hücreli anemi gibi durumlarda bazal COHb düzeyi, normal popülasyondakine oranla daha yüksektir ve bu normal kabul edilir (43).

Hem katabolizmanın ana yerleşim yeri ve dolayısıyla CO üretiminin başlıca organı karaciğerdir. Karaciğer dışında dalak, beyin ve eritropoetik sistem de CO üretimine neden olan organ ve sistemlerdir (44).

2.4. Epidemiyoloji

ABD’de KZ’sinin çoğu yangınlardan kaynaklanmaktadır, ancak ocaklar, taşınabilir ısıtıcılar ve otomobil egzozu ölümlerin yaklaşık üçte birine neden olmaktadır. Bunlar genellikle arızalı veya engellenmiş egzoz sistemleri ve intihar girişimleriyle ilişkilidir. Yangın dışı yıllık 50000 vaka kayda alınmıştır. Bunlardan 1200 ölüm bildirilmiştir. Ölümlerin 800’ünde kasıtlı CO maruziyeti varken 400’ünde kazara CO maruziyeti vardır (2-45). Amerika Birleşik Devletleri’nde 2000-2009 yılları arasında yangın dışı CO gazı zehirlenmesine maruz kalma yeri vakaların % 77.6’sında konut, % 12’sinde işyeri olarak rapor edilmiştir (46). Amerika gibi gelişmiş ülkelerde bu zehirlenmenin en yaygın kaynağı fırınlar (18.5) bunu motorlu taşıtlar, soba, gaz hatları, su ısıtıcıları ve jeneratörler izlemektedir (47). Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran soba ve benzeri bakımı yapılmamış ısıtıcılar kaynaklı olup hava ve mevsim şartlarına göre değişiklik göstermektedir (2).

1999-2012 yılları arasında, ABD’de kasıtsız yangın maruziyetine bağlı KZ’sinden 6136 ölürken, yılda ortalama 438 ölüm gerçekleşmiştir (48).

KZ’inde hafif zehirlenme halindeki belirtilerin geçici süreci ve semptomların influenza benzeri şikayetler şeklinde görülmesi, maruziyetin her yerde olabilmesi, ek gaz zehirlenmelerinin eşlik edebilmesi ve gazın renksiz, kokusuz ve tatsız olması

sebebiyle yanlış tanı koyulabilmekte veya tanı koymak gecikebilmektedir. Bu da küresel insidansın doğru olarak belirlenmesini imkansız hale getirir (49).

CO zehirlenmesinde tüm yaş grupları, etnik nüfus ve sosyal gruplar etkilenebilirken bu grupların maruziyet yolu daha farklıdır. Aynı zamanda komorbidite gibi durumlar risk grubunun daha yüksek artışa neden olabilir(50). Şiddetli kış fırtınalarında kullanılan kapalı ısıtma cihazlarından kaynaklı KZ'sinin insidansı incelendiğinde CO toksisitesi ile ABD göçmenleri arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (51). Yaşla mortalite ve morbidite oranının doğru orantılı olarak arttığı ve 65 yaş üstünde bu oranın en yüksek olduğu bildirilmiştir. Yine mortalite en az 0-4 yaş çocuklarda ardından ise 15-34 yaş erişkinlerde görülmüştür (47-52).

Morbidite ve mortaliteyi değişmeyen bu faktörler dışında gaz maruziyeti süresi, ortamın havalanma koşulları, ortamdaki CO miktarı da değişebilen faktörler olarak rol oynamaktadır. Akciğer ve geçirilmiş kardiyovasküler patolojisi olan hastalar, KZ'sini daha az tolere edebilirler; bu durum, ventilasyon perfüzyon anomalileri ve % 100 oksijen tedavisine olası solunumsal depresif yanıtla ilgili ek endişeleri olan kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda da bu şekildedir. Fetal hemoglobine CO daha fazla afinite ile bağlanır.

Plasental geçiş hızlıdır ve doğrudan bebekte hipoksemi ve asidoz gelişir (53). Yenidoğanlar ve doğum öncesi fetus, fetal hemoglobin ayrışma eğrisinin doğal sola kayması, daha düşük bir bazal PaO₂ ve dengelemede COHb düzeyleri, maternal seviyelere göre % 10-15 daha yüksek olduğu için KZ'sine karşı daha savunmasızdır (54).

Ülkelerin sosyoekonomik yapıları ve iklimsel özellikleri nedeniyle KZ vakaları dünya genelinde farklı sıklıklarla görülmektedir. Ülkemizde KZ'sinin sıklığı konusunda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu yüzden insidans açısından net rakamlar belirtilememiştir (55). Bu duruma rağmen Güney Kore ve İsrail gibi ülkelerin çalışmalarıyla kıyaslandığında bu süre zarfında kayıta geçen KZ sayıları çok daha fazladır (56-57).

2.5. Patofizyoloji

CO gazının toksik etkisi solunum yoluyla vücuda girdikten sonra başlar. Akciğere solunum yoluyla giren CO gazı hızlıca alveollerden emilir ve en hızlı kılcıl damarlarda zedelenmeye neden olur (58). Akciğer kapiller membranından hızlıca emilen CO gazı Hem'in demir kısmına oksijenden 240 kat fazla afinite ile bağlanır. CO gazının eritrositlere geçişi sıfır derece kinetiğe göre olur (59-60). CO Hem ile bağlandığında Hem yapısındaki diğer üç adet oksijen molekülü dokulara geçemez. Bu oksihemoglobulin disosiasyon eğrisini sola kaydırır ve dokulara oksijen sunumunu bozar. Böylece hücre içi hipoksiye neden olur. Aynı zamanda %10-15'i ekstrasvasküler sistemde olan CO gazı sitokromlar, myoglobulin, NADPH Redüktaz gibi moleküllere de bağlanır ve oksidatif fosforilasyonu mitokondri düzeyinde bozar (61-27). Böylece CO toksisitesi, hücresel seviyede bozulmuş oksijenizasyona neden olur. CO vücuttaki birçok farklı organ ve sistemi etkiler ancak kalp, beyin gibi fazla oksijen ihtiyacı olan ve oksijen deposu olmayan dokulara olan etkisi çok daha fazladır (62-63). CO hemoglobini tersine bağlar, böylece göreceli fonksiyonel anemi ortaya çıkar. 100 ppm çevre CO düzeyi % 16'lık bir COHb üretimine sebep olur ve bu da klinik semptomlar üretmek için yeterlidir. CO toksisitesinde birincil hedef olarak mitokondriler gösterilmiştir. Mitokondrial sitokramda potansiyel CO bağlayıcı bulunan Hem gruplarına bağlanarak mitokondrial solunumu bozar. Aynı zamanda sitokrom a3 birimine de bağlanarak ets deki sitokrom c oksidazı inhibe eder ve oksidatif fosforilasyon inhibe olur (64). CO, hemoglobinden daha fazla afinite ile kardiyak miyoglobine bağlanır; buna bağlı ortaya çıkan miyokardiyal depresyon ve hipotansiyon doku hipoksisini şiddetlendirir. Bununla birlikte, CO toksisitesinin kapsamını açıklamak için oksijen vermedeki azalma yetersiz gelmiştir. Kanda ki COHb saturasyonu aşağıda ki gibi hesaplanmaktadır.

A x Solunan havadaki CO (%) x maruz kalınan süre (dk)

(A sabiti ise istirahatte 3 hafif aktivitede 5 ağır işaltında 11 olarak hesaplanır(65).)

CO gazının yarı ömrü oda havasında 250-320 dakika arasında iken yüz maskesiyle %100 hava solutulmasıyla 90 dakikaya düşer. Hiperbarik tedavi ile ise 30 dakikaya kadar düşmektedir (66).

Yapılan araştırmalarda COHb düzeyi solunan CO konsantrasyonuna maruziyet süresine pulmoner ventilasyona bağlı olarak değiştiği gösterilmiştir. Ancak hastanın klinik durumu ile COHb seviyesi arasında net bir ilişki gösterilememiştir (67-68). CO aşağıdakiler de dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalarla immünolojik veya inflamatuvar hasar içeren doğrudan hücresel değişiklikler üretebilir (3). Bunları temel başlıklar altında toplarsak;

1. Hücre içi proteinlere bağlanma (miyoglobin, sitokrom a, a₃). Direkt hasar: İnsan vücudunda emilen CO'nin yaklaşık olarak %10-15'i hücre dışı proteinlere bağlanarak doğrudan hücre hasara neden olur. Bilhassa miyoglobin, sitokromlar ve guanilat siklaza bağlanır ve zararlı etkileri ortaya çıkar (69). Myoglobine bağlanma oksijen-CO ve NO'nun yarışmalı bağlanması şeklinde gelişir. Üç molekülünde afinitesi farklıdır (70).
2. Nitrik oksit üretimi, peroksinitrit üretimine yol açar.
3. Nötrofiller tarafından lipid peroksidasyonu (özellikle endojen CO üretiminde karşımıza çıkar. Endojen CO'nin %80-85'i hem proteininden oluşurken geri kalan kısmı lipid peroksidasyonundan oluşur (71).
4. Mitokondriyal oksidatif stres: Karbonmonoksit, bazı enzimlerin aktivitesini yavaşlatır bunların arasında sitokrom oksidaz, guanilat siklaz ve nitrik oksit sentaz enzimleri yer alır (10). Bu yüzden KZ'sinin ilk saatlerinde elektron transport zincirinin fonksiyonu yavaşlar, oksidatif fosforilasyon yapılamaz ve mitokondride serbest oksijen radikalleri oluşur (69).
5. Apoptoz
6. İmmün aracılı yaralanma
7. Gecikmiş iltihaplanma
8. Hematolojik sistemdeki etkilenim: COHb oluştuğunda kan viskozitesi azalır ve fonksiyonel anemi gelişir. Ek olarak trombosit agregasyonu engellenir. Trombosit-lökosit arasındaki heterotipik yapışma tetiklenir. Bu

özellikler daha çok COHb dozundan ziyade maruziyet süresiyle ilişkilendirilmiştir. (özellikle 3 saati aşan maruziyet durumlarında) (72-73).

Araştırmalar, CO'nun beyindeki lipid peroksidasyonuna ve beyinde lökosit aracılı inflamatuvar değişikliklere neden olabileceğini gösteriyor. KZ'lerinde gelişen baş ağrısı bulantı baş dönmesi gibi basit semptomlardan senkop, komaya kadar ilerleyen ciddi semptomlar buna bağlanmıştır. Şiddetli zehirlenmelerin ardından, hastalar beyaz cevher demiyelinizasyonu da dahil olmak üzere merkezi sinir sistemi patolojisini sergilerler. Gecikmiş nöropisikiyatrik sendrom dediğimiz bu durum genellikle bilateral globus pallidus'un ödem ve nekroz alanlarına yol açar (74).

2.6. Klinik

2.6.1. Hikaye

CO gazı zehirlenmesinde klinik bulgular her zaman spesifik değildir. Hasta halsizlikten komaya kadar çok değişik semptomlarla başvurabilir (75-28). CO toksisitesine tanı koyulamaması veya geç tanı koyulması, belirsizlik ve yaygın şikayet spektrumundan dolayı yaygın olarak görülür; semptomlar genellikle bir viral hastalığa benzeyebilir. Teşhis düşünülürken anamnezde hastayı olası maruziyet açısından özellikle sorgulamak gereklidir. Ölümcül olmayan, yangın dışı CO gazı maruziyeti için en yaygın semptom baş ağrısı (%37) ve baş dönmesi (%18) ve mide bulantısıdır (%17) (47). Şiddetli zehirlenme vakalarında ise nöbet, koma, senkop gibi nörolojik semptomlar ve myokard iskemisi, ventriküler aritmi, pulmoner ödem, derin laktik asidoz gibi kardiyak ve metabolik semptomlar sıklıkla karşımıza çıkabilir (75-76).

Bununla birlikte, hastalardan anamnez alırken aşağıdaki semptomlardan herhangi birinin görülmesi, hastanın CO maruziyetinin sorgulanması ve bir gruptaki veya ailedeki birden fazla hastanın benzer şikayetlerle başvuru özellikle kış aylarındaki başvurularda şüphe uyandırmalıdır (77-78) :

- Yorgunluk, zayıflık, karışıklık, uyuşukluk

- Baş ağrısı (%46)
- Mide bulantısı, kusma (%40)
- Diyare
- Egzersiz esnasında nefes darlığı (%21)
- Göğüs ağrısı, çarpıntı (%41)
- Letarji
- Depresyon
- Karın ağrısı
- Baş dönmesi (hemen hemen her hastada görülür)
- Görme bozukluğu, senkop, nöbet, dışkı ve idrar kaçırma
- Hafıza ve yürüyüş bozuklukları
- Tuhaf nörolojik belirtiler, koma

Kronik CO maruziyeti olan hastalarda yukarıdaki semptomların hepsi görülebilmekle beraber diyare, halsizlik, hafıza ve yürüyüş bozuklukları depresyon ve kronik karın ağrısı daha sık görülür. Kademeli olarak başlayan nöropsikiyatrik semptomlar veya basitçe son zamanlarda bilişsel yeteneğin bozulması gibi problemleri olan hastalarda kronik zehirlenme açısından mutlaka alert olunmalıdır.

Uzun süre ancak düşük seviyelerde CO'e maruz kalan kişilerde baş ağrısı, halsizlik, anoreksi, apati, insomnia ve kişilik değişiklikleri görülebilmektedir (69). Bunun yanı sıra sigara içen kişilerde kronik KZ sonrasında ateroskleroz hızlanabilir (79-80-81-82). Ayrıca çalışma ortamında CO'e uzun süre maruz kalanlarda kişilerde tansiyonun yükseldiği de gösterilmiştir (83). Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda kronik olarak CO'e maruz kalma sonucu farelerde myokard infarktüsü ve hipertrofik kardiyomyopati geliştirdiği hızlı bir şekilde kalp yetmezliği başladığı bildirilmiştir. Ayrıca bazı deneysel çalışmalarda uzunca bir süre düşük konsantrasyonda CO maruziyeti sonrasında kronik obstruktif akciğer hastalığı ve akciğer kanseri gelişebildiği öne sürülmüştür (83).

2.6.2. Fizik Muayene

CO zehirlenmelerinde özellikle basit zehirlenmelerde fiziksel muayene sınırlı bulgular verir ve tanıyı zorlaştırır. Zehirlenme şiddeti arttıkça vital bulgularda değişiklikler görülmeye başlar. İnhalasyon yaralanması veya yanıkları klinisyene her zaman CO maruz kalma ihtimali konusunda uyarmalıdır. Vital bulgularda görülebilecek değişiklikler aşağıdakileri içerebilir (84):

- Taşikardi, ventriküler aritmiler
- Hipertansiyon veya hipotansiyon
- Yüksek ateş
- Nadiren taşipne

Kiraz kırmızısı derisi geleneksel olarak CO zehirlenmesinin bir işareti olarak kabul edilmiş olsa da (yani, "Kiraz kırmızısı olduğunda, ölüsünüz"), aslında nadirdir (3). Daha çok COHb'in %30 'un üzerinde olduğu durumlarda görülür. Solgunluk daha sık rastlanan bulgudur.

Oftalmolojik bulgular şunları içerir; Alev şeklinde retinal kanamalar, Parlak kırmızı retinal damarlar (hassas bir erken işaret), Papil ödem, Ortak hemianopsi. Özellikle ciddi zehirlenmelerde görme kusuru gelişebilir ve bunların prognozları kötüdür (85).

Nörolojik ve / veya nöropsikiyatrik bulguları aşağıdakileri içerebilir;

- Amnestik konfabülasyon durumları ile anterograde amnezi ve retrograd dahil hafıza bozukluğu en yaygın görülen semptomlardır.
- Duygusal tutarsızlık, yargılamada bozulma ve bilişsel yetenekte azalma.
- Stupor, koma, hareket bozuklukları ve rijidite
- Hiper refleksler, apraksi, agnozi, tik bozuklukları, işitme ve vestibüler disfonksiyon, körlük, psikoz
- Senkop

Uzun süreli maruz kalma veya şiddetli akut maruz kalma sıklıkla uzun süreli nöropsikiyatrik sekel ile sonuçlanır. Ek olarak, bazı kişiler genellikle komaya bağlı ciddi zehirlenmelerden sonra gecikmiş nöropsikiyatrik semptomlar geliştirir. İlk olaydan sonra, hastalar birkaç gün ila haftalar sonra (2-69 gün) tarif edilen nöropsikiyatrik belirtilerle karşımıza çıkmaktadır. Hastaların üçte ikisi sonunda iyileşir (86-87).

2.6.3. Tanı

KZ tanısında en önemli unsur hekimin şüphesidir. Detaylı anamnez çok önemlidir. Aynı çevre akut semptomlar alert etmelidir. Yaşanılan mekan da ya da çalıştığı yerde CO kaynağı olabilecek ısıtıcıların veya farklı cihazların olup olmadığı sorgulanmalı ve hastanın son zamanlarda yaptığı işler ve aktiviteler araştırılmalıdır ve buna uygun laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır (81).

Sağlıklı bir bireyde COHb düzeyi %2'den küçüktür. Hemolitik anemi hastalarında COHb'in normal değeri %4-10 arasında kabul edilir. Sigara kullananlarda ise patolojik değer %10 üzerinde kabul edilir(88).

Akut CO zehirlenmesinin tanısı ilk olarak klinik şüphelenmeden geçer ve detaylı derin hikaye ile desteklenir. Kronik CO zehirlenmesi tanısının konulması zorluk konusunda ünlenmiştir (89-90). Standart pulse oksimetresi (SpO₂), COHB'yi oksihemoglobinden ayırt edemez çünkü zehirlenmede esas sorun oksijenin hem'den ayrılıp dokulara aktarılamamasıdır. Bu yüzden CO maruziyeti için belirleyici değildir (91-92).

COHB'yi ve methemoglobini ölçebilen sekiz dalga boylu puls oksimetreler geliştirilmiştir, ancak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (93-94).

KZ laboratuvar olarak asıl tanısı, arterial kan gazı numunesi ile ölçülen yükselmiş COHb seviyesiyle bağlantılı olarak uyumlu bir öykü ve fizik muayene üzerine kuruludur. Hemodinamik olarak stabil hastalarda, venöz numuneler de doğru sonuç verir ve sıklıkla kullanılırlar. Ancak ilişkili asidozu değerlendirmede daha az

doğrudurlar. Venöz numuneler, bir felaket durumunda çok sayıda potansiyel CO kurbanını taramakta ve bir bireyin tedavi sırasında COHb düzeyindeki değişiklikleri izlemek için kullanışlıdır (95-96).

Otomobil egzoz gazı ve doğal gaz zehirlenmelerinde mutlaka MetHb 'de bakılmalıdır (97).Özellikle yangın bağımlı CO gazı zehirlenmelerinde ek siyanür zehirlenmesi akılda tutulmalı ve hastaların tedavisine hidroksikobalamin eklenmelidir (98).

COHb düzeyleri, zehirlenme derecesi ile tam bir korelasyon göstermez ve gecikmiş nörolojik sekeli öngörmemektedir. Tanı aşamasında gecikmiş ensefolopati ile ilgili herhangi bir bulgu olmayabilir. Özellikle 2-60 gün içerisinde bu bulgular ortaya çıkar ve hasta, hasta yakınlarının hayat kalitesini etkiler (99). Tanı aşamasında geç nörolojik sekel için risk faktörü olan 36 yaştan büyük olma ve CO gazına 24 saatten fazla maruz kalma sorgulanmalı ve tedavi değişikliği açısından değerlendirilmelidir (100).

2.6.4. Laboratuvar Çalışmaları

Akut CO zehirlenmesinin klinik tanısı, COHb seviyesinin yükselmesi ile teyit edilmelidir. Test için arteriyel veya venöz kan örnekleme kullanılabılır (3).

COHb'nin analizi, spesifik kan gazı analiz cihazlarında doğrudan spektrofotometrik ölçüm ile yapılır. Pulse CO oksimetresi hali hazırda mevcut olmakla birlikte rutin pulse oksimetresinin bir bileşeni değildir. 2012'de yapılan çalışmada, noninvaziv puls CO-oksimetrenin, laboratuvar CO-oksimetreden daha hızlı tanısı ve hiperbarik oksijen tedavisi başlatılması ile korele olduğu açıklandı fakat morbidite ve mortalite değişikliği üzerindeki etkisi henüz kanıtlanmamıştır (101).

Bununla birlikte, CO zehirlenmesi düşünülen hastalarda düşük COHb seviyeleri, özellikle hasta zaten %100 oksijen almışsa veya maruz kaldıktan sonra önemli bir süre geçmişse veya maruziyet sonrası havalanma güzel yapılmış hasta açık alanda bekletilmişse maruziyet dışlanamaz. Yenidoğan ve bebeklik döneminin

ilk üç ayında COHb seviyesi fetal hemoglobinin %30'luk yüksekliği sebebiyle %7 seviyelerinde ölçülebilir. Bu ölçüm doğal kabul edilir(102).

Arteriyel kan gazı ölçümünde bulgular şunları içerir:

- Parsiyel oksijen basınç (PaO₂) düzeyleri hipoksi seviyesini arttıracak çok ciddi zehirlenmeler olmadığı sürece normal değerlerde görülür.
- PCO₂ seviyeleri iskemiye bağlı laktik asidoz sonucu oluşan metabolik asidoz nedeniyle normal veya hafif düşük olabilir.
- COHb :

COHb karbon ve oksijen atomundan oluşan renksiz, kokusuz bir gazın dokudaki ve kandaki hemoglobulinlere bağlanmış şeklidir. COHb normal CO-Hb düzeyi %0,5-1; yenidoğanda %3-7; sigara içenlerde %5-10 civarındadır. Ciddi semptomlar %15 iken başlar. Öldürücü düzey ise %40 'ın üzeride kendini gösterir. En sık ölüm sebebi ventriküler aritmilerdir. Tehlike sınırı 50 ppm veya 55 mg/m³ olarak verilir. Toksikite belirtileri ise genellikle ortam düzeyi 100 ppm olunca başlar. Fetal hemoglobinin afinitesinin daha da fazla olması daha ciddi bir fetal toksisiteye yol açar. CO'nun yaklaşık %85'i hemoglobine bağlanır, geri kalanı plazmada çözünür ya da miyoglobine bağlı olarak hücre içindedir. CO toksisitesi, temel olarak oksijen transportunun ve kullanımının bozulmasıyla karakterize bir durumdur (82-103).

