

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMELERİNİN
KLİNİK TAKİBİNDE KALP TİPİ YAĞ ASİDİ
BAĞLAYICI PROTEİNİN (H-FABP) YERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali Kemal ERENLER

SAMSUN – 2010

T.C.

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMELERİNİN
KLİNİK TAKİBİNDE KALP TİPİ YAĞ ASİDİ
BAĞLAYICI PROTEİNİN (H-FABP) YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali Kemal ERENLER

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Türker YARDAN

SAMSUN – 2010

TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatını öğrenmemde ve geliştirmemde emeği geçen tüm hocalarıma,

Aileme,

Dostlarıma,

Meslektaşlarıma,

İlham kaynağım bilim insanlarına,

Bizi özgür kılan tüm şehit ve gazilerimize teşekkürlerimi sunarım.

Dr Ali Kemal ERENLER

*Bu proje Ondokuz Mayıs Üniversitesi tarafından desteklenmiştir (PYO.TIP.1904.09.027).

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-28
2.1. Karbon Monoksit Gazı	3
2.2. Karbon Monoksit Zehirlenmeleri	6
2.3. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinler (FABP)	20
2.4. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (H-FABP)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	29
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR	50

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Eksojen karbon monoksit kaynakları	5
Tablo 2. Karbon monoksitin etki mekanizmaları	10
Tablo 3. Karbon monoksit zehirlenmelerinin semptom ve bulguları	11
Tablo 4. Karbon monoksit zehirlenmelerinde HBO tedavisinin endikasyonları	16
Tablo 5. Karbon monoksit zehirlenmesinde tedavi planı	17
Tablo 6. Hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı	32
Tablo 7. Hastaların zehirlenme nedenlerinin dağılımı	33
Tablo 8. Hastaların semptomlarının dağılımı	33
Tablo 9. Hastaların EKG bulgularının dağılımı	34
Tablo 10. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları	34
Tablo 11. Hastaların başvuru anındaki H-FABP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	35
Tablo 12. Hastaların H-FABP düzeylerinin klinik şiddete göre dağılımı	36
Tablo 13. HBO tedavisi alan ve almayan grupların başvuru anındaki H-FABP değerlerinin karşılaştırılması	37
Tablo 14. H-FABP ile HBO tedavi endikasyonu ilişkisi	38
Tablo 15. Hastaların başvuru anındaki H-FABP ve troponin I düzeylerinin kardiyak iskemi tanısındaki hassasiyet, özgüllük, pozitif öngörü değeri ve negatif öngörü değerlerinin karşılaştırılması	39
Tablo 16. Hastaların seri H-FABP değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması	40
Tablo 17. Hastaların klinik grupları, cinsiyet, yaş, GKS, COHb ve H-FABP değerleri	42

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No:
Şekil 1. CO zehirlenmesinin mevsimsel dağılımı	32
Şekil 2. Hastaların başvuru anındaki H-FABP düzeyleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması	35
Şekil 3. Hastaların başvuru anındaki H-FABP değerlerinin klinik gruplara göre dağılımı	36
Şekil 4. Hastaların başvuru anındaki H-FABP düzeylerinin HBO tedavisine göre dağılımı	38
Şekil 5. H-FABP'nin HBO endikasyonu için Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi grafiği	39
Şekil 6. Hastaların seri H-FABP sonuçlarının karşılaştırılması	41

ÖZET

Amaç: Karbon monoksit (CO) zehirlenmelerinin erken tanı ve tedavisi mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkı sağlar. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, kalp ve beyin gibi farklı dokuların iskemik hasarı ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, CO zehirlenmeli hastalarda serum H-FABP düzeylerini belirlemek ve H-FABP'nin bu zehirlenmenin klinik takibindeki olası rolünü incelemektir.

Gereç ve Yöntemler: Acil Servise başvuran ve akut CO zehirlenmesi tanısı alan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca çalışmanın kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü 15 sağlıklı erişkin de çalışmaya alındı. Hastalardan başvuru anı ile 6., 12. ve 18. saatlerde alınan kan örneklerinde H-FABP düzeyleri belirlendi. Hastalar, klinik özelliklerine göre hafif, orta ve şiddetli olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ayrıca uygulanan tedaviye göre hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi alanlar ve almayanlar olarak iki grup incelendi.

Bulgular: Hastaların başvuru anındaki kan H-FABP düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek idi. Başvuru anında H-FABP düzeyi ile Glasgow Koma Skalası arasında negatif korelasyon mevcuttu. Klinik durumu şiddetli olan hastalarda H-FABP düzeyi yüksek idi. HBO tedavisi alan hastaların H-FABP düzeyleri, almayanlardan anlamlı olarak yüksek idi ($P<0.05$). Başvuru anındaki H-FABP düzeylerinin HBO tedavi endikasyonu için cut-off değeri olarak ≥ 1.5 ng/ml belirlendi. Bu cut-off değerinin duyarlılığı %85.7, özgüllüğü %69.7, pozitif öngörü değeri %21.4 ve negatif öngörü değeri ise %91.7 olarak tespit edildi. Hastaların seri H-FABP ölçümleri değerlendirildiğinde başvuru anında yüksek olan H-FABP düzeylerinin 6. saatte pik yaptığı, daha sonraki zaman dilimlerinde giderek azaldığı ancak 18. saatte hala yüksek olduğu tespit edildi.

Sonuç: CO zehirlenmeli hastalarda serum H-FABP düzeyleri artmaktadır. H-FABP, CO zehirlenmeli hastalarda düzeyi, klinik şiddetin belirlenmesi ve hasta yönetiminde faydalı bir parametre olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karbon monoksit zehirlenmesi, H-FABP, klinik şiddet

ABSTRACT

Objective: Early diagnosis and treatment of CO poisoning contribute to reduction of mortality and morbidity. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) is a protein with low molecular weight which is related to ischemic damage of different tissues such as heart and brain. The aim of this study was to investigate the serum H-FABP levels in CO poisoned patients and the possible role of H-FABP in clinical follow-up of this poisoning.

Material and Methods: Forty patients with acute CO poisoning admitted to the emergency department were involved in this study. In addition, 15 healthy adults were included in the study to serve as controls. H-FABP levels of patients were determined in serum samples taken on admission, 6th, 12th and 18th hours. Patients were divided into three groups according to their clinical status as mild, moderate and severe. They were divided into two groups according to method of treatment as hyperbaric oxygen (HBO) exposed and not exposed.

Results: Serum H-FABP levels of the CO poisoned patients were found to be higher than that of control group. There was a negative correlation between H-FABP level and Glasgow Coma Scale (GCS) score on admission. Levels of H-FABP were significantly higher in patients with severe group than others. H-FABP levels in HBO exposed patients were significantly higher than in patients not exposed ($p < 0.05$). The cut-off value of H-FABP on admission for HBO treatment was determined as ≥ 1.5 ng/ml. Of this cut-off value, sensitivity was 85.7%, specificity was 69.7%, positive predictive value was 21.4% and negative predictive value was 91.7%. When serial H-FABP measurements of patients were evaluated, it was determined that H-FABP level reached its peak level at 6th hour, reduced by time but still stayed higher than control group at 18th hour.

Conclusions: Serum H-FABP levels increase in patients with CO poisoning. H-FABP could be a useful marker in the evaluation of clinical severity and in the management of patients with CO poisoning.

Key Words: Carbon monoxide poisoning, H-FABP, clinical severity

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karbon monoksit (CO), yakıt içindeki karbonun eksik yanması sonucu oluşan renksiz, kokusuz, tatsız, rahatsız edici özelliği olmayan zehirli bir gazdır (1-3). CO zehirlenmeleri, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) zehirlenmeye bağlı ölümler içerisinde ilk üç sırada yer almaktadır. Ancak tanı konamadığı durumlar göz önüne alındığında insidansının tahmin edilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir (1,2,4,5). CO'ya bağlı zehirlenmelerin üçte birinin ölümcül zehirlenmeye yol açmadığı için gözden kaçtığı var sayılmaktadır (2). Ülkemizde istatistiksel veriler yeterli olmamakla birlikte CO zehirlenmelerinin ölümcül zehirlenmeler içerisinde insektisitlere maruziyetten sonra ikinci sırayı aldığı düşünülmektedir (6).

Karbon monoksit zehirlenmesinde farklı mekanizmalar rol almasına rağmen zehirlenme mekanizmasının temeli, CO'nun hemoglobine bağlanma afinitesinin oksijenden daha fazla olmasına dayanmaktadır. Böylece kanın oksijen taşıma kapasitesi düşer, oksihemoglobinin disosiasyon özelliklerinin bozulmasına bağlı dokulara oksijen taşınması aksar. Ayrıca, sitokrom a3'ün bağlanmasına bağlı hücre solunum bozulur. CO miyoglobine bağlanarak kalp ve iskelet kaslarında fonksiyon kaybına neden olur (2,7). CO zehirlenmesinde ortaya çıkan hipoksi sonucu beyin, kalp, iskelet kası ve böbrek gibi birçok organda erken ve geç hasarlar meydana gelir (7). Yüksek metabolik hızlarından dolayı CO zehirlenmesine en duyarlı organlar beyin ve kalptir. Bu organlar ile ilişkili semptom ve bulguların yanı sıra, bu organlarda ortaya çıkan hasarın derecesi, CO zehirlenmesinin takibi ve tedavi planının oluşturulmasında önemli yer tutar (8,9).

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) düşük molekül ağırlıklı bir protein olup kardiyak miyositlerde yüksek oranda bulunmaktadır. Miyokardiyal hücre hasarı geliştiğinde, H-FABP hızla kan dolaşımına katılır. Kardiyak hasara paralel olarak artan H-FABP yeni bir kardiyak belirteç olma özelliğine sahiptir. H-FABP aynı zamanda daha düşük oranlarda beyinde de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda travmatik beyin hasarında ve iskemik inmede H-FABP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (8,9).

Yakın zamanda yapılan deneysel bir çalışmada sıçanlarda CO zehirlenmesi sonrası serum H-FABP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada H-

FABP'nin erken bir belirteç olarak CO zehirlenmesinin klinik şiddetinin belirlenmesinde ve prognoz tayininde faydalı olabileceği bildirilmiştir (10). Ancak literatürde insanlarda CO zehirlenmesinde H-FABP düzeyini inceleyen çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı, beyin ve kalp başta olmak üzere tüm vücutta oluşturduğu hipoksik hasar nedeniyle ölüme yol açan CO zehirlenmesinde H-FABP düzeylerini belirlemek ve H-FABP'nin bu zehirlenmenin klinik takibinde olası yararını incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARBON MONOKSİT GAZI

2.1.1. Özellikleri

Karbon monoksit; renksiz, kokusuz (çok yüksek konsantrasyonlarda lavanta kokulu), tatsız, iritan olmayan zehirli bir gazdır (1-3,11). CO, karbonun iki atomlu yanma ürünüdür ve -190 derece santigrat üzerinde renksiz ve kokusuz bir gazdır. CO'nun özgül ağırlığı havaya oranla 0.967'dir. Standart sıcaklık ve basınç altında yoğunluğu 1.25 g/l'dir. Yapısındaki üçlü bağdan ötürü kimyasal olarak kararlı bir moleküldür. Kimyasal olarak indirgenmesi için 100 derece santigrat üzerinde ısı gerekmektedir. Standart sıcaklık ve basınç altında suda çözünürlüğü oldukça düşüktür (kütlesel olarak 354 ml/dl; 44,3 ppm). Yüksek enerji verilmedikçe CO suda çözünmez. Moleküler düzeyde oksijenle bile tepkime hızı yavaştır ve yüksek aktivasyon enerjisi gerektirir (213 kJ/mol). Teorik olarak CO, redoks tepkimelerine sokulabilir. Serbest CO hidrojen gibi indirgeyici ajanlarla kendiliğinden tepkimeye girmez. Bileşik halindeki CO'nun serbest gaza göre tepkime gücü daha fazladır. CO'nun indirgenme gücü dönüştürücü metaller sayesinde artırılabilir. Bir kere bileşik oluşturduklarında CO ayrılana kadar (örneğin O₂ ile) metal karbonilleri kararlı kalırlar (12). CO uzun yıllar boyunca yetersiz yanma ve sessiz asfiksi ile özdeşleştirilmiş olan ilkel bir gazdır. Ancak 1950'lerden bu yana hem metabolizmasının endojen ürünü olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, artık CO'nun prokaryotlardan memelilere kadar tüm organizmalarda üretildiği ve hem proteinlerindeki indirgenmiş dönüştürücü metal merkezlerine bağlanma eğilimi sayesinde önemli bir iç sinyal molekülü olduğu anlaşılmıştır. Bakteri dünyasında CO, anaerobik karbon döngüsünün ana metabolitidir. Bazı aerobik kemotroflar da CO'yu tek enerji kaynağı olarak kullanmaktadırlar. Tıpkı ökaryotların endosimbiyotik mitokondrilerindeki gibi bu mikroorganizmalarda da CO oksidasyon sonucu CO₂'ye dönüşür (13).

Vücutta bulunan CO'nun endojen ve eksojen olarak iki kaynağı olduğu söylenebilir.

2.1.2. Endojen Kaynaklar:

Ömürlerini tamamlayan eritrositler yıkılarak hem proteinine dönüşür. Daha sonra hem proteini tüm dokularda bulunan Hem oksijenaz 1 enzimi ile biliverdin, demir ve CO'ya yıkılır. Endojen CO'nun %79'unun kemik iliğindeki eritropoez sonucu oluşan eritrositlerin hem proteininden, %21'inin de diğer hem proteinlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (14). CO'nun bir kısmı da mikrozomal lipidlerin NADPH bağımlı oksidasyonu gibi lipid peroksidasyonundan, Fe⁺³-askorbat katalizasyonundan veya karbon tetraklorid nedenli membran lipidlerinden kaynaklanmaktadır (15). Endojen olarak üretilen CO; inflamasyon, proliferasyon ve apoptozis gibi pek çok hücrel fonksiyon içinde sinyal molekülü olarak yer alır. Aynı zamanda CO'nun tıpkı NO gibi santral sinir sisteminin gaz yapıdaki bir nörotransmitteri olduğu düşünülmektedir (16). Normal bir insan vücudunda CO üretimi yaklaşık 0.42 ml/saattir. Endojen CO üretimi menstrüel siklusun luteal fazında iki katına kadar çıkabilmektedir. Hamilelerde ve yeni doğan çocuklarda da eritrosit yıkımına bağlı olarak CO oluşumu artmaktadır (17). Normal insan kanında %0–5 oranında karboksihemoglobin (COHb) saptanabilir (18). Hemolitik anemilerde de COHb seviyesinin arttığı gösterilmiştir. Ne var ki endojen üretilen CO düzeyi toksik sınırlara ulaşmaz ve klinik açıdan önem taşımaz (14, 18).

2.1.3 Eksojen Kaynaklar:

Karbon monoksidin eksojen kaynakları arasında özellikle motorlu taşıtlar, ısıtıcılar, karbon temelli yakıt kullanan araç-gereçler ve ev sobaları yer alır (2). Özellikle gelişmiş ülkelerde halkın çoğunluğu endüstriyel süreçlerden, tütün dumanından ve diğer ısınma kaynaklarından (gaz, kömür ve odun sobaları ve şömineleri; gazyağı ve diğer fosilli yakıtla çalışan ısıtıcı ve araçlar) sızan CO'ya maruz kalabilmektedirler. Her ne kadar CO sızıntısını engellemek için bireysel kullanılan yanıcı aletlerde standart performans gereksinimleri belirlenmişse de özellikle evlerde, aynı kapalı mekanda birden fazla ısıtıcı kullanıldığında sağlıklı CO seviyesini tutturabilmek zor olabilir. Dış mekanda CO konsantrasyonlarının en yüksek olduğu yerler yol kavşakları, tıkalı trafik, içten yanmalı araç ve endüstri kaynaklarının egzozlarına yakın yerlerdir (1). Benzer şekilde havalandırması kusurlu olan garajlar, ters rüzgar varlığında ev ve işyerlerindeki bacalar ve akım problemleri sorun teşkil eder. CO'ya bağlı ani ölümler, özellikle az havalandırılan boşlukların varlığında bina

yangınlarından ya da benzinle çalışan ısıtıcı ve jeneratörler nedeniyle oluşabilir (19). İçten yanmalı araçların egzozları %3–7 oranında CO içerir. ABD’de motorlu araçların emisyon standardı CO oranını %0.5 ile sınırlandırmaktadır. Ancak bu ülkede CO zehirlenmesine bağlı ölümlerin yaklaşık %50’sinin kapalı alanda çalışır vaziyette olan araçların egzozlarından çıkan gaz sonucu meydana gelmektedir. Yangınlarda solunan gaz sonucu ölümler ise ikinci sırayı almaktadır. Bu durum en fazla itfaiyecileri etkilemektedir (20).

Karbon monoksit zehirlenmeleri için diğer bir kaynak ise boya çıkarıcılarda bulunan çözücüler metilen klorid (CH_2Cl_2)’dir. CH_2Cl_2 buharlaşır ve akciğer yoluyla emilerek dolaşıma katılır. Burdan karaciğere ulaşır ve CO oluşturur. Bu akut oluşumun yanı sıra kronik maruziyet sonrası yağ dokusunda depolanan CH_2Cl_2 , yavaş salınım ile karaciğerde metabolize edilerek CO oluşur (20).

Diğer zehirlenme nedenleri ise kışın oluşan fırtınalar, hortumlar, depremler ve diğer doğal afetler sonucu kazaen CO sızıntısı olmasıdır (16). CO’nun eksojen kaynakları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Eksojen karbon monoksit kaynakları (2)

-
- Araba eksoz dumanı
 - Her tür ateşten çıkan dumanlar
 - Bacalar
 - Gazla çalışan makineler
 - Ev su ısıtıcıları
 - Metilen klorid içeren boya çıkarıcılar
 - Havuz ısıtıcıları
 - Yakıtlar
 - Sobalar
-

2.2. KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMELERİ

2.2.1. Tarihçe

Karbon monoksit zehirlenmeleri muhtemelen asırlar öncesinden fark edilmiştir. Hatta tarihçesinin ilk insanların barınmak amacıyla girdikleri sığınaklarında ateş yakma teşebbüsleriyle başlamış olabileceği söylenebilir. Ancak CO zehirlenmesinin yeterli şekilde tarif edilmesi Claude Bernard'ın 1857 yılında yaptığı çalışmalar sayesinde olmuştur (2).

