

T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

ACİL SERVİSTE KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ
TANISI ALAN HASTALARDA PLAZMA TOTAL TİYOL
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Orhan DELİCE

**T.C.SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**ACİL SERVİSTE KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ
TANISI ALAN HASTALARDA PLAZMA TOTAL TİYOL
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Orhan DELİCE

Tez Danışmanı
Uzm. Dr. Havva ŞAHİN KAVAKLI

Ankara 2011

ÖNSÖZ

Acil serviste karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı konulan hastaların antioksidan bir parametre olan total tiyol seviyelerinin normobarik oksijen tedavisiyle (NBOT) olan dinamik değişikliklerini saptamayı ve zehirlenmenin şiddeti ile korelasyonunu araştırmayı amaçladığım bu çalışmada; değerli yardım ve katkılarını hiçbir zaman benden esirgemeyen tez danışmanım Uzm.Dr.Havva ŞAHİN KAVAKLI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Değerli fikir ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm.Dr.Gülhan KURTOĞLU ÇELİK, Op.Dr.Fatma Güllü ERCAN HAYDAR, Uzm.Dr. Ferhat İÇME Op.Dr.Mehmet ÖZER, Op.Dr.Ahmet KUŞDEMİR'e şükranlarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca acil servis doktoru olmanın zorluğunu, keyfini, heyecanını ve ayrıcalığını birlikte paylaştığım başta Dr.Murat DAŞ olmak üzere, tüm asistan arkadaşlarıma ve acil tıp çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Hayatın her kademesinde hep yanımda olan annem ve babama, yoğun iş temposuna rağmen evliliğimiz boyunca, özellikle acil hekimliğinin zorlu ve yıpratıcı zamanlarında bana destek olan hayat arkadaşım, değerli eşim Yrd.Doç.Dr.Elif KILIÇ DELİCE'ye ve dünya tatlısı oğlum Selim SAFA DELİCE'ye sevgilerimi sunarım.

Dr.Orhan DELİCE

ANKARA - 2011

İÇİNDEKİLER

Önsöz

İçindekiler

Özet

Abstract

Tablolar Dizini

Şekiller Dizini

Grafik Dizini

Simgeler ve Kısaltmalar

1. Giriş ve Amaç

2. Genel Bilgiler

2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi

2.1.1. Karbonmonoksit Gazının Özellikleri

2.1.2. Kaynakları

2.1.2.a. Endojen Kaynaklar

2.1.2.b. Ekzojen Kaynaklar

2.1.3. Tarihçe

2.1.4. Epidemiyoloji

2.1.5. Patofizyoloji

2.1.6. Klinik Belirti ve Bulgular

2.1.6.a. Akut Etkiler

2.1.6.b. Gecikmiş Etkiler

2.1.6.c. Kronik CO Maruziyeti

2.1.7. Tanı

2.1.7.a. Serum COHb Seviyesi ve Kan Gazı Analizi

2.1.7.b. Biyokimyasal Testler

2.1.7.c. Elektrokardiyografi

2.1.7.d. Görüntüleme Yöntemleri

2.1.8. Ayırıcı Tanı

2.1.9. Tedavi

2.1.9.a. Normobarik Oksijen Tedavisi (NBOT)

2.1.9.b. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT)

- 2.1.10. Destek Tedavisi ve Takip
- 2.1.11. Prognoz
- 2.1.12. Komplikasyonlar
- 2.2 Serbest Radikaller
- 2.3 Antioksidanlar
 - 2.3.1 Antioksidan Enzimler
 - 2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar
 - 2.3.2.a Glutasyon (GSH)
 - 2.3.2.b Tiyol
- 3.Gereç ve Yöntem
 - 3.1. Hastaların Kabul Edilme ve Dışlanma Kriterleri
 - 3.2. Çalışma Formu
 - 3.3. Bilinç Durumunun Değerlendirilmesi
 - 3.4. Örneklerin Alınması
 - 3.5. Laboratuvar Ölçümleri
 - 3.5.1. Tam Kan Sayımı ve Ruin Biyokimya Ölçümleri
 - 3.5.2. Total Tiyol Ölçümü
 - 3.6. İstatistiksel Analiz
- 4.Bulgular
- 5.Tartışma
- 6.Sonuçlar
- 7.Kısıtlılıklar
- 8.Kaynaklar
- 9.Ekler
- 10.Özgeçmiş

ÖZET

Amaç: Karbonmonoksit zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastaların, geliş (0.saat), 1.ve 6 saatte normobarik oksijen tedavisi (NBOT) devam ederken, antioksidan bir parametre olan total tiyolün seviyelerini ölçmek , 0.saatten 6.saate kadar olan total tiyol seviyelerinin değişikliklerini ortaya koymak ve antioksidanların CO zehirlenmesindeki seyrini incelemek.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (AAEAH) Acil Tıp Kliniğine başvurarak CO zehirlenmesi tanısı alan 85 hasta ve yine aynı hastane acil servisinde çalışan 50 gönüllü üzerinde yapıldı. Çalışma grubundan 0.1.ve 6.saatlerde total tiyol düzeyi ölçüldü. Karbonmonoksit zehirlenmeli hastalardan rutinde istenen tetkikler olan karboksihemoglobin düzeyi,kardiyak belirteçler, elektrokardiyografi (ekg) istendi. Gönüllü grubunda total tiyol düzeyi ölçüldü. Veriler SPSS 16.0 paket programı ile analiz edildi. Demografik özellikler, semptomların dağılımları ve laboratuvar sonuçları incelendi.

Bulgular: Total tiyol ortalama değerleri 0.saatten 1.saate doğru anlamlı şekilde azalma ($p<0.01$), 1.saatten 6.saate doğru anlamlı şekilde artma ($p<0.01$) ve 0.saatten 6.saate doğru anlamlı şekilde artma ($p<0.01$) saptandı. 0.saatten ile 1.saate doğru total tiyol ortalama değerinin anlamlı olarak azalması, oksidatif stresin devam ettiğini ve 1.saatten sonra total tiyol ortalama değerinin anlamlı artmaya başlaması oksidatif stresin tedaviyle azalmış olduğunu gösterdi. Ayrıca 6.saat total tiyol ortalama değeri ile kontrol grubunun total tiyol ortalama değeri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunun, kontrol grubundaki antioksidan seviyelerine ulaştığı saptandı.

Sonuç: Oksidatif stresin arttığı bir durum olan CO zehirlenmesinde antioksidanların azaldığını ve oksijen tedavisiyle antioksidan olan tiyolün arttığını ve kontrol grubunda ki tiyol değerlerine yaklaştığını gözlemledik.

Anahtar kelimeler: Karbonmonoksit zehirlenmesi, oksidatif stres, antioksidan, total tiyol

ABSTRACT

Aim: To measure 0 (arrival), 1 and 6. hour total thiol levels as an antioxidant parameter during normobaric oxygen treatment, to determine total thiol level changes between from 0 to 6. hour and to inspect courses of antioxidants in patients who admitted to the Emergency Department due to carbonmonoxide poisoning.

Materials and Method: This study was done in Ankara Atatürk Teaching Hospital Emergency Department with 85 patients diagnosed as carbonmonoxide poisoning and 50 volunteer hospital personel. In the study group, total thiol levels were measured during 0,1 and 6. hour of arrival. Carboxyhemoglobin level, cardiac markers and electrocardiogram (ECG) were studied routinely in every carbonmonoxide poisoning patients. Total thiol levels were measured in the volunteer group aswell. All the data was analysed with SPSS 16.0 package programme. Demographic features, distribution of the symptoms and laboratory results were calculated.

Results:Total thiol levels significantly decreased through 0-1. hour interval ($p<0.01$) and increased during 1-6. hour interval ($p<0.01$). From arrival to 6. hour, overall thiol levels statistically elevated ($p<0.01$). The decrease of total thiol during 0-1.hour interval showed that oxidative stress persistence and the increase after 1.hour implied that oxidative stress is reduced by therapy. Furthermore, no difference was detected between patient group and control group 6.hour total thiol levels($p>0.05$). By oxygen treatment the antioxidant levels of patient group reached to control group.

Conclusion: In the study, reducing of the antioxidants in the carbonmonoxide poisoning as a preceding condition of oxidative stress, increase of thiol levels as an antioxidant with oxygen therapy and reaching almost control group thiol levels were observed.

Key Words: Carbonmonoxide poisoning, oxidative stress, antioxidant, total thiol

Tablolar Dizini

Tablo 2.1:Havadaki karbonmonoksit miktarına göre yaklaşık karboksihemoglobin düzeyleri

Tablo2.2: CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme dereceleri

Tablo 2.3: CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlerdeki belirti ve bulgular

Tablo 2.4: COHb seviyesine göre belirti ve bulgular

Tablo2.5: CO zehirlenmesinde ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar

Tablo 2.6: Karbonmonoksit zehirlenmesinde hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları

Tablo3.1: Glaskow Koma Skalası

Tablo 3.2: Kullanılan laboratuvar parametreleri, ölçüm yöntemleri ve cihazlar

Tablo4.1: Hastaların semptomları

Tablo 4.2 :Hastaların demografik özellikleri

Tablo 4.3:Hastalardan ölçülen parametrelerin birbirleri arasındaki korelasyonlar

Tablo 4.4:Çalışma ve kontrol grubunun total tiyol değerlerinin ortalamaları

Şekiller Dizini

Şekil 2.1:Hem katabolizmasından endojen CO oluşumu

Şekil 2.2:CO'nun hemoglobine afinitesi oksijene oranla daha fazladır

Şekil 2.3 :Elektron transport zinciri ve sitokrom c oksidaz

Şekil2.4:Hidrojen peroksitten hidroksil iyonu oluşumunu katalizleyen reaksiyonlar

Şekil 2.5: Serbest radikallerin hücre içi yapılara etkileri



Grafik

Grafik 1: Hastalardan 0, 1 ve 6 saatlerde elde edilen total tiyol düzeyleri ile hasta olmayan gruptan elde edilen total tiyol düzeyleri



SİMGELER VE KISALTMALAR

AAEAH:Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ALT :Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

ATP : Adenozin trifosfat

BBT :Bilgisayarlı beyin tomografi

BE: Baz eksisi

Ca: Kalsiyum

cAMP : Siklik adenozin monofosfat

CK: kreatin kinaz

CK-MB: kreatin kinaz-MB

CPK:Kreatin fosfokinaz

CO: Karbon monoksit

CO₂ :Karbondioksit

COHb: Karboksihemoglobin

COMb: Karboksimiyoglobin

Cu-ZnSOD: Bakır –Çinko Süperoksit Dismutaz

DTNB: 5,5'-ditiobis 2 nitrobenzoik asit

DNA:Deoksiribonükleik asit

Ekg: Elektrokardiyografi

FAD : Flavın adenin dinükleotid

Fe: Demir

GKS: Glaskow Koma Skalası

GSH : Glutatyon (indirgenmiş)

GSH-Px : Glutatyon peroksidaz

GSSH : Glutatyon (yükseltgenmiş)

GST : Glutatyon s-transferaz

HBO: Hiperbarik oksijen

HBOT: Hiperbarik oksijen tedavisi

HO-1: Hem-oksjenaz-1

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HOCl: Hipoklorik asit

HPLC:Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi

K: Potasyum

Na:Sodyum

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid

NADPH: Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

NADPH-oksidaz: Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat-oksidaz

NBOT: Normobarik oksijen tedavisi

NO: Nitrik oksit

NMDA: N-metil-D-aspartat

MDA: Malondialdehid

Mn-SOD: Mangan –Süperoksit Dismutaz

MPO: Miyeloperoksidaz

OH⁻ : Hidroksil iyonu

OSİ: Oksidatif stres indeksi

Ppm: Milyonda bir parçacık(Parts Per Million)

PO₂: Parsiyel oksijen basıncı

PCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı

SOD: Süperoksit Dismutaz

TAS:Total antioksidan status

TOS:Total oksidan status



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut karbonmonoksit zehirlenmesi erken ve geç komplikasyonları nedeniyle önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili zehirlenmelerdendir (1). Karbon monoksit (CO) zehirlenmesi ülkemizde, özellikle kış aylarında ısınma amaçlı kullanılan soba, şöfben ve doğal gazlı ısıtıcılar gibi araçların kullanımı ile oluşmaktadır. Bu ısınma araçlarından sızan karbon monoksit gazı karbonlu bileşiklerin tam yanmaması ile ortaya çıkmaktadır (2).

Karbon monoksit zehirlenmesi havada asılı duran CO gazının solunum yolu ile kana karışması ile başlar. Organizmada hemoglobin ve miyogloblin gibi oksijen taşıma kapasitesine sahip moleküllerle kuvvetli bağ oluşturan CO dokulara oksijen sunumu ve kullanımını engelleyerek oksidatif strese neden olmaktadır (3).

