



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNDE
KARBOKSİHEMOGLOBİN VE LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN TOKSİKOLOJİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşegül KOÇYİĞİT

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ ECZACILIK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Benay CAN EKE**

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNDE
KARBOKSİHEMOGLOBİN VE LABORATUVAR
PARAMETRELERİNİN TOKSİKOLOJİK AÇIDAN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşegül KOÇYİĞİT

**DİSİPLİNLERARASI ADLİ ECZACILIK ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Benay CAN EKE**

ANKARA

2022

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Karboksihemoglobin Ve Laboratuvar Parametrelerinin Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ayşegül KOÇYİĞİT

Tarih: 2022

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Adli Eczacılık Anabilim Dalı'nda Ayşegül KOÇYİĞİT tarafından hazırlanan “Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Karboksihemoglobin ve Laboratuvar Parametrelerinin Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul / ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 08/12/2022

Prof. Dr. Benay CAN EKE
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ali ALAGÖZ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Jüri Üyesi

Prof. Dr. Aylin ÜSTÜNDAĞ
Ankara Üniversitesi
Jüri Üyesi

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Prof. Dr. Fügen AKTAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	ix
Çizelgeler	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Karbonmonoksit Zehirlenmeleri	1
1.2. Karbonmonoksit Zehirlenmeleri Tarihçesi	3
1.3. Karbonmonoksit Zehirlenmeleri Epidemiyolojisi	4
1.4. Karbonmonoksit Toksikokinetiği	6
1.5. Klinik Belirti ve Bulgular	10
1.5.1. Akut Etkiler	11
1.5.2. Gecikmiş Etkiler	13
1.5.3. Kronik Etkiler	14
1.6. Tanı	15
1.7. Tedavi	17
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	22
2.1. Gereç	22
2.2. Çalışmanın Amacı	22
2.3. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri	22
2.4. Verilerin Toplanması	23
2.5. Biyokimyasal Analiz	23
2.6. İstatistiksel Analizler	24
3. BULGULAR	26
4. TARTIŞMA	44
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	51
ÖZET	53
SUMMARY	54
KAYNAKLAR	55
EKLER	64
Ek.1. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul Karar Formu	64
ÖZGEÇMİŞ	65

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasında retrospektif olarak 2009-2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi yoğun bakım ünitesine karbonmonoksit zehirlenmesi tanısıyla yatışı sağlanmış hastaların COHb düzeyleri ve laboratuvar parametreleri hastane bilgi yönetim sisteminden elektronik olarak kaydedilip çeşitli istatistiksel analizler sonucu bu parametrelerin toksisite ve mortalite ile ilişkisini toksikolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışma CO zehirlenmelerini başlıca önlemek ardından ise karşılaşılan CO zehirlenme olgularında tanı ve tedavi için daha spesifik ve daha hızlı bir parametre ya da parametreler arası bağlantılar bulmayı hedeflemektedir.

Yüksek lisans eğitim hayatım boyunca her aşamada katkısını esirgemeyen, değerli yorumlarıyla beni yönlendiren, bilgi ve deneyiminden faydalanma imkanı bulduğum çok değerli tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Benay CAN EKE'ye sonsuz teşekkür ve minnetimi sunuyorum.

Çalışmalarım için bana her konuda yardımcı olan, bilgilerini ve tecrübelerini aktarmaktan hiç çekinmeyen Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde görev yapan sayın Prof. Dr. Ali ALAGÖZ ve sayın Uzm. Dr. Semih Aydemir hocalarıma da en içten teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve araştırma görevlisi olarak aralarına katıldığım andan itibaren her anlamda desteklerini esirgemeyen, bilgi ve birikimlerinden her an faydalanabildiğim Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Lisans eğitimimde Farmasötik Toksikoloji Laboratuvarında bana kıymetli bilgilerini aktaran ve her zaman yardımcı olan, şimdi ise iş hayatında aynı yolları yürüdüğüm bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, sosyal ve akademik hayatta her zaman destek veren değerli hocalarım Dr. Ecz. Sezen YILMAZ SARIALTIN, Dr. Ecz Merve DEMİRBÜĞEN ÖZ ve İtalya'dan bile bana her zaman destek olan moral, motivasyon veren canım hocam Uzm. Ecz. Naile Merve GÜVEN'e sonsuz teşekkür ediyorum.

Lisans eğitiminde aynı sıraları, yüksek lisans eğitimini ve aynı odada iş hayatımızı paylaştığımız, sevinçlerimi, üzüntülerimi her zaman dinleyen bana her konuda destek verip yanımda olan değerli arkadaşım Arş. Gör. Seda İPEK'e teşekkürlerimi sunarım.

Çocukluk arkadaşım, beraber büyüdüğüm aynı mesleği paylaştığım her zaman her konuda desteğini ve sevgisini asla esirgemeyen canım arkadaşım İçim GÖKKAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, hayatımın her aşamasında yanımda olan, beni destekleyen, varlıkları ile güvende hissetmemi sağlayan, biricik aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	Alanin amino transferaz
AST	Aspartat amino transferaz
ATP	Adenozin trifosfat
BKİ	Beden Kütle İndeksi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BUN	Blood Urea Nitrogen(Kan üre azotu)
CK	Kreatin kinaz
CKMB	Kreatin kinaz miyoglobin
CO	Karbonmonoksit
CO ₂	Karbondioksit
COHb	Karboksihemoglobin
COMb	Karboksimiyoglobin
CRP	C- reaktif protein
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
GKS	Glasgow Koma Skalası
Hb	Hemoglobin
HBO	Hiperbarik Oksijen
INR	International Normalized Ratio (Pıhtılaşma zamanı)
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDH	Laktat dehidrogenaz

Mb	Miyoglobin
mm Hg	Milimetre civa
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NBO	Normobarik oksijen
NLR	Neutrophil to lymphocyte ratio (Nötrofil/ lenfosit oranı)
NO	Nitrik oksit
O ₂	Oksijen
PaCO ₂	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PaO ₂	Parsiyel Oksijen Basıncı
pH	Power of Hydrogen
PLR	Platelet to Lymphocyte Ratio (Platelet/ Lenfosit oranı)
Plt	Platelet (trombosit)
ppm	parts per million (milyonda birlik birim)
RDW	Red blood cell distribution width (eritrosit dağılım genişliği)
SPECT	Single-photon emission computed tomography (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi)
TREX	Therapeutic Red Cell Exchange
WBC	White Blood Cell (Beyaz kan hücreleri- Lökosit)
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

Şekil 3.1.	Maruziyet kaynağına bağlı olarak başvuru % COHb dağılımları	30
Şekil 3.2.	Maruziyet süresine bağlı başvuru % COHb dağılımları	30
Şekil 3.3.	HBO ve Oksijen Tedavisi alanların İzlem gerektiren ve gerektirmeyen gruplarda % dağılımları	34
Şekil 3.4.	Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen olguların başvuru %COHb dağılımları	36
Şekil 3.5.	Olguların sağ ve ölü olmaları ile başvuru % COHb dağılımları	40

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1.	Havadaki CO konsantrasyonlarına göre yaklaşık COHb düzeyleri	2
Çizelge 1.2	Endojen ve Ekzojen CO kaynaklarının sınıflandırılması	3
Çizelge 1.3.	Kanda bulunan % COHb düzeylerine göre semptom ve bulgular	11
Çizelge 3.1.	Olguların demografik ve klinik özelliklerine göre başvuru zamanı COHb düzeyleri	28
Çizelge 3.2.	Çalışmaya dahil edilen olguların başvuru zamanı COHb, GKS düzeyleri ve laboratuvar ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler	29
Çizelge 3.3.	Olguların demografik ve klinik özelliklerine göre başvuru zamanı COHb düzeyleri	32
Çizelge 3.4.	Başvuru zamanı COHb ölçümleri ile olguların yaş, beden kitle indeksi, GKS ve diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	33
Çizelge 3.5.	Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri	35
Çizelge 3.6.	Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen gruplara göre olguların başvuru zamanı COHb, GKS düzeyleri ve laboratuvar parametreleri	37
Çizelge 3.7.	Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olabileceği düşünülen faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi	38
Çizelge 3.8.	Sağ kalan ve ölen gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri	39
Çizelge 3.9.	Sağ kalan ve ölü olan gruplara göre olguların başvuru zamanı COHb, GKS düzeyleri ve laboratuvar parametreleri	41
Çizelge 3.10.	Sağ kalan ve ölü olan grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olabileceği düşünülen faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi	42

1. GİRİŞ

1.1. Karbonmonoksit Zehirlenmeleri

1880 yılında William Cruikshank karbonmonoksiti(CO) renksiz, kokusuz, irritan olmayan ve tatsız bir gaz olarak ilk defa tanımlamıştır ve organik bileşiklerin tam yanmaması ile ortaya çıktığını bildirmiştir. Taşıdığı bu özellikler ve öldürücü olması sebebi ile “sessiz katil” veya “görünmez katil” olarak bilinmektedir (Abelsohn ve ark., 2002; Gupta., 2015).

CO, tam olarak yanmayan organik bileşiklerden meydana gelerek ortamda bulunmaktadır. CO; odun, şömine, soba, kombi, şofben, kömür kullanılmakta olan sistemler ve diğer yakıtlarda organik bileşiklerin tam yanmaması sonucu veya havalandırma sistemleri yetersiz kapalı alanlarda motorlu araçların egzoz dumanından ve jeneratörlerden ortaya çıkabilmektedir(Choi., 2001; Ernst ve Zibrak., 1998). Aynı zamanda gazların emisyonu, tiner, spreyci boyalar, yangınlar ve volkanik patlamalar da karbonmonoksit oluşumuna sebep olmaktadır(Gupta., 2015). Endüstriyel çözücü ve boya sökücünün bir bileşeni olarak kullanılan metilen klorür (diklorometan), solunma veya yutulma sonucu karaciğer tarafından CO'ya metabolize edilmekte ve CO toksisitesine neden olabilmektedir(Chang ve ark., 1999; Ernst ve Zibrak., 1998).

Karbondioksitin havaya göre yoğunluğu 0,97 olarak bilinmektedir (Lippi ve ark., 2012). CO atmosferde yaklaşık %0,001 olarak bulunmaktadır. İnsan vücudunda ise hemoglobin katabolizması sırasında ortaya çıkan CO'ya çok düşük seviyelerde (%0-5) karşılaşılmaktadır ve CO'nun metabolizmada vazoregulator, antiinflamatuvar, antiapoptotik ve antiproliferatif görevlerde önemli rol oynadığı düşünülmektedir(Boehning ve ark., 2003; Prockop ve Chichkova., 2007; Ryter ve Otterbein., 2004). Hemolitik anemisi olanlarda, sigara içenlerde CO %5-10

seviyelerinde ve yenidoğanlarda %3-7 seviyelerinde daha yüksek olarak gözlenmektedir(Prockop ve Chichkova., 2007).

Çizelge 1.1. Havadaki CO konsantrasyonlarına göre yaklaşık COHb düzeyleri(Raub ve Benignus., 2002)

Atmosferdeki CO miktarı		COHb Düzeyi
%	ppm	%
0,001	10	2
0,007	70	10
0,012	120	20
0,022	220	30
0,035- 0,052	350- 520	40-50
0,080- 0,0122	800-1220	60-70
0,195	1950	80

CO zehirlenmeleri ülkemizde genellikle soba, şofben benzeri ısıtma amaçlı kullanılan mekanizmalar nedeniyle meydana gelmektedir ve nadiren intihar vakaları görülmektedir (Akköse ve ark., 2010). Gelişmiş ülkelerde CO zehirlenmeleri ise egzoz gazları ve sanayi meydana gelmektedir. İntihar sebebiyle karşılaşılan CO zehirlenmelerinde ölüm vakaları daha yaygın görülmektedir (Cobb ve Etzel., 1991; Silvers ve Hampson., 1995). Yapılan araştırmalarda ülkemizde belirli bölgelerde zehirlenme kaynakları içerisinde en çok soba ve şofben karşımıza çıkmaktadır (Akköse ve ark., 2010; Cobb ve Etzel., 1991; Kandiş ve ark., 2007).

Maruziyet sonucu akciğerden emilen CO'nın yaklaşık %85'i oksijenden (O₂) daha yüksek afinite göstererek hemoglobine bağlanıp oksijenin hemoglobine bağlanmasını engellemekte ve karboksihemoglobin (COHb) oluşturmaktadır. Neticede dokulara oksijen taşınması bozularak hipoksi meydana gelmektedir. Oksijene en fazla ihtiyacı olan beyin ve kalp gibi organlar öncelikle olmak üzere vücutta bulunan diğer organlarda da hasarlara yol açabilmektedir (Goldstein., 2008; Kandiş ve ark., 2009). Dünyanın pek çok bölgesinde ve ülkemizde de mortalite ve morbidite nedenleri arasında olan CO zehirlenmesinde, COHb düzeyi ve klinik bulgular ile prognoz arasındaki ilişki henüz kesinleştirilmemiştir. (Gajdos ve ark., 1991; Gorman ve Runciman., 1991).

Çizelge 1. 2. Endojen ve Ekzojen CO kaynaklarının sınıflandırılması

Ekzojen CO Kaynakları	Endojen CO Kaynakları
Soba, Şofben, Kombi, Şömine, Doğalgaz	Hem oksijenaz ile hem yıkılması
Ocak, Tandır, Kuzine, Mangal	
Egzoz Gazları	
Yangın	Eritrosit yıkılması
Maden Ocakları	
Endüstriyel Yakıtlar	
Tiner, Sprey boyalar	Sitokrom, katalaz, peroksidaz ve miyoglobulin gibi hem içeren proteinlerin yıkılması
Sigara	
Metilen Klorür	

1.2. Karbonmonoksit Zehirlenmeleri Tarihçesi

CO zehirlenmesine dair bulunan ilk tanımlama Aristoteles tarafından yapılmıştır(Penney., 2007).

Antik Yunan ve Roma dönemlerinde CO'nun öldürücü özellikler taşıdığı bilinmektedir ve bu gaz suçluları idam etmek için kullanılmıştır (Lascaratos ve Marketos., 1998). M.Ö. 100 yılına kadar Roma'da CO zehirlenmesi kaynaklı intihar olgularına dair kanıtlar bulunmuştur. (Penney., 2007). Ayrıca iki Bizans imparatorunun ölümü şömine ateşinden kaynaklanan CO ile ilişkilendirilmektedir (Lascaratos ve Marketos., 1998).

Bernard 1857'de, CO'nun hemoglobine bağlandığı ve hipoksiye yol açtığını göstermiştir ve CO zehirlenmesi üzerinde yapılan çeşitli çalışmalarla birçok bilgi ortaya konmuştur. Bernard, 1857'de doku hipoksisinin CO'nun hemoglobine bağlanmasıyla ortaya çıktığını ve hipoksiye bağlı toksik etkileri ortaya çıkarmıştır (Choi., 2001; Doherty., 2000).

1895 yılında Haldane, fareleri önce 1 atmosfer basınç CO'ye ardından 2 atmosfer basınç oksijene maruz kalmalarını sağlamıştır ve farelerin güçsüz, bitkin görünmelerine karşın canlı kalabildiklerini gözlemlemiştir. Bu sonuç Haldane tarafından CO'nun hemoglobine bağlanması olarak yorumlanmış (hipoksi teorisi) ve

2 atmosfer basınç CO bulunan ortamda oksijenin hücresel solunumu sürdürmek için yeterli olduğu sonucuna varılmıştır (Haldane., 1895).

1929 yılında Sendroy ve ark. CO'nun hemoglobine olan ilgisinin oksijenden yaklaşık 210 kat yüksek olduğunu göstermiştir (Doherty., 2000).

Ball ve arkadaşları 1951 yılında, CO'nun oksijene göre sitokroma 9,2 kat fazla olan afinitesini göstermişlerdir (Choi., 2001).

Goldbaum ve arkadaşları 1976 yılında köpekler üzerinde yapılan çalışmalarında, Haldane tarafından öne sürülen CO zehirlenmesi sonucu hipoksi teorisini destekleyen CO zehirlenmesinin hücresel düzeyde olduğunu bulmuşlardır(Doherty., 2000).

1.3. Karbonmonoksit Zehirlenmeleri Epidemiyolojisi

Tüm dünyada CO zehirlenmesi ciddi bir halk sağlığı sorunu olarak bilinmektedir. Zehirlenmeye bağlı karşılaşılan ölüm ve sekellerin nedenleri arasında ilk sıralarda bulunmaktadır. Bütün dünyada zehirlenme sonucu ölüm olgularının %50'den fazlası CO zehirlenmesi sonucu olduğu gösterilmiştir (Raub ve ark., 2000).

Kazara görülen CO zehirlenmeleri Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) zehirlenmeler arasında ilk sırada yer almaktadır. ABD'de CO zehirlenmesi sebebi ile 1 yılda yaklaşık 40.000 kişi acil servislere başvurmaktadır (Tintinalli ve ark., 2011; Kao ve Nanagas., 2004). Ölümle sonuçlanan zehirlenmelerin yaklaşık %31'i CO zehirlenmesi nedeniyle görülmüştür (Sağmanlıgil ve Kaplanoğlu., 2006). ABD'de ve aynı zamanda ülkemizde ölümle sonuçlanan zehirlenmeler arasında ilk sırada CO zehirlenmeleri bulunmaktadır(Akköse ve ark., 2010; Piantadosi., 2002; Kao ve Nanagas., 2004; Tintinalli ve ark., 2011). Sosyal sınıf ve ırk farketmeksizin CO zehirlenmeleri benzer oranlarda bulunmuştur. Yaşlara göre bakıldığında ise zehirlenme olguları 75 yaş ve daha ileri yaşlarda artış gösterdiği, 15 yaş ve daha küçük

yaşlarda ise azaldığı bulunmuştur. (İnal., 2005). 65 yaş üzeri erkeklerde eş zamanlı alkol zehirlenmesi bulunanlarda ölüm riski daha yüksek gözlenmiştir(Kao ve Nanagas., 2004).

Gelişmiş ülkelerde, CO zehirlenmelerinin en sık nedeni intihar girişimleri olup, ülkemizde intihar girişimlerine bağlı zehirlenme olguları çok daha az görülmektedir. Kaza sonucu meydana gelen olgular kış mevsiminde artma eğilimi göstermekte iken intihar girişimleri bütün yıl aynı oranda seyretmektedir. CO zehirlenmelerinde intihar sebepli karşılaşılan ölüm olguları daha sık görülmektedir. Ayrıca kış mevsimi şartları da CO zehirlenme sayılarında artışa sebep olmaktadır (Aslan ve ark., 2005; Cobb ve Etzel., 1991; İnal., 2005; Silvers ve Hampson., 1995).