2.6.5. Pulse Oksimetri Değerlendirilmesi

Pulse oksimetri, arteriyel oksijen satürasyonu için bilgi verirken kandaki CO düzeyleri hakkında bir fikir veremez (104).

Oksihemoglobinin dalga boyunu COHb' den ayırmak zor olduğu için CO toksisitesinde pulse oksimetri kullanılarak ölçülen oksijen satürasyon değerleri yanlışlıkla yüksek bulunabilir. Hesaplama yapılırken pulse oksimetriden elde edilen oksijen satürasyon değerinden arteriyel kan gazındaki oksijen satürasyon değeri çıkarılıp ortalama COHb değeri bulunur. Aradaki bu fark pulse oksimetri açığı

olarak tanımlanır. COHb düzeyi yükseldikçe pulse oksimetri açığı da yükselir (82-105).

2.6.6. Kardiyak Marker Sonuçları

- Yüksek duyarlı troponin- I düzeyleri genellikle geri dönüşümlü global işlev bozukluğu ve Takotsubo benzeri bir model de dahil olmak üzere kardiyomiyopatiyi belirtir (106).
- Miyokardiyal iskemi, orta-şiddetli CO maruziyeti nedeniyle hastaneye yatırılan hastalarda yaygındır, daha çok sistolik fonksiyonu etkiler ve uzun dönemli mortalitenin bir göstergesidir (107).
- Daha önce kardiyovasküler hastalığı olan hastalar COHb düzeyleri % 5-10 arasında bile olsa artmış risk faktörlerinden dolayı belirgin anjina yaşayabilir.
- CO myoglobiline de bağlandığı için myoglobilin laboratuvar ölçümlerde değişikliğe sebep olur.
- Brain Natriüretik Peptit (BNP) kardiyak hasarı gösterdiği için iskemi durumlarında kanda artması beklenir (108).

2.6.7. Diğer Test Sonuçları

- Ciddi CO intoksikasyonlarında artmış CK ve idrar myoglobini nontravmatik rabdomiyoliz yapabilir. Bunun sonucu olarak da akut böbrek yetmezliği oluşabilir. Kreatin ve üre değerleri metabolik asidoz dikkatle değerlendirilmelidir(108).
- Tam kan sayımı - hafif lökositoz mevcut olabilir; yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) ve trombotik trombositopenik purpura (TTP) için, daha ileri hematolojik çalışmalar gerektirir.
- Elektrolit bozuklukları, hiperglisemi şiddetli zehirlenmelerde ortaya çıkar.
- Kan laktat seviyesi- yükseklik ciddiyetinin bir göstergesidir (3-109); eğer CO kaynağı bir ev yangınıysa ve laktat seviyesi 10 mmol / L veya daha fazlaysa, hasta eşzamanlı siyanür zehirlenmesi açısından değerlendirilmelidir ve hastaya profilaktik hidroksikobalamin başlanmalıdır (3).

- Siyanür seviyesi - siyanür zehirlenmesinden şüpheleniliyorsa (ör. Endüstriyel yangın); siyanür maruziyeti, açıklanamayan bir metabolik asidoz varlığında önerilir. Duman inhalasyonu akut siyanür zehirlenmesinin en yaygın nedenidir.
- Karaciğer fonksiyon testleri - Fulminan hepatit açısından değerlendirilmeli. Doku hipoksisine bağlı iskemik hepatit için bakılmalıdır.
- İdrar tahlilleri - Kronik zehirlenme durumunda albümin ve glikoz için pozitif sonuç verir.
- Methemoglobin seviyesi -düşük oksijen saturasyonu ve normal PaO₂ olan siyanozun ayırıcı tanısında yer alır. Egzoz gazı veya doğalgaz zehirlenmelerinde akılda tutulmalıdır ve tedavisi metilen mavisidir.
- Toksikolojik panel - intihar girişimi ayırıcı tanısında veya intihar girişiminde ek madde alımı açısından istenir.
- Etanol seviyesi - hem kasıtlı hem de kasıtsız zehirlenmelerin karıştırıcı bir faktörüdür

2.7. Görüntüleme Yöntemleri

2.7.1. Akciğer Grafisi

CO zehirlenmesinde, pulmoner semptomlar, hipoksi bulguları veya hiperbarik oksijen kullanılması durumunda göğüs radyografisi alınmalıdır. Akciğer grafisi genellikle normal görünümündedir. Aşağıdaki bulgular varsa kötü prognozu gösterir (110).

- Buzlu cam görünümü
- Perihilar dolgunluk
- Peribronşiyal kelepçe
- İntra-alveoler ödem

Ayrıca hiperbarik tedavi için mutlaka grafi de pnömotoraks veya bül varlığı bakılmalı şüpheleniliyorsa tomografi de çekilmelidir.

2.7.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Ciddi zehirlenmerde hızla çözölemeyen zihinsel durum değışiklikleri veya senkop durumunda beyin tomografisi çektilirmelidir. Beyin tomografisinde serebral ödem ve fokal lezyonlar değerdendirilir; çoğu tipik olarak bazal gangliyonların hipodens lezyonlarıdır. Seri BT taramaları, özellikle düzelmeyen zihinsel durum bozulması durumunda gerekebilir (111-112).

2.7.3. MR (Manyetik Rezonans) Görüntöleme

MR, fokal lezyonların ve beyaz cevher demiyelinizasyonunun taranması için genellikle takip sonrası bakım için kullanılır. Konvansiyonel MRG'den difüzyon ağırlıklı görüntöleme ve daha sonra difüzyon tensör görüntöleme, CO zehirlenmesinden kaynaklanan hasarın giderek daha duyarlı bir şekilde değerdendirilmesini sağlamıştır. Difüzyon tensör görüntöleme, kronik koşulların tahmin edilmesine izin veren, CO toksisitesinin erken safhasındaki ilerleyici patolojik değışiklikleri görselleştirebilir (74).

2.7.4. Diğer Testler

Elektrokardiyografide (EKG) sinüs taşikardisi en sık karşılaşılan anormalliktir. Bunun dışında atrial veya ventrüküler her türlü aritmi görölebilir. Aritmiler hipoksi, iskemi veya enfarktüs'e sekonder gelişebilir. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda düşük COHb seviyeleride ciddi kardiyak etkilere sahip olabilir.

2.7.5. EKG

EKG 'de nonspesifik değışikliklerin olması, troponin gibi belirteçlerin birçok faktörden etkilenmesi ve göğüs ağrısının Koroner Arter Hastalığına bağlanması gibi durumlardan dolayı özellikle KZ akla gelmeyen vakarda CO gazının kardiyak etkisi kolaylıkla gözden kaçabilir (113-114) ve CO gazı sebebiyle gelişen miyokardiyal nekroz, kardiyak semptomların yokluğunda da ortaya çıkabilir (115-116). EKG

değişikliği olarak sinüs taşikardisi, atrial ekstra atımlar, bloklar, ventriküler ekstrasistol, ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon gibi her çeşit ritm bozukluğu karşımıza çıkabilir. Oluşan fonksiyon kaybı hastada nefes darlığı ve hipotansiyona neden olabilir (117). EKG de supraventriküler ve ventriküler aritmiler, iskemi bulguları ve ST Eleve Miyokard Enfarktüsü (STEMI) bulguları görülebilir. EKG bulgusuna göre tedavi planlanır. EKG değişiklikleri de tıpkı Ekokardiyografi (EKO) değişiklikleri gibi hızla geriye dönebilir, belirli bir süre boyunca sürebilir veya birkaç gün sonra da görünebilir (118-119-120) .

2.7.6. Ekokardiyografi

Ekokardiyografide miyokardiyal iskemi belirtileri olarak ventriküler duvar hareket bozuklukları (hipokinezi) veya sistolik kasılmasının tam yokluğu (akinezi) görülür. Bu değişiklikler myokartta yaygın veya segmental olarak dağılmış olabilir (121). Mitral kapak hareket değişiklikleri de görülebilir (122). Bu patolojiler tedavi sonrası hızla iyileşebilir. Klinik çalışmalarda, EKO, CO kaynaklı kardiyak hasarı saptamada EKG'den daha duyarlı ve şiddet değerlendirmesi açısından daha etkilidir (118-123).

En sık görülen kardiyak hasar sistolik sol ventrikül disfonksiyonudur (%74.3). İkinci sıklıkla ise duvar hareket anormallikleri gösterilmiştir (%61.4) (26-124).

CO zehirlenmesi olan hastalarda kardiyak etkilenim EKG – EKO – Troponin enzimi çalışılarak değerlendirilir. Gereklik durumunda kalp patolojisini değerlendirmek için koroner CT anjio, pozitron emisyonlu bilgisayarlı tomografi, koroner anjiyografi ve miyokard biyopsisi kullanılabilir (125-120-126). Birçok çalışmada koroner anjiyografide koroner arter tıkanıklığına rastlanmamıştır (115-127-128-129).

2.8. Ayırıcı Tanı

KZ klinik olarak birçok hastalıkla karışabilmekte olup bir kısmı aşağıda sıralandığı gibidir.

- Akut Laktik Asidoz
- Methemoglobinemi
- Hipoglisemi
- Diyabetik ketoasidoz
- Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu
- Hipotiroidizm ve Miksödem
- Opioid Toksikasyonu
- Alkol Zehirlenmesi
- Menenjit
- Migren baş ağrısı
- Gerilim tipi baş ağrısı
- Ensefalit
- Labirentit
- Depresyon ve İntihar girişimi

2.9. Karbon Monoksit Zehirlenmesi Tedavi ve Yönetimi

2.9.1. Hastane Öncesi Bakım

Hastane öncesi bakımda ilk adım mümkünse hastayı zehirlenme ortamından uzaklaştırmak mümkün değilse ortamda havalandırmayı sağlamaktır. Daha sonra 112 sistemi aktifleştirilir ve hastaya nabız kontrolü yapılır. Nabız olan hastalarda havayolu kontrol altına alınır(67).

Koma veya şuur geriliği olan hastalarda havayolu koruması için ileri kardiyak yaşam desteğinin parçasından olan entübasyon gereklilik halinde yapılır. Her hasta mutlaka kardiyak monitorize edilmeli en kısa sürede 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir.

Nabız oksimetresi, COHb saptanmasında faydalı değildir. Buna rağmen tüm hastalar düzenli bakılmalıdır, çünkü hastalardaki düşük oksijen saturasyonu varlığı daha büyük bir endişe yaratmaktadır. SO₂ 'nin %98 ini hemoglobine bağlanmış oksijen oluşturduğu için CO zehirlenmesinde özellikle bilinci açık ek hastalığı olmayan hastalarda SO₂ de çok değişiklik beklenmez (130).

Hastaya %100 oksijen rezervuarsız maskeyle veya hasta entübeyse balon maskeyle sağlanmalıdır. Özellikle komada olan veya bilinci konfüze hastalar çevrede varsa en yakın hiperbarik olan tedavi ünitesine yönlendirilmeli ve bu komadaki veya unstabil hastalar için acil servise mutlaka önden bilgi verilmelidir (131).

Ortamda başka CO gazı maruziyeti var mı dikkatlice araştırılarak COHb ölçümü için hastaneye götürülmelidir. Yangın veya sanayi ortamlarından zehirlenme olmuşsa mutlaka siyanür methemoglobinemi gibi ek maddelerde araştırılmalıdır (97).

2.9.2. Acil Serviste CO Zehirlenmesine Yaklaşım

Acil servis bakımında dikkat edilmesi gerekenler şunları içerir:

Kardiyak monitörizasyon: CO gazına maruz kalan hastalarda her türlü kardiyak aritmi görülebilmektedir. Özellikle koroner arter hastalığı olan hastalarda ani ölüm oranları %20' lerde bulunmuştur.

Pulse oksimetresi: COHb, ışığı oksihemoglobin ile aynı şekilde neredeyse tamamen emer. COHb seviyesi yükseldikçe oksihemoglobin düzeyinde doğrusal bir düşüş meydana gelirse de, nabız oksimetresi onu yansıtmayacaktır. PO₂ 'nin %98 ini hemoglobine bağlanmış oksijen oluşturduğu için CO zehirlenmesinde özellikle bilinci açık ek hastalığı olmayan hastalarda kan gazında PO₂ de çok değişiklik beklenmez (130). Kan gazında ek methemoglobinemiyede dikkat edilmelidir. Hastaların ciddiyetine göre hastalarda laktik asidoz veya solunumsal asidoz görülebilir. Komplikasyonsuz zehirlenmelerde, venöz COHb seviyesi yeterlidir. Arteriyel kan gazına gerek yoktur. Miyokard iskemisi, enfarktüsü ve önemli

kardiyovasküler hastalığı olan hastalar için arteriyel kan gazı görmek daha yararlı olacaktır (132-130).

Görüntüleme: BT taramaları ve muhtemelen MRI da dahil olmak üzere seri nörolojik muayene, serebral ödem gelişiminin saptanmasında önemlidir. Beyin ödemi varlığında, tedaviyi yönlendirmek için intrakranyal basınç ve invaziv kan basıncının izlenmesini gerektirir. Beyin ödemi varlığında başın elevasyonu ve orta hiperventilasyon yaptırılması ve mannitol kullanımı gereklidir. Hastalarda MR difüzyonda görülen putamende globus pallidus enfarktı görülebilir. Bu enfarkt daha uzun süre maruziyet gerektirir (133-134-135). Uzun dönemde hastalarda nörolojik serebellar ataksi –demans- konsantrasyon bozukluğu- anormal davranışlar görülebilir. Bunların sebebi pallidum –subcortikal yapı ve hipokampüste oluşan atrofik değişikliklerdir. Buna gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom denir ve ilk Beyin BT ve MR bulguları normal görülebilir (86-87-136-137).

Oksihemoglobin dağılım eğrisinde CO sola kaymaya sebep olarak dokulara oksijen sunumunu bozar ve metobolik ya da laktik asidoz oluşabilir. PH değeri 7,15'in üstündeki bir olan hastaların asidozu agresif bir şekilde tedavi edilmemelidir. Hastalara HCO₃ verilmesi için acele edilmemelidir. Asidoz genellikle oksijen tedavisi ile normale döner(61-27).

Siyanür ve CO' nun birleşik zehirlenmelerinde, sola kaymayı önlemek için 12.5 gr sodyum tiosülfat ile intravenöz olarak tedavi edilebilir.

CO zehirlenmesinin yanında methemoglobinemi zehirlenmesi düşünülen hastalara mutlaka tedavi olarak metilen mavisi eklenmelidir. Tedavi 1-2 mg/kg şeklinde verilir.

2.9.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Tarihçesi: İlk hiperbarik odası 1962 yılında tanımlanmıştır. 19. Yüzyılda hiperbarik odaları tüberküloz- anemi – kolera gibi hastalıkların tedavisi için denenmiştir (138). Hiperbarik odaları 19. Yüzyılın sonunda ilk kez CO gazı

zehirlenmesi için kullanılmaya başlanmıştır. Aynı dönemde Smith ve arkadaşları tarafından ilk kez bir çalışmada CO gazına maruziyette hiperbarik tedavi yararından bahsedildi (139). 1980'lerde yapılan ilk büyük çalışmada normobarik ve hiperbarik tedavi karşılaştırıldı. Bu çalışmaya göre bilinç kaybı olamayan hastalarda hiperbarik tedavi etkisiz olarak gösterildi (140). 2002 yılında yapılan bir çalışmada ise geç nöropsikiyatrik bozulmalar açısından normobarik ve hiperbarik tedavi karşılaştırıldı ve %46.1 oranla hiperbarik tedavi daha faydalı görüldü(141).

Birleşik Devletler'deki hiperbarik tedavi programları üzerine yapılan bir ankette, 361 merkezin yalnızca 43'ünde (% 11,9) ekipman, intravenöz infüzyon pompaları ve vantilatörler ve yüksek maruziyeti olan hastaları tedavi etmek için gerekli personel olduğu tespit edilmiştir (142).

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) şu anda CO zehirlenmesinin yönetimi ile ilgili tartışmalarda en önemli odak noktadır. Bazı çalışmalar, gecikmiş nörolojik sekel, serebral ödem, patolojik merkezi sinir sistemi değişikliklerinde ve indirgenmiş sitokrom oksidaz bozukluğunda önemli azalmalar bildirmekte olup kullanımını faydalı göstermiştir. Bazı çalışmalarda ise herhangi bir yararı olmadığı gösterilmiş olup bu bireysel iddialara rağmen, sistematik incelemeler HBO'nun açık bir yararı olmadığını kanıtlayamamıştır. Bu nedenle HBO tedavisinin kullanımı konusunda net bir yönerge sunulamamıştır (143-144). Halen, evrensel tedavi kriterleri mevcut değildir; bununla birlikte, Kuzey Amerika HBO tesislerinin % 85'inin yanıt verdiği yöneticileri üzerinde yapılan bir anket bazı fikir birliği ortaya koymuştur.

Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları:

- COHb seviyesini > 25 (normal birey) >15 (gebe) olması
- Bilinç kaybı – koma – geçirilmiş senkop
- Ph <7.1 olması. Şiddetli metabolik asidoz varlığı
- Uç organ hasarı (EKG değişikliği –kardiyak enzim yüksekliği –senkop – göğüs ağrısı)

Hiperbarik tedavi uygulama şekli:

3 atm HBO,serebral metabolizmayı sürdürmek için serumda çözünmüş oksijen miktarını % 6.8'e yükseltir. CO'in eliminasyon yarılanma ömrünü 15-23 dakikaya kadar azaltılır. Metilen klorür zehirlenmesi sonucu oluşan CO' in 13 saat olan oda sıcaklığında ki yarılanma ömrünü 5.8 saate düşürülür.

Hiperbarik oksijen tedavisi 2.5 – 3 atmosfer basınçlı kapalı odalarda 90-120 dakika süren seanslarla en az bir seans şeklinde uygulanır. Maruziyet sonrası ilk 6 saatte alım önemlidir(145-146-147). Tedaviye girmeden önce hastanın bül veya pnömotoraks açısından mutlaka akciğer grafisi görülmesi gerekir (148).

Hiperbarik oksijen tedavisi komplikasyonları:

- Dekompresyon hastalığı
- Sinüs ve orta kulak barotravması
- Nöbet
- Pnömotoraks
- Gaz embolisi
- Reversible görme bozuklukları
- Stabil olmayan hastalarda taşıma ve odada gelişen fiziksel problemler

Tedaviden kaynaklanan komplikasyonların tedavisinde dekonjestanlar yararlıdır, profilaktik miringotomi siktir ve entübasyonlu hastalar için bir gerekliliktir ve hiperbarik tedavi öncesi pnömotoraksı olan hastalarda hiperbarik tedavi öncesi göğüs tüpü yerleştirilmesi zorunludur. Göğüs kompresyonu, santral ven kateterizasyonu, entübasyon ve pozitif basınçlı ventilasyon uygulanan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Nöbetler çoğunlukla oksijen toksisitesine ikincil olarak meydana gelir ve ikinci seansı engellemez (149).

KZ komplikasyonları

KZ'nde hayatı tehdit edebilen ve yaşam kalitesini bozan önemli iki komplikasyon vardır. Gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom – kardiyak etkilenim.

Gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom (DNS):KZ yaşayan hastaların yaklaşık % 40 'ında 3 ile 240 gün arasında ortaya çıkabilen nörolojik ve psikiyatrik bileşenleri olan bir tablodur. Genellikle ilk 20 gün içinde gelişir. Bir yıl veya daha uzun süre boyunca devam edebilir (59-60).

CO zehirlenmesi yaşayan kişiler, gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom (DNS) bulguları aşağıdaki gibidir (150):

- Zayıf entelektüel fonksiyon
- Kısa süreli hafıza kaybı
- Demans
- Amnezi
- Psikoz
- Sinirlilik
- İşlevsiz yürüme
- Konuşma bozuklukları
- Parkinson hastalığı (151)
- Kortikal körlük
- Depresyon
- Nörolojik defisit

Bu komplikasyon gelişen hastalarda CO gazı zehirlenmesi suicidal amaçlı olmuşsa bunların bu DNS semptomları yüzünden tekrar girişim ihtimali normal popülasyona göre çok fazladır (3).

Kardiyak etkilenme: Karbon monoksit gazının kardiyotoksik bir ajan olduğu ve akut zehirlenme sonrasında kalp yetmezliği, çeşitli aritmiler, miyokard iskemisi oluşturabileceği uzun zamandır bilinmektedir (152-115).CO

zehirlenmesinde akut myokard hasarı uzun dönemde mortalitedeki artışla doğru orantılı bulunmuştur (76).

CO zehirlenmesi kaynaklı kardiyak etkilenim, dünyada ilk kez kalp hızı değişiklikleri şeklinde klebs tarafından 1865 yılında ortaya atılmıştır. Yapılan incelemelerde anatomik açıdan, otopsilerde papiller kasların uçlarında içine alan perikard ve endokarda uzanan diffüz ve noktasal kanamalar gösterilmiştir.(153).

CO'nun hem koroner arter hastalığı (KAH) olan hastalarda hem de sağlıklı bireylerde kardiyotoksisite gösterdiği gösterilmiştir. KAH olan kişilerde kardiyak açıdan morbiditenin daha fazla olduğu bulunmuştur (115-127-128). Aynı zamanda düşük CO inhalasyonu ile bile kararlı anjina pectorisli hastalarda ağrı eşiğinin düştüğü ve KAH'lı hastalarda egzersiz sırasında miyokard iskemisini şiddetlendirdiği gösterilmiştir (113-154).

CO gazı için ana hedef kalp ve santral sinir sistemidir. KZ kardiyak fonksiyonu ciddi şekilde etkiler. EKG de etkilenimin şiddetine bağlı birçok tabloya yol açabilir. Basit veya ölümcül ritm bozuklukları, iskemiyi gösteren T negatiflikleri değişiklikleri görülebilir. Daha ağır vakalarda, akut miyokard infarktüsü pulmoner ödemi ve kardiyojenik şok gibi hayatı tehdit eden sendromlar tarif edilmiştir (152-115-155-127-118-129).Akut zehirlenme sonrasında repolarizasyon bozuklukları (örneğin, iskemik değişiklikler, QT aralığı uzatma) gözlemlenmiştir ancak COHb düzeyleri ile EKG değişiklikleri arasında korelasyon öngörülmez (116-156-157).