Karbon monoksit zehirlenmesinin kliniği ortamdaki CO miktarına, maruziyet süresine, kişinin sağlık durumuna ve kişisel metabolizma faktörlerine göre farklılık gösterir (4). Zehirlenme sonucu; santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem ve solunum sistemi gibi hayati öneme sahip yapılar başta olmak üzere neredeyse bütün sistemler etkilenir. Mortalite büyük oranda bu sistemlerin tutulumu ile ilişkilidir (5).

Karbon monoksit zehirlenmesinin patofizyolojisinde oksidatif stresin büyük rolü vardır. Oksidatif stres; karbon monoksitin hemoglobin ve myoglobline bağlanmasıyla, oksidatif enzimlerden olan sitokrom oksidaz, guanilat siklaz ve nitrik oksit sentaz gibi enzimlerin işlevinin azalmasıyla artan serbest oksijen radikalleri ile meydana gelir (6).

Antioksidanlar artan serbest oksijen radikallerinin etkilerini önlemeye çalışırlar. Enzimler, proteinler, mineraller, vitaminler, glutatyon ve tiyol gibi birçok antioksidan tariflenmiştir (7).

Tiyoller, karbon atomları ile birleşmiş sülfidril grupların bir bileşenidir(8).Endojen molekül olan tiyoller,oksitleyici çevreye rağmen indirgeyici bir durumda aerobik hücreleri korumaya yardımcı olur. Olağanüstü antioksidan etkiye sahip tiyoller,serbest radikallerin indüklediği hücrelerdeki hasara karşı koruyucu bir etki sağlar (9).

Bu çalışmanın amacı CO zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda, başvuru anında (0.saat), NBOTaltındayken 1.ve 6. saatlerdeki serum total tiyol seviyelerinin dinamik değişikliklerini saptamak ve zehirlenmenin şiddeti ile korelasyonunu incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbon Monoksit Zehirlenmesi

2.1.1. Özellikleri

CO, karbon içeren maddelerin tam olmayan yanması sonucunda oluşan, renksiz, kokusuz, tatsız, iritan olmayan ve akciğerlerden kolaylıkla absorbe olabilen bir gazdır.(6)CO gazının atmosferdeki konsantrasyonu % 0,0001'den azdır.Dansitesi 0,97 olduğundan atmosferin alt kesimlerinde daha fazla bulunur.Maximum kabul edilebilir sınır insanlarda 200 ppm konsantrasyonunda 15 dakika ve 30 ppm konsantrasyonunda 8 saattir (10).

Akciğerler yoluyla alınan CO kana geçer ve hemoglobindeki demir ile reaksiyona girerek karboksihemoglobin (COHb) kompleksini oluşturur (11). Esas olarak akciğerler ile atılmaktadır. % 1 'inden azı karbondioksit (CO₂)oksitlenmektedir (12). Gazın atmosferdeki dağılımına göre yaklaşık kan COHb düzeyleri **tablo 2.1** 'de verilmiştir.

Tablo 2.1. Havadaki karbonmonoksit miktarına göre yaklaşık COHb düzeyleri (11)

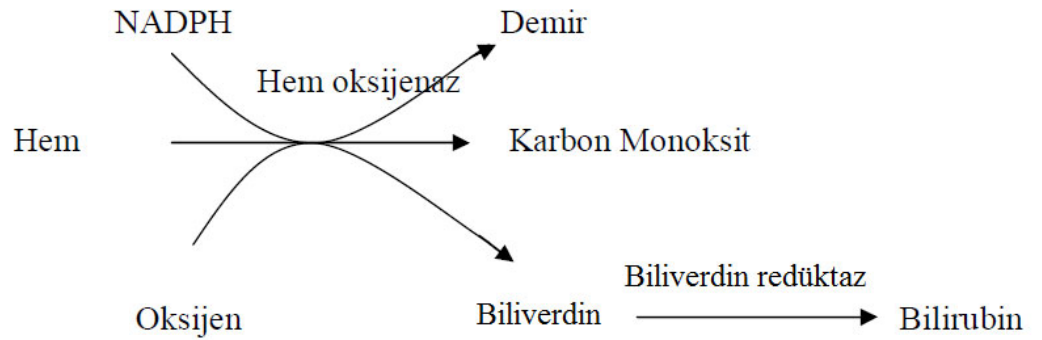
Atmosferdeki karbonmonoksit miktarı		Karboksihemoglobin düzeyi
(%)	ppm	(%)
0,001	10	2
0,007	70	10
0,012	120	20
0,022	220	30
0,035 -0,052	350-520	40-50
0,080 -0,122	800-1220	60-70
0,195	1950	80

2.1.2. Kaynakları

2.1.2.a.Endojen Kaynaklar

Eritrositler ömürlerini tamamladıkları zaman yıkılarak hem proteinine dönüştürülürler. Tüm dokularda bulunan Hem-oksijenaz-1 (HO-1) enzimi ile hem proteini biliverdin, demir ve CO'ya yıkılır (**Şekil 2.1**). Endojen CO'nun %79'unun kemik iliğindeki eritropoez sonucu oluşan eritrositlerin hem proteininden, % 21'inin de diğer hem proteinlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çok az bir miktarı da mikrozomal lipidlerin nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADPH) bağımlı oksidasyonu gibi lipid peroksidasyonundan, Fe³⁺-askorbat katalizasyonundan veya karbon tetraklorid nedenli membran lipidlerinden kaynaklanmaktadır.

Normal bir insan vücudu saatte yaklaşık olarak 0,42 ml kadar CO üretmektedir (3). İnsanın kendi vücudundan kaynaklanan CO vücutta % 1 oranında COHb oluşturur. Hemotolojik kansızlıklarda COHb düzeyi % 4-6'ya kadar çıkabilir. Fakat dışarıdan inhale edilmediği sürece toksik düzeye ulaşmaz (13).



Şekil 2.1:Hem katabolizmasından endojen CO oluşumu (3)

Hamilelerde ve yeni doğmuş bebeklerde de eritrosit yıkımındaki artıştan dolayı endojen CO oluşumu artmaktadır (11). Bu sebeple normal insan kanında % 0-5 oranında COHb saptanabilir.

2.1.2.b.Ekzojen kaynaklar

Motorlu taşıtların egzozları, endüstride kullanılan yakıtlar, evlerde kullanılan ısıtma araçları ve yangınlar en büyük CO kaynaklarıdır. Diğer kaynakları arasında kapalı ortamda bulunan jeneratörler, iyi havalanmayan soba sistemleri, kalorifer kazanları, propan gazı,gaz ile çalışan fırınlar ve mangallar sayılabilmektedir. Sigara dumanı da önemli bir CO kaynağıdır. COHb seviyesi sigara içenlerde %10'a kadar yükselebilir (6,11). Boya çıkarıcılarda bulunan bir solvent olan metilen klorid vücutta CO' ya dönüşerek toksik etkiler ortaya çıkarabilir (14). Ülkemizde, özellikle de soğuk iklimli bölgelerimizde, havalandırması yetersiz olan küçük alanlarda bacasız soba, mangal ve şofben kullanımı çoğu kere ölümle sonuçlanan CO zehirlenmesine yol açmakta ve bu hastalar sık olarak acil servise başvurmaktadır (2).

2.1.3.Tarihçe

Bernard, 1857 yılında ilk kez CO'nun hemoglobine bağlanarak doku oksijen azlığına yol açtığını açıklamıştır (15). 1895 yılında Haldane 1 atmosfer basınç CO'e (% 100 karboksihemoglobin ile sonuçlanır) ve 2 atmosfer basınç oksijene maruz bırakılan farelerin kolayca yorulmalarına rağmen canlı kaldıklarını saptamıştır. Bu durumdan çıkardığı sonuç, CO'nun zehirleyici etkisini sadece kendisini hemoglobine bağlayarak meydana getirdiği (toksisitenin hipoksi teorisi) ve 2 atmosferlik oksijenin hücresel solunumu devam ettirmek için plazmada yeterli çözünmüş oksijen sağladığı olmuştur (15). 1929 yılında Sendroy ve arkadaşları CO'in hemoglobine ilgisinin oksijeninkinden 210 kat daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (16). 1951 yılında Ball ve arkadaşları sitokrom için CO çekiminin oksijene göre 9,2 kat fazla olduğunu göstermiştir (16).

1976'da Goldbaum ve arkadaşları Haldane'nin toksisite-oksijen azlığı teorisini destekler şekilde, köpekler üzerinde yaptıkları bir deneyle CO toksisitesinin hücresel

düzeyde olduğunu bulmuşlardır (14). Choi ise karbonmonoksit zehirlenmesinin sistemik etkilerini ve komplikasyonlarını tanımlamıştır (15). CO zehirlenmesinin patofizyolojisinde oksidatif stresin yeri üzerinde , ayrıca COHb düzeyinin zehirlenme şiddetini tam olarak gösterememesinden dolayı yeni tanı yöntemleri ve zehirlenme şiddetini doğru belirleyebilecek belirteçler üzerinde çalışmalar devam etmektedir.

2.1.4. Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kaza ile zehirlenmelerin en sık görülen şeklidir. Acil servislere yılda yaklaşık 40.000 başvuru bu sebeple olmakta ve bunlar içinde yıllık 10.000 CO zehirlenmesi tespit edilmektedir. ABD'de ölümle sonuçlanan zehirlenmelerin en başta gelen sebebi de CO zehirlenmesidir. Ölümle sonuçlanan zehirlenme olgularında, CO zehirlenmesi yaklaşık %31 'lik bir oranla en sık neden olarak bildirilmiştir (6,9). Ülkemizde CO zehirlenmesi ile ilgili veriler sınırlı olmamakla beraber en büyük çalışma Akgün ve arkadaşlarının 1993-2006 yılları arasında acil servise başvuran karbon monoksit zehirlenmeli hastaları geriye dönük inceledikleri araştırmadır.

Zehirlenmeler özellikle soğuk iklimlerde, kış aylarında, 65 yaşın üzerindeki kişilerde ve beraberinde etanol alımı olan kişilerde daha sıktır . Koroner kalp hastalığı olanlar, anemik kişiler, hamileler, yeni doğanlar ve fetüs etkilenme açısından daha fazla risk taşımaktadır (17). Zehirlenmelerin büyük çoğunluğu motorlu araçlardan kaynaklanan CO zehirlenmeleridir. Türkiye için de CO zehirlenmesi vakalarının kış aylarında pik yaptığı bilinmekte, kaza sonucu zehirlenmelerde yabancı ülkeler için motorlu araçlar ön sıralarda gelirken, ülkemizde ilk sırayı ısınma sistemleri almaktadır (18). Kömür, odun veya gaz yanmasına bağlı zehirlenmeler, özellikle yatak odası ve mutfaklarda bu yakıtların kullanılması sonucunda ve sıklıkla tıkalı bacalara bağlı olarak meydana gelmektedir (19). Duman inhalasyonlarında da CO zehirlenmesi öncelikle düşünülmelidir. Duman inhalasyonu yangın gibi nedenlerle akut olabileceği gibi; mangal, barbekü başında çalışan kebab ve döner ustalarında görülen kronik maruziyet şeklinde olabilir (20).

CO gazı gebe ve anne karnındaki bebeğe daha fazla zararlıdır. Anne karnındaki bebeğin hemoglobini CO 'e çok yüksek afinite ile bağlanır ve annedeki COHb değerinden %10-15 daha yüksek olabilir. Annede en yaygın CO kaynağı sigara içimidir. Sigara içen annelerin bebeklerinde doğum ağırlıklarının daha düşük

olmasının nedeni CO zehirlenmesi olabilir. Anne karnındaki bebeğin hemoglobinine bağlanan CO'nun plasental taşınması çok daha yavaş olduğu için anneye oranla daha geç atılır. Böylece anne için ölümcül olmayan COHb değeri fetüs için ölümcül olabilir (1,6,21,22).