Yapılan bir çalışmada yangın nedenli olmayan ölüm ile sonuçlanan CO zehirlenmelerinde olguların yaklaşık %71'ini ısıtma sistemleri, yaklaşık %10'u fırın ve benzeri cihazlar, %9'u mangal ve barbekü, % 6'sı kamp ocağı ve %4'ü su ısıtma sistemleri kaynaklı meydana geldiği bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ise 1993 yılından 2006 yılına kadar Zehir Danışma Merkezi'ne bildirilen zehirlenmelerde toplam 65,176 olgudan 1308 (%2,0) olgunun toksik gaz zehirlenmesi nedeniyle başvuruda bulunduğu ve toksik gazlar arasında en çok CO'ya maruz kaldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada CO zehirlenmesi oranı tüm zehirlenme olguları arasında %1,03 olarak bulunmuştur (Prockop ve Chichkova., 2007).

Yatak odası ve mutfaklarda odun, kömür veya gaz yanmasına ve genelde tıkalı bacalara bağlı olarak CO zehirlenmeleri meydana gelmektedir(Hampson ve Norkool., 1992; Heckerling ve ark., 1988). Duman solunması sonucunda meydana gelen zehirlenmelerde CO zehirlenmesi ilk olarak düşünülmesi gerekmektedir. Yangın gibi durumlarda duman inhalasyonuna akut maruziyet görülürken mangal, barbekü başında ve sanayi sektöründe çalışanlarda kronik maruziyet görülebilmektedir (Turedi ve ark., 2011). CO zehirlenmesinin mortalitesi %1-31 arasında bildirilmiştir ancak insidansı hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Zehirlenme sonucu olguların kalıcı nörolojik hasar (%11), davranış değişikliği (%3) ve hafıza kaybı şeklinde

nöropsikiyatrik durumlar gelişmektedir (Harper ve Corft-Baker., 2002; Omaye., 2002).

1.4. Karbonmonoksit Toksikokinetiği

Normal şartlarda gaz halde bulunan CO, akciğerlerden solunma sonucu kan dolaşımına geçmektedir. Kan dolaşımına geçen CO geri dönüşümlü şekilde hemoglobinin (Hb) yapısında bulunan demir atomu ile bağlanıp, karboksi hemoglobin (COHb) oluşturur(Lippi ve ark., 2012). CO'in hemoglobine afinitesi, oksijenden 200-300 kat fazla olduğu bilinmektedir. Bu durum düşük CO konsantrasyonlarında bile zehirlenmeye sebep olabilmektedir. İn vivo ortamlarda hem protein yıkımı sonucunda düşük miktarlarda CO meydana gelmektedir. Anemi, stres ve egzersiz insanları zehirlenmeye daha duyarlı hale getirmektedir. Yaşlı, çocuk ve aktif spor yapan kişiler daha hızlı etkilenir. CO'e maruziyet süresi ve yüksek atmosfer konsantrasyonları da COHb seviyesini ve zehirlenme şiddetini etkilemektedir (Farraj ve ark., 2012; Omaye., 2002; Siow ve ark., 1999).

Tehlikeli ekzojen bir zehir olarak bilinen CO aynı zamanda esansiyel bir endojen nörotransmitter olarak görev almaktadır. Endojen CO üretimi, bütün insanlarda mevcut olmakla birlikte ölçülebilir bazal bir CO konsantrasyonuna sahiptir. Yaşlanan eritrositler dolaşımdan atılarak taşıdıkları hem degrade edilir ve CO oluşur. (Omaye., 2002; Siow ve ark., 1999). CO insan vücudunda sınırlı miktarlarda hemoglobin indirgenme ürünü olarak bulunan doğal bir bileşendir. Aslında hem oksijenaz-benzeri aktivitesiyle; bir miktar da organik moleküllerin oksidasyonu sırasında oluşur. (Tritapepe ve ark., 1998).

CO akciğerler aracılığı ile vücuda kolaylıkla alınabilen, renksiz, iritan olmayan, kokusuz gaz formunda bir bileşiktir. Akciğerler aracılığıyla dolaşıma geçmiş olan CO'in %85-90'ı eritrosit hemoglobinine (Hb) bağlanarak COHb oluşturur, yaklaşık %10-15 kadarı plazmada çözünmüş şekilde miyogloblin ve sitokrom c oksidaz gibi proteinlere bağlanır ve geri kalan %1'lik kısmı ise karbondioksit (CO₂)

dönüşür(Gözübüyük ve ark., 2017; Tintinalli ve ark., 2011). CO zehirlenmesinin şiddeti, ortamda bulunan parsiyel CO ve O₂ basınçları, ortamın havalandırma imkanı, karbonmonoksit maruziyet süresi ve solunum fonksiyonlarına bağlı olarak değişmektedir(Wu ve Wang., 2005; Yılmaz ve ark., 2008).

CO, hemoglobine hızla bağlanır ve Hb'deki O₂ ile hızla yer değiştirmesiyle COHb oluşturmaktadır. Alveollerde yalnızca 0,4 mm Hg'lık CO basıncı hemoglobine bağlanma açısından 100 mm Hg'lık O₂ basıncı ile olarak yarışabilmektedir(Guyton ve Hall., 2007). Hemoglobine 4 adet O₂ bağlanma bölgelerinden rasgele birisine bağlanan CO, kompleksin diğer 3 bağlanma bölgesinin O₂ için daha yüksek affinite göstermesine neden olur ve COHb'e bağlı oksijen, dokulara O₂ iletimini engeller. Bu durum sonucunda O₂-Hb disosiyasyon eğrisinin sola kayması görülür. Sonuç olarak kanın taşıyabileceği O₂ kapasitesi azalır ve doku hipoksisi ortaya çıkar. Haldane etkisi olarak adlandırılan bu artmış affinite O₂'in dokularda Hb'den ayrılmasını zorlaştırmaktadır (Henry ve ark., 2006; Jain., 2004; Omaye., 2002).

CO zehirlenmesinde, kanın oksijen içeriği çok fazla azalsa bile parsiyel O₂ basıncı normal seyredebilir. Ek olarak parsiyel O₂ basıncında azalma gözlenmediği için solunum hızını uyuracak bir geri bildirim mekanizması bulunmamaktadır. Beyin O₂ ihtiyacı yüksek olan organlardan biri olduğu için bu durumda kişinin oryantasyonu bozularak bilinç kaybı meydana gelebilmektedir (Guyton ve Hall., 2007).

CO zehirlenme mekanizması çok faktörlü olarak bilinmektedir. Yüksek metabolik hıza sahip doku ve organlarda (beyin, kalp) O₂ dağılımının azalması, proteinlerin (myoglobin, mitokondriyal sitokrom oksidaz) fonksiyon bozukluklarına neden olması, toksik serbest radikaller oluşumuna sebep olması gibi faktörler mevcuttur(Thom ve ark., 2004; Wolf ve ark., 2008). CO ile Hb bağlanmasının geri dönüşlü olduğu ve vücuda giren CO'nın normal odada 320 dakika yarılanma ömrünün olduğu bilinmektedir. Bilinen yarılanma ömrünü %100 O₂ geri solunması yüz maskesi (rezervuarlı maskeler) ile 90 dakikaya ve %100 O₂ ile yaklaşık 3 atmosfer basıncı

(Hiperbarik Oksijen Tedavisi- HBOT) sayesinde 23-30 dakikaya indirilebilmektedir (Handa ve Thai., 2005; Omaye., 2002).

CO, kalp ve iskelet kaslarında miyoglobine bağlanarak kas içi O₂ depolarının kullanılabilirliğini düşürmektedir. Hemoglobine göre kardiyak miyoglobine çok daha güçlü bir şekilde bağlanan CO, miyoglobine bağlandığında hipotansiyon ve miyokardiyal depresyon oluşturarak mevcut hipoksik durumu artırmaktadır. CO bileşiği, karboksimiyoglobinden, COHb'ye nazaran daha geç ayrılmaktadır. Bu nedenle CO, miyoglobinden ayrılıp sonrasında hemoglobine bağlanarak gecikmiş tipte COHb yüksekliğine sebep olabilmektedir. (Brown ve Piantadosi., 1990).

Vücutta COHb formuna dönüşen CO, hücresel düzeyde doku hasarı ve doku hipoksisi neden olarak toksik etkisini göstermektedir. Dokulara geçişi zorlaşan O₂ nedeniyle dokulara oksijen iletilemez. Bunun sonucunda nispeten anemi ve doku hipoksisi oluşmaktadır. (Neuman ve Thom., 2008).

CO zehirlenmesi ile gelişen doku hipoksisi vasküler geçirgenliği artırarak hücre dışı sıvı birikimine ve dolaşımdaki kan miktarının azalmasına (hemokonsantrasyon) sebep olmaktadır. Zehirlenme sonrası solunum yetmezliğine neden olan pulmoner ödem; bilinç bozuklukları gibi nörolojik semptomlar ile seyreden beyin ödemi; miyokardiyal kasılmada azalma, kalp yetmezliği ve böbrek yetmezliği gibi organ hasarları gözlemlenmektedir (Kinoshita ve ark., 2020).

CO zehirlenmesinde esas toksisite mekanizması CO'nun doku hipoksisi ve hücresel düzeyde doğrudan verdiği zararın birlikte gözlenmesi olarak bulunmuştur. Çözünmüş halde bulunan CO, direkt elektron taşıma sisteminin sitokrom oksidaz enzimleriyle (sitokrom a₃ (Kompleks IV) gibi) etkileşime girmektedir (Tritapepe ve ark., 1998).

Doku hasarının meydana gelmesinde esas rol CO'nun hücresel düzeyde solunumu bozması olarak bulunmuştur. Sitokrom c oksidaza bağlanan CO, hücresel

solunumu inhibe ederek oksidatif adenozin trifosfat (ATP) üretimini bozmaktadır. COHb seviyelerinde düşme gözlenirse de sitokrom c oksidaz aktivitesinin düzelmesi zaman almaktadır. Gözlenen bu olay hücresel solunum inhibisyonun COHb aracılığı ile uzun sürmesine ve gecikmiş nörolojik sekellere neden olmaktadır(Omaye., 2002).

CO zehirlenmesinde akut veya gecikmiş şekilde gözlenebilen nörolojik sekeller meydana gelebilmektedir. Beyin korteksi, bazal ganglionlar, ve beyaz cevher, beyincikte yer alan Purkinje hücreleri gibi beyin bölgeleri hipoksiye duyarlı olarak bilinmektedir. Hipoksinin ciddiyeti, mekanizması ve süresi, beyinde meydana gelen lezyonun tipi ve etkilenen bölgeyi belirleyen unsurlardandır. Oluşan lezyonlar hipoksinin doğal sonucu olarak gözlenmektedir. CO zehirlenmesinde spesifik bir bulgu olarak düşünülmemelidir. Globus pallidus gibi hipoperfüzyon açısından yüksek riskli alanlar ile nispeten daha az damarlanmaya sahip bölgeler hipoksi açısından daha hassastır (O'donnell ve ark., 2000).

CO zehirlenmesi nedeniyle meydana gelen nöropatolojik değişiklikler postmortem incelemelerde gösterilmiştir. Erken dönemde beyaz cevher bölgesinde özellikle korpus kallosumda peteşial kanamalar izlenmiştir. Geç dönemde ise özellikle 48 saatten sonraki dönemde beyaz cevher lezyonlarıyla birlikte serebellumun Purkinje hücrelerinde kayıp olduğu, substansia nigranın pars retikulara (SNpr), globus pallidus ve hipokampus içeren bölgelerde çok odaklı nekrozlarla birlikte kortekste laminar nekroz gözlenmiştir. Tarif edilen lezyonların bazıları bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görüntülerinde saptanabilmektedir (Lapresle ve Fardeau., 1967).

CO, sitozolik hem ve hem oksijenaz-1 seviyelerini yükselterek inflamatuvar yanıtı başlatır. Karboksihemoglobin nitrik oksiti etkileyerek inflamatuvar süreçte katkıda bulunur. Karboksihemoglobin düzeyi %7'nin üzerine çıktığında dokularda nitrik oksit düzeyi artar. Karbonmonoksit intraselüler hem proteinine daha fazla affinite gösterdiğinden, hemoglobin- nitrik oksit kompleksi ayrılarak nitrik oksitin doku içindeki serbest formu artar (Omaye). Nitrik oksit ile ilişkili oksidanlar,

trombosit aktive edici faktör ve lökosit adezyon moleküllerinin oluşumuna yol açarak, mikrovasküler yatakta lökosit-platelet birikimini artırır. Plateletlerden serbest radikaller ve nitrik oksit salınır(Hardy ve Tom, 1994; Kao ve Nanagas, 2004; Tintinalli ve ark., 2011). NO'dan meydana gelen peroksinitrit bileşikleri, mitokondri aktivitesini bozmaktadırlar ve doku hipoksisini artırır. Bu etkilere ek olarak CO, nötrofil degranülasyonu ile proteaz, myeloperoksidaz ve reaktif O₂ türevlerinin salınımına ve platelet ile nötrofil agregasyonuna sebep olmaktadır. Bu nedenle lipid peroksidasyonu, oksidatif stres ve apoptoz meydana gelmektedir. Proteazlar ksantin dehidrogenazlarla reaksiyona girerek endotel hücrelerinde ksantin oksidaz meydana gelmesine sebep olmaktadır. Oksidatif stres azaltmak için gerekli endojen mekanizmalar ksantin oksidaz tarafından inhibe olur. Miyelin bazik protein ve lipid peroksidasyon metabolitleri reaksiyona girerek lenfositik immünolojik cevabı başlatır. Bu mekanizma ile mikroglia aktivasyonu ve aktivitesi artarak nöronal sistemde bozulmalara sebep olmaktadır. Uyarıcı aminoasitler ve beyin nitrit düzeyleri beyin hipoksisine bağlı olarak artmaktadır. Oksidatif stres, nekroz ve apoptoz beyin hipoksisinde gelişmektedir (Weaver., 2009).

1.5. Klinik Belirti ve Bulgular

Çok yönlü hastalık olarak bilinen CO zehirlenmesi belirtileri viral enfeksiyonlar ile benzerlik göstermektedir. Kış aylarında en sık gözlenen CO zehirlenmeleri ve viral enfeksiyonlar için tanı konulması çok güçtür ve CO zehirlenmesi vakaları gözden kaçabilmektedir. Akut, kronik ve gecikmiş zehirlenme durumlarında hafif baş ağrısı, bulantı, halsizlikten hipotansiyon, ciddi asidemi veya akut solunum yetersizliğine kadar değişen belirtiler verebilmektedir. Özellikle yüksek metabolik ihtiyacı olan doku ve organlarda fonksiyon bozukluğu ve sekel görülme açısından yüksek risk altındadır. (Weaver ve ark., 2002)

1.5.1. Akut Etkiler

Akut CO zehirlenmelerinde, soğuk algınlığı ve gastroenterit gibi rahatsızlıklar ile karıştırılabilen yorgunluk, halsizlik ve baş ağrısı gibi belirtilerden solunum yetersizliği ve komaya kadar değişen klinik bulgular gözlenebilmektedir(Harper ve Croft- Baker., 2004).

CO kaynağı bulunan ortamda gazın konsantrasyonu, gaza maruz kalma süresi, maruz kalan kişinin mevcut hastalıkları ve kişinin CO gazına olan duyarlılığı zehirlenmenin şiddetini etkileyen başlıca faktörlerdir (Weaver., 1999). COHb seviyeleri ile semptom ve bulgular arasında ilişki kurulabilir (Çizelge 1.3.). Ancak düşük COHb seviyelerinde ciddi komplikasyonlar da görülebilmektedir(Kao ve Nanagas., 2004; Koçyiğit ve Can Eke., 2021).

Çizelge 1.3. Kanda bulunan %COHb düzeylerine göre semptom ve bulgular

Kandaki COHb düzeyi	Semptom ve bulgular
% 0-20	Hafif baş ağrısı, cilt yüzeyinde damarlarda genişleme, bulantı, yorgunluk, taşipne, duygusal dengesizlik, konfüzyon, sakarlık
% 21-30	Şakakta zonklayıcı ağrı, efor dispnesi, anjina, görme duyusunda değişiklikler, tehlike anında tepki vermede zayıflık, güç kaybı, duyularda zayıflama
% 31-40	Şiddetli baş ağrısı, bulanık görme, kollaps, güçsüzlük, baş dönmesi, bulantı, vişne kırmızı renk cilt ve dudaklar, sersemlik, kusma, karar almada yetersizlik
% 41-50	Bayılma, bilinç değişiklikleri, unutkanlık, taşikardi, taşipne
% 51-60	Nöbetler, koma, belirgin asidoz, ölümle sonuçlanabilir.
> % 60	Ölüm

Zehirlenmede beynin etkilenmesi ile bulantı, baş ağrısı, konsantrasyon azalması benzeri hızlı belirtiler görülmektedir. Maruziyet uzadıkça konfüzyon, senkop, epilepsi benzeri nöbetler ve koma meydana gelebilmektedir. Diffüz frontal yavaş dalgalar, elektroensefalografide (EEG) görülebilmektedir. Hastaneye akut inme belirtileri nedeniyle de başvurulabilmektedirler (Durnin., 1987).

COHb düzeyinin yükselmesiyle birlikte damar içi kan akımı ve miyokardın O₂ kullanımı arasındaki denge bozulmaktadır. Miyokard ve dolaşım sisteminde lokal olarak toksik, hemorajik ve iskemik bozukluklar meydana gelebilir (Kao ve Nanagas.,

2004). COHb düzeyi %2-4 kadar yükseldiğinde bile egzersiz kapasitesinde düşme görülür ve miyokard iskemisiyle benzer belirtiler görülebilir. (Allred ve ark., 1989). Koroner açıdan risk taşımayan bireylerde dahi ciddi aritmiler, kardiyak arrest veya miyokard enfarktüsü gelişebilmektedir (Hardy ve Tom., 1994; Marius-Nunes., 1990). CO zehirlenmesinde akut mortalitenin sebebi, miyokardın yaşadığı hipoksik stres sebebiyle oluşan ventriküler disritmiler olarak bilinmektedir. Koroner arter hastalığına sahip olan bireylerde COHb düzeyleri %10'un altındayken bile disritmiler ortaya çıkabilmektedir (Hardy ve Tom., 1994).