CO gazı kaynaklı ölümlerin çoğunda kardiyak etkilenim önemli rol oynamaktadır (158). Ritim bozuklukları içinden en sık gelişen taşikardilerdir. Sistemik hipoksiye veya kalp fonksiyonlarında bozulmaya cevap olarak gelişir (159).

KAH'lı hastalarda, CO gazı maruziyet sonrası gelişen egzersiz sırasında ortaya çıkan iskemik ST değişiklikleri görülebilir. Bu zamana kadar geçen sürede COHb seviyelerinde % 2-3.9 gibi bir azalma tarif edilmiştir(154). Ayrıca başka bir çalışmada da 8 gün süreyle düşük seviyelerde (50 ppm) CO'ya sürekli maruz kalma,

P (düzleşme veya negatifliği) dalgası değişikliklerine neden olduğu gözlenmiştir (157-160).

Göğüs ağrısı veya EKG'de miyokard enfarktüsünü düşündüren iskemik değişiklikler varlığında, ek senkop ve nefes darlığı varlığında kardiyak marker düzeylerinin değerlendirilmesi tanı için anlamlıdır.

2.9. Parametreler

CK-MB, troponin, myoglobulin, BNP kalp kasından en çok eksprese edilen kardiyak proteinlerdir ve myokard hasarı sonrası yükselirler (161-162-163). En sık kullanılan enzimler troponin-I, kardiyovasküler izoenzim (CK-MB) ve kreatin kinaz (CK) 'dir. Bununla birlikte, bu klasik belirteçler yanı sıra diğerleri aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz'dır, ancak ciddi CO zehirlenmesi olan hastalarda görülebilen, iskelet kası hasarı veya çoklu organ yetmezliği gibi durumlara sahip hastalarda kardiyak iskemi göstergeleri olarak düşük spesifisiteye sahiptirler (164-165). Klinikte en sık kullanılan troponindir.

2.9.1. Kreatin Kinaz

Kreatin kinaz enzimi (CK) adenosin trifosfat (ATP) aracılığı ile kreatinin reverzibl fosforilasyonunu katalize eder. CK iki alt ünitelerden oluşan bir dimerdir. Monomerler B (brain) ve M (muscle) harfleri ile tanımlanmaktadır. Monomerler üç farklı şekilde bağlanarak farklı KK izoenzimlerini oluşturur. Bu izoenzimler CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2), CK-MM (CK-3) 'dir. CK-1; beyin, prostat, kalın barsak, akciğer, mesane, uterus, plasenta ve tiroid bezinde fazla miktarda bulunmaktadır. CK-3 daha çok iskelet ve kalp kaslarında bulunur. CK-2 farklı derecede kalp kası ve iskelet kasında bulunur (164).

Myokard enfarktüsü sonrasında serum total CK aktivitesi 4-6 saat içerisinde yükselmeye başlar, 18. ve 30. saatlerde doruk değere ulaşır ve daha sonra 3. günü hızla normale döner. Total CK aktivitesinin ortalama yükselişi referans üst sınır düzeyinin 7-12 katı kadardır. Bir myokard enfarktüsünden sonra serum CK-2

aktivitesinin ortalama yükselişi, referans üst sınırın düzeyinden 10–25 katı kadar daha yüksektir. Kalp ameliyatlarından sonraki kardiyak travma, serum total CK ve CK–2 yükselmesine neden olabilmektedir (165).

2.9.2. Myoglobin

Myoglobin miyositlerin sarkoplazmik retikulumunda bulunur. Hücrelerde oksijen eksikliğini gideren O₂ depolama proteindir. Aynı zamanda oksijen difüzyonunun kolaylaştırıcısıdır (166-167).

C0-NO-O₂ gazları myoglobine farklı afinitelerde bağlanır. Bu gazlar moleküler miyoglobinin distal parçasındaki histidinin dışa doğru hareketiyle oluşan kanala bağlanırlar (70).

Myoglobin, fonksiyonel olarak anoksi-hipoksi periyodları esnasında O₂ salınım yeteneğine sahip olan, porfirin halkası demir-iyon kompleksi içeren kardiyak myozitlerde ve iskelet kas fibrillerinde bulunan, O₂ depolama proteini olarak kabul edilir. Yapılan çalışmalarda myoglobin Nitrik Oksit (NO) bağlama yeteneğine ilave olarak, sitokrom C-oksidadaz oluşumunu inhibe ederek, mitokondrial solunumu bozduğu ileri sürülmektedir (167).

2.9.3. Troponin

Troponin miyofibriler bir protein olarak çizgili kaslarda bulunur. Troponin farklı yapıya ve fonksiyona sahip üç alt birimden oluşmuştur. Bu alt birimler troponin TnT, I ve C 'dir. Troponin TnT ve TnI iskelet ve kalp kasında bulunur (73). Troponin (Tn) çizgili kasın ince filamanlarının düzenleyici proteindir ve TnC (18kDa), TnI (24 kDa) ve TnT (37 kDa) olmak üzere üç alt gruptan meydana gelir. Troponin T (TnT) ve I çizgili kasta kasılma işleminin önemli bileşenleri olarak beraber görev alırlar. Çizgili kaslarda Tn kompleksi benzer şekilde yer alırsa da TnT ve I'nın izoformları kardiyak kasta farklıdır, çünkü proteinler bu dokuda farklı genler tarafından kodlanırlar. Kardiyak izoformlara karşı spesifik antikorlar, hassas cTnT ve cTnI testleri için esas oluşturur (168-169).

Kardiyak troponinler; kardiyak nekrozun doğru ölçümünü sağlar, birçok çalışma akut koroner sendromda ölüm riskinin Tn değerlerine bağlı olduğunu göstermiştir. Diğer kardiyak belirteçlerin aksine Tn'ler sağlıklı bireylerde tespit edilemezler. Bu nedenle ufak artışları bile myokard hasarını göstermesi açısından önemlidir. Pozitif sonuç göğüs ağrısının akut koroner sendroma bağlı olacağını gösterse de, pulmoner emboli, kardiyak yetmezlik, miyokardit, kardiyomiyopati, renal yetmezlik, kardiyak cerrahi, akut inme, septik şok, perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti (PTCA) ve ilaca bağlı kardiyotoksisitede de değerler yükselir. Tüm bu vakalarda Tn'ler, yine de subklinik miyokard hasarını gösterir. Değerler 4. saatten itibaren yükselmeye başladığından, başlangıçta Tn'i negatif olan hastalarda 6–12 saat sonra testin tekrarı gerekmektedir. Değerler 14 güne kadar yüksek kalabilmektedir (170-171)

Son zamanlarda hem TnT hem de TnI; CO ilişkili miyokardiyal nekroz tanısında başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (171).

2.9.4. COHb

COHb karbon ve oksijen atomundan oluşan renksiz, kokusuz bir gazın dokudaki ve kandaki hemoglobulinlere bağlanmış şeklidir. Normal COHb düzeyi %0,5-1; yenidoğanda %3-7; sigara içenlerde %5-10 civarındadır. Ciddi semptomlar %15 iken başlar. Öldürücü düzey ise %40 'ın üzerinde kendini gösterir. En sık ölüm sebebi ventriküler aritmilerdir. Tehlike sınırı 50 ppm veya 55 mg/m³ olarak verilir. Toksikite belirtileri ise genellikle ortam düzeyi 100 ppm olunca başlar. Hemoglobinin, CO'e afinitesi oksijenden 200-250 kat daha fazladır. Fetal hemoglobinin afinitesinin daha da fazla olması daha ciddi bir fetal toksisiteye yol açar. CO'nun yaklaşık %85'i hemoglobine bağlanır, geri kalanı plazmada çözünür ya da miyoglobine bağlı olarak hücre içindedir. CO toksisitesi, temel olarak oksijen transportunun ve kullanımının bozulmasıyla karakterize bir durumdur

2.9.5. Nitrik Oksit

NO 1772 yılında ilk kez tanımlanmış olup 1928 yılında klinik vazodilatator olarak kullanılmaya başlanmıştır. NO 1986 yılında kan damarlarından endotelial salınan, tonusun düzenlenmesinden sorumlu bir vazodilatator olarak tanımlanmıştır (172). Endojen NO, yapısal olarak eksprese edilen bir enzim olan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS, tip III NOS) tarafından vasküler endotel hücrelerinde L-arginin'den üretilir (173).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, NO'nun organizmada birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer aldığını ortaya çıkarmıştır. NO; nöronal iletimde, immün yanıtta, gastrointestinal mukoza bütünlüğünün korunmasında, solunum yolları siliyer aktivitesinde, renal glomerüler ve kavernöz kan akımının düzenlenmesinde aktif rol oynamaktadır. NO'nun etkilerinin en fazla öne çıktığı sistem ise kardiyovasküler sistemdir. Endotel hücreleri tarafından NO üretilme hızı 1.1×10^{-18} m/hücre/dk olarak tahmin edilmiştir (174).

NO 'in *in vivo* üretiminde NO sentaz enzimi aktivedir. NO vazodilatasyona ek olarak düz kas proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu baskılar (175-176). Trombosit ve nötrofil yapışmasını tetikleyen ilk olayın trombositlerden salınan CO aracılı yüksek NO akışı olduğu gösterilmiştir (72-61).

NO; kalp kasılması, atım hızı ve damar tonusunun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Hipertansiyon, kalp yetersizliği, iskemik kalp hastalığı, koroner arter hastalığı ve aritmiler gibi kardiyovasküler hastalıklar NO yanıtında bozulmayla ilişkilendirilmektedir. NO'nun kalp üzerindeki etkileri deneydeki canlı türü, preparat (*in vivo*, tam kalp, kalbin farklı bölgeleri, doku, hücre), hedef dokudaki redoks dengesi ve NO derişimine bağlı olarak farklılık sergilemekte ve ilaç keşfi çalışmalarını güçleştirmektedir (175-176).

NO'nun, periferik damar ağının yanı sıra bazal koroner vasküler tonusun düzenlenmesinde de önemli bir molekül olduğu bilinmektedir. Fizyolojik şartlarda, koroner vasküler tonusun endotel hücrelerinden NO salgılanması ile düzenlendiği

düşünülmektedir. Yapılan deneysel çalışmalardaki gözlemler, belirli aralıklarla olan geçici NO salıverilmeleri sonucu, damar düz kasında siklik guanozin siklaz (sGC) aktivasyonu ve takiben sGC inaktivasyonunun uygun vasküler tonusun sağlanmasında etkin olduğu yönündedir. Vazodilatör etkinin hayvan türüne ve damar tipine bağlı olarak aracılı ya da siklik guanozin monofosfat (cGMP)'den bağımsız olabileceği gözlenmiştir. Sürtünme stresi olarak bilinen “shear stress”e bağlı vazodilatasyon da NO aracılığıyla gerçekleşmektedir. Kalpte önemli miktarda NO'nun koroner dolaşıma salındığı anlaşılmıştır. Büyük epikardiyal koroner arterlerin gevşemesinde NO birincil öneme sahiptir. Ayrıca, koroner mikrodolaşımda akımla uyarılan gevşeme yanıtına aracılık etmektedir (173-177).

NO birçok enzim aktivitesiyle ilgilidir. NO aynı zamanda HO-1 mRNA'sını ve endojen CO üretimine neden olan protein ekspresyonunu indükler (F-G-H). CO gazı maruziyetinin canlılarda serbest NO seviyesini arttırdığına dair elektron paramanyetik rezonans spektroskopisi ile doğrudan kanıtlanmıştır(178-73).

NO üretiminin ardından saniyeler içinde etkisizleştirilmektedir. Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 6-50 saniye arasında değişkenlik gösterebilmektedir. Bu süre dokuda yaklaşık 3-6 saniye, kanda ise 1-2 saniye olarak öngörülmektedir. NO kanda, nitrit ve nitrate dönüşmektedir. Nitratın büyük kısmı idrarla atılmakta, ancak kandan gelen belli bir kısmı oral kavite bakterileri tarafından nitrite dönüştürülmektedir. Mideye ulaşan nitritin bir kısmı nitrojen gazına dönüşerek ortadan kaybolur iken; kandan ve mideden barsağa gelen nitrat, nitrit üzerinden kısmen amonyağa indirgenir, vücuda geri emilir ve üreye dönüştürülerek atılır. Böylece vücuttan uzaklaştırılmış olur.

CO trombosit ve endotel hücrelerinin içi ve bunların çevresindeki NO kararlı durum konsantrasyonunu artırırken aynı zamanda izole renal arterden NO salınımına aracılık eder (73-179-180).

Hücre içi hem protein fonksiyonu en az üç gazın kısmi basıncından etkilenir. Bunlar CO, O₂ ve NO 'dır. Düşük COHb seviyelerinde bile CO konsantrasyonu NO konsantrasyonundan 109 kat fazladır. CO gazı NO ile yarışmalı olarak heme

bağlanır. CO heme bağlandığında ortamda serbest NO kalır. Bu serbest NO'inde direk olarak miyokardiyal kasılmayı bozduğu gösterilmiştir (181-182).

Ortamdaki CO konsantrasyonu arttıkça hem proteinlerinde NO kovulup yerine CO bağlanır aynı zamanda NO sentaz aktive edilir. İki durumda da ortamdaki NO hızlı bir şekilde artar. Kandaki NO te süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitriti oluşturur. Böylece nitrozaktif hasara yol açar ve sitokrom c oksidaz inhibisyonunu artırır (91).



3. MATERİYAL ve METOD

3.1. Araştırmanın Türü ve Etik Yönü

Bu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi (BAPYB) tarafınca desteklenmiştir (Proje no:8271) ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı (Tarih:05.11.2020 karar no: 53) alınmış ve Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun yürütülüp, çalışma prospektif gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Yapıldığı Yer ve Zaman

CO zehirlenmesi ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servise başvuran hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu çalışma 2020-2022 sonbahar-kış döneminde yapılmıştır. Bu tarihler arasında acil servise ambulans veya ayaktan başvuran KZ olan hastalar arasından dahil edilme kriterlerine uyan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Yapılan G power analizine göre örneklem büyüklüğü her grup için en az 30 hasta olmak üzere toplam 90 kişi olarak belirlendi. Çalışma yapılırken hastalar troponin negatif ve troponin pozitif olarak iki gruba ayrılmıştır. Ancak biz çalışmamıza CO zehirlenmesi ile başvuran 30 troponin pozitif ve 43 troponin negatif olan hastaları dahil ettik. NO'nın genel bir düzeyi olmadığı için sağlıklı yetişkin bir 30 kişilik kontrol grubu oluşturulmuştur. NO normal değerleri kontrol grubun değerlerinin ortalaması olarak alınmıştır.

Bu çalışmaya Acil Servise CO toksisitenin ilk 8 saati içerisinde gelen CO zehirlenmesi tanısı konulan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi. CO zehirlenmesi tanısı hastaların anamnezine ve COHb düzeylerinin %5'in üzerinde (sigara içenlerde %10) olmasıyla konuldu. Hastalar çalışmaya alınırken dahil edilme ve dışlama kriterlerine

uyuldu. KZ ile başvuran hastalarda bakılan parametreleri eksik olan hastalarda çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.4. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- On sekiz yaş üstü erkek ve kadınlar,
- Araştırmaya katılmaya gönüllü olanlar,
- COHb düzeyi 5 in üzerinde olması veya anamnez ve klinik destekleme ile başvuran hastalarda COHb >1 olması
- HT dışı kronik hastalığa sahip olmaması

3.5. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Araştırmaya katılmaya gönüllü olmayan,
- On sekiz yaş altında olan kadın ve erkek hastalar,
- HT harici kronik hastalığı olan hastalar
- Başvurduğunda zehirlenmeye eşlik eden başka ilaç intoksikasyonu olanlar
- Gebe hastalar
- CO zehirlenmesi üstünden 8 saati geçen hastalar
- Takip ve tedavi reddi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.6. Hastaların Değerlendirilmesi

Tez çalışmamız 2020-2022 kış sezonunda yapılması planlanmış olup CO zehirlenmesiyle acil servise bu dönemde başvuran hastaların troponin, CK, CK-MB, miyoglobilin, COHb ve NO arasındaki bağlantıyı araştırmak amaçlanmıştır. KZ şüphesi ile Atatürk Üniversitesi acil servise kabul edilen hastaların geliş anında dolaşım-havayolu ve GKS skoruna bakılarak bunların sonucuna göre hasta kritik bakım odası, sarı alan veya yeşil alana yönlendirildi. Çalışmada hastalar 3 gruba ayrıldı. 1. grup CO intoks olup troponin değeri negatif hastalar, 2. grup CO intoks olup troponin değeri yüksek olan hastalar ve 3. Grup ise kronik herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. 3.grup olan sağlıklı bireyler ölçülen NO

in normal değeri aralığını belirlemiştir. En son olarak tüm veriler toplanarak istatistiksel analiz yöntemleri ile sonuçları değerlendirilmiş olup NO, COHb ve troponin, CK, CK-MB, myoglobin arasındaki ilişki tespit edildi.

3.7. Verilerin Toplanması

Hastalar kan basıncı, solunum sayısı, ateş, saturasyon ve kalp ritmini değerlendiren monitörlere bağlanarak güvenlik çemberine alındı. Acil serviste monitorize olan hastaların solunum sayısı, kan basıncı, nabız sayısı ve oksijen saturasyonu, ateşi kaydedildi. Bu süre zarfında hastaların sistemik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. 12 derivasyonlu EKG çekilerek verileri kaydedildi. Hastalardan tam kan sayımı, AST, ALT ve arteriyel kan gazı düzeyleri, troponin, CK, CK-MB, myoglobin ve NO düzeyleri başvuru süresinde en kısa sürede alındı. Kan gazında laktat, COHb, asidoz-alkoloz varlığı değerlendirildi. KZ tanısı alan hastalar için daha önceden hazırlanmış olduğumuz formlar dolduruldu. Bu forma hastanın yaşı, cinsiyeti, başvuru tarihi, acil servis protokol numarası, vital bulguları ve oksijen saturasyonu, şikâyetleri, CO zehirlenme şekli, ne kadar süre CO gazına maruz kaldığı, tedavinin başlama süresi, senkop varlığı, hastanın özgeçmişi, sigara ve ilaç kullanım öyküsü, arteriyel kan gazı sonuçları kaydedildi. Hastalara bu süre zarfında normobarik tedavi (%100 oksijen) başlandı ve endikasyonuna göre hiperbarik tedavi düzenlendi. Hastalar takip amaçlı acil yoğun bakım ünitesine alındı.

Hastalara başvurduğu saatten itibaren ilk iki saat içinde ve 24. Saatte EKO yapılarak ejeksiyon fraksiyonuna (EF) bakıldı. Kardiyak değişiklik varsa not edildi. Bu süreç içinde hastalarda kontrol EKG çekildi ve değişikliği olan hastaların EKG değişiklikleri kaydedildi. EKO görüntülemesi kardiyoloji hekimleri tarafından yapıldı.

3.8. Kanların Toplanması

Troponin, CK, CK-MB için alınan kanlar biyokimya laboratuvarı tarafından becmann colter au 5800 cihazıyla bakıldı. Veriler hastanenin otomasyon sisteminden alınıp forma kaydedildi. NO için alınan kanlar 5 ml'lik biyokimya tüplerine alındı ve

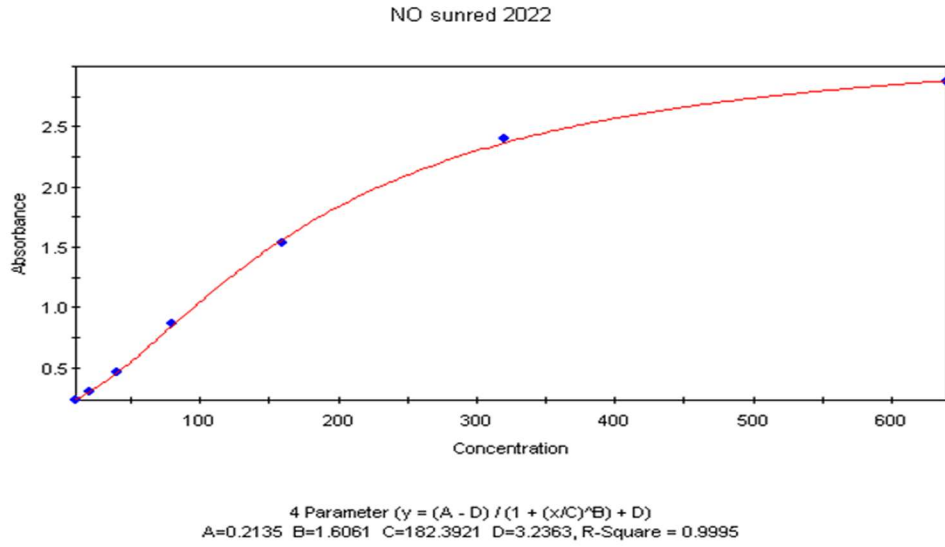
rixos 32 cihazıyla 6000 devirde on dakika santirifüj edildi. Santrifüj sonrası elde edilen serum ayrı bir tüpe alınarak -80 derecede muhafaza edildi ve daha sonra toplu olarak sonuçlar çalışıldı.

3.9. NO Tayini

Serum numunesinde NO düzeyi ölçümü için ticari ELISA (Enzim-Bağlı İmmunosorbent Ölçüm) kiti (Human NO ELISA Kit, Katalog No: 201-12-1511, SunRed Biotechnology Company, CHINA) kullanıldı. Serum, plazma, idrar, hücre kültürü süpernatantı ve doku homojenatında insan NO düzeyi tespiti amacıyla üretilen kitin ölçüm aralığı 4-600 $\mu\text{mol/L}$, duyarlılığı 2,052 $\mu\text{mol/L}$, çalışma içi kesinlik varyasyon katsayısı (CV) değeri $<10\%$, çalışmalar arası kesinlik CV değeri $<12\%$ dir.