Antik Yunanlılar ve Romalılar suçluların infazında CO gazını kullanmışlardır. Bizans imparatorlarından ikisi, o zamanlarda mekan ısıtmakta sıklıkla kullanılan kömür mangallarından sızan CO gazı nedeniyle ölmüşlerdir (21). CO ilk defa 1776 yılında Fransız bilim adamı Lassone tarafından bulunmuştur. Ancak CO mavi alev ile yandığı için hidrojen zannedilmiştir. 1880 yılında ise William Cruikshank, CO'nun karbon ve oksijenden oluşan bir bileşik olduğunu ortaya koymuştur (16). Douglas ve ark. 19. yüzyılın başlarında CO'nun hemoglobin ile birleşerek COHb oluşturduğunu bildirmişlerdir (1). On dokuzuncu yüzyılın ortalarında ise Claude Bernard CO'nun hemoglobin ile etkileşerek hipoksiye neden olduğunu keşfetmiş ve bu gazla zehirlenen köpeklerin kanlarının parlak kırmızı renk aldığını gözlemlemiştir (16). 1949 yılında Grut, CO zehirlenmesini meslek hastalığı olarak ortaya koymuştur. Ayrıca CO zehirlenmesinin klinik özelliklerinin kalp ve santral sinir sistemi üzerine etkilerine bağlı olduğunu bildirmiştir (1). On dokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru, her ne kadar CO ile hemoglobin arasında yüksek afiniteli etkileşim olsa da, yüksek parsiyel basınçlı O₂'nin bu etkileşimi bozduğu ortaya konmuştur. İkinci Dünya Savaşında yakıt olarak sıklıkla kullanılan odunun yanması ile pek çok CO zehirlenmesi meydana gelmiştir (22).

2.2.2. Epidemiyoloji

Karbon monoksit zehirlenmelerinin dünya çapında zehirlenmeye bağlı ölümlerin yarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir (23). ABD'de zehirlenmelerin en sık nedeni CO olup, her yıl 40000 ile 50000 arasında hasta bu nedenle acil servislere başvurmaktadır (24). Bu hastaların yılda yaklaşık 5000–6000 tanesi maruziyet sonrası hayatını kaybetmektedir (23). Yapılan bir çalışmada 1968–1998 yılları arasında her bir milyon kişi için CO'ya bağlı ölüm oranı %20,2'den %8,8'e düşmüştür (25). Bu düşüşün

nedeni motorlu araçlarda katalitik dönüştürücülerin 1975 yılında kullanıma sunulmasıdır (26). Ancak geniş serili başka bir çalışmada; CO'ya bağlı ölümlerin, önceki çalışmalarda belirtilen %1-2'lik ölüm oranından farklı olarak %31 gibi yüksek bir rakama ulaştığı bildirilmiştir (27). Baydın ve ark. (28) 810 hasta ile gerçekleştirdikleri 3 yıllık retrospektif bir çalışmada; CO zehirlenmesinin ilaç, besin ve pestisid zehirlenmelerinin ardından 4. sırada yer aldığını (%7.7) ve zehirlenmeye bağlı 15 ölümün 2 tanesinin CO zehirlenmesine bağlı olduğunu bildirmişlerdir.

Karbon monoksit maruziyetinin gerçek insidansı bilinmemektedir. Bunun başlıca nedeni ölümcül olmayan zehirlenmelerin tanı almamasıdır (27). CO zehirlenmelerinin yaklaşık üçte birinin gözden kaçtığı tahmin edilmektedir (28). Ayrıca, CO zehirlenmesinin pek çok hastalığı taklit ettiği de bir gerçektir. Bu nedenle CO gazına "21. yüzyılın fark edilemeyen zehri" adı verilebilir (30). ABD'de CO'ya bağlı ölümlerde egzoz gazları ilk sırayı almaktadır. Yapılan çalışmalarda en sık CO kaynağı olarak araba egzoz gazları, yangın dumanları, gazla çalışan araçlar, odun sobaları ve metilen klorid içeren boya sökücüler saptanmıştır (tablo1) (31).

Karbon monoksit zehirlenmeleri özellikle kış aylarında epidemi yapmaktadır. Bunun nedeni elektrik dışı enerjiyle çalışan ısıtıcı ve pişirme araçlarının hatalı kullanımı ve karla tıkanan motorlu araç egzoz sistemleridir. Yine kışın oluşan fırtınaların enerji çıkış deliklerini etkilemesi de etken olabilir (32). Ayrıca sigara içenler de CO gazına maruz kalırlar. Bu kişilerin normal COHb değerlerinin %4–5 düzeyinde olduğu bilinmektedir. Bu düzeyler %9'lara kadar çıkabilmektedir. Bu nedenle sigara içen CO zehirlenmeli hastalarda tedavi yaklaşımları buna göre düzenlenmelidir (2).

2.2.3. Patofizyoloji

Karbon monoksit hızlı bir şekilde hemoglobine bağlanır ve COHb oluşur. Kanın oksijen taşıma kapasitesi düşer ve doku hipoksisi meydana gelir. Kurbanların çilek benzeri renk değişimlerinin nedeni bu kırmızı renkli COHb'dir (33). CO, hemoglobinin yanı sıra miyogloblin, sitokrom p450 ve sitokrom aa3 gibi respiratuar pigment ve enzimler ile de bağ oluşturabilmektedir (11). COHb düzeyinin artması ile birlikte bozulan O₂ dağılımı, hipoksik kardiyak disfonksiyon sonucu oluşan bozuk pefüzyonla birlikte hücresel oksidatif metabolizmayı bozar. Hipoksi ve kan akımındaki azalma

CO'nun sitokrom c oksidaza bağlanmasına neden olur ve aerobik adenozin trifosfat oluşumu engellenir (34).

Karbon monoksitin hemoglobine olan afinitesi oksijenden 200–230 kat fazladır (2,34). Hemoglobinin yanı sıra CO'nun yaklaşık %15'i miyoglobine, sitokrom P450 ve sitokrom a₃'e bağlanarak fonksiyonlarının bozulmasına neden olur (11,36). Esas olarak akciğerlerden atılmakla birlikte CO'nun %1'inden azı okside olarak karbon dioksit dönüşür (36). CO, inhale edildikten sonra, akciğerlerden kolaylıkla absorbe olur ve kan akımına karışarak hemoglobine sıkıca ancak geri dönüşümlü olarak bağlanarak kompleks oluşturur. Bu komplekse COHb kompleksi denir (1,3,15). Böylece oksijene bağlanmaya uygun hemoglobin düzeyi düşer ve kandaki O₂ transportu bozulur (35). Sonuç olarak başlıca beyin ve kalp olmak üzere hipoksiye duyarlı tüm organ ve dokularda hasar meydana gelir (11,37). Halen tam olarak açıklanamamış olsa da, CO zehirlenmesinde farklı mekanizmaların rol oynadığı düşünülmektedir (Tablo 2).

Karbon monoksit'e bağlı hasar mekanizmaları beş ana başlıkta incelenebilir:

1. *Hemoglobine Bağlanma:* CO zehirlenmesinin en belirgin mekanizması, CO'nun hemoglobinin hem gruplarına yarışmalı olarak bağlanmasıdır (38,39). Hemoglobinin tetramerik yapısı - CO bu dört hem bölgesinden birine bağlandığında - değişime uğrar ve kalan hem gruplarının O₂'ye karşı afinitesi artar (38,40). Bu durum oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisinin sola kaymasına ve aynı zamanda sigmoidal şeklinin hiperbolik duruma gelmesine neden olur. Net sonuç olarak doku seviyesinde O₂'yi serbestleştiremeyen hemoglobin molekülü ortaya çıkar. Oksijen taşınmasındaki azalma santral olarak algılandığında solunum çabası ve dakika ventilasyon sayısı artar. CO geri alımı ve dolayısıyla COHb düzeyi artarak respiratuar alkaloz ortaya çıkar. Bunun sonucunda da oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisi daha da sola kayar (2).

2. *Miyoglobine Bağlanma:* CO, tıpkı hemoglobine bağlandığı gibi miyoglobine de bağlanmaktadır. Hatta kardiyak miyoglobine bağlanma oranı iskelet kası miyoglobinine bağlanma oranından üç kat fazladır. CO'nun miyoglobine afinitesinde meydana gelen artıştan dolayı karboksimiyoglobinin çözülmesi COHb'den daha yavaştır (41). Hastalarda görülen semptomların gecikmiş geri dönüşü ve eşlik eden

COHb düzeyi artışı ile karakterli “rebound etki”, CO’nun geç dönemde miyoglobinden kurtulup hemoglobine bağlanması sonucu ortaya çıkar (2)

3. *Sitokrom P450’ye Bağlanma*: CO’nun sitokrom p450’ye bağlanması esnasında hemoprotein oluşur. Ancak bunun gösterilebilir herhangi bir patofizyolojik sonucu yoktur. Fetal hemoglobin; hemoglobin A’ya kıyasla CO’ya bağlanmaya daha yatkındır. Transplental transporttaki yavaşlama nedeniyle fetal seviye anneye oranla daha yavaş düşer. Bu durum maternal ölüme yol açmayan maruziyetlerde nadiren yaşanan fetal kayıpları açıklayabilir (42).

4. *İskemi*: CO doku hipoksisinin yanı sıra doku perfüzyonunu da bozarak hasara neden olur. Hayvan ve insan çalışmaları göstermiştir ki nörolojik hasarın gelişiminde miyokardiyal depresyon, periferik vazodilatasyon ve hipotansiyona neden olan ventriküler disritmiler rol oynamaktadır (43). Satran ve ark. (44) 230 orta ve şiddetli CO zehirlenmeli hasta ile yaptıkları çalışmada %37 oranında iskemik EKG bulguları ve kardiyak biyomarker yükselmesi saptamışlardır. CO zehirlenmesinin prognozu gelişen hipotansiyon ve hipoksinin derecesi ile yakından ilişkilidir (45).

5. *Reperfüzyon Hasarı*: CO zehirlenmelerinde görülen patolojik değişiklikler postiskemik reperfüzyon hasarında görülen değişikliklerle benzerlik gösterir (46). Postiskemik beyin hasarının en önemli bileşenini reperfüzyon esnasında oluşan oksijen radikalleri oluşturur (47). Bazı araştırmacılar CO zehirlenmesinden sonra lipid peroksidasyonu oluştuğunu ve bu oluşumun ilaçlarla önlenerek zararın engellenebileceğini rapor etmişlerdir (48,49). Reperfüzyon hasarının altta yatan önemli mekanizmasının lipid peroksidasyonu ve ksantin oksidaz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (45). Ayrıca bu oksidatif zararın lökositler tarafından yönetildiği belirtilmektedir (50).

Tablo 2. Karbon monoksitin etki mekanizmaları (45).

1. *Hemoglobine Bağlanma*

- O₂ ile yarışır
- O₂ taşıma kapasitesi azalır
- Yapısal değişikliklere bağlı O₂ disosiasyonu düşer
- Hiperventilasyona bağlı respiratuar alkaloz sonucu O₂ disosiasyonu azalır
- Hemoglobin F ve hemoglobin A'ya afinite artar

2. *Miyoglobine Bağlanma*

- Dokulara O₂ alımı azalır
- Semptomlar gecikir
- Kalp miyoglobinin afinitesi iskelet miyoglobininine göre 3 kat fazladır

3. *Sitokromlara Bağlanma*

- Henüz bu konuda yeterince kanıt bulunmamaktadır

4. *İskemi*

- Kalpte baskılanma ve aritmiler
- Periferik vazodilatasyon ve hipotansiyon

5. *Reperfüzyon Hasarı*

- Serbest O₂ radikalleri lipid peroksidasyonuna neden olur
 - Olası inflamatuvar medyatör rolünü lökositler aracılığıyla gerçekleştirir
-

2.2.4. Klinik Özellikleri

Beyin ve kalp gibi oksijene yüksek oranda ihtiyaç duyan organlar CO zehirlenmesinden kolaylıkla etkilenebilmektedir (11). CO zehirlenmesinin klinik özellikleri non-spesifiktir ve pek çok hastalığı taklit edebilmektedir. Bu zehirlenmenin şiddeti orta dereceli grip benzeri yakınmalardan koma ve ölüme kadar değişkenlik gösterir (16). Etkilenen hastaların yaklaşık %50'sinde güçsüzlük, bulantı, konfüzyon ve nefes darlığı gelişir. Daha az sıklıkla karın ağrısı, görsel bozukluklar, göğüs ağrısı ve bilinç kaybı görülür. Sellüler hipoksiyi kompanse etmek için kardiyak output artar,

taşikardi ve takipne gelişir. Hipoksiye bağlı olarak intrakraniyal basıncın artması serebral ödeme neden olur. Bu durum klinik olarak bilinç kaybı, nöbet ve koma gelişmesinden sorumludur (51). Nörolojik bulguları arasında hafıza ve konsantrasyon bozuklukları, emosyonel labilite, pareteziler, güçsüzlük, letarji, somnolans, inme, nöbet, koma ve solunum arresti yer alır. Kardiyovasküler bulguları arasında ise disritmiler, miyokard iskemisi, dolaşım bozukluğuna bağlı deride beneklenmeler, zayıf kapiller geri dolum, hipotansiyon ve kardiyak arrest sayılabilir. Şiddetli olgularda ikincil hasar olarak rabdomiyoliz, non kardiyojenik pulmoner ödem, dissemine intravasküler koagülasyon, deri vezikülleri, dermal bası yaralarına yatkınlık, dolaşımsal şok, miyokardın fonksiyon kaybı, akut renal yetmezlik ve sentrum ovalenin lökoensefalopatisi meydana gelebilir (11). CO zehirlenmelerinin klinik şiddetine göre semptom ve bulguların dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir (52).

Tablo 3. Karbon monoksit zehirlenmelerinin semptom ve bulguları (52).

<i>Hafif</i>	<i>Orta</i>	<i>Şiddetli</i>
Baş ağrısı	Konfüzyon	Göğüs ağrısı
Bulantı	Göğüs ağrısı	Çarpıntı
Kusma	Dispne	Dezoryantasyon
	Güçsüzlük	Koma
	Bulanık görme	Nöbet
	Takipne	Ventriküler disritmiler
	Taşikardi	Hipotansiyon
	Bilişsel bozukluklar	Miyokardiyal iskemi
	Ataksi	
	Miyonekroz	

Akut CO zehirlenmesi tedavi edildikten haftalar sonra geç nörolojik problemler ortaya çıkabilir. Bu geç nörolojik sekeller arasında entelektüel bozukluklar, hafıza problemleri, serebral, serebellar ve orta beyin hasarları sayılabilir. Hastaların %40'ında hafıza problemleri ve %30'undan fazlasında kişilik bozuklukları gözlenebilmektedir. Bu

geç nörolojik sekeller tanının atlanmasının yanı sıra, yetersiz veya gecikmiş tedaviden kaynaklanmaktadır. Ancak maruziyetten sonraki 6 saat içinde destek O₂ tedavisi başlanan hastalarda tamamen iyileşme sağlanabildiği gösterilmiştir (1).

2.2.5. Tanı

Karbon monoksit zehirlenmesinin semptom ve bulguları değişken olduğu için çoğu olgudan şüphelenilmez. Mevcut bulgular başka hastalıklar ile ilişkilendirilerek tanı konulamayabilir (5). Özellikle belirgin semptomları ve güvenilir hikayesi olmayan hastalarda tanı zor olabilir. Bu nedenle viral hastalık, besin zehirlenmesi, ensefalit tanıları yanlışlıkla konabilir. Ayrıca CO zehirlenmesi psikojenik hiperventilasyon ve polisitemi ile de karışabilir. CO maruziyetinin tanısı kanda COHb düzeyinin yükselmesi ile konulabilir. COHb artışı çoğu zaman zehirlenmenin şiddeti ile ilişkilidir (5). COHb'nin ko-oksimetrik ölçümü gerçek seviyeyi gösterir. Kan COHb düzeyi hem arteriyel hem de venöz kanda ölçülebilir. Pulse oksimetre ile yapılan ölçümler ise COHb seviyesi konusunda yanıltıcı bilgi verir ve oksijen saturasyonu yüzdeleri yanlış olarak yüksek çıkar (7). COHb seviyesi %10'un altındayken genellikle asemptomatik seyreder. COHb düzeyi %20 üstüne çıktığında baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon ve bulantı gibi semptomlar görülmeye başlar. COHb düzeyi %40'ın üzerine çıktığında serebral ödeme bağlı koma ve nöbet gelişirken, %60'ın üzerinde ölüm görülür. Ne var ki hastane öncesi gecikmeler, erken O₂ tedavisi ve eşlik eden siyanid gibi zehirlenmeler göz önünde bulundurulursa bu tür bir korelasyon kurmak zordur. Bu nedenle CO bağlantılı morbidite ve mortalite tayini için COHb düzeyi başlı başına bir belirteç değildir (2). 1998 yılında Leonard'ın olgusu bu çelişkiyi gösteren bir örnek olarak gösterilebilir. CO'dan etkilenen 3 yaşında bir çocuk tek semptom olarak belirgin nöbet nedeniyle acil servise getirilmiş ve ölçülen COHb düzeyi %24.2 olarak kaydedilmiştir. Oysa yukarda da belirttiğimiz gibi, nöbet ancak COHb düzeyi %40 üstüne çıktığı zaman beklenir. Buradan çıkarılacak sonuç CO zehirlenmelerinin tanısında en güvenilir tanı aracı klinik şüphedir (53). COHb düzeyindeki artış tanıyı destekler ancak bu düzeyin düşük olması CO zehirlenmesini tam olarak dışlamaz.

Sigara içen kişilerde az miktarda da olsa üst solunum yollarından ve ağızdan CO absorbe edilmektedir. Sigara dumanındaki CO konsantrasyonu yaklaşık %4.5 (450000 ppm)'dir. Yaklaşık 6 dakikalık sigara içimi esnasında 400–500 ppm CO alınır ve COHb düzeyi ortalama %4'e ulaşır (%3–8). Ağır içicilerde bu oran %15'e kadar yükselebilir. Sigara kullanmayanlarda bu oran %1 civarındadır (1).

