



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP KLİNİĞİ**

**HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ ALAN KARBONMONOKSİT
ZEHİRLENMESİ HASTALARINDA SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON
İNDEKSİNİN (SII) DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Metehan ÇAKIR

KONYA/2025



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA ŞEHİR HASTANESİ
SUALTI HEKİMLİĞİ VE HİPERBARİK TIP KLİNİĞİ**

**HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ ALAN KARBONMONOKSİT
ZEHİRLENMESİ HASTALARINDA SİSTEMİK İMMÜN-İNFLAMASYON
İNDEKSİNİN (SII) DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Metehan ÇAKIR

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Abdullah ARSLAN**

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2025

TEŞEKKÜR

Konya Şehir Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinde uzmanlık eğitimim süresince bilgi birikimini ve tecrübesini esirgemeyen, her daim desteklerini gördüğüm, tıp etiği konusunda bana yol gösteren saygıdeğer tez danışmanım sayın Doç. Dr. Abdullah Arslan'a teşekkürlerimi sunarım.

Bu yolda beraber yürüdüğüm kıymetli ve çalışkan asistan arkadaşlarım Dr. Fatma Didem Kesler, Dr. Mert Kartal, Dr. Didem Döndüren, Dr. Recep Furkan Çalık, Dr. Celaleddin Furkan Bayındır, Dr. Abdullah Mansur Aysel, Dr. Derya Demirbaş, Dr. Hikmet Başar, Dr. Serra Dilara Sayan Sezgin, Dr. Zülfü Mehmet Taş'a ve kliniğimizin uzman doktoru Dr. Yonca Gül Aydın'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Kliniğimizde özveriyle görev yapan kıymetli basınç odası operatörlerimiz Muhittin Şahin, Hilal Tol Arın ve Gülsüm Gürsoy Açıkgöz'e; değerli hemşirelerimiz Arife Beyaz ve Ayşe Tamer'e; sekreterimiz Mehmet Ali Karakoç'a ve kliniğimizin vazgeçilmez ismi Şerife ablamıza gönülden teşekkür ederim.

Doktorluk mesleğini hem seçmemi sağlayan hem de bu yolda bana ışık olan, her yönü ile mükemmel bir insan ve doktor olan abim Jinekolojik Onkolog Doç. Dr. Caner Çakır'a minnettarım, teşekkürlerimi sunarım.

Bütün hayatım boyunca eğitim, sosyal yaşam, kişisel gelişim ve her konuda hem maddi hem manevi desteğini esirgemeyen her koşulda bana yardımcı olan, sevgisini esirgemeyen abim Alper Çakır'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Bilimsel konularda desteğini esirgemeyen hem hoca hem abla olan Dr. Betül Tokgöz Çakır'a ve büyüğüm, desteğini esirgemeyen Hilal Aydın Çakır'a teşekkür ederim.

Yol arkadaşım, hayatımın her alanında yanımda olan ve sevgisini esirgemeyen sevgili Ceren Tunç'a gönülden teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her anımda yanımda olan, maddi ve manevi destekleriyle daima hissettiğim; sevgileri, sabırları, duaları ve fedakârlıklarıyla bugünlere gelmemde en büyük paya sahip olan kıymetli annem Ayten Güler Çakır'a ve babam Tacî Çakır'a en derin şükranlarımı ve teşekkürlerin en büyüğünü sunarım.

Dr. Metehan ÇAKIR
KONYA/2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İ
İÇİNDEKİLER	İİ
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	İV
TABLO VE ŞEKİLLER	V
ÖZET	VI
ABSTRACT.....	Vİİİ
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi.....	1
1.1.1. Tanım.....	1
1.1.2. Karbonmonoksit Tarihçe	1
1.1.3. Karbonmonoksit Kaynakları	3
1.1.4. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Epidemiyolojisi	4
1.1.5. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Patofizyolojisi.....	5
1.1.6. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Klinik Bulguları.....	9
1.1.6.1. Nörotoksisite.....	12
1.1.6.2. Kardiyotoksisite	14
1.1.7. Kronik Karbonmonoksit Zehirlenmesi Belirtileri	15
1.1.8. İleri Dönem Belirtileri	16
1.1.9. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tanı	17
1.1.9.1. Laboratuvar Tetkikleri	19
1.1.10. Ayırıcı Tanı	20
1.1.11. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Yönetim Ve Tedavi.....	21
1.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi	21
1.2.1. Tanım.....	21
1.2.2. Oksijenin Tarihçesi.....	22
1.2.3. Hiperbarik Oksijenin Tarihçesi	22
1.2.4. Hiperbarik Oksijen'nin Temel Fiziksel Kanunları	24
1.2.5. Hiperbarik Oksijen'nin Fizyolojik Etkileri	25
1.2.5.1. Basıncın Doğrudan Etkileri	25
1.2.5.2. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkileri.....	26

1.2.6. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları	31
1.2.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları.....	36
1.2.8. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Yan Etkileri Ve Komplikasyonları	37
1.2.9. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Hiperbarik Oksijen Tedavisi.....	39
1.3. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi	40
2. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3. BULGULAR.....	46
4. TARTIŞMA	54
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	61
6. KAYNAKLAR	63



SİMGELER VE KISALTMALAR

ATA	Mutlak Basınc
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CK	Kreatin Kinaz
CKB	Kreatinin Kinaz MB
CO	Karbonmonoksit
COHb	Karboksihemoglobin
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECHM	Avrupa Hiperbarik Tıp Komitesi (European Commitee for Hyperbaric Medicine)
EKG	Elektrokardiyografi
EPO	Eritropoetin
GNS	Geç Nörolojik Sekel
GKS	Glasgow Koma Skoru
Hb	Hemoglobin
HBOT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HO	Hem Oksijenaz
IMA	İskemik Modifiye Albumin
MBP	Myelin Basic Protein
Mmol/L	milimol/Litre
Mg/m³	milligram/metreküp
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLR	Nötrofil-Lenfosit Oranı
NO	Nitrik Oksit
NMDA	N-metil-D-aspartat
Ng/L	Litrede Nanogram
PPM	Milyonda Bir Birim
PLR	Platelet-Lenfosit Oranı
SII	Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
SOR	Serbest Oksijen Radikalleri
UHMS	Sualtı ve Hiperbarik Tıp Topluluğu (Undersea and Hyperbaric Medical Society)
U/L	Litre Başın Birim
SpCO	Pulse CO-Oksimetre

TABLO VE ŞEKİLLER

TABLO

Tablo 1. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Patofizyolojik Mekanizmalar	7
Tablo 2. Karbonmonoksitin Vücudun Çeşitli Sistemleri Üzerindeki Etkileri	11
Tablo 3. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Saptanabilen Nörolojik Bulgular	14
Tablo 4. Karbonmonoksit Zehirlenmesi Sonrası Görülebilen Geç Dönem Bulgular	17
Tablo 5. UHMS'nin 2019'da Yayınladığı Güncel HBOT Endikasyon Listesi	32
Tablo 6. ECHM Endikasyon Listesi	34
Tablo 7. HBOT İçin Kabul Edilmeyen Endikasyonlar	35
Tablo 8. HBOT Kullanılmaması Önerilen Endikasyonlar	35
Tablo 9. T.C. Sağlık Bakanlığı Tarafından Uygulanan HBOT Endikasyon Listesi ..	36
Tablo 10. HBOT'nin Kesin Ve Kısmi Kontrendikasyonları	37
Tablo 11. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde HBOT Önerilen Durumlar	40
Tablo 12. Çalışma Grubunun Demografik Özellikler.....	46
Tablo 13. Çalışma Grubunun Tedavi Öncesi Değerleri.....	47
Tablo 14. Çalışma Grubunun İlk HBOT Seansı Sonrası Değerleri	48
Tablo 15. HBOT Seansı Öncesi Ve Sonrası Değerlerin Karşılaştırılması.....	49
Tablo 16. Birden Fazla Seans Alan 38 Hastanın Son HBOT Sonrası Değerlerin İstatistiksel Tablosu.....	49
Tablo 17. Birden Fazla HBOT Seansı Alan 38 Hastanın NLR, PLR, SII Değerlerin Ortalaması	50
Tablo 18. Birden Fazla HBOT Seansı Alan 38 Hastanın COHb, NLR, PLR, SII Karşılaştırılması	50
Tablo 19. HBOT Öncesi Senkop Bulgusu Olan Ve Olmayan Hastalarda Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması.....	51
Tablo 20. Troponin Ve Laktat Değerlerine Göre COHb'nin Ve SII'nin İstatistiksel Değerlendirmesi	53

ŞEKİLLER

Şekil 1. Basınç Artışıyla Oksijen Çözünürlüğü İlişkisi	27
--	----

ÖZET

Amaç

Bu çalışmada karbonmonoksit zehirlenmesi (CO) olan hastalarda hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) sistemik inflamasyon belirteçleri ve biyokimyasal parametreler üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem

Konya Şehir Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinde 01.03.2022-01.06.2024 tarihleri arasında tedavi görmüş CO zehirlenmesi hastalarının dosyaları retrospektif olarak tarandı. Araştırmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan 72 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hasta dosyalarından senkop varlığı ve semptom başlangıcı ile HBOT arasında geçen süre kaydedildi. Kan gazından COHb ve laktat değeri, biyokimyasal tetkiklerin (Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Transaminaz (AST), Kreatin Kinaz (CK) ve hs Troponin T sonuçları tarandı. Hastaların tam kan sayımı tetkikinden nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) değerleri hesaplandı. Ayrıca hastalara uygulanan HBOT seans sayıları not edildi. Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 21.0 programı ile yapıldı, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 45,85 olarak bulundu. Demografik verilere benzer şekilde kadın/erkek oranı birbirine yakın bulundu. HBOT sonrası hs troponin T değerleri hariç bütün değerlerde (COHb, NLR, PLR, SII, CK, AST, ALT, Laktat) düşüş saptandı. HBOT öncesindeki NLR, PLR, SII değerleri tedavi sonrasına göre yüksek tespit edildi ($p < 0.05$). Senkop görülen hastalarda NLR, PLR, SII değerleri yüksek bulundu ($p < 0.05$). HBOT tedavisi sonrasında senkop görülmeyen hastalarla eşit seviyeye geriledi. Semptom başlangıç zamanı ile HBOT arasında geçen sürenin SII ile anlamlı bir ilişkisi saptanmadı ($p > 0,05$). Hs troponin T yüksekliği bulunan hastaların SII değerleri de yüksek bulundu ($p < 0.05$).

Sonuç

CO zehirlenmesi patogeneğinde sistemik inflamasyon önemli bir yer tutar. HBOT gerek hipoksiyi ortadan kaldırması, gerek anti-inflamatuar etkisi ile tedavi seçeneklerinden biridir. Tedavi öncesi NLR, PLR, SII gibi parametrelerin, tedavi sonrasında göre düşmesi bunu kanıtlar niteliktedir. Senkop varlığı ve hs troponin T yüksekliği bulunan hastalarda SII değerlerinin yüksek tespit edilmesi, ağır etkilenmesi olan hastalarda SII değerlerinin hasta seçiminde ve HBOT seans planlamasında yardımcı bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Hiperbarik oksijen tedavisi, CO zehirlenmesi, sistemik immün inflammatuar indeks, karboksihemoglobin

ABSTRACT

Objective

In this study, we aimed to investigate the effects of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) on systemic inflammation markers and biochemical parameters in patients with carbon monoxide poisoning (CO).

Materials and Methods

A retrospective review was conducted of the medical records of patients diagnosed with CO poisoning and treated at the Underwater and Hyperbaric Medicine Clinic of Konya City Hospital between 2022 and 2024. A total of 72 patients who met the inclusion criteria were enrolled in the study. Systemic immune-inflammation index (SII), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) values were calculated from complete blood count and biochemical test results. In addition, the presence of syncope, carboxyhemoglobin (COHb), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatine kinase (CK), and hs troponin T levels were evaluated. The number of HBOT sessions and pre-treatment Glasgow Coma Scale (GCS) scores were recorded from patient files. The duration between symptom onset and initiation of HBOT was also calculated. Pre- and post-treatment values were compared. Statistical analyses were performed using SPSS version 21.0, with a p-value of <0.05 considered statistically significant.

Results

The mean age of the patients was found to be 45.85 years. Similar to the demographic characteristics, the female-to-male ratio was nearly equal. Following hyperbaric oxygen therapy (HBOT), reductions were observed in all parameters except for hs troponin T levels, including COHb, NLR, PLR, SII, CK, AST, ALT, and lactate. Pre-treatment values of NLR, PLR, and SII were significantly higher compared to post-treatment values ($p<0.05$). Among patients who experienced syncope, NLR, PLR, and SII levels were found to be elevated ($p<0.05$); however, these values decreased to levels comparable to those of patients without syncope after HBOT. No significant correlation was identified between the time interval from symptom onset

to HBOT initiation and SII values ($p>0.05$). Patients with elevated hs troponin T levels also exhibited significantly higher SII values ($p<0.05$).

Conclusion

Systemic inflammation plays a significant role in the pathogenesis of CO poisoning. HBOT is among the treatment options due to its ability to alleviate hypoxia and exert anti-inflammatory effects. The observed reduction in parameters such as NLR, PLR, and SII following treatment supports this therapeutic mechanism. The elevated SII values in patients presenting with syncope and elevated hs troponin T levels suggest that SII may serve as a useful parameter in identifying severely affected patients. Furthermore, it may aid in patient selection and the planning of HBOT sessions.

Keywords: Hyperbaric oxygen therapy, carbon monoxide poisoning, systemic immune-inflammation index

GİRİŞ

Karbonmonoksit (CO) karbon içeren maddelerin tam olmayan yanması sonucu oluşur. CO rengi, tadı ve kokusu olmayan bir gazdır. CO zehirlenmeleri genellikle kömür kullanılan sobalar, yangın, motor egzozu ve arızalı fırınlar nedeniyle oluşur (1). Dünyada, özellikle de insanların uygun şartlarda havalandırma olmadan ısınmak için odun veya kömür yakılan sobalar kullandığı ülkelerde başlıca zehirlenme ve ölüm nedenidir (2). CO zehirlenmesinin sıklığı ülkeden ülkeye değişmekle beraber, Amerika Birleşik Devletleri'nde acil servis başvuruları referans alınarak yapılan çalışmalarda, yılda 50.000 (100.000 nüfus başına 16 hasta) vakanın CO zehirlenmesi nedeniyle kayıtlara geçtiği görülmektedir (3).

CO kandaki hemoglobine yüksek afiniteyle bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) oluşturur. 10 milyonda bir birim (ppm) kadar düşük CO seviyelerine maruz kalmak bile yaklaşık %2'lik COHb seviyelerine yol açabilir (1). Dünya Sağlık Örgütü, CO'ya 6 ppm'nin üzerindeki seviyelerde uzun bir süre boyunca maruz kalmanın potansiyel olarak toksik olduğunu ileri sürmektedir (4).

CO zehirlenmesinin patogeneğinde CO'nun çeşitli proteinlere bağlanması yer alır. CO sadece hem içeren hemoglobin ve miyoglobine bağlanmakla kalmayıp, sitokrom oksidaz ve sitokrom *p* 450'yi de inhibe eder. Araştırmalar CO'nun lipid peroksidasyonuna ve serbest radikal oluşumuna sebebiyet verdiğini göstermiştir (5). CO hafif baş ağrısından koma ve ölüme kadar uzanan geniş bir yelpazede klinik semptomlar oluşturabilmektedir. Ağır zehirlenmelerde ciddi kardiyak ve nörolojik sekeller oluşturabilmektedir (6).

İnsan ve hayvan modellerinde CO zehirlenmesi, kan dolaşımındaki nötrofillerin serbestleşmesine sebebiyet vererek serbest oksijen radikalleri (SOR) üretimini sağlayabilir ve lipid peroksidasyonunu katalize edebilir (7). Böylece CO vücutta sistemik bir inflamasyona sebep olur. CO zehirlenmesi sonrası nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit (PLR) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) gibi kan parametrelerinde anlamlı artışlar gözlenmiştir. Bu parametreler, inflamasyonun şiddetini ve uzun dönem nörolojik sonuçları öngörmede kullanılmaktadır. SII, özellikle uzun dönem nörolojik sonuçların öngörülmesinde klinik parametrelere ek olarak anlamlı bir katkı sağlamaktadır (8,9).

Kan bazlı inflamasyon belirteçlerinin sistemik inflamasyonu göstermedeki rolü büyüktür. Hu ve arkadaşları tarafından,

“nötrofil sayısı x trombosit sayısı/lenfosit sayısı”

formülü kullanılarak hesaplanan SII 2014 yılında tanımlanmıştır ve son yıllarda kullanımı giderek artmaktadır (10,11). SII; birçok malign hastalıkta, vaskülitte, Bell felcinde, nazal poliplerde ve astımda sistemik bir inflamasyon ve prognostik belirteç olarak araştırılmıştır. Yüksek SII değerleri, malign hastalıklarda kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Genellikle güçlü bir inflamatuar yanıtla beraber zayıf bir bağışıklık olduğunu gösterir (10,12,13).

Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT), deniz seviyesinden daha yüksek basınçta (>1 ATA-atmosphere absolute) basınçlandırılmış kapalı bir oda içinde bulunan hastanın aralıklı olarak %100'e yakın oksijen soluduğu medikal bir tedavi yöntemi olarak tanımlanmıştır (14).

Atmosfer havası solunduğunda, 1 atmosphere absolute (ATA) basınçta 100 ml kanda 0,32 ml oksijen çözülmüş halde bulunurken, 2 ATA basınçta bu değer 0,81 ml'dir. Aynı kişi %100 oksijen soluduğunda; 1 ATA basınçta 100 ml kanda 2.09 ml oksijen çözülmüş halde bulunurken, 2 ATA basınçta 4,44 ml'dir (15).

CO zehirlenmesinin ana tedavisi oksijendir. Mümkün olan en kısa vakitte, rezervuarlı maske ile %100 oksijen solunmalıdır. Bu, CO'nun hemoglobini bırakmasını hızlandırır ve dokulara oksijen bırakılmasını artırır (16). Vücutta COHb'nin yarı ömrü atmosfer havasında normal atmosferik basınçta 240- 320 dakika, rezervuarlı yüz maskesi kullanılarak verilen %100 oksijen ile normal atmosfer basıncında 40-90 dakika, HBOT ile de 20-40 dakika olduğunu bildirilmiştir (17). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı tarafından kabul edilen endikasyon listesinde Karbonmonoksit/siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonuna yer verilmiştir (18,19). CO zehirlenmesi gibi hemoglobinin oksijen taşıma kusuru olduğu zamanlarda, HBOT'nin plazmadaki çözülmüş oksijen miktarını artırmasından yararlanır. Böylece dokulardaki hipoksi azalır ve zehirlenme bulguları geriler (20). CO zehirlenmesi ile SII arasındaki ilişkiye ait kapsamlı bir analizde, SII'nın çocuklardaki CO zehirlenmelerinin ciddiyetini doğru bir şekilde tahmin edecek kadar güvenilir olmadığı ortaya çıkmıştır. CO'ya maruz kalma inflamatuar bir tepkiye neden

olsa da, bu tepkinin büyüklüğü ile zehirlenme semptomlarının ciddiyeti arasında tutarlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca CO düzeyleri arttıkça HBOT gibi ek müdahalelere duyulan ihtiyaç daha da belirginleşmiştir (21).

HBOT kanın parsiyel oksijen basıncını arttıran bir tedavi yöntemidir. CO zehirlenmesinde belli şartlarda tavsiye edilen bu tedavi CO'nun kandan uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Hemoglobine bağlanan CO'nun ayrışma sürecini büyük ölçüde kısaltır ve etki alanını kısıtlar.

CO zehirlenmesi olan hastalarda inflamasyon belirteçleri yükselmektedir. HBOT'nin anti-toksik, anti-inflamatuvar etkisinden faydalanılarak CO zehirlenmesinde tedavi sonrasında bu belirteçlerde düzelme tahmin edilmektedir. Bu çalışmada CO zehirlenmesi nedeniyle HBOT uygulanan hastalarda inflamasyon belirteçlerindeki değişiklikleri değerlendirdik.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi

1.1.1. Tanım

CO; bir karbon atomu ile bir oksijen atomunun üçlü kovalent bağla birleştiği, polar olmayan bir inorganik moleküldür. Molekül yapısında iki atom arasında bir adet sigma (σ) bağı ve iki adet pi (π) bağı bulunur. Ayrıca karbon atomu, oksijen atomuna bir koordinat (dativ) bağ ile de elektron çifti verir; bu nedenle bağ yapısı klasik kovalent bağlardan kısmen farklıdır. Moleküler formülü CO, moleküler ağırlığı ise 28.01 g/mol'dür (22).

CO; doğalgaz, LPG (tüp gazı), odun, kömür ve hayvan gübresi gibi karbon içeren yakıtların; sobalar, kazanlar, bacalar ve motorlarda eksik veya tam olmayan yanma süreçleri sonucunda ortaya çıkar. CO; renksiz, kokusuz, tatsız ve oldukça yüksek difüzyon kapasitesine sahip bir gazdır. Bu fiziksel özellikleri nedeniyle tahriş edici etkisi bulunmaz ve bu da fark edilmesini son derece güçleştirir. Fark edilmesinin zorluğu nedeniyle "sessiz katil" olarak da anılmaktadır. Standart koşullar altında, yani 0 °C sıcaklık ve 1 atmosfer basınç altında, CO gazının yoğunluğu yaklaşık 1.25 kg/m³ 'dür (23).

1.1.2. Karbonmonoksit Zehirlenmesi Tarihçesi

CO'nun varlığı, ateşin ve dumanın kullanıldığı en eski dönemlere kadar uzanır. Antik ve Orta Çağ'da, CO zehirlenmesi genellikle ölümlü sonuçlanırdı ve bu durumun nedenleri tam olarak anlaşılammıştı (24). Antik Yunan ve Roma uygarlıklarında bu gazın öldürücü özelliklerinin bilindiği ve bazı durumlarda infaz amacıyla kullanıldığı bilinmektedir. Özellikle ateş ve dumanın bulunduğu ortamlarda CO maruziyetinin ölümcül sonuçlar doğurabileceği bilinmekteydi (25). CO'nun kimyasal olarak tanımlanması ise çok daha sonraki dönemlerde gerçekleşmiştir. Fransız kimyager Lassone 1776 yılında toz durumda bir çinko oksit karışımını karbon ile ısıtarak CO elde etmiştir. Ancak gaz durumundaki maddenin mavi bir alevle yanmasıyla hidrojen olduğu kanısına ulaşmıştır. CO, İngiliz kimyager William Cruikshank tarafından 1800 yılında karbon ve oksijen içeren bir element olarak tanımlanmıştır (24,26).

CO zehirlenmesinin fizyopatolojisine dair bilgi, 19. yüzyılın ikinci yarısından itibaren önemli ölçüde ilerlemiştir. 1857'de Claude Bernard, CO'nun hemoglobindeki

oksijenin yerine geçtiğini ve bu şekilde zehirlenme semptomlarına neden olduğu sonucuna varmıştır (25). Bu alandaki bir diğer önemli katkıyı da 1895’de John Scott Haldane vermiştir. CO inhalasyonu ile zehirlenen farelerin iki atmosfer basınçta oksijen içeren ortamda canlı kalabildiklerini göstermiştir. Toksikiteyi hipoksi teorisiyle açıklayıp CO’nun hemoglobine bağlanarak toksik etki yarattığını, iki atmosfer basınçta plazmada çözülmüş oksijenin hücresel solunumu devam ettirebilmek için yeterli olduğu neticesine ulaşmıştır (27). 20. yüzyılın başlarında ise CO’nun yalnızca sistemik hipoksiye yol açmadığı, aynı zamanda hücresel düzeyde oksijen kullanımını da bozarak mitokondriyal solunum zincirini etkilediği anlaşılmıştır. Bu bilgiler CO’nun toksisite mekanizmalarının temelini oluşturmuştur (25).

Endüstriyel devrimle birlikte kömürün hem kentsel hem de sanayi amaçlı yaygın kullanımı, CO zehirlenmelerinin insidansında belirgin bir artışa yol açmıştır. Daha sonra içten yanmalı motorların devreye girmesiyle birlikte, özellikle kapalı alanlarda CO maruziyetine bağlı ölümler ciddi bir halk sağlığı problemi haline gelmiştir (28).

Tarihsel süreçte meydana gelen CO zehirlenmeleri, zaman zaman kitlesel can kayıplarına da neden olmuştur. Bu olaylardan biri, 1944 yılında İtalya’nın Balvano kasabasında gerçekleşmiştir. Tünelde mahsur kalan bir trenin içinde bulunan yolcular, lokomotifin çıkardığı egzoz gazındaki CO’ya maruz kalmış ve olayda 500’den fazla kişi hayatını kaybetmiştir. Bu trajedi, tarihteki en büyük toplu CO zehirlenmelerinden biri olarak literatürde yerini almıştır (29).

Öte yandan CO zehirlenmesinin tanısı ve tedavisi, 20. yüzyılda önemli aşamalar kaydetmiştir. Özellikle HBOT gibi yöntemler CO zehirlenmesi için denenmiştir. Ancak, CO zehirlenmesinin karmaşık etki ve sonuçları sebebiyle tedavi yaklaşımları hâlâ geliştirilmektedir (30). 1949’da, Pills ve Price, CO zehirlenmesi vakalarını başarıyla tedavi etmiştir. 1962’de Smith, HBOT’yi ilk kez CO zehirlenmesi olan hastaların tedavisinde etkili bir biçimde uygulamıştır (31).

1960’lar ve 1970’lerde kömürden doğal gaza geçiş, zehirlenme vakalarında önemli bir düşüş sağladı. Modern çağda ise CO dedektörleri ve toplum bilgilendirme kampanyaları önemli rol oynamaktadır (32).

CO zehirlenmesi hâlâ mühim bir halk sağlığı sorunu olarak ciddiyetini korumaktadır. Vakaların çoğu kazara meydana gelmekte olup, bazı durumlarda ise kasıtlı olarak intihar amacı ile gerçekleştirilmektedir. Son yıllarda ölüm oranlarında azalma verilere yansısı da, nörolojik ve kardiyak sekeller önemli bir sorun olarak varlığını sürdürmektedir (32).