Bütün vakaların yaklaşık %25'inde kardiyak kökenli olmayan akciğer ödemi gelişebilmektedir. Akciğer hasarı, beyin hasarına bağlı nörojenik hasar, sol ventrikül yetmezliği hipoksi veya direkt toksisite sonucu gelişebilmektedir. COHb seviyesi %50 oranlarında ise akciğerdeki patoloji belirgin hale gelmektedir. Hafif zehirlenmelerde taşipne ve respiratuvar alkaloz görülebilmektedir. Uzun süren maruziyette ise hipoksinin yanında laktik asitin artmasına bağlı metabolik asidoz oluşabilmektedir (Kao ve Nanagas., 2004; Krantz ve ark., 1988; Tintinalli ve ark., 2011).

Muskulokutanöz sistemde gelişen vazodilatasyona bağlı deri kiraz rengini almaktadır (Krantz ve ark., 1988). CO'nun direkt toksik etkisi ile oluşan nekroz kaynaklı deride büller oluşabilmektedir. Direkt hücresel yıkım, ajitasyon veya konvülziyona bağlı rabdomiyoliz meydana gelebilmektedir. Kaslarda hücre yıkımı nedeniyle hücre komponentleri (miyogloblin, kreatin kinaz, potasyum) ve kalsiyum (Ca) kana karışarak serum seviyelerini artırmaktadır. (Kao ve Nanagas., 2004).

Hipoksi ve hipotansiyona bağlı olarak böbrek yetmezliği gelişebileceği gibi rabdomiyolize ek miyogloblinüriye bağlı olarak da gelişebilmektedir. CO zehirlenmesinden etkilenen sistemlere göre semptom, bulgu ve komplikasyonlar değişebilir (Krantz ve ark., 1988).

Fetal hemoglobin CO'ya yetişkin hemoglobinden daha yüksek affinite göstermektedir. Plesentanın varlığı ile detoksifikasyonun gecikmesi ve fetal kandaki COHb' nin yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle fetusta oluşacak olan hipoksi anneye göre daha ciddi boyutlarda gözlenmektedir. Maruziyetten sonra tahmini fetal mortalite oranları %36-67 arasında bulunmuştur (Aubard ve Magne., 2000; Choi., 2001; Jaeger ve ark., 2000). Yapılan çalışmalarda bir kez CO maruziyetine bağlı fetal beyin hasarı, intrauterin hipoksi ve fetal ölüm oranlarının artmakta olduğu bulunmuştur. Ciddi zehirlenme belirtilerine sahip gebelerin çocuklarında; serebral palsy, kranial deformiteler, farklı derecelerde mental bozukluklar ve ekstremiteler bozuklukları da görülmüştür(Tintinalli ve ark., 2011; Wolf ve ark., 2008).

1.5.2. Gecikmiş Etkiler

CO zehirlenmesinde akut etkilere ek dirençli ya da gecikmiş nörolojik etkiler de gözlemlendiği bildirilmiştir (Kao ve Nanagas., 2004; Tintinalli ve ark., 2011). Zehirlenmeden sonra 2-240 gün içerisinde gözlenebilen nörolojik ve davranışsal bozuklukları kapsayan bu durumlar gecikmiş tipte nörolojik bozukluk olarak adlandırılmaktadır. Bu gecikmiş etkilerin insidansı tam bilinmemekle beraber % 1-47 aralığında görülebilmektedir. Duygusal değişkenlik, hafıza kaybı, ataksi, konfüzyon, nöbetler, oryantasyon bozukluğu, idrar ve gaita kaçırma, halüsinasyonlar, mutizm, parkinsonizm, kortikal körlük ve psikoz bu gecikmiş belirtiler içerisinde yer almaktadır (İnal., 2005; Wright., 2002). %30'luk bir orana sahip olan bu klinik durumlar akut serebrovasküler bozukluk gözlenmeyen hastalarda da ortaya çıkabilmektedir. 48 saatten daha fazla gözlenen bilinç bozukluğu, ileri yaş ve koma gibi etkenler serebral bozuklukların görülmesinde önemli risk taşımaktadırlar. Olguların yaklaşık %75'inin tam olarak iyileşmesi bir yılı bulmaktadır (Sellers., 2000). Genellikle genç yetişkinlerde öncelikle alt ekstremitelerde gözlenen, CO zehirlenmesinin ardından periferik nöropati gelişebilmektedir. Kas yıkımına bağlı bölgesel güç kaybı da görülebilmektedir(Choi., 2001).

1.5.3. Kronik Etkiler

Düşük seviyelerde uzun süreli CO'ya maruz kalan bireylerde CO zehirlenmesinin kronik belirtileri görülebilmektedir. Başağrısı, halsizlik, anoreksi, insomni, apati ve kişilik değişiklikleri gözlenebilir(Kao ve Nanagas., 2004; Piantadosi., 2002).

Sigara içenler kişilerde CO maruziyeti kronik olması nedeniyle ateroskleroz görülme riski artmaktadır. Kronik hipoksi nedeniyle kardiyomegali ve polisitemi de gelişebilmektedir (Min., 1986). Ek olarak çalışma ortamında uzun süre CO maruziyeti yaşayanlarda diyastolik ve sistolik basıncın arttığı da gösterilmiştir (Satran ve ark., 2005).

Hayvan deneylerinde kronik CO maruziyeti sonucunda deneysel olarak myokard infarktüsü ve hipertrofik kardiyomyopati geliştirilen farelerde kalp yetmezliği oluşumunun daha hızlı ilerlediği gösterilmiştir. Yine deneysel çalışmalarda düşük seviyelerde uzun süre CO maruziyeti yaşayan bireylerde kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA) ve akciğer kanseri geliştiği gösterilmiştir(Sorhaug ve ark., 2006).

CO zehirlenmelerinde yüksek COHb düzeyleri yol gösterici olsa da COHb seviyeleriyle klinik bulgular ve hastalığın seyri arasında ilişki kurmanın tamamen doğru sonuç vermediği bilinmektedir. Kronik CO zehirlenmelerinde COHb düşük gözlene de akut CO zehirlenmelerinde ölçülen yüksek COHb düzeylerinden daha şiddetli seyredebilmektedir. Maruziyet süresi, ortamdaki CO konsantrasyonu, bireysel farklılıklar gibi birçok faktör COHb düzeylerini ve zehirlenme şiddetini etkilemektedir. Maruziyet koşulları aynı olmasına karşın hastalar farklı semptomlar ile başvurabilmektedir.

1.6. Tanı

CO zehirlenmesinin spesifik semptom ve belirtisi yoktur. Hastalarda yorgunluk, baş ağrısı, nefes darlığı, göğüs ağrısı, bulantı-kusma, bilinç değişikliği ve kaybı gibi zehirlenme için spesifik olmayan semptomlar görülür. Hastalar çoğunlukla bilinci kapalı şekilde, olay yerinde bir başkası tarafından bulunurlar. CO zehirlenmesinin tanısında hastanın öyküsü ve şüphelilik çok önem taşımaktadır. Klinik olarak organ sistemlerinden birçoğu ile ilgili belirtiler vermesi nedeniyle tanı koymak oldukça güç olabilir. Bilinci açık ise hastadan, hastayı hastaneye getiren sağlık görevlilerinden, hasta yakınlarından alınan hasta öyküsü, titiz bir sorgulama ve dikkatli fiziki muayene ile elde edilen bulgular ve laboratuvar testleri ile konulur. Hasta ile beraberinde CO maruz kalabilecek kişilerde de değerlendirme yapılmalıdır(Ernst ve Zibrak., 1998).

Acil servise getirilen hastaların çoğuna bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanmaktadır(Lim ve ark., 2014; Parkinson ve ark., 2002). En sık karşılaşılan MRG bulgusu T2'de beyaz cevher hiperintensitesi iken BT'de ise genellikle bilateral simetrik hipoatenuasyon görülmektedir. CO'nun neden olduğu endotel bozukluk ve serbest radikal üretiminde artış koroner vazospazma sebep olabilmektedir (Lippi ve ark., 2012). CO zehirlenmesinde en sık gözlenen elektrofizyolojik olarak uzamış QT intervali gözlenmekle birlikte aritmi riski de artmaktadır (Dallas ve ark., 2012). Hastaların bazılarında miyokard hasarı gözlenirken, COHb düzeylerinin yüksekliği ile doğrudan ilgili olarak miyokard enfarktüsü (MI) de gözlenebilmektedir (Henry ve ark., 2006; Kaya ve ark., 2016). Şiddetli akut CO zehirlenme olgularında, ilerleyen beyin hasarı, beyin ödemi ve bilişsel işlev bozuklukları görülmektedir (Weaver., 2009). CO kaynağının yangın olması, pH değerinin 7.2'nin altında kalması, yüksek COHb düzeyleri, bilinç kaybı, tedavi sırasında endotrakeal entübasyona ihtiyaç ölüm riskinde artış ile ilişkilidir (Hampson ve Hauff., 2008). CO zehirlenmesi sonrasında hayatta kalan bireylerde depresyon, anksiyete, beyin hasarına bağlı olarak hafıza bozukluğu, motor ve vestibüler yetmezlik gibi nörolojik sekeller gözlenmektedir (Hampson ve ark., 2012).

CO zehirlenmelerinde ilk ölçülmesi gereken değer COHb düzeyidir. Standart nabız oksimetresi karboksihemoglobin ile oksihemoglobini birbirlerinden ayırt etmediği için CO maruziyetini göstermemektedir. COHb düzeyleri özel bir kan gazı analiz cihazı ile spektrofotometrik yöntemle ölçülebilmektedir. COHb seviyelerinin yüksek olması anlamlı olmasına karşın düşük seviyelerde ölçülmesi zehirlenme ihtimalini ortadan kaldırmamaktadır (Ernst ve Zibrak., 1998; Kandiş ve ark., 2009). Non invaziv olarak pulse co-oksimetre cihazları yardımıyla doğruluk oranları yüksek şekilde ölçüm yapılabilmektedir(Nikkanen ve Skolnik., 2011). COHb seviyesi kan alınmadan ve hızlı yöntemler ile ölçülebilmektedir ancak COHb düzeyleri kan gazı ile değerlendirildiği zaman, hastanın parsiyel karbon dioksit ve oksijen basıncı, metabolik faktörleri ve laktat seviyesi hakkında da bilgi sahibi olunmaktadır. Mevcut şüphenin desteklenmesi ve hastalığa özgü tedavi planlanabilmesi amacıyla laboratuvar tetkikleri uygulanmalıdır.

Arter kan gazı, kan COHb düzeyi (ko-oksimetrik ölçümle), laktat düzeyi, tam kan sayımı, serum biyokimyasal parametreleri, serum CK, CK-MB, idrar tetkiki, EKG ve troponin düzeyleri, myoglobin ve LDH seviyeleri, methemoglobin ve diğer toksikolojik incelemeler, göğüs radyogramı, BT, MR, single-photon-emission-computed tomography (SPECT) CO zehirlenmesi nedeniyle başvuran veya CO zehirlenme şüphesi olan hastalarda istenebilecek tetkiklerdir.

COHb düzeyleri hemolitik anemi ve hamilelik durumlarında %5, sigara içen bireylerde %10-13 olabilmektedir. Hücresel solunumun durması, hipoksi ve artmakta olan metabolik talep nedeniyle metabolik asidoz gelişebilmektedir. Metabolik asidoz gelişmesi maruziyet süresi, gecikmiş nörolojik sekeller ve belirtilerin ciddiyeti ile ilişkili olarak bulunmuştur. Parsiyel karbondioksit (P_aCO_2) düzeyleri normal veya daha düşük bulunabilir. Laktat düzeylerinin yüksekliği zehirlenmenin ciddiyetini göstermektedir (Hardy ve Tom., 1994; Kao ve Nanagas., 2004; Min., 1986).

CO kardiyotoksik olduğu bilinmektedir(Gandini ve ark., 2001). Çizgili kas ve miyokard hasarında miyoglobin ve kreatin fosfokinaz (CK) artabilmektedir. CO gazı

myoglobine bağlanarak bireyde kardiyak hastalık varlığına bakmaksızın kalpte fonksiyonel, elektriksel ve morfolojik değişikliklere yol açmaktadır. Toksikite yalnızca doku hipoksisi ile değil aynı zamanda hücresel düzeydeki hasar ve değişiklikler ile de görülmektedir. CO, kalp ve iskelet kasında oksijenle yarışır ve miyoglobin (Mb) ile birleşerek kas dokusunda PaO₂'de azalmaya yol açmaktadır. Kandaki COHb kaslarda bulunan karboksimiyoglobin (COMb)'e dönüştüğü için kas içerisine oksijen alımı daha çok bozulmaktadır. Akut CO zehirlenmesinde yapılan çalışmalarda hastaların %37-53'ünde miyokardiyal hasar görülmüştür (Meredith ve Vale., 1988).

Miyokardiyal hasar sebebiyle kardiyak troponin düzeyleri yüksek bulunabilmektedir (Kao ve Nanagas., 2004; Yanir ve ark., 2002). Miyoglobininin dolaylı kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri yükseklenmektedir. Tam kan sayımında hafif lökositoz olabilir. Nörolojik hasar sonucu nötrofil miktarı artabilir. CO zehirlenmesi gibi çeşitli stres olaylarında kan dolaşımındaki lökositlerin (WBC) immün cevabı nötrofil miktarını artırma ve lenfosit düzeyinde azalma olarak görülmektedir. Son yıllarda platelet-lenfosit oranlarının (PLR) ve nötrofil-lenfosit oranı(NLR) oksidatif stres ve inflamasyon durumlarında artmış olduğu bulunmuştur(Ertekin ve ark., 2019).

İdrarda miyoglobine rastlanması rabdomiyolize ile ilişkilendirilebilmektedir. İlaveten ilaç zehirlenmesi şüphesi eş zamanlı olarak bulunuyorsa toksikolojik analiz yapılmalıdır. Artmış laktat düzeyi CO' ya uzun süre maruz kaldığına işaret eder. (Kao ve Nanagas., 2004).

1.7. Tedavi

CO zehirlenmesi için önerilen klasik tedavi; maruziyet kaynağından uzaklaşma, O₂ tedavisi ve genel destek tedavisidir. Öncelikle hasta, hızla CO kaynağından uzak bir alana ulaştırılmalıdır ve oksijen gereksinimini azaltmak için hastanın fiziksel aktivitesi en düşük düzeyde sağlanmalıdır(Kao ve Nanagas., 2004; Tintinalli ve ark.,

2011). Hemodinamik olarak dengeli hastalarda, öncelikle CO eliminasyonu sağlanmalı, kalp durması olan hastalarda ise ilk olarak kalp masajı yapılmalıdır. Oksijen tedavisi başlanarak, havayolu yönetimi, solunumu ve kardiyovasküler durumu dengeli hale getirme amaçlı destek tedavisi uygulanması gerekmektedir. CO zehirlenmesi yaşayan bütün hastalar dikkatle takip edilmeli, özellikle kalp rahatsızlığı olanlar bireylerde COHb düzeyleri normal değerlere ulaşsa da kardiyak monitörizasyon ile izlenmelidirler (Hardy ve thom., 1994; Hawkins., 1999).

Asıl tedavi, CO'yu bağlandığı bölgeden yarışmalı olarak ayıran O₂ ile yapılmaktadır. Kandaki CO'nun eliminasyonunu hızlandırmak için solunum havasındaki O₂ konsantrasyonunun ya da atmosfer basıncının artırılması gerekmektedir. Oda havasında ortalama yarılanma ömrü 4-5 saat olan COHb, %100 O₂ tedavisi ile ortalama yarılanma ömrü 60 dakikaya, HBOT ile ise ortalama yarılanma ömrü 20 dakikaya düşmektedir. O₂ tedavisi ile COHb'nin dissosiasyonu artmakta ve toksik etkileri azalmaktadır. Ayrıca O₂ tedavisi kanda çözünmüş O₂ miktarını artırmakta ve CO yarılanma ömrünü azaltmaktadır. Bu yüzden %100 O₂ verilmesi veya HBOT iki ayrı tedavi yöntemidir (Hawkins., 1999; Piantadosi., 2002).

Hastada CO zehirlenmesi ihtimali görüldüğü andan itibaren O₂ tedavisi verilmelidir. CO zehirlenmesinden kaynaklı koma ve bilinç değişikliği benzeri solunumu devam ettirmede zorluk yaratabilecek olgularda endotrakeal entübasyon düşünülmelidir. Solunum desteği gerekli olan hastalarda, kendiliğinden solunum yapabilene kadar veya endotrakeal entübasyon uygulananıncaya kadar balon valf maske ile %100 O₂ tedavisi verilmelidir. Oksijen tedavisi COHb'nin disosiasyonunu artırmakta ve toksik etkileri azaltmaktadır (Kao ve Nanagas., 2004; Tintinalli ve ark., 2011).

Zehirlenmeden sonra ilk 6 saat içerisinde 1 atmosfer basıncında %100 O₂ veya HBOT ile ölüm oranının %30'dan %14'e düştüğü belirtilmiştir. Nörolojik sekel gelişiminin önüne geçilmesi açısından da aynı olumlu etki gözlenmektedir (Choi., 2001; Piantadosi., 2002).

Normobarik oksijen tedavisi (NBOT), rezervuarlı maske ile 10-15 l/dk akım hızında %100 O₂ gazını, klinik belirtiler düzelene kadar veya %5' in altında COHb düzeyi ölçülene kadar (pulmoner veya kardiyovasküler semptomlar varlığında % 2 altında) verilmelidir. Nazal kanül ile verilen oksijenin %100 verilememesi, eksik tedavi uygulanması ve bazen hasarın artmasına sebep olabilmektedir. NBO süresi 5-48 saat kadar sürdürülebilmekle beraber hafif olgularda 4-6 saat yeterli olacaktır. NBO ucuz ve kolay erişilebilir bir tedavi olarak bilinmektedir. Hastane ortamında verilebileceği gibi kaza mahallinden çıkarılır çıkarılmaz sağlık tesisine ulaşana kadar da uygulanabilir bir yöntemdir(Gözübüyük ve ark., 2017).

Basınç odasında HBO tedavisi, izole bir şekilde hastaya atmosferik basıncın 2-3 katı bir basınçta %100 O₂ verilmesi ile uygulanan bir tedavi yöntemidir. Maske, başlık ya da endotrakeal tüp ile yapılabilen HBOT uygulaması ile doku O₂ basıncı 400 mmHg'ya ve arteriyel O₂ basıncı 2000 mmHg'ya kadar yükselmektedir. HBO tedavisi hücrel, biyokimyasal ve fizyolojik birçok yarar sağlamaktadır. HBO tedavisi altında COHb yarı ömrü 90 dakikadan 20-30 dakikaya düşmektedir. HBO tedavisi sırasında 0.3 ml/dL'den 6.0 ml/dL'ye çıkabilen kanda çözünmüş O₂ konsantrasyonu gözlenmektedir. Bu da Hb'ye bağlı olmayan O₂ dokulara geçişini kayda değer miktarda artırmaktadır(Ernst ve Zibrak., 1998).