Sandviç ELISA prensibine göre çalışan bu kitte insan NO monoklonal antikorlu ile kaplanmış olan kuyucuklara ilk olarak numune eklenir, numune içerisindeki NO katı fazı oluşturan kuyucuklardaki antikorlarına bağlanır. Ardından eklenen biyotinlenmiş NO antikorlu numunedeki NO ile bağlanır. Daha sonra eklenen Streptavidin-HRP, biyotinlenmiş NO antikoruna bağlanır. 37°C 'de 60 dakikalık inkübasyondan sonra yapılan yıkama işlemi sırasında antikora bağlanmamış serbest haldeki Streptavidin-HRP deney ortamından uzaklaştırılır. Substrat solüsyonu A ve B eklenir, numunelerdeki NO konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde renk değişimi gerçekleşir. 37°C 'de 10 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik karakterli çözeltinin eklenmesi ile reaksiyon durdurulur ve 450 nm'de absorban ölçümü gerçekleştirilir.

Standartların absorban değerleri kullanılarak elde edilen ve R^2 değeri 0,9995 olan absorban-konsantrasyon grafiği Şekil 1'de gösterilmiştir. Standart eğrisinden yola çıkılarak numunelerin NO konsantrasyonları $\mu\text{mol/L}$ birimine göre belirlendi.



Şekil 1. Absorbans-konsantrasyon grafiği

3.10. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Elde edilen verilerin analizi için IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) programı kullanıldı. Sürekli değişkenleri ortalama (standart sapmalar) veya ortanca (çeyrekler arası aralık (IQR)) ile ifade ettik. Kategorik veriler sayı (yüzde) olarak sunuldu. Normallik analizi yapıldı. İki bağımsız grup arasındaki karşılaştırmada, normal dağılım koşulu sağlandığında bağımsız örnekler t testi, verilerin normal dağılmadığı durumlarda Mann-Whitney u testi kullanıldı. İki den fazla bağımsız grubun ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren ve olmayan veriler için sırasıyla ANOVA ve Kruskal-Wallis testleri kullanıldı. ANOVA sonrası, varyansların homojen olduğu durumlarda Tukey testi, homojen olmadığı durumlarda ise Tamhane T2 testi kullanılarak post-hoc testler de yapılmıştır. Kruskal-Wallis analizini takiben, post-hoc test olarak tek yönlü ANOVA (k numune) kullanıldı. İstatistiksel analiz testlerin tümünde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Acil Tıp Kliniğine 2020-2022 sonbahar – kış dönemleri arasında CO zehirlenmesi ile başvuran hastalar dahil edilmiştir. Bu dönem boyunca CO zehirlenmesi ile 204 hasta başvurmuş olup hastalar dış merkezden sevk sürelerine, yaş gruplarına ve gebelik durumuna göre çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya 18 yaş altı ve gebe hastalar alınmamıştır. Laboratuvar ve diğer parametrelerde eksik sonuçları olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ek olarak dış merkez sevk durumu 8 saati geçen ve bu süre zarfında %100 oksijen tedavisi alan hastalarda dahil edilmemiştir. Çalışma kriterlerimizi karşılayan 73 CO zehirlenmesi geçiren hasta dahil edilmiştir. 30’da sağlıklı yetişkin kontrol grubu alınmıştır. Hastaların ve kontrol grubunun başvuru anında ortalama yaşı 33.44 ± 13.82 ; ortanca yaşı 27 yıldır (min 18-max 79) (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı

	N	mean	Medyan	Standart Sapma	Min.	Maks.
Yaş	103	33.44	27	13.82	18	79

Çalışmamızda üç gruba ayırdığımız hastaların gruplara göre yaş ortalamalarına bakılmıştır. CO zehirlenmesi ile başvuran troponin negatif olan 1. Grupta ortalama 32.81 (11.02) ortanca 30.50 (en az 19-en çok 56) iken troponin pozitif olan 2. Grupta ortalama 39.17(18.66) ortanca 30 (en az 18-en çok 79)’dur. Kontrol grubu olan 3. Grupta ise ortalama 28.60 (9.46) ortanca 26 (en az 22- en çok 63) ‘tür (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara göre hastaların yaş dağılımı

Yaş	N	Mean	Standart sapma	Median	Min.	Maks.
Grup 1	43	32.81	11.02	30.50	19	56
Grup 2	30	39.17	18.66	30	18	79
Grup 3	30	28.60	9.46	26	22	63

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrol grubunun %51,5'u erkek (n:54), %.48.5'i kadındır (n:51) (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	50	48.5
Erkek	53	51.5
Toplam	103	100,0

Tez çalışmamıza dahil edilen hastalar üç gruba ayrılmıştır. KZ ile başvuran hastalar troponin pozitif ve negatif olmasına göre iki gruba ayrılmıştır. Üçüncü grup olarak KZ olmayan kronik hastalığı olmayan sağlıklı yetişkinlerden oluşmuştur. Grupların cinsiyetlerine göre dağılımı değerlendirildiğinde KZ ile başvuran troponin negatif birinci grubun %47.7'si kadın %52.3'ü erkektir. KZ ile başvuran troponin pozitif olan grubun %45.2'si kadın %54.8'i erkektir. Kontrol grubu olan üçüncü grubun ise %53.3'ü kadinken %46.7'si erkektir (Tablo 4).

Tablo 4. Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Grup1 (Troponin negatif)	Grup 2 (troponin Pozitif)	Grup 3 (kontrol)
Kadın	%46.5(n:20)	%46.7(n:14)	%53.3(n:16)
Erkek	%53.5(n:23)	%53.3(n:16)	%46.7(n:14)
Toplam	%100 (n: 44)	%100(n:31)	%100(n:30)

Hastalar acil servisimize atipik ve tipik olacak şekilde birçok şikayet ile başvurmuşlardır. Bu şikayetleri kendi arasında altı kategoriye ayırdık. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların başvuru şikayetleri Tablo 5 ve gruplara göre şikayet yüzdeleri ise Tablo 6'de gösterilmiştir. Şikayetler incelendiğinde baş ağrısı, baş dönmesi, bayılma, bulantı-kusma, bilinç geriliği ve şikayeti olmayan kontrol grubu olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastalarda başvuru anında en çok görülen şikayet %29 ile baş ağrısı idi. En az görülen şikayet ise %5 ile senkop idi (Tablo 5). Gruplara göre şikayetler sınıflandırıldığında troponin negatif KZ en sık %

51.2 ile baş ağrısı şikayetiyle başvururken troponin pozitif olan KZ hastaları % 30 baş dönmesi %26.7 bilinç bulanıklığı ile acil servise başvurmuştur (Tablo 6). Troponin pozitif olan ikinci grupta en az görülen şikayet %6.7 (n:2) ile bulantı kusmadır.

Tablo 5. CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların başvuru şikayetleri

Şikayet	Hasta sayısı	%
Baş ağrısı	29	28.2
Baş dönmesi	20	19.4
Bayılma	5	4.9
Bulantı - kusma	10	9.7
Bilinç geriliği	9	8.7
Şikayet yok	30	29.1

Tablo 6. Gruplara göre hastaların başvuru şikayetleri

	Grup1		Grup 2		Grup 3	
Şikayet	N	%	N	%	N	%
Baş ağrısı	22	51.2	7	23.3	0	0
Baş dönmesi	11	25.6	9	30.0	0	0
Bayılma	1	2.3	4	13.3	0	0
Bulantı - kusma	8	18.6	2	6.7	0	0
Bilinç geriliği	1	2.3	8	26.7	0	0
Şikayet yok	0	0	0	0	30	100
Toplam	43	100	100	100	30	100

Çalışmamıza dahil edilen hastaların bilinç durumu GKS ile değerlendirildi. Her hastanın kan basıncı, nabız sayısı ve saturasyonları ayrıntılı olarak not edildi. Gruplara göre GKS ve vital bulguları karşılaştırdığımızda troponin negatif olan CO zehirlenmesi ile başvuran birinci grupta GKS ortalama değeri 14.91 (± 0.60) ortanca değeri 15(en düşük 11-en yüksek 15) iken trop pozitif olan ikinci grupta GKS ortalama 13.81(± 3.02) ortanca değeri ise 15 (en düşük 3- en yüksek 15) idi. Çalışmamızda 1. Grupta sistolik kan basıncı ortanca değeri 120 (en düşük 100- en yüksek 159) iken 2. Grupta ortanca değeri 120 (en düşük 80-en yüksek 170) ve 3.

Grupta ortanca değeri 120 (en düşük 90-en yüksek 155) idi. Diyastolik kan basıncı 1. Grupta ortanca değeri 70 (en düşük 50-en yüksek 90) mmHg, 2. Grupta ortanca değeri 70 (en düşük 40-en yüksek 90)mmHg ve 3. Grupta ortanca değeri 65 (en düşük 50-en yüksek 90) mmHg idi. Hasta gruplarında SPO2 normal dağılıma uygun olup ortalama değeri 96.82 (± 2.61) idi. Nabız ise 1. grup için ortanca değeri 80 (en düşük 60 –en yüksek 100) /dk idi. Grup 2 de ortanca değeri 88 (en düşük 60- en yüksek 132) /dk ve grup 3 ortanca değeri 83.5(en düşük 58-en yüksek 105) /dk idi (Tablo7).

Tablo 7. Vital parametrelerin gruplara göre dağılımı

Vitaller		GKS	SİSTOLİK	DİYASTOLİK	SPO2	NABIZ
GRUP 1	MEAN	14.91	122.84	69.51	96.79	78.12
	STD SAPMA	0.60	11.395	8.93	2.63	10.572
	MEDİAN	15	120	70.00	97.00	80
	MİN	11	100	50	90	60
	MAX	15	159	90	100	100,00
GRUP 2	MEAN	13.77	124.67	67.67	94.87	90.23
	STD SAPMA	3.059	19.161	9.91	2.945	17.504
	MEDİAN	15	122.50	67.50	95	88
	MİN	3	80	40	89	60
	MAX	15	170	90	100	132,00
GRUP 3	MEAN	15	119.70	66.53	97.37	81.50
	STD SAPMA	0	13.35	9.64	1.938	10.9
	MEDİAN	15	120	65	98	83.5
	MİN	15	90	50	92,00	58
	MAX	15	155	90	100	105,00

Çalışmamıza dahil edilen hasta grupları zehirlenme şekillerine göre sınıflandırıldı. CO kaynağı olarak 6 kategoriye ayrıldı. Kategoriler soba dumanı, doğalgaz, tandır, egzoz, yangın ve kontrol grubu için maruziyet yok olarak sınıflandırıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların zehirlenme şekli Tablo 8 ve gruplara göre zehirlenme şekilleri ise Tablo 9’da değerlendirilmiştir. Acil servise CO zehirlenmesiyle başvurup çalışmaya dahil edilen hastalarda soba dumanı maruziyeti

(%37.1 n:39) ile en sık zehirlenme şekli olarak egzoz dumanı %4.8 ile en az zehirlenme şekli olarak görülmüştür (Tablo 8). Gruplara göre zehirlenme şekli incelediğinde CO zehirlenmesi ile başvuran tüm gruplar da grup 1 %54.5 grup 2 %48.4 ile soba dumanı maruziyeti en sık görülen zehirlenme şekli olarak troponin pozitif olan 2. Grupta %19.4 ile yangında dumana maruziyet grup 1 ile karşılaştırıldığında (%0) önemli bir artış göstermiştir (Tablo 9).

Tablo 8. CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların zehirlenme şekilleri

Zehirlenme şekli	Hasta sayısı	%
Soba dumanı	39	37.9
Doğalgaz	14	13.6
Tandır	9	8.7
Egzoz	5	4.9
Yangın	6	5.8
Bilinen maruziyet yok	30	29.1

Tablo 9. Gruplara göre hastaların zehirlenme şekillerinin değerlendirilmesi

	Grup 1		Grup 2		Grup 3 N	
Zehirlenme şekli	N	(%)	N	(%)		(%)
Soba dumanı	24	(55.8)	15	(50.0)	0	(0)
Doğalgaz	7	(16.3)	7	(23.3)	0	(0)
Tandır	8	(18.6)	1	(3.3)	0	(0)
Egzoz	4	(9.3)	1	(3.3)	0	(0)
Yangın	0	(0)	6	(20.0)	0	(0)
Bilinen maruziyet yok	0	(0)	0	(0)	30	(100)

Çalışmaya dahil edilen hastaların CO gazına maruz kalma ve maruziyet sonrası acil servise başvurma süreleri kayıt altına alındı. Bu süreler zaman dilimlerine göre gruplandırıldı. 0-1 saat, 1-3 saat 3.1-6 saat ve 6 saat üstü olarak rakamlandırıldı. Acil servise KZ ile başvuran hastalardan troponin negatif olan 1. Grupta %51.2'sinin 0-1 saatlik bir maruziyeti vardı. Troponin pozitif 2. Gruptaki hastaların %43.3'ünün de maruziyet süresi 0-1 saatti. 2. Grupta en az görülen

maruziyet süresi %3.3(n:1) ile 3.1-6 saatti. Maruziyet sonrası acil servise trop negatif olan gruptan %67.4 troponin pozitif olan gruptan %70 hasta ilk bir saat içinde ulaşmıştır (Tablo 10)

Tablo 10. CO gazına maruziyet süresi ve maruziyet sonrası acil servise başvurana kadar geçen sürenin gruplara göre değerlendirilmesi

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	N	%	N	%	N	%
Maruziyet süresi						
0-1 saat	22	51.2	13	43.3	0	0,0
1.1-3 saat	9	20.9	11	36.7	0	0,0
3.1-6 saat	6	14	1	3,3	0	0,0
6 saat üstü	6	14	5	16.7	0	0,0
Kontrol	0	0	0	0.0	30	100
TOPLAM	43	100	30	100	30	100
Maruziyet sonrası acil servisimize varış süresi						
0-1 saat	29	67.4	21	70	0	0,0%
1.1-3 saat	14	32.6	9	30	0	0,0%
Kontrol	0	0,0	0	0,0	30	100,0%
TOPLAM	43	100	30	100	30	100

CO gazına maruz kalan hastalarda CO gazına bağlı birçok sistem ve organ etkilenir. Bunların en önemlileri kalp ve beyindir. Beyin etkilenimini sorgularken baş ağrısı, baş dönmesi gibi semptomlardan daha önemli yeterli oksijenlenmemeye bağlı senkop gelişimidir. Kardiyak etkilenimde ise en önemli semptomumuz göğüs ağrısıdır. CO maruziyeti sonrası kardiyak etkilenime bağlı EKG de sinüs taşikardisi ve birçok farklı aritmi görülebilir. Bizde çalışmamızda kardiyak etkilenim ve santral etkilenimi değerlendirebilmek amacıyla acil servisimize CO intoks olarak başvuran tüm hastalardan gelişinde EKG çektik ve hastaların göğüs ağrısı ve senkop durumlarını sorguladık. Bu semptomları gruplara göre sınıflandırdığımızda senkop troponin negatif olan 1. Grubun %86 (n:37) sında görülmemişken troponin pozitif olan 2. Grubun %30 (n:9) unda görülmüştür. CO zehirlenmesi ile başvuran hastalardan troponin negatif olan birinci grupta %13.6 (n:6) hastada senkop varken

troponin pozitif olan 2. Grupta %32.3 (n:10) hastada senkop görülmüştür. CO gazına maruz kalan senkop tarifleyen, genel durum bozukluğu olan ve semptomlara bağlı kafa travması olan tüm hastalardan beyin BT istendi. Beyin BT istenen 3 hasta entübe olup geliş GKS si üçtü. GKS 11-14 arasında 7 hasta vardı. Diğer 6 hastadan ise sadece senkop varlığına bağlı beyin BT istendi. Bir beyin BT de minimal cerebral ödem mevcuttu. Genel durumu yavaş düzelen 1 hastaya ve entübe olan 3 hastaya MR difüzyon istendi. Genel durumu yavaş düzelen hastada putamen enfarktı mevcuttu. Diğer beyin BT 'lerde akut patoloji yoktu. Troponin negatif olan 1. Grupta hiç göğüs ağrısı olmamıştır. Troponin pozitif olan grubun sadece %10 (n:3) unda göğüs ağrısı mevcuttu. Ekg değişikliği ise sadece bu hastaların birinde mevcut olup o da sağ dal bloğu ve ventriküler ekstrasistoldü. Çalışmamızda sinüs taşikardisi ekg değişikliği olarak kaydedilmemiştir (Tablo 11)

Tablo 11. Senkop, göğüs ağrısı ve EKG değişikliğinin gruplara göre değerlendirilmesi

		Grup 1		Grup 2		Grup 3	
		N	%	N	%	N	%
Senkop	Var	6	14	9	30	0	0,0%
	Yok	37	86	21	70	30	100,0%
Göğüs Ağrısı	Var	0	0	3	10	0	0
	Yok	43	100	27	90	30	100
Ekg Değişikliği	Var	0	0	1	3.3	0	0
	Yok	43	100	29	96.7	30	100

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda hiperbarik endikasyonları doğrultusunda tedavi ve yatış planlaması yapıldı. CO gazına maruz kalan tüm hastaların acil yoğun bakım ünitesine yatırılarak tedavisi planlandı. COHb >25 olan, senkop, kardiyak etkilenim (EKO bulgusu, troponin yüksekliği) olan hastalara hiperbarik tedavi planlandı. Troponin negatif olan hastalarda 3 gün 60-90 dk arası 2-3 Atm basınçta hiperbarik tedavi yapılırken troponin pozitif olan hastalar troponin değeri normal sınırlara inene kadar aynı düzeyden hiperbarik tedavi aldı. Hiperbarik tedavisine alınan troponin negatif tüm hastaların COHb değeri 25'in üzerindeydi. Troponin negatif olup senkobu olan 3 hasta için hiperbarik birimi tarafından

hiperbarik tedaviye gereklilik görülmedi. Troponin negatif olan hasta grubunda %86.4 (n:38) hasta normobarik tedavi görürken %13.6 (n:6) hasta hiperbarik tedavi görmüştür. Troponin pozitif olan tüm hastalar hiperbarik tedavi görmüştür (Tablo 12)

Tablo 12. CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların tedavi şekli ve hastaneye yatış durumunun gruplara göre değerlendirilmesi

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	N	%	N	%	N	%
Tedavi şekli						
Normobarik	37	86	0	0,0	0	0,0
Hiperbarik	6	14	30	100,0	0	0,0
Kontrol (yok)	0	0,0	0	0,0	30	100,0
Yatış						
Var	43	100,0	30	100,0	0	0,0
Yok (kontrol)	0	0,0	0	0,0	30	100,0

CO gazı maruziyetiyle acil servise başvuran tüm hastaların laboratuvar parametreleri çalışıldı ve kayıt altına alındı. Hastalardan kan gazı, hemogram, biyokimya, kardiyak markerlar ve NO düzeyleri istendi. Özellikle kan gazındaki PH ve laktat, biyokimyadaki KCFT değişiklikleri ve myoglobin, CK, CKMB, troponin gibi kardiyak markerler ve NO dökümanite edildi. Yapılan istatistikte bu değerler normal dağılım kriterlerine uymamaktaydı. CK, CK-MB, troponini çalışmaya dahil ettiğimiz tüm hastalarda incelediğimizde CK ‘ın ortanca değeri 75 olup en düşük değeri 10ng/L iken en yüksek değeri 29277 ng/L idi. CK-MB nin ortanca değeri 28 (en düşük 11 U/L-en yüksek 736 U/L) , troponinin ise ortanca değeri 2.9 (en düşük 0 ng/L- en yüksek 15889 ng/L) şeklindedir (Tablo 13).

Tablo 13. CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların kardiyak markerlarının değerlendirilmesi

KARDİYAK ETKİLENİM	mean	STD deviasyon	median	min	max
CK (U/L)	519	3007	75	10	29277
CK-MB (U/L)	65	116	28	11	736
TROPONİN (ng/LT)	412,5	1893,0	2,9	0,0	15889,0

Hastaların kardiyak parametreleri değerlendirildiğinde; kardiyak parametrelerin normal dağılıma uymadığı görülmektedir. Troponini negatif olan 1. Grupta CK'nın ortanca değeri 87 iken en düşük değer 13 U/L ve en yüksek değer 280 U/L ölçülmüştür. Troponin pozitif olan 2.grupta ise ortanca değer 96 olup en düşük değer 11U/L ve en yüksek değer 29277 U/L olup iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır.

Gruplar arası CK-MB değerlerine bakıldığında troponin negatif olan 1.grupta ortanca değer 23.5 iken en düşük değer 11 U/L ve en yüksek değer 573 U/L ölçülmüştür. Troponin pozitif olan 2.grupta ise ortanca değer 50 iken en düşük değer 13 U/L ve en yüksek değer 736 U/L ölçülmüş olup iki grup arasından anlamlı fark bulunmuştur.

Gruplar arası myoglobin değerlerine bakıldığında troponin negatif olan 1.grupta ortanca değer 18.3 iken en düşük değer 1.10 ng/ml ve en yüksek değer 98 ng/ml ölçülmüştür. Troponini pozitif olan 2.grupta ortanca değer 32 iken en düşük değer 6.7 ng/ml ve en yüksek değer 3948 ng/ml ve kontrol grubu olan 3. grupta ise ortanca değer 12.5 iken en düşük değer 5 ng/ml ve en yüksek değer 23 ng/ml olup üç grupta kendi arasında anlamlı bulunmuştur. (Tablo 14)

Tablo 14. Gruplara göre hastaların kardiyak markerlarının değerlendirilmesi

	Grup1					Grup2					Grup3				
	Mean	STD	median	min	Maks.	mean	STD	median	min	Maks.	mean	STD	median	min	Maks.
CK	96,16	65,37	87,00	13,0	280,0	1599,03	5442,91	96,00	11,0	29277,0	22,70	21,58	16,00	10,0	100,0
CK-MB	45,45	85,81	23,50	11,0	573,0	116,87	178,47	50,00	13,0	736,00	38,77	24,95	31,00	11,0	106,0
Myoglobin	21,70	14,89	18,30	1,1	98,0	363,28	883,38	32,00	6,7	3948,00	12,57	5,24	12,50	5,0	23,0
Troponin	2,73	2,55	2,15	0,0	10,7	1390,86	3319,46	37,10	15,4	15889,0	2,38	2,78	1,35	0,1	11,4

Yaptığımız çalışmada laktat ve myoglobin p=0.000 ile grup 1-2, grup 1-3 ve grup 2-3 (tüm gruplar arasında) arasında anlamlı bulunmuştur. KCFT değerleri ve PH tüm gruplar arasında anlamsızdır.