1.1.3. Karbonmonoksit Kaynakları

Kentleşme ile birlikte CO emisyonları önemli ölçüde artış göstermiştir. Şehirlerdeki en önemli CO kaynaklarının başında motorlu taşıtların egzoz gazları yer almaktadır. Özellikle içten yanmalı motorlara sahip araçlar ve fosil yakıtların tam olarak yanmaması sonucu atmosfere yüksek miktarda CO salınımı olmaktadır (33). Bunun yanı sıra evlerde kullanılan sobalar, merkezi ısıtma sistemleri, şömineler, gazlı cihazlar CO üretebilir. Özellikle havalandırması yetersiz olan alanlar ve bakımı eksik yapılmış cihazlar risk altındadır (34). Doğal kaynaklar da atmosferik CO'ya katkı sağlar. Okyanuslar, atmosferdeki CO'nun önemli bir doğal kaynağıdır ve okyanus yüzeyinden atmosfere CO salınımını gerçekleştirir (35). Ancak günümüzde atmosferdeki CO'nun büyük çoğunluğu insan faaliyetlerine bağlıdır. Sanayileşmenin ve nüfusun hızla artması ile birlikte özellikle insan icraatleri CO emisyonlarını artırmıştır. Sonuç olarak atmosferdeki CO'nun büyük bir kısmının kaynağı insandır (36). Bu durumlara ek olarak sigara da eksojen bir CO kaynağıdır. Sigara içenlerin nefeslerinde ve kanlarında ölçülen CO seviyeleri, içmeyenlere göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (37).

CO yalnızca eksojen kaynaklardan alınan bir gaz değil, aynı zamanda organizma içinde endojen üretilen bir gazdır. Sjöstrand, hemoglobinin in vivo olarak parçalanması ile CO üretildiğini 1950'lerin başında bulmuş ve vücudumuzda endojen CO'nun mevcudiyetini deneysel olarak ispatlamıştır (38). Buna istinaden hemoliz gibi durumlarda hem yıkımı artar ve buna bağlı olarak CO üretimi yükselir. Özellikle hemolitik anemi gibi hastalıklarda endojen CO düzeyleri belirgin şekilde artabilir (39). Endojen CO üretiminin temel biyokimyasal kaynaklarının başında ise hem oksijenaz (HO) enzimleri gelir. HO enzimleri, endojen CO'nun başlıca kaynağıdır. HO-1 (indüklenebilir), HO-2 (konstitutif) ve HO-3 olmak üzere üç izoformu bulunur. Bu enzimler, hem molekülünü parçalayarak CO ve biliverdin üretir. HO-1: Stres, inflamasyon ve doku hasarı gibi durumlarda artar. HO-2: Beyin ve testis gibi

dokularda sürekli olarak bulunur. HO-3: Fonksiyonu tam olarak aydınlatılamamıştır (40,41).

1.1.4. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Epidemiyolojisi

CO zehirlenmesi, günümüzde hâlâ hem kasıtsız maruziyet hem de intihar girişimlerinin önemli bir nedeni olmaya devam etmektedir. ABD’de son zamanlarda yapılan çalışmalarda CO zehirlenmesine bağlı ölümlerin seneler içinde azaldığı fark edilmiştir. 1999 yılında CO zehirlenmesine bağlı ölüm sayısının yılda 1874 olmasına karşın, 2014 yılında bu sayı 1245 olarak bulunmuştur (32). 1999 ile 2012 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde yürütülen geniş kapsamlı bir çalışmada ise, hem kasıtlı hem de kasıtsız CO maruziyetine bağlı toplam 6136 ölümlerle sonuçlanan vaka tespit edilmiştir. Bu da yıllık ortalama 438 ölüm anlamına gelmektedir. Çalışmadaki ölümlerin %54’ünün ev içi ortamlarda gerçekleşmiştir. En yüksek yaşa özgü ölüm oranının 85 yaş üstü bireylerde olduğu görülmüştür (milyon kişi başına 6 ölüm). Yıllar içerisinde ölüm oranlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamakla birlikte, toplam olgu sayısında belirgin bir azalma olduğu bildirilmiştir (42).

Türkiye genelinde CO zehirlenmesine bağlı ölüm oranları, halk sağlığı açısından önemli bir risk oluşturmaya devam etmektedir. Türkiye genelinde bakıldığı zaman CO zehirlenmesine bağlı ölüm riski 0,35/100.000 olarak bildirilmiştir. 10 yıllık dönemde 2667 ölümlerle sonuçlanan CO zehirlenmesi vakası bildirilmiştir (43). 2013-2017 yılları arasında Türkiye’deki resmi ölüm kayıtlarına dayanan verilere göre CO’ya bağlı 1896 ölüm vakası gerçekleşmiş, ölümlerin %69,1’i erkeklerde meydana gelmiştir. En fazla ölüm 18-64 yaş grubunda tespit edilmiştir (44). Bölgesel düzeyde yapılan çalışmalar CO zehirlenmesinin önemli bir sağlık sorunu olduğunu ortaya koymaktadır. Ankara’da 2001-2011 yılları arasında 380 ölümlerle sonuçlanan CO zehirlenmesi vakası tüm zehirlenmeye bağlı ölümlerin %61,1’ini oluşturmuştur. En yüksek ölüm oranları Kırıkkale, Karabük ve Çankırı gibi İç Anadolu şehirlerinde kaydedilmiştir (45).

CO zehirlenmesi, sadece yetişkinleri değil, çocukları da ciddi şekilde etkileyen bir halk sağlığı sorunudur. Doğu Karadeniz Bölgesi’nde yapılan bir araştırmaya göre, çocuklarda bildirilen tüm zehirlenme vakalarının %64,5’inin CO maruziyetine bağlı

olduğu belirlenmiştir. Bu durum, çocuk yaş grubunun özellikle risk altında olduğunu göstermektedir (46).

Türkiye’deki otopsi sonuçlarını derleyen bir çalışmada 47523 otopside 980 vakada CO zehirlenmesi tespit edilmiştir. Yıllara göre dağılım incelendiğinde 1998 yılından 2008 yılına doğru CO zehirlenme olgularında artış olduğu, en fazla zehirlenmenin 2007 yılında olduğu, o yıl kuzey ve batı yönünden şiddetli rüzgâr nedeniyle anormal kar yağışı olduğu ve bunun da insanları uygun olmayan kömür sobalarını kullanmaya yönelttiği bildirilmiştir (47).

1.1.5. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Patofizyolojisi

CO doğal atmosferde düşük düzeylerde bulunan bir gazdır. CO’nun atmosfer havasında yaklaşık 10 ppm civarında bulunduğu düşünülmektedir (1). Dünya Sağlık rgt zehirlenmenin 86 ppm’den yüksek değerlere 15 dakikalık maruziyetten sonra ortaya çıktığını belirtmiştir (48). COHb düzeyleri, bireyin maruziyet geçmişi ve fizyolojik durumu doğrultusunda değişkenlik gösterebilir. Genellikle sigara içmeyen bireylerde COHb düzeyinin %2’nin üzerinde olması patolojik kabul edilirken; sigara içenlerde bu sınır %10’a kadar yükselebilmektedir ve semptomlara neden olabilmektedir (49).

CO kaynakları genel olarak sigara gibi eksojen kaynaklı olsa da endojen CO kaynakları da mevcuttur. İnsan vücudu sinyal yolakları ve nörotransmitter fonksiyonları için hem molekülünü içeren proteinlerin parçalanmasından endojen olarak az miktarda CO retir. Endojen olarak üretilen CO; sinyal yolakları aracılığı ile doku sağkalımında önemli bir yere sahiptir. Potansiyel fizyolojik etkilerinde ise apoptozun dokuya özel inhibisyonu, hücresel proliferasyon ve tromboz mevcuttur. CO, nitrik oksit benzeri santral sinir sisteminde bir nörotransmitter olarak da görev almaktadır (50).

Patofizyolojiye göre; eksojen olarak vücuda giren CO, hızlı bir biçimde pulmoner kapiller membrana difüze olarak (alveoler-pulmoner membranı geçerek) sistemik dolaşıma katılır. Hem’in demir içeren bölümüne bağlanır. Dolaşımdaki CO miktarı; dakikada yapılan ventilasyona, maruz kalma süresine ve ortam havasındaki oksijen ile CO konsantrasyonlarının oranına bağlı olarak değişir. CO’nun hemoglobine olan afinitesinin oksijene göre çok daha yüksek olması, düşük CO seviyelerinde bile bireyde belirti ve bulgulara yol açar (51). CO, hemoglobine

oksijenden 200 kat daha fazla afinite ile bağlanır ve COHb oluşumuna neden olur. Bu durum, dokulara oksijen taşınmasını engelleyerek hipoksik hasarlara sebebiyet verir. Ancak, CO zehirlenmesinin etkileri sadece hipoksiyle açıklanamaz; başka mekanizmalar da zehirlenmede yer alır (26).

COHb oluşumu ve doku hipoksisi, yakın tarihe kadar CO zehirlenmesinin ana mekanizması olarak kabul edilmiştir fakat kan COHb düzeyi ile hastanın klinik durumunun kolere olmaması gibi bilimsel ve klinik gözlemler ek patofizyolojik mekanizmaların zehirlenmede rol oynaması gerektiğini göstermektedir (49). Ayrıca absorbe edilen CO'nun %90'ı hemoglobine bağlanmakta olup, yaklaşık %10'u da miyoglobin ve sitokrom C oksidaz gibi hem içeren proteinlere bağlanmakta, %1'den az kısmı da plazmada çözülmüş olarak serbest halde bulunmaktadır. Ayrıca çok az bir kısmı da okside olarak karbondioksite dönüşmektedir (52).

Sonuç olarak bazıları sadece hayvan modellerinde, bazıları ise insan çalışmaları ile de teyit edilmiş olan patofizyolojik mekanizmalar ile CO zehirlenmesinin hem doku hipoksisine sebep olduğu hem de çeşitli mekanizmalar yoluyla immünolojik veya inflamatuvar hasarı da içeren hücrel değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir. Bu mekanizmalar tablo 1'de özetlenecek olursa;

Tablo 1. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Patofizyolojik Mekanizmalar (49)

Mekanizma	Açıklama
NO üretimi ve peroksinitrit oluşumu	CO maruziyetiyle artan nitrik oksit (NO), süperoksit radikaliyle (SOR) birleşerek peroksinitrit (ONOO ⁻) oluşumuna yol açar; bu da oksidatif stresin önemli bir bileşenidir.
Hücre içi proteinlere bağlanma	CO; hemoglobin, miyoglobin, sitokrom a ve sitokrom a ₃ gibi hem içeren proteinlere bağlanarak hücre solunumu ve oksijen taşınmasını engeller.
Mitokondriyal oksidatif stres	Mitokondride elektron taşıma zinciri inhibe edilir; ATP üretimi bozulur, SOR birikir.
Nötrofil aracılı lipit peroksidasyonu	CO, nötrofil aktivasyonuna yol açarak hücre membranındaki lipitlerin oksidatif hasarına neden olur.
İmmün aracılı doku hasarı	CO maruziyeti bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna neden olarak inflamatuvar yanıtları tetikler.
Apoptoz (programlanmış hücre ölümü)	Hücre hasar ve mitokondriyal disfonksiyon sonucunda apoptoz yolları aktive olur, hücre ölümü gerçekleşir.
Gecikmiş inflamasyon	CO zehirlenmesinden saatler sonra başlayan ikincil inflamatuvar süreçler, özellikle merkezi sinir sisteminde nöroinflamasyona yol açabilir.

CO molekülünün sitokromlara bağlanması neticesinde elektron transport zinciri ve oksidatif metabolizma bozulmakta, mitokondriyal enzimler inaktive olmakta ve SOR oluşmaktadır (53).

CO, trombositin hem proteinlerine bağlanarak NO salınımına sebebiyet verir. Fazla miktarda salgılanan NO, NOO⁻ oluşumuna sebep olarak mitokondriyal fonksiyonları bozar. Böylece hipoksinin ağırlaşmasına neden olur. Beraberinde trombosit, nötrofil agregasyonu ve nötrofil degranülasyonu yaparak miyeloperoksidaz, proteaz ve SOR üretimini ve salınmasını artırır. Sonuç olarak oksidatif stres, lipit peroksidasyonu ve apoptoz görülür. Lipit peroksidasyonu sonucunda ortaya çıkan ürünler Myelin Basic Protein (MBP) ile etkileşerek lenfositik immünolojik yanıtı

başlatır. Mikroglia aktivasyonunu arttırıp nöropatolojik etkilere neden olur. Beyinde hipoksi sonucunda eksitatör aminoasitler ve nitrit düzeyleri yükselerek nekroz ve apopitoz ile sonuçlanmaktadır (17).

Mitokondri enerji açığına çıkarmadığı zaman aritmiler ortaya çıkmaktadır. Aritmilere ek olarak kardiyak disfonksiyon gelişmekte, iskeminin uzaması ile birlikte miyokardiyal hasar meydana gelmektedir. Hasar uzadıkça kardiyak output azalmakta, sonuç olarak periferel dokulara oksijen iletimi daha da azalmaktadır. CO zehirlenmesi iskelet kasında hücresel iskemik nekroza sebep olabilmektedir. Bunları takiben rabdomiyoliz ve akut tübüler nekroz gelişebilmektedir (51).

CO, beyin dokusundaki mitokondriyal fonksiyonu da sekteye uğratar. Özellikle Kompleks IV üzerinden oksidatif fosforilasyonu engeller. Bu, SOR artışına ve hücresel enerji üretiminin azalmasına sebep olur. Ayrıca, CO maruziyetiyle birlikte sitokin (IL-6, IL-8, TNF- α) düzeylerinde artış gözlenir (54). CO zehirlenmesi neticesinde dokularda oluşan hipoksi, NO aracılığı ile ekstatör bir nörotransmitter olan Glutamat miktarını arttırmaktadır. Glutamat, N-metil-D- aspartat (NMDA) reseptörlerini bloke ederek hücre içine kalsiyum akışını arttırmakta, NMDA reseptörü mevcut değilse sistein ile yarışarak glutatyon sentezini bozmakta ve hücre hasarı gerçekleşmektedir. Bu da ilerleyen dönemlerde bilişsel bozulmalara sebebiyet verebilmektedir (55). CO zehirlenmesi sonrasında günler veya haftalar sonra meydana gelen gecikmiş ensefalopati, hipoksiye ek olarak immünolojik mekanizmalarla da ilişkilidir. MBP yapısında değişiklikler ve lipit peroksidasyon ürünleri otoimmün yanıt başlatabilir. Bu süreçte mikroglia sayısında azalma, demiyelinizasyon ve nörotrofik faktörlerde düşüş gözlenir (56). Ayrıca LINGO-1 proteininin aşırı ekspresyonu, RhoA/ROCK2 yolunu tetikleyerek oligodendrosit miyelinizasyonunu ve nöronal sağkalımı olumsuz etkiler. Bu, özellikle gecikmiş ensefalopati gelişiminde önemli bir mekanizmadır (56). CO maruziyeti neticesinde 3-240 günlük bir süreç içerisinde geç nörolojik sekel (GNS) gelişebilmektedir. Geç dönemde meydana gelen belirti ve bulgular davranışsal ve kognitif yeteneklerde hafif gerilemeden; ağır demans, psikoz, inkontinans, parkinsonizm, hareket veya yürüme bozukluğu tablosuna kadar uzanan geniş bir yelpazede ortaya çıkabilmektedir (57).

Fizyolojik farklılıklar (ör. yaşlılık, anemi, KOAH, kardiyovasküler hastalıklar, 65 yaş üstü hastalar) CO zehirlenmesinin kliniğinde kişisel farklılıklar oluşturabilir.

Bu komorbid durumlarda COHb oluşumu ve eliminasyonu değişiklik gösterebilir. Bu da zehirlenmenin ciddiyetinde rol oynar ve ileri dönemde GNS gelişimini etkiler (58).

CO zehirlenmesinin ana patofizyolojik hasar nedeni doku hipoksisidir. Serebral korteks, beyaz cevher, bazal çekirdekler, serebellumun Purkinje hücreleri gibi bazı beyin alanları hipoksik etkilenmeye karşı hassastırlar (59). Postmortem çalışmalarda, akut olgularda özellikle korpus kallosumu içeren beyaz cevher alanlarında peteşial kanamalar; 48 saatten daha uzun yaşayan olgularda globus pallidus, hipokampus, substansia nigranın pars retikularisini içeren alanlarda multifokal nekrozlar, korteksin laminar nekrozu, beyaz cevher lezyonlarıyla birlikte serebellumun Purkinje hücrelerinin kaybı gösterilmiştir (60).

CO zehirlenmesi, hipoksemi, akut solunum sıkıntısı, akciğer ödemi, alveoler hasar ve bronşiyal tıkanıklık gibi solunum sistemi üzerinde de ciddi etkilere neden olabilir (61).

1.1.6. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Klinik Bulguları

CO zehirlenmesinde bulgular ve semptomlar değişkenlik gösterebilir ve özgül bulgu ve semptom yoktur. CO zehirlenmesi kalp, beyin ve sinir sistemi, kas, gastrointestinal sistem, kutanöz sistem dâhil olmak üzere tüm sistemleri etkileyebilmektedir. Nörolojik ve kardiyak fonksiyonlar yüksek miktarda oksijene gereksinim gösterir. İlk belirtiler genellikle nörolojik ve kardiyovasküler sistemde görülmektedir (14).

Klinik pratikte COHb'nin atmosfer havasında yarılanma ömrü yaklaşık olarak 4-5 saat olduğundan COHb seviyesi ölçümünde çabuk davranılmalıdır. Hastanelerde rutin olarak kullanılan nabız oksimetre cihazları sadece iki dalga boyunda ölçüm yapabildiğinden oksihemoglobin düzeylerini belirleyebilir fakat COHb ve methemoglobin ayırımını yapamamaktadır. Nabız oksimetre cihazı kandaki oksijen saturasyonu düzeyini yanlış olarak yüksek gösterebilmektedir. Nabız oksimetre cihazlarıyla ölçüm yapıldığında oksihemoglobin ile COHb ayırımının olmaması klinisyeni hipoksi olmadığı yönünde yanıltabilmektedir. CO-oksometreli ölçüm yapabilen cihazlar COHb, deoksihemoglobin ve methemoglobin ayırımını yapabilmektedir (62).

COHb seviyeleri tanı koymada yararlı bir belirteçtir ancak klinik şiddetle her zaman paralel olmayabilir (63). CO zehirlenmesinde başvuru esnasında şikâyet ve

semptomlar yaş, CO kaynağına yakınlık, eşlik eden hastalık, ortamdaki CO miktarı, maruziyet süresi, ventilasyon hızı ve metabolik hıza bağlı değişiklik gösterebilir (62). Biyokimyasal parametreler hariç sık görülen semptomlardan bazıları da zehirlenme şüphesi için yol gösterici olabilir. Baş ağrısı, baş dönmesi, halsizlik, bulantı ve kusma; CO zehirlenmesinin en erken ve en sık görülen belirtileridir. Yorgunluk, sersemlik ve grip benzeri semptomlar da sık olarak görülebilir (55). Konfüzyon, dezoryantasyon, davranış değişiklikleri, senkop, koma ve nöbetler görülebilir. Şiddetli zehirlenme yaşayan vakalarda ölüm riski oluşabilir (64).

2012 yılında ABD’de CO zehirlenmesi sürveyansını belirlemek hedefiyle yapılan, HBOT uygulanan 1907 vakanın bulunduğu çalışmada en sık ortaya çıkan belirti ve bulgular sırasıyla baş ağrısı, bilinç kaybı, baş dönmesi, bulantı kusma, konfüzyon, yorgunluk, hafıza sorunları, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve kuvvetsizliktir (65). Bu çalışmaya ek olarak zehirlenmeden günler veya haftalar sonra meydana gelen hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri, hareket bozuklukları gibi bulgular da görülebilmektedir (66).

CO zehirlenmesinde göğüs ağrısı, çarpıntı, nefes darlığı gibi semptomlar özellikle kalp hastalığı komorbid durumu olanlarda belirgindir. Miyokardiyal disfonksiyon, aritmi, pulmoner ödem ve akut miyokard iskemisi ciddi vakalarda kalp yetmezliğini ve ölüm riskini arttırabilir (67).

Solunum sistemi ile alakalı en çok tespit edilen komplikasyon pulmoner ödemdir. CO zehirlenmesinin hem hipoksi hem de kardiyak fonksiyon bozukluğuna sebebiyet vererek pulmoner ödeme neden olduğu varsayılmaktadır. Ayrıca CO zehirlenmesi akut solunum yetmezliğine yol açmakta, entübasyon ve mekanik ventilasyon uygulanması gerekliliği ortaya çıkabilmektedir. Pulmoner komplikasyonların erken tanısı açısından hastalara ilk olarak akciğer grafisi çekilmesi önerilmektedir (68). Gastrointestinal sisteme ait karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, gayta inkontinansı, hematemez gibi semptomlar gözlenebilmekte ayrıca serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde artış da belirlenebilmektedir (65).

Bilinç kaybı mevcut olan hastalarda ekstremitelerinin üzerine düşme neticesinde kompartman sendromu ve kas nekrozu yönünden dikkatli olunmalı, serum kreatin kinaz (CK) düzeyleri yakından takip edilmelidir (69). Ayrıca CO

zehirlenmesi gözün fonksiyonlarında da bozulmaya sebep olabilir. CO zehirlenmesi neticesinde görme keskinliğinde azalma, görme alanında daralma, optik nöropati, retinal hemoraji ve optik disk ödemi gelişimi gibi göz ile alakalı komplikasyonlar görülebilir (70). CO zehirlenmesi ile başvuran hastalarda değerlendirme esnasında çekilen beyin MR görüntülemesinde globus pallidus ve beyaz cevherde hasar görülebilir (71). Tinnitus, işitme kaybı, vertigo gibi işitme sistemi ile alakalı bozukluklar da belirtilmiştir (65).

Tablo 2. Karbonmonoksitin Vücutun Çeşitli Sistemleri Üzerindeki Etkileri (14)

Sistem	Etki
Kardiyovasküler Sistem	Hipertansiyon ve ateroskleroz (kronik etki) Akut etki olarak kardiyomiyopati, kronik etki olarak kardiyomegali Elektrokardiyografi anormallikleri Anjinalı hastalarda miyokardiyal iskemi
Hematolojik Sistem	Eritrositoz (kronik etki) Plazma vizkozitesi ve hematokritte artış Eritrosit deformabilitesinde azalma Trombosit agregasyonunda artış
Sinir Sistemi	Serebral ödem, fokal nekroz Periferik sinirlerde nöropati, sinir iletim hızlarında yavaşlama
Duyu Organları	Kohlear sinirin hipoksisine bağlı işitme kaybı Retinopati, görme bozuklukları
Akciğerler	Pulmoner ödem
Kaslar	Miyonekroz, kompartman sendromu
Karaciğer	Sitokrom p450 inhibisyonuna bağlı karaciğer fonksiyonlarında bozukluk
Böbrekler	Böbrek fonksiyonlarında azalma, böbrek yetmezliği
Endokrin Sistem	Hipofiz, hipotalamus ve böbrek üstü bezlerinde fonksiyon kaybı
Kemik ve Eklemler	Dejeneratif değişiklikler, kemik iliğinde hipertrofi
Cilt	Eritem ve vezikül
Genitoüriner Sistem	Menstrüasyon bozukluğu, kadınlarda fertilitede azalma Erkeklerde impotans

1.1.6.1. Nörotoksisite

CO zehirlenmesi sırasında özellikle nöronal hücreler hipoksik etkilere karşı son derece duyarlıdır. Merkezi sinir sistemi, oksijene olan yüksek metabolik bağımlılığı nedeniyle, CO'nun neden olduğu hipoksiye karşı en erken ve en belirgin yanıtı veren sistemlerden biridir. Bu nedenle CO maruziyetine bağlı nörolojik semptomlar, geniş bir klinik yelpazede ortaya çıkabilmektedir. Acil servis başvurularında sık karşılaşılan baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi hafif semptomların yanı sıra, bilinç bulanıklığı, letarji ve koma gibi yaşamı tehdit eden ve ayırıcı tanısı güç nörolojik durumlar da görülebilmektedir (14). Görme bozuklukları, dikkat ve hafıza sorunları, motor koordinasyon kaybı, konuşma bozuklukları ve geçici ya da kalıcı nörolojik defisitler meydana gelebilmektedir (66).

Patofizyolojik olarak CO, oksijen taşınımını ve mitokondriyal fonksiyonları bozarak beyinde oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve nöronal apoptoz ile sonuçlanan bir dizi zararlı süreci tetikler. Bu moleküler olaylar, sadece akut beyin hasarına değil, aynı zamanda uzun vadede kognitif bozukluklar, hafıza problemleri ve nöropsikiyatrik sekellere yol açabilir (72). Akut beyin hasarına bağlı bilinç değişikliği, menanjmanı ve ayırıcı tanısı kolay olmayıp birçok farklı hastalığa sekonder oluşabilen bir durumdur. Bilinç değişikliği meydana gelen hastalarda öncelikli olarak istenmekte olan tetkiklerden kan gazı, CO zehirlenmesi şüphesi halinde tanı koydurucudur. Bilinç değişikliği meydana gelen hastalardan istenebilecek olan diğer tetkikler ise santral sinir sistemi görüntülemeleridir. Çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) değerlendirmelerinde CO zehirlenmesi ile ilişkili olarak beyinde farklı patolojiler görülebilir ve sıklıkla bu patolojiler gri cevher ve beyaz cevherde ortaya çıkmaktadır (73).