HBO tedavisinin CO zehirlenmesinde kesin endikasyonu bulunmamakla beraber, CO zehirlenmesi yaşayan hastalar için kapsamlı tedavi önerileri yayınlanmıştır. HBO tedavi kriterleri: %25 üzeri COHb seviyeleri bulunması, şiddetli metabolik asidoz (pH<7.1), end organ iskemi kanıtları (bilinç durumunda değişimler, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri), bilinç kaybı, gebe kadınlarda COHb seviyelerinin %20 üzeri olması veya fetal distres bulguları gözlenmesidir.(Ernst ve Zibrak., 1998; Hampson ve ark., 1995).

Nörolojik veya kardiyak hasar semptomlarının gözlemlendiği şiddetli zehirlenmeler yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) takip edilmelidir. Kan gazları aracılığı ile asit-baz

dengesi takibi ve kardiyovasküler monitörizasyon gerekmektedir. YBÜ’de izlem ve tedaviye karşın ölüm oranları %30’lara çıkabilmektedir (Sorhaug ve ark., 2006).

HBOT, hemodinamik olarak dengesiz olan hastalarda, uzamış kardiyopulmoner resusitasyon, kronik bronşit hastalıkları ve amfizemde kullanılması önerilmeyen bir tedavi şekli olarak bilinmektedir.

Barotravma (pnömotoraks, timpanik membran rüptürü), serbest oksijen radikali oluşumu, pulmoner ödem, nöbet gibi komplikasyonlar HBOT’e bağlı olarak gözlenebilmektedir .

Son yıllarda CO zehirlenmesi tedavisinde H64Q neuroglobinin antidot olarak kullanılabileceğine ilişkin önemli bir çalışma mevcuttur. Ngb-H64Q-CCC, CO’yu hemoglobinden 500 kat daha güçlü bir şekilde bağlar. Bunun CO zehirlenmesi olan farelere infüzyonu eritrositlerden CO ayrılmasını artırıp, kalp hızını ve kan basıncını iyileştirerek, hayatta kalmayı artırmıştır. Ayrıca CO ile bağlanarak CO’in renal eliminasyonunu da artırmıştır. CO’yu bağlama ve ortadan kaldırma yeteneklerinden dolayı CO zehirlenmesi tedavisi için ümit vaad edebilecek potansiyel bir antidottur.

CO kanda yaklaşık % 85 oranında Hb’ye bağlanarak etki göstermektedir. Eritrositlerin CO ile bağlanması sonucu oksijen taşıma kapasiteleri düşmektedir. Bu sebeple CO ile bağlanmış olan eritrositlerin dokulara dağılan kandan alınması ve yerine CO ile bağlanmamış eritrositler verilmesi gerekir. Bu yöntem ile çalışılan vakalarda olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Amerikan Aferez Derneği (American Society for Apheresis)’ne göre Eritrosit aferez tedavisi (Therapeutic Red Cell-Exchange=TREX), kategori 3 (yeterli kanıt yok) olarak kabul edilmektedir. Bu yüzden tedavi protokollerinde ve kılavuz kitaplarda henüz bulunmamaktadır(Smith ve ark.,2003; Çelikdemir ve ark., 2010).

Karbonmonoksit zehirlenmesinde genellikle ilk tanı COHb düzeyleri yüksek olduğunda konulabilmektedir ancak karboksihemoglobin (COHb) bütün hastalarda klinik tablo ile uyum göstermemektedir. Bu yüzden CO zehirlenmelerinde klinik ile uyumlu olabileceğini düşündüğümüz parametreler toksikolojik açıdan değerlendirilecektir. Bu çalışmada Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi YBÜ'ye karbonmonoksit zehirlenmesi tanısıyla yatışı sağlanmış hastaların COHb düzeyleri ve laboratuvar parametrelerinin ilişkileri araştırılarak toksisite ve mortalite ile ilişkisini toksikolojik açıdan değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu çalışma CO zehirlenmelerini ilk olarak önlemek ve karşılaşılan CO zehirlenme olgularında tanı ve tedavi için daha spesifik, daha hızlı bir parametre ya da parametreler arası bağlantılar bulmayı hedeflemektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

2.1. Gereç

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim kurulu(Karar No: 709, Karar Tarihi :25.03.2021) ve Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik kurulu(Karar No: İ6-429-21, Karar Tarihi: 16.06.2021, Bkz.Ek-1) tarafından onaylanan retrospektif bir çalışma olarak planlanmıştır.

2.2. Çalışmanın Amacı

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2009 - 2019 yılları arasında başvurmuş ve karbonmonoksit zehirlenme tanısı ile yoğun bakıma yatışı sağlanmış olan hastaların retrospektif olarak demografik özellikleri, COHb düzeyleri ve kan parametrelerinin taranarak yapılan çeşitli istatistiksel analizleri üzerinden yürütülecektir.

2.3. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2009- 2019 yılları arasında başvurmuş ve karbonmonoksit zehirlenme tanısı alan hastalardan COHb düzeyleri %15 üzeri, 18 yaşından büyük, GKS, COHb, kan gazı ve diğer laboratuvar parametreleri eksiksiz kaydedilen ve Yoğun Bakım Ünitesine (YBÜ) yatışı sağlanıp tedavi alan hastalar dahil edilmiştir. Zehirlenme tanısı almış YBÜ yatışı sağlanmayan veya verileri eksik bulunan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

2.4. Verilerin Toplanması

Bu çalışma 2009-2019 yılları arasında Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve kazara veya intihar amacıyla inhalasyon yoluyla karbonmonoksit ile zehirlenmiş vakalarla gerçekleştirildi. Çalışma kapsamında hastaların elektronik kayıtları incelenerek demografik veriler, sigara kullanımı, eşlik eden hastalıkları, başvuru anındaki COHb düzeyleri, kan gazı parametreleri (pH, paCO₂, paO₂, laktat) ve diğer laboratuvar parametreleri (INR, RDW, WBC, Lenfosit, Nötrofil, NLR, PLR, Hb, Plt, AST, ALT, BUN, Glikoz, CK, CK-MB, Troponin T, CRP) bilgileri veri toplama formuna kaydedilmiştir. Zehirlenmeye sebep olabilecek CO kaynağı, maruz kalma süresi, hastaneye başvuruda geçen süre, zehirlenmeye yönelik uygulanan tedavi yöntemi (NBOT-HBOT), tedavi sonrası ölü/sağ durumu, tedavi sonrası sekel izlemi de veri toplama formuna kaydedilmiştir. Başvuran zehirlenme vakaları hastane HBYS (hastane bilgi yönetim sistemi) veri sisteminden ve hasta dosyaları geriye dönük araştırılarak elde edilen veriler, daha önceden oluşturulan veri toplama formuna kayıt edilmiştir.

2.5. Biyokimyasal Analiz

Tam kan sayımı için alınan hastaneye başvuruda alınan kan örneğinden çalışılmıştır (Mindray Auto Hematology Analyzer, Hamburg, Almanya). COHb ve kan gazları heparinli enjektöre alınan venöz kan ile değerlendirilmiştir. Pıhtılaşma faktörleri ticari hazır kit (Innovance D-Dimer) kullanılarak 'Sysmex CS2500, Wakinohama-Kaigandori, Chuo-ku, Japan' cihazında ölçülmüştür. Biyokimyasal veriler (ALT, AST, BUN, CK, Glikoz vb.) ise hastadan alınan kan örneğinde çalışılmıştır (Beckman Coulter AU5800- Mishima Olympus Co.Ltd., Japan; Beckman Coulter Inc., CA., USA).

2.6. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testiyle değerlendirilirken varyansların homojenliği varsayımının sağlanıp sağlanmadığı Levene testiyle incelendi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) şeklinde ifade edilirken kategorik değişkenler olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlandığı sürekli sayısal değişkenler yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile değerlendirildi. Parametrik test istatistiği varsayımlarının sağlanmadığı sürekli sayısal değişkenler yönünden gruplar arasındaki farkın önemliliği; bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla bağımsız grup arasındaki farkların önemliliği ise Kruskal Wallis testi ile incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması durumunda Dunn-Bonferroni testi kullanılarak farka neden olan grup(lar) tespit edildi. Sürekli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi kullanılarak araştırıldı. Kategorik verilerin analizlerinde Fisher'in kesin sonuçlu olasılık testi veya Fisher Freeman Halton testi kullanıldı.

Tedavi sonrası izlem gereksinimi olan olgularla izlem gereksinimi olmayanları ayırt etmede ve hayatta kalan olgularla ölü olguları ayırt etmede en fazla belirleyici olan faktör(ler) çoklu değişkenli ileriye dönük lojistik regresyon analizleri ile araştırıldı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda aday risk faktörleri olarak $p < 0,25$ olarak saptanan tüm değişkenler kabul edildi. Ek olarak her değişkene ait odds oranı, Wald istatistikleri ve %95 güven aralıkları hesaplandı.

IBM SPSS Statistics 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programında verilerin analizi yapıldı. Sonuçlar $p < 0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



3. BULGULAR

2009 - 2019 yılları arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve CO zehirlenme tanısı ile YBÜ’de tedavi alan hastaların COHb ve Kan parametrelerini incelemek amacı ile yapılan bu çalışmaya yönelik olarak yapılan analizler doğrultusunda aşağıdaki çizelgeler ve şekiller hazırlanmıştır:

Çizelge 3. 1. Çalışmaya dahil edilen olguların demografik ve klinik özellikleri

Çizelge 3. 2. Çalışmaya dahil edilen olguların başvuru zamanı COHb, GKS düzeyleri ve laboratuvar ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Çizelge 3. 3. Olguların demografik ve klinik özelliklerine göre başvuru zamanı COHb düzeyleri

Çizelge 3. 4. Başvuru zamanı COHb ölçümleri ile olguların yaş, beden kitle indeksi, GKS ve diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Çizelge 3. 5. Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Çizelge 3. 6. Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen gruplara göre olguların başvuru zamanı COHb, GKS düzeyleri ve laboratuvar ölçümleri

Çizelge 3. 7. Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olabileceği düşünülen faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi

Çizelge 3. 8. Sağ kalan ve ölü olan gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Çizelge 3. 9. Sağ kalan ve ölü olan gruplara göre olguların başvuru zamanı COHb, GKS düzeyleri ve laboratuvar parametreleri

Çizelge 3. 10. Sağ kalan ve ölü olan grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olabileceği düşünülen faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi

Şekil 3. 1. Maruziyet kaynağına bağlı olarak başvuru %COHb dağılımları

Şekil 3. 2. Maruziyet süresine bağlı başvuru %COHb dağılımları

Şekil 3. 3. HBO-Oksijen Tedavi alan olguların izlem gerektiren- gerektirmeyen % dağılımları

Şekil 3. 4. Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen olguların başvuru %COHb dağılımları

Şekil 3. 5. Olguların sağ ve ölü olmaları ile başvuru %COHb dağılımları

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran ve CO zehirlenme tanısı alarak çalışmamıza uygun kriterleri taşıyanlar belirlenmiş ve tez çalışmamıza dahil edilmiştir. Mevcut çalışmada yaşları 23 ile 80 arasında değişen 43 olguya ait veriler değerlendirilmiştir. Olguların yaş ortalaması $46,3 \pm 16,4$ (yıl) olarak bulunmuştur. Olguların 14'ü (%32,6) erkek, 29'u (%67,4) ise kadın olarak bulunmuştur.

Olguların ortalama beden kitle indeksi(BKİ) $27,4 \pm 6,6$ (kg/m²)' dır. Olguların 6 (%14,00)'sında sigara öyküsü bulunurken 37(%86)'sinde bulunmamaktadır. 8 olguda (%18,6) ise en az bir eşlik eden hastalık mevcut iken 36 olguda eşlik eden ek bir hastalık bulunmamaktadır.

Olguların 30'u (%69,8) şofben, 13'ü (%30,2) ise soba zehirlenmesi nedeniyle sağlık kurumuna başvurdıkları belirlenmiştir. 27'si (%62,8) 0-2 saat, 13'ü (%30,2) 2-4 saat, 3'ü (%7,0) ise 6 saatten uzun süre CO zehirlenmesine maruz kaldıkları bulunmuştur. Olguların 11'i (%25,6) 0-30 dk içerisinde sağlık kurumuna getirilirken 30'u (%69,8) ise 30-60 dk arasında getirildiği gözlenmiştir.

Olguların 31'ine (%72,1) oksijen, 12'sine (%27,9) ise HBO tedavisi verilmişti. 8 olgu (%18,6) için tedavi sonrası izlem önerilmiş olup 2 olguda (%4,7) ise uzun süreli izlem gereksinimi duyulduğu bulunmuştur. Olguların 4'ünün (%9,3) ise öldüğü gözlenmiştir.

Çizelge 3. 1.'de çalışmaya dahil edilen olguların klinik ve demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler verilmiştir.

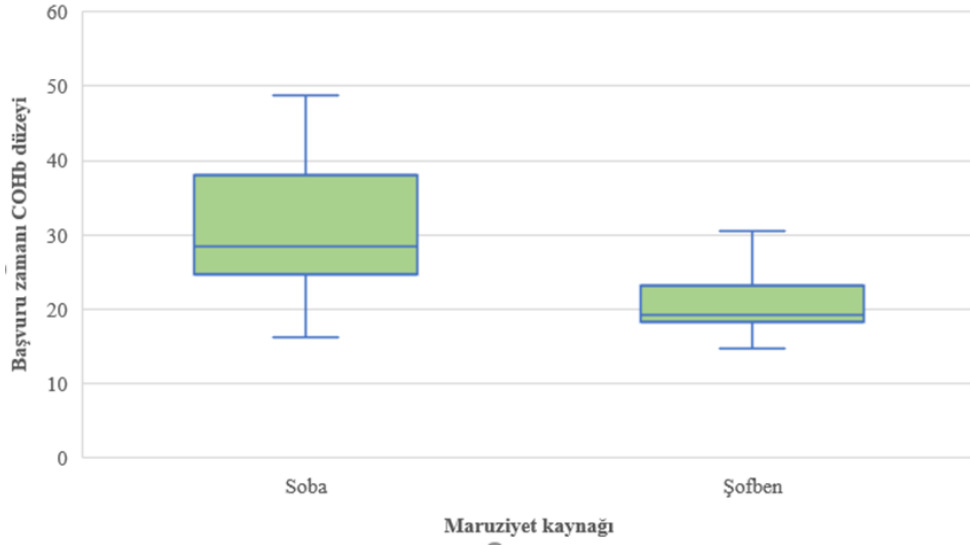
Çizelge 3.1. Olguların demografik ve klinik özelliklerine göre başvuru zamanı COHb düzeyleri (n= olgu sayısı)

	n=43
Yaş (yıl)	46,3±16,4
Yaş aralığı (yıl)	23-80
Cinsiyet	
Erkek	14 (%32,6)
Kadın	29 (%67,4)
BKİ (kg/m²)	27,4±6,6
Sigara öyküsü	6 (%14,0)
Eşlik eden hastalık	8 (%18,6)
Maruziyet kaynağı	
Soba	13 (%30,2)
Şofben	30 (%69,8)
Maruziyet süresi	
0-2 saat	27 (%62,8)
2-4 saat	13 (%30,2)
6 saat üstü	3 (%7,0)
Hastaneye getiriliş süresi	
0-30 dk	11 (%25,6)
30-60 dk	30 (%69,8)
60-240 dk	1 (%2,3)
240 dk üstü	1 (%2,3)
Alınan tedavi	
HBO	12 (%27,9)
Oksijen	31 (%72,1)
Tedavi sonrası izlem	8 (%18,6)
Uzun süreli izlem gereksinimi	2 (%4,7)
Mortalite	4 (%9,3)

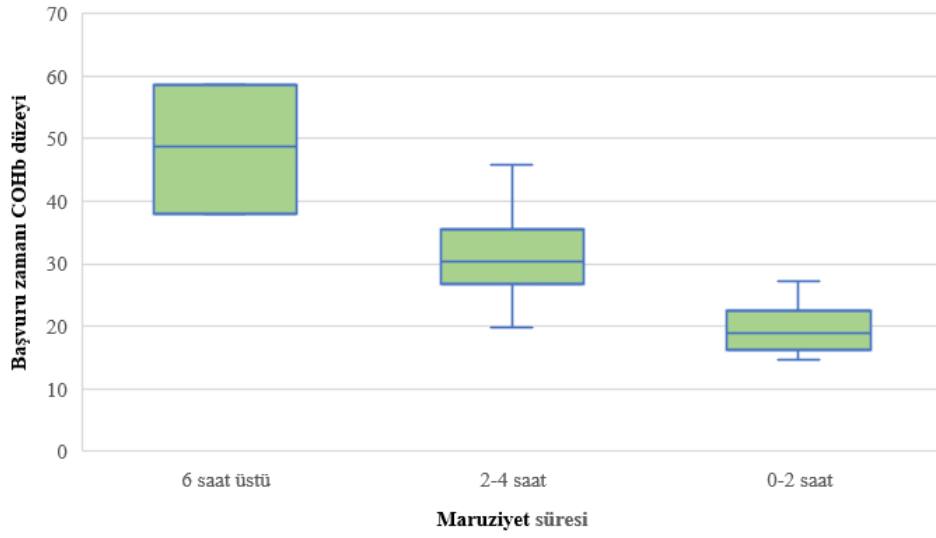
Çalışmaya dahil edilen olguların COHb düzeylerinin ortalaması $24,80 \pm 9,80$ olarak bulunmuştur. Çalışmamız için 43 olguya ait parametrelerin ortalamaları sırasıyla; GKS ($13,70 \pm 3,00$), paO_2 ($87,80 \pm 24,50$), $paCO_2$ ($32,80 \pm 5,20$), Kan pH ($7,38 \pm 0,07$), Laktat ($1,42 \pm 1,28$), Troponin T ($0,38 \pm 1,34$), INR ($1,23 \pm 0,35$), Glikoz ($121,60 \pm 45,80$), AST ($46,10 \pm 53,80$), ALT ($34,60 \pm 40,60$), CK ($623,60 \pm 1299,90$), CKMB ($29,70 \pm 22,90$), BUN ($21,00 \pm 10,00$), Hb ($13,60 \pm 1,40$), PLT ($248,80 \pm 73,90$), RDW ($13,80 \pm 1,20$), WBC ($11,60 \pm 5,80$), CRP ($13,60 \pm 19,40$), Nötrofil ($9,20 \pm 6,0$), Lenfosit ($1,90 \pm 0,60$), NLR ($7,90 \pm 13,50$), PLR ($151,40 \pm 76,30$) olarak bulunmuştur.