Bledsoe ve ark. (54) özellikle toplu zehirlenme ve afet durumlarında nabız oksimetrelerin kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu yöntemin COHb düzeyleri ile paralel sonuçlar verdiğini ve erken tanıda faydalı olduğunu ortaya koymuşlardır. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki; parmak probe' u kullanılarak elde edilen değerler, COHb değerleriyle korelasyon göstermektedir. İnvaziv olmayan bu yöntem, CO satürasyonunun ölçülmesinde acil servisler için uygun olabilir (55).

2.2.6. Tedavi

Karbon monoksit zehirlenmelerinin en önemli sonucu doku hipoksisidir. Bu nedenle CO zehirlenmelerinde O₂ doğal antidottur (56). CO zehirlenmelerinin klinik belirti ve bulguları nonspesifik olduğu için hastalar COHb için kan alınır alınmaz O₂ solutularak tedavi edilmelidir (16). CO ile zehirlenen hastanın yönetiminde ilk yaklaşım; hastanın toksik ortamdan uzaklaştırılması ve CO'nun eliminasyonu ile doku oksijenizasyonunu sağlamak için saf O₂ uygulanmasıdır. Aynı zamanda hastanın solunum ve dolaşım durumu değerlendirilmeli ve gerekli görüldüğünde resüsitatif işlemler uygulanmalıdır (1).

Orta dereceli zehirlenmeli hastalar normal barometrik basınç (NBO) altında uygulanan %100 O₂ tedavisine iyi yanıt vermektedir. Uygulanacak NBO tedavisinin süresi tartışmalı olmakla birlikte, CO detoksifikasyonu sağlanıncaya kadar uygulanması gerektiği belirtilmektedir (1). NBO tedavisi tercihen rezervuarlı O₂ maskesi ile uygulanmalıdır. Ayrıca gerekli hallerde entübasyon ve mekanik ventilasyon da uygulanabilir (11).

Karbon monoksit zehirlenmelerinin tedavisinde günümüzde yaygın olarak Hiperbarik Oksijen (HBO) tedavisi kullanılmaktadır. İlk olarak 1960'lerde Glasgow'da uygulamaya konulan bu yöntem artan sıklıkla klinisyenler tarafından kullanılmaktadır.

HBO tedavisi, deniz seviyesindeki atmosferik basıncın 2 ya da 3 katı basınç altında %100 O₂ uygulamasıdır. Bu yöntemde; arterlerdeki O₂ basıncı yaklaşık 2000 mmHg'ye ve dokularda 400 mmHg'ye ulaşmaktadır. Basınç, deniz seviyesinde 1 atmosferik basınç kabul edilir ve bunun katları şeklinde ifade edilir. Deniz seviyesinde kan oksijen konsantrasyonu 0,3 ml/dl'dir. Normobarik basınç altında %100 O₂'de kanda çözölen oksijen konsantrasyonu 5 kat artarak 1,5 ml/dl'ye ulaşmaktadır. Çözölen oksijen konsantrasyonu 3 atmosfer basınç altında 6 ml/dl'ye ulaşabilir. HBO tedavisi, kanda balon oluşumunu azaltır ve inert gazların oksijen ile yer değıştirmesini sağlar. Böylece O₂ dokular tarafından hızlıca alınır ve kullanılır. HBO'nun bakterisidal, bakteriyostatik özelliklerinin yanı sıra toksin üretimini azaltarak enfeksiyonlara karşı doku direncini artırıcı özelliğı de bulunmaktadır. Normobarik oksijenle karşılaştırıldığında kollajen formasyonunu başlatmada ve anjiyogenez oluşumunda daha etkilidir. Böylece yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. Ayrıca, iskemik damar duvarlarına nötrofil yapışmasını inhibe eder ve böylece serbest radikal oluşumunu, vazokonstriksiyonu ve doku hasarını azaltır (16).

Karbon monoksit zehirlenmelerinde HBO tedavisinin mantığı şu bilgilere dayanmaktadır: a) Oda havasında COHb'nin yarı ömrü 4–5 saattir. HBO kullanımı ile COHb seviyelerinde daha hızlı azalma sağlamak mümkündür. Deniz seviyesinde %100 O₂ verilerek bu yarılanma ömrü 80 dakikaya inerken, 3 atmosfer basınçlık HBO tedavisi ile bu süre 22–23 dakikaya düşürölebilmektedir. Bu basınç altında fonksiyonel hemoglobin noksanlığında dahi normal kardiyak output'u sağlayacak bazal O₂ seviyesine ulaşölabilmektedir. b) HBO tedavisi ile serebral vazokonstriksiyon sağlanmakta ve böylece intrakraniyal basınç ve ödem azalmaktadır. c) HBO tedavisi ile CO'nun respiratuar sitokromlardan daha hızlı çözölmesi sağlanır. d) CO zehirlenmesinin ardından oluşın oksidatif hasarı HBO antagonize edebilmektedir (2). Thom ve ark. (57) CO ile zehirlenen hastalarda 3 atmosfer basınç altında uygulanan HBO tedavisinin ratların beynindeki lipid peroksidasyonunu engellediğini bildirmişlerdir. Thom ve ark. (58) yaptığı başka bir çalışmada ilk 6 saatte başvuran orta ve kötü CO zehirlenmeli 60 hasta prospektif olarak değeriendirilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunda geç nörolojik sekel oluşmuşken, HBO uygulanan grupta geç nörolojik sekel oluşmamıştır.

Günümüzde HBO endikasyonları net değildir ve hangi hastanın potansiyel olarak HBO tedavisinden fayda göreceği ya da fayda görüp görmeyeceği konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Ayrıca hastaların HBO merkezine transfer edilmelerinin getireceği tehlikeler ve maddi olarak HBO tedavisinin getireceği ek yük de bu tedavinin dezavantajları olarak düşünülebilir (2).

Hiperbarik Tıp adına toplanan ilk Avrupa Konsensus Konferansı'ndan çıkan sonuçlara göre; koma, maruziyet esnasında bilinç bozukluğu, nörofizyolojik anormallik varlığı ve hamilelik durumunda HBO tedavisi uygulanmalıdır (1). Son zamanlarda Denizaltı ve Hiperbarik Tıbbi Kurulu, COHb seviyesinden bağımsız olarak ciddi zehirlenme belirtileri olan tüm hastaların HBO tedavisine alınması gerektiğini belirtmektedir (59). Burada kastedilen yine bilinç kaybı hikayesi, nörolojik bulguları, kardiyovasküler disfonksiyonu veya şiddetli asidozu olan hastalardır. Hamile kadınlar ise fetüsün etkilenme riski göz önünde bulundurularak HBO tedavisi açısından bağımsız kriterlerle değerlendirilmelidir (2). HBO tedavisinin kesin ve göreceli endikasyonları Tablo 4'te gösterilmiştir (52).

Prospektif değerlendirme yetersizliğine rağmen, HBO tedavisinden en fazla yarar gören hastaların koma ile başvuran, ısrarlı veya geç nörolojik sekel tehtidi altında olan hastalar olduğu söylenebilir. Komanın yanı sıra geç nörolojik sekel için bir diğer gösterge de senkop hikayesi olmasıdır. Yine uzun süre maruziyet yaşayan ya da suda kalma hikayesi olan hastalar da nörolojik sekeller açısından risk altındadırlar. Belirgin metabolik asidoz varlığı bu durumun göstergesi olabilir. Her ne kadar bazı yazarlar miyokardiyal iskeminin de HBO için endikasyon teşkil ettiğini belirtse de bu durum zaten nörolojik HBO kriterlerini karşılamaktadır. Kanıtlanmış izole kardiyak iskemi varlığında etkinliği henüz tam olarak ortaya konamamış HBO gibi tedavilerden ziyade miyokardiyal kurtarıcı tedavileri ön planda tutmakta fayda vardır (16).

Tablo 4. Karbon monoksit zehirlenmelerinde HBO tedavisinin endikasyonları (7)

Kesin Endikasyonlar

- Bilinç durumunda bozulma ve/veya anormal nörolojik muayene
- Bilinç kaybı öyküsü veya bayılayazma
- Nöbet
- Koma
- Miyokardiyal iskemi
- Uzun süre maruziyet öyküsü
- Gebe kadında %15-20 üzerinde COHb düzeyi

Göreceli Endikasyonlar

- 4 saat %100 NBO tedavisine rağmen devam eden baş ağrısı, baş dönmesi
- Dirençli asidoz
- Yetişkinlerde %25 ve üzerinde COHb düzeyi
- Anormal nöropsikometrik test sonuçları

Karboksihemoglobin değerlerini temel alarak HBO endikasyonu koymayı uygun gören araştırmacılar olsa da (%25 veya %40 gibi), asıl karar verdirici etkenler hastanın anamnezi ve fizik muayenesidir. Eğer hastada bilinç kaybı ya da belirgin nörolojik semptom varsa (koma, nöbet, fokal nörolojik defisit, GKS<15 gibi) COHb seviyesini dikkate almaksızın HBO tedavisine başlanmalıdır. Eğer hastada hafif nörolojik defisit varsa (konfüzyon, baş ağrısı, baş dönmesi, görmede bulanıklık gibi) yüz maskesi ile birkaç saat oksijen solutulmalı ve semptomlar gerilemezse HBO tedavisi düşünülmelidir. Ne var ki, bu süreçte kaybedilecek zamanın HBO tedavisinin etkinliğini azaltacağı da unutulmamalıdır. CO zehirlenmelerinde HBO tedavisinin etkili süresi ve seans sayısı henüz açıklığı kavuşmamıştır (16).

HBO tedavisi için seçilmesi gereken hasta grubunun ciddi zehirlenmeli olgular olduğu belirtilmektedir. Ancak CO zehirlenmelerinde klinik ile COHb seviyesinin korele olmaması, CO zehirlenmeleri için kabul edilen evrensel bir şiddet skalasının bulunmaması ve CO zehirlenmeli her hastanın geç sekel için risk altında olması gibi

bazı klinik zorluklar yaşanmaktadır (16). Bu nedenle, CO zehirlenmesinden şüphelenilen her hasta %100 O2 tedavisine alınmalıdır. Ciddi zehirlenmeli her hasta COHb seviyesinden bağımsız olarak HBO tedavisine alınmalıdır. Semptom ve bulgu vermese de bütün hamileler HBO ile tedavi edilmelidir. Daha hafif zehirlenmeli olgular dikkatle değerlendirilmeli ve 6 saatlik NBO tedavisinin yeterli olacağına karar verilenler %100 O2 ile tedavi edilmelidir (55). CO zehirlenmesi için tedavi planı Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. Karbon monoksit zehirlenmesinde tedavi planı (7)

<i>Hafif CO Zehirlenmesi</i>	<i>Ciddi CO Zehirlenmesi</i>
Güçsüzlük	Bilinç kaybı veya bayılayazma, konfüzyon,
Bulantı	inatçı hipotansiyon, inatçı asidoz, gebede
Baş ağrısı	COHb’nin %15’ten fazla olması, fokal
TEDAVİ: %100 NBO 4 saat süre ile uygulanır.	nörolojik defisit ve miyokard iskemisi varlığı;
Semptomlar devam ederse HBO düşünülür.	TEDAVİ: HBO tedavisi uygulanır, 90 dakikalık seans sonrası hasta tekrar değerlendirilir; Semptomlar devam ederse, 3–6 saat içinde HBO tedavisi tekrarlanır.

HBO tedavisinin bir takım yan etkileri mevcuttur. Bu yan etkiler arasında geri dönüşümlü miyopi, katarakt, trakeobronşiyal semptomlar, kendi kendine sınırlanan nöbetler sayılabilir. Ayrıca orta kulağa, kraniyal sinüslere, dişlere ve akciğerlere barotravmalar gelişebilir. Tek odalı merkezlerde klostrofobi de problem olabilmektedir (16).

Geçmiş yıllarda CO zehirlenmelerinde farklı tedavi yöntemleri kullanılmıştır. Örneğin, şiddetli CO zehirlenmelerinin tedavisinde 1950 ve 1960’larda hipotermi uygulanmış olsa da 1970’lerin başlarında yapılan kontrollü çalışmalar sonucunda bir yararı olmadığı görüldüğü ile bu uygulamadan vazgeçilmiştir (60).

2.2.7. Biyokimyasal Belirteçler

Karbon monoksit zehirlenmeleri, özellikle kış aylarında hekimler için bir problem olmaktadır. Semptom ve bulguların çeşitliliği ve non spesifik olmaları nedeniyle gözden kolayca kaçabilen ve başka hastalıklarla ilişki kurularak yanlış tanı alan CO zehirlenmesinde plazma biyomarker'lerinin önemi artmaktadır. Bunlar arasında ilk akla gelen şüphesiz COHb düzeyleridir. Pek çok yazar belirti ve bulgularla COHb düzeyleri arasında korelasyon olduğunu belirtse de bu ilişkinin bir kaç demografik ve klinik özellikle sınırlı olduğunu ileri süren araştırmacılar da mevcuttur (61).

Plazmaya doku hasarı sonrası salınan veya malign hücreler tarafından üretilen sellüler proteinlere genel olarak biyokimyasal marker'ler denir. Bu proteinlerin varlığı ve klinikte kullanılmaları giderek önem kazanmaktadır. Çünkü akut iskemi/reperfüzyona, kansere, organ rejeksiyonuna, travmaya veya nörolojik hastalıklara bağlı oluşan doku hasarının yönetiminde önemli yere sahiptirler (62). CO zehirlenmelerinde biyokimyasal belirteçler klinik tanı, tedavi planı ve prognoz tayininde yararlı olabilir. Ancak henüz COHb dışında rutin kullanılan ve klinik pratikte yararlı bir belirteç mevcut değildir.

Karbon monoksit zehirlenmelerinde pek çok biyokimyasal yolağın devreye girmesinden yola çıkılarak farklı çalışmalar yapılmıştır. Thom ve ark. (63) plazma proteinlerinin CO zehirlenmesinin şiddeti ile korele olabileceğini iddia etmişlerdir. Bu çalışmada; mekanizmalar tam olarak açığa çıkarılamasa da akut faz reaktanları ve inflamatuvar cevapla ilişkisi olan kemokinler, sitokinler, interlökinler ve büyüme faktörleri, hormonlar ve bir takım oto antikorların kan düzeylerinde artış saptamışlardır.

Karbon monoksit zehirlenmelerinde beyin genellikle etkilenmesi nedeniyle beyin hasarını ortaya koyan belirteçler üzerinde yapılan çalışmalar dikkati çekmektedir. Bu noktada, glial belirteç olan S100B ve nöronal belirteç olan nöron spesifik enolaz (NSE) üzerinde durulmuştur. S100B, beyinde özellikle glial hücrelerden salınan ve kalsiyum (Ca) homeostazında görev alan Ca bağlayıcı bir proteindir. Astrositlerden S100B salınımı özellikle oksijen, serum ve glukoz eksikliğinden kaynaklanan oksidatif stres durumlarında artmaktadır. Artan S100B seviyeleri IL-1B, tümör nekroz faktör (TNF) ve NO sentaz gibi inflamatuvar stres ile ilişkili proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olur. S100B'nin başlıca görevinin vasküler inflamatuvar cevabı

başlatmak olduğu düşünölmektedir. NSE ise görevi halen tam açıklanamayan, nöronlardan, nöroendokrin hücrelerden ve tümörlerden salgılanan çözünebilen bir sitoplazmik proteindir (64).

Yardan ve ark. (65) yaptıkları bir çalışmada; CO zehirlenmesi ile S100B ve NSE ilişkisini incelenmişlerdir. Bu çalışmada her iki belirtecin de bilinç kaybı olan hastalarda artış gösterdiği ancak bilinç kaybı olmayan hastalarda anlamlı değışikliğe uğramadıkları bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada NSE'nin bilinç kaybı olan hastaların değerlendirmesinde S100B'den daha hassas olduğu bu nedenle klinik gözlem açısından S100B'den daha faydalı olabileceğı bildirilmiştir. Benzer bir çalışmada Çakır ve ark. (64) tarafından yapılmış ve S100B ve NSE ile CO zehirlenmesi arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışmada artmış S100B düzeylerinin Glasgow Koma Skalası (GKS) ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Ayrıca S100B'nin HBO tedavisi sonrası azaldığı rapor edilmiştir. Ne var ki benzer bir ilişki NSE için ortaya konulamamıştır. Serum S100B seviyeleri yüksek olan hastaların HBO tedavisinden en çok fayda gören hastalar olması bu çalışmanın bir diğer sonucudur. Bu çalışma göstermiştir ki CO zehirlenmelerine serebral cevap, S100B düzeyleri ile ilişkilidir.

Benaissa ve ark. (66) yaptıkları çalışmada, CO zehirlenmelerinde plazma laktat seviyesinin faydalı bir belirteç olup olmadığını araştırmışlardır. Bu çalışmada CO zehirlenmelerinde maruziyet süresi, tedavideki gecikmeler ve CO'ya bağı gelişen kalp yetmezliği gibi pek çok etkenin kan laktat seviyesini etkilediğı belirtilmiştir. Sonuç olarak, kan laktat düzeyinin CO zehirlenmelerinde yararlı bir belirteç olarak kullanılabileceğine ilişkin yeterli kanıt bulunamamıştır.

2.3. YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNLER (FABP)

2.3.1. Genel Özellikleri

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (FABP), düşük molekül ağırlığına sahip (15kDa) sitoplazmik proteinler olup, karaciğer ve kalp gibi aktif yağ asidi metabolizmasına sahip dokularda bulunurlar. Günümüzde dokuz farklı tipi tanımlanmış olan bu proteinlerin her bir tipi karakteristik doku dağılımı gösterir. FABP'lerin hücre içi stabil yarı ömürleri 2-3 gündür. Tiplendirme ilk bulundukları dokuya göre yapılır ve her biri intraselüler lipid bağlayıcı bir proteinin multigen ailesine aittir. FABP'nin esas görevi intraselüler uzun zincirli yağ asidlerinin transportunu sağlamaktır. Diğer görevleri ise yağ asid sinyali translokasyonunu peroksisom proliferatör aktive reseptörlere ileterek gen ekspresyonunu düzenlemek ve özellikle iskemi esnasında miyositleri yüksek konsantrasyonlardaki uzun zincirli yağ asidlerinin deterjan benzeri etkisinden korumaktır. FABP'nin hücresel ekspresyonu iskemi, sürekli egzersiz, diyabet, hipertrofi ve hipolipidemik ilaç kullanımı gibi lipid metabolizmasını değiştiren patofizyolojik ve farmakolojik uyarılara cevaben oluşur. Klinik doku hasarı marker'i olarak FABP değerlendirilirken hücre hasarından sonra küçük proteinlerin büyük proteinlere oranla endotelial yarıklardan vasküler boşluğa daha hızlı geçtikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu endotelial yarıkların büyüklükleri değişkenlik gösterir. Bunlar, karaciğerde geniş, kalpte ve iskelet kaslarında dar ve beyinde kan-beyin bariyeri nedeniyle neredeyse geçişe izin vermeyecek genişliktedir. Sonuç olarak salınan bu proteinlerin sirkülasyona geçiş oranları da değişkenlik gösterir. Bu nedenle bu proteinlerin plazmada görünme zamanları sadece hastalığın seyri ile değil aynı zamanda moleküler büyüklüklerine ve ekstravasküler kompartmanlara dağılım oranlarına da bağlıdır (67).