CO, MBP gibi sinir sisteminde bulunan proteinlerde kimyasal değişiklik meydana getirir ve immün sistemi tetikleyerek otoimmün cevap oluşturur. Sonuç olarak, beyin dokusunda enflamasyon, mikroglial aktivasyon ve nörolojik fonksiyonel kayıp oluşur (74). Beyin dokusunda bulunan oligodendrositlere direkt olarak toksik etki gösterir. Oligodendrosit hücreleri, miyelin yapımından sorumludur ve CO'ya diğer beyin hücrelerinden daha duyarlıdır. Bu sebeple, CO'ya maruziyet miyelin kılıfta kayba ve beyaz cevherde hasara yol açar. Bu seyir, GNS ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (75). Beyinde en çok etkilenen bölgelerden bazıları putamen,

talamus, globus pallidus, hipokampus, korpus kallozum ve substansia nigra'dır. Globus pallidusta nekroz varlığında çekilen BT'de düşük dansiteli bir alan görülmektedir. CO zehirlenmesi durumlarında beyin BT bulgularının bulunması halinde nörolojik komplikasyonların görülme oranında artış olabileceğine işaret edeceğini göstermekte olan çalışmalar bulunmaktadır (14).

MRG'nin, CO zehirlenmesine bağlı GNS tanısı için özgüllüğü yüksektir (%84,2) ve iyi bir duyarlılığı (%70,9) vardır. Beyinde patolojik lezyonların tespit edilmesi GNS gelişme risk tahmini konusunda yardımcıdır. MRG ve BT kıyaslandığında, MRG'ın GNS tanısı koymakta daha yüksek özgüllüğe ve benzer duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (76).

Konvansiyonel MRG'da bilhassa globus pallidus ve beyaz cevherde hasar görülebilmektedir. Kronik bulguların ve kalıcı nörolojik bozuklukların temelini beyaz cevherde meydana gelen değişiklikler oluşturmaktadır. Beyaz cevherdeki mikroskobik düzeydeki hasarları erken dönemde yakalayabilmek ve kronik hasarı öngörmek adına difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve difüzyon tensör görüntüleme (DTI) yöntemleri kullanılabilir. Bunlara ilaveten MRG spektroskopisi, beyindeki metabolitlerdeki değişimleri göstererek hasarın nicel olarak değerlendirilebilmesine olanak tanımaktadır (77).

Ciddi CO zehirlenmesi yaşayan hastaların %33'ünde MRG'de beyaz cevherde anormallikler tespit edilmiştir. Çekilen beyin DWI MRG'lerinde erken evrede difüzyon kısıtlılığı ile karakterize geç lökoensefalopati ve pallidoretiküler hasar meydana geldiği görülmüştür (78). Bununla beraber CO zehirlenmesi nedeniyle beyinde hasar meydana gelen bazı hastalarda beyin MRG normal de olabilmektedir (59).

DWI MRG, hem akut durumun hem de GNS'nin öngörülmesinde ve beyindeki mikroyapısal değişikliklerin değerlendirilmesinde hassas bir görüntüleme yöntemidir. DWI, beyaz cevher ve kortekste hiperintensite (yüksek sinyal) ile CO zehirlenmesine bağlı akut beyin lezyonlarını erken dönemde tespit edebilir. Bu lezyonlar, klasik MR sekanslarına göre daha erken ve belirgin şekilde saptanabilir. DWI'de saptanan kısıtlı difüzyon, sitotoksik ödem ve doku hasarını gösterir (79,80).

Bu görüntüleme yöntemleri ek olarak bazı ileri MRG teknikleri, Glutamat Chemical Exchange Saturation Transfer (GluCEST) gibi, CO zehirlenmesi sonrasında beyindeki

glutamat seviyelerinde meydana gelen artışı erken dönemde saptayabilmektedir. Bu teknik, rutinde kullanılan MRG'den daha hassas olduğundan nörotransmitter değişikliklerini ve patolojik süreci daha erken sürede gösterebilir (81).

Tablo 3. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Saptanabilen Nörolojik Bulgular (68)

	Nörolojik Hasarlar
Psikoz	Demans, mental retardasyon, halüsinasyon, katotoni, manik depresif durum, Korsakoff's sendromu
Psikonevroz	Depresyon, anksiyete, nevrasteni, insomnia, melankoli, kişilik ve muhakeme yeteneğinde değişim, amnezi, ayakta durma ve yürüme güçlüğü
Striatal sendromlar	Parkinsonizm, kore, miyoklonus, atetoz, ballizm, tremor, distoni, Tourette sendromu
Motor bozukluk	Hemipleji, apraksi, hiperkinetik durum
Duyusal bozukluk	Hemianopsi, kortikal körlük, anozmi, agnozi, duyma problemleri
Konuşma bozukluğu	Motor ve sensöriyal afazi, anomi, agrafi
Nöbet	Epilepsi, konvülziyon
Spinal kord	Siringomiyeli
Periferik sinir	Polinöropati, mononöropati, fasiyal paralizi
Gecikmiş bozukluklar	Gecikmiş ensefalopati; bazal gangliyon bulguları olarak veya olmadan

1.1.6.2. Kardiyotoksisite

Kısa süreli CO maruziyeti bile miyokard enfarktüsü riskini anlamlı biçimde yükseltir. CO seviyelerinde 1 mg/m³ yükseliş, miyokard enfarktüsü riskinde %5 civarında bir artışa sebep olabilir (82). Bu CO maruziyeti oksijenin dokulara ulaşmasını engeller. CO zehirlenmesi kalp hücrelerinde oksijen açığı oluşturarak iskemik hasara neden olabilir. Özellikle koroner arter hastalığı olanlarda, düşük dozlarda CO maruziyeti bile egzersiz sırasında iskemik Elektrokardiyografi (EKG) değişikliklerine neden olabilir. Anjina süresinde ve şiddetinde belirgin artışa sebep olabilir (83).

En sık görülen kardiyak bulgu taşikardi olup, iskemik değişiklikler ve kontraktilite bozuklukları da duruma eşlik edebilmektedir. EKG değerlendirmelerinde sıklıkla ST değişiklikleri ve aritmiler saptanmaktadır (14).

CO zehirlenmesi, kalpte ciddi aritmilere sebep olabilir. Bu aritmiler, geç sodyum akımının artışı ve hücresele seviyede kalsiyum dengesizliğiyle alakalıdır. QT aralığında uzama, erken depolarizasyonlar ve ani kardiyak ölüm riski anlamlı düzeyde artar. CO zehirlenmesinin neden olduğu aritmiler, özellikle NO aracılı mekanizmalarla tetiklenir (84). CO zehirlenmesi hem direkt hem NO aracılıyla, miyokarda “stunning” (geçici fonksiyon kaybı), sol ventrikül disfonksiyonu ve pulmoner ödem gibi kalp yetmezliği bulgularına yol açabilir (63). Kronik maruziyet kalpte fibrozis ve kardiyomyosit fonksiyonunda bozulma durumlarına sebep olabilir. Bu durum, kasılma ve gevşeme fonksiyonlarında azalma ve aritmi eğiliminde artışa neden olabilir (85). CO, kardiyomyosit hücrelerinde mitokondriyal fonksiyonlarda bozulmaya ve oksidatif strese sebep olabilir. Bu durum hücresele enerji üretiminde bozulma ve apoptoza yol açar. Miyokarda apoptoz ve mitokondriyal membran potansiyelinde azalma, CO'nun kardiyotoksik etkilerinin ana kaynağını oluşturur (54,86).

En sık görülen ölüm sebebi ise ventriküler aritmiler sonucunda gelişen kardiyak arrest olarak bildirilmektedir. Akut ve kronik zehirlenmeler klinik olarak değişiklik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada CO zehirlenmesi sonucu başvuran 250 olgunun değerlendirilmesinde çekilen EKG'lerin %41'inde sinüs taşikardisi, %30'unda da iskemik değişiklikler gözlenmiştir. Aynı çalışmada hastaların %44'ünde troponin I ve kreatinin kinaz MB (CK-MB) değerlerinin kardiyak hasarın belirlenmesinde tanı koydurucu seviyede arttığı gözlemlenmiştir (87).

1.1.7. Kronik Karbonmonoksit Zehirlenmesi Belirtileri

Kronik zehirlenme, toplamda 24 saatten fazla süren ara ara olan maruziyeti tanımlamaktadır. Genellikle mesleki maruziyet sorumlu tutulmaktadır ve sıklığı tam olarak saptanamamaktadır (17). Hafıza kaybı, dikkat dağınıklığı, kişilik değişiklikleri gibi tanı koymasına güç bulgular vermektedir. Kronik CO zehirlenmesi olan kişilerde nörotoksisite ve uzun dönemde nöropsikiyatrik sıkıntılar görülebilmektedir (62).

Düşük seviyede uzun süreli CO maruziyetlerinde, hastalar genellikle sebat eden baş ağrısı ve bilişsel düzeyde sorunlar tarif ederler. Bazı iş yerlerinde forklift gibi yakıt olarak propan kullanan taşıtların egzoz dumanı ortama CO salınımına sebep

olabilir ve burada çalışan işçilerde toplu kronik CO zehirlenmesine neden olabilir. İşçilerde aralıklı baş ağrısı, bulantı ve sersemlik benzeri bulguların oluşmasına sebebiyet verebilir (88).

1.1.8. Uzun Dönem Belirtileri

CO zehirlenmesinin en önemli uzun dönem sonuçlarından birisi de GNS meydana gelmesidir. GNS, CO zehirlenmesinin ardından günler veya haftalar sonra nörolojik semptomların ortaya çıkmasıyla karakterizedir. Bu belirtilerden bazıları idrak ve davranış değişiklikleri, hafıza ve dikkat bozuklukları, hareket bozuklukları, kişilik değişiklikleri, parkinsonizm, demans, depresyondur. GNS genellikle CO zehirlenmesi durumundan ortalama 6 gün sonra başlar. Genelde 3 ile 240 gün arasında ortaya çıkar (64,89).

Geç dönemde hareket bozuklukları (örneğin parkinsonizm), yürüme güçlüğü, kaslarda sertlik ve koordinasyon kaybı gibi motor bulgular ortaya çıkabilir ve bu bulgular, bazen kalıcı olabilmektedir (55). Riskli vakaların tanınabilmesi için klinik veya biyokimyasal bir belirteç bulunmamaktadır ve GNS oluşan hastaların %60'ında belirtiler bir yıl içerisinde kendiliğinden gerileme göstermektedir (90).

2007 yılında Weaver ve ark.'nın yaptığı araştırmada akut CO zehirlenmesiyle başvuran 238 olgunun 6. hafta, 6. ay ve 12. ay nöropsikolojik test sonuçlarına göre 6. haftada %37 (87/238), 6. ayda %26 (54/204) ve 12. Ayda %17 (35/211) olguda GNS geliştiği gözlenmiştir (91). Ek olarak CO zehirlenmesinin erken döneminde düşük Glasgow Koma Skoru (GKS) (özellikle GKS < 9) saptanması GNS oluşma riskini anlamlı bir düzeyde arttırmıştır. Düşük GKS skoruna sahip olan hastalarda GNS gelişme ihtimali yaklaşık 3 kat daha fazla bulunmuştur. GKS < 10 olanlarda risk daha da yüksektir. GKS pratik uygulanabilen bir değerlendirme aracı olarak, GNS riskini tahmin etmede kullanışlı bir yöntem sunmaktadır. Bu sayede, yüksek risk içeren vakalarda erken dönemde farklı tedavi stratejileri planlanabilmektedir (92).

Bilindiği üzere CO zehirlenmesi oksidatif stres, miyelin hasarı, kan-beyin bariyerinde bütünlük kaybı ve apoptoz gibi farklı mekanizmalarla nörotoksositeye sebep olabilir. Bu durumlar GNS gelişiminde önemli yere sahiptir. Deneysel çalışmalarda eritropoetin (EPO) uygulamasının, CO nedenli beyin hasarını ve nörotoksositeyi azalttığı gösterilmiştir. EPO, oksidatif stresi, miyelin kaybını ve hücre

ölümüyle alakalı protein değişikliklerini azaltarak GNS gelişimini engellemede potansiyel bir tedavi seçeneği sunabilir (93).

Tablo 4. Karbonmonoksit Zehirlenmesi Sonrası Görülebilen Geç Dönem Bulgular (14)

Akinetik mutism	Depresyon
Apraksi	Zekâ geriliği
Ataksi	Disgrafi
Konvülsif bozukluklar	Gilles de la Tourette sendromu
Kortikal körlük	Hafıza bozukluğu
Sağırlık (sinirsel)	Hareket bozuklukları, parkinsonizm, kore
Deliryum	Optik nörit
Demans	Periferik nöropati
Kişilik değişikliği	Psikoz
Geçici oryantasyon bozukluğu	Multiple skleroz hastalığına benzeyen semptomlar
Üriner inkontinans	Görsel agnozi

1.1.9. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tanı

CO zehirlenmesini tanıyabilmek için en mühim olay klinik durumdan şüphelenmektir. Hasta veya hasta yakınından edinilen bilgide hastanın bulunduğu ortam, ısıtma sistemi, sistemde olabilecek bozukluk, alev, CO'ya maruziyet süresi, maruz kalan başka kişilerin olup olmadığı, hastaneye kabul süresi ve sevk edilmiş sırasında yapılan müdahaleler değerlendirilmelidir. CO zehirlenmesinin klinik belirti ve bulguları spesifik değildir. CO zehirlenmesi dışında sık görülen başka hastalıkları taklit edebilir. Bu sebepten dolayı zehirlenmeden şüphelenilmezse tanı koymak güç olabilir.

Anamnez tanıya giden yolda en mühim basamağı oluşturmaktadır. Oksijen tüketimi yüksek olan kalp ve beyin hücreleri öncelikli olarak belirti verdiği için fizik muayenede de kardiyovasküler ve nörolojik sistem muayenesine özellikle dikkat edilmelidir. Taşikardi, takipne, kan basıncında hafif artış, hipertermi, baş ağrısı ve konfüzyon görülebilmektedir. CO zehirlenmesinin ağırlığı arttıkça bradikardi,

hipotansiyon ve hipotermi gelişebilmektedir. Hasta senkop, bilinç bulanıklığı ya da ciddi zehirlenmelerde kardiyopulmoner arrest ile de hastaneye gelebilmektedir. Hastanın acil durumu kontrol altına alındıktan sonra detaylı nörolojik muayene yapılmalıdır. Cilt yüzeyinde aynı zamanda bül, vezikül veya eritematöz döküntüler varsa tespit edilip kaydedilmelidir (62,94).

CO zehirlenmesinin tanısında en çok başvurulan biyokimyasal belirteç COHb seviyesidir. COHb, genel olarak kan gazı analizörleri ile spektrofotometrik yöntemle belirlenir. Ancak, COHb seviyeleri ile klinik semptomlar arasında her zaman direkt bir ilişki olmayabilir. Ölçüm yöntemlerinde örnek kalitesi, saklama koşulları gibi etmenler hata payı doğurabilir. Gaz kromatografisi ve kütle spektrometrisi ile yapılan ölçümler daha net veriler verebilir ve şüpheli bir vakada doğrulama için kullanılabilir (95,96). CO zehirlenmesi şüphesi ile hastane başvurusu olan hastalarda COHb düzeylerinin ölçümü için genel olarak arteriyal kan gazı tetkiki yapılmaktadır ancak yapılan araştırmalarda arteriyal kan gazının zorunlu olmadığı, venöz ve arteriyal kan gazlarında bakılan COHb seviyelerinin yakın seyir gösterdiği sonucuna da varılmıştır (97). Ek olarak SpCO (Pulse CO-Oksimetre), non-invaziv olarak COHb seviyesini tayin eden ve acil vakalarda hızlı sonuç sağlayan bir cihazdır. Ancak, duyarlılığı orta düzeyde (yaklaşık %65-77), özgüllüğü ise duyarlılığına göre yüksektir (%83-93). SpCO, kesin tanı için yeterli bir veri sağlamaz ve kan gazı ile teyit edilmesi gerekebilir. Hastanın acil servis öncesi triyajında yardımcı olabilir (98,99).

Kanda COHb seviyesinin yüksek bulunması tanı için anlamlıdır; ancak düşük bulunması tanıyı dışlamaz. Çünkü vakanın hastaneye başvuru süresi, CO'ya maruziyet süresi, başvuru öncesi oksijen tedavisi verilmiş olması başlangıç COHb seviyesini değiştirebilir. Hafif ve orta şiddette CO zehirlenmesi vakalarında, destekleyici oksijen tedavisi uygulanmış hastalarda başvuru esnasında yapılan kan gazı analizlerinde COHb düzeyleri sıklıkla normal referans aralığında saptanabilmektedir (49,62). Koma veya mental durum değişikliği olup anamnez alınamayan vakalarda açıklanamayan yüksek anyon açıklı metabolik asidoz veya laktik asidoz saptandığında CO zehirlenmesi akla gelmelidir (62).

1.1.9.1. Laboratuvar Tetkikleri

CO zehirlenmesinde toksisitenin yalnızca kandaki COHb düzeyine bağlı olmayıp, dokularda biriken CO miktarı ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Ancak doku CO düzeyinin ölçülmesine yönelik standart, yaygın ve güvenilir bir yöntem bulunmamaktadır. Bu amaçla en güvenilir yöntem olarak hâlen gaz kromatografisi kabul edilmektedir. Son yıllarda geliştirilen yeni nesil kolorimetrik yöntemler özellikle hemoCD1 gibi özgül reaktiflerin kullanıldığı test sistemleri, hem doku hem de kan örneklerinde CO miktarını hızlı, pratik ve yüksek hassasiyetle ölçme imkânı sunmaktadır (95,96).

Nabız CO-oksümetresi hastane dışında, vaka ile ilk karşılaşıldığında hızlı tanı için kullanılmaktadır. Nabız CO-oksümetresi ile kan gazından elde edilen numunelerin COHb seviyelerinin karşılaştırıldığı çalışmada kan gazı analiziyle elde edilen sonuçlardan yaklaşık ortalama % 3,15'lik bir yanılma payı ortaya konmuştur (100).

Son yıllarda tıpta kullanılan parametrelerden birisi de İskemik Modifiye Albümindir (IMA). CO maruziyeti sonrası IMA düzeyleri yükselir ve tanıda yardımcı olabilir. Ancak, IMA zehirlenmenin derecesini belirlemede yeterli değildir (101). Bununla beraber serum S100B düzeyleri, CO zehirlenmesinde yükselir ve erken tanı ile prognozun değerlendirilmesinde potansiyel bir biyobelirteç olabilir (102). Laktat, pirüvat, glutatyon gibi metabolitlerdeki değişiklikler, CO zehirlenmesinin metabolik etkilerini öngörebilir. Özellikle laktat seviyeleri, doku hipoksisinin işareti olarak kullanılabilir (103). Anaerobik solunumun sonucu açığa çıkan laktat, karaciğer ve böbrekte metabolize olarak elimine edilmektedir. Laktik asidoz, artmış anyon açıklıklı metabolik asidoz sebebi olup serum laktat düzeyi 4-5 milimol/Litre'yi (mmol/L) geçtiğinde açığa çıkmaktadır (104,105). CO'ya maruz kalan bireylerde yapılan sistematik derleme ve meta-analizler, erken dönemde bakılan serum laktat düzeylerinin, GNS gelişen hastalarda anlamlı biçimde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yani, yüksek laktat düzeyi bulunan olgularda ilerleyen zamanlarda nörolojik sekellerin oluşma riski artmaktadır. Laktat düzeyleri, GNS riskini tahmin etmede faydalı olabilir; ancak tek başına kesin bir gösterge değildir ve diğer klinik bulgularla ve biyokimyasal belirteçler ile birlikte değerlendirilmelidir (106).

CO zehirlenmesinde hipoksi ve hemokonsantrasyon nedenli polistemi de saptanabilmektedir. Strese cevap olarak nötrofil kaynaklı lökositoz bildirilmiştir.

Dissemine intravasküler koagülopati ve trombotik trombositopenik purpura gelişme ihtimali nedeniyle biyokimyasal kan sayımı tetkik ve takibi gerekli olabilmektedir (62,68).

CO zehirlenmesinden sonra hiperglisemi, hipokalemi, akut böbrek yetersizliğine bağlı kreatinin yüksekliği ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik bildirilmiştir. Ayrıca çizgili kas ve kalp kası hasarı sebebiyle CK, miyogloblin, laktat dehidrogenaz (LDH) ve troponin düzeylerinde de yükseklik saptanabilmektedir. Kalp kası hasarı sonrası troponin I veya troponin T yüksekliği görülebilmektedir. Troponin I'nın duyarlılığı ve özgüllüğü troponin T'ye kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur. Troponin I düzeylerinde yükseklik, işlev bozukluğu ve Takotsubo benzeri bir kardiyomiyopatiyi belirtmektedir (107). CO zehirlenmesi vakalarında, CO zehirlenmesi sonrası troponin I düzeyleri, kalp kası hücrelerinde hasar oluştuğunda yükselir. Bu artış, CO'nun sebep olduğu hipoksi ve oksidatif stresin kalp dokusunda hasara neden olduğunu gösterir. Deneysel çalışmalarda, CO zehirlenmesi sonucunda troponin I düzeylerinin CO temasından sonraki 6. ve 12. saatlerde anlamlı bir biçimde yükseldiği, bu artışın miyokardiyal hasarın şiddeti ile alakalı olduğu gösterilmiştir. CO zehirlenmesinde BNP (Beyin Natriüretik Peptid) düzeyleri, CO zehirlenmesi sonrası troponin I'dan daha erken yükselmektedir. Ancak, CO zehirlenmesi sonrası troponin I artışı, özellikle 12. saatte miyokardiyal hasarın varlığını ve ciddiyetini doğrulamaktadır (108,109).

1.1.10. Ayırıcı Tanı

CO zehirlenmesi halsizlik, bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, koma ve nörolojik defisitler gibi çok çeşitli ve spesifik olmayan semptomlarla seyreder. Bu sebepten ötürü, benzer bulgulara yol açan diğer zehirlenmeler, enfeksiyonlar, metabolik ve nörolojik hastalıklar da ayırıcı tanıda akla gelmelidir (48,63). Diğer gaz zehirlenmeleri (ör. Siyanür, hidrojen sülfür) benzer semptomlar meydana getirebilir ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir (49). Akut inme, miyokard enfarktüsü, epilepsi, hipoglisemi gibi durumlar da CO zehirlenmesine benzer semptomlar gösterebilir. Bazı ilaç ve maddelerin kullanımında bilinç bulanıklığı olduğundan CO zehirlenmesine benzer klinik tabloya yol açabilir (110).

1.1.11. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Yönetim Ve Tedavi

CO'ya maruz kalan veya maruz kaldığından şüphelenilen durumlarda kişi ortamdaki derhal uzaklaştırılmalı ve hava yolunun açık olduğu görüldükten sonra oksijen tedavisi için rezervuarlı maske takılmalıdır. Koma ve bilinç değişikliği mevcut olan vakalarda gerek görülürse entübasyon yapılmalı ve %100 oksijen tedavisine başlanmalıdır (62). Hastanın kardiyak monitörizasyonu ile nabız ve tansiyon takibi ve nabız oksimetre ile oksijen saturasyonu takibi yapılmalıdır çünkü CO zehirlenmesi tanısında başvurulmasa da saturasyon düşüklüğünün tespiti veya diğer komplikasyonlar açısından oksijen saturasyonu önemlidir (49,52).

Nabız oksimetre cihazlarının parmak kısıcında iki farklı dalga boyunda ışık verebilen ışık kaynağı mevcuttur ve COHb düzeyini ölçmemektedir. Nabız CO-Oksimetre cihazlarında yedi veya daha fazla dalga boyunda ışık verebilen ışık kaynağı mevcuttur ve çeşitli uygun filtreler ile birlikte kullanılarak farklı hemoglobin türlerinin de düzeyleri ölçülebilmektedir. Sürekli ve non-invaziv şekilde COHb seviyesinin ölçümüne olanak tanımakta ve sahada vaka ile karşılaşıldığında CO zehirlenmesi şüphesinde tanının kesinliğini arttırmaktadır. Ayrıca tedavi planlanmasında başlangıç COHb düzeyi hakkında da bilgi sağlayabilmektedir (111).

Mümkün olan en kısa vakitte, rezervuarlı maske ile %100 oksijen solutulmalıdır. Bu, CO'nun hemoglobini bırakmasını hızlandırır ve dokulara oksijen verilmesini artırır (16). Vücutta COHb'nin yarı ömrü oda havasında normal atmosferik basınçta 240- 320 dakika, rezervuarlı maske kullanılarak verilen %100 oksijen ile normal atmosfer basıncında 40-90 dakika, HBOT ile de 20-40 dakikadır (18,109). Özellikle bilinç kaybı, senkop, koma, nörolojik bulgu, kardiyak komplikasyon veya ciddi zehirlenme durumlarında HBOT tavsiye edilir. HBOT, GNS gelişimini azaltabilir (112,113). HBOT'nin CO zehirlenmesini takiben ilk 6 saat içinde başlanması, nörokognitif açıdan olumlu sonuçlar verebilir (114).

1.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

1.2.1. Tanım

HBOT, hastaların kapalı bir sistemde, basınç odası içerisinde deniz seviyesindeki basınçtan (1 atmosfer mutlak [ATA] = 760 mmHg = 1 Bar) daha yüksek basınçta belirli aralıklarla veya devamlı %100 oksijen solunması esasına dayanan bir

medikal tedavi yöntemidir (115). HBOT, tek kişilik veya çok kişilik basınç odaları ile kullanılabilir. Tek kişilik odalarda genellikle oksijenle basınç sağlanırken, çok kişilik odalarda basınç hava ile oluşturulur. Çok kişilik basınç odalarında oksijen ise hastaya maske, başlık (hood) ya da entübe hastalarda endotrakeal tüp aracılığıyla sağlanır (116).

1.2.2. Oksijenin Tarihçesi

13. yüzyıldan itibaren bazı bilim insanları havada yaşamı destekleyen bir bileşen olduğunu fark etti. Michael Sendivogius ise 16.yy'da havadaki “yaşamın gıdası” olarak nitelendirdiği bir gazı tanımladı. Ardından John Mayow ise havanın beşte birinin özel bir gaz olduğunu belirtti (117,118).

Carl Wilhelm Scheele, 1773'te oksijeni ilk kez “ateş havası” olarak adlandırmıştır. Ancak bulgularını geç yayımladığı için öncelik Joseph Priestley'e atfedilmişti. Joseph Priestley 1774'te cıva oksit ısıtarak oksijen elde etmiş olup ve bu gazın yanmayı ve yaşamı desteklediğini göstermiştir. Oksijene “dephlogisticated air” adını verdi. Antoine Lavoisier oksijenin bir element olduğunu ve yanma ile asit oluşumunda temel rol oynadığını göstermiştir. Lavoisier bu maddeye oksijen adını verdi ve “phlogiston” teorisini çürüttü (117,119,120).