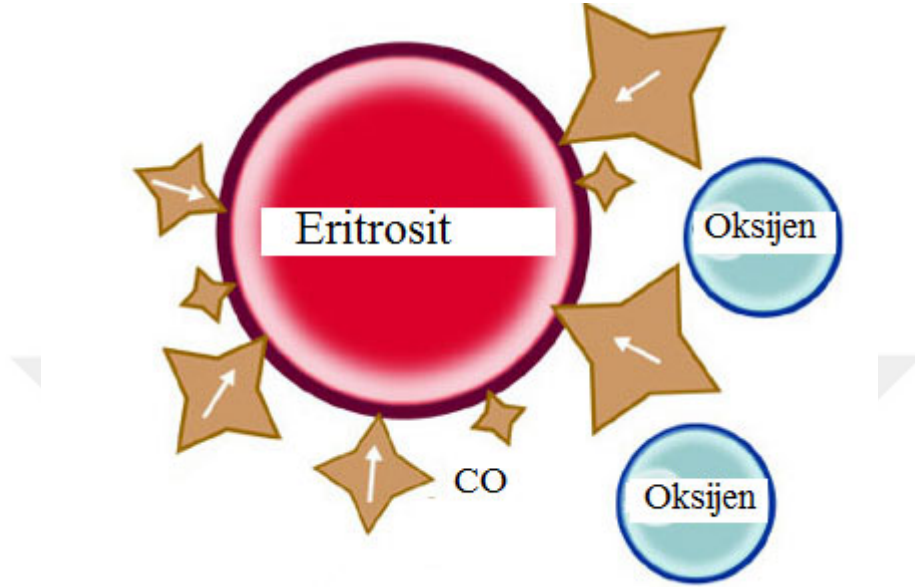
2.1.5. Patofizyoloji

CO hemoglobin, miyoglobin gibi solunum pigmentleri, sitokrom oksidaz ve nitrik oksit sentaz gibi enzimler ile bağ oluşturması ve direk hücresel hasara neden olması , toksik etkilerinin temelini oluşturur (2). CO inhale edildikten sonra alveolar kapiller membranı geçer ve intravasküler ortamda hemoglobine bağlanır. Vücutta CO'nun büyük kısmı intravasküler ortamda hemoglobine bağlı olarak bulunur. Solunan havada CO miktarı artmaya başlayınca parsiyel oksijen basıncı (PO_2) düşmeye başlar ve kalp ve iskelet kası başta olmak üzere ekstrasvasküler alanda birikmeye başlar. Bu dönemde eğer hasta oksijen solunursa ilk olarak intravasküler kompartmandaki PO_2 artar. Böylelikle CO miktarının vasküler komponenti olan COHb dokularda dağılmış olan CO'dan daha önce azalır (23).

CO'nun hemoglobine afinitesi oksijene oranla 200-240 kat daha fazladır. Eritrosit içindeki hemoglobin CO için en büyük hedefidir. Burada oksijen için yarışır. CO'nun hemoglobin ile birleşmesi karboksihemoglobin (COHb) kompleksini oluşturur ve bu molekülün dokulara oksijen taşımada yetersizlik vardır. Ancak COHb düzeyinin uzun dönemde stabilitesi düşüktür. CO, oda havasında 249-320 dakika, normobarik oksijen tedavisi alanlarda yaklaşık 74-80 dakika, 2.5 atmosfer basıncı ile hiperbarik oksijen tedavisi alanlarda ise 24 dakikada yarılanmaktadır (1). Ayrıca CO hemoglobinin oksijen bağlayan dört bölgesinden birine bağlandığında, diğer bölgelerdeki oksijenlerin hemoglobinden ayrılmaları güçleşir ve böylelikle dokulara oksijen sunumu daha da azalmış olur.

CO'nun hemoglobine bağlanması sonucunda gerçekleşen artmış oksijen afinitesi hemoglobin-oksijen disosiyasyon eğrisinin sola kaymasına neden olur ki buna Haldane etkisi denir. Böylece hem oksijen molekülünün hemoglobine bağlanması hem de hemoglobinden ayrılıp dokulara geçişi güçleşir (3). Santral sinir sisteminin dokularda azalmış oksijen seviyesini algılamasıyla daha fazla ventilasyon olur ve takiben CO

alımının artmasıyla respiratuar alkaloz gelişir. Maruziyet sürerse doku düzeyinde hipoksi vebuna bağlı olarak da hücrel hasar gelişir.



Şekil 2.2: CO'nun hemoglobine afinitesi oksijene oranla daha fazladır (3).

CO 'de afinite gösteren diğer bir hemoprotein ise miyoglobindir. Kaslarda bulunan miyoglobine CO'nun afinitesi oksijenden 40 kat daha fazladır. COHb gibi karboksimiyoglobin (COMb) oluşması da sola kaymış bir oksijen dissosiyasyonuna neden olmaktadır. CO kardiyak miyoglobine iskelet kası miyoglobinine göre 3 kat daha fazla bağlanır. CO semptomlarının özellikle artmış COHb'inde devam eden yüksek seviyelerinin geç düzelmesi CO'in miyoglobinden tekrar salınmasıyla ilişkilidir. Artmış COHb seviyeleri nedeniyle oksijen alımı bozulur ve hipoksik kardiyak disfonksiyon sonucu perfüzyonun da bozulması iskemiye neden olur. Hipoksi ve kan akımındaki azalma CO'nun sitokrom c oksidaza bağlanmasına ve mitokondriyal seviyede hücrel solunumu bozmasına neden olur. Bunun sonucunda artmış serbest oksijen radikalleride oksidatif stresin artmasına katkı sağlar (3,24).

Sitokrom oksidaz; siyanid ve CO'nun bağlanmasıyla inhibe olmaktadır. Bunun sonucunda aerobik ATP üretimi bozulur ve önlem alınmazsa hücreler anaerob solunuma geçiş yaparlar ve bu da hücrede sonuçta laktik asidoz ve ölüme neden

olur(24). Metilen mavisi ,sitokrom oksidaz inhibisyonunu,sitokrom oksidaza elektron vererek bir miktar ATP sentezi ile hafifletebilir (3).

Guanil siklazı ; CO stimüle eder. Böylece siklik adenosin monofosfat (cAMP) artışına neden olur. Böylece vücutta vasküler dilatasyon, düz kas relaksasyonu, bronkodilatasyon, platelet agregasyonunun inhibisyonu, koagülasyon nekrozu gelişebilir. Kan damarlarını direkt olarak etkileyerek kalsiyum bağımlı potasyum kanalları vasıtası ile dilate edebilir (3,15). Plateletlerdekinitrik oksiti (NO) aktive eder, sonuç olarak da hipotansiyon ve serebral vazodilatasyon gelişir. Bu patofizyoloji CO zehirlenmesinde bilinç kaybını açıklamaktadır (6). NO ve peroksinitrit gibi NO derivelerinin, hem grubu içeren proteinlere yüksek afinitesi vardır. Peroksinitrit, mitokondriyal enzimleri inaktif hale getirir ve elektron transportunu engeller (6,25). İnterstisyel CO basıncı 20 ppm ve COHb düzeyi %7'ye ulaştığında doku NO seviyesi artar. Vasküler NO'daki artış; fagosit adherensini ve aktivasyonunu sağlayarak oksidatif stresi tetiklemektedir (3). CO zehirlenmesinde beyinde bulunan intrinsek hücrelerde (nöronlar ve mikrovasküler endotelyum) NO ile ilişkili oksidan ajan olan nitrotirozin salgılandığı gösterilmiştir. NO ile ilişkili oksidanlar trombosit aktive edicifaktör ve lökosit adhezyon moleküllerinin oluşumuna yol açarak, lipid peroksidasyonu zincirini başlatan mikrovasküler yatakta lökosit birikimini arttırmaktadır (26).

CO'nun oluşturduğu iskemik hasar ile aynı anda hipoperfüzyonun olması, lökositlerin reperfüzyon gerçekleşene kadar endotel yüzeyine adhezyonuna neden olur. Reperfüzyon gerçekleştiğinde ise bu lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri, hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak reperfüzyon hasarı oluşturur. Hipoksik stres ve çok daha fazla hücrenin içine CO' nun girmesi sonucu nekrotik ve apoptotik tipte hücre ölümü gerçekleşir (6,27). CO ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaza dönüştürür. Ksantin oksidaz ise hipoksantin ile reaksiyona girer ve süperoksit (serbest oksijen radikali) oluşturur. Nihayetinde süperoksit oluşumu lipid peroksidasyonuna ve nörolojik hasara neden olur. CO zehirlenmesinin neden olduğu nörolojik bulguların beyin lipid peroksidasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. (26).

Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda CO toksisitesinin diğer mekanizmaları ortaya konulmuştur. Hipotezlerden ilki; CO'e bağlı doku hipoksisi sonrası santral sinir sisteminde reoksijenizasyon hasarı ortaya çıkmasıdır. Hiperoksijenizasyon, parsiyel

redükte oksijen radikallerine yol açmakta, bunlar esansiyel protein ve nükleik asitleri oksidize etmekte ve tipik reperfüzyon hasarını ortaya çıkarmaktadır (28). Buna ek olarak, CO maruziyeti lipid peroksidasyonuna yol açarak santral sinir sistemi lipidlerinin geri dönüşümlü demiyelinizasyonuna yol açmaktadır (29). CO hasarı aynı zamanda hücre üzerinde oksidatif strese yol açarak oksidatif radikallerin üretimine neden olmaktadır (30).

Kalp dokusu CO zehirlenmesinden oldukça fazla etkilenir. Sistemik dolaşımdaki COHb birleşimlerinin oluşturduğu oksidatif stresin yanında, kalpte bol miktarda bulunan miyoglobine bağlanan CO'nun toksisitesi artar. Miyoglobin, oksijen moleküllerinin depo yeridir ve hücre içi oksijen taşınmasında rol alır (24). CO ile bağlanan miyoglobinin oksijen taşıma yeteneği azalır ve bu da kalp kası hücrelerine yeterli oksijenin verilememesine neden olur (24,31). Bununla birlikte, kalpte meydana gelen herhangi bir oksidatif stres durumunda miyoglobin güçlü bir zarar verici etki gösterir. Miyoglobin hidrojen peroksit veya lipid peroksidasyon ürünleri ile etkileşime girerek oksiferri-miyoglobin gibi güçlü oksidanlara dönüşebilir. Bu dönüşüm, kalpte meydana gelen iskemi yeniden kanlanma zedelenmesinin başlıca nedenini oluşturur (32).

Nörotoksiteden sorumlu tutulan glutamat, CO'ya maruz kalınması sonucu dokularda gelişen hipoksi sırasında interstisiyel alanda birikir (33). Glutamat, adenozin trifosfat (ATP) sentezini bozarak ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olur (11). Ayrıca eksitatör bir aminoasit olan glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini bloke eder. Glutamatın yarattığı nörotoksitenin mekanizması, hücre içine aşırı kalsiyum alımı, serbest radikal ilişkili hasara neden olan kalsiyum-kalmodulin bağımlı sitozolik NO sentetaz aktivasyonu ve lipid peroksidasyonunu içerir (11).

2.1.6. Klinik Belirtiler ve Bulgular

CO zehirlenmesinin akut, gecikmiş veya kronik etkileri farklı belirti ve bulgular oluşturabilir (6). Hafif CO zehirlenmesinin belirtileri viralenfeksiyonları andırmakta, hem CO zehirlenmelerinin hem de viral enfeksiyonların kış aylarında pik yapması, tanının akla gelmesini güçleştirmekte ve bazı CO zehirlenmesi vakalarının atlanmasına yol açmaktadır. Grip benzeri semptomlardan koma ve ölüme uzanan ciddiyette karşımıza çıkabilir (34).

2.1.6.a. Akut Etkiler

CO zehirlenmesi, etkilediği dokulara göre değişen belirtiler ortaya çıkarır. Belirtiler nonspesifiktir, diğer birçok hastalık ile kolaylıkla karıştırılabilir. Zehirlenmenin şiddetini ortamdaki gazın konsantrasyonu, gaza maruz kalma süresi, maruz kalan kişide mevcut olan sağlık problemleri ve bireyin CO gazına olan duyarlılığı belirler. En erken belirtiler oksijene bağımlılığı yüksek olan beyin ve kalbin etkilenmesi ile oluşur. Bu organlar CO'nun toksik etkilerine en duyarlı organlardır (1).

Hastalar genellikle hipoksiyi takipne ve taşikardi ile kompanse etmeye çalışır. Baş ağrısı, bulantı, kusma konsantrasyon azalması sık görülen semptomlardır. Bu durum, hastalığın nonspesifik viral hastalık veya viral gastroenterit ya da besin zehirlenmesi ile karıştırılmasına neden olmaktadır. Maruziyet süresi uzadıkça senkop, konfüzyon, epileptik nöbetler ve koma meydana gelebilir. Hastalar akut inme semptomları ile de başvurabilir (35). Zehirlenme derecesine göre belirtiler ve bulgular hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılabilir (**Tablo2.2**)

Tablo 2.2: CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme dereceleri (6)

Zehirlenme Derecesi	Belirti ve Bulgular
Hafif	Baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, konsantrasyon azalması, görme bozukluğu
Orta	Göğüs ağrısı, nefes darlığı, konfüzyon, senkop, kuvvetsizlik, taşikardi, takipne
Ciddi	Hipotansiyon, disritmiler, miyokardiyal iskemi, nonkardiyojenik akciğer ödemi, nöbetler, koma, kardiyak arrest, solunum arresti

CO zehirlenmesinde kardiyak belirti ve bulgulara sık rastlanır. Yapılan çalışmalarda yüksek konsantrasyonlarda CO maruziyetininiskemik kalp hastalığı riskini artırdığı gösterilmiştir (3). Düşük COHb değerlerinde bilestabil anjina pektorisli hastaların ağrı eşiği düşebilmekte ve myokard infarktüsü gelişebilmektedir.