Çizelge 3. 2. Çalışmaya dahil edilen olguların başvuru zamanı COHb, GKS düzeyleri ve laboratuvar ölçümlerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

	Ortalama	Standart Sapma	Min	25.Yüzdelik	Medyan	75.Yüzdelik	Maks
COHb	24,80	9,80	14,70	18,60	21,80	28,90	58,60
GKS	13,70	3,00	3,00	14,00	15,00	15,00	15,00
paO_2	87,80	24,50	29,10	80,00	88,00	98,00	158,50
$paCO_2$	32,80	5,20	21,00	30,00	32,70	36,00	45,00
Kan pH	7,38	0,07	7,10	7,36	7,39	7,42	7,52
Laktat	1,42	1,28	0,50	0,80	0,90	1,40	6,00
Troponin T	0,38	1,34	0,01	0,01	0,01	0,01	7,65
INR	1,23	0,35	0,80	1,08	1,18	1,30	2,99
Glikoz	121,60	45,80	74,00	91,20	104,00	149,00	300,00
AST	46,10	53,80	10,50	21,00	25,00	45,00	264,00
ALT	34,60	40,60	10,00	15,00	21,00	31,00	252,00
CK	623,60	1299,90	44,00	59,00	82,00	245,00	5590,00
CKMB	29,70	22,90	14,00	19,00	22,00	30,00	131,00
BUN	21,00	10,00	6,00	16,00	19,00	24,00	58,00
Hb	13,60	1,40	10,20	12,50	13,60	14,50	16,60
PLT	248,80	73,90	62,00	203,00	243,00	306,00	420,00
RDW	13,80	1,20	12,00	12,80	13,40	14,40	18,60
WBC	11,60	5,80	4,20	7,30	10,00	13,90	28,40
CRP	13,60	19,40	0,30	3,10	7,80	13,80	92,30
Nötrofil	9,20	6,00	2,70	4,30	7,30	11,60	25,00
Lenfosit	1,90	0,60	0,80	1,40	1,90	2,30	4,10
NLR	7,90	13,50	1,50	2,00	3,60	10,10	87,20
PLR	151,40	76,30	23,80	98,50	139,50	179,20	398,80



Şekil 3. 1. Maruziyet kaynağına bağlı olarak başvuru %COHb dağılımları



Şekil 3. 2. Maruziyet süresine bağlı başvuru %COHb dağılımları

Kadınlara göre erkeklerin başvuru COHb seviyesi istatistiksel olarak daha yüksek anlamlı bulunmuştur ($p=0,046$). Şofben zehirlenmesi nedeniyle başvuranlara göre soba zehirlenmesi nedeniyle başvuranların COHb seviyesi istatistiksel olarak daha yüksek anlamlı bulunmuştur (Şekil 3. 1.). Maruziyet süresine göre COHb düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), bu farka sebep olan durum; 0-2 saat maruz kalanlara göre sırasıyla; 2-4 saat ve 6 saat üzeri maruz kalanların COHb düzeylerinin daha çok artmış olarak bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 3. 2.). Ayrıca oksijen tedavisi verilenlere göre HBO tedavisi verilenlerin de başvuru COHb düzeyi istatistiksel anlamlı ve daha yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Sigara öyküsüne, eşlik eden hastalık varlığına ve hastaneye getiriliş süresine göre COHb düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$)(Çizelge 3.3.).

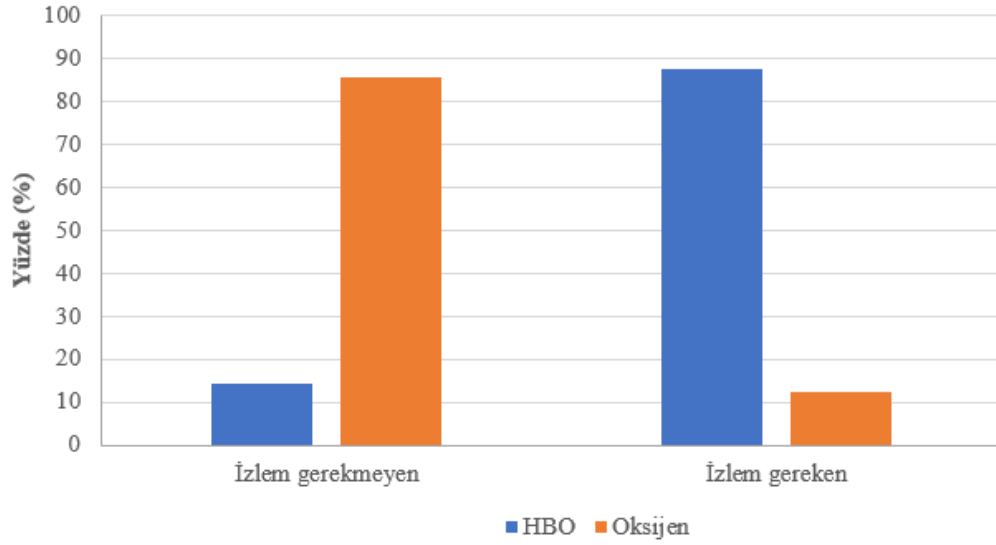
Çizelge 3. 3. Olguların demografik ve klinik özelliklerine göre başvuru zamanı COHb düzeyleri (Medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi. a: 0-2 saat ile 2-4 saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$), b: 0-2 saat ile 6 saat üstü arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$)).

	Başvuru COHb	p-değeri
Cinsiyet		0,046†
Erkek	25,3 (19,4-34,1)	
Kadın	19,6 (16,9-28,7)	
Sigara öyküsü		0,986†
Yok	21,8 (18,6-30,5)	
Var	23,3 (18,4-27,6)	
Eşlik eden hastalık		0,222†
Yok	20,9 (18,6-27,3)	
Var	33,3 (16,4-44,0)	
Maruziyet kaynağı		<0,001†
Soba	28,5 (24,7-38,1)	
Şofben	19,2 (18,3-23,3)	
Maruziyet süresi		<0,001‡
0-2 saat	18,8 (16,3-22,4) ^{a,b}	
2-4 saat	30,4 (26,7-35,5) ^a	
6 saat üstü	48,8 (38,0-58,6) ^b	
Hastaneye getiriliş süresi		0,110†
0-30 dk	30,4 (18,7-38,1)	
30 dk'dan uzun	19,7 (18,6-26,9)	
Alınan tedavi		0,007†
HBO	35,4 (20,3-44,0)	
Oksijen	19,6 (18,6-24,5)	

Başvuru COHb düzeyi ile GKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon mevcuttu ($r=-0,760$ ve $p<0,001$). Benzer şekilde başvuru COHb düzeyi arttıkça sırasıyla; paO_2 ($r=-0,321$ ve $p=0,036$), kan pH ($r=-0,558$ ve $p<0,001$), lenfosit ($r=-0,386$ ve $p=0,011$) düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak azalırken Troponin T ($r=0,563$ ve $p<0,001$), AST ($r=0,461$ ve $p=0,002$), CK ($r=0,357$ ve $p=0,019$), CKMB ($r=0,324$ ve $p=0,034$), RDW ($r=0,427$ ve $p=0,004$), WBC ($r=0,508$ ve $p<0,001$), nötrofil ($r=0,559$ ve $p<0,001$), NLR ($r=0,571$ ve $p<0,001$) ve PLR ($r=0,308$ ve $p=0,045$) düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü. Başvuru COHb düzeyleri ile yaş, BKİ ve incelenen diğer laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir ($p>0,05$)(Çizelge 3. 4.).

Çizelge 3. 4. Başvuru zamanı COHb ölçümleri ile olguların yaş, beden kitle indeksi, GKS ve diğer laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri († Spearman'ın sıra sayıları korelasyon testi)

	Korelasyon katsayısı	p-değeri †
Yaş	0,244	0,115
BKİ	0,234	0,131
GKS	-0,760	<0,001
paO ₂	-0,321	0,036
paCO ₂	0,209	0,179
Kan pH	-0,558	<0,001
Laktat	0,217	0,163
Troponin T	0,563	<0,001
INR	0,186	0,233
Glikoz	0,050	0,748
AST	0,461	0,002
ALT	0,149	0,342
CK	0,357	0,019
CKMB	0,324	0,034
BUN	0,170	0,275
Hb	0,130	0,407
PLT	0,065	0,679
RDW	0,427	0,004
WBC	0,508	<0,001
CRP	0,187	0,229
Nötrofil	0,559	<0,001
Lenfosit	-0,386	0,011
NLR	0,571	<0,001
PLR	0,308	0,045



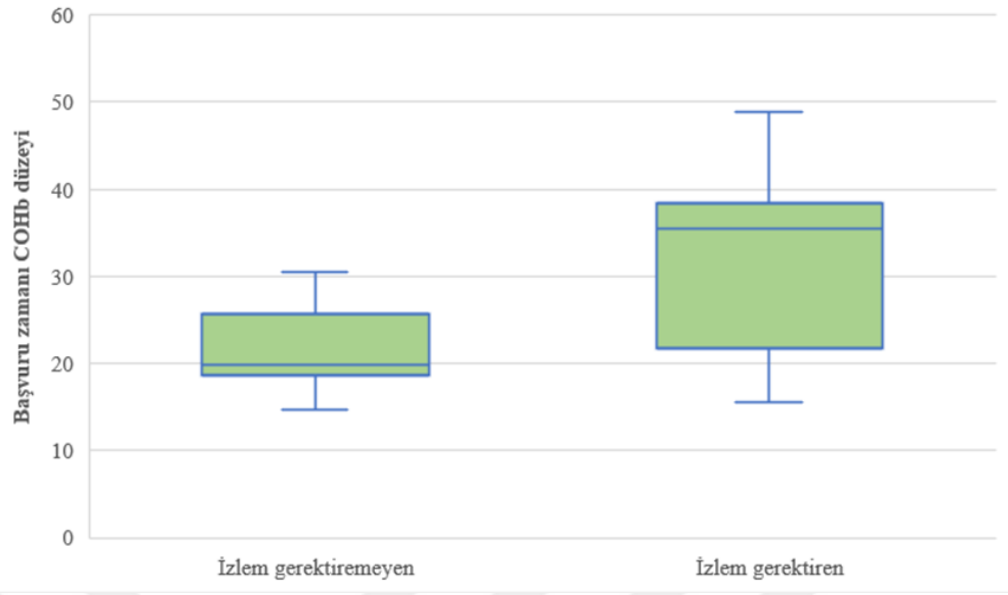
Şekil 3.3. HBO ve Oksijen Tedavisi alanların İzlem gerektiren ve gerektirmeyen gruplarda % dağılımları

İzlem gerektirmeyen grup ile izlem gerektiren grup arasında; kadın erkek dağılımı, yaş ortalamaları, ortalama beden kitle indeksi, sigara öyküsü ve hastaneye getiriliş süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Öte yandan izlem gerektirmeyen gruba göre izlem gerektiren grupta en az bir tane eşlik eden hastalığa sahip olguların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,028$). Ayrıca, izlem gerektirmeyen gruba göre izlem gerektiren grupta soba zehirlenmesine mazur kalanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, şofben zehirlenmesine maruz kalanların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,042$). İzlem gerektirmeyen gruba göre izlem gerektiren grupta maruziyet sürelerinin de istatistiksel anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($p=0,016$). Son olarak izlem gerektirmeyen gruba göre izlem gerektiren grupta HBO tedavisi alanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, oksijen tedavisi alanların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$) (Şekil 3. 3., Çizelge 3. 5.).

Çizelge 3. 5. Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri († Student's t testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu χ^2 testi, ¶ Fisher Freeman Halton testi)

	İzlem gerekmeyen (n=35)	İzlem gereken (n=8)	p-değeri
Yaş (yıl)	45,7±16,3	48,6±17,6	0,659†
Cinsiyet			>0,999‡
Erkek	11 (%31,4)	3 (%37,5)	
Kadın	24 (%68,6)	5 (%62,5)	
BKİ (kg/m ²)	27,5±6,8	27,3±5,9	0,947†
Sigara öyküsü	6 (%17,1)	0 (%0,0)	0,574‡
Eşlik eden hastalık	4 (%11,4)	4 (%50,0)	0,028‡
Maruziyet kaynağı			0,042‡
Soba	8 (%22,9)	5 (%62,5)	
Şofben	27 (%77,1)	3 (%37,5)	
Maruziyet süresi			0,016¶
0-2 saat	25 (%71,4)	2 (%25,0)	
2-4 saat	9 (%25,7)	4 (%50,0)	
6 saat üstü	1 (%2,9)	2 (%25,0)	
Hastaneye getiriliş süresi			0,172‡
0-30 dk	7 (%20,0)	4 (%50,0)	
30 dk'dan uzun	28 (%80,0)	4 (%50,0)	
Alınan tedavi			<0,001‡
HBO	5 (%14,3)	7 (%87,5)	
Oksijen	30 (%85,7)	1 (%12,5)	



Şekil 3. 4. Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen olguların başvuru %COHb dağılımları

İzlem gerektirmeyen gruba göre izlem gerektiren grupta COHb düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,018$) (Şekil 3. 4.). İzlem gerektirmeyen gruba göre izlem gerektiren grupta sırasıyla; GKS, paO_2 , kan pH düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük görüldü. İzlem gerektirmeyen grupta izlem gerektiren gruba göre laktat, troponin T, CK, CKMB ve NLR düzeylerinin ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p>0,05$). Gruplar arasında diğer laboratuvar parametreleri yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3. 6.).

Çizelge 3. 6. Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen gruplara göre olguların başvuru zamanı COHb, GKS düzeyleri ve laboratuvar parametreleri (ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Mann Whitney U testi, ‡ Student's t testi)

	İzlem gerekmeyen (n=35)	İzlem gereken (n=8)	p-değeri
COHb	19,80 (18,60-25,60)	35,40 (21,70-38,40)	0,018 †
GKS	15,00 (15,00-15,00)	12,00 (6,00-14,30)	0,003 †
paO ₂	92,00 (84,00-102,00)	67,90 (54,30-80,20)	<0,001 †
paCO ₂	32,60 $\pm$ 4,50	33,70 $\pm$ 7,80	0,725‡
Kan pH	7,40 (7,37-7,42)	7,34 (7,22-7,41)	0,028 †
Laktat	0,90 (0,60-1,10)	2,65 (1,45-3,58)	<0,001 †
Troponin T	0,01 (0,01-0,01)	0,49 (0,01-3,60)	0,007 †
INR	1,20 (1,05-1,30)	1,18 (1,10-1,28)	0,915†
Glikoz	104,00(91,20-149,00)	114,0 (92,50-148,80)	0,702†
AST	24,00 (20,00-34,00)	65,50 (22,80-86,30)	0,062†
ALT	20,00 (14,00-31,00)	28,50 (18,30-72,00)	0,168†
CK	74,00 (57,00-115,00)	1742,00 (311,50-2761,30)	<0,001 †
CKMB	20,00(18,00-24,00)	39,50 (35,80-86,30)	<0,001 †
BUN	19,00 (16,00-23,00)	19,50 (13,50-35,80)	0,795†
Hb	13,70 $\pm$ 1,40	13,30 $\pm$ 1,20	0,499‡
PLT	248,10 $\pm$ 79,00	251,90 $\pm$ 49,10	0,898‡
RDW	13,30 (12,80-14,30)	14,20 (12,80-14,60)	0,471†
WBC	9,50 (6,40-13,20)	13,60 (9,10-14,90)	0,132†
CRP	7,80 (3,10-11,00)	7,30 (3,10-56,30)	0,530†
Nötrofil	6,10 (4,20-11,00)	12,10 (6,00-17,20)	0,102†
Lenfosit	1,90 $\pm$ 0,60	1,50 $\pm$ 0,60	0,063‡
NLR	3,10 (2,00-5,60)	12,20 (3,70-18,50)	0,043 †
PLR	127,60 (96,10-172,80)	186,90 (126,90-234,00)	0,072†

İleriye dönük adımsal yöntemle göre tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olabileceği düşünülen tedavi şekli, CKMB ve PLR birlikte değerlendirildiğinde tedavi şeklinin diğer etkenlerden bağımsız bir risk faktörü olduğu görüldü (Odds oranı=41,628; %95 Güven Aralığı: 1,767-980,843 ve p=0,021)(Çizelge 3. 7.).

Çizelge 3. 7. Tedavi sonrası izlem gerektiren ve gerektirmeyen grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olabileceği düşünülen faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi

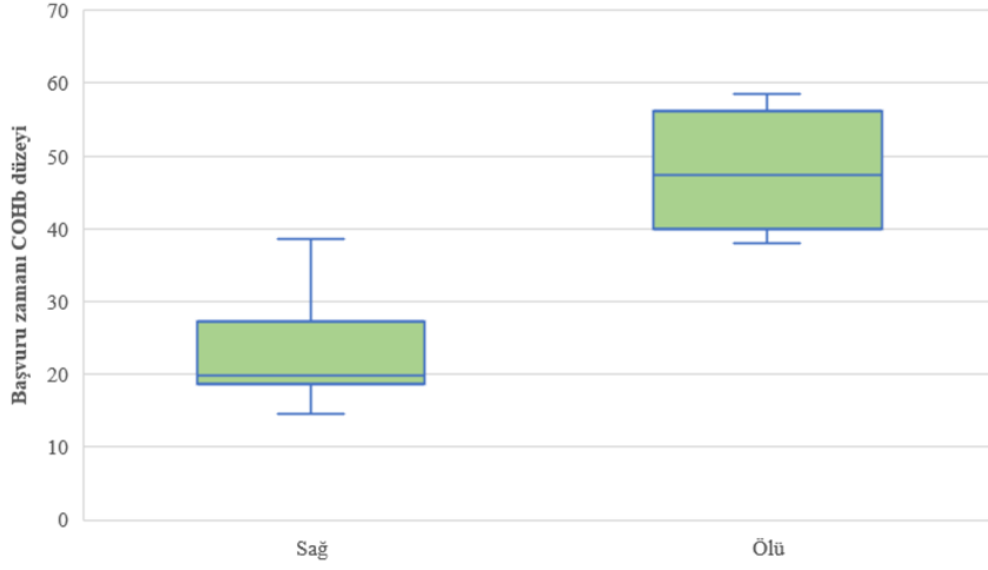
	Odds oranı	%95 Güven Aralığı	Wald	p-değeri
HBO tedavisi almak	41,628	1,767-980,843	5,350	0,021
CKMB	1,070	0,986-1,162	2,608	0,106
PLR	0,987	0,967-1,007	1,617	0,203

Hayatta kalan grup ile ölü olan grup arasında sırayla; kadın erkek dağılımı, yaş ortalamaları, ortalama beden kitle indeksi, maruziyet kaynağı, sigara öyküsü, hastaneye getiriliş süresi ve tedavi sonrası izlem gerekip gerekmemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Öte yandan hayatta kalan gruba göre ölü olan grupta en az bir adet eşlik eden hastalığa sahip olguların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,016$). Ayrıca, hayatta kalan gruba göre ölü olan grubun maruziyet sürelerinin de istatistiksel anlamlı olarak daha uzun olduğu görüldü ($p<0,001$). Son olarak hayatta kalan gruba göre ölü olan grupta HBO tedavisi alanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,004$)(Çizelge 3. 8.).