1.2.3. Hiperbarik Oksijenin Tarihçesi

Bilinen ilk basınç odası, 1962 yılında İngiliz din adamı Henshaw tarafından geliştirilmiş ve “Domicilium” olarak adlandırılmıştır (113). Oksijenin 1774 yılında Joseph Priestley tarafından keşfedilmesiyle birlikte, bu gazın tedavi edici amaçlarla kullanımı fikri gündeme gelmiş ve zamanla bu alanda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. 1789 yılında Antoine Lavoisier ve Armand Seguin, yüksek konsantrasyonda oksijen maruziyetinin toksik etkiler oluşturabileceğini rapor etmişlerdir. Bu gözlemler, 19. yüzyılın başlarında Lorrain Smith ve Paul Bert'in oksijenin pulmoner sistem ve merkezi sinir sistemi üzerindeki toksik etkilerini tanımlamalarıyla bilimsel olarak daha da pekiştirilmiştir (121).

Bu sürece paralel olarak, basınç odalarına yönelik gelişmeler de devam etmiştir. Junod ve Pravas, çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmak üzere basınç odaları tasarlayarak bu alanın gelişimine katkı sağlamışlardır (122). Çalışmalar sürerken 1840'lı yıllarda Triger, basınçlı hava tünellerinde (kezon) çalışan işçilerde

daha sonra dekompresyon hastalığı ile ilişkili olduğu anlaşılan eklem ağrıları ve merkezi sinir sistemi bulgularını raporlamıştır. Triger, “kezon” olarak adlandırılan bu basınçlı tünellerde benzer basınç teknolojisini kullanarak denemelerde bulunmuştur (123).

Tarihsel süreç incelendiğinde, hiperbarik fizik ve fizyoloji alanındaki önemli gelişmelerin 19. yüzyılda belirginleştiği görülmektedir. Bu alanın bilimsel temelleri, Paul Bert’in 1878 yılında yayımladığı *La Pression Barométrique: Recherches de Physiologie Expérimentale* adlı eseriyle atılmıştır. Söz konusu eserde, basınç ile gazların çözünürlüğü arasındaki ilişki, kabarcık oluşumu ve bunun hastalıklarla bağlantısı ele alınmış; günümüzdeki bilgilerle büyük ölçüde örtüşen açıklamalar yapılmıştır. Paul Bert, dekompresyon hastalığının patofizyolojisini tanımlamış, bu süreci azot ile ilişkilendirmiş ve azot atılımının artırılmasının dekompresyon süresinin uzatılmasıyla mümkün olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca, hastalığın tedavisinde ilk kez oksijen ve rekompresyon uygulamalarına da yer vermiştir. Bu çalışmaları sayesinde Paul Bert, yüksek basınç fiziğinin öncüsü ve kurucusu olarak kabul edilmektedir (121).

HBOT terapötik amaçlı kullanımı ise 20. yüzyılın başlarında ivme kazanmıştır. 1937 yılında Behnke ve Shaw’ın dekompresyon hastalarını oksijenle tedavi etmeleriyle atılmıştır. Bunu takiben, 1938’de Brezilya’da De Almeida ve Costa’nın lepra tedavisinde HBOT uygulamaları ve 1942’de End ile Long’un deneysel olarak CO zehirlenmesi oluşturulan hayvanlarda HBOT’nin etkinliğini araştırmaları önemli kilometre taşlarını oluşturmuştur. Aynı yıllarda, İngiliz ve Amerikan donanmaları da dekompresyon hastalığının yönetiminde oksijen temelli tedavi protokollerini klinik uygulamalara dâhil etmiştir (116,121).

Dalış hastalıkları dışında HBOT’nin klinik kullanımı ise 1950’li yıllardan itibaren sistematik olarak gelişmeye başlamış; böylece tedavi alanı yalnızca dekompresyon hastalıklarıyla sınırlı kalmayarak geniş bir medikal yelpazeye yayılmıştır (124,125).

HBOT, CO zehirlenmesinin klinik tedavisinde ise ilk kez 1960 yılında Sharp ve Smith tarafından uygulanmıştır (126).

Boerema, basınçlı ortamda oksijenin çözünürlüğündeki artıştan yararlanarak kardiyovasküler sistem üzerine öncü ve etkili araştırmalar gerçekleştirmiştir. Hiperbarik tıbbın tarihinde önemli bir dönüm noktası olarak kabul edilen ve literatürde

geniş yankı uyandıran “Life Without Blood” başlıklı çalışmasında, hemoglobinin seviyelerinin yaşama bağdaşmayacak kadar düşük olduğu durumlarda, basınç odasında uygulanan oksijen tedavisiyle yaşamın sürdürülebilir olduğunu domuz modelleri üzerinde deneysel olarak ortaya koymuştur (121,127).

Hiperbarik tıp alanındaki bilimsel ve klinik gelişmeler, özellikle 1960’lı yıllardan itibaren belirgin bir hız kazanmıştır. Bu dönemde, 1963 yılında Amsterdam’da ilk uluslararası hiperbarik tıp kongresi gerçekleştirilmiştir. Hiperbarik tıpın klinik uygulamalarında birlik sağlamak ve bilimsel standartları geliştirmek neticesiyle, 1967 yılında Amerika Birleşik Devletleri’nde Undersea Medical Society kurulmuş; bu kuruluş, 1987 yılında adını Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS) olarak değiştirmiştir. Avrupa’da ise, European Underwater and Baromedical Society (EUBS) ile European Committee for Hyperbaric Medicine (ECHM) öncülüğünde önemli çalışmalar yürütülmüş ve bu kuruluşlar 1994 yılında ilk konsensüs bildirimlerini yayımlayarak alanın bilimsel çerçevesini düzenlemiştir (116,121,128).

1.2.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Temel Fiziksel Kanunları

HBOT, hastanın artmış ortam basıncında aralıklı veya sürekli olarak %100 oksijen soluduğu bir tedavi yöntemidir. Bu tedavinin etki mekanizmasının kavranabilmesi için, gazların basınç, hacim ve sıcaklık ilişkilerini açıklayan temel evrensel gaz kanunlarının bilinmesi önemlidir. Basınç odasında tedavi süreci başladığında etkileri gözlemlenen bu fiziksel yasalar, yalnızca terapötik etkilerin değil, aynı zamanda ortaya çıkabilecek olası yan etkilerin de temelini oluşturmaktadır (129).

HBOT etki mekanizmasını anlamada, gazların fiziksel davranışlarını tanımlayan temel gaz kanunları hayati bir rol oynamaktadır. Bu fiziksel yasalar, yalnızca terapötik etkilerin kavranmasına değil, aynı zamanda tedavi sırasında ortaya çıkabilecek potansiyel komplikasyonların öngörülmesine de katkı sağlar.

Bu bağlamda;

Boyle Gaz Kanunu: Sabit sıcaklık altında bir gazın basıncı ile hacmi arasında ters orantılı bir ilişki olduğunu belirtir. Bu prensip, özellikle vücut boşluklarında gaz hacimlerinin değişimini anlamada önemlidir.

Dalton Gaz Kanunu: Bir gaz karışımının toplam basıncının, içerisindeki her bir gazın kısmi basınçlarının toplamına eşit olduğunu ifade eder. Bu, oksijenin parsiyel basıncının artırılmasının fizyolojik etkilerini anlamada temel teşkil eder.

Henry Gaz Kanunu: Sabit sıcaklıkta bir sıvı içinde çözülmüş gaz miktarının, o gazın kısmi basıncıyla doğru orantılı olduğunu belirtir. HBOT sırasında plazmada çözülmüş oksijen miktarının artışı bu ilkeye dayanmaktadır.

Charles Gaz Kanunu: Sabit basınç altında bir gazın hacminin, mutlak sıcaklığı ile doğru orantılı olarak değiştiğini bildirir.

Gay-Lussac Gaz Kanunu: Sabit hacimde bir gazın basıncının, mutlak sıcaklıkla doğru orantılı olarak arttığını ifade eder. Bu temel gaz yasaları, HBOT süresince uygulanan basınç değişikliklerinin fizyolojik ve klinik sonuçlarını anlamada temel bir çerçeve sunmakta; aynı zamanda barotravma, gaz embolisi ve oksijen toksisitesi gibi istenmeyen yan etkilerin mekanizmasını açıklamaya yardımcıdır (130).

1.2.5. Hiperbarik Oksijen'nin Fizyolojik Etkileri

HBOT fizyolojik etkileri, temel olarak iki ana fiziksel mekanizmaya dayanmaktadır. Bunlardan ilki, artan çevresel basıncın doğrudan etkileri; ikincisi ise yüksek parsiyel oksijen basıncına bağlı olarak ortaya çıkan metabolik ve biyokimyasal değişikliklerdir. Her iki mekanizma da gazların davranışlarını tanımlayan temel fiziksel yasalarla, özellikle Boyle, Henry ve Dalton gaz kanunlarıyla açıklanabilir niteliktedir. Bu fiziksel temeller, HBOT'nin terapötik potansiyelini oluşturan fizyopatolojik süreçlerin anlaşılmasına olanak sağlar.

1.2.5.1. Basıncın Doğrudan Etkileri

HBOT sırasında basıncın doğrudan etkisi, özellikle gazlar ve gaz dolu sıkıştırılabilir boşluklar üzerinde gözlemlenmekte olup, bu etki Boyle Gaz Kanunu ile açıklanabilir. Boyle kanununa göre, sabit sıcaklık koşullarında basınç arttıkça gaz hacmi ters orantılı olarak azalır. Bu prensip, özellikle doku içerisinde gaz kabarcıklarının bulunduğu dekompresyon hastalığı ve arteriyel gaz embolisi gibi klinik tabloların tedavisinde terapötik ve doğrudan fayda sağlar. Artan basınç altında gaz kabarcıklarının hacmi küçülerek hareketleri artar; kabarcık belirli bir çapa ulaştığında ise yüzey geriliminin artışıyla birlikte büzülerek içine çöker ve rezorbe olur. Bu durum, semptomların gerilemesine önemli yere sahiptir. Benzer şekilde, gazlı

gangren olgularında doku içi gaz hacminin azalması ile bölgesel basınç düşer, bu da lokal dolaşımı iyileştirir. Sonuç olarak, iskemiye bağlı ağrı ve nekrozun ilerleme hızı azalırken, immün sistem hücrelerinin enfekte bölgeye erişimi kolaylaşarak antimikrobiyal yanıt güçlenir. Bununla birlikte, HBOT'nin en yaygın (örneğin orta kulak) ve en ciddi (örneğin akciğer) komplikasyonlarından biri olan barotravma, yine bu basınca bağlı hacim değişiklikleri sonucu ortaya çıkar. Barotravma, gazların hacimsel genişemesinin çevre dokularda oluşturduğu hasarla karakterizedir (126,129).

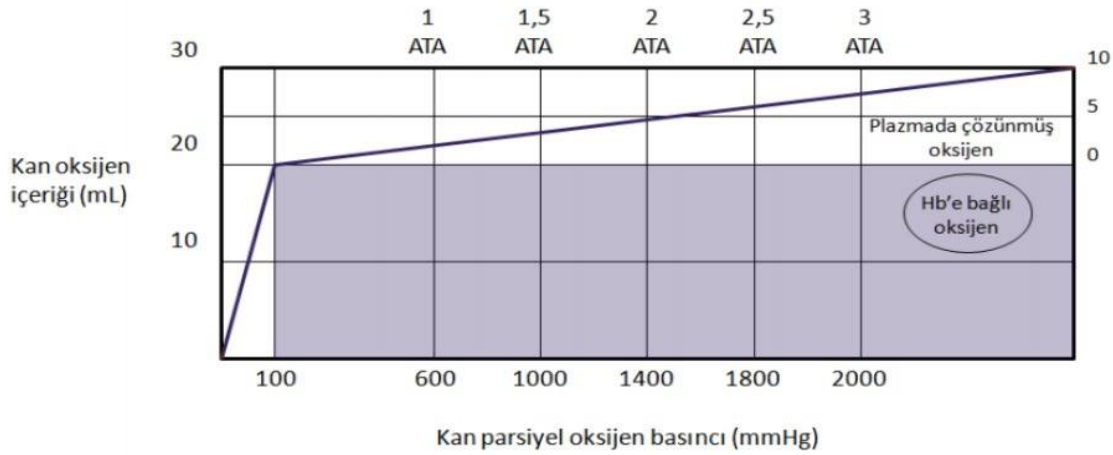
1.2.5.2. Parsiyel Oksijen Basıncının Artışının Yarattığı Etkileri

Normobarik koşullarda solunan havada bulunan oksijenin yaklaşık %97'si hemoglobine bağlanarak, kalan %3'ü ise plazmada serbest halde çözülmüş olarak taşınır. Aynı koşullarda %100 oksijen solunması hemoglobine bağlı oksijen miktarında belirgin bir artış sağlamaz; bu nedenle, dokuların oksijenlenmesi üzerinde anlamlı bir etkisi olmaz. Ancak plazmada çözülmüş oksijen miktarındaki belirgin artış, doku oksijenizasyonunu anlamlı düzeyde iyileştirebilir (131).

Tedavi sırasında çevresel basıncın artması, oksijenin parsiyel basıncının (pO_2) da yükselmesine neden olur. Örneğin, deniz seviyesinde 1 ATA hava soluyan bir bireyde pO_2 yaklaşık 0,21 ATA'dır. Bu basıncın 2 ATA'ya çıkarılması durumunda, oksijenin parsiyel basıncı da orantılı olarak artarak yaklaşık 0,42 ATA'ya ulaşır. Eğer hastaya solunan hava yerine %100 oksijen verilirse, Dalton Gaz Yasası'na göre bu durumda ortamın tamamı oksijenle dolu olacağından, pO_2 doğrudan 2 ATA'ya kadar yükselecektir. Bu artış, Henry Yasası'na uygun olarak plazmada çözülmüş oksijen miktarını da anlamlı düzeyde artırır. Plazmadaki çözülmüş oksijenin bu artışı, HBOT'nin fizyolojik etkilerinde temel bir role sahiptir. Çünkü normobarik koşullarda hemoglobinin oksijenle taşıma kapasitesi büyük ölçüde doymuştur; sağlıklı bireylerde hemoglobinin %97–98'i oksijenle saturasyon halindedir. Bu nedenle, normobarik koşullarda %100 oksijen solutulması, toplam taşınan oksijen miktarında yalnızca %2–3'lük bir artış sağlar ki bu klinik olarak genellikle anlamlı değildir. Buna karşın, HBOT ile plazmada çözülmüş oksijenin artırılması, dokulara oksijen taşınmasını destekleyici ve tedavi edici bir katkı sağlar. Normal atmosfer basıncında (%21 O_2 içeren hava solunurken), 100 ml kanda hemoglobin aracılığıyla taşınan oksijen miktarı yaklaşık 19,5 ml'dir ve bu miktar kapiller seviyede ortalama 14,5 ml'ye düşebilir. Aradaki fark (yaklaşık 5 ml), dokulara taşınan oksijen miktarını ifade eder. Aynı koşullarda,

plazmada çözünmüş oksijen miktarı yalnızca 0,3 ml/100 ml kanda kalır; bu miktar, hemoglobine bağlı taşıma kapasitesine kıyasla oldukça düşüktür ve fizyolojik ihtiyaçları karşılamada yetersizdir. Ancak ortam basıncının 2 ATA'ya yükseltilmesiyle bu değer 0,8 ml'ye çıkmakta, %100 oksijen solunmasıyla birlikte ise çözünmüş oksijen miktarı 1 ATA'da yaklaşık 2 ml, 2 ATA'da ise yaklaşık 4 ml'ye ulaşmaktadır. Böylelikle artan parsiyel oksijen basıncı sayesinde plazma üzerinden dokulara daha fazla oksijen taşınması mümkün hale gelmektedir (126,132).

Şekil 1. Basıncı artışıyla oksijen çözünürlüğü ilişkisi



HBOT fizyolojik etkileri, özellikle hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin azaldığı durumlarda klinik açıdan kritik bir rol üstlenmektedir. Bu etki, başta CO zehirlenmesi olmak üzere, oksijen taşınmasının hemoglobine bağımlı olarak yetersiz kaldığı birçok klinik tabloda hayati önem taşır. HBOT, ortam basıncını artırarak plazmada çözülmüş oksijen miktarını belirgin şekilde yükseltir ve böylece hemoglobin aracılığıyla taşınamayan oksijenin, plazmada çözülmüş olarak dokulara ulaşmasını sağlar. Bu mekanizma yalnızca CO intoksikasyonları ile sınırlı kalmayıp, ağır anemi durumlarında veya kan transfüzyonunun mümkün olmadığı ya da geciktiği klinik senaryolarda da uygulanabilir. Bu gibi olgularda HBOT, geçici olarak doku oksijenlenmesini destekleyerek hipoksik hasarı önlemeye yardımcı olur ve özellikle hayati organların fonksiyonlarının korunmasında etkili bir tedavi yaklaşımı sunar (131).

Anti-Ödem Etki

HBOT, adenozin trifosfat (ATP) üretimine destek olarak hücresel seviyede sodyum-potasyum (Na^+/K^+) pompasının etkinliğini artırır. Hücre içi iyon dengesinin korunmasına katkı sağlar ve ödem oluşumunu engeller. Ek olarak, SOR'ların başlattığı inflamatuvar ödemin gerilemesine de yardımcı olur. HBOT uygulaması sonrası arteriyel oksijen basıncındaki (PaO_2) artış, vazokonstriksiyona sebep olarak kapiller damar geçirgenliğini azaltır ve bu tetik nokta üzerinden antiödem etkisi ortaya çıkar. Vazokonstriksiyona sonucunda gelişebilecek lokal hipoperfüzyona rağmen, plazmada çözünen oksijen miktarındaki ciddi yükseliş, dokuların metabolik oksijen ihtiyacını karşılamakta yeterli olur (133,134).

Hayvan modellerinden yola çıkarak iskemi sonrası uygulanan HBOT, ödemi anlamlı şekilde azaltmış ve bu etki tedavi sonrasında 40 saate kadar devam etmiştir (135). Kompartman sendromu ve hemorajik hipotansiyon gibi durumlarda, HBOT uygulanan gruplarda kas ödemi ve nekrozu anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (136).

Anti-Toksik Etki

Clostridium Perfringens tarafından üretilen alfa toksin, hücre membranında fosfolipaz C aktivitesi ile hasara yol açarak kapiller geçirgenliği artırmakta ve bu etki, gazlı gangrenin (*clostridial miyonekroz*) patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu toksik mekanizma, doku ödemine, mikrovasküler dolaşım bozukluğuna ve hızlı doku nekrozuna neden olur. HBOT'nin antitoksik etkisi, anaerobik ortamda toksin üretimini sınırlayarak ortaya çıkar. Artan oksijen parsiyel basıncı, *Clostridium Perfringens*'in metabolik aktivitelerini baskılar ve özellikle alfa toksin sentezini inhibe eder. Böylece enfeksiyonun ilerlemesini yavaşlatılır, nekrotik sürecin ilerlemesi engellenebilir ve çevre dokular korunarak cerrahi debridman ihtiyacı azaltılabilir (137).

HBOT'nin diğer anti-toksik etkilerinde ise; CO, siyanür, hidrojen sülfür ve karbontetraklorür gibi çeşitli toksik maddelere bağlı zehirlenmeler akla gelmektedir. Siyanür zehirlenmelerinde, HBOT siyanür eliminasyonunu artırarak tedaviye yardımcı olur. Karbontetraklorür, hepatotoksitesini hepatositlerle kovalent bağlar oluşturarak gösterir; bu durumda HBOT, oksidatif stresin azaltılması ve karaciğer

hasarının sınırlandırılması amacıyla tamamlayıcı bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılabilir (133,138,139).

Kardiyovasküler Etkileri

HBOT sırasında bradikardi oluşabilir ve buna bağlı olarak kardiyak outputta azalma gözlenebilir. Velakin, artan atmosferik basınç altında plazmada çözünen oksijen miktarındaki belirgin yükselme sayesinde dokulara taşınan toplam oksijen miktarı yeterlidir ve kardiyak outputtaki düşüş fizyolojik olarak tolare edilir. HBOT uygulamasına bağlı gelişen hiperoksi, periferal düzeyde vazokonstriksiyona neden olarak sistemik vasküler direnci artırır; bu durum bazı olgularda hafif düzeyde arteriyel kan basıncı artışıyla neticelenebilir. Ancak bu vazokonstriktif etki, yalnızca normoksik dokularda gözlenirken, hipoksik bölgelerde vazokonstriksiyon oluşmaz; dolayısıyla oksijen desteği gerektiren alanlara selektif oksijen dağılımı sağlanmış olur (140).

Yapılan çalışmalara göre HBOT, kalp kası fonksiyonunu artırabilir, sol ventrikül fonksiyonunu iyileştirebilir ve kalp yetmezliği olan hastalarda ejeksiyon fraksiyonunu yükseltebilir (141,142).

Anti-Bakteriyel Etki

HBOT'nin antibakteriyel etkisini başlıca üç temel mekanizma ile göstermektedir;

- bakterilere doğrudan toksik etkide bulunarak
- konak bağışıklık sisteminin mikrobiyal yanıtını çeşitli yollarla güçlendirerek
- bazı antibiyotiklerin etkinliğini artırarak.

HBOT'un bakterisidal etkisi, özellikle antioksidan savunma sisteminden yoksun olan anaerob mikroorganizmalarda daha belirgin olup; buna karşın aerob bakterilerde genellikle bakteriyostatik bir etki gözlemlenmektedir. Bu bakteriyostatik etkinin, genellikle 1,5 ATA üzerindeki basınç seviyelerinde ortaya çıktığı bildirilmektedir. Oksijene bağımlı fagositik öldürme mekanizmalarının etkili bir şekilde çalışabilmesi için dokulardaki parsiyel oksijen basıncının (pO_2) en az 30 mmHg'nin üzerinde olması gerekmektedir. Bu eşik değerin altına düşülmesi durumunda, lökosit ve makrofajlar gibi fagositik hücrelerin antimikrobiyal aktivitesi önemli ölçüde azalmaktadır. HBOT uygulamasıyla dokulardaki pO_2 seviyesi 30–1200 mmHg aralığında tutularak, bu

hücrelerin bakterisidal işlevlerinin korunması ve artırılması sağlanmaktadır. Ek olarak, HBOT çeşitli antibiyotiklerle sinerjistik veya additif etkileşimler gösterebilmektedir. Örneğin, aminoglikozid antibiyotiklerin hipoksik koşullarda hücre duvarından geçiş kapasiteleri azalırken, HBOT ile sağlanan normoksik ortam bu antibiyotiklerin etkinliğini artırmaktadır. Benzer şekilde, florokinolonlar, vankomisin ve teikoplanin gibi antibiyotiklerin de hipoksik ortamlarda azalan etkinlikleri HBOT ile anlamlı ölçüde desteklenmektedir (137,143).

Ayrıca HBOT, yüksek oksijen basıncı altında dokularda reaktif oksijen türlerinin (özellikle süperoksit ve hidrojen peroksit) oluşumunu artırır. Bu moleküller bakterilere doğrudan zarar vererek antibakteriyel etki sağlar. HBOT, bağışıklık hücrelerinin bakterilere karşı etkinliğini artırır ve inflamasyonu modüle ederek enfeksiyon bölgesinde daha etkili bir savunma oluşturur (144,145).

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde karşılaşılan önemli güçlüklerden biri de biyofilm oluşumudur. Biyofilm geliştiren bakteriler, klasik antibiyotik tedavilerine karşı yüksek direnç göstererek, tedaviye dirençli ve kronikleşme eğiliminde olan enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Son yıllarda biyofilm ilişkili enfeksiyonların sıklığında artış gözlenmekte ve bu durum, klinik açıdan giderek daha ciddi bir sorun haline gelmektedir. Bu nedenle, biyofilmleri hedef alan tedavi stratejilerinin uygulanması enfeksiyon kontrolünde kritik bir gereklilik olarak öne çıkmaktadır. Bazı bilimsel çalışmalar, HBOT enfeksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerinden birinin, biyofilm yapılarının bozulmasına yönelik katkı sağlayabileceğini göstermektedir. Bu bulgular, HBOT'nin özellikle konvansiyonel tedavilere dirençli seyreden biyofilm kaynaklı enfeksiyonlarda tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olabileceğini düşündürmektedir (146,147).

Ek olarak HBOT, biyofilm oluşturan bakterilere karşı antibiyotiklerin etkinliğini artırır. Örneğin, ciprofloksacin veya tobramisin ile birlikte uygulandığında bakteri yükünde ve inflamatuvar belirteçlerde belirgin azalma sağlanmıştır (148,149).

Yara İyileşmesi Üzerine Etkisi

Yara iyileşmesi; koagülasyon, inflamasyon, proliferasyon, yeniden yapılanma (remodelling) ve epitelizasyon olmak üzere dört temel evrede ilerleyen karmaşık bir biyolojik süreçtir. Yaralanma sonrasında oluşan ilk fizyolojik yanıt koagülasyon evresiyle başlar. Bu aşamada, hasarlı damar yatağında vazokonstriksiyon gelişir;

trombosit agregasyonu ile hemostaz sağlanır ve fibrin içerikli geçici bir tıkaç oluşur. Aynı zamanda, bu fazda çeşitli sitokin ve mediatörlerin salınımı da başladığından, koagülasyon evresi inflamasyon fazının başlangıcı olarak da kabul edilmektedir. İnflamasyon evresinde, kemotaktik sinyaller aracılığıyla nötrofiller yara bölgesine yönlendirilir. Bu hücreler, hasarlı dokunun temizlenmesi ve enfeksiyon kontrolünde temel rol oynar. HBOT, inflamasyon fazına olan katkısıyla bu süreci desteklemektedir. Özellikle polimorfonükleer lökositlerin oksidatif bakterisidal aktivitelerini artırarak enfeksiyonlara karşı savunma kapasitesini güçlendirdiği gösterilmiştir (150).