Hastaların biyokimyasal parametrelerini incelediğimizde normal dağılıma uymadığını görmekteyiz. Genel bilgilerine baktığımızda troponin negatif birinci grupta laktatın ortanca değeri 1. (en düşük 0.8mmol/L- en yüksek 3.4mmol/L), myoglobin için ortanca değeri 18.4 (en düşük 1.1ng/ml-en yüksek 458ng/ml) idi. Troponin pozitif olan 2. Grupta ise laktatın ortanca değeri 3 (en düşük 1mmol/L-en yüksek 9mmol/L) ve myoglobin ortanca değeri 31(en düşük 6.7ng/ml- en yüksek 3948ng/ml) bulundu. Kontrol grubumuzda ise laktat için ortanca değer 0.950 (en düşük 0.5mmol/L- en yüksek 1.69mmol/L) ve myoglobinin ortanca değeri 12.5 (en düşük 5ng/ml- en yüksek 23ng/ml) bulundu (**Tablo 15**).

Tablo 15. Gruplara göre hastaların laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

LABORATUVAR PARAMETRELERİ	Grup 1				Grup 2				Grup 3				P	POST HOC
	median	IQR	min	Maks	median	IQR	min	maks	median	IQR	min	maks		
PH	7.39	0.03	7.31	7.47	7.38	0.06	7.30	7.48	7.38	0.04	7.34	7.45	0.336	
LAKTAT	1.4	0.8	0.8	3.4	3.0	2.6	1	9	0.950	0.5	0.2	1.6	0.000	1-2,1-3,2-3
MYOGLOBİN	18.4	14.4	1.1	458.0	31.0	95.1	6.7	3948	12.5	7.3	5.0	23.0	0.000	1-2,1-3,2-3
KCFT	25.0	14	11	42	26.0	11	16	400	25.0	11	14	42	0.736	

Acil servise CO gazı maruziyetiyle başvuran ve kontrol grubuna dahil ettiğimiz tüm hastalarda kardiyak etkilenim açısından EKG ve kardiyak parametrelere bakılması dışında ek EKO ile inceleme yapıldı. Hastaların geliş EF leri ve taburculuk EF leri kayıt altına alındı. EKO ile EF değerlerine bakılırken parasternal pencereden dört boşluk bulunarak mitral kapak hareketleri bakıldı. EF leri düşük olan hastaların EF düşük olma sebebi EKO ile değerlendirildi. Hastaların EKO bulguları değerlendirildiğinde; 3 hastada EF (%30 ve altı), 5 hastada EF(%30-50), 68 hastada (%50 ve üzeri) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda kayıta alınan hastaların tümünün EF si %55-60 dı. EF si düşük olan hasta gruplarının hiçbirinin öz geçmişinde KAH ve kalp yetmezliği bulunmamaktaydı. Hepsinin EKO bulgularında hipokinetik total hareket kusuru mevcuttu. Hiperbarik tedavi gören bu hastaların taburculuk EF'leri 2 hastanın %30-50 arasıyken diğer tüm hastaların ise %50 ve üzeri tespit edildi. Troponin pozitif olan CO gazına maruz kalan grupta en düşük EF

değeri %18'dir ve EKO global hipokinetik olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastanın taburculuk EF si %55 tir ve duvar hareket kusuru normale dönmüştü. Çalışmamızda gruplar arası başvuru ve taburculuk EF'si anlamlı bulunmuştur. Başvuru EF inde $p=0.000$ iken 1-2 grup ve 2-3 grup kendi aralarında anlamlı bulunmuştur. Taburculuk EF sinde ise $p=0.000$ olarak anlamlı gelmiştir. Troponin negatif ve troponin pozitif olan 1.ve 2. Grubun EF leri kendi aralarında anlamlı değildir. Her iki hasta grubunda tedavi sonrası EF leri ortalama aynı seviyelerdedir. Bu da troponin pozitif olup EF si düşük olan hastaların taburculuk esnasında EF lerinin normal değerlere çoğunlukla döndüğünü göstermiştir Tablo 16).

Tablo 16. Gruplara göre hastaların başvuru-taburculuk ejeksiyon fraksiyonlarının değerlendirilmesi

	Grup 1				Grup 2				Grup 3				P	POST HOC
	median	IQR	min	Maks	median	IQR	min	maks	median	IQR	min	maks		
Başvuru EF	60,00	5	50	60,0	55,00	16	18,00	60,00	60,00	0	55,00	60,00	0.000	2-1,2-3
Taburcu EF	60,00	5	50,0	60,0	57.50	6	45,00	60,00	60,00	0	55,00	60,00	0.000	3-1,3,2

Üç grup olarak planladığımız çalışmamızda ana parametrelerimiz COHb-CK- CK-MB – Troponin ve NO olarak planlanmıştır. Bu parametrelerin CO gazı maruziyetiyle gruplar arası değişimi ve kendi aralarında ilişkileri öğrenilmek istenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda kardiyak etkilenime baktığımızda normal dağılıma uymamaktadır. CO gazına maruziyet sonrası ölçülen troponinin en düşük değeri 0 U/L iken en yüksek ölçülen troponin değeri 15889 U/L idi. Çalışma parametrelerimiz gruplar arası kıyaslandığında COHb değeri Troponin pozitif grup ile kontrol grubu ve troponin negatif ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.000$). CK değeri Troponin pozitif grup ile kontrol grubu ve troponin negatif ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.000$). CK-MB değeri troponin pozitif ve troponin negatif grup arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.003$).Troponin değeri ise troponin pozitif grupla ile troponin negatif grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Yine aynı zamanda troponin negatif ve kontrol grubu arasında da anlamlı fark tespit edildi ($p=0.000$). NO değeri ise tüm gruplar

arasında anlamlı fark tespit edildi ($p=0.000$). NO değeri Troponin pozitif grupta en düşük düzeyde iken kontrol grubunda ise daha yüksek tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 17. Hastaların CK, CK-MB, Troponin, COHb, NO düzeylerinin gruplara göre değerlendirilmesi

ÇALIŞMA PARAMETRELERİ	Grup 1				Grup 2				Grup 3				P	POST HOC
	median	IQR	min	Maks	median	IQR	min	maks	median	IQR	min	maks		
COHb	10.20	15.9	0.5	29.80	18.10	24.3	0.4	42.4	0.850	0.9	0.1	8.0	0.000	3-1,3-2
CK	90.0	75	13	280	96.0	146	11	29277	16.0	9	10	100	0.000	3-1,3-2
CKMB	24	20	11	573	50.0	101	13	736	31.0	22	11	106	0.003	1-2
TROPONİN	2.40	2.4	0.0	10.7	37.05	1875.9	15.4	15889	1.350	2.7	0.1	11.4	0.000	2-1,2-3
NO	45.0	26.0	3	194	17.50	31.3	1.0	58.0	110.0	95.0	32.0	276.0	0.000	1-2,1-3,2-3

NO gazının CO gazına maruz kalan hastalarda gruplara göre değerlendirilmesi çalışmamızın esas konusunu temsil etmektedir. CO gazına maruz kalan her hastamız %100 oksijen veya hiperbarik tedavisiyle yatırılmıştır. Her hastanın semptomlarına, COHb düzeylerine, santral ve kardiyak etkilenimine göre bir yatış süresi oluşmuştur. Bu hastanede yatış süresini çalışmamıza dahil ettiğimiz NO değerleriyle karşılaştırarak ikisi arasında korelasyon açısından anlam fark var mı diye değerlendirildi. Hastalar normal dağılıma uygun olmadığı için istatistik yaparken spearman korelasyon yapıldı. $P=0.000$ olarak anlamlı gelen korelasyonda NO azaldıkça yatış süresi uzar yorumunu yapabiliriz (Tablo 18).

Tablo 18. NO ile hastaneye yatış süreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	NO	YATIŞ SÜRESİ
Spearman korelasyon	1	-.725
P		0.000
N		103

NO diğer çalışma parametrelerimiz ile korele edildi. CK-MB dışında tüm parametrelerle anlamlı olarak korele bulundu ($p=0.000$). Spearman korelasyon değerlerine baktığımızda tüm değerler negatifti. Bu da NO'nun diğer parametreler ile ters korelasyonunu olduğunu göstermektedir. COHb ve CK değeri arttığında NO azalmaktadır. Bu korelasyon sonuçlarına göre Troponin değeri arttığında NO değeri azalmaktadır. Kardiyak etkilenim arttık NO değeri düşer diyebiliriz (Tablo 19).

Tablo 19. Hastalarda NO ile CK, CK-MB, COHb ve Troponin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	NO	COHb	Troponin	CK	CK Mb
Spearman korelasyon	1	-.499	-.535	-.537	-.110
P		0.000	0.000	0.000	0.265
N		103	103	103	103

Troponin diğer çalışma parametrelerimiz ile korele edildi. CK-MB dışında tüm parametrelerle anlamlı olarak korele bulundu ($p=0.000$). Spearman korelasyon değerlerine baktığımızda NO ile ters korelasyon mevcut iken COHb ve CK ile aynı yönde korelasyon mevcuttu. Troponin değeri arttığında NO değeri azalmaktadır. Troponin arttıkça COHb ve CK değeri de aynı yönde artmaktadır. NO değeri düştükçe Kardiyak etkilenim artar diyebiliriz (Tablo 20).

Tablo 20. Hastalarda Troponin ile CK, CK-MB, COHb ve NO arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Troponin	COHb	NO	CK	CK Mb
SPEARMAN korelasyon	1	.404	-.535	.373	.171
p		0.000	0.000	0.000	0.081
n		103	103	103	103

COHb diğer çalışma parametrelerimiz ile korele edildi. CK-MB dışında tüm parametrelerle anlamlı olarak korele bulundu ($p=0.000$). Spearman korelasyon değerlerine baktığımızda NO ile ters korelasyon mevcut iken Troponin ve CK ile aynı yönde korelasyon mevcuttu. COHb değeri arttığında NO değeri azalmaktadır. COHb arttıkça Troponin ve CK değeri de aynı yönde artmaktadır (Tablo 21).

Tablo 21. Hastalarda COHb ile CK, CK-MB, NO ve Troponin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	COHb	NO	Troponin	CK	CK Mb
Spearman korelasyon	1	-.499	.404	.710	-.064
P		0.000	0.000	0.000	0.516
N			103	103	103

CK diğer çalışma parametrelerimiz ile korele edildi. CK-MB dışında tüm parametrelerle anlamlı olarak korele bulundu ($p=0.000$). Spearman korelasyon değerlerine baktığımızda NO ile ters korelasyon mevcut iken Troponin ve CoHb ile aynı yönde korelasyon mevcuttu. CK değeri arttığında NO değeri azalmaktadır. CK arttıkça Troponin ve CoHb değeri de aynı yönde artmaktadır Kardiyak etkilenim arttıkça NO değeri düşer diyebiliriz (Tablo 22).

Tablo 22. Hastalarda CK ile NO, CK-MB, COHb ve Troponin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	CK	COHb	Troponin	NO	CK Mb
Spearman korelasyon	1	.710	.373	-.537	-.003
P		0.000	0.000	0.000	0.978
N		103	103	103	103

CK-MB diğer çalışma parametrelerimiz ile korele edildi. COHb, Troponin, CK ve NO ile anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p=0.516$, $P=0.081$, $p=0.978$ ve $p=0.265$) (Tablo 23).

Tablo 23. Hastalarda CK-MB ile CK, NO, COHb ve Troponin arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	CK-MB	COHb	Troponin	CK	NO
Spearman korelasyon	1	-.064	.171	-.003	-.110
P		0.516	0.081	0.978	0.265
N		103	103	103	103

5. TARTIŞMA

Literatüre baktığımızda CO gazı maruziyeti ile ilgili neredeyse her çalışmada yaş ve cinsiyet dağılımından bahsetmiş ve ortalama değerler benzer bulunmuştur. Patrick ve ark. 'nın 2009 yılında yaptığı bir çalışmada CO zehirlenmesi ile başvuran 1006 hastanın %54'ünün kadın ve yaş ortalamalarının 30 ± 20 yıl olduğu görülmüştür (183). Yurtseven S. ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı bir çalışmada CO zehirlenmesi ile başvuran hastanın %50,9'u kadın, %49,1'i erkektir. Bu hastaların yaş ortalaması ise $34,91 \pm 23,5$ yıl olarak görülmüştür (103). Toksoy A. Ve ark. 'ın 2017 de yaptığı bir çalışmada başvuran hastalardan %57.4 (n:627) hasta kadın, %42.6'sı (n:466) hasta erkek olarak tespit edilmiş olup hastaların ortalama yaşları ise $36,8 \pm 17,2$ yıl olarak görülmüştür (184). Bizim çalışmamızda ise CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların %46.57 (n:34) si kadın %53.43 (n:39) ü erkektir. Yaş ortalamalarına baktığımızda $33.44 (\pm 13.82)$ olarak bulunmuştur. Literatürle karşılaştırdığımızda bizim çalışmamızda literatüre ters olarak erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazladır. Yaş ortalaması ise literatürle benzer çıkmıştır.

CO zehirlenmesi birçok semptomla karşımıza çıkabilir. Ancak bu semptomların hiçbiri spesifik değildir. Bu yüzden tanı için önce şüphe etmek gerekir. Şüphe, maruziyet ve COHb yüksekliği tanıyı koydurur (185). PK Handa ve ark.'ları retrospektif bir çalışma yapmışlardır ve bu çalışmada karbonmonoksit zehirlenmesi ile başvuran hastaların başvuru şikayetleri arasında en sık olarak baş ağrısı (% 83,3) şikayeti olduğu bildirmiştir (186). Kandiş H. ve ark. ise CO zehirlenmesi ile başvuran 16 yaş üzeri 221 ile bir çalışma yapmıştır. Bu çalışmada en sık semptom baş ağrısı (%94) ve mide bulantısı (%94) olarak bildirilmiştir[102](187). Toksoy A. Ve ark. Yaptığı bir çalışmada ise %64.1 oranında en sık semptomun baş ağrısı olduğu görülmüş (184). Bu çalışmada en az görülen semptom olarak ise %0.2 ile nöbet ve %0.5 oranıyla çarpıntı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızın şikayet istatistiklerine baktığımızda literatürle uyum göstermektedir. En sık başvuru semptomu %39.72 (n:29) ile baş ağrısı olmuştur. CO gazı maruziyetiyle başvuran hastaların diğer başvuru şikayetleri %27.39 baş dönmesi, %13.69 bulantı-kusma, %12.32 bilinç geriliği olarak görülmüştür. Kliniğimize en az başvuru şikayeti ise %6.84 ile senkop'tur. Çalışmamızda CO zehirlenmesine bakarken troponin pozitif

(kardiyak etkilenimi olan) ve troponin negatif (kardiyak etkilenimi olmayan) iki grup oluşturulmuştur. Bu iki gruba göre CO gazı maruziyet sonrası şikayetler troponin negatif olan grupta en sık %51.2 ile baş ağrısıdır. Bu gruptaki hastalarda %25.6 baş dönmesi %18.6 bulantı kusma görülmüş olup en az görülen şikayetler ise %2.3 senkop, %2.3 bilinç geriliğidir. Troponin pozitif olan ikinci grupta ise %30 ile baş dönmesi en sık semptomken %26.7 ile bilinç geriliği ikinci sıklıkta görülen semptomdur. Bu grupta ise en az görülen semptom %6.7 ile bulantı kusmadır.

CO zehirlenmesi ile başvuran hastalarda zehirlenme kaynağı olarak birçok neden vardır. Bu nedenlerden en sık karşılaşılanın sobalardan sızan CO gazı olduğu bildirilmiştir (188). Chen ve ark. Çin de bir fırtına sonrası CO zehirlenmesiyle başvuran hastalar üzerinde bir çalışma yapmışlar ve fırtınayla evdeki kömür sobalarından zehirlenme oranının arttığını bildirmişlerdir (189). Toksoy A. Ve ark. yaptığı bir çalışmada CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların %67.9 'unun sobadan çıkan gaz ile zehirlendiği gösterilmiştir (184). Çevik ve ark. Yaptığı başka bir çalışmada ise zehirlenme kaynağı olarak en sık neden %74.7 ile soba dumanı olduğu bildirilmiştir (190). Bizim çalışmamızda en sık zehirlenme nedeni literatürle uyumlu olarak %53.42 (n:39) ile soba dumanıdır. %19.17 (n:14) ile doğalgazdan zehirlenme ikinci sıklıkla görülür. Bu da daha çok yeterli olmayan doğalgaz bakımına bağlanmıştır. Bir diğer sık zehirlenme şekli %12.32 (n:9) ile tandır dumanından zehirlenmedir. Bu da Erzurum ilçelerinde ekmek yapımı için sık tandır kullanımına bağlı görülmüştür. Tandırdan dolayı KZ'nin literatüre uymama sebebi bölgedeki tandır kullanım sıklığıdır. Hastaların az bir kısmı ise % 6.84 (n:5) ile egzoz gazından ve %8.21(n:6) ile yangın dumanından zehirlenmişlerdir. Zehirlenme şeklini gruplarla kıyasladığımızda troponin pozitif olan grupla yangın maruziyeti daha fazla bulunmuştur. Troponin negatif olan CO gaz maruzu grupta en sık zehirlenme şekli %55.8 ile soba dumanıdır. Troponin pozitif olan ikinci grupta da zehirlenme şekli en sık %50 ile soba dumanıdır. İstatistiklere baktığımızda yangın sonucu zehirlenen tüm hastaların troponini yükselmiştir.

Birçok çalışmada CO gazına maruz kalan hastalarda vital bulgular bakılmış ve prognostik bir belirteç olarak kullanılamayacağı bildirilmiştir. NM Aksu ve ark. yaptığı çalışma bunlardan biridir (191). Toksoy A.ve ark. yaptığı

bir çalışmada ortalama sistolik kan basıncı 126.63(18.63) mm/Hg, diyastolik kan basıncı $74,91 \pm 13,64$ mm/Hg, ortalama nabız $87,05 \pm 15,3$ /dk ve saturasyon değerleri ortalama $\% 95,39 \pm 3,62$ olarak hesaplanmıştır (184). Bizim çalışmamızda benzer vital değerleri bulunmuştur. Vital değerlerinin karşılaştırmalarına bakarken troponin negatif ve troponin pozitif olan CO gazına maruz kalan iki grup dışında ek sağlıklı yetişkin bir grup değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamıza baktığımızda sistolik kan basıncı grup 1 de 122.84(± 11.395) grup 2 de 124.67(± 19.161) ve kontrol grubunda 119.70(± 13.35) şeklinde olup aralarında anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Diyastolik kan basıncı ise 1. Grupta 69.51(± 8.93), 2. Grupta 67.67 (± 9.91) ve 3. Grupta 66.53 (± 9.64) şeklinde görülmüştür. Gruplar arasında diyastolik kan basıncında anlamlı farklılık görülmemiştir. Saturasyon değerlerini gruplar arasında karşılaştırdığımızda grup 1 96.79 (± 2.63), grup 2 94.87 (± 9.91) ve grup 3 97.37(± 1.938) olarak gösterilmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmaya bakarsak CO zehirlenmesi ile başvuran troponin negatif olan grupla troponin pozitif olan grup arasında ve troponin pozitif olan grupla kontrol grubu arasında anlamlı bulunmuştur. Nabızları incelediğimizde grup 1 için 78.12 (± 10.572), grup 2 90.23 (± 17.504) ve grup 3 81.50 (± 10.9) olarak gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırıldığında troponin negatif ve troponin pozitif olan gruplar arasında anlamlıdır. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda nabız kardiyak etkilenim gösterip göstermemesine göre anlamlı farklılık göstermiştir.

CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların tedavisini planlarken bazı faktörler göz önünde bulundurulur. Tedavi de temel amaç CO'ı heme bağlı olduğu bölümden ayırarak yerine oksijenin bağlanmasıdır. Bunu yapmanın iki yolu vardır. Ya solunum havasındaki oksijen konsantrasyonu artırılır ya da atmosfer basıncı artırılır (192-193). Solunum havasındaki oksijen normobarik tedavi ile artırılırken atmosfer basıncı hiperbarik tedavi ile artırılır (194). Bir hastanın normobarik mi hiperbarik mi tedavi alacağına karar vermek için bazı kriterler kullanılabilir. Ancak bunların hiçbiri objektif kriterler değildir. Klinik bulgular tedavinin şeklini belirlemede yardımcı olur. Hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları arasında bilinç kaybı (senkop), nörolojik bulgular, kardiyak etkilenim (troponin pozitifliği, eko ile değerlendirmede duvar hareket

kusuru, düşük EF), şiddetli asidoz kabul edilir (193). Onun dışında COHb seviyesinin >25 olması (gebede>15) da uluslararası talimatlara göre hiperbarik oksijen tedavisi için bir endikasyondur (2-154). İçme F.ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların %82.6 sı normobarik tedavi alırken %17.4 ü hiperbarik tedavi almıştır (196). Bizim çalışmamızda CO gazına maruz kalan tüm hastaların %49.32 si normobarik oksijen tedavisi alırken %50.68 hasta hiperbarik tedavi görmüştür. Tedaviyi gruplara göre değerlendirdiğimizde troponin pozitif olan 2. Gruptaki hastalar hiperbarik tedavi %100 (n:30) almıştır. Troponin negatif olan 1. Grupta ise %86 hasta normobarik tedavi alırken %14 hasta hiperbarik tedavi almıştır. Troponin negatif grupta olup hiperbarik tedavi alanların tümünün COHb seviyesi 25 in üstündedir. Hiperbarik tedavinin bu kadar yüksek olmasının ana sebebi hastanemizin doğu bölgesinin tek hiperbarik merkezi olan hastane olmasından dolayı hastaların il dışından hiperbarik oksijen tedavisi için tarafımıza sevk edilmesidir.