Ayrıca CO bağımlı myokardiyal nekroz herhangi bir kardiyak bulgu göstermeden de gelişebilmektedir. Koroner açıdan risk gurubu teşkil etmeyen kişilerde bile miyokard enfarktüsü, ciddi aritmiler veya kardiyak arrest gelişebilmektedir (37,38). CO zehirlenmesinin akut mortalitesinin önemli nedenlerden birisi miyokardın içinde bulunduğu hipoksik stres nedeni ile oluşan ventriküler disritmilerdir. Koroner arter hastalığı olanlarda COHb seviyeleri %10'un altında olduğunda bile disritmiler ortaya çıkabilir (25). Taşikardi, akut CO alımını takiben sık görülen bulgudur ve genellikle sistemik hipoksi ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna yanıt olarak gelişmektedir. Muayenede bradikardi, hipotansiyon, nabız ve ritm değişiklikleri saptanabilmektedir. Ciddi vakalarda myokardiyal iskemi, pulmoner ödem ve kardiyojenik şok gelişebilmektedir (39,40).

CO zehirlenmesi sonucu oluşan doku hipoksisinden en sık beyin etkilenmektedir. Beyinde serebral korteks ,beyaz cevher, basal nükleuslar ve serebellumun purkinje hücreleri hipoksiye duyarlı olan alanlardır (41,42). Bu bölgelerin etkilenmesine bağlı olarak değişen derecelerde bilateral nekroz, beyaz cevherde fokal nekrotik bölgeler, demyelinizasyon alanları, dejenerasyon ve koagülasyon nekrozu gelişebilmektedir (42,43). Ayrıca hipoksi serebral ödeme yol açarak kafa içi basıncı artırabilmektedir. Bunun sonucu olarak da yaygın baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, disoryantasyon ,düşünce bulanıklığı, senkop, nöbet ve koma tabloları gelişebilmektedir (42).

CO zehirlenmesinde santral sinir sistemi ile kardiyovasküler sistem etkilendiğinde hayati tehlike var demektir. Zehirlenmelerde en belirgin semptomlar santral sinir sistemi etkilenmesine aittir (41). CO'dan diğer bir çok sistem etkilenmekte ve değişik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır (**Tablo2.3**).

2.1.6.b. Gecikmiş Etkiler

Karbonmonoksit zehirlenmesini takiben bazı nörolojik sekeller gelişmektedir. Bunların arasında geç nörolojik sekeller ve anoksik ensefalopati en önemlileridir. Hastaların yaklaşık %12'sinde günler süren bir asemptomatik devreden sonra, hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri, demans, psikoz, serebellar ataksi ve parkinsonizm gibi gecikmiş nörolojik sekeller ortaya çıkabilmektedir. % 5-40 hastada geç nöropsikiyatrik hasar veya geç nörolojik sendrom gelişmesi, zayıf konsantrasyon, bilinçsel bozulma, hafıza kaybı gibi bozukluklar maruziyetten günler hatta aylar sonra gelişebilmektedir.

Gecikmiş CO ensefalopatisi, özellikle orta veya daha ileri yaşlarda görülür. Gençler daha az etkilenmektedir. Bazal ganglionların tutulması sonucu kısa adım yürümesi, maske yüz, parkinsonizm, korea, atetoz, ballizm, distoni ve tremor görülür (44,45).

Tablo 2.3: CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlerdeki belirti ve bulgular (15)

Etkilenen Sistem	Belirti, Bulgu ve Komplikasyonlar
Nöropsikiyatrik	Koma, konvülziyon, lökoensefalopati, serebral ödem, davranış bozuklukları, bilişsel bozukluk, mutizm, fekal ve idrar inkontinansı, ataksi, muskuler rijidite, parkinsonizm, periferik nöropati, psikoz
Kardiyovasküler	Anjina, taşikardi, ST segment değişiklikleri, hipotansiyon, aritmi, kalp blokları, miyokard enfarktüsü
Pulmoner	Pulmoner ödem ve hemoraji, unilateral diyafragmatik paralizi
Oftalmolojik	Retinal hemoraji, düşük ışık sensitivitesi, görme bozuklukları, kortikal körlük, retrobulber nörit, papil ödemi
Muskuloskeletal	Rabdomiyoliz, miyonekroz, kompartman sendromu
Renal	Miyoglobiniüriye sekonder akut renal yetmezlik, proteinüri
Hematolojik	Disemine intravasküler koagülasyon, trombositopeni, lökositoz
Dermatolojik	Bül, alopesi, ter bezi nekrozu, kiraz kırmızısı deri rengi, ödem, siyanoz, solukluk, eritematöz lekeler
Gastrointestinal	Kusma, diyare, hepatik nekroz, melena, hematokezya
Vestibuler	Santral işitme kaybı, tinnitus, vertigo, nistagmus
Fetüs ile ilgili olan durumlar	Konvülziyon, spastisite, hiperglisemi, hipokalsemi, serebral atrofi, mikrosefali, psikomotor retardasyon, ölüm
Metabolik	Laktik asidoz, hiperglisemi

2.1.6.c. Kronik CO Maruziyeti

Kronik maruziyet uzun süre düşük seviyede CO inhale edenlerde gözlemlenir. Baş ağrısı, halsizlik, anoreksi, apati, insomni ve kişilik değişiklikleri gibi semptomlar ortaya çıkabilir (6,34). Aynı zamanda sigara içenlerde kronik CO maruziyeti sonucunda ateroskleroz gelişimi hızlanır (46,47). Ayrıca çalışma ortamında CO' ya uzun süre maruz kalanlarda sistolik ve diyastolik basıncın yükseldiği de gösterilmiştir (40). Kronik CO maruziyetinde kardiyovasküler ve solunum sistemi daha fazla etkilenir. Pulmoner fonksiyonlarda azalma aterosklerotik hastalıklar artma olmaktadır. Kronik hipoksi nedeni ile zamanla polisitemi ve kardiyomegali gelişebilir (46).

2.1.7. Tanı

CO zehirlenmesi tanısında hasta yakınlarından ve hastayı getiren sağlık görevlilerinden dikkatli alınan bilgiler önemlidir. Ayrıca aynı evde ikamet eden veya aynı işyerinde çalışan kişilerin benzer şikayetlerle acil servise başvurdıklarında şüphelenilmelidir. CO kaynağı olabilecek ısıtıcı veya makinelerin varlığı sorgulanmalıdır. Fizik muayene sonrası şüphenin desteklenmesi amacı ile tanısal testlere geçilmelidir. Tanıda en faydalı tetkik serum COHb düzeyinin belirlenmesidir. Tanı konulduktan sonra her hastaya detaylı bir nöropsikiyatrik muayene uygulanmalıdır (6).

2.1.7.a. Serum COHb Seviyesi ve Kan Gazı Analizi

COHb seviyesi spektrofotometrik yöntemle arteriyal ya da venöz kanda kooksimetre cihazları ile ölçülebilmektedir. CO zehirlenmesinden şüphelenilen hastaların COHb seviyesine bakılması gerekir. (6,25)

COHb düzeyi % 10-30 olduğunda zonklayıcı temporal baş ağrısı, solunum güçlüğü ve baş dönmesi görülebilen bu düzeyinin % 30-50 olduğu zehirlenmelerde şiddetli baş ağrısı, güçsüzlük, kusma, bulantı, senkop, taşikardi ve takipne, % 50-80 olduğu zehirlenmelerde senkop, nöbet, koma, kardiyovasküler toksisite, respiratuar

yetmezlik ve ölüm gelişebilmektedir (48). Belirti ve bulgular ile COHb seviyeleri arasında ilişki **tablo 2.4'** de verilmiştir.

Tablo 2.4: COHb seviyesine göre belirti ve bulgular (48)

COHB (%)	Belirti ve Bulgular
<5	Egzersiz toleransında azalma
5–10	Kalp hastalarında efor anjinası
10–20	Hafif baş ağrısı, bulantı, halsizlik, yüzde kızarma
20–30	Zonklayıcı baş ağrısı, kusma,
30–40	Şiddetli baş ağrısı, kusma, baş dönmesi, görme bozukluğu bitkinlik, dispne, göğüs ağrısı
40–50	Hipotansiyon, senkop, taşikardi, takipne, konfüzyon
50–60	Miyokardiyal iskemi, disritmiler, nöbetler, koma
60–80	Kardiyak arrest, solunum arresti

COHb düzeyi hamilelik ve hemolitik anemi halinde % 5, sigara kullananlarda %10-13 olabileceği akılda tutulmalıdır (25,34). Ancak ciddi komplikasyonlar düşük COHb seviyelerinde de görülebilir. Nitekim daha önceden koroner hastalığı olan kişilerde COHb seviyesindeki % 5-10'luk artışlar bile egzersizde ortaya çıkan anjinayı tetikleyebilir. Yüksek seviyelerdeki COHb genç ve sağlıklı bireyler de bile miyokardı deprese edebilir (49).

Klinik belirtilerin ciddiyeti sadece CO konsantrasyonu ile değil, maruziyet süresi ile de ilişkilidir (6,23). CO gazına uzun süre orta düzeyde maruz kalmak kısa süre yüksek düzeyde maruz kalmaktan daha tehlikeli olabilmektedir (36).

Hipoksi, hücresel solunumun inhibisyonu ve artan metabolik talep nedeni ile anyon açıklı metabolik asidoza neden olabilir. Metabolik asidozun bulunması maruziyet süresi, belirtilerin ciddiyeti ve gecikmiş nörolojik sekeller ile ilişkilidir. Laktat seviyelerinin yüksekliği ciddi zehirlenmeyi gösterir (6,25).

Karbooksihemoglobin seviyesinin yüksek olması oldukça anlamlı olmasına rağmen düşük değerlerde ölçülmesi zehirlenmeyi dışlamaz. Kan gazında genelde parsiyel oksijen basıncı PaO_2 , parsiyel karbondioksit basıncı (PCO_2) genellikle normal seviyelerdedir. Saturasyon normal seviyelerde ölçülür fakat bu durum gerçek doku hipoksisini yansıtmamaktadır (49).

2.1.7.b. Biyokimyasal Testler

Çizgili kas ve miyokard hasarında kreatin fosfokinaz (CPK) ve miyoglobin artışı olabilir. Miyokardiyal hasar nedeni ile kardiyak troponin seviyeleri yüksek bulunabilir (6,36). Miyoglobüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Elektrolit seviyelerinde bozukluklar görülebilir.

Ciddi toksisitede hipokalemi, hiperglisemi oluşabilir. Bu nedenle elektrolit ve glikoz ölçülmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerinde fulminan hepatit lehine artış olabilir. Amilaz seviyesi yüksek bulunabilir. Kronik zehirlenmelerde proteinüri ve glukozüri olabileceğinden idrar tetkiki istenebilir (6).

Tam kan sayımında hafif lökositoz olabilir. Rabdomiyolize bağlı olarak idrarda miyoglobin saptanabilir. Ayrıca eşzamanlı olabilecek ilaç zehirlenmeleri şüphesi varsa toksikolojik analiz yapılmalıdır. Artmış laktat düzeyi CO' ya uzun süre maruz kaldığına işaret eder (6).

2.1.7.c. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografide, sinüs taşikardisi en sık görülen bulgu olmakla beraber değişiklikler nonspesifiktir. S-T çökmesi, T dalga çökmesi, ventriküler ve atrial ekstrasistoller, atrial fibrilasyon, voltaj düşüklüğü, Q-T uzaması, ileti blokları, P-R uzaması ve atrio-ventriküler bloklar görülmektedir (50). Disritmiler ve miyokardiyal iskemi ile ilgili değişiklikler gözlenebilir. Ventriküler fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler akut maruziyette hayatı en çok tehdit eden nedenlerdir (25,39).

2.1.7.d. Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer grafisi: Genellikle akciğer grafisi normaldir. Ciddi zehirlenmelerde nonkardiyojenik akciğer ödemi gözlenebilir. Hiperbarik oksijen tedavisi alanlarda

mutlaka komplikasyonlar açısından akciğer grafisi çekilmelidir. Buzlu cam görüntüsü, perihiler dolgunluk ve peribronşiyal manşet bulgusu CO zehirlenmesinin akciğer grafisi bulgularındandır (49).