Sitoplazmik FABP'ler tüm kemirgen ve insan dokularında tetkik edilmiştir. İntrasellüler lipid bağlayıcı ailenin proteinleri 126 ile 137 amino asit rezidüsü içerir ve %20-70 arasında amino asit dizilim homolojisine sahiptirler. İzoelektrik noktada farklılık gösteren ve tek amino asit mutasyonuna bağlı değişik izoformlar rapor edilmiştir. Başlangıçta insan böbreğinden, meme dokusundan ve sıçan iskelet kasından elde edilen FABP'ler farklı tipler olarak ele alınmıştır. Ancak daha sonra ise hali hazırda var olan tipler olarak tanımlanmışlardır. Çoklu doku ekspresyonu gösteren asıl

tipler H-FABP ve karaciğer tipi yağ asidi bağlayıcı protein (L-FABP)'dir. H-FABP esas olarak kardiyomiyositlerden salınmakla birlikte az miktarda iskelet kasından, böbreğin distal tübüler hücrelerinden beynin spesifik bölgelerinden, laktasyondaki meme bezlerinden ve plasentadan da salındığı bilinmektedir. Ancak, kullanılan poliklonal antikorların diğer FABP tipleri ile yaptıkları çapraz reaksiyon nedeniyle farklı dokulardaki H-FABP varlığı yanlış pozitif sonuç verebilmektedir. Günümüzde geliştirilen ve diğer FABP tipleri ile çapraz reaktivite vermeyen monoklonal antikorların kullanımı ile bu sorun aydınlatılabilir. L-FABP esas olarak karaciğerden salınır ancak jejunal enterositlerde, kolonositlerde ve böbreğin proksimal tübüler hücrelerinde de az miktarda bulunmaktadır. Bu çoklu doku ekspresyonuna bağlı olarak, tek dokuda birden fazla FABP tipi varlığına ya da tek hücrede farklı FABP tiplerinin ko-ekspresyonuna bağlı olarak dokular birden fazla FABP tipini barındırabilir (67).

2.3.2. Karaciğer Hasarı ve FABP

Asetaminofen zehirlenmeleri, iskemi ve reperfüzyon hasarı, karaciğer konjesyonu, şok, travma veya transplantasyon sonrası rejeksiyon gibi nedenlerle oluşan hasar sonrası hepatositlerden sitoplazmik proteinler salınabilir. Akut hepatoselüler hasarın biyokimyasal belirteçleri genellikle karaciğer hastalığının varlığını doğrulamak için ya da ilerlemesini kontrol etmek amacıyla kullanılırlar (68).

Günümüzde kullanılan belirteçler (Alanin aminotransferaz (ALT) hariç) karaciğere spesifik değildir. Her ne kadar ALT rutin klinik analizlerde tespit edilebilse de büyük yapılı protein olması (96 kDa) nedeniyle hücre hasarından sonra kanda geç yükselmektedir. Bu nedenle, karaciğer hasarı mevcut hastaların takibinde daha hassas bir belirteç ihtiyacı ortaya çıkmaktadır (68).

Son zamanlarda karaciğer, böbrek ve ince barsaklarda bulunan 26 kDa'lık alfa glutatyon S-transferaz (alfa GST), özellikle karaciğer transplantasyonu sonrası doku reddine bağlı hasarı ve immünoşüpresif tedavinin mortalite ve morbiditeyi azaltıcı etkisini göstermek için kullanılmaktadır (69).

Karaciğer hasarı üzerine yapılan araştırmalar sonucunda bulunan L-FABP (karaciğer, böbrek ve barsaklarda bulunur), umut vaat eden yeni bir marker olarak karşımıza çıkmaktadır. Pelsers ve ark. (70), bir grup karaciğer transplantlı hastada L-FABP salınımını araştırmışlardır. Bu çalışmada L-FABP'nin diğer karaciğer belirteçlerinden daha önce plazmada yükseldiği ve rejeksiyonun her safhasında tespit

edilebildiği belirlenmiştir. Ayrıca L-FABP miktarının alfa GST ve ALT'den fazla olduğu için daha hassas bir belirteç olduğu bildirilmiştir.

2.3.3. Böbrek Hasarı ve FABP

Nefrotoksitenin belirlenmesinde FABP'nin rolü incelenmiştir ancak üriner ve serum değerlerinin hassasiyeti ve özgüllüğü tartışmalıdır. Maatman ve ark. (71,72) 1992 yılında böbrekte iki çeşit FABP tespit etmişlerdir. Distal tübüllerde tespit edilenin H-FABP ve proksimal tübüllerde tespit edilenin ise L-FABP olduğu ortaya çıkmıştır. Böbrek transplantasyonu konusunda yapılan çalışmalar sonunda donör yaşı, donör medikal hikayesi, makroskopik görünüm, sıcak iskemi zamanı ve ex-vivo perfüzyonun yanı sıra, H-FABP'nin doku uygunluğun değerlendirilmesinde de faydalı olabileceği düşünülmektedir (73).

Beyin tipi yağ asidi bağlayıcı protein (B-FABP) transkriptinin renal hücreli kanserde spesifik bir belirteç olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada idrarda tespit edilen ve kanla kontamine olması engellenen B-FABP transkriptinin renal hücreli kanserde hassas bir marker olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca bu metodun renal hücreli kanserin erken tanısında yararlı olduğu, aynı zamanda bu hastaların postoperatif takibinde de prognostik değeri olduğu belirtilmiştir (74).

2.3.4. Barsak Hasarı ve FABP

İnce barsak iskemisi, inflamasyon ya da doku reddinin erken tanınması için rutin olarak kullanılan bir biyomarker mevcut değildir. İnce barsağın enterositlerinde intestinal FABP (I-FABP) bulunur ve enterosit proteinlerinin %2'sini oluşturur. Ancak, intestinal hücrelerden L-FABP de salınmaktadır. İntestinal iskemi 2 saatten daha az sürede gerçekleşmişse kript hücreleri intakt kalırken sadece villuslar etkilenecektir. I-FABP ve L-FABP esas olarak kriptlerden değil de villuslardan salındığı için her iki biyomarker da intestinal iskeminin erken ve hassas göstergesi olarak kullanılabilir. Mevcut bilgiler özellikle intestinal cerrahiye alınan hastalarda I-FABP'nin yanı sıra karaciğer ve böbrekte de bulunan L-FABP'nin de intestinal hasarı saptamada belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymaktadır (67).

2.4. KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP)

2.4.1. Genel Özellikleri

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinlerin ilk olarak 1988 yılında hasarlı miyokarttan salındıkları gösterilmiştir (75). Daha sonra bu proteinlerin miyokardiyal hasarın biyokimyasal belirteci olarak kullanılması amacıyla pek çok çalışma yapılmıştır. H-FABP'nin miyokard hasarının erken ve hassas belirteci olduğu belirlendikten sonra doku hasarının takibinde bu proteinin ve diğer tiplerinin uygunluğunu araştıran pek çok çalışma yapılmıştır (8,67).

H-FABP, 15 kDa'luk küçük bir kardiyak sitoplazmik proteindir. Bu protein, karaciğer ve barsaklarda bulunan FABP tiplerine göre bir takım farklılıklar göstermektedir. H-FABP'nin hasarlı miyokarttan salınım ve plazmadan kaybolma özellikleri miyoglobine benzer. H-FABP, akut miyokard infarktüsü (MI) başlangıcından 1-3 saat sonra saptanabilir, 6-8 saatte en yüksek seviyesine çıkar ve 24-30 saat içerisinde normal seviyesine geriler. Bu durum H-FABP ve miyoglobinin benzer molekül ağırlıklarından kaynaklanmaktadır. Pek çok çalışmada Akut MI'nın erken teşhisinde ve infarkt sahasının büyüklüğünün tahmin edilmesinde H-FABP'nin miyoglobine üstün olduğu ortaya konmuştur. Bunun nedeni ise H-FABP ve miyoglobinin iskelet ve kalp kası dokularında farklı oranlarda bulunması ile açıklanabilir (76). H-FABP'nin iskelet kasında bulunma oranı kalp kasındaki oranının yaklaşık %10-20'si kadardır. Halbuki miyoglobin iskelet kasında kalptekinin iki katı fazla bulunmaktadır. Bu nedenle H-FABP'nin akut MI'nın erken teşhisinde miyoglobine oranla daha hassas ve özgül olduğu söylenebilir (77). Dolaşımda bulunan H-FABP hızlıca böbreklerden atılır. H-FABP'nin dezavantajları arasında kalp kasına tamamen özgül olmaması ve böbrek yetmezlikli hastalarda yanlış pozitif sonuç vermesidir (78,79).

2.4.2. H-FABP'nin Tespiti

Farklı FABP tiplerine karşı mono ve poliklonal antikorlar geliştirilmiştir. Ayrıca spesifik FABP tiplerinin serum, plazma ve idrar konsantrasyonlarını ölçmek için immünohistokimyasal ve immünolojik ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. H-FABP için poliklonal antikorlar ilk olarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

yöntemi ile fare, domuz, sığır, kuş, çekirge ve insanlarda klinik FABP yarar amacıyla kullanılmıştır. Daha sonra anti-insan H-FABP antikorları 45 dakikada sonuç veren tek adımlı sandöviç tipi ELISA'lara uygulanmıştır. Her iki ölçüm tipi de şu an mevcuttur ve klinik araştırmalarda kullanılmaktadır. Ayrıca manüel sandöviç ELISA'lardan daha hızlı H-FABP ölçüm sistemleri geliştirilmiştir. Burada amaç tanısal gücü arttırmak ve kardiyak belirteçlerin daha hızlı değerlendirilmesini sağlamaktır (67). Bu hızlı ölçüm sistemleri arasında Fiebig ve ark.'larının enzim immün testi (EIA) (80), Gahni ve ark.'larının otomatik sandöviç immuno ölçümleri (81), Robers ve ark.'larının mikropartikül yükselticili immün ölçümleri (82) ve tam otomatik lateks aglutünasyon ölçüm sistemi (83) sayılabilir.

H-FABP ölçümü için lateral-flow ölçüm sistemleri de kullanılmıştır ve bunlar ticari olarak elde edilebilmektedir. Bu tam kan testleri 15 dakikada sonuç vermekte ve 6 µg/L'lik eşik değeri ile hem normal hem de yükselmiş H-FABP düzeylerini tespit edebilmektedir. Ancak gözlemciler arasında renklerin yorumlanmasındaki farklılıklar ve hafif ile şiddetli yüksekliklerin ayırt edilmesindeki zorluklar bu testlerin zayıf yönleri olarak karşımıza çıkmaktadır. Yine son zamanlarda, H-FABP'nin devamlı ölçümü amacıyla immünodeplasman sensör prototipi geliştirilmiştir. Bu ölçüm sisteminin özellikle anstabil anjinalı ya da kalp cerrahisi altındaki hastalarda akut MI'nın erken tanısı veya dışlanmasıyla faydalı olabileceği düşünülmektedir. H-FABP hem plazma örneklerinde hem de rekombinant protein çözeltilerde hayli kararlı bir protein olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle tekrarlı dondurma-ertime işlemlerine tabi tutulabilir ve immünoaktivitesinden bir şey kaybetmez. Örnekler en az 2 yıl -80°C'da saklanabilmektedir. Endojen ya da eksojen olarak etkileşen herhangi bir madde tespit edilememiştir. Burada vurgulanması gereken önemli bir nokta da H-FABP'nin normal değerlerinin yaş, cinsiyet ve sirkadyen ritimle bariz olarak etkilenmesidir. Kas dokusunun fazlalığına bağlı olarak H-FABP konsantrasyonları erkeklerde daha yüksek saptanmaktadır. H-FABP'nin esas olarak sirkülasyon sonucu renal yolla atılması ve yaşla beraber renal fonksiyonların azalması sonucu, 20 yaştan 70 yaşa doğru -özellikle 50 yaştan sonra- plazma H-FABP düzeyi artmaktadır. Ayrıca miyoglobine benzer şekilde H-FABP'nin iskelet kasından salınımı yaş ve egzersiz ile de artabilmektedir (67).

2.4.3. Akut Miyokard İskemisi ve H-FABP İlişkisi

Akut MI'nın yönetiminde erken risk belirlenmesinin önemi Amerikan Kalp Derneği'nin rehber kitaplarında vurgulanmıştır (84). Akut MI'nın tanısı hastanın semptomları, EKG bulguları ve kan biyokimyası göz önüne alınarak konulur. İskemik kardiyak olaylarda göğüs ağrısı önemli bir semptomdur ve tanıya yardımcıdır. Ancak akut MI'li hastaların %33'ünde göğüs ağrısının olmadığı bilinmektedir (85). Akut MI'nın erken tanısı özellikle EKG'de ST segment yüksekliği olmayan hastalarda -troponin T düzeylerinin yükselmesi için 4 saatten fazla süreye ihtiyaç olduğundan- hala sorun teşkil etmektedir (86). Ancak MI'nın dışlanması, erken tanı ve tedavisi yaşamsal öneme sahiptir (78).

H-FABP kardiyak miyositlerde diğer insan hücrelerine oranla daha yüksek konsantrasyonlarda bulunan (%4-8) düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Miyokardiyal hasarı takiben hızla dolaşıma katılır ve 20 dakika içerisinde kanda ölçülebilir. Plazma pik düzeyine 3-4 saatte ulaşır ve 20-24 saat içinde normal düzeyine iner (87). Kanda çabuk yükselmesi ve böbreklerden hızlı temizlenmesi nedeniyle H-FABP, akut koroner sendromların erken tanısında diğer klasik belirteçlere oranla daha faydalı olabilir. Bunun nedenleri; H-FABP'nin diğer insan hücrelerine oranla miyokartta daha yüksek konsantrasyonlarda bulunması, düşük molekül ağırlığına sahip olması, miyokardiyal hasardan sonra plazmaya hızlı salınması ve göreceli doku özgüllüğüdür. Bu özellikleriyle miyokardiyal hasarın kabul gören en erken belirteci olan miyoglobine benzer. Ancak H-FABP daha hassastır çünkü miyoglobine oranla kalp dokusunda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Ayrıca H-FABP'nin normal plazma düzeyleri miyoglobinin normal seviyesine oranla daha düşüktür. H-FABP'nin avantajları yanında bazı dezavantajları da mevcuttur. Bunlar arasında; H-FABP'nin kalbe tam spesifik olmaması, iskelet kasında da görülebilmesi, tanısal zaman aralığının dar olması, kardiyak semptomlardan sonraki 24-30 saatte geçerli olması ve böbrek hastalığı varlığında yanlış yüksek değerler verebilmesi sayılabilir. Bununla birlikte akut koroner sendroma yaklaşımda en akılcı yöntem troponin ve H-FABP'nin birlikte değerlendirilmesidir. Erken yükselen ve erken fazda hassasiyeti iyi olan H-FABP ile ileri evrelerde daha özgül olan troponin T'nin birlikte değerlendirilmesi daha avantajlı tanısal yaklaşım olarak görülmektedir (78). H-FABP'nin plazma düzeyleri;

miyokardiyal infarkt alan genişliğinin hesaplanmasında, akut MI sonrası hastanın koroner reperfüzyonun belirlenmesinde ve koroner bypass ameliyatı geçiren hastalarda ameliyat sonrası miyokardiyal doku kaybının saptanmasında da kullanılabilir (67).

2.4.4. Konjestif Kalp Yetmezliği ve H-FABP İlişkisi

Konjestif kalp yetmezlikli hastalarla yürütülen çalışmalar göstermiştir ki; yükselmiş plazma H-FABP ve troponin T konsantrasyonları progresif ventriküler fonksiyon bozukluğu ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Ciddi kalp yetmezliği olanlarda H-FABP konsantrasyonları belirgin olarak yüksek ve troponin T ile korele bulunmuştur. Ayrıca yüksek H-FABP düzeylerine sahip hastalar sonradan gelişebilecek kardiyak olaylar açısından daha yüksek insidans göstermişlerdir. Konjestif kalp yetmezlikli hastalarda görülen minör miyokardiyal hasarlarda, H-FABP hassas bir belirteç olarak karşımıza çıkmaktadır (67). Plazma H-FABP düzeyi 6 µg/L altına düştüğünde 90 gün içinde yeni bir olay gelişmesi için negatif öngörü değeri %81 bulunmuşken 0.02'nin altındaki troponin T ölçümü için negatif öngörü değeri %57 bulunmuştur. Bu sonuç H-FABP'nin yüksek özgüllüğe sahip olduğunu ortaya koymuştur (88). Ancak konjestif kalp yetmezliğinde H-FABP ve troponin T'nin devam eden miyokardiyal hasarın saptanmasındaki faydaları halen araştırılmaktadır (67).