Çizelge 3. 8. Sağ kalan ve ölen gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri († Student's t testi, ‡ Fisher'in kesin sonuçlu χ^2 testi, ¶ Fisher Freeman Halton testi)

	Sağ (n=39)	Ölü(n=4)	p-değeri
Yaş (yıl)	45,6±15,4	52,7±26,4	0,630†
Cinsiyet			0,585‡
Erkek	12 (%30,8)	2 (%50,0)	
Kadın	27 (%69,2)	2 (%50,0)	
BKİ (kg/m ²)	27,4±6,4	27,8±9,8	0,910†
Sigara öyküsü	6 (%15,4)	0 (%0,0)	>0,999‡
Eşlik eden hastalık	5 (%12,8)	3 (%75,0)	0,016‡
Maruziyet kaynağı			0,075‡
Soba	10 (%25,6)	3 (%75,0)	
Şofben	29 (%74,4)	1 (%25,0)	
Maruziyet süresi			<0,001¶
0-2 saat	27 (%69,2)	0 (%0,0)	
2-4 saat	12 (%30,8)	1 (%25,0)	
6 saat üstü	0 (%0,0)	3 (%75,0)	
Hastaneye getiriliş süresi			0,267‡
0-30 dk	9 (%23,1)	2 (%50,0)	
30 dk'dan uzun	30 (%76,9)	2 (%50,0)	
Alınan tedavi			0,004‡
HBO	8 (%20,5)	4 (%100,0)	
Oksijen	31 (%79,5)	0 (%0,0)	
Tedavi sonrası izlem gereksinimi	6 (%15,4)	2 (%50,0)	0,151‡



Şekil 3. 5. Olguların sağ ve ölü olmaları ile başvuru %COHb dağılımları

Sağ kalan gruba göre ölü olgulardan oluşan grupta başvuru zamanı COHb düzeyi istatistiksel anlamı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Şekil 3. 5.). Sağ kalan gruba göre ölü olguların bulunduğu grupta sırasıyla; GKS, kan pH, lenfosit düzeyleri istatistiksel anlamı olarak daha düşük bulunmuştur. Sağ kalan gruba göre ölü olgulardan oluşan grup ise sırasıyla laktat, AST, ALT, CK, CKMB, BUN, RDW, WBC, nötrofil, NLR ve PLR düzeylerinin ise istatistiksel anlamı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Gruplar arasında diğer laboratuvar parametreleri yönünden ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$) (Çizelge 3. 9.).

Çizelge 3.9. Sağ kalan ve ölen gruplara göre olguların başvuru zamanı COHb, GKS düzeyleri ve laboratuvar parametreleri(ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (25.yüzdelik-75.yüzdelik) biçiminde ifade edildi. † Mann Whitney U testi, ‡ Student's t testi)

	Sağ (n=39)	Ölü (n=4)	p-değeri
COHb	19,80 (18,60-27,30)	47,30 (40,00-56,20)	<0,001†
GKS	15,00 (15,00-15,00)	6,50 (3,50-11,00)	<0,001†
paO ₂	32,70 $\pm$ 4,80	33,70 $\pm$ 9,00	0,715‡
paCO ₂	88,00 (82,00-100,00)	66,90 (56,80-87,50)	0,068†
Kan pH	7,40 (7,36-7,42)	7,26 (7,13-7,36)	0,003†
Laktat	0,90 (0,80-1,10)	4,65 (3,53-5,93)	<0,001†
Troponin T	0,01 (0,01-0,01)	0,64 (0,01-3,39)	0,196†
INR	1,18 (1,08-1,30)	1,24 (1,10-1,32)	0,702†
Glikoz	104,00 (91,20-149,00)	115,00 (89,00-150,80)	0,793†
AST	24,00 (21,00-34,00)	173,00 (91,80-258,00)	<0,001†
ALT	20,00 (14,00-29,00)	64,00 (36,00-207,50)	0,006†
CK	75,00 (58,00-130,00)	3995,00 (2581,80-5486,30)	<0,001†
CKMB	21,00 (18,00-25,00)	78,50 (45,80-86,50)	<0,001†
BUN	18,00 (16,00-22,50)	35,50 (22,30-54,80)	0,006†
Hb	13,50 $\pm$ 1,30	14,60 $\pm$ 1,80	0,134‡
PLT	243,00 $\pm$ 73,20	305,20 $\pm$ 62,00	0,109‡
RDW	13,30 (12,80-14,30)	15,10 (14,30-17,90)	0,012†
WBC	9,50 (7,100-13,3)	21,30 (10,90-28,20)	0,024†
CRP	7,80 (3,10-11,40)	37,10 (2,10-85,80)	0,454†
Nötrofil	6,10 (4,20-11,00)	19,70 (11,80-24,70)	0,006†
Lenfosit	1,90 $\pm$ 0,60	1,20 $\pm$ 0,30	0,018‡
NLR	3,10 (2,00-5,90)	20,10 (17,20-70,70)	<0,001†
PLR	127,60 (96,10-172,80)	262,10 (193,40-371,20)	0,002†

Çizelge 3.10.'da sağ kalan grup ile ölü olan grubu ayırt etmek için çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi ile en fazla belirleyici olabileceği düşünülen faktörlerin etkileri birlikte incelenmiştir.

İleriye dönük adımsal yöntemle göre hayatta kalan grup ile ölen grubu ayırt etmede en fazla belirleyici olabileceği düşünülen GKS, CKMB ve maruziyet kaynağı birlikte değerlendirildiğinde GKS'nin diğer etkenlerden bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (Odds oranı=1,647; %95 Güven Aralığı: 1,029-2,639 ve p=0,038).

Çizelge 3. 10. Sağ kalan ve ölü olan grupları ayırt etmede en fazla belirleyici olabileceği düşünülen faktörlerin birlikte etkilerinin incelenmesi(*Glaskow koma skalasında skorsal olarak her 1 puanlık azalmanın mortalite üzerine etkisi)

	Odds oranı	%95 Güven Aralığı	Wald	p-değeri
GKS *	1,647	1,029-2,639	4,315	0,038
CKMB	1,016	0,968-1,067	0,409	0,523
Soba zehirlenmesi	4,999	0,070-358,623	0,545	0,460

4. TARTIŞMA

Karbonmonoksit, hidrokarbon kaynaklı maddelerin ve yakıtların eksik yanması sonucu ortaya çıkan oldukça zehirli bir gazdır. CO renksiz, kokusuz, iritan olmayan ve tatsız bir gaz olarak tanımlanmıştır. En yüksek hava kirleticilerinden biri olarak bilinmekle beraber her birey, hayati bir eylem olan solunum ile günlük olarak CO'ya maruz kalmaktadır. Bunun yanında, düşük düzeylerde CO, endojen olarak hem ve hem içeren proteinlerin yıkımı, foto oksidasyon ve lipid peroksidasyonu gibi işlemler yoluyla üretilmektedir.

Endojen üretilmesi nedeniyle her bireyde, fizyolojik ve patolojik olarak miktarları değişkenlik gösterse de, çok düşük düzeylerde CO bulunmaktadır (Vreman ve ark., 2006). Ortamdaki CO konsantrasyonu, bireyin günlük hayatında ve çalışma alanlarında CO kaynaklarının sayısına ve türüne, mevsime, organik madde içeren yakıtlar ile çalışan sobalar ve ısıtıcılara, bireyin sigara içmesine veya pasif duman maruziyetine göre değişmektedir (Fazlzadeh ve ark., 2015).

Yangınla ilişkili olmayan kaza sonucu görülen ölümlerin başlıca sebeplerinden biri CO zehirlenmeleri olarak bilinmektedir. CO zehirlenmeleri ülkemizde genellikle soba, şofben benzeri ısıtma amaçlı kullanılan mekanizmalar nedeniyle meydana gelmektedir ve nadiren intihar vakaları görülmektedir (Akköse ve ark., 2010). Gelişmiş ülkelerde CO zehirlenmeleri ise egzoz gazları ve sanayi meydana gelmektedir. İntihar sebebiyle karşılaşılan CO zehirlenmelerinde ölüm vakaları daha yaygın görülmektedir (Cobb ve Etzel., 1991; Silvers ve Hampson., 1995). Yapılan araştırmalarda ülkemizde belirli bölgelerde zehirlenme kaynakları içerisinde en çok soba ve şofben karşımıza çıkmaktadır (Akköse ve ark., 2010; Cobb ve Etzel., 1991; Kandiş ve ark., 2007). Literatüre uyumlu olarak yaptığımız çalışmada 43 olgunun 30'u (%69,8) şofben, 13'ü (%30,2) ise soba zehirlenmesi nedeniyle hastaneye başvurmuşlardır. 43 olgudan 4 (%9,3) tanesi tedavi sonrası yaşamını yitirmiştir.

Bütün yaş gruplarında görülen CO zehirlenmesi en çok yetişkin yaş grubunu etkilemektedir. Çocukluklarda dolaşımdaki kan hacminin daha az olması, bazal metabolizma hızının daha fazla olması gibi sebeplerle dokuların oksijen ihtiyacı yetişkinlere kıyasla çok daha fazla bulunmuştur(Yarar ve ark., 2008; Tintinalli ve ark., 2011). Bu farklılıklar nedeniyle çalışmamızda 18 yaş üzeri olguların verilerini değerlendirmek üzere topladık. Çiftçi ve ark. (2021), 18-82 yaşlar arasında yürüttüğü çalışmasında 117 hastanın 55'i (%47) erkek, 62'si (%53) kadın olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmamızda ise 23-80 yaşları arasında değişen 43 olguya ait veriler değerlendirilmiştir. Olguların yaş ortalaması $46,3 \pm 16,4$ (yıl) olarak bulunmuştur. Olguların 14'ü (%32,6) erkek, 29'u (%67,4) ise kadın idi. Çiftçi ve ark.(2021), çalışmasında yaş ortalaması 31(yıl) olarak bulunmuş iken bizim çalışmamızda yaş ortalaması $46,3 \pm 16,4$ (yıl) olarak bulunmuştur.

CO zehirlenmesinin klinik tanısı spesifik olmayan belirtileri nedeniyle oldukça zor konulmaktadır. CO zehirlenmesinde kullanılan biyobelirteç, karboksihemoglobin (COHb) olarak bilinmektedir. CO kan dolaşımına girdiğinde Hb'ye O_2 den çok daha fazla afinite (O_2 'den 200-250 kat daha yüksek) göstererek rekabetçi bir şekilde bağlanmaktadır. CO'nun Hb'ye olan bu afinitesi CO ve Hb arasında güçlü bir bağa neden olmakta ve meydana gelen COHb, Hb yoluyla oksijen taşınmasını ve dokulara iletilmesini engellemektedir (Eaton ve ark., 2006). % COHb ölçümü akut CO zehirlenmesini teşhis etmek amacıyla ölçülmektedir. Kan COHb düzeyi ve klinik semptomlar arasında bir ilişki olduğu düşünülmesine karşın prognozu belirlemede sadece %COHb düzeyi yetersiz kalmaktadır. Maruz kalma süresine ek olarak CO konsantrasyonu veya kan COHb düzeyi zehirlenme semptomların şiddeti ile ilişkilidir. CO kaynağından uzaklaşmak ve oksijen tedavisi almak COHb seviyeleri azalmaya neden olabileceği için zehirlenmenin şiddeti anlaşılmamaktadır(Kao ve Nanagas., 2004). Hampson ve ark.(2008), ortalama COHb düzeyini $22,3 \pm 11,0$ olarak bildirmiştir. Literatüre uyumlu olarak çalışmamızda ortalama COHb düzeyleri $24,8 \pm 9,8$ olarak bulunmuştur. Ku ve ark.(2015), ortalama COHb düzeyi $21,9 \pm 17,6$ ve CO gazına ortalama maruz kalma süresi 6 ± 10 saat bildirmiştir. Mevcut çalışmamızda ise olguların 27'si (%62,8) 0-2 saat, 13'ü (%30,2) 2-4 saat ve 3 tanesinin

(%7,0) 6 saatten uzun süre CO zehirlenmesine maruz kaldıkları bulunmuştur. Ayrıca maruziyet süresine göre COHb düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olup ($p<0,001$), bu farka neden olan durum; 0-2 saat maruz kalanlara göre sırasıyla; 2-4 saat ve 6 saat üzeri maruz kalanların COHb düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur ($p<0,001$).

Zehirlenme olgularının adli olgular olarak nitelendirilmesi sebebiyle bu olguların bildiriminin yapılması ve sonrasında adli raporlarının düzenlenmesi zorunluluğu bulunmaktadır. Bu ihtiyaçla Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, Adli Tıp Uzmanları Derneği ile Adli Tıp Derneği tarafından "Yeni Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi" başlıklı metin Haziran 2005 tarihinde hazırlanmıştır ve bu metin Sağlık Bakanlığı tarafından adli tıp hizmeti sunan sağlık personellerini bilgilendirilmek amacıyla biçimsel yönden düzenlenmiştir.

Yeni Türk Ceza Kanunu Çerçevesinde Düzenlenecek Adli Raporlar İçin Kılavuz'da yer alan Zehirlenmelerde Yaralanma Ağırlığının Değerlendirilmesi metninde CO zehirlenme olguları 4 saatten uzun süren oksijen tedavisi ihtiyacı olan olguların hayati tehlikesinin olduğu belirtilmektedir (Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi-2013). Ancak Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü tarafından yayınlanan Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri'nde CO zehirlenmelerinde zehirlenen her hastaya yeniden solumasız maske aracılığıyla %100 NBO verilmesinin gerektiği ayrıca belirtileri hafif olan ve 6 saatlik NBO tedavisi sonrasında gerileyen hastaların evlerine gönderilebileceği belirtilmiştir. Ek olarak literatürde ise CO zehirlenmesi nedeniyle NBOT uygulanan hastalarda tedavinin 4-6 saat kadar uygulanması gerektiği belirtilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi Rehberi., 2007; Tursun ve Alpcan., 2017). CO zehirlenmesi nedeniyle acil servise başvuran olgulardan Doğan ve ark. (2015) tarafından yapılan bir çalışmada %67,6'sına NBO tedavisi, %32,4'üne ise HBO tedavisi uygulandığı bildirilmiştir. Keleş ve ark. (2008), tarafından yapılan bir çalışmada ise erişkin acil serviste CO

zehirlenmesi tanısı alan olguların 287'sine NBO tedavisi uygulanarak taburcu edildiği, 28 olguya ise farklı seans sayılarında HBO tedavisi uygulandığı saptanmıştır. Mevcut çalışmamızda ise 43 olgudan 31 tanesine oksijen tedavisi, 12 olguya ise HBO tedavisi uygulanmıştır. Ayrıca verilere göre HBO tedavisi verilenlerin başvuru COHb seviyesi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,007$). Yapılan bir çalışmada CO düzeyi % 20'nin üzerinde olan veya konvulziyon, koma, senkop, kardiyak iskemi bulgularına sahip 19 hastaya (%40) HBO tedavisi, geri kalan 28 hastaya (%60) ise NBO verilmış. Ölü olguyla karşılanmamış ancak gecikmiş nörolojik bozukluk açısından 1 ay süre sonunda kraniyal MRG ile değerlendirilen 19 olgudan (%40) 1 tanesinde bozukluk(serebellumda hipodens alanlar) saptanmış. Hastanın nörolojik rahatsızlık olarak yaşadığı kişilik değişikliği şikayetleri hasta takibinde 6 ay sonra gerilemekte olduğu görülmüştür.(Yurtseven ve ark.,2017)

Olguların ortalama beden kitle indeksi(BKİ) $27,4\pm6,6$ (kg/m²)' dır. Olguların 6 (%14)'sında sigara öyküsü bulunurken 37(%86)'sinde bulunmamaktadır. 8 olguda (%18,6) ise en az bir eşlik eden hastalık mevcut iken 36 olguda eşlik eden ek bir hastalık bulunmamaktadır. Literatürde CO zehirlenmesinde artan yaş ve eşlik eden hastalık varlığında kliniğin farklı gözlendiği bulunmuştur (Çiftçi ve ark., 2021). Ancak çalışmamızda ek hastalık varlığına, sigara öyküsüne ve hastaneye getiriliş süresine göre COHb düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişim gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Laktat değerlerinin doku hipoksisi ve inflamasyon ile ilişkili olarak, anaerobik glikoliz nedeniyle yükselme eğiliminde olduğu bilinmektedir (Çiftçi ve ark., 2021). Sokal ve ark.(1985), laktat düzeyleri ile COHb düzeyleri arasında zayıf bir ilişki bildirmişlerdir ($r=0.340$, $p<0.05$). Çiftçi ve ark.(2021)'da COHb ile laktat ($r=0.441$, $p=0.00$) ve laktat ve lökositler ($r=0.227$, $p=0.014$) arasında zayıf bir korelasyon bulmuşlardır.

Kocabay ve ark. (2004), çalışmalarında komplikasyon gelişen ve gelişmeyen iki grupta CO zehirlenme olgularını incelemişlerdir. Komplikasyon gelişen grupta pH

ve bikarbonat seviyelerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bu durumun sebebi ise CO'nun sitokrom zinciri ve pirüvatı yıkma mekanizmasını engelleyerek laktik asidoz geliştirmesidir. CO zehirlenmesinde $paCO_2$ normal veya hafif azalan şekilde gözlenirken paO_2 normal gözlenmektedir. Gönenç ve ark. (2004) çalışmasında genel olarak paO_2 normal aralıkta seyretmiştir ancak komplikasyon geliştiren olgularda düşme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Mevcut çalışmamızda paO_2 COHb düzeyleri arttıkça anlamlı olarak düşme gösterirken $paCO_2$ normal sınırlarda bulunmuştur.