Bilgisayarlı beyin tomografi (BBT): Serebral ödem en sık görülen bulgudur. En karakteristik BBT bulgusu ise bazal gangliyonlarda fokal hipodens lezyonların görülmesidir. Bu bulgu özellikle globus palliduslarda simetrik dansite azalmasıdır. Özellikle mental durum değişikliği olan hastalarda nörolojik komplikasyonların öngörülmesi açısından faydalı olabilir (49).

Manyetik Rezonans Görüntüleme: Beyinde görülebilecek patolojik değişiklikler globus pallidus nekrozu, serebral kortekste süngerimsi nekroz, hipokampüste nekroz, serebral beyaz cevherde demyelinizasyondur. Patolojik bulguları saptamada BBT'den daha üstündür (49).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Akut zehirlenmelerde klinik ve hikâye daha belirgin olduğundan tanı daha kolay konulur iken, kronik zehirlenmelerde klinik siliktir ve birçok hastalıkla rahatlıkla karışabilmektedir. Özellikle kronik obstruktif akciğer hastalığının alevlenme dönemi, myokardiyal iskemi, inme, nöbet, migren baş ağrısı, depresyon veya viral hastalık sanılıp yanlış tedavi edilebilmektedir (51). Ayrıca akut zehirlenmelerde zehirlenmenin yanında travma, yanık, diğer zehirlenmelerinde olabileceği düşünülmelidir. CO zehirlenmesi birçok sistemi hafif veya ileri derecede etkilediği için ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülmelidir (6). Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar **Tablo 2.5'**de sunulmuştur..

Tablo 2.5: CO zehirlenmesinde ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar (6).

İlaç İntoksikasyonları	Migren Ve Gerilim Tipi Baş Ağrıları	Myokardit
Anemi	Metabolik Hastalıklar	Menenjit, Ensefalit
Pulmoner Tromboemboli	Şok	Kardiyak Aritmiler
Grip Benzeri Viral Hastalıklar	Mental Bozukluklar	Alkol Alımı
Kafa Travmaları	Psikiyatrik Hastalıklar	Deliryum
Akut Koroner Sendromlar	Sepsis	Yanıklar

2.1.9. Tedavi

CO zehirlenmesinde ilk olarak hasta CO kaynağından uzaklaştırılmalı ve hastanın oksijen gereksinimini azaltmak için fiziksel aktivitesi minimumda tutulmalıdır. Tedavinin temelini hemodinamik stabilizasyon ve CO eliminasyonu için oksijen tedavisi oluşturur (1,6). Hemodinamik olarak stabil olgularda öncelikle CO eliminasyonu sağlanması gerekirken, kardiyopulmoner arresti olan hastalarda resüsitasyon öncelik kazanmalıdır.

Oksijen verilerek, havayolu yönetimi, solunumu ve kardiyovasküler durumu stabilize etmeye yönelik agresif destek tedavisi yapılması gerekir. Tüm hastalar dikkatlice gözlenmeli, özellikle kalp hastalığı olanlar COHb seviyeleri normal değerlerde olsa bile kardiyak monitörizasyon ile takip edilmelidirler (1).

Asıl tedaviyi, bağlandığı bölgeden CO'yu yarışmalı olarak çıkaran oksijen tedavisi oluşturur. Kandaki CO'nun eliminasyonu, solunum havasındaki oksijen konsantrasyonu ya da atmosfer basıncı artırılarak hızlandırılabilir. COHb, oda havasında 249-320 dakika, normobarik oksijen tedavisi alanlarda yaklaşık 74-80 dakika, 2.5 atmosfer basıncı ile hiperbarik oksijen tedavisi alanlarda ise 24 dakikada yarılanmaktadır (1). Oksijen tedavisi ile COHb'nin dissosiasyonu artmakta ve toksik etkileri azalmaktadır. Ayrıca oksijen verildiğinde kanda çözünen oksijen miktarı artmakta ve CO yarılanma ömrü azalmaktadır. Bu nedenle %100 oksijen verilmesi

veya hiperbarik oksijen uygulaması iki değişik tedavi yöntemidir (1). Zehirlenmeden sonraki 6 saat içinde 1 atmosfer basıncında %100 oksijen veya hiperbarik oksijen uygulamasının ölüm oranını %30'dan %14'e indirdiği gösterilmiştir. Aynı olumlu etki nörolojik bozukluk gelişiminin önlenmesi açısından da söz konusudur (15,23).

2.1.9.a.Normobarik Oksijen Tedavisi (NBOT)

CO zehirlenmesinden kuşku edilen bir hastada COHb sonuçlarını beklemeden hızla NBOT'ye başlanması önerilmektedir. Solunum desteği gereken hastalara, spontan solunumu dönüncüye veya endotrakeal entübasyon yapıncaya kadar tercihen rezervuarlı maskeler ile %100 oksijen verilmesinin yararlı olduğı bildirilmektedir (23). Hafif zehirlenme belirtileri olan hastalara (baş ağrısı, bulantı, halsizlik veya soğuk algınlığı belirtileri) yaklaşık 4 saat %100 oksijen ile NBOT önerilmektedir. Bu süre hastanın belirtileri kayboluncaya kadar veya COHb seviyesi normale (< %5) gelinceye kadar uzatılabileceğı belirtilmektedir (6). NBOT ile belirtileri geçmeyen hafif zehirlenme olgularında takip ve %100 oksijen verme süresinin uzatılması, belirtilerin diğere sebepleri araştırılması, başka bir neden bulunamadığı durumlarda bu hastalara HBOT başlanması önerilmektedir (52).

2.1.9.b.Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT)

HBOT, izole bir basınç odasında hastaya deniz seviyesindeki atmosferik basınçtan 2-3 kat daha fazla bir basınçta %100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavi şeklidir. Genellikle 3 atmosfer basıncında 45 dakika uygulanmaktadır (53). HBOT'nin CO'nun eliminasyonunu artırdığı, doku oksijenasyonunu sağladığı, serebral ödemi azalttığı, mitokondriyal fonksiyonları ve inflamatuvar yanıtı düzenlediğı bildirilmektedir (26,54).

Maske, başlık veya endotrakeal tüp ile uygulanan HBOT ile arteryel oksijen basıncı 2000 mmHg'ya, doku oksijen basıncı da 400 mmHg'ya kadar çıkabileceğı öne sürülmektedir (55). Deniz seviyesinde, plazmada çözünmüş halde bulunan osijen (O₂) konsantrasyonu 0,3ml/dL dir. Normal atmosferik basınç altında %100 oksijen solunması, kanda çözünmüş oksijen miktarını beş kat artırmaktadır. 3 atmosfer basınç

altında uygulanan HBOT ile plazmada çözülmüş oksijen miktarı yaklaşık 6 ml/dl' ye kadar çıkarabileceği ve bu miktarın istirahat halinde, hemoglobinden bağımsız olarak, hücrelerin gereksinimi olan oksijenin sağlanması için yeterli olduğu belirtilmektedir.

(53). HBOT' nin bir sefer uygulanmasına göre iki veya üç defa uygulanmasının daha yararlı olduğu, iki veya üç kez uygulama ile CO zehirlenmesi nedeni ile oluşan lipid peroksidasyonunun meydana getirdiği reperfüzyon hasarını azalttığı bildirilmektedir (2).

Weaver ve arkadaşlarını akut CO zehirlenmesi sonrasında ilk 24 saat içerisinde yapılan HBOT'nin NBOT'ye kıyasla kognitif bozukluk riskini azalttığını rapor etmişlerdir (56). Bununla birlikte HBOT yapılan merkezlerin her yerde bulunmaması ve tamamen risksiz olmaması nedeni ile CO zehirlenmesinde oksijenin, normal veya yüksek basınç altında verilmesi tartışma konusu olmaya devam etmektedir (6).

HBOT' nin CO zehirlenmesindeki endikasyonları **Tablo 2.6'** de gösterilmiştir.

Tablo 2.6: CO zehirlenmesinde hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları (1)

- Mental durum değişikliği
- Fokal nörolojik defisit
- Koma
- Nöbet
- Senkop
- Kanıtlanmış myokardiyal iskemi
- COHb > %15 olan gebeler
- COHb > %25 olan hastalar

HBOT'nin yaygın komplikasyonları reversibl myopi, anksiyete ve orta kulakta barotraumadır (34,54). Diğer komplikasyonları oksijen toksisitesi, nöbetler ve akciğer ödemidir. Kesinlikle kontrendike olduğu tek durum tedavi edilmemiş pnömotoraktır. Rölatif kontrendikasyonları ise, klostrofobi, orta kulakta otoskleroz ve intestinal obstrüksiyondur (6).

2.1.10. Destek Tedavisi ve Takip

Kardiyak veya nörolojik hasar belirtilerinin saptandığı ciddi zehirlenme olgularının yoğun bakım şartlarında takip edilmesi, kardiyovasküler monitörizasyon ve kan gazı ile asit-baz dengesi takibinin yapılmasının gerekli olduğu bildirilmektedir. Yoğun bakımda takip ve tedaviye rağmen mortalite %30'lara kadar çıkabileceği ileri sürülmektedir. (57)

Serebral ödem saptanır ise intrakranial basınç monitörizasyonu yapılmalıdır. Başın elevasyonu, mannitol ve hiperventilasyon gerekebilir. Steroidlerin bu durumda faydası ispatlanmamıştır ancak ciddi vakalarda denenebileceği bildirilmektedir (57). CO zehirlenmesine bağlı olarak gelişen hipotansiyon, intravenöz mayi verilerek veya inotropik ajanlarla tedavi edilmesi, hayatı tehdit edici disritmilerde standart ileri kardiyak yaşam desteği protokolleri uygulanması önerilmektedir (6,58).

Metabolik asidozu olan hastalarda sodyum bikarbonat tedavisi, pH 7,15'in altına düşmedikçe verilmemelidir. Bikarbonat oksihemoglobin eğrisini sola kaydırıp doku hipoksisini artırabilir. Asidoz genellikle oksijen tedavisi ile düzelir. Eğer düzelmiyorsa diğer toksik inhalasyonlar ve termal inhalasyon düşünülmelidir (57). CO zehirlenmesine maruz kalan hasta gebe ise oksijen tedavisinin süresi uzatılmalıdır. Çünkü fetal COHb seviyesi maternal COHb' den %10-15 daha yüksektir ve dissosiasyonu daha geç olur. Yirmi haftanın üzerindeki gebelikler fetal monitörizasyon için hastaneye yatırılmalıdır (6). Dört saat süre ile %100 oksijen ile NBOT alan ve belirtileri kaybolan hastalar, şikâyetleri tekrar başlarsa yeniden hastaneye başvurmaları önerilerek taburcu edilebileceği ancak bu hastaların 24-48 saat içinde tekrar değerlendirilmeleri gerektiği belirtilmektedir (52). Orta derecede zehirlenme belirtileri olan hastaların yakın takibe ihtiyaç duyduğu, şuur kaybı hikâyesi veya miyokardiyal iskemi gibi major belirtilerin olması durumunda bu hastalarda HBOT'yi başlaması gerektiği vurgulanmaktadır (52,59). Ciddi zehirlenme olguları ve belirtileri NBOT ile düzelmeyen olguların hastanede takip edilmesi belirtilmektedir (6). Gecikmiş nörolojik sekellerin 2-40 gün içinde çıkabileceği taburcu edilen hasta ve yakınlarına söylenmeli, bu durumda ortaya çıkabilecek belirtiler hakkında bilgi verilmelidir. Ayrıca suisid amaçlı CO zehirlenmesi vakaları psikiyatri bölümü ile konsülte edilmelidir (6).

2.1.11. Prognoz

CO zehirlenmelerinin prognozu hakkındaki veriler ortak bir sonuç altında toplanamamaktadır. Yine de ağır zehirlenme vakalarının yaklaşık %30'unun ölümlle sonuçlandığı ileri sürülmektedir. Kardiyak arrest, koma, metabolik asidoz, yüksek COHb düzeyleri, ileri yaş, komorbid durumun varlığı, nörolojik sekellerin ortaya çıkmış olması mortalite ve morbidite açısından risk faktörü oluşturmaktadır (60).