CO gazı heme oksijenden 250 kat daha yüksek afiniteyle bağlanarak hücrelere oksijen taşınmasını engeller ve doku hipoksisine sebep olur. İnsan vücudunda oksijene en çok ihtiyaç duyan iki organ kalp ve beyindir. CO bu organlara oksijen sunumunu etkileyerek mortaliteye sebep olur (197). CO gazına uzun süreli maruz kalma sonucunda kardiyak ve santral etkilenimde artma olduğu bildirilmiştir. CO gazına uzun süreli maruziyetin mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (198). Kardiyak etkilenimde kalp yetmezliği CO gazı maruziyeti sonrası görülen en sık klinik bulgudur. EKG de farklı aritmi bulguları görülebilir. Miyokardiyal hücre hasarını değerlendirmek için hastalardan kardiyak enzimler çalışılır. (199-200). Reaktif nitrojen türlerinden biri olan NO, 3 farklı izoenzim tarafından sentez edilen, vücutta yaygın olarak bulunan ve pek çok biyolojik olayda rol oynayan önemli bir moleküldür. Oksidatif stres altında NO üretimi artar ve böylece hücre içi apoptozis, sitotoksisite, mutagenez artar ve DNA üzerine zararlı etkilere sebep olur (201-202).

Karbonmonoksit gazının kalp üzerindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir ve toksisitenin birçok sebebi olduğu düşünülmektedir. Bunların en önemlileri karbonmonoksitin dokularda oksijen ile yarışarak hemoglobine bağlanmasıyla dokulardaki oksijenlenmeyi azaltması ile toksik etki oluşturmaları ve

CO gazının bazı enzimleri aktive ederek hücrel toksisite oluşturmaktadır (203).CO zehirlenmeleri kasten veya kazayla oluşabilir. 2016 da Hampson NB tarafından yayınlanan çalışmada ABD de CO zehirlenmesine bağlı bir yıllık ölüm oranının yaklaşık 1200 olduğu ve kazayla zehirlenmelerde ölümün suikast amaçlı zehirlenmelerin yarısı kadar olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise suikast amaçlı CO gazı maruziyeti hiç bulunmamaktadır ve gelen zehirlenme hastalarında ölüm oranı %0 dır. Bunu ciddi zehirlenmelerde ölümlerin bir kısmının olay yerinde olmasına ve hiperbarik merkezi olan üçüncü basamak bir hastanede çalışma yaptığımız için il dışı sevklerde hastaların stabilenerek gönderilmesine bağlayabiliriz (204).Kasıtlı zehirlenmeler bölgesel ve mevsimsel değişiklik göstermezken kazayla olan zehirlenmeler daha çok kış aylarında ve soğuk bölgelerde daha çok görülür. Amerika Hastalık ve Kontrol Önleme Komitesinin yaptığı bir yayında aynı zamanda ölümcül olmayan CO zehirlenmelerinin %64'ünün evde gerçekleştiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda zamanlamayı belirlerken bu ve benzeri çalışmalar ve Erzurum ilinin mevsimsel değişiklikleri öngörülerek sonbahar ve kış mevsimi tercih edilmiştir. %64 ev maruziyeti bu yayında kasıtlı yaralanma ve ısınma gereçlerine bağlanmış olup bizim çalışmamızda suikast girişimi bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda %73.3 hasta soba dumanı ve doğalgaz gibi ısınma gereçlerine bağlı CO gazına maruz kalmıştır. Erzurum bölgesinde yaygın kullanılan tandırlarda zehirlenmenin %12 lik kısmını oluşturmuştur (205). CO zehirlenmesi vakalarının daha çok kış mevsimlerinde olduğu ve iklim koşullarına göre (fırtına-kar) artıp azaldığı bilinmektedir (206). Patrick ve ark. Bir çalışmada CO zehirlenmelerinin kış aylarında pik yaptığını bildirmişleridir (207). Erzurum şehrinin iklim şartlarına baktığımızda sonbahar dönemi sonlarında soba ve diğer ısıtıcı alet kullanımları başlayıp kış ayları sonunda bittiği için hasta seçimi sonbahar ve kış mevsimi döneminde yapılmıştır.

İçme F. ve ark. yaptığı bir çalışmada hiperbarik tedavi alan hastalarda normobarik tedavi alan hastalara göre COHb, laktat, CK-MB ve Troponin I düzeylerinin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur (196). Toksoy A.ve ark. yaptığı bir çalışmada Troponin-I düzeyi gönderilen hastaların % 13,3 'ünde troponin değerinin yüksek olduğu görülmüştür ve hiperbarik tedavi alan hastalarda

troponin I düzeyi $p<0.005$ ile anlamlı bulunmuştur. Bu çalışmada da COHb düzeyi ve troponin I arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Aynı çalışmada Ortalama CK düzeyi 282 U/L ve ortalama CK-MB düzeyi 27,45 U/L olarak gösterilmiştir (184). Yurtseven S.ve ark. yaptığı bir çalışmada CO gazı maruziyetiyle 112 hasta başvurmuştur. Bu hastaların troponin değerleri incelendiğinde %23.2 yüksek olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmada ek olarak troponin I ile COHb arasında bir korelasyon bulunmamıştır (208). Bizim çalışmamızda CO gazına maruziyet sonrası acil servise başvuran hastalar kardiyak etkilenim açısından değerlendirilmiştir. Kardiyak etkilenimi değerlendirmek için hastalardan CK, CK-MB, myoglobin ve troponin çalışılmış, her hastaya EKG çekilmiş ve hastalar EKO ile geliş ve taburculuklarında değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ortalama CK düzeyi 75 (min10 U/L -max29277 U/L) iken ortalama CK-MB 28 (min 11U/L-max736 U/L) idi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların troponin I düzeyine baktığımızda ortalama troponin I düzeyi 2(min 0 ng/ml- max 15889 ng/ml) olarak bulunmuştur. CK düzeyini gruplara göre değerlendirdiğimizde 1. Grupta ortalama 87 U/L, 2. Grupta 96 U/L, 3.grupta 16 U/L tespit edilmiştir. Bu değerlere baktığımızda CO gazına maruz kalan hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmüştür. CK-MB düzeylerini gruplara göre değerlendirdiğimizde 1. Grupta 23.50 U/L, 2. Grupta 50 U/L, 3. Grupta 31 U/L olarak ölçülmüş olup gruplar arası anlam fark bulunamamıştır. Gruplar arası myoglobini değerlendirdiğimizde 1. Grupta 18.30 ng/ml, 2. Grupta 32 ng/ml ve 3. Grupta 12.50 ng/ml olarak ölçülmüştür her üç grup içinde anlamlıdır. Bizim çalışmamızda CO gazına maruz kalan hasta grubunda troponin pozitif hasta sayısı %41.09 (n: 30) ‘dur. Ortalama troponin değeri 2.9 L/U bulunmuştur. Gruplara göre troponin değerlerine baktığımızda 1. Grup için 2.73 (± 2.55) L/U, 2. Grup için 1390.86 (± 37.10) L/U ve 3. Grup için 2.38 (± 2.78) L/U olarak ölçülmüştür. Bu verilere bakıldığında troponin negatif olan grup ile troponin pozitif grubun troponin değerleri anlamlı olarak farklıdır. Yine Troponin pozitif grubun troponin değeri de kontrol grubundan farklı bulunmuştur.

Myokardiyal iskeminin bir diğer bulgusu da EKG değişikliği ve EKO ile yetmezlik bulgularının gösterilmesidir. Klinik çalışmalar CO gazı ile oluşan kardiyak etkilenimin tanısı ve şiddeti için EKO ile kalbin değerlendirilmesini önermiştir ve

bunun EKG den daha sensitif ve spesifik olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda myokard iskemisinde sol ventr k l duvar hareket kusuru ve mitral kapak disfonksiyonu tanımlanmıştır ve bu bulgular kısa sürede iyileşebilir veya CO gazından etkilenimden günler sonra oluşabilir (209). Toksoy A. ve ark. yaptığı çalışmada her hasta EKO ile değerlendirilmemiş olup sadece troponin pozitif olan ve EKG değerikliği olan hastalar EKO ile değerlendirilmiştir. Bu hastalardan %4.05 hastada EF 30'un altı %6.75 hastada EF 30-50 arası bulunmuştur. Sol ventr k l duvar hareket bozukluğu hiçbir hastada görülmemiş olup %13.3 hastada hipokinetik kasılma gösterilmiştir (184). Betty C.ve ark. yaptığı bir çalışmada da 5 hastaya EKO yapılmış 3 hastada sol ventr k l duvar hareket kusuru gösterilmiştir (210). Bizim alışmamızda bu çalışmaların aksine çalışmaya alınan her hasta EKO ile değerlendirilmiştir. Troponin negatif olan grupta en düşük EF değer 50 bulunmuştur. Troponin pozitif olan grupta ortalama değer 55 (min 18-max 60) bulunmuştur. Kontrol grubunda ise ortalama değer 60 'tır. Hastaların EKO bulguları değerlendirildiğinde; %4.10 (3 hastada) EF %30 ve altı, %6.84 (5 hastada) EF%30-50, 68 hastada (%50 ve üzeri) olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda kayıta alınan hastaların tümünün EF si %55-60 dır. EF si düşük olan hasta gruplarının hiçbirinin öz geçmişinde KAH ve kalp yetmezliği bulunmamaktaydı. Hepsinin EKO bulgularında hipokinetik total hareket kusuru mevcuttu. Bizim de çalışmamızda sol ventr k l duvar hareket kusuru ve mitral kapak bozukluğuına rastlanmamıştır. Hiperbarik tedavi gören bu hastaların taburculuk EF leri 2 hastanın %30-50 arasıyken diğer tüm hastaların %50 ve üzeri olmuştur. Troponin pozitif olan CO gazına maruz kalan grupta en düşük EF değer %18 'dir ve EKO global hipokinetik olarak değerlendirilmiştir. Aynı hastanın taburculuk EF si %55 tir ve duvar hareket kusuru normale dönmüştü. Çalışmamızda gruplar arası başvuru ve taburculuk EF si anlamlı bulunmuştur. Başvuru EF sinde troponin negatif olan grup ile troponin pozitif grubun EF değerleri anlamlı olarak farklıdır. Yine Troponin pozitif grubun EFsi de kontrol grubundan farklı bulunmuştur. Troponin negatif ve troponin pozitif olan 1 .ve 2. Grubun EF leri kendi aralarında anlamlı değerildir. Her iki hasta grubunda tedavi sonrası EF leri ortalama aynı seviyelerdedir. Bu da troponin pozitif olup EF si düşük olan hastaların taburculuk esnasında EF lerinin normal değerlere çoğunlukla döndüğünü göstermiştir.

COHb CO gazına maruziyet sonrası ana tanı kriterlerinden biridir. CO endojen ve eksojen üretilebilir. Kandaki COHb seviyesi genelde %1 in altındadır. Eritrosit tahribatının arttığı, hemolitik anemi ve şiddetli sepsis gibi durumlarda kan COHb seviyeleri %3-4'lere kadar çıkabilmektedir (8). Bazı sigara içicilerde %5-10 arasında COHb seviyeleri gösterilmiştir. Yurtseven S. ve ark. çalışmasında CO gazına maruz kalan 171 hasta incelenmiştir. Bu çalışmada mean COHb değerlerini 16.6 ± 13.4 olarak gösterilmiştir.[103]. (208) MY Chan ve ark. yaptığı çalışma ise bir kohort çalışması olup çalışmaya dahil edilen 93 hastanın COHb düzeylerinin mean değeri 21.8 ± 14.5 olarak bulunmuştur [110] (211). Toksoy A.ve ark. yaptığı bir çalışmada hastaların COHb düzeylerine bakıldığında %86 < %0-25, %12,4 hastanın %25-40 ve %1,6 hastanın %40'ın üzerinde olduğu görülmüştür. Mean COHb düzeyi 12.2 ± 10.6 bulunmuştur (184).

COHb 'in düzey değişikliklerini vitallerle, şikayetlerle, kardiyak ve santral etkilenilme ve tedaviyle korele eden birçok çalışma yapılmıştır. Toksoy A.ve ark.yaptığı bir çalışmada başvuru şikayetleri ile COHb düzeyi arasında istatistiksel farklılık bulunmuştur (184). Neil B. Hampson ve ark. yaptığı bir çalışmada başvuru şikayetin COHb değeri ile arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir (212). Karakuzu.E ve ark. yaptığı bir çalışmada retrospektif verilere göre COHb düzeyi yüksekliğinin klinik bulgularla korelasyon göstermediğini bildirmiştir (213).

Bizim çalışmamızda CO gazına maruz kalan tüm hastaların COHb düzeyleri ortalama % 21.2 olarak bulunmuştur. %82.19 hastanın COHb değeri 0-25 arası iken %17.81 hastanın COHb değeri 25 üstüydü. COHb değeri 40'ın üstü olan hasta sayısı 4 idi.

Nitrik oksit (NO), kardiyak kontraktilite ve vazodilatasyon regülasyonu dahil olmak üzere vücutta çeşitli fizyolojik ve patofizyolojik fonksiyonlara etki eden önemli bir hücre içi ve hücreler arası biyolojik aktif molekül olarak kabul edilmektedir (6). NO gazının CO gazına maruz kal an hastalarda gruplara göre değerlendirilmesi çalışmamızın esas konusunu temsil etmektedir. Literatürde birçok çalışmada kardiyak ve santral iskemi sırasında NOS aktivitesinde artma olduğu ve NO sentezinin arttığı belirlendi. Reperfüzyon döneminde doku oksijenizasyonunda

artış görülür. Bu dönemde özellikle periinfarkt bölgesinde bir yandan gecikmiş NO üretimi artarken bir yandan NO peroksinitritlere dönüşerek kandaki NO seviyesini düşürür (214).Bizim yaptığımız çalışmada NO değerlerini gruplara göre değerlendirdiğimizde troponin negatif CO gazı maruziyet grubunda ortalama değeri 50.91(37.51) troponin pozitif CO maruziyet grubunda ortalama değeri 24.52 (23.65) ve sağlıklı kontrol grubunda ortalama değeri 122.80 (57.61) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaya göre sağlıklı erişkin kontrol grubunda NO düzeyleri çok yüksekken troponin yüksek olan grupta NO düzeyi en düşük seviyede bulunmuştur. Çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olan hastaların acil servisimize gelene kadar 112 ekiplerince oksijen tedavisi almasını düşündüğümüzde reperfüzyon başlatılarak peroksinitrit oluşumu artırılır diye düşünülebilir. Böylece NO seviyesini düşük bulabiliriz. Ancak başka bir açıdan baktığımızda troponin negatif olan CO zehirlenmesi ile troponin pozitif olan CO zehirlenmesi arasında da anlamlı fark bulunmuştur. Troponin pozitif olan grupta troponin negatif olan gruba oranla NO seviyeleri daha düşüktür. Buda bize oksijenizasyonun tek başına NO düşüşünde bir etken olamayacağını gösterir.

Başka bir çalışmada CO gazına maruziyet sonrası oksijen transportunun ve kullanımının bozulduğu gösterilmiştir. CO'ın aynı zamanda endotel hücrelerinden ve trombositlerden NO salınımından dolayı olduğu ve peroksinitrit gibi nitrik oksit derivesi olan oksidanların formasyonunda artış sonucu endotelial hasar ve lökositlerin sekestrasyonu uyardığı gösterildi. CO zehirlenmesine bağlı miyokardiyal hasar, miyokardiyal mitokondriler üzerine toksik etkiyle miyokardiyal hipoperfüzyondan dolayı gözlenebilir. Bu tablo CO maruziyetinden sonra hızla ilerleyerek taşikardi ve miyokardiyal hasar olmaksızın ventriküler ekstrasistol ve fibrilasyonu içeren çeşitli aritmiler gelişebilmektedir. Orta ve ciddi dereceli CO zehirlenmesini takiben hastaların %37 sinde diagnostik elektrokardiyografik değişiklikler ve/veya kardiyak göstergelerde artış saptanmıştır. NO'ın bu kardiyak etkisi tam olarak açıklanamamıştır. NOS artışına bağlı NO artışının kardiyak hasara yol açtığı düşünülmüştür. Bizim çalışmamız ise gösteriyor ki bize başvuran CO gazına maruz kalan hastalarda kardiyak hasar ekg değişikliği ve aritmiden ziyade global hipokinetizm olarak karşımıza çıkmıştır ve hiperbarik tedaviyle hastaların kardiyak

etkilenimleri büyük oranda düzelmiştir. Kardiyak etkilenimi olan hastaların NO düzeylerine baktığımız zaman NO seviyelerinde anlamlı düşüş dikkati çekmiştir. Bir başka çalışmada ise yapılan hayvan deneylerinde iskemik zedelenmenin temelinden endotel hücreleri suçlanmıştır. CO zehirlenmelerinde endotel hasarı sonrası myokard iskemisi geliştiği düşünülmektedir. Endotel hasarının endotelden salınan NO sentaz enzimini bozarak NO sentezini azalttığını düşünebiliriz. iskemiye bağlı kardiyak hasar oluşumu ve troponin yükselişi arasında NO ile ters bir korelasyon kurabiliriz (215).

Bartha ve arkadaşları preeklampsi olan bir grupta serum NO seviyelerini normotensif grupla karşılaştırmış ve hasta gruptaki NO seviyelerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde önemli bulmuşlardır (216). Bu çalışma gebeleri kapsamaktadır. Bu yüzden bizim çalışmamızdaki hasta grubuyla çok uyumlu değildir. Bizim çalışmamızda kan basıncı ve NO karşılaştırılmış olup arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Başka bir çalışmada CO zehirlenmesinin tedavi öncesi ve sonrası serum NO seviyeleri karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit edilmiştir. Bu çalışmada verilen tedavi, tedavi öncesi ve sonrası arasındaki süre NO seviyesini etkileyen faktörlerdir. Ayrıca tedavi ile COHb değerinde aynı zamanda düştüğü ve normale döndüğü gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise COHb ve NO arasındaki korelasyon bakılmış olup anlamlı fark görülmüştür. NO ve COHb arasında ters korelasyon görülmüştür. COHb değeri arttığında NO değeri azalmaktadır.

Literatürde iskemi sırasında NOS aktivitesinde artma ile NO sentezi artar. Hücrel sitotoksite ile kardiyak hasar artar. Ancak reperfüzyon sırasındaki oksijenlenme özellikle periinfarkt bölgede gecikmiş NO üretimini kolaylaştırır, ayrıca NO'nun peroksinitritlere dönüşmesi NO düzeyini azaltır (217). Bizim çalışmamızda da acil servise başvuru anında hastalardan kardiyak markerlar ve NO düzeyleri istendi. NO ile troponin arasındaki ilişki anlamlı bulundu. Kardiyak hasar ve troponin değeri yükseldikçe NO değerinde anlamlı düşüş görüldü. Buda hastaların acil servise gelene kadar 112 ekibince veya dış merkez aciller tarafından normobarik

tedaviye başlandığını ve bunun reperfüzyonu başlatarak peroksinitrit dönüşümünü arttırdığını ve NO seviyesinde azalmaya neden olduğu hipotezini düşündürebilir.

Başka bir çalışmada CO toksisitesinde oksijen transportu bozulur. CO, endotel hücreleri ve trombositlerden NO salınımına yol açar ve peroksinitrit gibi nitrik oksit derivesi olan oksidanların formasyonunda artış sonucu endotelial hasar ve lökositlerin sekestrasyonu ile sonuçlanan proinflamatuvar cevap gerçekleşir. Çünkü CO ve NO hemoprotein hedefler için yarışır. CO mevcudiyetinde, trombositlerden salınan NO sentezi stimüle edildiği zaman 'heterotipik' trombosit-nötrofil agregasyonu stimüle edilmektedir. CO zehirlenmesine bağlı miyokardiyal hasar, miyokardiyal mitokondriler üzerine toksik etkiyle miyokardiyal hipoperfüzyon ile oluşur. Bunun sonucunda CO maruziyetinden sonra hızla ilerleyerek taşikardi ve miyokardiyal hasar olmaksızın ventriküler ekstrasistol ve fibrilasyonu içeren çeşitli aritmiler gelişebilmektedir. Bu da mortaliteyi etkileyebilir. Orta ve ciddi dereceli CO zehirlenmesini takiben hastaların %37 diagnostik elektrokardiyografik değişiklikler ve/veya kardiyak göstergelerde artış saptanmıştır (184). Bizim çalışmamızda EKG değişikliği ve EKO ile EF bakılarak kardiyak etki değerlendirilmiştir. Hastaların başvurusundaki EF leri troponin negatif ile troponin pozitif grup arasında anlamlı olarak farklı tespit edildi. Yine troponin pozitif grubun EF değeri kontrol grubu ile de farklı tespit edildi. Taburcu olurkenki EF'lerinde ise troponin değeri ile EF arasında anlamlı bir fark yoktu. Çünkü taburcu olurken tedavi sonrası hastaların troponin değerleri normal seviyelere gerilemiştir.