CO zehirlenmesi yaşayan olgularda hiperglisemi saptanabileceği bildirilmiştir. Kocabay ve ark. (2004), yaptığı çalışmada komplikasyon gelişen ve gelişmeyen iki grupta da zehirlenme şiddeti farketmeksizin hiperglisemi gözlenmiştir. Çalışmamızda da kan glikoz düzeyleri ortalama $121,60 \pm 45,80$ bulunmuştur. Literatürle uyumlu olarak hiperglisemi gözlenmiştir.

Farklı stresli durumlara karşın dolaşımdaki lökositler (WBC) immun cevabı genellikle nötrofil sayısında yükselme ve lenfosit sayısında düşme ile gözlenmektedir. Stres faktörü olarak bilinen nötrofil ve lenfosit miktarları ciddi hastalıklar ve sonuçlarıyla ilişkili olarak değişmektedir. Günümüzde platelet / lenfosit oranı (PLR)) ve nötrofil / lenfosit oranı (NLR parametrelerinin oksidatif stres ve inflamasyon gibi durumlarda artmakta olduğu gösterilmiştir(Dündar ve ark., 2014; Sönmez ve ark., 2013).

Kırmızı kan hücrelerinin morfolojisi ve boyutlarındaki geniş çeşitlilik nedeniyle artan kırmızı hücre dağılım genişliği (RDW), kırmızı kan hücre hacminde oluşan farkın bir ölçümüdür. Kronik ve akut inflamasyona bağlı olarak eritrosit membranındaki bozulma nedeniyle artış gösterdiği düşünülen RDW'nin artış mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Dolaşımdaki eritrositlerin boyut ve yapılarında değişime oksidatif stres de yol açabilmektedir(Dündar ve ark., 2015).

CO zehirlenmelerinde tam kan sayım parametreleri büyük oranda etkilenmektedir. Ertekin ve ark.(2019)'nın çalışmasında WBC, PLT, RDW gibi

parametreleri hasta grubu ile sağlıklı kontrolleri kıyaslayarak parametrelerin artmakta olduğunu ve artan NLR ve PLR değerlerinin kötü prognostik belirteçler olabileceği ortaya çıkarılmıştır. Özellikle NLR değeri inflamatuvar barsak hastalıkları, kardiyovasküler hastalıklar, pankreatit, pulmoner emboli, kanserler ve yoğun bakım hastaları ile ilişkili bulunmuştur (Akıllı ve ark., 2014; Ayhan ve ark., 2015; Azab ve ark., 2011; Kayrak ve ark., 2014). Ancak daha önce RDW, NLR ve PLR düzeylerinin CO zehirlenmesinde araştırıldığı çok az çalışma bulunmuştur. Dündar ve arkadaşları(2014), CO zehirlenmesi tanısı alan hastalarda klinik tablonun ciddiyeti, hastalığın seyri ve komplikasyonları ile başvuru zamanındaki NLR değeri ile herhangi bir ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Mevcut çalışmamızda ise olguları tedavi alarak hayatta kalan ve tedavi alıp hayatını kaybeden olarak iki grupta değerlendirmeye aldık. Sağ kalan gruba göre ölü olgulardan oluşan grupta başvuru zamanı COHb düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Sağ kalan gruba göre ölü olguların bulunduğu grupta sırasıyla; GKS, kan pH, lenfosit düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Sağ kalan gruba göre ölü olgulardan oluşan grup ise sırasıyla laktat, AST, ALT, CK, CKMB, BUN, RDW, WBC, nötrofil, NLR ve PLR düzeylerinin ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür($p>0,05$).

CO zehirlenmelerinde meydana gelen sitotoksositeye ve doku hipoksisine bağlı olarak asidoz gelişmekte olduğu, laktat düzeyinin yükseldiği ve kan pH düzeyinin düştüğü bilinmektedir. Bu bilgilere karşı ağır olgularda kan pH değeri daha düşük olduğu saptanmış olmasına rağmen, aralarında bir ilişki bulunamamıştır. Ağır olgularda kan laktat seviyeleri yüksek saptanırken, hafif - orta zehirlenmelerde ise kan laktat seviyeleri normal aralıkta seyretme eğiliminde olduğu gözlenmiştir. Neticede hastalığın seyrini tahmin etmek veya tedavi şemasını belirlemek için hakkında kesin bir sonuca ulaşılamamıştır(Benaissa ve ark., 2003; Marchi ve ark., 1998; Moon ve ark., 2011).

Hastanın klinik seyrini belirlemede GKS değerinin çok değerli olduğu bildirilmiştir (Teksam ve ark., 2010). Aydın ve ark.(2020) tarafından COHb düzeyi yüksek ölçülen olgularda GKS geliş değerlerinin bariz düşüş gösterdiği; pH'nın asidoz

tarafına kaydığı; CK ve CK-MB seviyelerinde ise artış olduğu ortaya konulmuşmuştur. Aydın ve ark.(2020)'nın korelasyon test sonuçlarına baktığımızda COHb seviyeleri yükseldikçe serum CK ve CKMB düzeylerinin de yükseldiğini, GKS değerlerinin ise düştüğünü gözlemişlerdir. Yaptığımız çalışmada ise literatüre uyumlu olarak başvuru COHb düzeyi ile GKS arasında istatistiksel olarak anlamlı ve ters yönlü korelasyon mevcuttu ($r=-0,760$ ve $p<0,001$). Benzer şekilde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak başvuru COHb düzeyi arttıkça sırasıyla CK ($r=0,357$ ve $p=0,019$), CKMB ($r=0,324$ ve $p=0,034$) düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir.

Yapmış olduğumuz çalışmada gözlemlenen şekilde CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların başvuru sırasında COHb, GKS puanı, NLR, PLR, CK ve CK-MB parametrelerinin belirlenmesi ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesinin hem tedavi süreçleri hem de hastalık seyri üzerinde önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Tez çalışmamızda karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı alarak Yoğun Bakım Ünitesinde tedavi gören 18 yaş üzeri yetişkin hastaların demografik özellikleri, hastanın hikayesi ve laboratuvar parametreleri retrospektif olarak toplanıp çeşitli analizler sonucu toksikolojik ve adli açıdan değerlendirilmiştir.

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar ve bu sonuçlar doğrultusunda öneriler aşağıda verilmiştir:

1. Hastanın hikayesi ve veriler değerlendirilerek kalıcı sekel meydana gelmesinin önüne geçilebilir. Tedaviye en kısa sürede başlamak adına hayati önem taşımaktadır. Bu nedenle özellikle yoğun acil servislerde CO zehirlenmesi olgularının gözden kaçırmamak adına yüksek maliyetine rağmen hızlı ve hassas sonuç veren CO-oksometre cihazlarının ön tanı için kullanımının artırılması gerekmektedir.

2. CO zehirlenme tanısını doğru ve hızlı koyabilmek için yararlanabileceğimiz çeşitli laboratuvar parametreleri ve bulgular incelenmiştir. Ancak incelediğimiz veriler acil servise başvuruda alınan anamnez ve kan analizleridir. Şekilde CO zehirlenmesi ile başvuran hastaların başvuru sırasında COHb, GKS puanı, NLR, PLR, CK ve CK-MB parametrelerinin belirlenmesi ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesinin hem tedavi süreçleri hem de hastalık seyri üzerinde önemli etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.

4. Türkiye gibi gelişmekte olan ülkelerde çoğunlukla soba, şofben gibi ısıtma sistemlerinden kaynaklanan CO zehirlenmelerinin önüne geçmek için çeşitli çalışmalar ve bilgilendirmeler yapılmalıdır. Büyük bir halk sağlığı sorunu olan CO zehirlenmeleri aslında basit, kolay erişilebilir ve ucuz önlemler alınarak büyük oranda önlenabilmektedir. Doğalgaz kullanımını artırmaya yönelik çalışmalar ile soba

kullanımını azaltmak, eğer soba kullanmak mecburiyetinde olan bölgeler varsa bu bölgelerde soba kurulumu, kullanımı ile ilgili eğitimler vermek, olası bir zehirlenme durumunda yapılması gerekenler hakkında halkı bilgilendirmek ve CO dedektör kullanımını sağlamak gibi çeşitli çalışmalar yapılmalıdır.

5. CO zehirlenmeleri için önlem alınmadıkça özellikle kış aylarında aynı evde yaşayan bütün aile üyeleri zehirlenerek hayatını kaybedebilmektedir. Zehirlenme olgularının adli olgular olarak nitelendirilmesi sebebiyle bu olguların bildiriminin yapılması ve sonrasında adli raporlarının düzenlenmesi zorunluluğu bulunmaktadır. Bu ihtiyaçla Adalet Bakanlığı Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, Adli Tıp Uzmanları Derneği ile Adli Tıp Derneği tarafından "Yeni Türk Ceza Kanunu'nda Tanımlanan Yaralama Suçlarının Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi" başlıklı metin Haziran 2005 tarihinde hazırlanmıştır ve bu metin Sağlık Bakanlığı tarafından adli tıp hizmeti sunan sağlık personellerini bilgilendirilmek amacıyla biçimsel yönden düzenlenmiştir.

6. CO zehirlenmelerinde hızlı tanı konması kadar etkin ve hızlı tedaviye ulaşım da hayati önem taşımaktadır. Hafif- orta şiddetli zehirlenmelerde O₂ tedavisi ile 4-6 saat sonra taburcu edilebilmektedir. Ancak Hiperbarik Oksijen Tedavisi için çok kısıtlı sayıda hastanede bu imkan bulunmaktadır. HBOT erişim güçlüğü nedeniyle ölümler veya kalıcı sekeller gözlenmektedir. Bunların önüne geçmek adına çok sayıda il, ilçe merkezinde ve hastanede HBOT odaları kurulması için çalışmalar yapılmalıdır.

7. Çalışmamız olgu sayısı ve mortalite bakımından az sayıda veri içeren retrospektif bir çalışmadır. Bu nedenle aynı veriler ile prospektif , çok merkezli ve örneklem sayısının çok daha fazla olduğu çalışmalar yapılarak daha net sonuçlar elde edilmelidir.

ÖZET

Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Karboksihemoglobin ve Laboratuvar Parametrelerinin Toksikolojik Açıdan Değerlendirilmesi

Karbonmonoksit (CO), organik bileşiklerin tam olmayan yanması sonucu ortaya çıkan, iritan olmayan , renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. CO zehirlenmeleri günlük hayatta en çok karşılaşılan zehirlenmelerden biri olup, ölümle sonuçlanan intihar amaçlı ve kazayla zehirlenmeler arasında ilk sıralardadır. CO zehirlenmeleri, ısınma amaçlı kullanılan kömür sobaları, yangınlar ve yeterli havalandırma sağlanmamış kapalı alanlarda çalıştırılan jeneratör, araçlar ve şofbenlere bağlı görülebilmektedir.

Zehirlenmenin şiddeti, solunan CO miktarına, maruziyet süresine, alveolar ventilasyona ve hastanın özelliklerine göre değişmektedir. Karbon monoksit zehirlenmelerinin klinik semptom ve bulguları nonspesifiktir. CO zehirlenmesinin kesin tanısı, arteriyel veya venöz kandaki karboksihemoglobin (COHb) konsantrasyonunun ölçülmesi ile yapılmaktadır. CO inhale edildiği zaman hızlı bir şekilde hemoglobine (Hb) bağlanarak karboksihemoglobini (COHb) oluşturmaktadır. COHb düzeyleri her zaman direkt olarak hastanın kliniğini ve prognozunu yansıtmamaktadır. COHb düzeyleri, sigara içmeyenlerde %2'nin, sigara içenlerde %10'un üzerine çıktığı zaman anormal olarak kabul edilir ve semptomlara yol açabilir. COHb zehirlenme başlangıç düzeyi %15 iken ; toksik düzey %20-50 aralığında ve öldürücü düzey ise %50-60 üzerinde olarak bilinmektedir. CO gazının direk toksik etkisi sonucu hem içeren proteinler (sitokromlar, myoglobulin, guanilsiklaz) etkilenmektedir. Bunların sonucunda hücre nekrozu, rabdomyoliz, laktik asidoz oluşmaktadır.

CO zehirlenmesi beyin, kalp, böbrek, iskelet kası, deri, periferik sinir gibi hemen hemen bütün organları etkilemektedir. CO zehirlenmesinde meydana gelen semptom ve bulgular erken dönemde ortaya çıkabileceği gibi haftalar sonra da görülebilmektedir. Beyin ve kalp yüksek O₂ tüketimi olan organlar olduğundan dolayı başlıca semptomlar kardiyovasküler ve nöropsikiyatrik semptomlardır. Bu çalışmada CO zehirlenmesi sonucu hastane yoğun bakımında tedavi alan hastaların hemogram , biyokimya ve tam kan sayımı gibi laboratuvar parametreleri toksikolojik açıdan değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Kan gazı, Karbonmonoksit zehirlenmesi, karboksihemoglobin, laboratuvar parametreleri, yoğun bakım

SUMMARY

Carboxyhemoglobin Levels in Carbon Monoxide Poisoning and Laboratory Parameters : A Toxicological Analysis

Carbon monoxide is a non-irritant , colorless, odorless and tasteless gas resulting from incomplete combustion of organic compounds. CO poisoning is one of the most common poisonings in daily life, and it is in the first place among the suicidal and accidental poisonings that result in death. CO poisoning can be caused by coal stoves used for heating, fires, generators, vehicles run in closed areas with inadequate ventilation and water heaters.

Intoxication severity varies according to inhaled CO amount, exposure time, alveolar ventilation, and patient characteristics. Carbon monoxide poisoning does not have specific clinical symptoms or signs. The definitive diagnosis of CO poisoning is made by measuring the carboxyhemoglobin (COHb) concentration in arterial or venous blood. As CO is inhaled, it binds rapidly to hemoglobin (Hb) and forms carboxyhemoglobin (COHb). COHb levels do not always directly reflect the patient's clinic and prognosis. A COHb level above 2% in non-smokers and 10% in smokers is considered abnormal and may cause symptoms. While the initial level of COHb intoxication was 15%; the toxic level is in the range of 20-50% and the lethal level is above 50-60%. Heme-containing proteins such as cytochromes, myoglobin, and guanylyl cyclase are directly affected by the toxicity of the CO gas. Due to this, cell necrosis, rhabdomyolysis, and lactic acidosis result.

CO poisoning affects almost all organs such as the brain, heart, kidney, skeletal muscle, skin, and peripheral nerves. Symptoms and signs that occur in CO poisoning can occur in the early period or can be seen weeks later. Because the brain and heart are the two organs with the highest oxygen consumption, the main symptoms are cardiovascular and neuropsychiatric symptoms. In this study, laboratory parameters such as hemogram, biochemistry and complete blood count of patients who received treatment in hospital intensive care as a result of CO poisoning were evaluated in terms of toxicology.

Keywords: Blood gases, Carbonmonoxide poisoning, carboxyhemoglobine, laboratory parameters, intensive care

KAYNAKLAR

- ABELSOHN A, SANBORN MD, JESSİMAN BJ, WEIR E. (2002). Identifying and managing adverse environmental health effects: 6. Carbon monoxide poisoning. *Canadian Medical Association Journal*, **166**(13):1685-1690.
- AKKOSE S, TURKMEN N, BULUT M, AKGOZ S, ISCİMEN R, EREN B. (2010). An analysis of carbon monoxide poisoning cases in Bursa, Turkey. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, **16** (1): 101-106.
- AKILLI NB, YORTANLI M, MUTLU H, GUNAYDIN YK, KOYLU R, AKCA HS, AKINCI E, DUNDAR ZD, CANDER B. (2014). Prognostic importance of neutrophil-lymphocyte ratio in critically ill patients: short-and long-term outcomes. *The American journal of emergency medicine*, **32**(12): 1476-1480.
- ALLRED EN, BLEECKER ER, CHAITMAN BR, DAHMS TE, GOTTLIEB SO, HACKNEY JD, PAGANO M, SELVESTER RH, WALDEN MS, WARREN J. (1989). Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *New England Journal of Medicine*, **321**(21): 1426-1432.
- ASLAN S, EROL MK, KARCIOGLU O, MERAL M, CAKIR Z, KATIRCI Y. (2005). Karbon monoksit zehirlenmeli hastalarda iskemik miyokardiyal hasarın araştırılması. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*, **5**(3): 189-193.
- AUBARD Y, MAGNE I. (2000). Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, **107**(7): 833-838.
- AYDIN G, GENÇAY I, ÇOLAK S, AKTAN B, BUYUKKOÇAK U. (2020). Karbonmonoksit İntoksikasyon Tanısı ile Yoğunbakımda Tedavi Edilen Olguların Analizi. *Osmangazi Tıp Dergisi*, **42**(1): 39-47.
- AYHAN SS, OZTURK S, ERDEM A, OZLU MF, OZYASAR M, ERDEM K. (2013). Relation of neutrophil/lymphocyte ratio with the presence and severity of coronary artery ectasia. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin Yayın Organidir*, **41**(3): 185-190.
- AZAB B, JAGLALL N, ATALLAH JP, LAMET A, RAJA-SURYA V, FARAH B, LESSER M, WIDMANN WD. (2011). Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse outcomes of acute pancreatitis. *Pancreatology*, **11**(4): 445-452.
- AZAROV I, WANG L, ROSE JJ, XU Q, HUANG XN, BELANGER A, WANG Y, GUO L, LIU C, KAMIL B, UCER KB, MCTIERNAN CF, O'DONNELL CP, SHIVA S, TEJERO J, KIM-SHAPIRO DB, GLADWIN MT. (2016). Five-coordinate H64Q neuroglobin as a ligand-trap antidote for carbon monoxide poisoning. *Science translational medicine*, **8**(368): 368ra173.