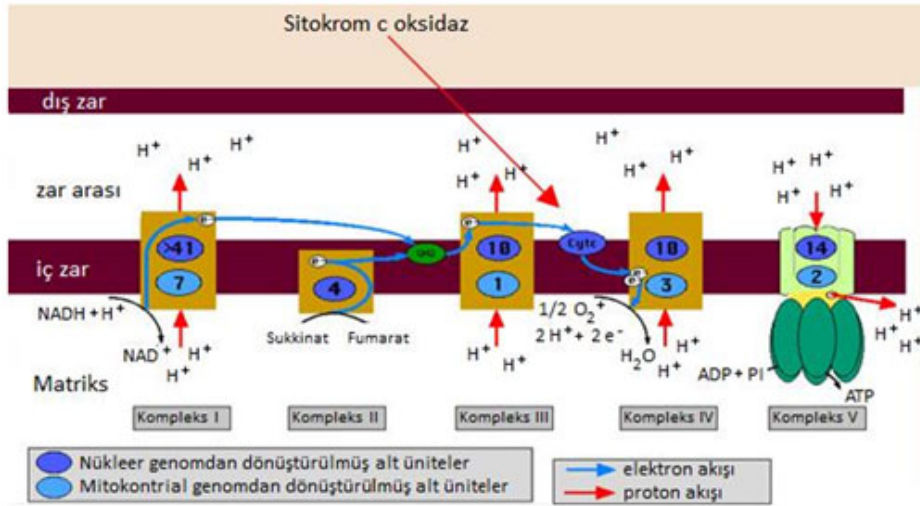
2.1.12. Komplikasyonlar

CO zehirlenmesi olan çoğu hastada akut serebral etkilenme belirtileri ortaya çıkmamaktadır. Bunun yanında, zehirlenmenin tedavisinden sonra ortaya çıkan gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom (3–240 gün) en korkulan komplikasyondur. Bu durumun globus pallidus ve derin beyaz cevher tutulumuna bağlı olduğu iddia edilmiştir. Kognitif ve personalite değişiklikleri, parkinsonizm, inkontinans, demans ve psikoz bildirilen bulgular arasındadır. Etkilenen bireylerin %50–75'inde yaklaşık bir yıl içinde tam düzelme gözlenmektedir (18,61).

2.2 Serbest Radikaller

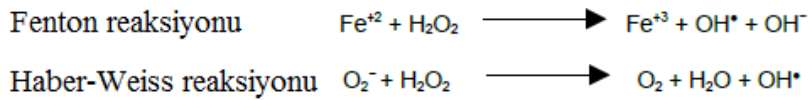
Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllerdir. Son yıllarda birçok hastalığın patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Oldukça aktif olan bu moleküller, özellikle demir gibi geçiş metallerinin varlığında ortaya çıktıkları gibi birçok ağır metallere maruz kalınımında ayrıca metilmalonik asid ve aminolevulinik asid gibi toksik maddelerin artış durumlarında da miktarları yükselebilmektedir (62).

Oksijen yaşam için gereklidir. Oksidasyonunun çoğunluğu hücre içi moleküllerin iki elektronun NAD (Nikotinamid adenin dinukleotid) veya FAD (Flavin adenin dinukleotid) gibi uygun alıcılara transfer edilmesiyle olur. Oksijenin suya redüksiyonu, oksijene güçlü bir şekilde bağlanan sitokrom c oksidaz tarafından katalizlenir ve bu son reaksiyondur.



Şekil 2.3:Elektron transport zinciri ve sitokrom c oksidaz

Bu işlem sırasında herhangi bir ara ürün oluşmaz. Ancak oksijenin elektronik yapısı her defasında bir elektron eklenmesi ile redüksiyon oluşturmaya yatkın olduğu için ortaya oksijen radikalleri denilen hücresel hasara neden olabilen ürünler çıkar (63). Radikal; oldukça etkin, eşleşmemiş elektronu dış yörüngesinde bulunduran bir molekül olarak tanımlanır. Bu yörüngeyi tamamlamak için başka bir molekülden bir elektronun koparıldığı zincirleme reaksiyonlara yol açar. Oksijene her defasında elektron transfer edilmesi süperoksit anyonu, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil iyonu (OH^-) gibi serbest radikalleri oluşumuna neden olur. Bunlar içerisinde hidroksil radikali; lipid peroksidasyonu ve diğer toksik radikalleri oluşturduğu için şüphesiz en tehlikeli serbest radikaldir (64). Hidrojen peroksit tek başına bir serbest radikal olmamasına karşın, Fenton veya Haber-Weiss reaksiyonları yoluyla demir (Fe veya bakır (Cu^{+2}) varlığında hidroksil radikal oluşumuna yol açar (63,64).



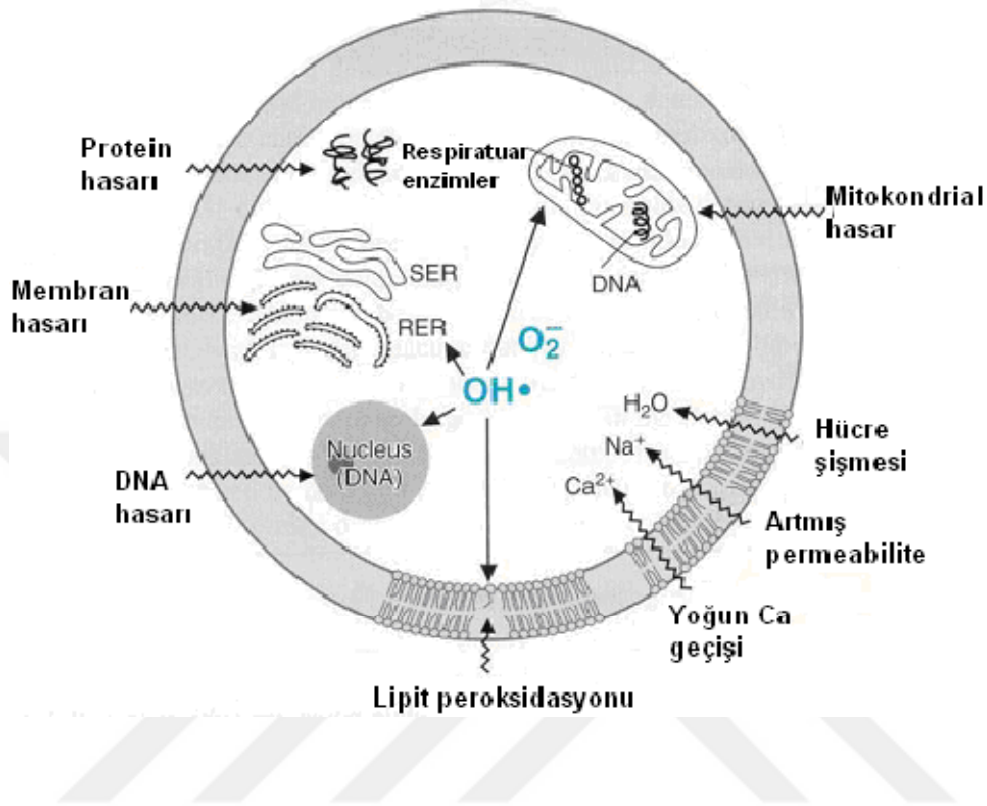
Şekil 2.4: Hidrojen peroksitten hidroksil iyonu oluşumunu katalizleyen reaksiyonlar

Hücredeki oksidatif işlemler genellikle elektronların oksijene su oluşturmak amaçlı bir ara ürün salınmaksızın transferi ile sonuçlanmasına karşın, az miktarda oksijen radikali elektron transfer reaksiyonlarından kaçarak oluşur. Metal katalizi

reaksiyonlara OH radikali veya demir-oksijen türleri membrandaki çoklu doymamış yağ asidlerine saldırarak lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Ayrıca malondialdehid (MDA) gibi reaktif aldehydler ortaya çıkar (63).

Sitokrom P₄₅₀ sistemi de endoplazmik retikulumda oksijen radikalleri üretebilir. Oksijen radikalleri aynı zamanda bakteriyel infeksiyon gibi inflamasyon olayları sırasında hücrelerde üretilir. Bakteriyel infeksiyonlarla mücadele için oksijen radikalleri fagositler tarafından üretilip salınarak, işgalci bakteriler solunum patlaması olarak bilinen işlemle öldürülürler. Akut infeksiyonda oksijen radikallerinin üretilmesi ve bakterinin öldürülmesi etkin bir işlem iken, uzamış infeksiyonlarda fagositlerin ölmeye başlamasına bağlı salınan toksik oksijen radikalleri çevre hücreleri de etkiler. Ayrıca kozmik radyasyon, kimyasal madde, ilaçların alınması ve sigara kullanımı reaktif oksijen türlerinin oluşmasına öncülük eder (65).

Reaktif oksijen türleri hücrelerde bulunan her sınıftan ana makromoleküllerle etkileşip hasar yapabilirler. Plazma ve membranda bulunan fosfolipidler; hidroksil radikali ile çoklu doymamış yağ asidinden bir hidrojenin koparılması ile başlayan lipid peroksidasyonuna çok hassastırlar. Ortaya çıkan lipid radikalleri, oksijen ile etkileşip lipid peroksit radikallerini ve MDA'yı oluştururlar. MDA suda çözünür bir molekül olup kandaki düzeyleri ölçülebilir. Lipid peroksidasyonunun en önemli etkisi, membran geçirgenliğini arttırmak yoluyla, kalsiyum ve diğer iyonların hücre içine geçmesi sonucu hücrede şişme meydana getirmesidir. Benzer bir geçirgenlik artışı da hücre organel membranlarında oluşarak, iyon dağılım bozukluğu ve hücre içi harabiyet meydana getirir. Örnek olarak mitokondriyal kalsiyum birikimi apoptozisi tetikleyebilir (64). Oksijen radikallerinin en önemli etkisi, hem mitokondriyal, hem de çekirdekdeki deoksiribonükleik asit (DNA)'ın hasarlanması sonucu oluşan mutasyonlardır. Ferroz iyonlarının nonspesifik olarak DNA'ya bağlanması hidroksil radikallerinin saldıracağı bölgeyi belirleyebilir ve sonuçta sarmal kopabilir. Elektron transport zinciri toksik oksijen radikallerinin en büyük kaynağı olduğundan, mitokondriyal DNA oksijen radikal hasarından daha fazla etkilenir. Nükleer DNA tamir mekanizması kadar aktif ve etkili olan koruyucu histontabakası yoluyla hasardan korunurlar. Mitokondriyal DNA hasarı enerji metabolizmasını etkileyen mutasyonlarla sonuçlanır. Dolayısıyla kas kontraksiyonları gibi yoğun enerji gerektiren fonksiyonları etkileyen bulgular oluşur (64).



Şekil 2.5: Serbest radikallerin hücre içi yapılara etkileri (66,67)

Reaktif oksijen türevlerinin en önemli intrasellüler kaynağı mitokondridir. Oluşan bu reaktif oksijen türevleri mitokondriyal DNA'ya zarar verir. Mitokondride elektron transport sisteminde süperoksit üreten iki bölgenin bulunduğu gösterilmiştir. Elektron transport sisteminde kullanılan oksijenin %1-2'si bu şekilde süperoksit oluşumu ile sonuçlanır. Glikozun aerobik solunum ile yıkılması sırasında, tüm anabolik ve katabolik süreçlerde moleküler düzeyde elektron kaçışları olur. Bu sırada bir miktar oksidan moleküller ortaya çıkar (68).

Zehirlenmeler (örneğin karbonmonoksit zehirlenmesi) radyoaktivite, alerjik durumlar, travma, iskemi ve hemoraji gibi durumlarda da elektron transport sisteminden kaçaklar olur ve oksidan moleküller oluşur. Yine değişik mekanizmalarla hücre içi kalsiyum düzeylerinin arttığı durumlarda oksidan enzimler aktive olur ve çok sayıda mediatör ve oksidan madde oluşmaya başlar (69).

Sigara dumanı, kirli hava, ozon ,nitrojen dioksit, benzen, kükürt dioksit, karbon monoksit ve insektisidler de serbest radikal oluşturarak oksidatif strese neden olurlar (70). Ayrıca alkol, uyuşturucu madde, nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi sitotoksik ilaçlar, enfeksiyon ajanları, hiperoksi, yaşlanma ve stres gibi pek çok faktör oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Hiperbarik oksijen (HBO), H₂O₂ üzerinden serbest radikal oluşturarak lipid peroksidasyonu yapmaktadır (71). Nötrofiller de hücre zarlarında bulunan NADPH-oksidaz (Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat-oksidaz) enzimi aracılığıyla moleküler oksijeni redükte ederek süperoksid radikali (O₂) oluşturabilirler. Aktive olmuş nötrofiller aynı zamanda miyeloperoksidaz (MPO) enzimi salgılayarak, hidrojen peroksid ve klorür iyonlarından hipoklorik asit (HOCl) oluşmasını katalize ederler. HOCl, güçlü bir oksidandır ve sülfidril grubu ya da nitrojen içeren bileşikler ve DNA gibi birçok maddeyle kolayca reaksiyona girebilir (72). CO zehirlenmesinde, hipoksik ve inflamatuvar mekanizmalarla serbest radikaller artar ve zararlı etkiler ortaya çıkar.