2.4.5. İskelet Kası Hasarı ve H-FABP İlişkisi

Primer olarak kalpten salgılanmasına rağmen H-FABP az miktarda da iskelet kasından salgılanmaktadır. H-FABP'nin kardiyoversiyon, multiorgan yetmezliği, postoperatif stres veya aşırı egzersize bağlı kas hasarı varlığında kullanılması miyokardiyal hasarın belirlenmesini güçleştirebilir. Bu problem ancak plazmada H-FABP ve miyogloblin oranlarının birlikte kullanılması ile aşılabılır. Plazmadaki bu oran, etkilenen dokudaki her iki proteinin oranını verirken kalpte (miyogloblin/H-FABP oranı: 2–10) ve iskelet kasında (miyogloblin/H-FABP oranı: 20–70) farklılık gösterir (67). Akut MI'li hastalarda plazma miyogloblin/H-FABP oranı 5 iken, alt ekstremitelerde iskemiye neden olmayan aortik cerrahi geçirenlerde bu oran 45 olarak saptanmıştır (89,90). Eğer hastalar akut MI'dan kısa bir süre sonra defibrile edilirse pektoral kaslar hasar görebilirler. Bu durumda akut MI'den 24 saat sonra plazmada miyogloblin/H-FABP oranı 8'den 60'a kadar yükselir (89).

H-FABP'nin ikinci kez arttığı durumlarda bu oran yeni bir infarkt ile (oran 2-10 arası kalır) ek iskelet kas hasarının ayırımında (oran 20-70'e yükselir) kullanılabilir. Aşırı egzersiz yapıldığında iskelet kasında geçici fonksiyon ve koordinasyon kaybı ile sonuçlanan kas harabiyeti oluşur. Normalde egzersize bağlı kas harabiyeti tanısı artan CK ve miyogloblin seviyeleri ile konur. Ancak Sorichter ve ark. (91) yokuş aşağı 20 dakika koşma sonunda (eksantrik kas kontraksiyonu) sağlıklı bireylerde H-FABP'nin yükseldiğini ve salınım şekli ile kandan temizlenme şeklinin miyoglobline benzediğini saptamışlardır. Bu çalışmada hem H-FABP hem de miyoglobin için belirgin artışa 30 dakikada ulaşılmıştır. Bu süre CK için 2 saattir ve bu durum kas hasarında H-FABP'nin belirteç olma özelliğini ortaya koymaktadır (67).

2.4.6. Beyin Hasarı ve H-FABP İlişkisi

Son gelişmeler FABP'lerin beyin hasarını değerlendirmek amacıyla kullanılabileceklerini ortaya koymaktadır. Beyne spesifik proteinlerin nörolojik hastalıklarda ve beyin hasarında biyokimyasal belirteçler olarak kullanılması amacıyla yapılan çalışmalar giderek yaygınlaşmaktadır. Protein S100B, NSE, miyelin basic protein ve glial fibriler asidik proteinler travmatik beyin hasarı, inme veya diğer hastalıklarla başvuran hastaların kan veya beyin-omurilik sıvılarında marker protein olarak incelenmiştir. Ayrıca B-FABP ve H-FABP beyin hasarının yeni potansiyel marker'leri olarak karşımıza çıkmaktadırlar (67).

Wunderlich ve ark. (8) H-FABP'nin iskemik inmede hem beyin hasarını hem de klinik şiddeti göstermede hızlı bir belirteç olabileceğini ve inmenin başlangıcından sonraki 3 saat içerisinde en yüksek değerine ulaştığını bildirmişlerdir. İskemik inmede erken tedavinin (tromboliz ve potansiyel nöroprotektif tedavi) önemine vurgu yapılan bu çalışmada, H-FABP'nin nörolog olmayan klinisyenlere erken tanı koymada ve inmeyi taklit eden diğer hastalıkları dışlamada yardımcı olabileceği belirtilmiştir.

İlk olarak kemirgenlerin beyinde saptanan B-FABP'nin farklı dokularda da bulunduğu gösterilmiştir (92). Ayrıca yapılan çalışmalar sonunda frontal, temporal, oksipital lobda, striatumda ponsta ve serebellumda B-FABP'ye oranla 10 kat fazla H-FABP içeriği saptanmıştır. Ayrıca B-FABP'den farklı olarak H-FABP gri maddenin nöronlarında (nöronal hücre gövdelerinde) saptanmıştır. H-FABP, toplam sitozolik beyin proteinlerinin %0.01'ini teşkil etmektedir (92,93). Sağlıklı bireylerde plazmada ve serumda B-FABP saptanmamıştır. Orta derecede travmatik beyin hasarında

hastaların %68'inde B-FABP ve %70'inde H-FABP yüksek tespit edilmiştir. B-FABP ve H-FABP'nin beyin hasarında S100B ve NSE'ye oranla daha hassas belirteçler oldukları düşünülmektedir (94).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisi'ne Ocak 2009 ile Haziran 2010 tarihleri arasında başvuran ve akut CO zehirlenmesi tanısı alan 40 hasta çalışmaya dahil edildi. Ayrıca çalışmanın kontrol grubunu oluşturmak üzere gönüllü 15 sağlıklı erişkin de çalışmaya alındı. Bu çalışma için Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hastaların ilk değerlendirilmesi ve fizik muayenenin ardından CO zehirlenmesi tanısı; hikaye, klinik özellikler ve COHb düzeyleri değerlendirilerek kondu. Hastaların vital bulguları, bilinç durumu, klinik özellikleri, ek hastalık varlığı, zehirlenme şiddeti, zehirlenme kaynağı, laboratuvar bulguları, EKG bulguları, kardiyak enzimler, seri H-FABP ölçümleri, tedavi şekilleri, yatış süreleri ve klinik sonuçları kayıt altına alındı.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- a. CO zehirlenmesinin akut döneminde olan hastalar (ilk 24 saat)
- b. Serum kreatinin düzeyi <1.5 mg/dl olması
- c. Hasta yaşı ≥ 18 olması

Çalışmanın dışlama kriterleri:

- a. Karaciğer yetmezliği ve kanser varlığı
- b. Akut serebrovasküler hastalık ve kardiyak iskemi hikayesi

3.1. Kan örneklerinin toplanması ve biyokimyasal ölçümler

Hastalardan başvuru anında alınan arteriyel kan örneklerinden COHb düzeyleri belirlendi. Kan COHb düzeyleri acil biyokimya laboratuvarındaki Roche OMNI® S (Roche Diagnostics Inc, Indianapolis, Indiana, USA) Kan Gazı Analiz Cihazı'nda ölçüldü. Ayrıca hastalarda başvuru anında alınan venöz kan örneklerinden rutin kan tetkikleri olan tam kan sayımı ve acil biyokimyasal tetkikler yapıldı.

Kan H-FABP düzeylerini belirlemek amacıyla hastalardan başvuru anı (0. saat) ile 6, 12 ve 18. saatlerde venöz kan örnekleri (5 ml) alındı. Kan örnekleri alındıktan sonra serum elde etmek üzere antikoagülan içermeyen bir tüpe kondu ve 2500 g devirde 15 dakika santrifüj edildi. Aynı şekilde kontrol grubundan da venöz kan örnekleri alınarak serum elde edildi. Elde edilen örnekler analiz yapılncaya kadar -80 derecede dondurucuda saklandı. Bu çalışmada serum H-FABP düzeyi ölçümleri fakültemiz

biyokimya laboratuvarında yapıldı. Serum H-FABP düzeyleri HyCult Biyoteknolojiden (Uden, Hollanda) alınan test kiti ile (HK402), monoklonal antikorlar kullanan direkt non kompetitif sandöviç tipi ELISA yöntemi ile ölçüldü (67). Ölçümler Tecan Sunrise ELISA Reader cihazında yapıldı.

3.2. Hastaların klinik sınıflandırılması

Hastalar başvuru anındaki mevcut semptom ve bulgularına göre klinik olarak hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba ayrıldı. Bu amaçla, zehirlenme şiddet skoru temelinde oluşturulan sınıflandırma kullanıldı (66).

1. Hafif: Baş ağrısı, baş dönmesi, güçsüzlük, bulantı, kusma
2. Orta: Konfüzyon, konsantrasyon bozukluğu, görsel bozukluklar, deliryum ve ajitasyon varlığı
3. Şiddetli: Koma ve geçici bilinç kaybı

Ayrıca hastaların takipleri esnasında kardiyak enzimler, Troponin I ve EKG bulgularının değerlendirilmesi ile kardiyak iskemi varlığı belirlendi.

Hastalara ilk stabilizasyonun ardından NBO ve/veya HBO tedavisi uygulandı. HBO tedavisi endikasyonları uluslararası rehber kaynaklara göre belirlendi (95). Bilinç durumunda bozulma ve/veya anormal nörolojik muayene, bilinç kaybı öyküsü veya bayılayazma, nöbet, koma, miyokardiyal iskemi, uzun süre maruziyet öyküsü, gebe kadında %15-20'nin üzerinde COHb düzeyi varlığında hastalar HBO tedavisine alındı. HBO endikasyonu olan hastalar özel bir HBO tedavi merkezine gönderildi. Hastalara 3 atmosfer basınç altında 60 dakika HBO tedavisi verildi.

Hastalar HBO tedavisi almalarına ve almamalarına göre 2 grupta incelendi.

1. HBO (+): HBO tedavisi alanlar
2. HBO (-): HBO tedavisi almayanlar

3.3. İstatistiksel değerlendirme

Tüm veriler bilgisayar ortamına kayıt edildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 15.0 paket programı kullanıldı. Veriler normal dağılıma uymadığından nonparametrik testler kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (min-maks) olarak sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis varyans analizi, takiben ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda Friedmann varyans analizini takiben Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi Kruskal-Wallis varyans analizi ve Friedmann varyans analizinde $p<0.05$, Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U ve Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon işaret testlerinde $p<0.01$ olarak kabul edildi.

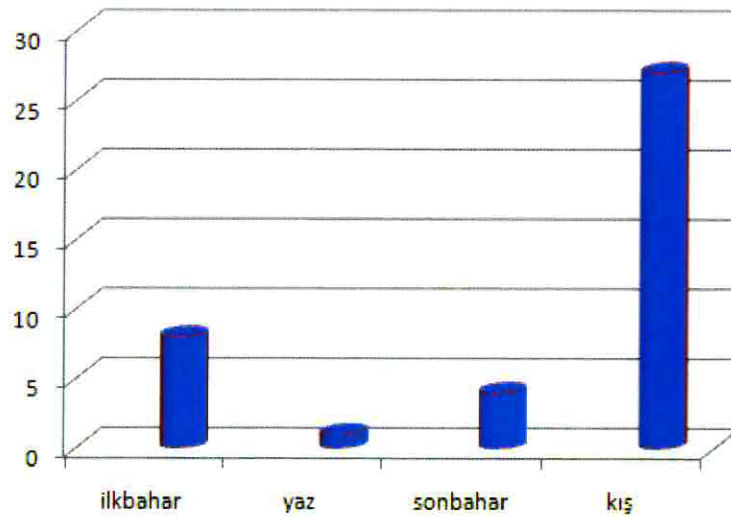
4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın 18'i erkek (%45), 22'si kadın (%55) ve yaş ortalaması 43.1 ± 21.36 idi. Kontrol grubunun 7'si erkek ve 8'i kadın ve yaş ortalaması 39.2 ± 16.3 idi. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımları incelendiğinde; en fazla hastanın 18–29 yaş aralığında (%37.5) olduğu tespit edildi (Tablo 6). Özkıyım amaçlı zehirlenen hasta yoktu ve hastaların tamamı kazaen zehirlenmişti.

Tablo 6. Hastaların yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş	Erkek	(%)	Kadın	(%)	Toplam	(%)
18–29	8	(44.4)	7	(31.8)	15	(37.5)
30–39	2	(11.1)	4	(18.1)	6	(15)
40–49	0	(0)	3	(13.6)	3	(7.5)
50–59	1	(5.5)	3	(13.6)	4	(10)
60–69	2	(11.1)	2	(9)	4	(10)
70–79	5	(27.7)	2	(9)	7	(17.5)
80–89	0	(0)	1	(4.5)	1	(2.5)
	18	(100)	22	(100)	40	(100)

Mevsimlere göre zehirlenme sıklığı incelendiğinde 27 hastanın (%67.5) kış aylarında, 8 hastanın (%20) ilkbaharda, 4 hastanın (%1.6) sonbaharda başvurduğu, yaz aylarında başvuruların belirgin olarak azaldığı tespit edildi (Şekil 1).



Şekil 1. Karbon monoksit zehirlenmesinin mevsimsel dağılımı

Hastaların zehirlenme nedenlerini incelediğimizde; hastaların en fazla sobadan (%72.5) ve ikinci sıklıkla şofbenden (%17.5) sızan gaz nedeniyle zehirlendiklerini tespit ettik (%17.5) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların zehirlenme nedenlerinin dağılımı

Zehirlenme nedeni	Sayı	Oran (%)
Soba	29	72.5
Şofben	7	17.5
Doğalgaz	2	3.6
Yangın	1	1.8
Mangal	1	1.8

Hastaların en sık başvuru yakınması geçici bilinç kaybı (%42.5) idi ve bunu sırasıyla bulantı (%37.5), kusma (%30) ve baş ağrısı (%27.5) takip etmekteydi. Hastaların diğer semptomları Tablo 8’ de sunulmuştur.

Tablo 8. Hastaların semptomlarının dağılımı

Semptom	Sayı	Oran (%)
Bilinç kaybı hikâyesi	17	42.5
Bulantı	15	37.5
Kusma	12	30
Baş ağrısı	11	27.5
Halsizlik	8	20
Konfüzyon	7	17.5
Yürüme bozukluğu	6	15
Yorgunluk	5	12.5
Baş dönmesi	5	12.5
Dispne	3	7.5
Koma	2	5

Hastaların EKG bulgularını incelediğimizde en sık 28 hasta (%70) ile normal sinüs ritmi ve 10 hasta (%25) ile sinüs taşikardisi bulunduğunu tespit ettik (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların EKG bulgularının dağılımı

Bulgu	Sayı	Oran (%)
Normal sinüs ritmi	28	70
Sinüs taşikardisi	10	25
İnferiyor ST depresyonu	1	2.5
Yaygın ST depresyonu	1	2.5

Hastaların başvuru anındaki GKS'nin ortalaması 13 ± 2.3 iken, ortanca (min-maks) değeri ise 13 (4-15) idi. Hastaların ortalama maruziyet süreleri 2.6 ± 3.1 saat, maruziyet sonrası acil servise başvuru sürelerinin ortalaması ise 1.0 ± 0.1 saat idi. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar değerleri Tablo 10'da gösterilmiştir.

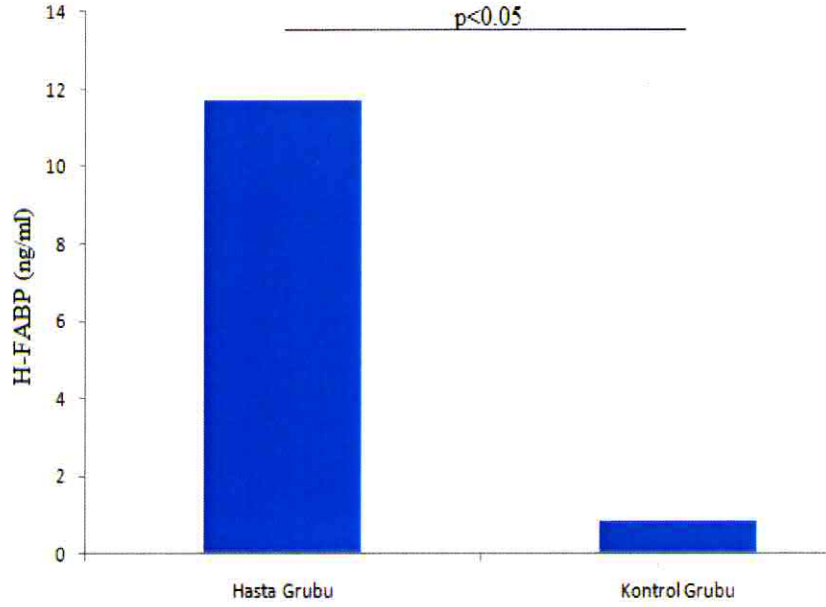
Tablo 10. Hastaların başvuru anındaki laboratuvar bulguları

	Birim	Referans Aralığı	Ortalama$\pm$SD	Ortanca (min-maks)
COHb	%	0.5–2.5	16.3 ± 12.7	11.9 (3.3–59.0)
BUN	mg/dL	5–24	14.2 ± 7.7	13.3 (5.8–45.0)
Kreatinin	mg/dL	0.4–1.4	0.6 ± 0.2	0.6 (0.2–1.3)
Na	mEq/dL	135–145	138.5 ± 4.0	139.0 (125–149)
K	mEq/dL	3.5–5.5	3.9 ± 0.5	3.8 (3.2–5.7)
CK	U/L	35–195	917.7 ± 2960.7	113.5 (39.0–17700)
CK-MB	ng/mL	0–3.2	13.9 ± 32.5	3.1 (0.2–167)
Troponin I	ng/mL	0.0–1.0	1.7 ± 4.3	0.2 (0–17.9)

Hastaların başvuru anındaki H-FABP düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu tespit ettik ($p < 0.05$) (Tablo 11, Şekil 2).

Tablo 11. Hastaların başvuru anındaki H-FABP düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=40)		Kontrol Grubu (n=15)		
	Ortalama±SD	Ortanca (min-maks)	Ortalama±SD	Ortanca (min-maks)	p
H-FABP (ng/ml)	11.70±25.13	0.85 (0.59–103.30)	0.82±0.45	0.60 (0.60–1.95)	<0.05

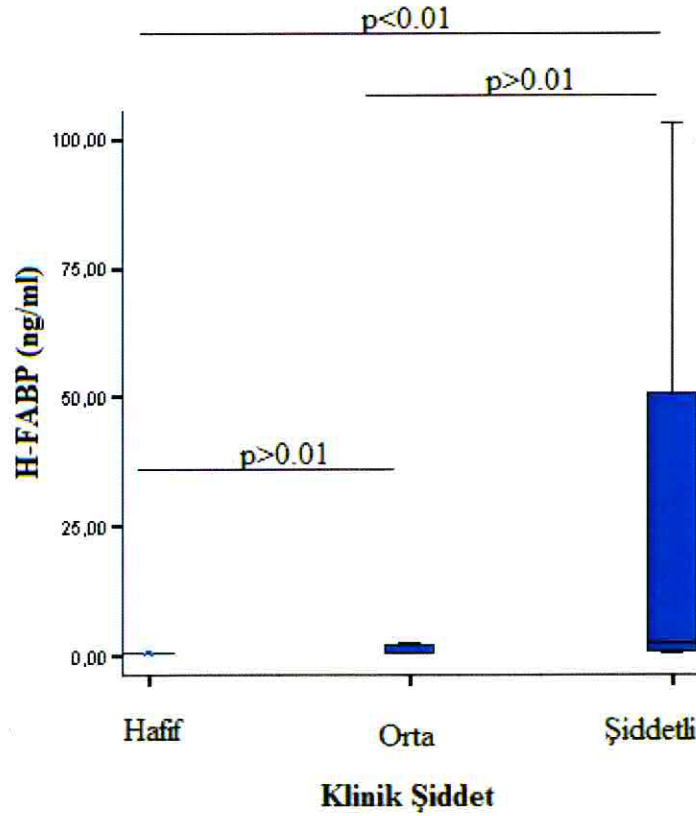


Şekil 2. Hastaların başvuru anındaki H-FABP düzeyleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Hastaların klinik şiddetine göre başvuru anındaki H-FABP düzeyleri ile kontrol grubunun H-FABP değerleri incelendiğinde; şiddetli grubun H-FABP düzeylerinin hafif gruptan ve kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.01$) (Tablo 12, Şekil 3).