- BENAISSA ML, MÉGARBANE B, BORRON SW, BAUD FJ. (2003). Is elevated plasma lactate a useful marker in the evaluation of pure carbon monoxide poisoning?. *Intensive care medicine*, **29**(8): 1372-1375.
- BOEHNING D, MOON C, SHARMA S, HURT KJ, HESTER LD, RONNETT GV, SNYDER SH. (2003). Carbon monoxide neurotransmission activated by CK2 phosphorylation of heme oxygenase-2. *Neuron*, **40**(1): 129-137.
- BROWN SD, PIANTADOSI CA. (1990). In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. *Journal of Applied Physiology*, **68**(2): 604-610.
- CELİKDEMİR A, GOKEL Y, GUVENC B, TEKİNTURAN F. (2010). Treatment of acute carbon-monoxide poisoning with therapeutic erythrocytapheresis: Clinical effects and results in 17 victims. *Transfusion and Apheresis Science*, **43**(3): 327-329.
- CHANG YL, YANG CC, DENG JF, GER J, TSAI WJ, WU ML, LIAW SJ. (1999). Diverse manifestations of oral methylene chloride poisoning: report of 6 cases. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, **37**(4): 497-504.
- CHOI IS. (2001). Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *Journal of Korean medical science*, **16**(3): 253-261.
- COBB N, ETZEL RA. (1991). Unintentional carbon monoxide—Related deaths in the United States, 1979 through 1988. *Jama*, **266**(5): 659-663.
- CONWAY K, RAYES O, BROWN T, WEBB M. (2020). Atherosclerotic and Hypertensive Cardiovascular Disease are Associated with Death at Sublethal Carboxyhemoglobin Levels: A Postmortem Study. *Journal of Forensic Sciences*, **65**(3): 855-859.
- ÇİFTÇİ H, ÇANACIK Ö, DÖNMEZ İ, DOLANBAY T, GÜL HF. (2021). Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Klinik Semptomların Biyokimyasal Parametrelerle Değerlendirilmesi. *Kocaeli Tıp Dergisi*, **10**(Supp: 2), 160-167.
- DALLAS ML, YANG Z, BOYLE JP, BOYCOTT HE, SCRAGG JL, MILLIGAN CJ, ELIES J, DUKE A, THIREAU J, REBOUL C, RICHARD S, BERNUS O, STEELE DS, PEERS C. (2012). Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na⁺ current. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **186**(7): 648-656.
- DOGAN NO, SAVRUN A, LEVENT S, GUNAYDIN GP, CELİK GK, AKKUÇUK H, CEVİK Y. (2015). Can initial lactate levels predict the severity of unintentional carbon monoxide poisoning?. *Human & experimental toxicology*, **34**(3): 324-329.
- DOHERTY S. (2000). History, pathophysiology, clinical presentation and role of hyperbaric oxygen in acute carbon monoxide poisoning. *Emergency Medicine*, **12**(1): 55-61.

- DURNIN C. (1987). Carbon monoxide poisoning presenting with focal epileptiform seizures. *Lancet*, **1**: 1319.
- DUNDAR ZD, ERGİN M, KOYLU R, OZER R, CANDER B, GUNAYDİN YK. (2014). Neutrophil-lymphocyte ratio in patients with pesticide poisoning. *The Journal of emergency medicine*, **47**(3): 286-293.
- DÜNDAR ZD, KÖYLÜ R, ERGİN M, GÜNAYDİN YK, ÖZER R, CANDER B. (2015). Prognostic value of red cell distribution width in patients with organophosphate poisoning. *Eurasian Journal of Emergency Medicine*, **14**(2): 65.
- EATON WA, HENRY ER, HOFRIČTER J, MOZZARELLI A. (2006). Is cooperative oxygen binding by hemoglobin really understood?. *Rendiconti Lincei*, **17**(1), 147-162.
- ERNST A, ZIBRAK JD. (1998). Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine*, **339**(22): 1603-1608.
- ERTEKİN B, KOÇAK S, ACAR T, ÖZTÜRK E, DEMİR LS. (2019). Karbonmonoksit zehirlenmesinde tam kan belirteçlerinin rolü. *Cukurova Medical Journal*, **44**: 197-201.
- FAZLZADEH M, ROSTAMİ R, HAZRATİ S, RASTGU A. (2015). Concentrations of carbon monoxide in indoor and outdoor air of Ghalyun cafes. *Atmospheric Pollution Research*, **6**(4), 550-555.
- FARRAJ AK, HAZARI MS, COSTA DL. (2015). Pulmonary toxicology. *Mammalian Toxicology*, 519-538.
- GAJDOS PH, CONSO F, KORACH JM, CHEVRET S, RAPHAEL JC, PASTEYER J, CHASTANG C. (1991). Incidence and causes of carbon monoxide intoxication: results of an epidemiologic survey in a French department. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, **46**(6): 373-376.
- GANDINI C, CASTOLDI AF, CANDURA SM, LOCATELLI C, BUTERA R, PRIORI S, MANZO L. (2001). Carbon monoxide cardiotoxicity. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, **39**(1): 35-44.
- GOLDSTEIN M. (2008). Carbon monoxide poisoning. *Journal of Emergency Nursing*, **34**(6):538-542.
- GORMAN DF, RUNCIMAN WB. (1991). Carbon monoxide poisoning. *Anesthesia and intensive care*, **19**(4): 506-511.
- GOZUBUYUK AA, DAG H, KACAR A, KARAKURT Y, ARICA V. (2017). Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus. *Northern clinics of Istanbul*, **4**(1): 100.

- GUPTA RC. (Ed.). (2015). *Handbook of toxicology of chemical warfare agents*. Academic Press.
- GUYTON AC, HALL JE. (2007). Tıbbi Fizyoloji (11. Basım). Çev. Çavuşoğlu, H., Çağlayan Yeğen, B.) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
- HALDANE J. (1895). The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension. *The Journal of Physiology*, **18**(3): 201.
- HAMPSON NB, DUNFORD RG, KRAMER CC, NORKOOL DM (1995). Selection criteria utilized for hyperbaric oxygen treatment of carbon monoxide poisoning. *The Journal of emergency medicine*, **13**(2): 227-231.
- HAMPSON NB, HAUFF NM (2008a). Risk factors for short-term mortality from carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Critical care medicine*, **36**(9): 2523-2527.
- HAMPSON NB, HAUFF NM (2008b). Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture?. *The American journal of emergency medicine*, **26**(6), 665-669.
- HAMPSON NB, NORKOOL DM (1992). Carbon monoxide poisoning in children riding in the back of pickup trucks. *Jama*, **267**(4): 538-540.
- HAMPSON NB, PIANTADOSI CA, THOM SR, WEAVER LK (2012). Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *American journal of respiratory and critical care medicine*, **186**(11): 1095-1101.
- HANDA PK, TAI DYH (2005). Carbon monoxide poisoning: A five-year review at Tan Tock Seng hospital, Singapore. *Annals-Academy Of Medicine Singapore*, **34**(10): 611.
- HARDY KR, THOM SR (1994). Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, **32**(6): 613-629.
- HARPER A, CROFT-BAKER J (2004). Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age and ageing*, **33**(2): 105-109.
- HAWKINS M (1999). Carbon monoxide poisoning. *European journal of anaesthesiology*, **16**(9): 585-589.
- HECKERLING PS, LEIKIN JB, MATUREN A (1988). Occult carbon monoxide poisoning: validation of a prediction model. *The American journal of medicine*, **84**(2): 251-256.
- HENRY CR, SATRAN D, LINDGREN B, ADKINSON C, NICHOLSON CI, HENRY TD (2006). Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *Jama*, **295**(4): 398-402.

- INAL V. (2005). Karbonmonoksit Zehirlenmesi ve Tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation*, **3**(1): 34-41.
- JAEGER K, RUSCHULTE H, HEINE J, PIEPENBROCK S (2000). Carbon monoxide poisoning. *Anaesthesiologie und Reanimation*, **25**(3): 74-77.
- JAÏN KK (2004). Hypoxia,[w:] Textbook on hyperbaric medicine, 4th revised and expanded edition.
- KANDIS H, KATIRCI Y, ÇAKIR Z, ASLAN S, UZKESER M, BİLİR O (2007). Acil servise karbonmonoksit entoksikasyonu ile başvuran olguların geriye dönük analizi. *Akademik Acil Tıp Dergisi*, **5**(3): 21-5.
- KANDIS H, KATIRCI Y, KARAPOLAT BS (2009). Karbonmonoksit zehirlenmesi. *Düzce Medical Journal*, **11**(3): 54-60.
- KAO LW, NANAGAS KA (2004). Carbon monoxide poisoning. *Emergency Medicine Clinics*, **22**(4): 985-1018.
- KAYA H, COSKUN A, BETON O, ZORLU A, KURT R, YUCEL H, GUNES H, YILMAZ B (2016). Carboxyhemoglobin levels predict the long-term development of acute myocardial infarction in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*, **34**(5): 840-844.
- KAYRAK M, ERDOĞAN Hİ, SOLAK Y, AKILLI H, GÜL EE, YILDIRIM O, ERER M, AKILLI NB, BEKÇİ TT, ARIBAŞ A, YAZICI M (2014). Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study. *Heart, Lung and Circulation*, **23**(1), 56-62.
- KELES A, DEMİRCAN A, KURTOĞLU G (2008). Carbon monoxide poisoning: how many patients do we miss?. *European journal of emergency medicine*, **15**(3), 154-157.
- KINOSHITA H, TURKAN H, VUCINIC S, NAQVI S, BEDAIR R, REZAEI R, TSATSAKIZ A (2020). Carbon monoxide poisoning. *Toxicol Rep*, **20**(7): 169-73.
- KOCABAY G, AKKAYA V, VATANSEVER S, ERK O, DEMİREL Ş, GÜLER K, DİLMENER M (2004). Karbonmonoksit zehirlenmesinde laboratuvar bulgularının prognostik önemi. *İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası*, **67**(3): 157-161.
- KOÇYİĞİT A, CAN EKE B (2021). Karbonmonoksit zehirlenmelerinde postmortem değişiklikler. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, **45**(3): 722-735.
- KRANTZ T, THISTED B, STROM J, SORENSEN MB (1988). Acute carbon monoxide poisoning. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, **32**(4): 278-282.

- KU CH, HUNG HM, LEONG WC, CHEN HH, LIN JL, HUANG WH, YANG HY, WENG CH, LIN CM, LEE SH, WANG IK, LIANG CC, CHANG CT, LIN WR, YEN TH (2015). Outcome of patients with carbon monoxide poisoning at a far-east poison center. *PLoS One*, **10**(3), e0118995.
- LAPRESLE J, FARDEAU M (1967). 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*, **24**: 31-74.
- LASCARATOS JG, MARKETOS SG (1998). The carbon monoxide poisoning of two Byzantine emperors. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, **36**(1-2): 103-107.
- LIM PJ, SHIKHARE SN, PEH WC. (2014). Clinics in diagnostic imaging (154). Carbon monoxide (CO) poisoning. *Singapore medical journal*, **55**(8): 405.
- LIPPI G, RASTELLI G, MESCHI T, BORGHI L, CERVELLIN G. (2012). Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clinical biochemistry*, **45**(16-17): 1278-1285.
- MARCHI AG, RENIER S, MESSI G, BARBONE F. (1998). Childhood poisoning: a population study in Trieste, Italy, 1975–1994. *Journal of clinical epidemiology*, **51**(8): 687-695.
- MARIUS-NUNEZ AL (1990). Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest*, **97**(2): 491-494.
- MEREDITH T, VALE A. (1988). Carbon monoxide poisoning. *British Medical Journal (Clinical research Ed.)*, **296**(6615): 77.
- MIN SK (1986). A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, **73**(1): 80-86.
- MOON JM, SHIN MH, CHUN BJ (2011). The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department. *Human & experimental toxicology*, **30**(8): 836-843.
- NEUMAN TS, THOM SR (2008). Physiology and medicine of hyperbaric oxygen therapy. Elsevier Health Sciences.
- NIKKANEN H, SKOLNIK A (2011). Diagnosis and management of carbon monoxide poisoning in the emergency department. *Emergency medicine practice*, **13**(2): 1-14.
- O'DONNELL P, BUXTON PJ, PITKIN A, JARVIS LJ (2000). The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clinical radiology*, **55**(4): 273-280.

- OMAYE ST (2002). Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology*, **180**(2): 139-150.
- PARKINSON RB, HOPKINS RO, CLEAVINGER HB, WEAVER LK, VICTOROFF J, FOLEY JF, BIGLER ED (2002). White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology*, **58**(10): 1525-1532.
- PENNEY DG (Ed.). (2007). *Carbon monoxide poisoning*. CRC Press.
- PIANTADOSI CA (2002). Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine*, **347**(14): 1054-1055.
- PROCKOP LD, CHICHKOVA RI (2007). Carbon monoxide intoxication: an updated review. *Journal of the neurological sciences*, **262**(1-2): 122-130.
- RAUB JA, MATHIEU-NOLF M, HAMPSON NB, THOM SR (2000). Carbon monoxide poisoning—a public health perspective. *Toxicology*, **145**(1): 1-14.
- RYTER SW, OTTERBEIN LE (2004). Carbon monoxide in biology and medicine. *Bioessays*, **26**(3): 270-280.
- SAGMANLIGİL OZDEMİR H, KAPLANOĞLU V (2006). Karbonmonoksit Zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci*. **2**(46): 74-80
- SATRAN D, HENRY CR, ADKINSON C, NICHOLSON CI, BRACHA Y, HENRY TD (2005). Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *Journal of the American College of Cardiology*, **45**(9): 1513-1516.
- SELLORS G (2000). Carbon monoxide poisoning: Specialist Registrar Anaesthesia. *Birmingham School of Anaesthesia*, **35**: 405-407.
- SEVER H, IKİZCELİ İ, AVSAROGULLARI L, SOZUER EM, OZKAN S, YURUMEZ Y, YAVUZ Y. (2005). Nonspesifik semptomlarla acil servise başvuran hastalarda karbonmonoksit zehirlenmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi*, **5**(1): 18-21.
- SILVERS SM, HAMPSON NB (1995). Carbon monoxide poisoning among recreational boaters. *JAMA*, **274**(20): 1614-1616.
- SIOU RC, SATO H, MANN GE (1999). Heme oxygenase–carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide?. *Cardiovascular research*, **41**(2): 385-394.

- SMITH JW, WEINSTEIN R, FOR THE AABB HEMAPHERESIS COMMITTEE, KLH. (2003). Therapeutic apheresis: a summary of current indication categories endorsed by the AABB and the American Society for Apheresis. *Transfusion*, **43**(6): 820-822.
- SOKAL JA, KRALKOWSKA E (1985). The relationship between exposure duration, carboxyhemoglobin, blood glucose, pyruvate and lactate and the severity of intoxication in 39 cases of acute carbon monoxide poisoning in man. *Archives of toxicology*, **57**(3): 196-199.
- SORHAUG S, STEINSHAMN S, NILSEN OG, WALDUM HL (2006). Chronic inhalation of carbon monoxide: effects on the respiratory and cardiovascular system at doses corresponding to tobacco smoking. *Toxicology*, **228**(2-3): 280-290.
- SÖNMEZ O, ERTAŞ G, BACAKSIZ A, TASAL A, ERDOĞAN E, ASOĞLU E, UYAREL H, GÖKTEKİN O (2013). Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio with the presence and complexity of coronary artery disease: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg*, **13**(7): 662-667.
- T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri 2007. Erişim tarihi: 31.07.2022.
Erişim adresi:
https://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/200712101406290_bitkapak.pdf.
- TEKSAM O, GUMUS P, BAYRAKCI B, ERDOĞAN I, KALE G (2010). Acute cardiac effects of carbon monoxide poisoning in children. *European Journal of Emergency Medicine*, **17**(4): 192-196.
- THOM SR, BHOPALE VM, FİŞHER D, ZHANG J, GIMOTTY P (2004). Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**(37): 13660-13665.
- TINTINALLI J, STAPCZYNSKI J, MA O, CLINE D, CYDULKA R, MECKLER G (2011). Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 7 ed: New York: The Mc Graw Hill; 1437-40 .
- TRITAPEPE L, MACCHIARELLI G, ROCCO M, SCOPINARO F, SCHILLACI O, MARTUSCELLI E, MOTTA PM (1998). Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Critical care medicine*, **26**(4): 797-801.
- TUREDİ S, CINAR O, KALDIRIM U, MENTESE A, TATLI O, CEVİK E, TUNCER SK, GUNDUZ A, YAMANEL L, KARAHAN SC (2011). Ischemia-modified albumin levels in carbon monoxide poisoning. *The American journal of emergency medicine*, **29**(6): 675-681.
- VREMAN HJ, WONG RJ, STEVENSON DK, SMIALEK JE, FOWLER DR, LI L, VIGORITO RT, ZIELKE HR (2006). Concentration of carbon monoxide (CO) in postmortem human tissues: effect of environmental CO exposure. *Journal of forensic sciences*, **51**(5): 1182-1190.

- WEAVER LK (1999). Carbon monoxide poisoning. *Critical care clinics*, **15**(2): 297-317.
- WEAVER LK (2009). Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine*, **360**(12): 1217-1225.
- WEAVER LK, HOPKINS RO, CHAN KJ, CHURCHILL S, ELLIOTT CG, CLEMMER TP, JAMES F, ORME JR M.D, FRANK O. THOMAS, M.D., MORRIS, A. H. (2002). Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine*, **347**(14): 1057-1067.
- WOLF SJ, LAVONAS EJ, SLOAN EP, JAGODA AS (2008). Clinical policy: critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Journal of Emergency Nursing*, **34**(2): e19-e32.
- WRIGHT J. (2002). Chronic and occult carbon monoxide poisoning: we don't know what we're missing. *Emergency Medicine Journal*, **19**(5): 386-390.
- WU L, WANG R. (2005). Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacological reviews*, **57**(4): 585-630.
- YANIR Y, SHUPAK A, ABRAMOVICH A, REISNER SA, LORBER A (2002). Cardiogenic shock complicating acute carbon monoxide poisoning despite neurologic and metabolic recovery. *Annals of emergency medicine*, **40**(4): 420-424.
- YARAR C, YAKUT A, AKIN A, YILDIZ B, DINLEYICI EC (2008). Analysis of the features of acute carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy in children. *The Turkish Journal of Pediatrics*, **50**(3): 235.
- YILMAZ H, KARABÖCÜOĞLU M, KÖROĞLU T. (2008). Karbonmonoksit Zehirlenmesi. Çocuk Yoğun Bakım Esaslar ve Uygulamalar. 1 ed: İstanbul Medikal Yayıncılık; p. 849-53.

EKLER

Ek.1. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul Karar Formu



İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARARI



Tarih: 16.06.2021

Sayın
Prof. Dr. Binay CAN EKE
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi

Sorumluluğunuzda yürütülmesi planlanan “KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNDE KARBOKSİHEMOGLOBİN VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN TOKSİKOLOJİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ - Başvuru No: 2021000205-1(2021/205)” başlıklı araştırmanız incelenerek, etik açıdan uygun bulunmuştur.

Karar no: İ6-429-21