2.3 Antioksidanlar

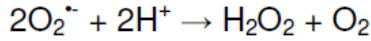
Hücrelerde ve ekstrasellüler sıvıda sitotoksik oksijenradikallerini zararsız duruma getirmeye çalışan antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar normal biyokimyasal olaylar sırasında az miktarda oluşan radikalleri nötralize edebilir. Ancak hiperoksi, iskemi–reperfüzyon olayı sonrası ya da tütün dumanı, asbest gibi ksenobiyotiklere maruz kalma ve bu radikalleri bol miktarda oluşturan aktive nötrofiller ile diğer fagositlerin dokuda toplanması gibi durumlarda oksidan/antioksidan denge bozulursa antioksidan mekanizmalar azalır. Sonuçta hücre zedelenmesi ve hücre ölümüne yol açar (73). Antioksidan savunma ise total antioksidan savunmayı ya da antioksidan savunmada etkili olan bileşenlerin ölçümü yoluyla tespit edilebilir.

2.3.1 Antioksidan Enzimler

Antioksidan savunma enzimleri sağlıklı aerobik yaşam için zorunludur. Başlıca antioksidan savunma enzimleri Süperoksid dismutaz (SOD), Katalaz, Glutatyon

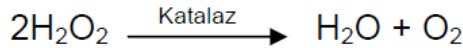
peroksidaz, Glutasyon redüktaz, Glukoz 6 fosfat dehidrogenazdır. Bu enzimler serbest oksijen radikallerini daha az toksik maddelere dönüştürürler (74).

Süperoksit Dismutaz (SOD) :Süperoksit radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.

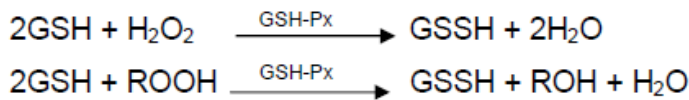


Sitozolde bulunan Cu-Zn SOD ve mitokondride bulunan Mn-SOD olmak üzere iki tür izoenzimi vardır (70). Süperoksit radikali ve SOD arasındaki dengenin, pek çok hastalıkta özellikle inflamatuvar hastalıklar, iskemi ve perfüzyon hasarı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi hastalıklarda rolü bulunduğu anlaşılmıştır (75).

Katalaz : Yapısında Fe³⁺ bulunduran dört hem grubundan oluşmuş birhemoproteindir. Hidrojen peroksiti suya ve oksijene parçalar. Esas olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur (76).



Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): Sitozolde yerleşmiş bir enzim olan GSH-Px yapısında dört selenyum atomu içerir. GSH-Px'ın katalizlediği reaksiyonların substratı H₂O₂ veya bir organik peroksittir. Reaksiyonda glutasyon oksitlenirken peroksitler suya veya alkole indirgenir (76) .



Oksidlenmiş glutasyonun (GSSG), indirgenmiş (aktif) glutatyona (GSH) çevrilmesi **glutasyon redüktaz** enzimi tarafından yapılır (77).



Glutasyon S-Transferaz (GST): Toksik metabolitlerle GSH'ın konjugasyonunu katalizleyen GST enzimi de toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan başka bir antioksidan enzimdir. Sitozolde bulunmaktadır (76).



2.3.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar; serbest radikalleri, radikal olmayan ve toksik olmayan moleküllere dönüştüren serbest radikal toplayıcılarıdır. Çoğu serbest radikal toplayıcısı, serbest radikallere birhidrojen atomu vererek serbest radikali nötralize eden antioksidan bileşikleridir. Dolayısıyla antioksidanlar, serbest radikalleri indirgerler ve kendileri de de-okside olurlar. Besinlerdeki serbest radikal toplayıcılarının (E vitamini, askorbik asit, karotenoidler ve flavonoidler) yanı sıra endojen olarak üretilen serbest radikal toplayıcıları (glutasyon, tiyol, ürik asit, melatonin, koenzimQ) da bulunmaktadır (78).

2.3.2.a Glutasyon (GSH)

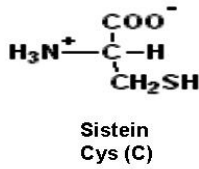
Antioksidan ve indirgeyici bir ajan olan glutasyon, organizmada peroksidaz aracılı peroksitlerin katabolize edilmesi, hücresel tiyol ve redoks potansiyelinin düzenlenmesi, bir nörotransmitter veya immüno-farmakolojik tiyol görevi üstlenerek endokrin ve immün sistem arasındaki etkileşimin sağlanması, transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırarak strese cevabın aktivasyonu gibi görevler üstlenir (79).

2.3.2.b Tiyol

Tiyoller karbon atomları ile birleşmiş sülfidril grupların bir bileşenidir. Endojen moleküller olan tiyoller, oksitleyici çevreye rağmen indirgeyici bir rol oynayarak aerobik hücreleri serbest radikallerinin indüklediği hücre hasarına karşı korurlar (9,80,

81,82). Tiyol grupları antioksidan etkilerini iki mekanizma ile gösterir. Bunlardan ilki enzimatik reaksiyonlar yoluyla oluşan antioksidan etkidir. Tiyol grubu taşıyan bir tripeptid olan glutatyon, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilen bir tiyol olan ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutatyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Bu koruma, enzimatik olarak gerçekleşmektedir. Tiyol gruplarının ikinci antioksidan etki mekanizması ise serbest radikalleri yakalayarak oluşturduğu antioksidan etkidir (83).

Sistein, homosistein, metiyonin ve redükte glutatyon (GSH) aminoasitleri plazma tiyollerinin başlıca kaynaklarını oluştururlar. Tiyol bileşikleriyle indüklenen prooksidan etkiler, böbrek iskemisi, karaciğer yetmezliği ile kalp-damar ve serebrovasküler dokuların hastalıklarında bildirilmiştir (84,85). Plazmada bulunan antioksidanlar içerisinde, tiyol gruplarının en yüksek konsantrasyona sahip olması, erişkinlerde plazma protein seviyelerinin yüksek olmasıyla açıklanmaktadır (86). Tiyol grupları tüm vücut hücrelerinde bulunur ve onsuz yaşam olmaz (81).



İnsan serum tiyollerinin ölçümü için standart ölçüm metodu Ellman tarafından tanımlanmış ve arkadaşı Hu tarafından modifiye edilmiştir. Ancak bu örnekte disülfidler ve tiyollerin ölçümünün zor olduğu belirtilmiştir. (87,88) Tiyollerin çoğu düşük konsantrasyonlardadır (0,1 -10 µmol/l) ve izole serumda stabil değildir. Birkaç çalışmada tiyol ölçümünde yeni metod tanımlanmıştır (89). HPLC (yüksek performans liquid kromatografisi) izole tiyol konsantrasyonlarını ölçmek için en popüler methodur. Ancak bu metodun zaman alıcı, türevlendirmelerinin karışık olması gibi dezavantajları vardır (90). Ayrıca HPLC tabanlı bir yöntem fazla reaktif tüketir ve bu nedenle pahalıdır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (AAEAH) Etik Kurul Komisyonu tarafından alınan etik kurul onayı doğrultusunda (Onay Tarihi: 26.05.2011, Karar No: 2011/05/55) AAEAH Acil Tıp Kliniğinde gerçekleştirilen prospektif kontrollü bir çalışmadır.

Çalışma 30.05.2011 ile 15.11.2011 tarihleri arasında acil kliniğimizde gerçekleştirildi. Acil kliniğine başvuran karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı konulan toplam 85 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubuna AAEAH Acil Tıp Kliniğinde görev yapan sağlık, temizlik, hasta yönlendirme ve güvenlik personelinden oluşan 50 sağlıklı kişi seçildi.

3.1 Hastaların Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri:

Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastalar, kan COHb düzeyi sigara içmeyenlerde %5, sigara içenlerde %10'un üzerinde olanlar, bilgilendirilmiş onam formunda açıklanan şartlarını kabul edenler ve CO gazına maruziyetten sonra ilk 6 saat içinde başvuran hastalar çalışmaya dahil edildi.

Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı ve akut mezenter iskemi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılma kriteri olarak belirlendi. 18 yaşından küçükler ve çalışma şartlarını kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.2 Çalışma formu

Hastaların bilgilerinin toplanması için hazırlanan çalışma formu Ek-1'dedir.

3.3 Bilinç durumunun değerlendirilmesi

Hastaların bilinç durumu Glaskow Koma Skalası (GKS) ile ölçüldü (Tablo3.1.)

Tablo3.1: Glaskow Koma Skalası

Motor yanıt		Sözel yanıt		Göz açma	
Motor cevaplar normal	6	Oryantasyon normal	5	Spontan açık	4
Ağrıyı lokalize ediyor	5	Dezoryantasyon	4	Sesli uyararla açık	3
Ağrıya fleksör cevap	4	Uygunsuz kelime	3	Ağrılı uyararla açık	2
Dekortike postür	3	Anlamsız sesler	2	Cevap yok	1
Deserebre postür	2	Cevap yok	1		
Cevap yok	1				

3.4 Örneklerin Alınması

Hastalardan ilk gelişte (0. saat), gelişinin 1. saati ve 6. saatinde antekübital bölgeden venöz kan alındı. Her hasta için ilk alınan kandan tam kan sayımı, glikoz, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), serum elektrolitlerinden sodyum (Na), potasyum (K) ve kalsiyum (Ca), kardiyak etkilenme açısından; kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve troponin I rutin olarak çalışıldı. Ayrıca her hastadan venöz kan gazları çalışıldı ve bu tetkikte kan pH'sı, baz eksisi (BE), bikarbonat, laktat ve karbooksihemoglobin ölçümleri değerlendirildi.

Total tiyol değeri ölçümü için hastaların acil servise başvuru anında ve dinamik değişiminin monitörizasyonu için hastanın başvurusundan sonraki 1.saat ve 6.saatlerde venöz kan alındı. Karbooksihemoglobin değerleri arasındaki değişiklikleri ve tedavi etkinliği için 0.saat 1.saat ve 6.saatlerde venöz kan gazı alındı.

Total tiyol ölçümü için değerlendirilecek kanlar 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3500 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası eppendorf tüplerine alınan kanlar çalışmanın yapılacağı tarihe kadar -80°C'lik ısıda muhafaza edildi.

3.5 Laboratuvar Ölçümleri

3.5.1 Tam Kan Sayımı ve Rutin Biyokimya Ölçümleri

Tam kan sayımı, rutin biyokimya, CK-MB, Troponin I, COHb, Laktat ve kan gazları hastaların başvuru sırasında alınan kanlarından çalışıldı. Hastaların kan gazları, COHb ve laktat düzeyleri için alınan kan için heparin (Nevparin®) ile yıkanmış enjektör kullanıldı.

Tablo 3.2: Kullanılan laboratuvar parametreleri, ölçüm yöntemleri ve cihazlar

Parametre	Ölçüm yöntemi	Cihaz / Üretim Yeri
Tam kan sayımı	Empedans	Beckmann Coulter / USA
Glukoz	Hexokinase	ADVIA 2400 / Japan
Üre	Glutamat dehidrogenaz ile üreaz metodu	ADVIA 2400 / Japan
Kreatinin	Jaffle metodu	ADVIA 2400 / Japan
ALT / AST	Modifiye IFCC	ADVIA 2400 / Japan
CK	NAC aktiviteli IFCC	ADVIA 2400 / Japan
Na, K	İyon selektif elektrot	ADVIA 2400 / Japan
Ca	Arsenazo III	ADVIA 2400 / Japan
CK-MB, Troponin I	Chemiluminescent İmmünassay	ADVIA Centaur XP Siemens USA
COHb, Laktat	İyon exchange	Radiometer ABL 825 (Ko-Oksimetre) / Denmark

3.5.2 Total Tiyol Ölçümü

Total serum tiyol konsantrasyonu veya sülfidril grubu, Elman tarafından açıklanan ve Hu tarafından modifiye edilen yöntemle ölçüldü. Tiyol ile etkileşime giren 5,5'-dithiobis (2 nitrobenzoik asit) (DTNB) 412 nm'de maksimum pik ile son derece renkli bir anyon oluşturur. Bu yöntem hastanemiz biyokimya laboratuvarında biyokimya analizörüne (SIEMENS, ADVIA 2400, Japonya) uyarlanarak total serum tiyol değerleri elde edilmiştir.