Yara iyileşmesinin proliferasyon fazı, fibroblast ve endotel hücrelerinin çoğalması ile karakterizedir. Bu evrede, ekstrasellüler matriks (ECM) sentezi, yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) ve kollajen üretimi ön plandadır. Kollajen, yara dokusunun yapısal bütünlüğünün sağlanmasında temel rol oynar. Kollajenin biyolojik olarak aktif üçlü heliks yapısının oluşumu, hücre dışına salınması ve stabilizasyonu; prolin ve lizin amino asitlerinin hidroksilasyonu ile gerçekleşir. Bu hidroksilasyon süreci, oksijen varlığına bağımlı bir enzimatik reaksiyondur ve optimal olarak gerçekleşebilmesi için dokuda en az 30–40 mmHg parsiyel oksijen basıncına ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak, yara bölgesinde oksijen basıncının genellikle 20 mmHg'nin altında seyretmesi, bu süreci sınırlayarak kollajen sentezini ve doku iyileşmesini olumsuz etkileyebilir (151).

HBOT ayrıca, büyüme faktörlerinin (PDGF, TGF- β , HIF-1 α) artışını ve fibroblast ile endotel hücrelerinin çoğalmasını da teşvik eder (152).

Remodeling ve epitelizasyon evresinde, sentezlenen kollajenin lifleri çapraz bağlar yapar böylelikle bağ dokusu güçlenmiş olur. Bu çapraz bağların oluşması için gerekli olduğu gösterilen PO₂ (20-60 mmHg) HBO ile sağlanır (153). Sonuç olarak HBOT yara bölgesinde oksijenlenmeyi artırarak fibroblast çoğalmasını, kollajen sentezini ve yeni damar oluşumunu (anjyogenez) destekler. Ayrıca inflamasyonu ve oksidatif stresi azaltır, büyüme faktörlerinin salınımını artırır (154).

1.2.6. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları

HBOT, birçok ülkede yaygın olarak uygulanmaktadır. Ancak bu tedaviye ilişkin endikasyonlar, ülkeler arasında farklılık gösterebilmektedir. HBOT endikasyonlarını belirleyen ve bu listeyi periyodik olarak güncelleyen çeşitli ulusal ve uluslararası otoriteler bulunmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde bu alandaki

yetkin kurumlardan biri olan Undersea and Hyperbaric Medical Society (UHMS), 2019 yılında güncellenmiş endikasyon listesini yayımlamıştır (155)(Tablo 5).

Tablo 5. UHMS'nin 2019'da Yayınladığı Güncel HBOT Endikasyon Listesi

	Endikasyon
1	Dekompresyon hastalığı
2	Hava veya gaz embolisi
3	Karbonmonoksit ve/veya siyanid zehirlenmesi
4	Akut travmatik iskemiler (crush yaralanması, kompartman sendromu)
5	Yaşama yetisi düşük olduğu düşünülen greft ve flepler
6	Arteriyel yetmezlikler
6a	Santral retinal arter oklüzyonu
6b	Seçilmiş komplike ve iyileşmeyen yaralar
7	İdiyopatik ani sensorinöral işitme kaybı
8	Klostridial miyozit ve miyonekroz (gazlı gangren)
9	Refrakter osteomyelit (konvansiyonel tedaviye dirençli)
10	Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları
11	İntrakraniyal apse
12	Gecikmiş radyasyon hasarı (yumuşak doku nekrozu veya osteoradionekroz)
13	Ciddi derecede kan kaybına bağlı gelişen ağır anemi
14	Akut termal yanıklar

Bir diğer oluşum olan ve Avrupa'da toplanan ECHM (European Committee for Hyperbaric Medicine) tarafından 2016'da Avrupa Hiperbarik Tıp Konsensus Konferansı tertip edilmiştir. Tablo 6'da bu konferansta kabul edilen HBOT endikasyonları listelenmiştir. Konsensusta klinik uygulama endikasyonları kanıt düzeyi, kanıtın yorumlanması ve önerilen uygulamanın gücünden meydana gelmektedir. Tavsiye düzeylerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Tip 1, HBO tedavisi uzmanlarının çoğu tarafından önerilen kuvvetli öneri düzeyindeki endikasyonları; Tip 2, uzmanlar tarafından uygulamanın faydalı olacağını belirtildiği fakat kesin öneri

yapılamadığı endikasyonları oluşturmaktadır. Tip 3 ise opsiyonel endikasyonlardan oluşmaktadır.

Ayrıca bütün endikasyonlar harflendirilerek 6 dereceye ayrılmıştır. Derece A = 1. derece kanıtlar, Derece B = 2. derece kanıt, Derece C = 3. derece kanıt seviyelerini göstermektedir (Tablo 6). Düzey kanıtların düşük olduğu sadece kontrolsüz çalışmalar ile desteklenmiş çalışmalar Derece D, fayda sağlayacağına dair kanıt bulunmayan Derece E ve HBOT'nin kullanılmaması gerektiğine dair kanıtları olan hastalıklar Derece F ile belirtilmiştir (Tablo 7-8) (156).



Tablo 6. ECHM Endikasyon Listesi

	Kanıt seviyesi		
	A	B	C
Tip 1 (Kuvvetli öneri)			
Karbonmonoksit zehirlenmesi		X	
Crush yaralanması olan açık kırıklar		X	
Yumuşak doku radyonekrozları (sistit, proktit)		X	
Diş çekimi sonrası osteoradyonekrozun önlenmesi		X	
Osteoradyonekroz (mandibula)		X	
Dekompresyon hastalığı			X
Gaz embolisi			X
Anaerobik veya miks bakteriyel enfeksiyonlar			X
Ani işitme kaybı		X	
Tip 2 (Önerilen)			
Femur başı nekrozu		X	
Diyabetik ayak		X	
Riskli greft ve flepler			X
Osteoradyonekroz (mandibula dışındaki kemikler)			X
Santral retinal arter tıkanıklığı			X
İskemik ülserler			X
Refrakter kronik osteomyelit			X
Yumuşak doku radyonekrozu (sistit ve proktit haricinde)			X
Yanıklar (>% 20 alandaki 2. Derece yanıklar)			X
Radyasyon uygulanmış dokularda cerrahi veya implant (koruyucu tedavi amacıyla)			X
Kırıkların eşlik etmediği crush yaralanmaları			X
Pnömatosis sistoides intestinalis			X
Nöroblastoma (Evre 4)			X
Tip 3 (Opsiyonel)			
Larinks radyonekrozu			X
Radyasyona bağlı santral sinir sistemi lezyonlar			X
İnterstisyel sistit			X
Ekstremitte replantasyonu			X
Vasküler girişim sonrası reperfüzyon sendromu			X
Beyin hasarı olan seçilmiş olgularda (akut veya kronik travmatik beyin hasarı, kronik inme, post anoksik ensefalopati)			X
Sistemik süreçlere sekonder iyileşmeyen yaralar			X
Orak hücreli anemi			X

Tablo 7. HBOT İçin Kabul Edilmeyen Endikasyonlar

	Kanıt seviyesi
	D
Sternotomi sonrası mediastinit	X
Akut miyokard enfarktüsü	X
Retinitis Pigmentosa	X
Malign eksternal otit	X
Fasiyal (Bell's) paralizi	X

Tablo 8. HBOT Kullanılmaması Önerilen Endikasyonlar

	Kanıt seviyesi		
	A	B	C
Otizim spektrum bozuklukları			
Multiple skleroz		X	
Serebral palsi		X	
Tinnitus		X	
Plasental yetmezlik			X
İnmenin akut fazı			X

Türkiye'de HBOT'nin endikasyonları, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından belirlenmekte olup, geri ödeme işlemleri ise Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından Sağlık Uygulama Tebliği (SUT) hükümleri doğrultusunda yürütülmektedir. HBOT uygulamalarının standartlarını ve endikasyonlarını düzenleyen temel mevzuat, 01 Ağustos 2001 tarihli ve 24480 sayılı Resmî Gazete'de yayımlanan "Hiperbarik Oksijen Tedavisi Uygulanan Özel Sağlık Kuruluşları Hakkında Yönetmelik"tir. Bu yönetmeliğe ekli EK-5 listesi, Türkiye'de resmi olarak kabul edilen HBOT endikasyonlarını tanımlamaktadır (Tablo 8). Zaman içinde bu endikasyon listesinde çeşitli güncellemeler yapılmıştır. Örneğin, başlangıçta listede yer almayan avasküler nekroz, 2013 yılında yapılan düzenlemelerle SUT ödeme kapsamına dâhil edilmiştir. Buna karşılık, aşırı kan kaybı gibi bazı klinik tablolar ise ilk listede yer almasına rağmen daha sonra SUT ödeme listesinden çıkarılmıştır. Bu değişiklikler, HBOT'nin

sağlık sistemindeki uygulama alanlarının dinamik yapısını ve sürekli güncellenen sağlık politikalarını yansıtmaktadır (18,19).

Tablo 9. T.C. Sağlık Bakanlığı Tarafından Uygulanan HBOT Endikasyon Listesi

1. Dekompresyon hastalığı
2. Hava veya gaz embolisi
3. Karbonmonoksit, siyanid zehirlenmesi, akut duman inhalasyonu
4. Gazlı gangren
5. Yumuşak dokunun nekrotizan enfeksiyonları (derialtı, kas, fasya)
6. Crush yaralanmaları, kompartıman sendromu ve diğer akut travmatik iskemiler
7. Yara iyileşmesinin geciktiği durumlar (diyabetik ve non-diyabetik)
8. Kronik refrakter osteomyelit
9. Kemiğin idiyopatik aseptik nekrozu
10. Radyasyon nekrozları
11. Tutması şüpheli deri flepleri ve greftleri
12. Termal yanıklar
13. Beyin absesi
14. Anoksik ansefolapati
15. Ani işitme kaybı
16. Retinal arter oklüzyonu
17. Kafa kemikleri, sternum ve vertebraların akut osteomyelitleri

1.2.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Kontrendikasyonları

HBOT kontrendikasyonları, kesin ve göreceli olmak üzere iki ana grupta sınıflandırılmaktadır. HBOT'nin tek mutlak kontrendikasyonu, tedavi sırasında meydana gelebilecek basınç değişiklikleri nedeniyle tansiyon pnömotoraksa dönüşme riski taşıyan, tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Bu durumda, hastaya basınç odasına alınmadan önce göğüs tüpü yerleştirilerek tedavi uygulanabilir. Göreceli kontrendikasyonlar ise, tedavinin potansiyel yararları ile olası risklerinin dikkatle değerlendirilerek karar verilmesi gereken klinik durumlardır. Bu durumlarda, hastaya HBOT uygulanmadan önce gerekli önlemlerin alınması büyük önem taşımaktadır. Kontrendikasyonlara ilişkin ayrıntılı liste Tablo 10'da sunulmuştur (130,157).

Tablo 10. HBOT'nin Kesin Ve Kısmi Kontrendikasyonları

Kesin kontrendikasyonlar	Kısmi kontrendikasyonlar
Tedavi edilmemiş pnömotoraks	Üst solunum yolu enfeksiyonu Göğüs ya da kulak cerrahisi öyküsü Klostrofobi Perilenf fistülü Karbondioksit retansiyonunun eşlik ettiği amfizem hastaları Grafide saptanmış olan asemptomatik hava kisti veya blep varlığı Epidural ağrı pompaları olan hastalar (basınçlı ortama uyumsuzluk nedeniyle) Kontrolsüz yüksek ateş veya epilepsi Akut hipoglisemi Konjenital sferositoz Spontan pnömotoraks öyküsü Östaki borusu disfonksiyonu İmlante edilen cihazlar (basınçlı ortama uyumsuzluk nedeniyle) Nikotin kullanımı ve bağımlılığı ve kafein kullanımı Göz ameliyatı öyküsü, göz içi gaz varlığı Gebelik

1.2.8. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Yan Etkileri Ve Komplikasyonları

Boyle Gaz Kanunu'na göre, ortam basıncındaki artış gaz hacminde azalmaya neden olur. HBOT süresince yaşanan basınç değişiklikleri, vücutta hava içeren boşluklarda (orta kulak, paranazal sinüsler, diş boşlukları, gastrointestinal sistem ve amfizematöz akciğer alanları gibi) hacimsel değişikliklere yol açar. Bu fizyolojik etki, HBOT en sık karşılaşılan komplikasyon grubu olan barotravmaların temelini oluşturur (158).

En yaygın görülen barotravma türü, orta kulak barotravmasıdır. Genellikle ilk HBO seansında, kompresyon sırasında yeterli kulak eşitlemesinin sağlanamaması sonucu meydana gelir. Ortam basıncı arttıkça, orta kulaktaki relatif negatif basınç östaki borusunun kapanmasına neden olur. Bu durumda eşitleme yapılamazsa, orta kulak mukozasında ödem ve kapiller dilatasyon gelişir; bunun sonucunda sıvı ekstrasvasyonu meydana gelir. Basınç farkı arttığında hemotimpanium veya timpanik membran rüptürü gözlenebilir. Daha nadiren, yetersiz eşitleme sonrası yapılan güçlü Valsalva manevraları iç kulak barotravmasına yol açabilir. Bu tablo, yuvarlak veya oval pencere rüptürü ile karakterizedir ve vertigo, denge kaybı ile sensörinöral işitme kaybı gibi semptomlara neden olabilir (159).

Sinüs barotravmaları ise genellikle kompresyon fazında, özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları, alerjik rinit, nazal polipler veya osteoma gibi sinüs havalanmasını engelleyen durumlar varlığında gelişir. En sık olarak frontal sinüsler etkilenir. Dental barotravmalar, diş çürüğü ya da dolgu altındaki gazın dekompresyon fazında genişlemesi ile ortaya çıkar. Bu durum ağrıya neden olabilir ve ciddi olgularda dolgu kaybı ya da diş kırığı ile sonuçlanabilir (160).

Akciğer kaynaklı barotravmalar ise, tedavi basıncından atmosfer basıncına geçiş sırasında sıkışmış gazların genişlemesi sonucu meydana gelir. Eğer bu esnada vasküler yapılar da hasar görürse, pulmoner venlere gaz geçişi gerçekleşebilir. Özellikle hava hapsine neden olan KOAH, astım, büllöz akciğer hastalığı, mukus tıkaçları ve aktif bronkospazm gibi durumlar, barotravma gelişme riskini belirgin şekilde artırır. Akciğer parankiminde oluşan travmatik değişiklikler; pnömomediastinum, cilt altı amfizem, intrapulmoner hemoraji, basit pnömotoraks veya tansiyon pnömotoraks gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Tansiyon pnömotoraks geliştiğinde, acil torakostomi uygulanmadığı takdirde kardiyovasküler kollaps ve ölüm meydana gelebilir (160).

Oksijen toksisitesi HBOT tehlikeli komplikasyonlarından biridir. Oksijenin parsiyel basıncı arttığında merkezi sinir sistemi, solunum sistemi ve vizüel organlar üzerinde toksik etki göstermektedir. Oksijen toksisitesi, bireysel oksijen toleransına göre insanlar arasında farklılık göstermektedir. Preterm infantlarda prematüre retinopatisi ile yetişkinlerde akciğer hasarı, konvülsiyonlar, miyopi ve katarakt gibi vizüel belirtiler artmış oksijen parsiyel basıncının etkisidir. Oksijenin merkezi sinir

sisteminde toksik etki gösterebilmesi için 1.5 ATA'dan, pulmoner toksisite için ise 0.55 ATA'dan daha yüksek parsiyel basıncının olması gerektiği belirtilmiştir. Yüz kaslarında seğirme, huzursuzluk hissi, özellikle el ve ayak parmaklarında parestezi, terleme, konvülsiyon, bulantı, kusma, baş dönmesi, çınlama, görme alanının azalması (tünel görüş), hıçkırık, halüsinasyon ve konfüzyon oksijen toksisitesinin en sık belirtileridir.

HBOT miyopik değişikliklere neden olduğu bilinmekte, bunun da lensin kristal yapısının etkilenmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak bu değişim geri dönüşlüdür. Birkaç hafta içinde kendiliğinden düzelir. 100 seansı aşan HBOT sonrası lens opasiteleriyle karakterize geri dönüşümsüz katarakt gelişimi bildirilmiştir (158,159).

1.2.9. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Hiperbarik Oksijen Tedavisi

HBOT'nin artan parsiyel oksijen basıncına bağlı etkilerinden özellikle CO zehirlenmesi gibi hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesinin azaldığı durumlarda yararlanır. Kanda çözünen oksijenin artışı doku hipoksisini azaltır ve zehirlenmeye bağlı bulgular geriler. Literatürde HBOT ile normobarik oksijen karşılaştıran çalışmaların sonuçları net bir farklılık göstermese de, CO zehirlenmesi tanısı alan özellikle ağır olguların en az bir seans 2,4-3 ATA basınçta HBOT alınması gerektiğini ön planda düşündürmektedir. Çünkü HBOT CO zehirlenmesinde patolojiyi düzeltme potansiyeli mevcut olan, hayatı tehdit eden etkilere karşı uygulanabilecek en hızlı tedavi yöntemidir (161).

Zehirlenmenin üzerinden 1 gün geçtikten sonra verilecek HBOT'nin etkinliği konusunda görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Bazı uzmanlar 4-8 haftaya kadar tedavi edilebileceğini öne sürmekte ve GNS oluşumunu engellediğini söylemektedir fakat ilk 24 saatte başlanan HBOT'nin bilişsel sekel riskini önemli ölçüde azalttığını söyleyen çalışmalar ağırlıktadır (90). Zehirlenme üzerinden günler geçtikten sonra HBOT verildiğinde sekellerin iyileştiğine dair olgu bildirimleri olsa da çoğu klinisyen 24 saatten sonra HBOT önermemektedir (48,88).

CO zehirlenmesinde HBOT kararı olgunun klinik belirti, bulgu ve laboratuvar bulgularına göre belirlenir. Tartışmalı olsa da senkop, koma, nöbet, mental durum değişikliği, dirençli metabolik asidoz ve %40'ın üstünde COHb seviyesi, anormal

nörolojik muayene bulgusu olması ve hamilelik durumlarında HBOT önerilmektedir (94).

Tablo 11. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde HBOT Önerilen Durumlar (94)

COHb düzeyi >%40
Nörolojik bulguların varlığı (fokal nörolojik bulgu, senkop, mental durum değişikliği, bilinç kaybı, koma, konvülziyon, anormal serebellar muayene)
İskemik kalp hastalığı öyküsü ve COHb >%20
Kardiyak iskemi bulguları varlığı veya aritmi
Gebelik
Normobarik oksijen tedavisi ile 4-6 saatte gerilemeyen bulguların varlığı (metabolik asidoz vb.)
Üç haftaya kadar uzayan tekrarlayan bulguların varlığı

ECHM, CO zehirlenmesinde hastalara normobarik ve HBOT'yi önermiştir. CO zehirlenmesinde ilk müdahale olarak normobarik oksijen tedavisinin başlanması kuvvetli öneri olarak belirtilmiş (Derece C), kısa ve uzun dönemde komplikasyon gelişmesi açısından yüksek riskli hastalara HBOT yine kuvvetli öneri olarak belirtilmiştir. Yüksek riskli hastalar; başvuru sırasında veya öncesinde bilinç kaybı öyküsü olanlar, klinik olarak nörolojik, kardiyak, solunumsal ve psikolojik belirti ve bulguları bulunanlar (Derece B) ve gebeler (Derece C) olarak belirtilmiştir. Yüksek riskli olmayan hastalarda normobarik ve HBOT arasında seçim yapılabileceği, HBOT'nin opsiyonel olduğu bildirilmiştir (162).

1.3. Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi

Sistemik inflamasyon, vasküler dokularda meydana gelen hücresel yoğunluk ve sayısal değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Normal fizyolojik yanıt, stres durumlarında lökosit ve nötrofil sayısında artış, lenfosit düzeyinde azalma ve megakaryosit proliferasyonuna bağlı olarak trombosit sayısındaki yükselme ile karakterizedir. Bu bağlamda, çeşitli çalışmalarda kronik ve sistemik hastalıkların patofizyolojisinde etkili olabilecek hücresel mekanizmalar ve bu mekanizmaların oluşturduğu hematolojik parametrelerin hastalık prognozu üzerindeki belirleyici rolü

araştırılmıştır (163). İnflamatuar süreçler, nötrofil üretimini artırırken, lenfositlerde apoptozu hızlandırarak nötrofil sayısında artışa ve lenfosit düzeylerinde düşüşe neden olabilir. Bu nedenle, nötrofil ve lenfosit düzeylerinin hastalıkların şiddeti ve klinik seyri ile ilişkili olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir (164,165).

Sistemik immün inflamasyon kavramı, bağışıklık hücrelerinin (nötrofiller, lenfositler, trombositler) ve inflamatuvar yanıtın birlikte değerlendirilmesiyle tanımlanmaktadır (166). SII, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarının birlikte hesaplanmasıyla elde edilen bir parametredir (167,168). SII şu şekilde hesaplanır:

$$SII = (Trombosit sayısı \times Nötrofil sayısı) / Lenfosit sayısı$$

Bu formül, hem inflamatuvar yanıtı hem de bağışıklık sisteminin aktivasyonunu eş zamanlı değerlendirmeyi mümkün kılmaktadır (168).

SII, çeşitli hastalık gruplarında prognostik değeri giderek daha fazla tanımlanan bir biyobelirteç olarak öne çıkmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar bağlamında; SII düzeylerinin inme, miyokard enfarktüsü, koroner arter hastalığı ve periferik arter hastalığı gibi majör vasküler olayların gelişiminde anlamlı öngörücülük sağladığı bildirilmektedir. Yüksek SII düzeyleri, bu hasta gruplarında artmış mortalite ve kötü klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiş; SII, hem kardiyovasküler mortalite hem de tüm nedenlere bağlı mortalite açısından önemli bir belirleyici olarak tanımlanmıştır (167–169).

Onkolojik hastalıklar özelinde de SII, kolorektal ve pankreatik kanserler başta olmak üzere birçok solid tümörde hastalığın seyri ve tedaviye yanıt konusunda prediktif rol oynamaktadır. Artmış SII seviyelerinin, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinin kısalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle immünoterapi ile tedavi edilen ileri evre malignite hastalarında, yüksek SII düzeyleri yetersiz tedavi yanıtı ve olumsuz klinik prognozun güçlü bir göstergesi olarak rapor edilmiştir (170–172).

Literatürde yer alan uzun süreli izlem çalışmaları, SII düzeylerinin mortalite ile olan korelasyonunu daha da pekiştirmektedir. Yirmi yıllık bir takip sürecinde yürütülen çalışmada, SII düzeyi yüksek olan bireylerde hem tüm nedenlere bağlı

mortalite hem de kardiyovasküler mortalite riskinin anlamlı düzeyde arttığı ortaya konmuştur (167).

Ayrıca meta-analiz bulguları, SII'deki her 100 birimlik artışın ölüm riskini %5 ila %6 oranında yükselttiğini göstermiştir (173).

Kardiyovasküler ve onkolojik hastalıkların yanı sıra, CO zehirlenmesi gibi akut toksikolojik durumlarda da SII'nin prognostik değer taşıdığı bildirilmektedir. Ciddi CO zehirlenmesi geçiren yaşlı hastalarda, artmış SII düzeyleri erken dönemde kardiyoserebral komplikasyon riskinde belirgin artışla ilişkilendirilmiştir. SII'nin bu komplikasyonları öngörmedeki bağımsız rolü gösterilmiş; yüksek değerlerin, uzamış hastanede yatış süresi, artmış mortalite ve GNS gelişimiyle anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. SII'nin komplikasyonları öngörmedeki duyarlılığı %80, özgüllüğü ise %61,7 olarak hesaplanmıştır (174).

Benzer şekilde, kömür sobası maruziyetine bağlı CO zehirlenmesi geçiren çocuk hastalarda da SII düzeyinin nörolojik prognozu öngörmede anlamlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir. SII'nin >1120 olarak saptanan eşik değeri, GNS gelişimini %89,1 duyarlılık ve %75,8 özgüllükle öngörebilmektedir (175).

CO zehirlenmesi sonrası ilk 12 saat içinde yapılan değerlendirmelerde, nötrofil ve monosit sayılarında artışa, lenfosit sayısında ise azalmaya paralel olarak yüksek SII değerleri saptanmıştır. Bu hematolojik profil, GNS ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir. SII, NLR ve PLR gibi diğer sistemik inflamasyon belirteçleriyle karşılaştırıldığında, yalnızca klinik parametrelerle birlikte kullanıldığında modelin prediktif gücünü anlamlı ölçüde artırmıştır. Başvuru anındaki eşik değeri 1012,2 olarak belirlenen SII'nin bu eşik değer üzerinde olması durumunda, uzun dönem nörolojik kötü sonucun öngörülmesinde %97 duyarlılık ve %64,6 özgüllük sağlandığı tespit edilmiştir. Uygulama kolaylığı, maliyet etkinliği ve yaygın erişilebilirliği göz önünde bulundurulduğunda, SII'nin CO zehirlenmesi sonrası uzun dönem nörolojik prognozun öngörülmesinde değerli bir klinik araç olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (8).

Çalışmamızın amacı CO zehirlenmesi olup HBOT alan hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında sistemik inflamasyon değerlerinin ve biyokimyasal parametrelerin değişimini göstermektir. Bunun yanında HBOT'nin sadece hücrel hipoksik durumu ortadan kaldıran değil aynı zamanda anti-inflamatuvar etki gösteren

bir tedavi olduğuna dair kanıt sunmayı amaçladık. Semptom başlangıcı ile tedaviye başlama süresi arasındaki zamanda parametrelerde bir değişim olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Böylece CO zehirlenmesi olan hastalarda daha etkin ve daha pratik şekilde tedavi sunmayı planladık.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız KTO-Karatay Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından 01.11.2024 tarihli ve 10 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuştur (Ek-1).