Tablo 12. Hastaların H-FABP düzeylerinin klinik şiddete göre dağılımı

	Hafif (n=10)	Orta (n= 13)	Şiddetli (n=17)	Kontrol (n=15)
Ortalama±SD	0.83±0.44	3.60±6.47	24.30±34.82	0.81±0.45
Ortanca	0.61	0.69	2.76	0.60
(min-maks)	(0.59–1.87)	(0.60–21.33)	(0.61–103.30)	(0.60–1.95)
Hafif		p>0.01	p<0.01	p>0.01
Orta			p>0.01	p>0.01
Şiddetli				p<0.01



Şekil 3. Hastaların başvuru anındaki H-FABP değerlerinin klinik gruplara göre dağılımı

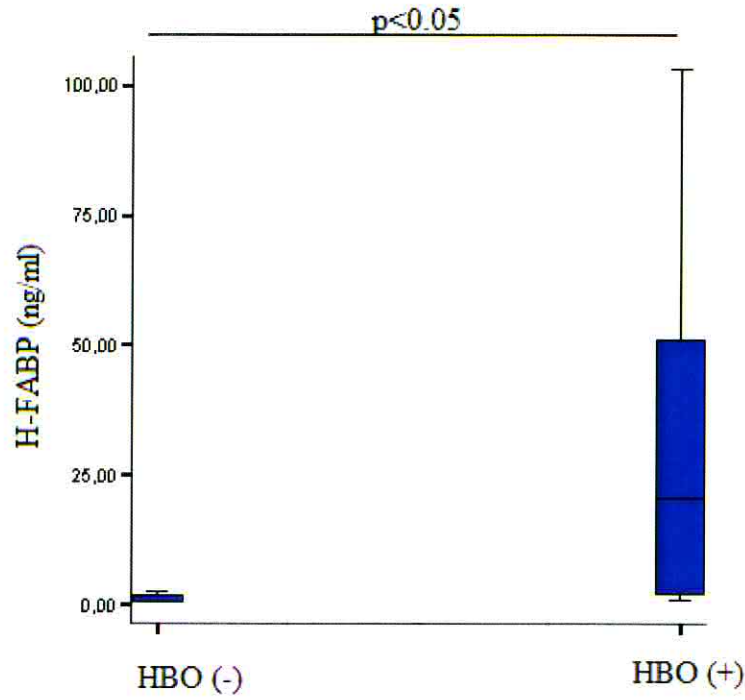
Hastaların başvuru anındaki H-FABP değerleri ile bazı klinik parametreler ve ilk laboratuvar bulguları arasında ilişki mevcuttu. H-FABP ile başvuru anındaki GKS arasında negatif bir ilişki mevcuttu ($r=-0.33$, $p<0.05$). Hastaların hastanede yatış sürelerinin ortalaması 2.1 ± 1.6 gün idi. Başvuru anındaki H-FABP klinik şiddet ve yatış süresi arasında orta derecede pozitif ilişki tespit edildi (sırasıyla $r=0.58$, $p<0.05$, $r=0.56$, $p<0.05$).

Hastaların başvuru anındaki H-FABP değerleri ile COHb değerleri arasında zayıf pozitif ilişki olduğu tespit edildi ($r=0.37$, $p<0.05$). H-FABP düzeyi ile troponin düzeyi arasında pozitif ilişki tespit edildi ($r=0.40$, $p<0.05$). Ayrıca H-FABP ile CK ve CK-MB değerleri arasında orta derecede pozitif ilişki tespit edildi (sırasıyla $r=0.54$, $p<0.05$ ve $r=0.56$, $p<0.05$). H-FABP ile böbrek fonksiyonları arasında ilişki mevcuttu. H-FABP ile kan üre azotu (BUN) ve kreatinin değerleri arasında pozitif ilişki tespit edildi (sırasıyla $r=0.63$, $p<0.05$ ve $r=0.53$, $p<0.05$).

Hastaların 7'sine HBO tedavisi uygulanmışken, 33'üne ise HBO tedavisi uygulanmamıştı. Hastalara uygulanan tedavi metodu ile başvuru anındaki H-FABP düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; HBO tedavisi alan hastaların H-FABP düzeylerinin HBO tedavisi almayanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 13, Şekil 4).

Tablo 13. HBO tedavisi alan ve almayan grupların başvuru anındaki H-FABP değerlerinin karşılaştırılması

HBO (+) (n=7)		HBO (-) (n=33)		P
Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (min-maks)	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (min-maks)	
H-FABP (ng/ml)	20.71 (1.22-103.3)	7.17 $\pm$ 19.44	0.76 (0.59-93.17)	<0.05

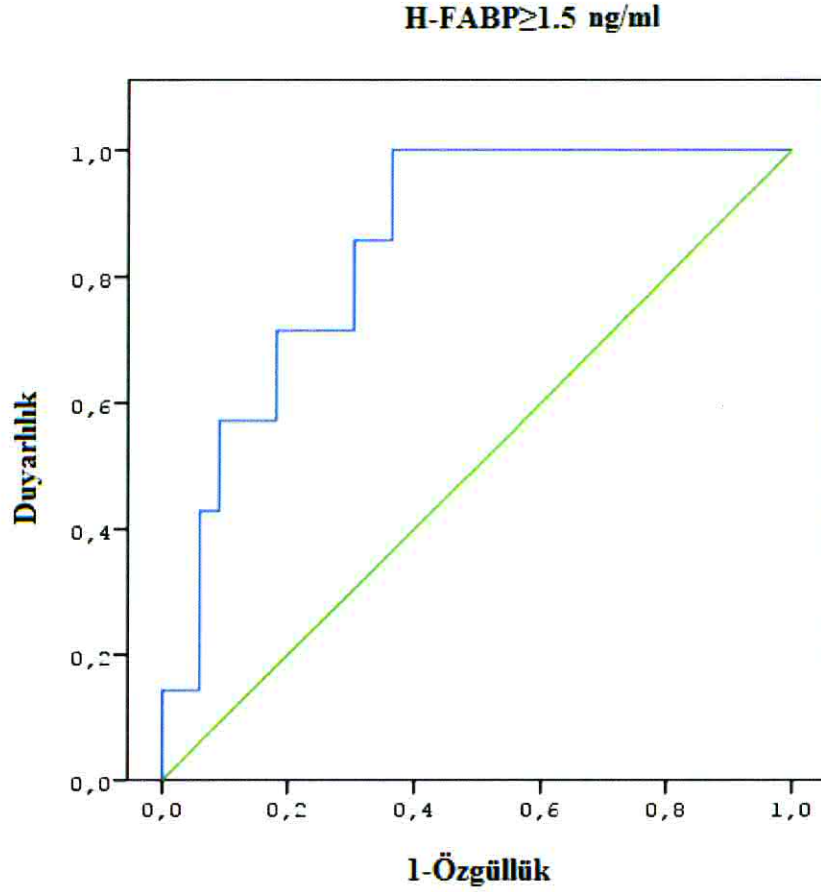


Şekil 4. Hastaların başvuru anındaki H-FABP düzeylerinin HBO tedavisine göre dağılımı

Başvuru anındaki H-FABP düzeylerinin HBO tedavisi kararına olan katkısı incelendiğinde; HBO endikasyonu için H-FABP'nin cut-off değerinin ≥ 1.5 ng/ml olduğu belirlendi. Bu cut-off değerinin duyarlılığı %85.7, özgüllüğü %69.7, pozitif öngörü değeri %21.4 ve negatif öngörü değeri ise %91.7 olarak tespit edildi. Tablo 14'te H-FABP ile HBO tedavisi endikasyonu arasındaki ilişki ve Şekil 5'te ROC eğrisi gösterilmiştir.

Tablo 14. H-FABP ile HBO tedavi endikasyonu ilişkisi

	HBO (+)	HBO (-)	Toplam
H-FABP ≥ 1.5 ng/ml	6	22	28
H-FABP < 1.5 ng/ml	1	11	12
	7	33	40



Şekil 5. H-FABP'nin HBO endikasyonu için Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi grafiği

Yapılan takip ve değerlendirme sonucunda hastaların 9'unda (%22.5) kardiyak iskeminin geliştiği belirlendi. Başvuru anındaki H-FABP ve Troponin I düzeylerinin gelişen kardiyak iskemiye belirlemede farklı tanı değerine sahip oldukları saptandı (Tablo 15).

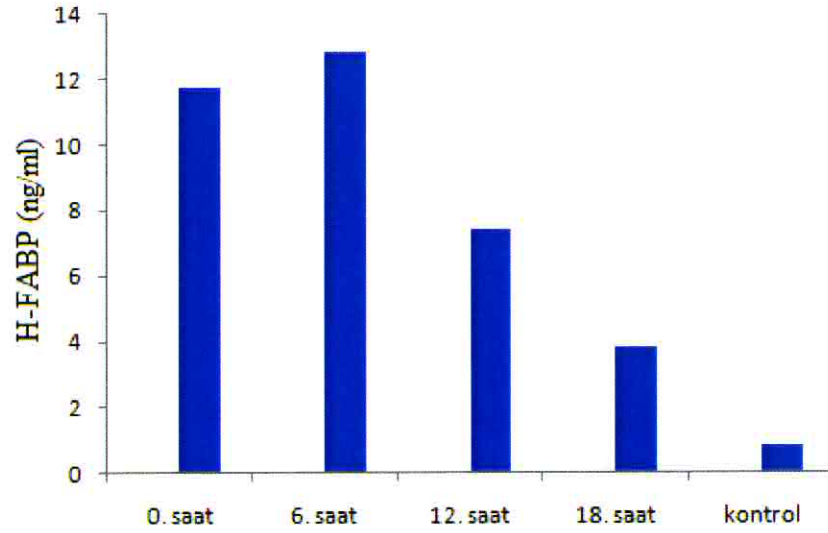
Tablo 15. Hastaların başvuru anındaki H-FABP ve Troponin I düzeylerinin kardiyak iskemi tanısındaki hassasiyet, özgüllük, pozitif öngörü değeri (PÖD) ve negatif öngörü değerlerinin (NÖD) karşılaştırılması.

Belirteç	Hassasiyet (%)	Özgüllük (%)	Eğri Altındaki Alan (EAA)	%95 Güven Aralığı	PÖD	NÖD
Troponin I	71.4	93.7	0.892	0.694–1.091	62	93
H-FABP	85.7	69.7	0.812	0.641–0.982	37	95

Hastaların seri H-FABP ölçümleri değerlendirildiğinde 0. saatte yüksek olan H-FABP düzeylerinin 6. saatte pik yaptığı, daha sonraki zaman dilimlerinde giderek azaldığı ancak 18. saatte hala kontrol grubundan yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 16, Şekil 6).

Tablo 16. Hastaların seri H-FABP değerlerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	0. saat	6. saat	12. saat	18. saat	Kontrol
Ortalama±SD	11.70±25.13	12.85±29.33	7.39±22.36	3.79±12.93	0.82±0.45
Ortanca	0.85	1.48	0.76	0.73	0.60
(min-maks)	(0.59–103.30)	(0.59–156.79)	(0.60–138.53)	(0.60–82.30)	(0.60–1.95)
0. saat		p>0.01	p>0.01	p<0.01	p<0.01
6. saat			p<0.01	p<0.01	p<0.01
12. saat				p<0.01	p<0.01
18. saat					p<0.01



Şekil 6. Hastaların seri H-FABP sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 17. Hastaların klinik grupları, cinsiyet, yaş, GKS, COHb ve H-FABP değerleri

Klinik Gruplar	Cinsiyet	Yaş	GKS	COHb (%)	H-FABP (ng/ml) 0. saat	H-FABP (ng/ml) 6. saat	H-FABP (ng/ml) 12. saat	H-FABP (ng/ml) 18. saat
Şiddetli n=17	K	70	14	28.9	65.34	57.33	4.27	.94
	K	55	13	6.20	2.76	20.40	16.37	5.30
	E	23	13	36.10	93.17	25.58	4.54	2.10
	E	56	12	17.00	20.71	64.24	21.33	6.34
	K	68	13	13.10	1.22	.62	.60	.62
	E	77	14	11.10	.61	2.29	1.95	.90
	E	22	4	8.80	51.31	57.21	27.33	4.97
	K	50	10	59.00	103.30	156.79	138.53	82.30
	K	60	13	9.80	1.51	2.11	1.72	7.91
	E	77	13	36.00	10.95	1.87	1.87	2.76
	K	41	13	27.40	.89	2.66	1.60	1.54
	K	19	14	3.30	.82	3.11	.65	.63
	K	41	13	8.80	.76	4.01	.74	.60
	E	60	4	7.50	50.83	55.29	24.23	9.71
	K	18	13	22.00	1.65	.60	.62	.61
	K	36	15	27.50	6.67	2.66	1.41	1.11
	E	72	15	15.20	.67	1.27	14.52	.61
Orta n=13	K	33	13	7.90	.61	.60	.60	.62
	E	70	13	31.70	1.27	1.45	.79	1.02
	E	75	13	5.60	21.33	24.56	12.08	6.84
	E	24	15	10.00	.69	8.67	2.76	1.16
	K	43	13	18.70	.64	1.27	.73	.72
	K	72	14	41.00	2.76	4.01	3.10	.89
	K	37	13	4.20	.60	.61	.61	.60
	K	57	13	18.10	.76	.60	.67	.60
	E	25	13	28.00	.69	.59	.60	.60
	K	25	14	28.00	14.14	.60	.65	.62
	K	80	13	4.70	2.11	2.66	1.45	.93
	K	22	15	5.80	.64	.61	.62	.62
	E	31	14	16.10	.60	.62	.61	.60
Hafif n=10	E	18	14	6.70	.60	.61	.60	.60
	E	18	14	5.60	.60	.60	.61	.60
	E	34	13	4.20	.60	.60	.60	.60
	K	39	15	15.70	1.40	1.52	1.24	.88
	K	21	15	5.80	.69	1.02	.69	.65
	E	25	13	28.40	.59	.71	.60	.61
	K	21	14	12.70	.60	.59	.61	.74
	E	69	14	6.70	1.87	2.11	2.03	1.33
	E	21	15	4.20	.77	.83	.61	.60
	K	19	14	4.80	.63	.60	.60	.60

GKS, Glasgow Koma Skoru; COHb, Karboksihemoglobin; H-FABP, Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

5. TARTIŞMA

Karbon monoksit, yakıtların içindeki karbonun tam yanmaması sonucu oluşan, renksiz, kokusuz, iritan olmayan bir gazdır (3). CO zehirlenmesi ABD’de yıllık 40000 ile 50000 hasta insidansı ile zehirlenmeye bağlı ölümler içerisinde üçüncü sırada yer almaktadır (24). Ancak bu zehirlenmelerin semptom ve bulgularının özgül olmaması nedeniyle tanı konamayan hastaların olduğu da bilinmektedir (5). Iqbal ve ark. (96) yaptıkları çalışmada; ABD’de 24891 hastanın CO zehirlenmesi nedeniyle hastaneye yatırıldığını, ancak bu hastaların sadece %16.9’unda CO zehirlenmesinin kesin olarak ispatlanabildiğini bildirmişlerdir.

Karbon monoksit zehirlenmelerinin kuzey iklimlerinde daha fazla görüldüğü ve görülme sıklığının özellikle kış aylarında arttığı bilinmektedir (11). Patrick ve ark. (97) yaptıkları bir çalışmada CO zehirlenmelerinin kış aylarında (özellikle aralık ayında) pik yaptığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %67.5’inin kış aylarında başvurdukları tespit edilmiştir. CO zehirlenmeleri kazaen veya özkıyım amaçlı gelişebilmektedir. Özkıyım amaçlı CO zehirlenmelerinin başvuru zamanında mevsimsel değişkenlik bulunmamaktadır (36). Bizim çalışmamızda özkıyım amaçlı CO zehirlenmesi bulunmamaktadır.

Literatürde CO zehirlenmeli hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımları ile ilgili farklı çalışmalar mevcuttur. Patrick ve ark. (97) yaptıkları bir çalışmada CO zehirlenmesi olan 1006 hastanın %54’ünün kadın ve yaş ortalamalarının 30±20 yıl olduğunu bildirmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hastaların 22’si kadın (%55) idi. Çalışmamıza sadece yetişkin hastalar dahil edilmişti ve hastaların yaş ortalaması 43.1±21.36 yıl idi. CO zehirlenmelerinin nedenleri incelendiğinde; zehirlenme kaynağının çoğunlukla evlerde yakılan sobalardan sızan gaz olduğu bilinmektedir (51). Chen ve ark. (98) 2008’de Çin’in Guiyang şehrinde meydana gelen fırtına sonucu CO zehirlenmeli olguları incelediklerinde; CO zehirlenmesi ile hastanelere başvuran hastaların %94’ünün evlerdeki kömür sobalarından zehirlendiklerini tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Çevik ve ark. (99) ülkemizde yaptıkları çalışmada; CO zehirlenmesi için en sık kaynağın %74.7 oranında kömür sobaları olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın %72.5’i soba zehirlenmesi nedeniyle acil servise başvurmuştu. Ayrıca soba zehirlenmesini %17.5 oranıyla şofben zehirlenmeleri izlemekteydi.