Toksoy A.ve ark.yaptığı çalışmada CO gazına maruz kalarak hastaneye başvuran hastaların yatış yerleri ve yüzdeleri belirlenmiştir. Başvuran hastaların %72.1 'i acil servis klinik ve yoğun bakım ünitesine yatmıştır. %35 i ise yatış sonrası tedavi reddi veya hiç yatmadan tedavi reddiyle hastaneden ayrılmıştır. Yatırılan hastaların yattıkları kliniğe baktığımızda acil yoğun bakım ve kliniği dışında %1.9 ile hastalar anestezi yoğun bakım ünitesine %1.4 ile kardiyoloji yoğun bakım ünitesine ve %0.5 ile de nöroloji servisine yatmıştır. Bunların dışında dahiliye servisine 4 (%0,4) hasta, fizik tedavi rehabilitasyon servisine 1 (%0,1) hasta yatışı izlemiştir. %0.3 (n:3) hasta ise acil serviste eksitus olmuştur (184). Bizim çalışmamız da hastaların kontrol EF değerlerine bakıldığı için

Çalışmaya yatışı kabul etmeyen hastalar dahil edilmemiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar hastaneye yatmış ve tedavi sonuna kadar hastaneden ayrılmamıştır. Troponin negatif olan gruptaki tüm hastalar acil yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Tarafımıza entübe gelen 3 hasta önce anestezi yoğun bakım ünitesine yatmış daha sonra acil yoğun bakım ünitesine devredilmişlerdir. Hastalar taburcu edilirken semptomlarının gerilemesine, COHb'nin normal seviyeye gelmesine, troponin yüksekliğinin gerilemesine ve EF değerinin yükselmesine bakılmıştır. Bu yüzden her hastanın yatış süresi farklıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Karbonmonoksit intoksikasyonu ile başvuran ve troponin yüksekliği olan hastalarda NO düzeyleri hem troponin negatif gruba göre hemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktür. Aynı zamanda troponin negatif grubun NO değeri de kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir. Bu nedenle karbonmonoksit intoksikasyonu olan hastalara inhaler NO tedavisinin CO tedavisi ile birlikte verilmesi ile kardiyak hasarın önüne geçilebileceği öngörülmektedir.
- NO değeri CK-MB dışında tüm parametrelerle anlamlı olarak koreledir. COHb ve CK değeri arttığında NO değeri azalmaktadır.
- Troponin değeri arttığında NO değeri azalmaktadır. Kardiyak etkilenim arttıkça NO değeri düşer diyebiliriz.
- CO intoksikasyonu ile başvuran hastalarda COHb düzeyi arttıkça troponin düzeyi artmaktadır. Troponin düzeyi ile de NO düzeyi ters korelasyon göstermektedir. Bu da bize gösterir ki NO düzeyinin artması COHb düzeyinde düşüşe sebep olur. Bu sonuçla Inhaler NO kullanarak COHb düşüşünü sağlayabileceğimizi öngörebiliriz.
- NO seviyesi ile yatış süresini kıyasladığımızda NO deki düşme yatış süresindeki artışla kolere bulunmuştur. NO seviyeleri düşük hastalar acil yoğun bakım ünitesinde daha çok yatmıştır. Ancak bu düzeyin mortalite ile herhangi bir ilişkisi bulunamamıştır. Bu sonuca bakarak inhaler NO tedavisi ile yatış süresi kısaltılabilir hipotezini öngörebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Anderson, A.R., *Top five chemicals resulting in injuries from acute chemical incidents— Hazardous Substances Emergency Events Surveillance, nine states, 1999–2008*. CDC. Hazardous Substances Emergency Events Surveillance, nine states, 1999. **2008**.
2. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC). Kasıtsız yangınla ilgili olmayan karbon monoksit maruziyetleri -- Amerika Birleşik Devletleri, 2001-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005; 54:36.
3. Hampson, N.B., et al., *Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2012. **186**(11): p. 1095-1101.
4. Hampson, N.B. and S.L. Dunn, *Carbon monoxide poisoning from portable electrical generators*. The Journal of emergency medicine, 2015. **49**(2): p. 125-129.
5. Hawkes, A.P., J.B. McCammon, and R.E. Hoffman, *Indoor Use of Concrete Saws and other Gas-Powered Equipment: analysis of reported carbon monoxide poisoning cases in Colorado*. Journal of occupational and environmental medicine, 1998. **40**(1): p. 49-54.
6. Nager, E.C. and R.E. O'Connor, *Carbon monoxide poisoning from spray paint inhalation*. Academic Emergency Medicine, 1998. **5**(1): p. 84-86.
7. Hampson NB. U.S. Mortality Due to Carbon Monoxide Poisoning, 1999-2014. Accidental and Intentional Deaths. Ann Am Thorac Soc 2016; 13:1768.
8. Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. Am J Respir Crit Care Med 2017; 195:596.
9. Nguyen V, Salama M, Fernandez D, et al. Comparison between carbon monoxide poisoning from hookah smoking versus other sources. Clin Toxicol (Phila) 2020; 58:1320.
10. Penney, D.G., *Carbon Monoxide Poisoning*. CRC Press., 2007: p. 754.

11. 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.
12. Cruickshank, W., *Some observations on different hydrocarbonates and combinations of carbone with oxygen, etc. in reply to some of Dr. Priestley's late objections to the new system of chemistry.* Journal of Natural Philosophy, Chemistry and the Arts, 1801. **5**: p. 1.
13. Cruickshank, W., *Some additional observations on hydrocarbonates, and the gaseous oxide of carbon.* J. Natural Philos., Chem. Art, 1801. **5**(1): p. 201-211.
14. Waring, R.H.S., Glyn B.; Mitchell, Steve C. , *Molecules of death.* Imperial College Press. , 2007: p. 38.
15. Van Meter, K.W., et al., *Should the pressure be off or on in the use of oxygen in the treatment of carbon monoxide-poisoned patients?* Ann Emerg Med, 1994. **24**(2): p. 283-8.
16. Bernard C. Lecons sur les effects des substances toxiques et medicamenteu 1857
17. Haldane, J., *The Relation of the Action of Carbonic Oxide to Oxygen Tension.* J Physiol, 1895. **18**(3): p. 201-17.
18. Sjöstrand T. Normal ve patofizyolojik koşullar altında insanda endojen karbon monoksit üretimi . *Scand J Clin Lab Invest* 1 : 201–214, 1949. doi:10.3109/00365514990069943. [CrossRef] [Google Akademik]
19. Sjöstrand T. Hemoglobinin in vivo ayrışmasıyla karbon monoksit oluşumu . *Acta Physiol Scand* 26 : 338–344, 1952. doi:10.1111/j.1748-1716.1952.tb00915.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
20. Goldbaum, L.R., T. Orellano, and E. Dergal, *Mechanism of the toxic action of carbon monoxide.* Ann Clin Lab Sci, 1976. **6**(4): p. 372-6.
21. Piantadosi CA. Biological chemistry of carbon monoxide. Antioxid Redox Signal. 2002 Apr;4(2):259-70
22. Filley GF, Macintosh DJ, Wright GW. Carbon monoxide uptake and pulmonary diffusing capacity in normal subjects at rest and during exercise. J Clin Invest 33: 530-539, 1954

23. Lutter R, van Schaik ML, van Zwieten R, Wever R, Roos D, Hamers MN. Purification and partial characterization of the b-type cytochrome from human polymorphonuclear leukocytes. *J Biol Chem* 260: 2237- 2244, 1985.
24. Nicholls P. The reactions of azide with catalase and their significance. *Biochem J* 90: 331-343, 1964.
25. Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chem Res Toxicol* 10: 1023-1031, 1997
26. Roughton FJW, Root WS. The fate of CO in the body during recovery from mild carbon monoxide poisoning in man. *Am J Physiol* 145: 239, 1945
27. Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M, et al. Akut karbon monoksit zehirlenmesinden sonra miyokardiyal sersemletmenin fonksiyonel ve ultrastrüktürel kanıtı. *Kritik Bakım Med* 1998; 26:797.
28. Kao LW, Nañagas KA. Karbonmonoksit zehirlenmesi. *Emerg Med Clin Kuzey Am* 2004; 22:985.
29. Morita T, Mitsialis SA, Koike H, Liu Y, Kourembanas S. Karbon monoksit, hipoksik vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu kontrol eder. *J Biol Chem* 272 : 32804–32809, 1997. doi:10.1074/jbc.272.52.32804. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
30. Morita T, Perrella MA, Lee ME, Kourembanas S. Düz kas hücresi kaynaklı karbon monoksit, vasküler cGMP'nin düzenleyicisidir. *Proc Natl Acad Sci USA* 92 : 1475–1479, 1995. doi:10.1073/pnas.92.5.1475. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
31. Flogel U, Merx MW, Godecke A, Decking UKM, Schrader J. Myoglobin: A scavenger of bioactive NO. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 735-740, 2001.
32. Coletta M, Giardina B, Amiconi G, Gualtieri P, Benedetti PA, Brunori M. Kinetics of the reaction of intraerythrocytic haemoglobin by single cell microspectroscopy: Effect of shape and osmolarity. *FEBS Lett* 190: 217-220, 1985.
33. Yamaguchi K, Mori M, Kawai A, Yokoyama T. Influences of carbon monoxide on the binding of oxygen, carbon dioxide, proton and 2,3-

- diphosphoglycerate to human hemoglobin. *Adv Exp Med Biol* 222: 299-307, 1988.
34. Varon, J., et al., *Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians*. *J Emerg Med*, 1999. **17**(1): p. 87-93.
 35. Leikin JB, Kaufman D, Lipscomb JW, Burda AM, Hryhorczuk DO. Methylene chloride report of five exposures and two deaths. *Am J Emerg Med* 8: 534-537, 1990.
 36. Omaye, S.T., *Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity*. *Toxicology*, 2002. **180**(2): p. 139-50.
 37. Haldane, J. and J.L. Smith, *The oxygen tension of arterial blood*. *The Journal of physiology*, 1896. **20**(6): p. 497-520.
 38. Sjostrand, T., *Endogenous formation of carbon monoxide; the CO concentration in the inspired and expired air of hospital patients*. *Acta Physiol Scand*, 1951. **22**(2-3): p. 137-41.
 39. Sjostrand, T., *The formation of carbon monoxide by the decomposition of haemoglobin in vivo*. *Acta Physiol Scand*, 1952. **26**(4): p. 338-44.
 40. Hampson NB, Dunn SL. Taşınabilir Elektrik Jeneratörlerinden Karbon Monoksit Zehirlenmesi. *J Acil Tıp* 2015; 49:125.
 41. Owens, E.O., *Endogenous carbon monoxide production in disease*. *Clin Biochem*, 2010. **43**(15): p. 1183-8.
 42. Coburn, R.F., W.J. Williams, and R.E. Forster, *Effect of Erythrocyte Destruction on Carbon Monoxide Production in Man*. *J Clin Invest*, 1964. **43**: p. 1098-103.
 43. Coburn, R.F., W.J. Williams, and S.B. Kahn, *Endogenous carbon monoxide production in patients with hemolytic anemia*. *J Clin Invest*, 1966. **45**(4): p. 460-8.
 44. Berk, P.D., et al., *A new approach to quantitation of the various sources of bilirubin in man*. *J Lab Clin Med*, 1976. **87**(5): p. 767-80.
 45. Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Karbon Monoksit Zehirlenmesi: Patogenez, Tedavi ve Tedavinin Gelecekteki Yönleri. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:596.

46. Control, C.f.D. and Prevention, *Carbon monoxide exposures---United States, 2000--2009*. MMWR: Morbidity and mortality weekly report, 2011. **60**(30): p. 1014-1017.
47. Vajani, M., et al., *Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2001-2003*. MMWR: Morbidity and mortality weekly report, 2005. **54**(2): p. 36-39.
48. Sircar, K., et al., *Carbon monoxide poisoning deaths in the United States, 1999 to 2012*. The American journal of emergency medicine, 2015. **33**(9): p. 1140-1145.
49. Tomaszewski C. Karbon monoksit zehirlenmesi - erken farkındalık ve müdahale hayat kurtarabilir. *Postgrad Med*. 1999; 105 :39–40. 43–48, 50. .
[PubMed] [Google Akademik]
50. Mowry, J.B., et al., *2014 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd Annual Report*. Clinical toxicology, 2015. **53**(10): p. 962-1147.
51. Wrenn, K. and G.P. Connors, *Carbon monoxide poisoning during ice storms: a tale of two cities*. The Journal of emergency medicine, 1997. **15**(4): p. 465-467.
52. Xu, J., *Average Annual Number of Deaths and Death Rates from Unintentional, Non-Fire-Related Carbon Monoxide Poisoning, by Sex and Age Group-United States, 1999-2010*. 2014, CENTER DISEASE CONTROL & PREVENTION MAILSTOP E-90, ATLANTA, GA 30333 USA.
53. Koren G, Sharav T, Pastuszak A, et al. Hamilelikte kazara karbon monoksit zehirlenmesini takiben fetal sonuçların çok merkezli, ileriye dönük bir çalışması. *Reprod Toxicol* 1991; 5:397.
54. Acil Tıpta Karbon Monoksit Toksisitesi, Emedicine Medscape Reference Guy N Shochat, MD; Michael Lucchesi, Dr. Acil Tıpta Karbon Monoksit Toksisitesi, Emedicine Medscape Referansı. 2012
<https://researcherprofiles.org/profile/1332286>
55. Metin, S., et al., *Frequency of carbon monoxide poisoning in Turkey in 2010*. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2011. **10**(5): p. 587-592.
56. Salameh, S., et al., *Carbon monoxide poisoning in Jerusalem: epidemiology and risk factors*. Clinical toxicology, 2009. **47**(2): p. 137-141.

57. Beppu, T., *The role of MR imaging in assessment of brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature*. American Journal of Neuroradiology, 2014. **35**(4): p. 625-631.
58. Fisher AB, Hyde RW, Baue AE, Reif JS, Kelly DF. Effect of carbon monoxide on function and structure of the lung. J Appl Physiol 26: 4-12, 1969.
59. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al. Karbon monoksit zehirlenmesinden sonra gecikmiş nöropsikolojik sekel: hiperbarik oksijen tedavisi ile önleme. Ann Emerg Med 1995; 25:474.
60. Hampson NB, Küçük CE. Amerika Birleşik Devletleri'nde karbon monoksit zehirlenmesi olan hastaların hiperbarik tedavisi. Denizaltı Hyperb Med 2005; 32:21.
61. Vogel SN, Sultan TR, Ten Eyck RP. Siyanür zehirlenmesi. Clin Toxicol 1981; 18:367.
62. Wang L., Xu J., Guo D., et al. Fasudil, nörit aşırı büyüme inhibitörü/oligodendrositemiyelin glikoprotein sinyal yolunu düzenleyerek karbon monoksit zehirlenmesinden sonra sıçanlarda beyin hasarını hafifletir. *Temel ve Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji*. 2019; 125 (2):152–165. doi: 10.1111/bcpt.13233. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
63. Li Q., Cheng Y., Bi MJ, et al. Karbon monoksit zehirlenmesinden sonra sıçan beyin dokusunda N- bütılftalidin Nogo/NgR ifadeleri üzerindeki etkileri. *Çevresel Toksikoloji ve Farmakoloji*. 2015; 39 (2):953–961. doi: 10.1016/j.etap.2015.02.013. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
64. Şans B, Erecinska M, Wagner M. Karbon monoksit toksisitesine mitokondriyal tepkiler. *Ann NY Acad Sci* 174: 193–204, 1970. doi:10.1111/j.1749-6632.1970.tb49786.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
65. Forbes WH, Sargent F., Roughton FJW Normal erkeklerin karbon monoksit alım oranı. *NS. J. Physiol.* 1945; 143 :594–608. [Google Akademik]
66. Hardy KR, Thom SR. Karbon monoksit zehirlenmesinin patofizyolojisi ve tedavisi. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32:613.
67. Elenhorn MJ 2. baskı. Williams & Wilkins, Baltimore; 1997. İnsan Zehirlenmesinde Tıbbi Toksikoloji Teşhisi ve Tedavisi. [Google Akademik]

68. Dünya Sağlık Örgütü . 2. baskı. Dünya Sağlık Örgütü; Cenevre: 1999. Çevre Sağlığı Kriterleri 213, Karbon Monoksit. [Google Akademik]
69. Kao LW, Nanagas KA. Carbon Monoxide Poisoning. Emerg Med Clin N Am. 2004; 22 (4): 985–1018.
70. Scott EE, Gibson QH, Olson JS. Mapping the pathways for O2 entry into and exit from myoglobin. J Biol Chem 276: 5177-5188, 2001
71. Adams M, Jia Z. Structural and biochemical analysis reveal pirins to possess quercetinase activity. J Biol Chem 280: 28675-28682, 2005.
72. Ischiropoulos H, Beers MF, Ohnishi ST, Fisher D, Garner SE, Thom SR. Nitric oxide production and perivascular tyrosine nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat. J Clin Invest 97: 2260-2267, 1996
73. Thom SR, Ischiropoulos H. Mechanism of oxidative stress from low levels of carbon monoxide. Res Rep Health Eff Inst 80: 1-19; discussion 21-17, 1997.
74. Suner, S. and G. Jay, *Carbon monoxide has direct toxicity on the myocardium distinct from effects of hypoxia in an ex vivo rat heart model*. Academic Emergency Medicine, 2008. **15**(1): p. 59-65.
75. Harper A, Croft-Baker J. Karbon monoksit zehirlenmesi: hem hastalar hem de doktorları tarafından fark edilmedi. Yaş Yaşlanma 2004; 33:105.
76. Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Orta ila şiddetli karbon monoksit zehirlenmesinin kardiyovasküler belirtileri. J Am Coll Cardiol 2005; 45:1513.
77. Grieb G., Simons D., Schmitz L., Piatkowski A., Grottke O., Pallua N. Glasgow Koma Skalası ve laboratuvar belirteçleri CO zehirlenmesinin şiddetini tahmin etmede COHb'den üstündür veya COHb'ye göre değildir. *Yanıklar*. 2011; 37 :610–615. doi: 10.1016/j.burns.2010.03.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
78. Garland H., Pearce J. Karbon monoksit zehirlenmesinin nörolojik komplikasyonları. *QJ Med*. 1967; 36 :445–455. [PubMed] [Google Akademik]
79. Barret, L., V. Danel, and J. Faure, *Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked*. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology, 1985. **23**(4-6): p. 309-313.

80. Donaldson, R.M., et al., *Echocardiographic visualization of the anatomic causes of mitral regurgitation resulting from myocardial infarction*. Postgraduate medical journal, 1982. **58**(679): p. 257-263.
81. Wright J. Chronic and occult carbon monoxide poisoning: we don't know what we're missing. *Emerg Med J*. 2002; 19(5): 386-90
82. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J. 58 Korean Med. Sci*. 2001; 16: 253-26
83. Corya, B.C., M.J. Black, and P.L. McHenry, *Echocardiographic findings after acute carbon monoxide poisoning*. British heart journal, 1976. **38**(7): p. 712-717.
84. Tomaszewski C. Karbon monoksit zehirlenmesi. Erken farkındalık ve müdahale hayat kurtarabilir. *Postgrad Med* 1999; 105:39.
85. Stabile JR, Weaver LK, Deru K., Price R. Karbon monoksit zehirlenmesinde gecikmeli görme bozuklukları: tanımlama ve değerlendirme. *Denizaltı ve Hiperbarik Tıp* . 2015; 42 (4):307–312. [PubMed] [Google Akademik]
86. Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al. Karbon monoksit zehirlenmesi: patogenezi, yönetim ve gelecekteki tedavi yönleri. *J Respir Crit Care Med*. 2017; 195 :596–606. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
87. Pepe G, Castelli M, Nazerian P, et al. Karbon monoksit zehirlenmesinden sonra gecikmiş nöropsikolojik sekeller: Acil serviste prediktif risk faktörleri Retrospektif bir çalışma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2011; 19 [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
88. Owens EO Hastalıkta endojen karbon monoksit üretimi. *klinik. Biyokimya*. 2010; 43 :1183-1188. [PubMed] [Google Akademik]
89. Kao, L.W. and K.A. Nañagas, *Carbon monoxide poisoning*. Emergency Medicine Clinics, 2004. **22**(4): p. 985-1018.
90. Bozeman, W.P., R.A. Myers, and R.A. Barish, *Confirmation of the pulse oximetry gap in carbon monoxide poisoning*. Annals of emergency medicine, 1997. **30**(5): p. 608-611.
91. Tremper, K.K. and S.J. Barker, *Pulse oximetry*. Anesthesiology, 1989. **70**(1): p. 98-108.

92. Barker, S.J., et al., *Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry: a human volunteer study*. *Anesthesiology*, 2006. **105**(5): p. 892-7.
93. Roth, D., et al., *Accuracy of noninvasive multiwave pulse oximetry compared with carboxyhemoglobin from blood gas analysis in unselected emergency department patients*. *Ann Emerg Med*, 2011. **58**(1): p. 74-9.
94. Touger, M., E.J. Gallagher, and J. Tyrell, *Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning*. *Ann Emerg Med*, 1995. **25**(4): p. 481-3.
95. Lopez, D.M., et al., *Relationship between arterial, mixed venous, and internal jugular carboxyhemoglobin concentrations at low, medium, and high concentrations in a piglet model of carbon monoxide toxicity*. *Crit Care Med*, 2000. **28**(6): p. 1998-2001.
96. Hampson, N.B., *Noninvasive pulse CO-oximetry expedites evaluation and management of patients with carbon monoxide poisoning*. *The American journal of emergency medicine*, 2012. **30**(9): p. 2021-2024.
97. Moriya F. Yangın sırasında oluşan karbon monoksit ve siyanür gazı nedeniyle zehirlenme. *Chudoku Kenkyu*. 2015; 28 :339–345. [PubMed] [Google Akademik]
98. Kaiser G, Schaper A. Akute Kohlenmonoxidvergiftung. *Notf Rettungsmedizin*. 2012; 15 :429–435. [Google Akademik]
99. Li Q., Chu M., Guo D., et al. Akut karbon monoksit zehirlenmesinden sonra gecikmiş ensefalopatili hastalarda bilişsel ve motor işlev bozukluğu için kombine XingZhi-YiNao granülleri ve hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliği. *Kanıt dayalı Tamamlayıcı ve Alternatif Tıp* . 2017; 2017 :6. doi: 10.1155/2017/1323297. 1323297 [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
100. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Karbon monoksit zehirlenmesi: bilişsel sekel için risk faktörleri ve hiperbarik oksijenin rolü. *J Respir Crit Care Med*. 2007; 176 :491-497. [PubMed] [Google Akademik]

101. Perrone, J. and R. Hoffman, *Falsely elevated carboxyhemoglobin levels secondary to fetal hemoglobin*. Academic emergency medicine: official journal of the Society for Academic Emergency Medicine, 1996. **3**(3): p. 287.
102. Cha, Y.S., et al., *Incidence and patterns of cardiomyopathy in carbon monoxide-poisoned patients with myocardial injury*. Clinical Toxicology, 2016: p. 1-7.
103. Arslan A. Gebelikte karbon monoksit zehirlenmesinde hiperbarik oksijen tedavisi: Maternal ve fetal sonuç. Ben J Emerg Med 2021; 43:41.
104. Kandiş H, Katırcı Y, Karapolat BS. Kabonmonoksit zehirlenmesi. Düzce Üniversitesi Tıp Fak Derg 2009;11:54-60. 100. Vegfors M, Lennmarken C.
105. Partrick, M., et al., *Monthly variations in the diagnosis of carbon monoxide exposures in the emergency department*. Undersea Hyperb Med, 2009. **36**(3): p. 161-7.
106. Henry, C.R., et al., *Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning*. Jama, 2006. **295**(4): p. 398-402.
107. Damlapinar, R., et al., *Lactate Level Is More Significant Than Carboxihemoglobin Level in Determining Prognosis of Carbon Monoxide Intoxication of Childhood*. Pediatric emergency care, 2016. **32**(6): p. 377-383.
108. PMCID: PMC7235999 PMID: 32326299
109. So, G.M., B.E. Kosofsky, and J.F. Southern, *Acute hydrocephalus following carbon monoxide poisoning*. Pediatric neurology, 1997. **17**(3): p. 270-273.
110. Masanès MJ, Legendre C, Lioret N, et al. Erken inhalasyon yaralanmasını teşhis etmek için bronkoscopi ve biyopsi kullanmak. Makroskopik ve histolojik bulgular. Göğüs 1995; 107:1365.
111. Zagami AS, Lethlean AK, Mellick R. Karbon monoksit zehirlenmesini takiben gecikmiş nörolojik bozulma: MRI bulguları. J Neurol 1993; 240:113.
112. Moon JM, Chun BJ, Baek BH, Hong YJ. Kömür yakan karbon monoksit zehirlenmesinde ilk difüzyon ağırlıklı MRG ve uzun vadeli nörolojik sonuçlar. Clin Toxicol (Phila) 2018; 56:161.