CO zehirlenmesi (ICD tanı kodu T58) tanısı ile 01.03.2022-01.06.2024 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğinde bulunan çok kişilik basınç odasında HBOT alan hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Araştırmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastaların tam kan sayımı ve biyokimyasal tetkiklerinde SII, NLR, PLR değerleri hesaplanmıştır. Ayrıca hastalarda senkop varlığı, COHb, ALT, AST, CK ve hs Troponin T değerlerine bakılmıştır. Bu değerlere seans öncesi ve sonrası bakılmıştır. Hastaların dosya bilgilerinden semptom başlangıç zamanı ile HBOT giriş arasındaki süre hesaplanmıştır. Hastalara HBOT (OXYVEIN OXYMULTI) çok kişilik basınç odasında, seans esnasında bir uzman doktor, bir operatör ve bir hiperbarik hemşiresi olacak şekilde günde 1 seans uygulanmıştır. Seanslar 2.4 ATA'da 3 adet 25'er dakikalık oksijen periyodları ve bu periyodlar arasında 5 dakika hava molası ile toplam 120 dakika olacak şekilde uygulanmıştır. Hastalar tedaviye alınmadan önce görevli doktor tarafından, oluşabilecek yan etkiler hakkında bilgilendirilmiş ve hastaların onamları yazılı olarak alınmıştır.

Bu araştırmanın güç analizi, G Power 3.1.9.7 yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Analiz için, %5 hata payı, %80 güç ve orta etki büyüklüğü varsayılmıştır. Minimum örneklem büyüklüğü 52 olarak hesaplanmıştır.

Dâhil edilme kriterleri;

- 18 yaş üstü hastalar
- CO zehirlenmesi tanısı alıp HBOT alan hastalar

Dışlanma Kriterleri;

- HBOT öncesi veya sonrasında kan kontrolü yapılmayan hastalar
- Anamnez bilgilerinde senkop, semptom başlangıç süresi ile alakalı bilgileri eksik olan hastalar
- HBOT'yi tamamlayamayan hastalar
- Gebelik mevcut olan hastalar

Tüm veriler, SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 21.0 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sayısal verilerin normal dağılım özelliklerini değerlendirmek amacıyla Shapiro-Wilk normallik testi uygulanmıştır. Normal dağılım göstermeyen iki bağımsız grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. HBOT öncesi ve sonrasında karşılaştırmada Wilcoxon testi, tüm seansların karşılaştırılmasında Friedman testi, post.hoc Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Başlangıç, 1. ve son ölçüm değişimine senkop etkisini değerlendirmek için tekrarlı ölçümlerde varyans analizi kullanılmıştır. Semptom başlangıcından HBOT başlama süresi arasındaki zaman ile SII arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sunulurken normal dağılım gösteren sayısal verilerde ortalama \pm SS, kategorik değişkenlerde frekans ve yüzde, normal dağılım göstermeyen verilerde ortanca (min-maks) kullanılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamızda 01.03.2022-01.06.2024 tarihleri arasında CO zehirlenmesi tanısı ile HBOT alan 200 hasta saptanmıştır. Dosya incelemesi sonrası dâhil edilme kriterlerini karşılayan, dışlanma kriterleri dışında bulunan 72 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Yetmişiki hastanın tamamı en az 1 seans HBOT almıştır. Otuzsekiz (%52,7) hasta 2 ve 2'den fazla seans HBOT almıştır. HBOT günde 1 seans olacak şekilde verilmiştir. Yetmişiki hastanın dosyasında mevcut olan senkop bulgusu, semptom başlangıcı ile HBOT arasında geçen süre kaydedilmiştir. Yetmişiki hastanın tamamının başvuru anındaki kan değerleri ile 1. seanstan çıktıktan sonraki kan değerleri karşılaştırılmıştır. 38 hastanın ise başvuru anında, ilk seans sonrası ve tedavi tamamlandıktan sonraki kan parametrelerine bakılmıştır.

Çalışma grubunu 37 erkek (%51,4), 35 kadın (%48,6) oluşturmaktadır. Çalışma grubunun yaş ortalaması $45,85 \pm 18$ olarak saptanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Çalışma Grubunun Demografik Özellikler

Parametre	Ortalama \pm SS / n(%)
Yaş	45,85 \pm 18 yıl
Cinsiyet – Erkek	37 (%51,4)
Cinsiyet – Kadın	35 (%48,6)

SS: standart sapma

Yetmişiki hastanın ortalama seans sayısı $1,83 \pm 0,95$ (1-4) olarak bulunmuştur. Hastaların 33'ünde (%45,8) senkop bulgusu yokken, 39'unda (%54,2) senkop bulgusu var olarak saptanmıştır. Semptom başlangıcı ile HBOT arasında geçen süre ortalama $7,83 \pm 5$ (2-32) saat olarak bulunmuştur. Başvuru anındaki COHb değerleri $29,51 \pm 9,68$ (2,6-48) olarak bulunmuştur. Başvuru anında NLR $6,00 \pm 6,95$ (0,63-36,91) olarak bulunmuştur. PLR başvuru anında $153,26 \pm 111,86$ (28,95-635,13) olarak bulunmuştur. SII değeri ise başvuru anında ortalama $1514,92 \pm 1672,45$ (112,02-8675,94) olarak bulunmuştur. Seans öncesi bakılan CK değeri $310,94 \pm 881,39$ U/L (8,3-6544,0), hs Troponin T değeri $49,03 \pm 99,92$ ng/L (2-504), AST değeri $31,13 \pm 29,92$ U/L (11-157), ALT değeri $21,03 \pm 12,34$ U/L (5-69), Laktat değeri $3,56 \pm 3,07$ mmol/L (0.7-20.0) bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma Grubunun Tedavi Öncesi Değerleri

Parametre	Ortalama \pm SS / n (%)	En düşük-En yüksek
HBOT seans sayısı	1,83 \pm 0,94	1 – 4
≥ 2 HBOT seansı alan hasta sayısı	38 (%52,7)	–
Senkop bulgusu olan hasta sayısı	39 (%54,2)	–
Senkop bulgusu olmayan hasta sayısı	33 (%45,8)	–
Semptom-HBOT arası süre (saat)	7,83 \pm 5,01	2 – 32
COHb değeri (%)	29,51 \pm 9,68	2,6 – 48
Nötrofil/Lenfosit (NLR) oranı	6,00 \pm 6,94	0,63 – 36,91
Trombosit/Lenfosit (PLR) oranı	153,26 \pm 111,86	28,94 – 635,13
Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi (SII)	1514,92 \pm 1672,45	1120,26 – 8675,94
Kreatin Kinaz (CK) (U/L)	310,94 \pm 881,39	8,3 – 6544
Hs Troponin T (ng/L)	49,03 \pm 99,92	2 – 504
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	31,13 \pm 29,92	11 – 157
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L)	21,03 \pm 12,34	5 – 69
Laktat (mmol/L)	3,56 \pm 3,07	0,7 – 20,0

SS: standart sapma

Hastaların ilk seans HBOT sonrası bakılan kontrol kan parametleri ise sırasıyla COHb değeri %1,10 \pm 0,35 (0,6-2,3), NLR 3,41 \pm 3,39 (0,62-14,82), PLR 117,06 \pm 72,74 (33,14-458,13), SII değeri 768,57 \pm 723,26 (127,49-3556,06) olarak bulunmuştur. Ek olarak seans sonrası bakılan CK değeri 362,03 \pm 1121,94 U/L (18-7392), hs Troponin

T değeri 97,58±256,95 ng/L (2,00-1766,00), AST değeri 27,40±33,064 U/L (6-175), ALT değeri 17,71±13,74 U/L (5-74), Laktat değeri 1,46±0,71 mmol/L (0,6-6) olarak saptanmıştır (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışma Grubunun İlk HBOT Seansı Sonrası Değerleri

Parametre	Ortalama ± SS	En düşük-En yüksek
COHb (%)	1,10 ± 0,35	0,6 – 2,3
NLR	3,41 ± 3,39	0,62 – 14,82
PLR	117,07 ± 72,75	33,14 – 458,13
SII	768,57 ± 723,26	127,49 – 3556,06
Kreatin Kinaz (CK) (U/L)	362,03 ± 1121,95	18 – 7,39
Hs Troponin T (ng/L)	97,59 ± 256,96	2,00 – 1766,00
AST (U/L)	27,40 ± 33,06	6 – 175
ALT (U/L)	17,71 ± 13,74	5 – 74
Laktat (mmol/L)	1,46 ± 0,71	0,6 – 6,0

SS: standart sapma

Tedaviye alınan 72 hastanın hepsi ilk seansını sorunsuz şekilde tamamlamıştır. İlk seans HBOT alan tüm hastaların tedavi öncesi ve sonrası kan parametreleri değerlendirilmiştir. Hastalara ait HBOT öncesi ve sonrası COHb, NLR, PLR, SII, CK, ALT, AST ve laktat değerlerinde istatksel olarak olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Hs Troponin T değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. HBOT Seansı Öncesi Ve Sonrası Değerlerin Karşılaştırılması

Parametre	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	(p değeri)
COHb (%)	29,51 ± 9,68	1,10 ± 0,35	p < 0,001*
NLR	6,00 ± 6,94	3,41 ± 3,39	p < 0,001*
PLR	153,26 ± 111,86	117,07 ± 72,75	p < 0,001*
SII	1514,92± 1672,45	768,57 ± 723,26	p < 0,001*
CK (U/L)	310,94 ± 881,39	362,03 ± 1121,95	p < 0,05*
Hs Troponin T (ng/L)	49,03 ± 99,92	97,59 ± 256,96	p > 0,05
AST (U/L)	31,13 ± 29,92	27,40 ± 33,06	p < 0,001*
ALT (U/L)	21,03 ± 12,34	17,71 ± 13,74	p < 0,001*
Laktat (mmol/L)	3,56 ± 3,07	1,46 ± 0,715	p < 0,001*

Otuzsekiz hasta 2 veya daha fazla HBOT seansı almıştır. Bu hastalara ait veriler tablo 16’da gösterilmiştir.

Tablo 16. Birden Fazla Seans Alan 38 Hastanın Son HBOT Sonrası Değerlerin İstatistiksel Tablosu

Parametre	Ortalama ± Standart Sapma (SS)	En düşük-En yüksek
COHb (%)	1,10 ± 0,27	0,5 – 1,8
NLR	2,58 ± 1,59	1,02 – 8,03
PLR	108,07 ± 50,81	44,35 – 285,71
SII	528,88± 338,05	195,42 – 1943,64
CK (U/L)	199,11 ± 464,61	26 – 2834
Hs Troponin T (ng/L)	177,47 ± 669,14	3 – 4098
AST (U/L)	25,73 ± 22,865	9 – 113
ALT (U/L)	18,51 ± 13,49	5 – 62
Laktat (mmol/L)	1,35 ± 0,40	0,8 – 2,5

İki ve 2’den fazla HBOT seansı alan 38 hasta için; COHb, NLR, PLR, SII değerinin HBOT öncesi ile 1.seans sonrası arasında anlamlı fark bulunmuştur

($p < 0,05$). HBOT öncesi ile son seans sonrasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). Lakin 1.seans sonrası ve son seans sonrası anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). (Tablo 17,18).

Tablo 17. Birden Fazla HBOT Seansı Alan 38 Hastanın NLR, PLR, SII Değerlerin Ortalaması

Parametre		Ortalama
NLR	HBOT öncesi	7,12±7,07
	1.seans sonrası	3,93±3,81
	Son seans sonrası	2,58±1,60
PLR	HBOT öncesi	164,57±107,54
	1.seans sonrası	115,57±57,90
	Son seans sonrası	108,07± 50,82
SII	HBOT öncesi	1750,43±1731,30
	1.seans sonrası	854,46±762,01
	Son seans sonrası	528,88± 338,05
COHb (%)	HBOT öncesi	29,30±10,75
	1.seans sonrası	1,12±0,40
	Son seans sonrası	1,10±0,28

Tablo 18. Birden Fazla HBOT Seansı Alan 38 Hastanın COHb, NLR, PLR, SII Karşılaştırılması

Parametre	HBOT öncesi - 1.seans sonrası	HBOT öncesi - son seans sonrası	1.seans sonrası - son seans sonrası
COHb (%)	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
NLR	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
PLR	$p = 0,027$	$p = 0,023$	$p > 0,05$
SII	$p = 0,003$	$p < 0,001$	$p > 0,05$

COHb değerinde, senkop bulgusu olanlarda senkop bulgusu olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p > 0,05$). Senkop bulgusu olanlarda senkop bulgusu olmayanlara oranla NLR değeri daha yüksek bulunmuştur. Bu fark

istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Senkop bulgusu olanlarda senkop bulgusu olmayanlara oranla PLR değeri yüksek bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Senkop bulgusu olanlarda senkop bulgusu olmayanlara oranla SII değeri daha yüksek bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0,003$). Sonuç olarak senkop bulgusu olan hastalarda NLR, PLR, SII değeri daha yüksek bulunmuş ve anlamlı fark vardır lakin diğer parametreler (CK, hs Troponin T, AST, ALT, Laktat) ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur ($p > 0,05$) (Tablo 19).

Tablo 19. HBOT öncesi Senkop Bulgusu Olan Ve Olmayan Hastalarda Biyokimyasal Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametre	Senkop	N	Ortalama	P değeri
COHb (%)	Yok	33	27,95	$p > 0,05$
	Var	39	30,83	
NLR	Yok	33	3,06	$p < 0,05^*$
	Var	39	8,49	
PLR	Yok	33	103,49	$p < 0,05^*$
	Var	39	195,38	
SII	Yok	33	682,70	$p = 0,003^*$
	Var	39	2219,10	
CK (U/L)	Yok	33	219,22	$p > 0,05$
	Var	39	388,56	
Hs Troponin T (ng/L)	Yok	33	28,77	$p > 0,05$
	Var	39	66,18	
AST (U/L)	Yok	33	26,94	$p > 0,05$
	Var	39	34,67	
ALT (U/L)	Yok	33	19,42	$p > 0,05$
	Var	39	22,38	
Laktat (mmol/L)	Yok	33	3,7	$p > 0,05$
	Var	39	3,45	

Semptom başlangıcı ile HBOT arasında geçen süre ile SII değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p > 0,05$).

Başvuru anında bakılan hs troponin T değeri ortalaması 49,03 ng/L (referans değer < 14 ng/L) bulunmuştur. 35 hastanın troponin değeri 14 ve üzerinde yüksek olarak bulunmuştur. Bu 35 hastanın SII değeri ortalaması 2137,15 olarak bulunmuştur. COHb ortalaması %29,51 olarak bulunmuştur. Geriye kalan 37 hastanın troponin değeri 14'ün altında düşük bulunmuştur. Bu 37 hastanın SII değeri ortalaması 926,31 olarak bulunmuştur. Bu hastaların COHb ortalaması %29,5 olarak hesaplanmıştır. Bu sonuçlara göre troponin yüksek olan hastalarda normal olanlara göre SII ortalaması anlamlı derecede yüksektir ($p < 0,05$). Troponin yüksek olan hastalarda normal olanlara göre COHb seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Kan gazından bakılan laktat değeri sınır 2 mmol/L'dir. 50 hastanın laktat değeri 2'den yüksektir. 22 hastanın laktat değeri 2 ve 2'nin altındadır. Başvuru anında bakılan laktat değeri 2 veya daha düşük olan 22 hastanın başvurusunda ortalama COHb değeri yaklaşık %29,82 olarak bulunmuştur. Laktat değeri 2'nin üzerinde olan 50 hastanın başvurusunda ortalama COHb değeri %29,37 olarak hesaplanmıştır. Laktat değeri 2'nin üzerinde olan ve 2 veya daha düşük olan hastalar arasında başvuru esnasında COHb düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

İlk başvuru laktat değeri 2'nin üzerinde olan 50 hastanın başvuru SII değerlerinin ortalaması yaklaşık 1590,48 olarak hesaplanmıştır. İlk başvuru laktat değeri 2 veya daha düşük olan 22 hastanın başvuru SII değerlerinin ortalaması yaklaşık 1343,22 olarak bulunmuştur. Laktat değeri 2'nin üzerinde olan hastalarla, 2 veya daha düşük olan hastalar arasında SII değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0,05$)(Tablo 20).

Tablo 20. Troponin ve Laktat değerlerine göre COHb'nin ve SII'nin istatistiksel değerlendirmesi

Hasta Grubu	Hasta Sayısı (n)	Ortalama SII Değeri	Ortalama COHb Değeri (%)	SII Açısından İstatistiksel Değerlendirme	COHb Açısından İstatistiksel Değerlendirme
Hs TroponinT ≥ 14 ng/L (yüksek)	35	2137,15	29,51	p < 0.05*	p > 0.05
Hs TroponinT < 14 ng/L (normal)	37	926,31	29,5		
Laktat > 2 mmol/L	50	1590,48	29,37	p > 0.05	p > 0.05
Laktat ≤ 2 mmol/L	22	1343,22	29,82		

4. TARTIŞMA

CO tatsız, kokusuz ve iritan olmayan bir gazdır. Bu özelliklerinden dolayı zehirlenmelerde erken fark edilmesi zordur. Ayrıca difüzyon kapasitesi yüksek olduğu için akciğer hastalıklarının tanısında da kullanılan bir gazdır (176). Difüzyon kapasitesinin yüksek olması, zehirlenme durumlarında gazın toksik etkisinin vücuda hızla yayılması anlamına gelir. Akut CO zehirlenmesi durumlarında bu hızlı yayılma ölümcül bir hal alabilir. Kronik maruziyetler ölümlerle sonuçlanmasa bile bilişsel fonksiyonları bozabilir ve kalıcı hasarlara neden olabilir. CO kaynakları arasında karbon içeren ürünlerin tam yanmaması ve kullanılan fosil yakıtlar yer alır (177). Günümüzde güneş ve rüzgâr enerjisi gibi yenilenebilir enerji kaynaklarının artması ve içten yanmalı motor kullanan taşıtların azalması, doğaya salınan CO emisyonlarını azaltabilir (178). Yangınlar, hava kirliliği gibi durumlardan kaynaklanan CO maruziyeti halen toplumsal bir sorun olmaya devam etmektedir.

CO zehirlenmesinde akciğerler aracılığıyla vücuda giren gaz alveollerden kana geçerek hemoglobindeki oksijenin yerini alır ve bu bağlanmayı oksijene göre 200 kat daha yüksek afiniteyle gerçekleştirir (179). Bu durum dokulara oksijen sunumunu bozar ve dokuların oksijene bağımlı enerji metabolizması sekteye uğrar (180).

Bu yaşanan olay enerji gereksinimi yüksek, oksijen tüketimi yoğun olan beyin, kalp, göz gibi organlarda hasarlara neden olabilir (6,55).

Bu hasarların önlenmesi için CO zehirlenmesinde uygulanacak ilk ve en önemli basamak kişiyi CO kaynağından uzaklaştırmak, ikinci en önemli basamak ise en kısa sürede yüksek oksijen akışı sağlamaktır (179,180).

Mümkün olan en kısa sürede normobarik şartlarda rezervuarlı maske ile %100 oksijen solutulması gerekir. Eğer hastanın komorbid durumları varsa, bilinç kaybı, kardiyak iskemi, gebelik, laktik asidoz veya herhangi bir nörolojik bulgusu mevcutsa HBOT düşünülmelidir (6).

Kanda parsiyel oksijen basıncını artıran ve plazmada çözülmüş oksijeni direkt dokulara sunan HBOT, CO zehirlenmesi için kabul edilmiş bir tedavi yöntemidir (126). Yapılan bir sistematik derlemede Sebastian Casillas ve ark. Aralık 1989'dan Mart 2017'ye uzanan 12 çalışmayı dâhil ettiği yayında orta ve yüksek risk içeren, nörolojik bulgusu olan hastalarda HBOT'un daha etkin olduğu tespit etmiştir. Ancak

düşük risk içeren, ek bulgu ve semptom olmayan hastalarda maliyet açısından normobarik oksijenin daha avantajlı olduğunu göstermiştir (181).

Bizim çalışmamızda; CO zehirlenmesi tanısı alan hastaların HBOT ile inflamasyon değerleri ve biyokimyasal belirteçlerindeki değişimi araştırmak amacıyla Mart 2022- Haziran 2024 tarihleri arasında Konya Şehir Hastanesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kliniğindeki hasta dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir.

CO zehirlenmesinde etkilenen yaş grubuna bakıldığı zaman, genç yaş grubunda (15-24 yaş) pik yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (182). Başka bir küresel çalışmada erişkin yaş grubunda CO zehirlenmesi erkeklerde kadınlardan yüksek bulunmuştur. İntihar amaçlı olmayan CO zehirlenmelerinde 45-54 yaş grubunda ölüm oranları diğer yaş gruplarına göre yüksek belirlenmiştir. Ancak en yüksek ölüm oranları 85 yaş üzerinde tespit edilmiştir (183). İngiltere’de yapılan 2002 ile 2016 yılları arasında kapsayan başka bir çalışmada ise 35–44 yaş arası erkeklerde kasıtlı (intihar amaçlı) CO zehirlenmesi riski en yüksek bulunmuştur (184). Bizim çalışmamızda ise 18 yaş altı hastalar dâhil edilmemiştir. Dâhil edilen hastaların en küçüğü 18 yaşında, en büyüğü 92 yaşındadır. Bizim çalışmamızın yaş dağılımı 40-50 yaş arasında en siktir ve literatür bilgileri ile eşleşmektedir.

Genel olarak CO zehirlenmesinde kadın-erkek oranı birbirine yakındır. Bin Xiao ve ark. Çin’de yaptığı çalışmada 2013-2020 yıllarını kapsayan CO zehirlenmesi vakalarında erkek/kadın oranını 1/1,74’tür ve kadınlarda daha fazladır (185). Bernard Weigel ve ark. Amerika’da CO zehirlenmesi nedeniyle hastaneye yatışı olan vakalarda erkeklerin oranı %61,1, kadınların oranı ise %38,9 şeklinde bulunmuştur (186). Yine Tayvan’da 1999 ve 2012 yıllarını kapsayan 25912 CO zehirlenmesi vakasının dâhil edildiği bir çalışmada kadın ve erkek oranı neredeyse eşittir (%50,6 kadın, %49,4 erkek) (187). Çalışmamızda toplam 72 hasta mevcuttur ve 37 (%51,4) erkek, 35 (%48,6) kadın hasta vardır. Dolayısıyla çalışmamızdaki cinsiyet oranları, Tayvan’daki çalışmayla benzer oranda çıkmıştır. CO zehirlenmesinde erkek-kadın oranı bölgeye ve yaş grubuna göre değişmektedir.

Tanıda kullanılan bir parametre olan COHb düzeyi, CO maruziyetinin süresi ve yoğunluğu ile pozitif korelasyon gösterirken, klinik şiddetle sınırlı korelasyon göstermiştir. Bu konuya eğilen bazı çalışmalarda COHb düzeyi, ortamda bulunan CO konsantrasyonu ve maruziyet süresiyle doğrudan ilişkili bulunmuştur (188). Hampson

ve ark. yaptığı çalışmada, COHb düzeyi yüksek olan hastalarda bilinç kaybı, ölüm ve ağır klinik tablo görülme oranı yüksek bulunmuş lakin COHb düzeyinin klinik tabloyu öngörmedeki değeri sınırlı olarak tespit edilmiştir. Klinik şiddet ile COHb arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (5). Bizim çalışmamızda HBOT öncesi başvuru sırasında COHb düzeyi ortalama $29,51 \pm 9,68$ olarak tespit edilmiştir. En düşük COHb düzeyi başvurusu $2,9$ 'dur. COHb seviyesinin düşük olması semptom başlangıcından hastaneye başvuru arasında geçen sürenin uzun olmasından kaynaklıdır. En yüksek COHb seviyesi 48 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızdaki 72 hasta değerlendirildiğinde COHb ortanca değeri $30,6$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda değerlendirilen bir bulgu da senkop varlığıdır. Senkop geçiren hastaların COHb düzeyi ortalaması $30,83$, senkop geçirmeyen hastaların COHb düzeyi ortalaması $27,95$ 'dir. Başvuru anında senkop geçiren hastalarda COHb düzeyinin daha yüksek olduğu tespit edilmesine karşın istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$). Çalışmamızda 72 hastanın hepsi en az 1 seans HBOT almış, sadece 38 (52) hasta 2 veya 2'den fazla seans almıştır. COHb ile seans sayısı arasında ilişki bulunmamıştır ($p > 0,05$). Sonuç olarak yaptığımız çalışmamızda da tespit edildiği üzere COHb seviyesinin klinik şiddeti ön görmede zayıf bir belirteç olduğu düşünülebilir.

CO zehirlenmesi sırasında serbest radikal üretimi artar ve bu durum inflamatuvar süreçleri tetikler. HBOT, CO zehirlenmesinin inflamatuvar etkilerini azaltabilir, serbest radikal yükünü düşürebilir ve nörolojik sekelleri önleyebilir (189). Bu inflamatuvar süreçlerde kan biyobelirteçlerinden en önemlilerinden biri de SII'dır. Hu ve ark. tarafından 2014 yılında yayınlanan makalede SII indeksinin önemli bir inflamatuvar parametre olduğu ve belirli hastalıkların prognozunu tayin etmede faydalı bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (11).

CO zehirlenmesi olan çocuklarda yapılan bir çalışmada SII değerleri ile cinsiyet, COHb düzeyi, laktat düzeyi, hastanede kalış süresi ve prognoz açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (21). Karaman ve ark. yaptığı bir çalışmada COHb oranı ile PLR'nin negatif korelasyon içerdiğini, COHb düzeyi arttıkça PLR'nin düştüğünü bulmuştur (190). Yalçın ve ark. CO zehirlenmesi olan çocuklarda GNS gelişimi ile PLR, NLR, SII değerlerini karşılaştırmıştır. GNS olan grupla olmayan grup arasında anlamlı derecede

inflamatuvar indeksin yüksek çıktığını tespit etmişlerdir (175). Li ve ark. yaptığı 77 vakalık bir çalışmada SII değerinin %80,0 duyarlılık ve %61,7 özgüllük ile yaşlı hastalarda erken kardiyο-serebral durumları tahmin etmede anlamlı rolü olduğu tespit edilmiştir (174).