Özellikle beyin ve kalp, yüksek metabolik hızları nedeniyle CO zehirlenmelerine karşı daha duyarlıdır. CO zehirlenmesinin klinik semptomları genellikle non-spesifiktir ve sık görülen pek çok hastalığı taklit edebilir. Hastalığın şiddeti grip benzeri semptomlar ile koma ve ölüme kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Baş ağrısının %84 oranıyla en sık görülen yakınma olduğu bildirilmiştir (100). Maruziyet sonrası hastaların yarısından fazlası güçsüzlük, bulantı, kofüzyon ve nefes darlığı ile başvururlar. Daha az sıklıkta karın ağrısı, görsel değişiklikler, göğüs ağrısı ve bilinç kaybı görülebilir. Hücrel hipoksiye cevap olarak taşikardi ve takipne gelişebilir. Hipoksi sonucu oluşan intrakraniyal basınç artışı ve beyin ödemi oluşan bilinç bozukluğu, nöbet ve komanın kısmen sorumlusudur (16). Bizim çalışmamızda en sık görülen yakınma bilinç kaybı olup bunu sırasıyla bulantı, kusma ve baş ağrısı izlemekteydi. Çalışmamızda bilinç kaybı hikayesi ile başvuran hastaların yüksek oranda bulunmasının, hastanemizin bölgenin referans hastanesi olması nedeniyle, genellikle ciddi hastaların acil servisimize sevk edilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Karbon monoksit zehirlenmesi şüphesinde, tanı amaçlı olarak hikaye ve fizik muayenenin yanı sıra kan COHb düzeyi belirlenmelidir. Artmış COHb düzeyi (sigara kullanmayanlar için >%2 ve kullananlar için >%9) güçlü şekilde eksojen CO'ya maruziyeti gösterir. Ancak pek çok araştırmacı artmış COHb düzeyinin hastanın klinik durumu ile uyumlu olmadığı ve hasta yönetiminde kullanılamayacağı görüşündedir (60,100). Piantadosi (102), “genelde klinik bozukluk ile ölçülen COHb düzeyleri arasındaki ilişki zayıftır” demiştir. Ayrıca CO zehirlenmesine kolay ve hızlı şekilde pulse oksimetre ile tanı konulabileceğini ve COHb düzeyleri ile uyumlu sonuçlar alınabileceğini belirtmektedir (103). Bizim çalışmamızda CO zehirlenmesi tanısı; hastaların hikayeleri, klinik bulguları ve COHb düzeylerinin değerlendirilmesi ile konuldu.

Karbon monoksit zehirlenmelerine bağlı gelişen kardiyotoksiste, EKG’de farklı bulgular ile kendini gösterir. Aslan ve ark. (104) ülkemizde yaptıkları çalışmada 83 CO zehirlenmeli hastadaki kardiyak iskemiye bağlı EKG değişikliklerini incelemişlerdir. Bu çalışmada hastaların %26.5’inde sinüs taşikardisi ve %14.4’ünde iskemiye bağlı EKG değişiklikleri tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca %7.2 oranında sinüs taşikardisi ile ventriküler ekstrasistol birlikteliği ve %3.6 oranında ST segment değişiklikleri belirlenmiştir. Mehda ve ark. (105) 25 CO zehirlenmeli hastanın 4’ünde EKG’de

kardiyak iskemi bulgularının bulunduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise EKG’de hastaların %70’inde normal sinüs ritmi mevcuttu. Ayrıca hastaların %25’inde sinüs taşikardisi, %2.5’inde inferiyor derivasyonlarda ST depresyonu ve %2.5’inde tüm derivasyonlarda ST depresyonu vardı.

Literatürde CO zehirlenmesinin tanısı, klinik şiddeti ve prognozunun belirlenmesinde yararlı olduğu bildirilen farklı biyokimyasal belirteçler mevcuttur. Yardan ve ark. (65) CO zehirlenmeli hastalarda NSE ve S100B düzeylerini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada bu iki belirtecin bilinç bozukluğu ile ilişkili olduğunu ve hastaların klinik durumlarının değerlendirilmesinde kullanılabileceğini bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada Çakır ve ark. (64) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada da S100B’nin COHb düzeyiyle daha güçlü ilişkili olduğu ve HBO tedavisi alan hastalarda S100B düzeylerinin azaldığı bildirilmiştir. Thom ve ark. (63) CO zehirlenmeli hastalarda akut faz reaktanları ve proteinlerle yaptıkları çalışmada 14 farklı protein düzeyinde artış tespit etmişlerdir. Moon ve ark. (106) yaptıkları çalışmada; başvuru anındaki kan laktat düzeylerinin CO zehirlenmelerinde hastanede kalış sırasında gelişen komplike olguları ön görmede kullanılabileceğini bildirilmişlerdir.

Beyinde gelişen hipoksik hasarın belirlenmesinde farklı belirteçler kullanılabilir. Wunderlich ve ark. (8) ilk 6 saat içinde başvuran 42 iskemik inmeli hastanın seri kan ölçümleriyle H-FABP ve B-FABP düzeylerini incelemişlerdir. Bu çalışmada hastaların beyindeki lezyonların yeri ve büyüklükleri de saptanmıştır. Çalışma sonucunda hastaların H-FABP ve B-FABP düzeylerinin 2 ile 3. saatler arasında en üst düzeye ulaştığı 120. saate kadar bu yüksek seviyelerde kaldığı belirlenmiştir. Ayrıca B-FABP’nin aksine H-FABP’nin nörolojik defisit ve fonksiyonel sonuçlarla daha anlamlı ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları artan H-FABP düzeylerinin iskemik inmenin klinik şiddeti ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.

Beyin CO zehirlenmesine karşı oldukça hassastır. CO zehirlenmesi sonrası beyinde görülen nöropatolojik bulgular arasında beyaz cevherde peteşiyal döküntüler, bilateral globus pallidus nekrozu, süngersi değişiklikler, serebral kortekste, talamusta ve hipokampüste ilerleyici demiyelinizasyon sayılabilir (107-109). Literatürde beyin hasarı ve iskemik inmede H-FABP düzeylerini inceleyen çalışmalar olmasına rağmen, vücutta farklı organlarda hipoksiye neden olan CO zehirlenmesinde H-FABP’nin yararını inceleyen klinik çalışma yoktur. Bu konuda yapılan ilk çalışma Yardan ve ark. (10)

tarafından 2010 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada iki sıçan grubuna sırasıyla 3000 ve 5000 ppm CO uygulandıktan sonra, sıçanlardan maruziyetten hemen sonra ve 6 saat sonra kan örneği alınıp kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Her iki grupta da artan H-FABP düzeylerinin, daha ciddi zehirlenme olan ikinci grupta daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda H-FABP'nin erken bir belirteç olarak CO zehirlenmesinin klinik şiddeti ve prognozu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir.

Biz çalışmamızda CO zehirlenmeli hastalarda H-FABP'nin kan düzeylerini belirledik. Çalışmamızın sonuçlarına göre CO zehirlenmelerinde başvuru anında serum H-FABP düzeyleri artmaktadır. Çalışmamızda başvuru anındaki COHb düzeyleri ve klinik şiddeti ile ilk H-FABP değerleri arasında korelasyon bulunduğu tespit edildi. Hastalar klinik şiddete göre değerlendirildiğinde şiddetli gruptaki hastaların H-FABP düzeyleri diğer gruplardan daha yüksek idi. Çalışmamızın sonuçlarına göre CO zehirlenmeli hastalarda başvuru anında ölçülen H-FABP düzeyleri klinik şiddetin değerlendirilmesinde faydalı bir parametre olabilir. Hastaların seri H-FABP düzeyleri incelendiğinde H-FABP düzeylerinin 0. saatte olduğu gibi diğer zaman dilimlerinde de artmış olması CO zehirlenmesinde H-FABP'nin erken bir belirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda ilk H-FABP düzeyi ile GKS arasında negatif korelasyon mevcuttu. Bu sonuç CO zehirlenmeli hastalarda artmış H-FABP düzeylerinin gelişen hipoksik beyin hasarı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Karbon monoksit, oksijene oranla hemoglobine daha fazla afinite gösterir. Kırmızı kan hücrelerinin hemoglobinine bağlanarak kanın oksijen taşıma kapasitelerini engeller. Sonuç olarak, CO'nun yükselen kan konsantrasyonu dokulara oksijen dağıtımını bozar. Kardiyak toksisite, miyokardiyal hipoksiden olduğu kadar CO'nun miyokardiyal mitokondri üzerine direkt toksik etkisiyle de oluşabilmektedir. Bu kardiyak etki maruziyetten hemen sonra gelişebileceği gibi, günler sonra da ortaya çıkabilir (110). H-FABP, akut koroner sendromlarda kardiyak hasar için erken belirteç olmanın yanı sıra kalp yetmezliği ve anstabil anjinaadaki miyokardiyal hasarı değerlendirmeye de yardımcıdır (67). Kardiyak iskeminin erken tanısında H-FABP'nin etkinliğini araştıran çok merkezli bir çalışmada, miyokardiyal iskemili hastalarda kan H-FABP ve Troponin T düzeyleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada miyokard iskemisi tanısında H-FABP'nin Troponin T'den daha hassas bir parametre olduğu bildirilmiştir

(78). Liyan ve ark. (79) yaptıkları çalışmada göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda H-FABP ve iskemi-modifiye albüminin (IMA) tanı değerlerini incelemişlerdir. Bu çalışmada bu iki parametrenin birlikte kullanılmasının, troponin T düzeyi normal olan hastalarda, tek başına IMA kullanımına göre daha hassas olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada H-FABP'nin akut koroner sendromlu hastalarda miyokardiyal hasarın boyutlarını tespit etmede yararlı bir belirteç olduğu bildirilmiştir. Chan ve ark. (76) göğüs ağrısı nedeniyle başvuran ve miyokard iskemisinden şüphelenilen 218 hastada serum H-FABP, kardiyak Troponin I ve CPK seviyelerini incelemişlerdir. Miyokard iskemisinin kanıtlandığı 94 hastada H-FABP seviyesinin semptomlar başladıktan sonraki 3 saat içinde maksimum seviyeye ulaştığı ve 30 saat sonra normal seviyeye indiği kaydedilmiştir. H-FABP seviyesi, CPK ve Troponin I'ya göre 7 ile 9 saat erken pik yapmıştır. Bu çalışmayla H-FABP'nin bu belirteçlere göre erken tanısal değerinin daha yüksek olduğu ortaya konulmuştur. Böylece başvuru anında ve 1 saat sonra ölçülen H-FABP değerlerinin belirgin şekilde erken MI tanısı koymada yararlı olduğu ve MI olmayan hastaları da %100 doğrulukla dışladığı ortaya konmuştur. Ayrıca bu çalışmada H-FABP'nin bu tanısal özelliğine CPK ve Troponin I'nın ancak 7 saat sonra ulaşabildiğine dikkat çekilmiştir. Bizim çalışmamızda klinik takip, EKG bulguları ve enzim düzeyleri ile tespit edilen kardiyak iskemi ile H-FABP'nin ilişkili olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda başvuru anındaki H-FABP'nin Troponin I, CK ve CK-MB ile olan pozitif korelasyonu, kardiyak hasarın tespitinde bu belirteçlerin yanı sıra H-FABP'nin de kullanılabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte kardiyak iskemi tanısında H-FABP'nin, Troponin I'ya göre hassasiyeti daha yüksek (sırasıyla %85.7 ve %71.4) iken, özgüllüğü daha düşüktü (sırasıyla %69.7 ve %93.7). Ayrıca H-FABP, yüksek negatif ön görü değerine sahipken (%95), pozitif ön görü değeri oldukça düşüktü (%37). Çalışmamızın sonuçları CO zehirlenmesinde kardiyak iskemi tanısında H-FABP'nin tanı değerinin azaldığını ortaya koymuştur. Bu sonuç CO zehirlenmesine bağlı hipoksik hasara maruz kalan farklı dokuların (örneğin: beyin, kalp, böbrek, kas) H-FABP kaynağı olma potansiyeli ile ilişkili olabilir.

Şiddetli CO zehirlenmelerinde rabdomyolizi de kapsayan iskelet kas hasarı gelişebilmektedir. Tavşanlarda yapılan bir çalışmada CO maruziyeti sonrası biyokimyasal yollardaki birçok enzimin etkilendiği ve kas harabiyetinin meydana geldiği ortaya konulmuştur (111). Ayrıca CO'nun etkisine bağlı olarak miyoglobinin

fonksiyonları da bozulmaktadır (112). Hedinger ve ark. (113) yaptıkları çalışmada; CO maruziyeti sonrası kas harabiyeti oluşan 30 hastayı incelemişler ve 12 hastada kas hasarını histolojik olarak doğrulamışlardır. Çalışmamızda başvuru anındaki CK ve H-FABP düzeylerinin ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, H-FABP düzeyindeki artışın CO zehirlenmesine bağlı iskelet kası hasarına da bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde distal tübül hücrelerinde bulunan H-FABP ile proximal tübül hücrelerinde bulunan L-FABP'nin renal toksiste, böbrek transplantasyonu ve son dönem böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesindeki rolünü inceleyen çalışmalar mevcuttur. Donör böbreğinde iskemik hasarı belirlemek için H-FABP'nin kullanılabileceği belirtilmektedir. İdrarda ölçülen L-FABP'nin de renal transplantasyon ya da kardiyak by-pass cerrahisinden sonra oluşan iskemik hasarda ve ilerleyici son dönem böbrek yetmezliğinde belirgin olarak arttığını ortaya koyan çalışmalar vardır (62,114,115). Yapılan bir çalışmada, renal hücreli karsinomlu (RCC) hastaların tümör taşıyan ve taşımayan bölgelerinden yapılan böbrek rezeksiyonu sonucunda elde edilen bilgiler, B-FABP'nin RCC tanısında belirteç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur (74). Nayashida ve ark. (116) yaptıkları bir çalışmada izole koroner by-pass greft ameliyatına alınan 19 hastayı incelemişlerdir. Perioperatif miyokardiyal iskemi hikayesi bulunmayan bu hastaların renal disfonksiyon gelişen grubunda ölçülen serum H-FABP düzeyleri belirgin artmış iken, idrar H-FABP düzeyleri düşük bulunmuştur. Benzer şekilde, kreatin klirensi ile serum H-FABP düzeyleri arasında negatif ilişki varken, idrar H-FABP düzeyleri ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır. Sonuçta, hem H-FABP hem de L-FABP'nin renal hasarı göstermede ve takipte faydalı belirteçler olduğu bildirilmektedir (62). CO zehirlenmeli hastalarda ölümcül komplikasyonlardan biri de kas harabiyetine bağlı gelişen akut böbrek yetmezliğidir (117,118). Ayrıca zehirlenme sonrası glukozüri, proteinüri, hematüri ve miyoglobininüri görülebildiği rapor edilmiştir (119,120). Çalışmamızdan çıkan bir diğer sonuç da H-FABP ile böbrek fonksiyonları arasındaki ilişki idi. H-FABP ile BUN ve kreatin değerleri arasında pozitif korelasyon tespit ettik. Her ne kadar böbrek yetmezliği olmayan hastaları çalışmaya almış olsak da, çalışmamızın sonuçları artan H-FABP düzeylerinin böbrek fonksiyonları ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır.

Karbon monoksit zehirlenmeli hastaların standart tedavisi NBO tedavisidir. Şiddetli zehirlenmelerde ise hastalara HBO tedavisi uygulanmaktadır. Ancak HBO

tedavisinin uygulanmasında bir takım zorluklar vardır. Öncelikle, hastaların COHb düzeyleri ile klinik şiddet arasında tam bir korelasyon bulunmamaktadır. Ayrıca, her ne kadar bilinç kaybı ve nörolojik defisit varlığı şiddetli zehirlenmeyi gösterse de, CO zehirlenmesinde evrensel olarak kabul gören bir şiddet skalası yoktur. Aslında hastaların hepsinin potansiyel olarak geç nöropsikolojik sekel riski altında oldukları da bir gerçektir (16). Literatürde HBO tedavisi endikasyonları için tam bir fikir birliği olmasa da, COHb seviyelerine bakılmaksızın şiddetli olguların ve bulguların şiddetine bakılmaksızın hamile hastaların HBO tedavisi alması önerilmektedir (121). Genel olarak nörolojik defisit ve miyokardiyal hasar bulguları olan hastalar şiddetli sınıfına girer ve HBO tedavisi endikasyonu vardır. Ancak miyokardiyal hasar belirteci olan troponin düzeylerinin zehirlenmeden sonraki ilk birkaç saatte normal olması, ayrıca EKG'nin iskemiye tanımlamadaki yetersizlikleri, hastaların HBO endikasyonu kararının gecikmesine yol açmaktadır. Klinik pratikte halen HBO endikasyonunun erken belirlenmesine yardımcı bir biyokimyasal belirteç mevcut değildir. Biz çalışmamızda HBO alan ve almayan hastaların başvuru anındaki H-FABP düzeylerini karşılaştırdık. Çalışmamızda HBO tedavisi alan hastaların H-FABP düzeyleri almayanlara oranla anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Ayrıca ROC analizi sonucunda H-FABP'nin HBO endikasyonunu belirlemede cut-off değerinin ≥ 1.5 ng/ml olduğunu saptadık. Bu sonuca göre başvuru anında bu değerin üzerinde H-FABP düzeyine sahip hastalar HBO tedavi endikasyonu açısından değerlendirilmelidir. Çalışmamızın bu sonucu H-FABP'nin HBO tedavi endikasyonunun belirlenmesinde erken bir belirteç olabileceğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda, başvuru anındaki H-FABP ile hastanede kalış süresi arasında pozitif ilişki varken, GKS ile negatif ilişki tespit edildi. Ayrıca H-FABP ile klinik şiddet arasında da ilişkili mevcuttu. Çalışmamızın bu sonuçları; H-FABP'nin prognostik değerinin olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızda ölen hastamızın olmaması ve geç nörolojik sekeller açısından hastaların izlenmemesi nedeniyle CO zehirlenmesinde H-FABP'nin prognostik değeri ortaya konamamıştır. Bu konunun açıklanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. CO zehirlenmeli hastalarda serum H-FABP düzeyleri artmaktadır.
2. Artmış H-FABP düzeyleri klinik şiddet ile ilişkilidir.
3. Başvuru anında ölçülen H-FABP düzeyi ile COHb, GKS, Troponin I, CK, CK-MB, BUN ve kreatin düzeyleri arasında ilişki mevcuttur.
4. Başvuru anında artan H-FABP düzeyleri, 6. saatte pik yapmakta, 12. ve 18. saatlerde azalmasına rağmen normal değerlerin üzerinde kalmaktadır.
5. Başvuru anında H-FABP düzeyi ≥ 1.5 ng/ml olan hastalarda HBO tedavisi endikasyonu düşünülmelidir.
6. CO zehirlenmeli hastalarda kan H-FABP düzeyi, klinik şiddetin belirlenmesi ve tedavi planının oluşturulmasında faydalı bir parametre olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB et al. Carbon monoxide poisoning-a public health perspective. *Toxicology*. 2000; 145: 1–14.
2. Varon J, Marik PE, Fromm RE Jr, et al. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians. *J Emerg Med*. 1999; 17: 87–93.
3. Raub JA, Benignus VA. Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26: 925–40.
4. Hampson NB, Scott KL, Zmaeff JL. Carboxyhemoglobin measurement by hospitals: implications for the diagnosis of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med*. 2006; 31: 13–6.
5. Hampson NB, Hauff NM. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med*. 2008; 26: 665–9.
6. Elif D, Akgür SA, Oztürk P et al. Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Vet Hum Toxicol*. 2003; 45: 106–8.
7. Bulut M. Karbonmonoksit Zehirlenmesi. Kekeç Z. Tüm Yönleriyle Acil Tıp Tanı ve Tedavi Uygulama Kitabı; 2010: 477–83.
8. Wunderlich MT, Hanhoff T, Goertler M, et al. Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *J Neurol*. 2005; 252: 718–24.
9. Pelsers MM, Hanhoff T, Van der Voort D, et al. Brain- and heart-type fatty acid-binding proteins in the brain: tissue distribution and clinical utility. *Clin Chem*. 2004; 50: 1568–75.
10. Yardan T, Meric M, Bozkurt A, et al. The role of heart-type fatty acid-binding protein in the evaluation of carbon monoxide poisoning in rats. *Hum Exp Toxicol*. DOI: 10.1177/0960327110368421
11. Van Meter K W. Carbon Monoxide Poisoning. Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS. *Emergency Medicine A Comprehensive Study Guide*. 2004; 1238–41.
12. Wu L, Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev*. 2005; 57: 585–630.