113. Davies, D. and D. Smith, *Electrocardiographic changes in healthy men during continuous low-level carbon monoxide exposure*. Environmental research, 1980. **21**(1): p. 197-206.
114. Mevorach, D. and S.N. Heyman, *Pain in the Marriage*. New England Journal of Medicine, 1995. **332**(1): p. 48-50.
115. Klebs, E., *Über die Wirkung des Kohlenoxyds auf den thierische Organismus*. Virchow's Arch Path Anat, 1865. **32**: p. 450-517.
116. Allred, E.N., et al., *Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 1989. **321**(21): p. 1426-1432.
117. Cosby, R.S. and M. Bergeron, *Electrocardiographic changes in carbon monoxide poisoning*. The American journal of cardiology, 1963. **11**(1): p. 93-96.
118. Bhayana, V. and A.R. Henderson, *Biochemical markers of myocardial damage*. Clinical biochemistry, 1995. **28**(1): p. 1-29.
119. Sabia, P., et al., *Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms*. Circulation, 1991. **84**(4): p. 1615-1624.
120. Pach, J., et al. *Results of static myocardial perfusion scintigraphy using Tc 99m MIBI SPECT in acute carbon monoxide poisoning*. in *XVII International Congress of the European Association of Poison Centres and Clinical Toxicologists*. 1996.
121. Donaldson, R.M., et al., *Echocardiographic visualization of the anatomic causes of mitral regurgitation resulting from myocardial infarction*. Postgraduate medical journal, 1982. **58**(679): p. 257-263.
122. Corya, B.C., M.J. Black, and P.L. McHenry, *Echocardiographic findings after acute carbon monoxide poisoning*. British heart journal, 1976. **38**(7): p. 712-717.
123. Feld, R., D. Vandersteen, and C. Kelley. *Cardiac troponin I (cTnI): A useful marker of myocardial damage in carbon monoxide poisoning*. in *CLINICAL CHEMISTRY*. 1997. AMER ASSOC CLINICAL CHEMISTRY 2101 L STREET NW, SUITE 202, WASHINGTON, DC 20037-1526.

124. Thom S, Bhopale V, Han S-T, Clark J, Hardy K. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1239-1248, 2006
125. Elkharrat, D., et al., *Angioscintigraphie cardiaque au cours de l'intoxication aiguë par l'oxyde de carbone*. Réanimation, soins intensifs, médecine d'urgence, 1986. **2**(2): p. 61-66.
126. Tritapepe, L., et al., *Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning*. *Critical care medicine*, 1998. **26**(4): p. 797-801.
127. Balzan, M., J. Cacciottolo, and S. Mifsud, *Unstable angina and exposure to carbon monoxide*. *Postgraduate medical journal*, 1994. **70**(828): p. 699-702.
128. Barret, L., V. Danel, and J. Faure, *Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked*. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 1985. **23**(4-6): p. 309-313.
129. Marek, Z. and M. Piejko, *Circulatory failure in acute carbon monoxide poisoning*. *Forensic science*, 1972. **1**(4): p. 419-425.
130. Lopez DM, Weingarten-Arams JS, Singer LP, Conway EE Jr. Domuz yavrusu karbon monoksit toksisitesi modelinde düşük, orta ve yüksek konsantrasyonlarda arteriyel, karışık venöz ve iç juguler karboksihemoglobin konsantrasyonları arasındaki ilişki. *Kritik Bakım Med* 2000; 28:1998.
131. Tomaszewski C. Karbon monoksit. İçinde: Nelson LS, editör. *Goldfrank'ın Toksikolojik Acil Durumları*. 9. baskı. McGraw-Hill; New York, Chicago: 2011. s. 1658-1670. [Google Akademik]
132. Touger M, Gallagher EJ, Tyrell J. Şüpheli karbon monoksit zehirlenmesi olan hastalarda venöz ve arteriyel karboksihemoglobin seviyeleri arasındaki ilişki. *Ann Emerg Med* 1995; 25:481.
133. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Karbon monoksit zehirlenmesinin teşhisi, yönetimi ve önlenmesinde uygulama önerileri. *J Respir Crit Care Med*. 2012; 186 :1095-1101. [PubMed] [Google Akademik]
134. Saukko P., Şövalye B. 4. baskı. CRC Basın; Boca Raton, FL: 2016. Knight'ın Adli Patolojisi; s. 589-594. [Google Akademik]

135. Okada M., Okuda B., Okae S. Karbon monoksit zehirlenmesi durumunda pallidum'un iki taraflı nekrozu. *Nörol. Med.* 1982; 17 :304–305. [Google Akademik]
136. Hsiao CL, Kuo HC, Huang CC. Karbon monoksit zehirlenmesinden sonra gecikmiş ensefalopati - uzun vadeli prognoz ve klinik belirtiler ile nörogörüntülerin korelasyonu. *Acta Neurol Taiwanica.* 2004; 13 :64–70. [PubMed] [Google Akademik]
137. Lim PJ, Shikhare SN, Peh WCG. Tanısal görüntülemeye klinikler (154) Karbon monoksit (CO) zehirlenmesi. *Singapur Med J.* 2014; 55 :405–410. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
138. Danesh-Sani SA, Shariati-Sarabi Z., Feiz MR Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kapsamlı İncelemesi. *J. Kraniyofasiyal Cerrahi.* 2012; 23 :e483–e491. doi: 10.1097/SCS.0b013e3182668777. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
139. Churchill-Davidson I. Hiperbarik oksijenin terapötik kullanımları. *Anne. R. Col. cerrah. İngilizce* 1966; 39 :164–168. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [Google Akademik]
140. Scheinkestel CD, Myles PS, Cooper DJ, Millar IL, Tuxen DV, Bailey M., Jones K. Akut karbon monoksit zehirlenmesi için hiperbarik veya normobarik oksijen: Bir randomize kontrollü klinik çalışma. *Med. J.Aust.* 1999; 170 :203–210. doi: 10.5694/j.1326-5377.1999.tb140318.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
141. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S., Elliott CG, Clemmer TP, Orme JF, Thomas FO, Morris AH Akut karbon monoksit zehirlenmesi için hiperbarik oksijen. *N. İngilizce J. Med.* 2002; 347 :1057-1067. doi: 10.1056/NEJMoa013121. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
142. Buckley, N.A., et al., *Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning* Toxicological reviews, 2005. **24**(2): p. 75-92.
143. Buckley, N.A., et al., *Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning.* Cochrane Database Syst Rev, 2011(4): p. CD002041.
144. Turner, M., M. Esaw, and R.J. Clark, *Carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen: metabolic acidosis as a predictor of treatment*

- requirements*. Journal of accident & emergency medicine, 1999. **16**(2): p. 96-98.
145. Ziser A, Shupak A, Halpern P, et al. Akut karbon monoksit zehirlenmesi için gecikmiş hiperbarik oksijen tedavisi. Br Med J (Clin Res Ed) 1984; 289:960.
146. Goulon M, Barois, Rapin M, et al. Kömür gazı ve hidrokarbonların solunması nedeniyle karbon monoksit zehirlenmesi ve akut anoksi. J Hiperbar Med 1986; 1:23. <http://archive.rubicon-foundation.org/xmlui/handle/123456789/4302> (Erişim tarihi: 06 Ekim 2011).
147. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hiperbarik oksijen tedavisi. BMJ 1998; 317:1140.
148. Sloan, E.P., et al., *Complications and protocol considerations in carbon monoxide-poisoned patients who require hyperbaric oxygen therapy: report from a ten-year experience*. Annals of emergency medicine, 1989. **18**(6): p. 629-634.
149. Lai, C.-Y., et al., *Patients with carbon monoxide poisoning and subsequent dementia: a population-based cohort study*. Medicine, 2016. **95**(1).
150. Lai, C.-Y., et al., *Increased risk of Parkinson disease in patients with carbon monoxide intoxication: a population-based cohort study*. Medicine, 2015. **94**(19).
151. Satar, S. and G.Ö.T.A. Zehirlenmeleri, *Acilde Klinik Toksikoloji*. P. Unverir. Hidrokarbonlu Bilesikler ile Zehirlenmeler. Nobel Kitabevi. Adana, 2009
152. Marius-Nunez, A.L., *Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide*. CHEST Journal, 1990. **97**(2): p. 491-494.
153. ANDERSON, R.F., D.C. ALLENSWORTH, and W.J. DEGROOT, *Myocardial toxicity from carbon monoxide poisoning*. Annals of internal medicine, 1967. **67**(6): p. 1172-1182.
154. Diltor, M., et al., *Reversible cardiac failure in an adolescent after prolonged exposure to carbon monoxide*. European Journal of Emergency Medicine, 1995. **2**(4): p. 231-235.

155. Scharf, S.M., M.D. Thames, and R.K. Sargent, *Transmural myocardial infarction after exposure to carbon monoxide in coronary-artery disease: report of a case*. New England Journal of Medicine, 1974. **291**(2): p. 85-86.
156. Morris, R.D. and E.N. Naumova, *Carbon monoxide and hospital admissions for congestive heart failure: evidence of an increased effect at low temperatures*. Environmental Health Perspectives, 1998. **106**(10): p. 649.
157. Dahms, T.E., et al., *Effects of carbon monoxide exposure in patients with documented cardiac arrhythmias*. Journal of the American College of Cardiology, 1993. **21**(2): p. 442-450.
158. Thompson, N. and J. Henry, *Carbon monoxide poisoning: poisons unit experience over five years*. Human & Experimental Toxicology, 1983. **2**(2): p. 335-338.
159. Thiels, H., et al., *Modifications Electrocardiographiques Immédiates et Tardives au Cours de L'intoxication Oxycarbonée Aiguë*. Lille Medical, 1972. **17**: p. 191-195.
160. Mair, J., et al., *Conventional markers: limitation of aspartate aminotransferase, creatine kinase and lactate dehydrogenase isoenzymes*. Myocardial Injury: Laboratory Diagnosis, 1997: p. 27-48.
161. Wu AHB Sağlıklı ve hasarlı miyokarddan kardiyak troponin salınımı. *Ön Laboratuvar. Med.* 2017; 1 :144-150. doi: 10.1016/j.flm.2017.09.003. [CrossRef] [Google Akademik]
162. Gaggin HK, Januzzi JL Kalp yetmezliği ve akut koroner sendromda natriüretik peptitler. *klinik. laboratuvar Med.* 2014; 34 :43-58. doi: 10.1016/j.cll.2013.11.007. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
163. Kim JS, Kim M., Kim Y.-J., Ryoo SM, Sohn CH, Ahn S., Kim WY Septik şoklu hastalarda sepsis kaynaklı miyokardiyal disfonksiyonu değerlendirmek için Troponin testi. *J. Clin. Med.* 2019; 8 :239. doi: 10.3390/jcm8020239. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
164. Coburn, R., et al., *Myocardial myoglobin oxygen tension*. American Journal of Physiology--Legacy Content, 1973. **224**(4): p. 870-876.

165. Katus, H.A., et al., *Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction*. Circulation, 1991. **83**(3): p. 902-912.
166. Antonini E, Brunori M. Hemoglobin and Myoglobin in their Reactions with Ligands. Amsterdam, Netherlands: Elsevier/North Holland, 1971.
167. Wittenberg JB. Myoglobin-facilitated oxygen diffusion: Role of myoglobin in oxygen entry into muscle. *Physiol Rev* 50: 559-636,
168. Adams, J.E., et al., *Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I*. New England Journal of Medicine, 1994. **330**(10): p. 670-674.
169. Feld, R., D. Vandersteen, and C. Kelley. *Cardiac troponin I (cTnI): A useful marker of myocardial damage in carbon monoxide poisoning*. in *CLINICAL CHEMISTRY*. 1997. AMER ASSOC CLINICAL CHEMISTRY 2101 L STREET NW, SUITE 202, WASHINGTON, DC 20037-1526.
170. Gandini, C., et al. *Carbon monoxide poisoning and cardiac damage. Preliminary results*. in *Proceedings of the International Joint Meeting on Hyperbaric and Underwater Medicine-Milano*. 1996.
171. Sabia, P., et al., *Importance of two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular systolic function in patients presenting to the emergency room with cardiac-related symptoms*. Circulation, 1991. **84**(4): p. 1615-1624.
172. Furchgott RF. Endotel kaynaklı rahatlatıcı faktör: keşif, erken çalışmalar ve nitrik oksit olarak tanımlama . *Biosci Rep* 19 : 235–251, 1999. doi:10.1023/A:1020537506008. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
173. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. Hava yollarındaki nitrojen oksitlerin biyolojisi. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:538.
174. Coburn RF. The carbon monoxide body stores. *Ann N Y Acad Sci* 174: 11-22, 1970.
175. Zapol WM, Rimar S, Gillis N, et al. Nitrik oksit ve akciğer. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1375.
176. Nong Z, Hoylaerts M, Van Pelt N, et al. Nitrik oksit inhalasyonu, sıçanlarda trombosit agregasyonunu ve trombosit aracılı pulmoner trombozu inhibe eder. *Circ Res* 1997; 81:865.

177. Archer SL, Huang JM, Hampl V, et al. Nitrik oksit ve cGMP, cGMP'ye bağı protein kinaz tarafından charibdotoksine duyarlı bir K kanalının aktivasyonu ile vazorelaksasyona neden olur. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91:7583.
178. Thorup C, Jones CL, Gross SS, Moore LC, Goligorsky MS. Carbon monoxide induces vasodilation and nitric oxide release but suppresses endothelial NOS. Am J Physiol 277: F882-F889, 1999
179. Pae HO, Oh GS, Choi BM, Kim YM, Chung HT. A molecular cascade showing nitric oxide-heme oxygenase-1-vascular endothelial growth factor-interleukin-8 sequence in human endothelial cells. Endocrinology 146: 2229-2238, 2005.
180. Thom SR, Ohnishi ST, Fisher D, Xu YA, Ischiropoulos H. Pulmonary vascular stress from carbon monoxide. Toxicol Appl Pharmacol 154: 12-19, 1999
181. Wunderlich C, Fogel U, Godecke A, Heger J, Schrader J. Acute inhibition of myoglobin impairs contractility and energy state in iNOSoverexpressing
182. Fogel U, Merx MW, Godecke A, Decking UKM, Schrader J. Myoglobin: A scavenger of bioactive NO. Proc Natl Acad Sci U S A 98: 735-740, 2001.
183. Partrick, M., et al., *Monthly variations in the diagnosis of carbon monoxide exposures in the emergency department*. Undersea Hyperb Med, 2009. **36**(3): p. 161-7.
184. TOKSOY.A ve ark. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniği'ne karbonmonoksit zehirlenmesiyle başvuran hastaların kardiyak etkilenim yönünden retrospektif olarak analiz ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI TEZ ÇALIŞMASI ,2017
185. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Karbon monoksit zehirlenmesinin teşhisi, yönetimi ve önlenmesinde uygulama önerileri. 2012; 186 :1095-1101. [PubMed] [Google Akademik])
186. Handa, P.K. and D.Y. Tai, *Carbon monoxide poisoning: a five year review at Tan Tock Seng Hospital, Singapore*. Ann Acad Med Singapore, 2005. **34**(10): p. 611-4
187. Kandis, H., et al., *Acil servise karbonmonoksit entoksikasyonu ile başvuran olguların geriye dönük analizi*. Akademik Acil Tıp Dergisi, 2007. **5**: p. 21-5.

188. Lapresle, J. and M. Fardeau, *The central nervous system and carbon monoxide poisoning II. Anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide (22 cases)*. Progress in brain research, 1967. **24**: p. 31-74.
189. Chen, L. and M. HuiLai, *Risk factors of non-occupational carbon monoxide poisoning during the 2008 ice storm in Guiyang county, Hunan province, China*. Public health reports, 2010: p. 605-610.
190. Cevik, A., et al., *Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning*. International journal of clinical practice, 2006. **60**(12): p. 1558-1564.
191. Aksu, N., et al., *Could vital signs predict carbon monoxide intoxication?* Journal of International Medical Research, 2012. **40**(1): p. 366-370.
192. Şen, H. and S. Özkan, *Karbonmonoksit Zehirlenmesi*. TAF Preventive Medicine Bulletin, 2009. **8**(4): p. 351-356.
193. Kandiş, H., Y. Katırcı, and B. Karapolat, *Karbonmonoksit zehirlenmesi*. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, 2009. **11**(3): p. 54-60.
194. Kirel, B., et al., *Karbon monoksit zehirlenmesi ve hiperbarik oksijen tedavisi: Üç vaka takdimi*. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 2005. **48**: p. 164-167.
195. Prockop, L.D. and R.I. Chichkova, *Carbon monoxide intoxication: an updated review*. Journal of the neurological sciences, 2007. **262**(1): p. 122-130.
196. Icme, F., et al., *The relationship between blood lactate, carboxy-hemoglobin and clinical status in CO poisoning*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014. **18**(3): p. 393-397.
197. Clardy PF, Menajer S, Perry H. Karbonmonoksit zehirlenmesi. UpToDate 2018. <https://www.uptodate.com/contents/carbon-monoxide-poisoning> . [Google Akademik]
198. Lin MS, Lin CC, Yang CC, Weng SC, Wang SM, Chen CY, Huang N, Chou YH. Miyokardiyal yaralanma, Tayvan'da akut karbon monoksit zehirlenmesinin nörolojik sekelleriyle ilişkilendirildi. *J Chin Med Doç*. 2018; 81 :682-690. doi: 10.1016/j.jcma.2017.12.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]

199. Garg J, Krishnamoorthy P, Palaniswamy C, Khera S, Ahmad H, Jain D, Aronow WS, Frishman WH. Karbon monoksit zehirlenmesinde kardiyovasküler anormallikler. *J Ther'im*. 2018; 25 :e339–e348. doi: 10.1097/MJT.000000000000016. [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik]
200. Maghamiour N, Safaie N. Miyokard hasarı veya enfarktüsü yokluğunda yüksek kreatin kinaz (CK)-MB ve laktat dehidrojenaz: Bir olgu sunumu. *J Kardiyovasküler Toraks Res*. 2014; 6 :69-70. doi: 10.5681/jcvtr.2014.014. [PMC ücretsiz makale] [PubMed] [CrossRef] [Google Akademik].
201. Gross SS, Wolin MS. Nitric oxide: Pathophysiological mechanisms. *Annu. Rev. Physiol.* 1995; 57, 737-769
202. Taşcan A. Preeklampsili gebelerde oksidatif/nitrozatif stresin araştırılması. 2014, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 87 sayfa, Gaziantep, (Prof. Dr. SeyithanTaysı).
203. Haldane, J.B.S., *Carbon monoxide as a tissue poison*. *Biochemical Journal*, 1927. **21**(5): p. 1068.
204. Hampson NB. U.S. Mortality Due to Carbon Monoxide Poisoning, 1999-2014. *Accidental and Intentional Deaths*. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1768.
205. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:36.
206. Van Meter, K.W., *Carbon monoxide poisoning*. *Emergency medicine*, 2000: p. 1238-1242.
207. Partrick, M., et al., *Monthly variations in the diagnosis of carbon monoxide exposures in the emergency department*. *Undersea Hyperb Med*, 2009. **36**(3): p. 161-7.
208. Yurtseven, S., et al., *Analysis of patients presenting to the emergency department with carbon monoxide intoxication*. *Turk J Emerg Med*, 2015. **15**(4): p. 159-62.
209. Gandini, C., et al., *Carbon monoxide cardiotoxicity*. *J Toxicol Clin Toxicol*, 2001. **39**(1): p. 35-44.

210. Corya, B.C., M.J. Black, and P.L. McHenry, *Echocardiographic findings after acute carbon monoxide poisoning*. Br Heart J, 1976. **38**(7): p. 712-7.
211. Chan, M., et al., *Acute carbon monoxide poisoning in a regional hospital in Hong Kong: historical cohort study*. Hong Kong medical journal= Xianggang yi xue za zhi/Hong Kong Academy of Medicine, 2016. **22**(1): p. 46-55.
212. Hampson, N.B., S.L. Dunn, and U.C.C.P.S. Group, *Symptoms of carbon monoxide poisoning do not correlate with the initial carboxyhemoglobin level*. Undersea Hyperb Med, 2012. **39**(2): p. 657-65.
213. Karakuzu, Engin, Karbonmonoksit zehirlenmesinde karboksihemoglobin düzeyi ile klinik korelasyonun araştırılması / Investigation of carboxyhemoglobin level and clinical correlation in carbon monoxide poisoning
214. Castillo J, Rama R, Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. Stroke 2000; 31:852- 857.
215. Kumar, V., Cotran, R.S., Robbins, S.L.: Kan damarı hastalıkları. Temel Patoloji. Çeviri Ed:Çevikbaşbaş U.), 5.baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 277-305, 1995
216. Bartha JL, Comino-Delgado R, Bedoya FJ, Barahona M, Lubian D, Garcia-Benasach F.
217. Castillo J, Rama R, Davalos A. Nitric oxide-related brain damage in acute ischemic stroke. Stroke 2000; 31:852- 857.