Moon ve ark. bu konudaki bir çalışmasında 279 CO zehirlenmesi vakası ele alınmış olup başvurudan sonraki ilk 12 saat içinde alınan seri periferik CBC değerleri ve bunlara dayalı skorlamalar, NLR, MLR, PLR, SII ile hastanede yatış süreci ve uzun dönem nörolojik sonuçlara ilişkin veriler toplanmıştır. Toplanan verilerin analizlerine göre uzun dönem nörolojik sonucu kötü olan hastalarda, başvurudan sonraki ilk 12 saat içinde nötrofil ve monosit sayıları daha yüksek, lenfosit sayıları ise daha düşük bulunmuştur. İlk 12 saat içerisindeki NLR, MLR ve SII skorlarının uzun dönem nörolojik sonuçları öngörmede kabul edilebilir düzeyde başarılı bulunmuştur. Bu skorlar, başvuru anında uzun dönem nörolojik sonuçlarla bağımsız olarak ilişkili bulunmuştur. Bu skorlar arasında yalnızca SII, klinik parametrelerle birleştirildiğinde modelin öngörü doğruluğunu anlamlı düzeyde artırmıştır. Başvuru anı için en uygun SII eşik değeri 1012,2 olarak belirlenmiş ve bu değer AUC (Area Under Curve): 0,949 olup %97 duyarlılık ve %64,6 özgüllük sağlamıştır. Sonuç olarak, başvuru anındaki SII değeri, akut CO zehirlenmesi olan hastalarda uzun dönem nörolojik sonuçların öngörülmesinde anlamlı şekilde prognostik değer taşıyabileceği bildirilmiştir (8).

Konya’da Acar ve Ertekin tarafından yapılan CO zehirlenmesi tanısı alan 391 hastalık retrospektif bir çalışmada COHb ortalama değeri % 11,6 , SII ortalama değeri 1373,5 olarak bulunmuştur. Hastalık şiddetini laktat değerine göre hafif ve şiddetli, COHb değerine göre hafif-orta ve şiddetli olarak ayırmıştır. SII değeri hafif grupta şiddetli gruba göre düşük tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Zehirlenme şiddetini tahmin etmede SII eşik değeri 1519,14 iken, % 67.9 sensitivite, % 63.7 spesifite ve 0.708 AUC değerine sahip bulunmuştur. Sonuç olarak SII, NLR ve PLR seviyeleri zehirlenmenin şiddeti ile ilişkili olarak belirtilmiştir (191). Bu çalışmadaki AUC değerine göre zehirlenmenin şiddetini belirlemede orta düzey bir ayırt edicilik saptanmıştır. Bizim çalışmamızda SII değeri ortalama 1514,92 olarak bulunmuştur. Acar ve Ertekin yaptığı çalışmayı temel alırsak HBOT giren 72 hastanın ortalamasının eşik değere yakın olduğunu söyleyebiliriz.

CO zehirlenmesinde sadece SII değeri bakılan çalışmalar hariç, CO zehirlenmesi nedeniyle HBOT alan hastalarda SII değerinin değişimini inceleyen çalışmalar yok denecek kadar azdır. Bizim çalışmamıza dâhil olan 72 hastanın başvuru anında alınan tam kan sayımı değerlerinden elde edilen NLR değeri ortalaması $6\pm 6,94$ 'dır. PLR değeri ortalaması $153,26\pm 111,86$ 'dır. SII değeri ortalaması $1514,92\pm 1672,45$ 'dır. Bir seans HBOT sonrasında bakılan NLR değeri ortalaması $3,41\pm 3,39$ 'dır. PLR değeri ortalaması $117,07\pm 72,75$ 'dır. SII değeri ortalaması $768,57\pm 723,26$ 'dır. HBOT öncesi ile 1.seans sonrası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu bulunmuştur ($p < 0,05$) ve değerler daha düşüktür. Bu değerler HBOT'nin CO zehirlenmesinde sadece hiperoksi için kullanılan bir tedavi yöntemi olmadığını, aynı zamanda anti-inflamatuvar süreçte rol alan bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir.

Bizim çalışmamızda baktığımız CK, hs troponin T, AST, ALT ve laktat değerleri ilk seans HBOT öncesi ve ilk seans HBOT sonrası karşılaştırılmıştır. Hs Troponin T ($p > 0,05$) dışında bütün değerlerde (CK, laktat, AST, ALT) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,05$). CK, tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artış göstermiştir ($p = 0,016$). Troponin, ortalama artmış görünse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0,313$). AST, tedavi sonrası anlamlı düzeyde azalmıştır ($p < 0,001$). ALT, tedavi sonrası belirgin şekilde azalmıştır ($p < 0,001$). Laktat, tedavi sonrası anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p < 0,001$).

AST ve ALT değerindeki bu değişim karaciğer hücrelerinin yoğun oksijen tüketimine ve hipoksiye duyarlı olmasına bağlı olabilir. CO zehirlenmesi dokularda hipoksiye neden olan bir durumdur. Karaciğer protein sentezi, detoksifikasyon, glikoz metabolizması gibi çok sayıda enerji gerektiren işlevi yerine getirir. Bu nedenle oksijen ihtiyacı ve tüketimi yüksektir (192). Bizim çalışmamızda HBOT sonrası değişimlere hipoksi durumunun ortadan kalkması neden olmuş olabilir.

Laktat oksijen yokluğunda glikoz metabolizması ürünü olarak ortaya çıkar (193). Çalışmamızda HBOT sonrası laktat değerlerindeki anlamlı düşüş dokulara oksijen sunumunun tedavi ile düzelmesinin sonucudur.

Duyan ve ark. CO zehirlenmesinde troponin yükselmesini öngörmede SII'nın tanısal değerini araştırdığı ve 195 hastayı dâhil ettikleri çalışmaya göre, 50 hastada yüksek troponin değeri tespit edilmiştir. Çalışmada, NLR, PLR ve SII parametrelerinin

troponin yüksekliği saptamada yeterli düzeyde tanısal performans gösterdiği belirlenmiştir (AUC: 0.71-0.77). Aynı alışmada SII eşik değereri 834,59 olarak bulunmuştur (194). Çalışmamızda başvuru anında bakılan hs troponin T değereri ortalaması 49,03±99,02 ng/L (referans değereri < 14 ng/L) bulunmuştur. Otuzbeş hastanın hs troponin T değereri 14 ve üzerinde yüksek olarak bulunmuştur. Bu 35 hastanın SII değereri ortalaması 2137,159'dur. Geriye kalan 37 hastanın hs troponin T değereri 14'ün altında normal bulunmuştur. Bu 37 hastanın SII değereri ortalaması 926,315 olarak bulunmuştur. Troponin yüksek olan hastalarda normal olanlara göre SII ortalaması anlamlı derecede yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0,05). Bizim bulgularımız da literatür ile benzer sonuçlar vermiştir.

Doğan ve arkadaşları tarafından yürütölen çalışmada, CO zehirlenmesi tanısı alan toplam 74 hasta incelenmiştir. Hastaların ortalama COHb düzeyi %21,5 olarak tespit edilmiştir. Olguların %67,6'sı (n=50) normobarik oksijen tedavisi alırken, %32,4'üne (n=24) HBOT uygulanmıştır. HBOT uygulanan grupta, normobarik tedavi gören hastalara kıyasla laktat düzeylerinin anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla 2,3 mmol/L ve 1,0 mmol/L; p < 0,001). Ayrıca, laktat düzeyleri ile COHb düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r = 0,738, p < 0,001). Laktat düzeyinin 1,85 mmol/L eşiğini aşmasının, HBOT gereksinimini öngörmede %70,8 duyarlılık ve %78,0 özgülük sağladığı ifade edilmiştir (195). Bizim alışmamızda kan gazından bakılan laktat değereri sınırı 2 mmol/L'dir. 50 hastanın laktat değereri 2'den yüksektir. 22 hastanın laktat değereri 2 ve 2'nin altındadır. Başvuru anında bakılan laktat değereri 2 veya daha düşük olan 22 hastanın başvurusunda ortalama COHb değereri yaklaşık %29,82 olarak bulunmuştur. Laktat değereri 2'nin üzerinde olan 50 hastanın başvurusunda ortalama COHb değereri yaklaşık %29,37 olarak hesaplanmıştır. Laktat değereri 2'nin üzerinde olan ve 2 veya daha düşük olan hastalar arasında başvuru esnasında COHb düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (p > 0.05). Bu, her iki grubun COHb değerlerinin benzer dağılıma sahip olduğunu göstermektedir ve sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla benzer çıkmamıştır. Bu duruma sebep olarak ise HBOT öncesi verilen normobarik oksijen tedavisinin etkisi düşünölebilir.

İlk başvuru laktat değereri 2'nin üzerinde olan 50 hastanın başvuru SII değerlerinin ortalaması yaklaşık 1590,48 olarak hesaplanmıştır. İlk başvuru laktat

değeri 2 veya daha düşük olan 22 hastanın başvuru SII değerlerinin ortalaması yaklaşık 1343,22 olarak bulunmuştur. Laktat değeri 2'nin üzerinde olan hastalarla, 2 veya daha düşük olan hastalar arasında SII değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Başka bir deyişle, bu iki grup arasında SII düzeyleri benzer dağılmıştır.

Literatüre baktığımızda, CO zehirlenmesinde senkop geçiren hastaların NLR, PLR, SII düzeylerini değerlendiren bir çalışma bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda senkop geçiren hastalarda NLR, PLR ve SII değerleri daha yüksek bulunmuştur. NLR, PLR, SII değerleri senkop geçiren hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir ve HBOT sonrası değerlerin senkop geçirmeyenlerle aynı seviyeye geldiği ve eşitlendiği görülmüştür. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,003$). Bu durum, senkop geçiren hastalarda sistemik inflamasyon yanıtın daha yüksek olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Senkop geçirenlerde başvuru COHb değerleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$). Bunu iki nedenle açıklayabiliriz: birinci neden hastaneye başvuru sürecinde alınan normobarik oksijen, ikinci neden ise hastaneye başvuru sürecindeki gecikme olarak düşünebiliriz. Semptom başlangıcından HBOT'ye kadar geçen süre ile SII arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Semptomların başlamasından HBOT'ye kadar geçen sürenin, SII'yı anlamlı düzeyde etkilemediği görülmektedir. Bu durum hastanın başvurusundaki inflamatuvar yanıtın, tedaviye başlama zamanından bağımsız olarak gelişebileceğini göstermektedir. Gecikmeli tedavi, ilk inflamasyon seviyelerini belirleyen ana unsur olmayabilir. Zehirlenmenin şiddeti, bireysel immün yanıt, eşlik eden hastalıklar gibi başka faktörler daha belirleyici olabilir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, CO zehirlenmesi tanısıyla başvuran ve HBOT uygulanan hastalarda sistemik inflamasyon parametrelerinin, klinik bulgular ve tedavi yanıtı ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

Elde edilen bulgular, CO zehirlenmesinde sistemik inflamasyonun önemli bir rol oynadığını ve bu inflamatuvar yanıtın bazı laboratuvar parametreleri aracılığıyla objektif olarak değerlendirilebileceğini ortaya koymuştur. Bütün hastalara HBOT uygulanmıştır. HBOT öncesi sistemik inflamasyon parametreleri ile HBOT sonrası sistemik inflamasyon parametreleri karşılaştırıldığında, HBOT'nin CO zehirlenmesinde anti-inflamatuvar etkisini vurgulamaktadır. Senkop gibi ciddi klinik bulgular gösteren hastalarda NLR, PLR ve SII düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, troponin düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda inflamasyon belirteçleri de paralel artış göstermiştir. HBOT sonrasında ise bu inflamasyon parametrelerinde belirgin düşüş gözlemlenmiş, bu durum HBOT'nin anti-inflamatuvar etkisini desteklemiştir.

Özellikle senkop varlığı, sadece klinik açıdan değil, aynı zamanda biyokimyasal parametreler üzerinden de zehirlenmenin şiddetine işaret eden bir belirteç olarak öne çıkmaktadır. COHb düzeyleri ile klinik şiddet arasında her zaman doğrudan bir ilişki olmasa da, SII bu açığı kapatmada daha güvenilir biyobelirteç olarak değerlendirilebilir. Senkop, sistemik inflamasyonla ilişkili olabilir. Bu nedenle, bu hastalarda HBOT'nin erken başlanması sistemik inflamasyonu kontrol altına almak ve olası nörolojik sekelleri azaltmak açısından önem taşır. CO zehirlenmesinin yönetiminde sadece COHb düzeylerine değil, klinik bulgular ve inflamasyon parametrelerine dayalı bütüncül bir değerlendirme yapılması önerilmektedir. Böylece gereksiz tedaviler önlenebilir ve yüksek riskli hastalar daha etkin şekilde tedavi edilebilir.

Sistemik inflamasyon belirteçleri (NLR, PLR, SII), CO zehirlenmesinin ciddiyetini değerlendirmede yardımcı biyobelirteçler olarak kullanılabilir. Bu parametrelerin rutin laboratuvar testleriyle elde edilebilir olması, acil servislerde hızlı karar verilmesini kolaylaştırabilir. HBOT öncesi dönemde troponin düzeyinin yüksekliği, kardiyak tutulumu gösterebileceği gibi inflamatuvar yanıtın da bir

göstergesi olabilir. Bu nedenle, troponin yüksekliği saptanan hastalarda inflamasyon parametrelerinin birlikte değerlendirilmesi tedavi planlamasında yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın en büyük kısıtlılığı retrospektif bir çalışma olması ve SII'yi etkileyebilecek ek bilgilerin eksik olmasıdır. Çalışmanın prospektif ve geniş örneklemlilerle desteklenmesi SII'nin CO zehirlenmesinde prognostik değerini daha güçlü şekilde ortaya koyabilir ve tedavide yol gösterici olabilir.



6. KAYNAKLAR

1. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning--a public health perspective. *Toxicology*. 07 Nisan 2000;145(1):1-14.
2. Uysalol M, Uysalol Paslı E, Kayaoğlu S, Saraçoğlu Varol G. A Retrospective Analysis of Pediatric Patients Admitted to the Pediatric Emergency Service for Carbon Monoxide Intoxication. *Balkan Med J* 2011;28:237-243.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide--related deaths--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 21 Aralık 2007;56(50):1309-12.
4. Penney D, Benignus V, Kephelopoulos S, et al. Carbon monoxide. In: WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants. Geneva: World Health Organization; 2010.
5. Hampson NB, Hauff NM. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med*. Temmuz 2008;26(6):665-9.
6. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, vd. Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Mart 2017;195(5):596-606.
7. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Aralık 2006;174(11):1239-48.
8. Moon JM, Chun BJ, Cho YS. The predictive value of scores based on peripheral complete blood cell count for long-term neurological outcome in acute carbon monoxide intoxication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. Nisan 2019;124(4):500-10.
9. Karabacak M, Turkdogan KA, Coskun A, Akpınar O, Duman A, Kapci M, vd. Detection of neutrophil-lymphocyte ratio as a serum marker associated with inflammations by acute carbon monoxide poisoning. *Journal of Acute Disease*. 01 Ekim 2015;4(4):305-8.
10. Kınar A, Ulu Ş, Bucak A, Kazan E. Can Systemic Immune-Inflammation Index (SII) be a prognostic factor of Bell's palsy patients? *Neurol Sci*. Ağustos 2021;42(8):3197-201.
11. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, vd. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 01 Aralık 2014;20(23):6212-22.
12. Erdogan T. Role of systemic immune-inflammation index in asthma and NSAID-exacerbated respiratory disease. *Clin Respir J*. Nisan 2021;15(4):400-5.
13. Sivrice ME, Okur E, Yasan H, Tüz M, Kumbul YÇ, Akın V. Can the systemic immune inflammation index preoperatively predict nasal polyp subtypes? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. Kasım 2020;277(11):3045-50.
14. Moon RE, editör. *Hyperbaric oxygen therapy indications*. 14th edition. North Palm Beach, FL, USA: Best Publishing Company; 2019. 131-54 s.
15. Kewal K. Jain. Physical, Physiological, and Biochemical Aspects of Hyperbaric Oxygenation. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Sixth. Springer; 2017. p. 11-22.
16. Ku CH, Hung HM, Leong WC, Chen HH, Lin JL, Huang WH, vd. Outcome of patients with carbon monoxide poisoning at a far-east poison center. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118995.

17. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 19 Mart 2009;360(12):1217-25.
18. <https://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2013/03/20130324-3.pdf>.
19. Mevzuat Bilgi Sistemi [İnternet]. Erişim adresi: <https://www.mevzuat.gov.tr/mevzuat?MevzuatNo=17229&MevzuatTur=9&MevzuatTertip=>.
20. Daniel Matheu. Physics of Hyperbaric Pressure. In: *Handbook on Hyperbaric Medicine.* Springer; 2006. p. 15–23.
21. Özdemir Kaçer E. The Prognostic Value of Systemic Immune Inflammation Index in Children with Carbon Monoxide Poisoning. *Journal of Contemporary Medicine.* 30 Eylül 2023;13(5):879-84.
22. National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 281, Carbon Monoxide. From <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carbon-Monoxide>.
23. Piantadosi CA. Biological chemistry of carbon monoxide. *Antioxid Redox Signal.* Nisan 2002;4(2):259-70.
24. Hopper CP, Zambrana PN, Goebel U, Wollborn J. A brief history of carbon monoxide and its therapeutic origins. *Nitric Oxide.* 01 Haziran 2021;111-112:45-63.
25. Blumenthal I. Carbon monoxide poisoning. *J R Soc Med.* Haziran 2001;94(6):270-2.
26. Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, Spiess BD. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology.* 06 Ağustos 2015;334:45-58.
27. Haldane J. The Relation of the Action of Carbonic Oxide to Oxygen Tension. *J Physiol.* 18 Temmuz 1895;18(3):201-17.
28. Carbon Monoxide: The Unnoticed Poison of the 21st Century. *Indoor and Built Environment.* 29 Ekim 1999;8(3):154-5.
29. Hampson NB. Mass Carbon Monoxide Poisoning on a Train in Italy, March 1944. History Reconstructed. *Undersea Hyperb Med.* 2024;51(3):247-51.
30. Megas IF, Beier JP, Grieb G. The History of Carbon Monoxide Intoxication. *Medicina (Kaunas).* 21 Nisan 2021;57(5):400.
31. Van Meter KW, Weiss L, Harch PG, Andrews LC, Simanonok JP, Staab PK, vd. Should the pressure be off or on in the use of oxygen in the treatment of carbon monoxide-poisoned patients? *Ann Emerg Med.* Ağustos 1994;24(2):283-8.
32. Hampson NB. U.S. Mortality Due to Carbon Monoxide Poisoning, 1999-2014. Accidental and Intentional Deaths. *Ann Am Thorac Soc.* Ekim 2016;13(10):1768-74.
33. Astrup P. Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure. *Br Med J.* 25 Kasım 1972;4(5838):447-52.
34. Ashcroft J, Fraser E, Krishnamoorthy S, Westwood-Ruttledge S. Carbon monoxide poisoning. *BMJ.* 13 Haziran 2019;365:l2299.
35. Swinnerton JW, Linnenbom VJ, Lamontagne RA. The ocean: a natural source of carbon monoxide. *Science.* 13 Şubat 1970;167(3920):984-6.

36. Khalil M a. K, Rasmussen RA. Carbon monoxide in the Earth's atmosphere: indications of a global increase. *Nature*. Mart 1988;332(6161):242-5.
37. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest*. Mart 2000;117(3):758-63.
38. Sjostrand T. Endogenous formation of carbon monoxide; the CO concentration in the inspired and expired air of hospital patients. *Acta Physiol Scand*. 25 Nisan 1951;22(2-3):137-41.
39. Hyson BE, Wehbie RS, Haikal NA, Bishop-Freeman SC. Endogenous carbon monoxide due to hemolytic anemia: A forensic red herring. *J Forensic Sci*. Mayıs 2022;67(3):1294-9.
40. Wu L, Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev*. Aralık 2005;57(4):585-630.
41. Bauer I, Pannen BHJ. Bench-to-bedside review: Carbon monoxide--from mitochondrial poisoning to therapeutic use. *Crit Care*. 2009;13(4):220.
42. Sircar K, Clower J, Shin MK, Bailey C, King M, Yip F. Carbon monoxide poisoning deaths in the United States, 1999 to 2012. *Am J Emerg Med*. Eylül 2015;33(9):1140-5.
43. Can G, Sayılı U, Aksu Sayman Ö, Kuyumcu ÖF, Yılmaz D, Esen E, vd. Mapping of carbon monoxide related death risk in Turkey: a ten-year analysis based on news agency records. *BMC Public Health*. 03 Ocak 2019;19(1):9.
44. Temrel TA. Mortality rate associated with carbon monoxide poisoning in Turkey: A national database study. *J Pak Med Assoc*. Ocak 2021;71(1(B)):262-6.
45. Uysal C, Celik S, Duzgun Altuntas A, Kandemir E, Kaya M, Karapirli M, vd. Carbon monoxide-related deaths in Ankara between 2001 and 2011. *Inhal Toxicol*. Şubat 2013;25(2):102-6.
46. Karadeniz H, Birincioglu I, Turna O, Ketenci HC, Beyhun NE. Fatal poisoning of childhood in the Eastern Black Sea region of Turkey (2009-2013). *J Forensic Leg Med*. Ağustos 2015;34:109-12.
47. Karapirli M, Kandemir E, Akyol S, Kantarci MN, Kaya M, Akyol O. Forensic and clinical carbon monoxide (CO) poisonings in Turkey: A detailed analysis. *J Forensic Leg Med*. Şubat 2013;20(2):95-101.
48. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med*. 2020;47(1):151-69.
49. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Aralık 2012;186(11):1095-101.
50. Ryter SW, Alam J, Choi AMK. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev*. Nisan 2006;86(2):583-650.
51. Huzar TF, George T, Cross JM. Carbon monoxide and cyanide toxicity: etiology, pathophysiology and treatment in inhalation injury. *Expert Rev Respir Med*. Nisan 2013;7(2):159-70.
52. Gozubuyuk AA, Dag H, Kacar A, Karakurt Y, Arica V. Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus. *North Clin Istanbul*. 2017;4(1):100-7.
53. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32(6):613-29.

54. Jang DH, Piel S, Greenwood JC, Kelly M, Mazandi VM, Ranganathan A, vd. Alterations in cerebral and cardiac mitochondrial function in a porcine model of acute carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. Eylül 2021;59(9):801-9.
55. Raub JA, Benignus VA. Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*. Aralık 2002;26(8):925-40.
56. Huang YQ, Peng ZR, Huang FL, Yang AL. Mechanism of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Neural Regen Res*. Aralık 2020;15(12):2286-95.
57. Lam SP, Fong SYY, Kwok A, Wong T, Wing YK. Delayed neuropsychiatric impairment after carbon monoxide poisoning from burning charcoal. *Hong Kong Med J*. Aralık 2004;10(6):428-31.
58. Barn P, Giles L, Héroux ME, Kosatsky T. A review of the experimental evidence on the toxicokinetics of carbon monoxide: the potential role of pathophysiology among susceptible groups. *Environ Health*. 05 Şubat 2018;17(1):13.
59. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol*. Nisan 2000;55(4):273-80.
60. Lapresle J, Fardeau M. The central nervous system and carbon monoxide poisoning. II. Anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide (22 cases). *Prog Brain Res*. 1967;24:31-74.
61. Wang CZ, Li A, Yang ZC. The pathophysiology of carbon monoxide poisoning and acute respiratory failure in a sheep model with smoke inhalation injury. *Chest*. Mart 1990;97(3):736-42.
62. Cline D, Ma OJ, Meckler GD, Stapczynski JS, Tintinalli JE, Yealy DM, editörler. *Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide*. 8th ed. New York, N.Y: McGraw-Hill Education LLC; 2016. 1437-40 s.
63. Garg J, Krishnamoorthy P, Palaniswamy C, Khera S, Ahmad H, Jain D, vd. Cardiovascular Abnormalities in Carbon Monoxide Poisoning. *Am J Ther*. 2018;25(3):e339-48.
64. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med*. Nisan 1995;25(4):474-80.
65. Hampson NB, Dunn SL, Yip FY, Clower JH, Weaver LK. The UHMS/CDC carbon monoxide poisoning surveillance program: three-year data. *Undersea Hyperb Med*. 2012;39(2):667-85.
66. Watt S, Prado CE, Crowe SF. Immediate and Delayed Neuropsychological Effects of Carbon Monoxide Poisoning: A Meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. Nisan 2018;24(4):405-15.
67. Lippi G, Henry BM, Mattiuzzi C. Red blood cell distribution width (RDW) reflects disease severity in patients with carbon monoxide poisoning: systematic literature review and meta-analysis. *Scand J Clin Lab Invest*. Nisan 2024;84(2):79-83.
68. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J Korean Med Sci*. Haziran 2001;16(3):253-61.
69. Abdul-Ghaffar NU, Farghaly MM, Swamy AS. Acute renal failure, compartment syndrome, and systemic capillary leak syndrome complicating carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1996;34(6):713-9.
70. Stabile JR, Weaver LK, Deru K, Price R. Delayed visual disturbances in carbon monoxide poisoning: Identification and evaluation. *Undersea Hyperb Med*. 2015;42(4):307-12.