13. Piantadosi CA. Carbon monoxide, reactive oxygen signaling, and oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2008; 45: 562–9.
14. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Med Clin North Am.* 2005; 89: 1161–94.
15. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology.* 2002; 180: 139–50.
16. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci.* 2007; 262: 122–30.
17. Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *BJOG.* 2000; 107: 833–8.
18. Siow RC, Sato H, Mann GE. Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: anti-atherogenic actions of bilirubin and carbon monoxide? *Cardiovasc Res.* 1999; 41: 385–94.
19. Abelsohn A, Sanborn MD, Jessiman BJ, et al. Identifying and managing adverse environmental health effects: 6. Carbon monoxide poisoning. *CMAJ.* 2002; 166: 1685–90.
20. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology.* 2002; 180: 139–50.
21. Lascaratos JG, Marketos SG. The carbon monoxide poisoning of two Byzantine emperors. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998; 36: 103–7.
22. Tvedt B, Kjuus H. Chronic CO poisoning. Use of generator gas during the Second World War and recent research. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1997; 117: 2454–7.
23. Kao LW, Nanagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Med Clin North Am.* 2005; 89: 1161–94.
24. Hampson NB. Emergency department visits for carbon monoxide poisoning in the Pacific northwest. *J Emerg Med.* 1998; 16: 695–8.
25. Mott JA, Wolfe MI, Alverson CJ, et al. National vehicle emissions policies and practices and declining US carbon monoxide– related mortality. *JAMA.* 2002; 288: 988– 95.
26. Hampson NB. Trends in the incidence of carbon monoxide poisoning in the United States. *Am J Emerg Med.* 2005; 23: 838–41.

27. Thom S, Keim L. Carbon monoxide poisoning: A review. Epidemiology, pathophysiology, clinical findings, and treatment options including hyperbaric therapy. Clin Toxicol. 1989; 27: 141–56
28. Baydin A, Yardan T, Aygun D, et al. Retrospective evaluation of emergency service patients with poisoning: a 3-year study. Adv Ther. 2005; 22: 650–8.
29. Hampson N, Norkool D. Carbon monoxide poisoning in children riding in the back of Pickup trucks. JAMA. 1992; 267: 538–40.
30. Proceedings Satellite Meeting IUTOX VIIIth International Congress of Toxicology. “Carbon monoxide: the unnoticed poison of the 21st Century” 1998. Université de Bourgogne, France
31. Anonymous. From the Centers for Disease Control and Prevention. Deaths from motor-vehicle-related unintentional carbon monoxide poisoning--Colorado, 1996, New Mexico, 1980–1995, and United States, 1979–1992. JAMA. 1996; 276:1942–3.
32. Geehr EC, Saluzzo R, Bosco S, et al. Emergency health impact of a severe storm. Am J Emerg Med. 1989; 7: 598–604.
33. Henz S, Maeder M. Prospective study of accidental carbon monoxide poisoning in 38 Swiss soldiers. Swiss Med Wkly 2005; 135: 398–408.
34. Brown SD, Piantadosi CA,. In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. J Appl Physiol. 1990; 68: 604–610.
35. Sakamoto K, Murata T, Omori M, et al. Clinical studies on three cases of the interval form of carbon monoxide poisoning: serial proton magnetic resonance spectroscopy as a prognostic predictor. Psychiatry Res. 1998; 83: 179–92.
36. İnal V. Karbonmonoksit zehirlenmesi ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi. 2005; 3: 34–41
37. Brvar M, Mozina H, Osredkar J, et al. S100B protein in carbon monoxide poisoning: a pilot study. Resuscitation. 2004; 61: 357–60.
38. Rodkey F, O’Neal J, Collison H. Relative affinity of hemoglobin S and hemoglobin A for carbon monoxide and oxygen. Clin Chem. 1974; 20: 83– 4.
39. Guy C, Salhany J, Eliot R. Disorders of hemoglobin-oxygen release in ischemic heart disease. Am Heart J. 1971; 82: 824 –32.

40. Pace N, Strajnan E, Walker E. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science*. 1950; 111: 652–4.
41. Anderson G. Treatment of carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen. *Military Med*. 1978; 143: 538–41.
42. Farrow J, Davis G. Fetal death due to nonlethal maternal carbon monoxide poisoning. *J Forens*. 1990; 35: 1448–52.
43. Penney DG. Acute carbon monoxide poisoning: animal models—a review. *Toxicology*. 1990; 62: 123–60.
44. Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol* 2005; 3;45: 1513–6.
45. Harper A, Croft-Baker J. Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age Ageing*. 2004; 33: 105–9.
46. Okeda RN, Funata SJ, Song F, et al. Comparative study pathogenesis of selective cerebral lesions in carbon monoxide poisoning and nitrogen hypoxia in cats. *Acta Neuropathol*. 1982; 56: 265–72.
47. Kontos HA. Oxygen radicals in CNS damage. *Chem Biol Interact*. 1989; 72: 229–55.
48. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol*. 1990; 68: 997–1003.
49. Thom SR. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol*. 1992; 73: 1584–9.
50. Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993; 123: 234–47.
51. 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). In: Bour H, Ledingham IM, editors. *Carbon monoxide poisoning*, vol. 24. *Prog Brain Res*. 1967; 31–74.
52. Tomaszewski C. Carbon Monoxide. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 2006; 1689–1704.

53. Herman LY. Carbon monoxide poisoning presenting as an isolated seizure. *J Emerg Med.* 1998; 16: 429–32.
54. Bledsoe BE, Nowicki K, Creel JH Jr, et al. Use of pulse co-oximetry as a screening and monitoring tool in mass carbon monoxide poisoning. *Prehosp Emerg Care.* 2010; 14: 131–3.
55. Harty E, Haskins K, Robinson K. Carbon monoxide poisoning measurement. *Emerg Med J.* 2008; 25: 862.
56. Elkharrat D. Indications of normobaric and hyperbaric oxygen therapy in acute CO intoxication. Proceedings satellite meeting IUTOX VIIIth international congress of toxicology Dijon France July 3–4; 1998.
57. Thom SR. Antagonism of carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1990; 105: 340–4.
58. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: Prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med.* 1995; 25: 474–80.
59. Camporesi EM, ed. Hyperbaric oxygen therapy: a committee report. Bethesda, MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society, 1996: 7 pp
60. Pearce E, Zacharias A, Alday J, et al. Carbon monoxide poisoning: experimental hypothermic and hyperbaric studies. *Surgery.* 1972; 72: 229–39.
61. Hampson NB, Hauff NM. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med.* 2008; 26: 665–9.
62. Pelsers MM. Fatty acid-binding protein as marker for renal injury. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2008; 241: 73–7.
63. Thom SR, Bhopale VM, Milovanova TM, et al. Plasma biomarkers in carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2010; 48: 47–56.
64. Cakir Z, Aslan S, Umudum Z, et al. S-100beta and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury. *Am J Emerg Med.* 2010; 28: 61–7.
65. Yardan T, Cevik Y, Donderici O, et al. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med.* 2009; 27: 838–42.

66. Benaissa ML, Mégarbane B, Borron SW, et al. Is elevated plasma lactate a useful marker in the evaluation of pure carbon monoxide poisoning? *Intensive Care Med.* 2003; 29: 1372–5.
67. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta.* 2005; 352: 15–35.
68. Trull AK. The clinical validation of novel strategies for monitoring transplant recipients. *Clin Biochem.* 2001; 34: 3–7.
69. Hughes VF, Trull AK, Gimson A, et al. Randomized trial to evaluate the clinical benefits of serum alpha-glutathione S-transferase concentration monitoring after liver transplantation. *Transplantation.* 1997; 64: 1446–52.
70. Pelsers MM, Morovat A, Alexander GJ, et al. Liver fatty acid-binding protein as a sensitive serum marker of acute hepatocellular damage in liver transplant recipients. *Clin Chem.* 2002; 48: 2055–57.
71. Maatman RG, van Kuppevelt T, Veerkamp J. Two types of fatty acid-binding protein in human kidney. Isolation, characterization and localization. *Biochem J.* 1991; 273: 759–66.
72. Maatman RG, van de Westerlo EM, van Kuppevelt TH, et al. Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochem J.* 1992; 288: 285–90.
73. Gok MA, Pelsers M, Glatz JF et al. Use of two biomarkers of renal ischemia to assess machine-perfused non-heart-beating donor kidneys. *Clin Chem.* 2003; 49: 172–5.
74. Teratani T, Domoto T, Kuriki K, et al. Detection of transcript for brain-type fatty Acid-binding protein in tumor and urine of patients with renal cell carcinoma. *Urology.* 2007; 69: 236–40.
75. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta.* 1988; 961: 148–52.

76. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, et al. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol.* 2004; 93: 388–97.
77. Ishii J, Ozaki Y, Lu J, et al. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2005; 51: 1397–404.
78. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, et al. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med.* 2008; 15: 140–4.
79. Liyan C, Jie Z, Xiaozhou H. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values. *J Clin Lab Anal.* 2009; 23: 14–8.
80. Fiebig M, Dodge M, Mangion J, et al. Characterization and development of a COBAS EIA to quantitate human heart fatty acid-binding protein for the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1997; 6: S158.
81. Sanders GT, Schouten Y, de Winter RJ, et al. Evaluation of human heart type fatty acid-binding protein assay for the early detection of myocardial infarction. *Clin Chem.* 1998; 44: A132.
82. Robers M, van der Hulst FF, Fischer MA, et al. Development of a rapid microparticle-enhanced turbidimetric immunoassay for plasma fatty acidbinding protein, an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1998; 44: 1564– 67.
83. Roos W, Eymann E, Symannek M, et al. Monoclonal antibodies to human heart fatty acid-binding protein. *J Immunol Methods.* 1995; 183: 149–53.
84. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, , et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary and recommendations. *Circulation.* 1999; 100: 1016–30.
85. Canto JC, Shlipak MC, Rogers WJ, et al. Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA.* 2000; 283: 3223–29.

86. Hermens WT. Mechanisms of protein release from injured heart muscle. *Dev Cardiovasc Med.* 1998; 205: 85–98.
87. Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, et al. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem.* 1992; 116: 155–162.
88. Pelsers MMAL, Performance of fatty acid-binding protein as plasma marker for tissue injury. PhD thesis, Maastricht University, 2004.
89. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acidbinding protein. *Circulation.* 1995; 92: 2848–54.
90. Petzold T, Feindt P, Sunderdiek U, et al. Heart-type fatty acid-binding protein (hFABP) in the diagnosis of myocardial damage in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio-Thorac Surg.* 2001; 19: 859– 64.
91. Sorichter S, Mair J, Koller A, et al. Early assessment of exercise induced skeletal muscle injury using plasma fatty acid binding protein. *Br J Sports Med.* 1998; 32: 121– 4.
92. Myers-Payne SC, Hubbell T, Pu L, et al. Isolation and characterization of two fatty acid-binding proteins from mouse brain. *J Neurochem.* 1996; 66: 1648– 56.
93. Heuckeroth RO, Birkenmeier EH, Levin MS, et al. Analysis of the tissue specific expression, developmental regulation, and linkage relationships of a rodent gene encoding heart fatty acid binding protein. *J Biol Chem.* 1987; 262: 9709– 17.
94. Pelsers MM, Hanhoff T, van der Voort D, et al. Tissue specific types of fatty acid-binding proteins, B- and H-FABP, as novel markers for detection of brain injury. *Clin Chem.* 2004; 50: 1568–75.
95. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, et al. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Critical Issues in the Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department with Carbon Monoxide Poisoning. Clinical policy: critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *J Emerg Nurs.* 2008; 34: 19–32.

96. Iqbal S, Clower JH, Boehmer TK, et al. Carbon monoxide-related hospitalizations in the U.S.: evaluation of a web-based query system for public health surveillance. *Public Health Rep.* 2010; 125: 423–32.
97. Partrick M, Fiessler F, Shih R, et al. Monthly variations in the diagnosis of carbon monoxide exposures in the emergency department. *Undersea Hyperb Med.* 2009; 36: 161–7.
98. Chen L, HuiLai M. Risk factors of nonoccupational carbon monoxide poisoning during the 2008 ice storm in Guiyang County, Hunan Province, China. *Public Health Rep.* 2010; 125: 605–10.
99. Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S et al. Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *Int J Clin Pract.* 2006; 60: 1558–64.
100. Handa PK, Tai DY. Carbon monoxide poisoning: a five year review at Tan Tock Seng Hospital, Singapore. *Ann Acad Med Singapore.* 2005; 34: 611–4.
101. Salameh S, Amitai Y, Antopolsky M, et al. Carbon monoxide poisoning in Jerusalem: epidemiology and risk factors. *Clin Toxicol (Phila).* 2009; 47: 137–41.
102. Piantadosi CA. Diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Resp Care Clin N Am.* 1999; 5: 183-202.
103. Piatkowski A, Ulrich D, Grieb G, et al. A new tool for the early diagnosis of carbon monoxide intoxication. *Inhal Toxicol.* 2009; 21: 1144-7.
104. Aslan S, Uzkeser M, Seven B, et al. The evaluation of myocardial damage in 83 young adults with carbon monoxide poisoning in the East Anatolia region in Turkey. *Hum Exp Toxicol.* 2006; 25: 439-46.
105. Mehta SR, Niyogi M, Kasthuri AS, et al. Carbon monoxide poisoning. *J Assoc Physicians India.* 2001; 49: 622–5.
106. Moon JM, Shin MH, Chun BJ. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department *Hum Exp Toxicol.* DOI: 10.1177/09603271110384527
107. Lam SP, Fong SY, Kwok A, et al. Delayed neuropsychiatric impairment after carbon monoxide poisoning from burning charcoal. *Hong Kong Med J.* 2004; 10: 428-31.

108. Chang KH, Han MH, Kim HS, et al. Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology*. 1992; 184: 117–22.
109. Mascalchi M, Petruzzi P, Zampa V. MRI of cerebellar white matter damage due to carbon monoxide poisoning: case report. *Neuroradiology*. 1996; 38(Suppl 1): S73–4.
110. Varol E, Ozaydin M, Aslan SM, et al. A rare cause of myocardial infarction: acute carbon monoxide poisoning. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007; 7: 322–3.
111. Pastoris O, Catapano M, Foppa P. Biochemical Changes in Skeletal Muscle of Rabbits Exposed to Carbon Monoxide. *Toxicology Letters*. 1998; 95: (Suppl 1): 218.
112. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J Korean Med Sci*. 2001; 16: 253–61.
113. Hedinger C. Zur Pathologie der Skelettmuskulatur: Muskelveränderungen bei Kohlenmonoxydvergiftung. Ihre Beziehungen zum Verschüttungssyndrom. *Schweiz Med Wschr*. 1948; 78: 145–51.
114. Kamijo A, Sugaya T, Hikawa A, et al. Urinary liver-type fatty acid binding protein as a useful biomarker in chronic kidney disease. *Mol Cell Biochem*. 2006; 284: 175–82.
115. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, et al. Urinary fatty acid-binding protein as a new clinical marker of the progression of chronic renal disease. *J Lab Clin Med*. 2004; 143: 23–30.
116. Nayashida N, Chihara S, Tayama E, et al. Influence of renal function on serum and urinary heart fatty acid-binding protein levels. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2001; 42: 735–40.
117. Mautner LS. Muscle Necrosis Associated with Carbon Monoxide Poisoning. *Arch Pathol*. 1955; 60: 136–8.
118. Loughridge LW, Leader LP, Bowen DAL. Acute Renal Failure Due to Muscle Necrosis in Carbon Monoxide Poisoning. *Lancet*. 1958; 2: 349–51.
119. Hwang SH, Choi IS. Clinical and Laboratory Analysis in Acute Carbon Monoxide Intoxication. *J Korean Med Assoc*. 1990; 33: 997–1005

120. Choi SA, Choi IS. Clinical Manifestations and Complications in Carbon Monoxide Intoxication. J Korean Neurol Assoc. 1998; 16: 500–5.
121. Elkharrat D. Indications of normobaric and hyperbaric oxygen therapy in acute CO intoxication. Proceedings satellite meeting IUTOX VIIIth international congress of toxicology Dijon France July 3–4; 1998.