71. Hsiao WC, Nouchi R, Chang HI, Hsu SW, Lee CC, Huang SH, vd. Clinical significance of fractional anisotropy in cerebral white matter regional vulnerability caused by carbon monoxide poisoning: A systematic review and meta-analysis. *Neurotoxicology*. Mayıs 2023;96:92-100.
72. Gilmer B, Kilkenny J, Tomaszewski C, Watts JA. Hyperbaric oxygen does not prevent neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning. *Acad Emerg Med*. Ocak 2002;9(1):1-8.
73. Chang KH, Han MH, Kim HS, Wie BA, Han MC. Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology*. Temmuz 1992;184(1):117-22.
74. Arya AK, Sethuraman K, Waddell J, Cha YS, Liang Y, Bhopale VM, vd. Inflammatory responses to acute carbon monoxide poisoning and the role of plasma gelsolin. *Sci Adv*. 07 Şubat 2025;11(6):eado9751.
75. Tian X, Guan T, Guo Y, Zhang G, Kong J. Selective Susceptibility of Oligodendrocytes to Carbon Monoxide Poisoning: Implication for Delayed Neurologic Sequelae (DNS). *Front Psychiatry*. 2020;11:815.
76. Ahn C, Oh J, Kim CW, Lee H, Lim TH, Kang H. Early neuroimaging and delayed neurological sequelae in carbon monoxide poisoning: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 03 Mart 2022;12(1):3529.
77. Beppu T. The role of MR imaging in assessment of brain damage from carbon monoxide poisoning: a review of the literature. *AJNR Am J Neuroradiol*. Nisan 2014;35(4):625-31.
78. Kinoshita T, Sugihara S, Matsusue E, Fujii S, Ametani M, Ogawa T. Pallidoreticular Damage in Acute Carbon Monoxide Poisoning: Diffusion-Weighted MR Imaging Findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. Ağustos 2005;26(7):1845-8.
79. Kim DM, Lee IH, Park JY, Hwang SB, Yoo DS, Song CJ. Acute carbon monoxide poisoning: MR imaging findings with clinical correlation. *Diagn Interv Imaging*. Nisan 2017;98(4):299-306.
80. Chu K, Jung KH, Kim HJ, Jeong SW, Kang DW, Roh JK. Diffusion-weighted MRI and 99mTc-HMPAO SPECT in delayed relapsing type of carbon monoxide poisoning: evidence of delayed cytotoxic edema. *Eur Neurol*. 2004;51(2):98-103.
81. Zheng H, Zheng W, Liu H, Zhang G, Li W, Zhuang J, vd. Imaging of glutamate in acute carbon monoxide poisoning using chemical exchange saturation transfer. *Front Neurol*. 2023;14:1065490.
82. Lee KK, Spath N, Miller MR, Mills NL, Shah ASV. Short-term exposure to carbon monoxide and myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int*. Ekim 2020;143:105901.
83. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD, vd. Effects of carbon monoxide on myocardial ischemia. *Environ Health Perspect*. Şubat 1991;91:89-132.
84. Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, Boycott HE, Scragg JL, Milligan CJ, vd. Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na⁺ current. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Ekim 2012;186(7):648-56.
85. Andre L, Boissière J, Reboul C, Perrier R, Zalvidea S, Meyer G, vd. Carbon monoxide pollution promotes cardiac remodeling and ventricular arrhythmia in healthy rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 Mart 2010;181(6):587-95.

86. Rezaee MA, Mohammadpour AH, Imenshahidi M, Mahmoudi M, Sankian M, Tsarouhas K, vd. Protective effect of erythropoietin on myocardial apoptosis in rats exposed to carbon monoxide. *Life Sci*. 01 Mart 2016;148:118-24.
87. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol*. 03 Mayıs 2005;45(9):1513-6.
88. Ely EW, Moorehead B, Haponik EF. Warehouse workers' headache: emergency evaluation and management of 30 patients with carbon monoxide poisoning. *Am J Med*. Şubat 1995;98(2):145-55.
89. Wen J, Xu Q, Li J, Shen X, Zhou X, Huang J, vd. Sodium butyrate exerts a neuroprotective effect in rats with acute carbon monoxide poisoning by activating autophagy through the mTOR signaling pathway. *Sci Rep*. 26 Şubat 2024;14(1):4610.
90. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, vd. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 03 Ekim 2002;347(14):1057-67.
91. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*. 01 Eylül 2007;176(5):491-7.
92. Namgung M, Oh J, Ahn C, Kim CW, Lee H, Kang H. Association between Glasgow Coma Scale in Early Carbon Monoxide Poisoning and Development of Delayed Neurological Sequelae: A Meta-Analysis. *J Pers Med*. 14 Nisan 2022;12(4):635.
93. Moallem SA, Mohamadpour AH, Abnous K, Sankian M, Sadeghnia HR, Tsatsakis A, vd. Erythropoietin in the treatment of carbon monoxide neurotoxicity in rat. *Food Chem Toxicol*. Aralık 2015;86:56-64.
94. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 26 Kasım 1998;339(22):1603-8.
95. Oliverio S, Varlet V. What are the limitations of methods to measure carbon monoxide in biological samples? *Forensic Toxicol*. Ocak 2020;38(1):1-14.
96. Mao Q, Kawaguchi AT, Mizobata S, Motterlini R, Foresti R, Kitagishi H. Sensitive quantification of carbon monoxide in vivo reveals a protective role of circulating hemoglobin in CO intoxication. *Commun Biol*. 29 Mart 2021;4(1):425.
97. Touger M, Gallagher EJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med*. Nisan 1995;25(4):481-3.
98. Ramponi G, Gianni F, Karlafti E, Piazza I, Albertoni F, Colombo G, vd. The diagnostic accuracy of carbon monoxide pulse oximetry in adults with suspected acute carbon monoxide poisoning: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1250845.
99. Papin M, Latour C, Leclère B, Javaudin F. Accuracy of pulse CO-oximetry to evaluate blood carboxyhemoglobin level: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Eur J Emerg Med*. 01 Ağustos 2023;30(4):233-43.
100. Piatkowski A, Ulrich D, Grieb G, Pallua N. A new tool for the early diagnosis of carbon monoxide intoxication. *Inhal Toxicol*. Kasım 2009;21(13):1144-7.

101. Turedi S, Yilmaz SE, Mentese A, Turkmen S, Karaca Y, Sen O, vd. The diagnostic value of serum ischemia-modified albumin levels in experimentally induced carbon monoxide poisoning and their correlation with poisoning severity. *Acad Emerg Med*. Temmuz 2013;20(7):652-8.
102. Liu H, Zhang Y, Ren YB, Kang J, Xing J, Qi QH, vd. Serum S100B level may be correlated with carbon monoxide poisoning. *Int Immunopharmacol*. Temmuz 2015;27(1):69-75.
103. Simonsen C, Magnúsdóttir SO, Andreasen JJ, Wimmer R, Rasmussen BS, Kjaergaard B, vd. Metabolic changes during carbon monoxide poisoning: An experimental study. *J Cell Mol Med*. Haziran 2021;25(11):5191-201.
104. Turner M, Esaw M, Clark RJ. Carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen: metabolic acidosis as a predictor of treatment requirements. *J Accid Emerg Med*. Mart 1999;16(2):96-8.
105. Buckley NA, Isbister GK, Stokes B, Juurlink DN. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Toxicol Rev*. 2005;24(2):75-92.
106. Lee H, Oh J, Kang H, Ahn C, Namgung M, Kim CW, vd. Association between Early Phase Serum Lactate Levels and Occurrence of Delayed Neuropsychiatric Sequelae in Adult Patients with Acute Carbon Monoxide Poisoning: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med*. 18 Nisan 2022;12(4):651.
107. Cha YS, Kim H, Hwang SO, Kim JY, Kim YK, Choi EH, vd. Incidence and patterns of cardiomyopathy in carbon monoxide-poisoned patients with myocardial injury. *Clin Toxicol (Phila)*. Temmuz 2016;54(6):481-7.
108. Li N, Gao X, Wang W, Wang P, Zhu B. Protective effects of recombinant human brain natriuretic peptide on the myocardial injury induced by acute carbon monoxide poisoning. *Cardiovasc Diagn Ther*. Aralık 2020;10(6):1785-94.
109. Yücel M, Avsarogullari L, Durukan P, Akdur O, Ozkan S, Sozuer E, vd. BNP shows myocardial injury earlier than Troponin-I in experimental carbon monoxide poisoning. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(6):1149-54.
110. Chi YJ, Pan HY, Cheng FJ, Chang YI, Chuang PC. Experience of carbon monoxide poisoning and the outcome predicting score: A multicenter retrospective study. *Am J Emerg Med*. Ağustos 2022;58:73-8.
111. Hampson NB. Noninvasive pulse CO-oximetry expedites evaluation and management of patients with carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med*. Kasım 2012;30(9):2021-4.
112. Klasner AE, Smith SR, Thompson MW, Scalzo AJ. Carbon monoxide mass exposure in a pediatric population. *Acad Emerg Med*. Ekim 1998;5(10):992-6.
113. Fujita M, Todani M, Kaneda K, Suzuki S, Wakai S, Kikuta S, vd. Use of hyperbaric oxygen therapy for preventing delayed neurological sequelae in patients with carbon monoxide poisoning: A multicenter, prospective, observational study in Japan. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253602.
114. Lee Y, Cha YS, Kim SH, Kim H. Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy Initiation Time in Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Crit Care Med*. 01 Ekim 2021;49(10):e910-9.
115. Jain KK. Physical, physiological and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. In: Jain KK (ed). *Textbook of Hyperbaric Medicine*. Springer International Publishing, Switzerland, 6th edition, 2017: p11-22.

- 116.Çimşit M. Hiperbarik Tedavinin Tarihçesi. In: Çimşit M (ed) Hiperbarik Teori ve Uygulama. Eflatun Yayınevi, 1. Baskı, 2009: p.1-32.
- 117.Severinghaus JW. Eight sages over five centuries share oxygen's discovery. *Adv Physiol Educ.* Eylül 2016;40(3):370-6.
- 118.Sternbach GL, Varon J. The discovery and rediscovery of oxygen. *J Emerg Med.* Şubat 2005;28(2):221-4.
- 119.West JB. Carl Wilhelm Scheele, the discoverer of oxygen, and a very productive chemist. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 01 Aralık 2014;307(11):L811-816.
- 120.Sieck GC. Physiology in Perspective: The Air We Breathe: Providing O2 for Survival. *Physiology (Bethesda).* Eylül 2015;30(5):338-9.
- 121.Jain K. History Of Hyperbaric Medicine. In: Jain KK (ed). *Textbook Of Hyperbaric Medicine.* Hogrefe&Huber Publishers. Seattle, Toronto, Bern, Göttingen, 3rd ed., 1999; pp 2-10.
- 122.Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. Hyperbaric oxygen therapy. In: *Diving and Subaquatic Medicine. A diving medical centre publ..* Australia, 1980; pp 493-505.
- 123.Faesecke K. Arbeit in Überdruck. In: *Die Forschungsarbeiten von Arthur und Adele Bornstein beim Bau des ersten Hamburger Elbtunnels 1909-1910.* Dissertation Universität Hamburg (Med. Diss. Hamburg), 1997.
- 124.Aktaş Ş, Kronik yara tedavisinde vakum yardımcı kapama. In *Güncel Yönleriyle Kronik Yara,* Aygül ofset, Ankara 2010. p.194-207.
- 125.McGuire JB. Pressure redistribution strategies for the diabetic or at-risk foot: Part II. *Adv Skin Wound Care.* Haziran 2006;19(5):270-7; quiz 277-9.
- 126.Hammurand C. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP and Whelan EP (eds). *Hyperbaric Medicine Practice.* Best Publishing Company. USA, 2nd Revised ed., 2002; pp 37- 68.
- 127.Boerema I, Meyne NG, Brummelkamp WH, Bouma S, Mensch MH, Kamermans F, vd. [Life without blood]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 07 Mayıs 1960;104:949-54.
- 128.Kindwall EP. A history of hyperbaric medicine. In: Kindwall EP (ed). *Hyperbaric Medicine Practice.* Best Publishing Company. USA, 1995.
- 129.Aktaş,Ş. (Ed.) 2019. Eğitimciler için Dalış Sağlığı. Türk Deniz Araştırmaları Vakfı (TÜDAV) Yayın no:51,İstanbul,Türkiye,sf:33-65.
- 130.Jain K.K., Baydin S.A. (2017). Indications, Contraindications, And Complications Of HBO Therapy *Textbook Of Hyperbaric Medicine.* 6th Ed. Cham Springer; p.79-84.
- 131.Hammarlund C. The physiologic effects of hyperbaric oxygenation. In: E.P. Kindwall, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice.* 2nd Revised ed. USA: Best Publishing Company; 2002. p. 21-36.
- 132.Ozturk H. Hiperbarik oksijen ile tedavi edilen radyoterapi ilişkisiz hemorajik sistit olgularının retrospektif değerlendirmesi. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi 2017.
- 133.Çimşit M. Hiperbarik oksijenin etki mekanizması. In: Çimşit M, editor. *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama.* Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009. p. 35-58.

134. Jones MW, Cooper JS. Hyperbaric Therapy for Wound Healing. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 12, 2023.
135. Nylander G, Lewis D, Nordström H, Larsson J. Reduction of postischemic edema with hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg.* Ekim 1985;76(4):596-603.
136. Skyhar MJ, Hargens AR, Strauss MB, Gershuni DH, Hart GB, Akeson WH. Hyperbaric oxygen reduces edema and necrosis of skeletal muscle in compartment syndromes associated with hemorrhagic hypotension. *J Bone Joint Surg Am.* Ekim 1986;68(8):1218-24.
137. Park M. Effects of Hyperbaric Oxygen in Infectious Diseases: Basic Mechanisms. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd Revised Edition. USA: Best Publishing Company; 2002. p. 205-244.
138. Matity L, Burman F, Kot J, Caruana J. Effectiveness of hyperbaric chamber ventilation. *Diving Hyperb Med.* 30 Haziran 2023;53(2):85-91.
139. Burk RF, Reiter R, Lane JM. Hyperbaric oxygen protection against carbon tetrachloride hepatotoxicity in the rat. Association with altered metabolism. *Gastroenterology.* Nisan 1986;90(4):812-8.
140. Bergo GW, Tyssebotn I. Cardiovascular effects of hyperbaric oxygen with and without addition of carbon dioxide. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* Eylül 1999;80(4):264-75.
141. Leitman M, Fuchs S, Tyomkin V, Hadanny A, Zilberman-Itskovich S, Efrati S. The effect of hyperbaric oxygen therapy on myocardial function in post-COVID-19 syndrome patients: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 10 Haziran 2023;13(1):9473.
142. Silva FS, de Souza KSC, Galdino OA, de Moraes MV, Ishikawa U, Medeiros MA, vd. Hyperbaric oxygen therapy mitigates left ventricular remodeling, upregulates MMP-2 and VEGF, and inhibits the induction of MMP-9, TGF- β 1, and TNF- α in streptozotocin-induced diabetic rat heart. *Life Sci.* 15 Nisan 2022;295:120393.
143. Çimşit M. Kronik yaralarda hiperbarik oksijen tedavisi ve diğer yardımcı tedaviler. 2. Ulusal Yara Bakım Kongresi, İstanbul, 2007; s12.
144. Hink J, Jansen E. Are superoxide and/or hydrogen peroxide responsible for some of the beneficial effects of hyperbaric oxygen therapy? *Med Hypotheses.* Aralık 2001;57(6):764-9.
145. Zhou D, Fu D, Yan L, Xie L. The Role of Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Surgical Site Infections: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas).* 14 Nisan 2023;59(4):762.
146. Ş. Aktaş And B. Ertuğrul, "Diyabetik Ayak ve Kronik Yaralarda Biyofilm," In *Biyofilm Enfeksiyonları*, Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 2018, pp.26-32.
147. Sanford NE, Wilkinson JE, Nguyen H, Diaz G, Wolcott R. Efficacy of hyperbaric oxygen therapy in bacterial biofilm eradication. *J Wound Care.* 01 Ocak 2018;27(Sup1):S20-8.
148. Laulund AS, Schwartz FA, Christophersen L, Kolpen M, Østrup Jensen P, Calum H, vd. Hyperbaric oxygen therapy augments ciprofloxacin effect against *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infected chronic wounds in a mouse model. *Biofilm.* Aralık 2023;5:100100.
149. Lerche CJ, Christophersen LJ, Kolpen M, Nielsen PR, Trøstrup H, Thomsen K, vd. Hyperbaric oxygen therapy augments tobramycin efficacy in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Int J Antimicrob Agents.* Eylül 2017;50(3):406-12.

150. Conway PK, Harding GK. Wound Healing in the Diabetic Foot. In: Bowker HJ, Pfeifer MA, editors. *The Diabetic Foot*. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p. 319-328.
151. Roeckl-Wiedmann I, Bennett M, Kranke P. Systematic review of hyperbaric oxygen in the management of chronic wounds. *Br J Surg*. Ocak 2005;92(1):24-32.
152. Huang X, Liang P, Jiang B, Zhang P, Yu W, Duan M, vd. Hyperbaric oxygen potentiates diabetic wound healing by promoting fibroblast cell proliferation and endothelial cell angiogenesis. *Life Sci*. 15 Ekim 2020;259:118246.
153. Silver IA. Physiology of wound healing. In: Hunt TK, editor. *Wound healing and wound infection: theory and surgical practice*. New York: Appleton-century-crofts; 1980. p. 11-31.
154. Chen CY, Wu RW, Hsu MC, Hsieh CJ, Chou MC. Adjunctive Hyperbaric Oxygen Therapy for Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Randomized Controlled Trial. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2017;44(6):536-45.
155. Moon RE. *Undersea And Hyperbaric Medical Society Hyperbaric Oxygen Therapy Indication*. 14 ed. North Palm Beach, Florida, USA: Best Publishing Company; 2019. p. 10-11.
156. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Correction to Mathieu D, Marroni A, Kot J: Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. 2017 Mar;47(1):24-32. *Diving Hyperb Med*. Haziran 2017;47(2):131-2.
157. Kirby, J. P., Snyder, J., Schuerer, D. J., Peters, J. S., & Bochicchio, G. V. (2019). Essentials of hyperbaric oxygen therapy: 2019 review. *Missouri medicine*, 116(3), 176.
158. Kindwall EP. Contradictions and Side Effects to Hyperbaric Oxygen Treatment. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*. 2nd revised. USA: Best Publishing Company; 2002. p. 84-96.
159. Çimşit M. İndikasyon, Kontrindikasyon ve Yan Etkiler. *Hiperbarik Tıp Teori ve Uygulama*. Ankara: Eflatun Yayınevi; 2009. p. 127-144.
160. Heyboer M, Sharma D, Santiago W, McCulloch N. Hyperbaric Oxygen Therapy: Side Effects Defined and Quantified. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 01 Haziran 2017;6(6):210-24.
161. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med*. 20 Haziran 1996;334(25):1642-8.
162. Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment. *Diving Hyperb Med*. Mart 2017;47(1):24-32.
163. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 11 Şubat 1999;340(6):448-54.
164. Celik B, Nalcacioglu H, Ozcatal M, Altuner Torun Y. Role of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in identifying complicated appendicitis in the pediatric emergency department. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. Mayıs 2019;25(3):222-8.
165. Ertekin B, Yortanlı M, Özelbaykal O, Doğru A, Girişgin AS, Acar T. The Relationship between Routine Blood Parameters and the Prognosis of COVID-19 Patients in the Emergency Department. *Emerg Med Int*. 2021;2021:7489675.

- 166.Ye Z, Hu T, Wang J, Xiao R, Liao X, Liu M, vd. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:933913.
- 167.Xia Y, Xia C, Wu L, Li Z, Li H, Zhang J. Systemic Immune Inflammation Index (SII), System Inflammation Response Index (SIRI) and Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Mortality: A 20-Year Follow-Up Cohort Study of 42,875 US Adults. *J Clin Med.* 31 Ocak 2023;12(3):1128.
- 168.Xu M, Chen R, Liu L, Liu X, Hou J, Liao J, vd. Systemic immune-inflammation index and incident cardiovascular diseases among middle-aged and elderly Chinese adults: The Dongfeng-Tongji cohort study. *Atherosclerosis.* Nisan 2021;323:20-9.
- 169.Zhao Z, Zhang X, Sun T, Huang X, Ma M, Yang S, vd. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in CAD patients: Systematic review and meta-analyses. *Eur J Clin Invest.* Şubat 2024;54(2):e14100.
- 170.Menyhart O, Fekete JT, Györfy B. Inflammation and Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of the Prognostic Significance of the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Systemic Inflammation Response Index (SIRI). *Int J Mol Sci.* 02 Ağustos 2024;25(15):8441.
- 171.Kou J, Huang J, Li J, Wu Z, Ni L. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis and responsiveness to immunotherapy in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Med.* Kasım 2023;23(7):3895-905.
- 172.Li M, Li Z, Wang Z, Yue C, Hu W, Lu H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index in patients with pancreatic cancer: a meta-analysis. *Clin Exp Med.* Kasım 2022;22(4):637-46.
- 173.Zeng QY, Qin Y, Shi Y, Mu XY, Huang SJ, Yang YH, vd. Systemic immune-inflammation index and all-cause and cause-specific mortality in sarcopenia: a study from National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2018. *Front Immunol.* 04 Nisan 2024;15:1376544.
- 174.Li J, Qi HN, Gong P, Wang YY, Xiao QM, Wang P, vd. Prognostic value of systemic immune-inflammation index and monocyte-to-HDL-cholesterol ratio in early cardio-cerebral complications in elderly patients with acute severe carbon monoxide poisoning. *Drug Chem Toxicol.* Temmuz 2024;47(4):381-5.
- 175.Yalçın G, Tunca H, Sayınbatur B, Anıl M. Predictive Value of Complete Blood Count, Venous Blood Gas Measurements, and Glucose/Potassium Ratio for Delayed Neuropsychiatric Syndrome in Children with Acute Carbon Monoxide Poisoning Due to Coal-Burning Stove. *Turk Arch Pediatr.* Mayıs 2023;58(3):328-35.
- 176.Neder JA, Berton DC, Muller PT, O'Donnell DE. Incorporating Lung Diffusing Capacity for Carbon Monoxide in Clinical Decision Making in Chest Medicine. *Clin Chest Med.* Haziran 2019;40(2):285-305.
- 177.Jaffe M. A LS. Sources, Characteristics, and Fate of Atmospheric Carbon Monoxide. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1970;174(1):76-88.
- 178.Xie JY, Suh DH, Joo SK. A Dynamic Analysis of Air Pollution: Implications of Economic Growth and Renewable Energy Consumption. *Int J Environ Res Public Health.* 20 Eylül 2021;18(18):9906.
- 179.Rodkey FL, O'Neal JD, Collison HA. Oxygen and carbon monoxide equilibria of human adult hemoglobin at atmospheric and elevated pressure. *Blood.* Ocak 1969;33(1):57-65.

180. Lewis A, Forti RM, Alomaja O, Mesaros C, Piel S, Greenwood JC, vd. Preliminary Research: Application of Non-Invasive Measure of Cytochrome c Oxidase Redox States and Mitochondrial Function in a Porcine Model of Carbon Monoxide Poisoning. *J Med Toxicol*. Temmuz 2022;18(3):214-22.
181. Casillas S, Galindo A, Camarillo-Reyes LA, Varon J, Surani SR. Effectiveness of Hyperbaric Oxygenation Versus Normobaric Oxygenation Therapy in Carbon Monoxide Poisoning: A Systematic Review. *Cureus*. 15 Ekim 2019;11(10):e5916.
182. Cui P, Jin Y, Feng H, Li Z, Ding S, Li Y. Burden of carbon monoxide poisoning in China, 1990-2019: A systematic analysis of data from the global burden of disease study 2019. *Front Public Health*. 2022;10:930784.
183. Global, regional, and national mortality due to unintentional carbon monoxide poisoning, 2000–2021: results from the Global Burden of Disease Study 2021 Moberg, Madeline E et al. *The Lancet Public Health*, Volume 8, Issue 11, e839 - e849.
184. Roca-Barceló A, Crabbe H, Close R, Fahie H, Leonardi GS, Piel FB. Spatial and temporal trends and risk factors for intentional carbon monoxide poisoning hospitalizations in England between 2002 and 2016. *J Affect Disord*. 15 Mayıs 2023;329:168-75.
185. Xiao B, Zhang YM, Zhou J, Xu CD, Hu W, Wen W, vd. Spatiotemporal Distribution and Epidemiological Characteristics of Hospital Admissions for Carbon Monoxide Poisoning in Guangdong, China, 2013-2020. *Biomed Environ Sci*. 20 Ekim 2022;35(10):943-53.
186. Weigel B, Manadan J, Manadan N, Mycyk MB. Hospitalization for carbon monoxide poisoning is associated with substance use and mood disorders. *Intern Emerg Med*. 16 Ocak 2025;
187. Huang CC, Ho CH, Chen YC, Lin HJ, Hsu CC, Wang JJ, vd. Demographic and clinical characteristics of carbon monoxide poisoning: nationwide data between 1999 and 2012 in Taiwan. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 14 Temmuz 2017;25(1):70.
188. Peterson JE, Stewart RD. Predicting the carboxyhemoglobin levels resulting from carbon monoxide exposures. *J Appl Physiol*. Ekim 1975;39(4):633-8.
189. Mannaioni PF, Vannacci A, Masini E. Carbon monoxide: the bad and the good side of the coin, from neuronal death to anti-inflammatory activity. *Inflamm Res*. Temmuz 2006;55(7):261-73.
190. Karaman K, Armagan H. Predictive value of platelet lymphocyte ratio in carbon monoxide poisoning. *Ann Med Res*. 2021;28(9):1754.
191. Acar Tarik & Ertekin Birsen. (2023). Acil Serviste SII ve SIRI değerlerinin CO Zehirlenmesinin Şiddetini Tahmin Etmedeki Rolü The Role of SII and SIRI Values in Predicting the Severity of CO Poisoning in the Emergency Department. *Phoenix Medical Journal*. 5. 10.38175/phnx.1224860.
192. Cho CH, Park J, Nagrath D, Tilles AW, Berthiaume F, Toner M, vd. Oxygen uptake rates and liver-specific functions of hepatocyte and 3T3 fibroblast co-cultures. *Biotechnol Bioeng*. 01 Mayıs 2007;97(1):188-99.
193. Rabinowitz JD, Enerbäck S. Lactate: the ugly duckling of energy metabolism. *Nat Metab*. Temmuz 2020;2(7):566-71.
194. Duyan Murat ve Nafis Vural. “Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Troponin Yüksekliğini Tahmin Etmede Sistemik İmmün İnflamasyon İndeksi ve Kırmızı Hücre Dağılım Genişliği-Lenfosit Oranının Tanısal Değeri”. *Çukurova Tıp Dergisi*, cilt. 47, hayır. 4, 2022, s. 1584-90.

195.Doğan NÖ, Savrun A, Levent S, Günaydın GP, Çelik GK, Akküçük H, vd. Can initial lactate levels predict the severity of unintentional carbon monoxide poisoning? Hum Exp Toxicol. Mart 2015;34(3):324-9.