3.6 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediklerinin tespiti için Kolmogorow-smirnow testi yapıldı. Parametrelerin heterojen dağılım gösterdiği saptandığından nonparametrik testler kullanıldı. Çalışma grubunun demografik özellikleri, klinik semptomların sıklığı, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları ve ortalamaları incelendi. Çalışma ve kontrol gruplarının seçilmiş parametreler açısından karşılaştırılmasında Mann-whitney U testi kullanıldı. Çalışma grubunda total tiyol değerinin 0, 1 ve 6. saatlerde yapılan ölçümlerinde zamana bağlı değişimin tespiti için Paired-samples T testi kullanıldı. Laboratuvar sonuçlarının parametrik ve parametrik olmayan verilerin özelliklerine göre birbirleriyle olan korelasyonları Pearson, kendall's tau-b ve spearman korelasyon testleri uygulandı. Korelasyon testleri sonucunda birbirleriyle anlamlı korelasyon değerleri **tablo 4.3**'te gösterilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubuna alınan 85 hastanın 38'i erkek (%44,7), 47'si kadın (%55,3) idi. Yaş ortalamaları 35.58 ± 14.57 (min:18 max :75). Kontrol grubuna alınanların 20'si erkek (%40) 30'u kadın (%60) idi. Kontrol grubu yaş ortalamaları ise 34.3 ± 11.82 (min:18 max:60). Bu iki grup yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları karşılaştırıldığında fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışma grubunda en sık başvuru semptomları baş ağrısı %81.2 ve bulantı %72.9 idi. 7 hastada göğüs ağrısı (anjina) saptandı. Göğüs ağrısı şikayeti olan 2 hastada kardiyak belirteçler yüksek bulundu. Göğüs ağrısı şikayeti olmayan 2 hastamızda da kardiyak belirteçler yüksek saptandı. Çarpıntı şikayeti olan 9 hastadan sadece 3 hastada nabız 120 vuru/dk'nın üzerinde saptandı. Hiçbir hastamızda kardiyak iskemi düşündürecek ekg (elektrokardiyografi) değişiklikleri saptanmadı.

CO zehirlenmesinin tanısında kullandığımız COHb düzeylerinin ortalama değeri $23,198 \pm 7,327$ olarak saptandı. Diğer semptomlar ve yüzde dağılımları **Tablo 4.1'** da belirtilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların semptomları ve yüzde dağılımları

Semptom	%
Baş ağrısı	81.2
Bulantı	72.9
Baş dönmesi	47.1
Kusma	34.1
Senkop	18.8
Çarpıntı	10.6
Dispne	9.4
Anjina	7.1
Konuşma bozukluğu	3.5
Karın ağrısı	2.4

Hastalar ortalama 174.88 dakika ± 138.01 dakika CO'a maruz kalmışlar. En sık soba (%54.1) ve şöfbenden (%42.4) sızan CO ile etkilenmişlerdir. Hastaların geliş bilgileri, demografik özellikleri **Tablo 4.2'**de gösterilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların ilk gelişte bakılan (0.saat) tiyol değerlerinin ortalaması 423.16 ± 86.94 ($\mu\text{mol/l}$) 1. Saatdeki tiyol değerlerinin ortalaması 370.90 ± 67.47 ($\mu\text{mol/l}$) ,6.saat bakılan tiyol değerlerinin ortalaması ise 474.56 ± 48.52 ($\mu\text{mol/l}$) olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun tiyol değeri 482.94 ± 92.18 ($\mu\text{mol/l}$) olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.2 :Hastaların demografik özellikleri

Yaş (yıl) ortalama± S.D	35.58±14.57
Cinsiyet	
Kadın	47 (%55.3)
Erkek	38 (44.7)
Zehirlenme nedeni	
Soba	46
Şofben	36
Diğer	3
CO'ya maruz kalma süresi (dakika), ortalama±S.D	174.88±138.01
Hastaneye başvuru şekli	
112 ambulansı	61
Kendi imkanlarıyla	24
Vital bulgular	
Sistolik kan basıncı (mmHg)	121.50 ±22.40
Diastolik kan basıncı (mmHg)	77.17±15.71
Nabız	87.67±17.71
Solunum	17.95±3.80
Son durum	
Taburcu	79
Yatış	5
Sevk	0
Exitus	1

Hastaların 0.,1. ve 6. saatlerde alınan total tiyollerinin ortalamaları karşılaştırıldığında bu üç farklı zamanda ölçülen total tiyol değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hastalardan üç farklı zamanda alınan tiyol değeri ortalamaları ile kontrol grubunun tiyol değeri ortalamalarıyla ayrı ayrı kıyaslandığında 0.saat tiyol ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,003$). 1.saat ile kontrol grubunun tiyol değeri ortalaması kıyaslandığında daha anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0,001$) 6.saat bakılan total tiyol ortalaması ile kontrol grubunun total tiyol ortalaması kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$)

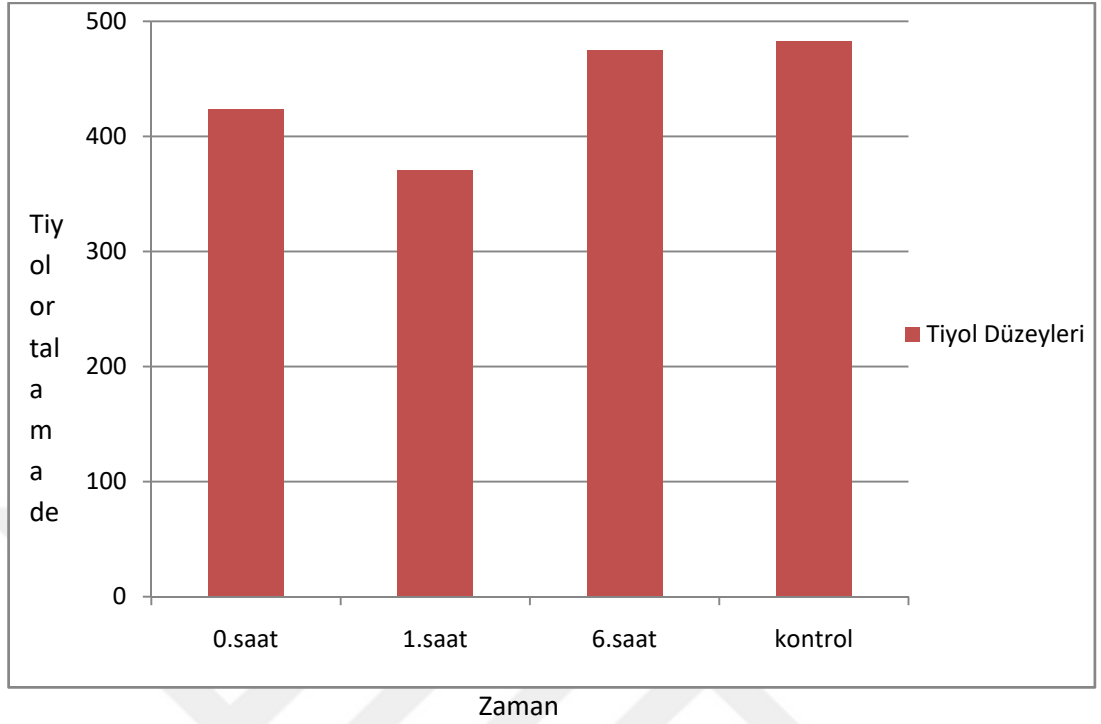
Çalışma grubundaki hastaların kan COHb düzeyleri ile laktat düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$) diğer laboratuvar parametreleri arasında korelasyonlar **Tablo 4.3**'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3: Hastalardan ölçülen parametrelerin birbirleri arasındaki korelasyonları

	Ck-MB	Troponin	Laktat	COHb	Baz Eksisi	WBC	Plt	Glukoz
Ck-MB		P<0.01 r=0.765	P<0.01 r=0.333			P<0.01 r=0.283	p=0.012 r=0.271	p=0.036 r=0.228
Troponin	P<0.01 r=0.765		P<0.001 r=0.425		P<0.001 r= -0.424		p=0.021 r=0.249	P<0.001 r=0.401
Laktat	P<0.01 r=0.333	P<0.01 r=0.425		P<0.001 r=0.548	P<0.001 r=-0.851			P<0.01 r=0.344
COHb			P<0.01 r=0.548		p=0.004 r=-0.306			P<0.01 r=0.344
Baz Eksisi		P<0.01 r= -0.424	P<0.01 r=-0.851	p=0.004 r=-0.306				P<0.01 r=-0.727
WBC	P<0.01 r=0.283						P<0.01 r=0.439	
Plt	p=0.02 r=0.271	p=0.021 r=0.249				P<0.01 r=0.439		
Glukoz	p=0.036 r=0.228	P<0.01 r=0.401	P<0.01 r=0.344	P<0.01 r=0.344	P<0.01 r=-0.727			

Tablo 4.4:Çalışma ve kontrol grubunun total tiyol değerleri ortalamaları

Parametre	Grup	Zaman(saat)	Ortalama,ss
Tiyol (μmol/l)	Hasta	0.	423.16±86.94 (μmol/l)
		1.	370.90±67.47 (μmol/l)
		6.	474.56± 48.52(μmol/l)
	Kontrol	0.	482.94±92.18 (μmol/l)



Grafik 4.1: Hastalardan 0,1 ve 6 saatlerde elde edilen total tiyol düzeyleri ile hasta olmayan gruptan elde edilen total tiyol düzeyleri

5.TARTIŞMA

Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi tüm dünyada olduğu kadar ülkemizde de önemli zehirlenmeler arasındadır (2). Her geçen gün nüfus yoğunluğunun artmasıyla da önemini korumakta ve acil servis başvuruları da artmaktadır. Birçok hastalıkla başvurudaki benzerlikleri nedeniyle karışabilen CO zehirlenmesi ayrıntılı hasta anamnezi ve fizik muayene ile kolayca akla gelmekte, venöz veya arteriyel kan gazından COHb düzeyi saptanarak tanısı konulabilmektedir (6). Tedavi seçeneği olarak normobarik ve hiperbarik oksijen tedavisi güncelliğini ve geçerliliğini korumaktadır (1,6).

CO zehirlenmesinde ortaya çıkan hipoksi ve buna sekonder olarak meydana gelen serbest oksijen radikallerinin artmasıyla oksidatif stres oluşur. Oksidatif stres, CO zehirlenmesinde olduğu gibi birçok hastalığın patofizyolojisinde de önemli rol oynar (30).

Oksidatif stres; herhangi bir nedenle oksidan üretiminde artış ve antioksidan savunma mekanizmasında yetersizlik nedeniyle bu ikisi arasındaki dengenin antioksidan aktivite aleyhine bozulması sonucunda oluşan doku hasarı olarak tanımlanmaktadır (70). Organizmada birçok lokal ve sistemik hastalığın meydana gelmesinde, ilerlemesinde ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Oksidatif stres; serbest radikallerin üretim hızlarına, aktivitelerine ve savunma sistemine bağlı olarak oluşur. Ayrıca serbest radikallerin fazla üretilmesi, oksidazlar, hem içeren proteinazlar, metaloproteinazlar gibi enzimlerin hücre dışına çıkması, serbest radikallerle kompleks demir-bakır bileşikleri ve savunma sistemindeki bozukluklar oksidatif stresin artmasına neden olmaktadır (73). CO zehirlenmesinde oksidan üretiminde artış ve antioksidan savunma mekanizmasında yetersizlik nedeniyle dengenin antioksidan aktivite aleyhine bozulması sonucu doku hasarı gelişir. Zehirlenmenin devam etmesiyle doku hasarı ilerler ve ölüm gerçekleşir (73). Vücudumuzda birçok antioksidan vardır. Antioksidanlar arasında ; enzimatik olanlar (süperoksid dismutaz , katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz) ve enzimatik olmayan besinlerdeki serbest radikal toplayıcıları olarak görev yapan (E vitamini, askorbik asit, karotenoidler ve flavonoidler) ayrıca endojen olarak üretilen serbest radikal toplayıcıları (glutatyon, **tiyol**, ürik asit, melatonin , koenzim Q) bulunmaktadır (78). Birçok hastalıkta olduğu gibi üzerinde bu çalışmayı yürüttüğümüz CO zehirlenmesinde de oksidatif stresin artmasıyla antioksidanların azaldığını görürüz.

Antioksidanlar içerisinde ise tiyol grupları en yüksek konsantrasyona sahiptir. Başlıca tiyol kaynakları sistein, homosistein, metiyonin ve redükte glutatyon (GSH) aminoasitleridir. Plazmada total tiyol seviyesinin ölçülmesiyle antioksidan kapasiteyle ilgili bir kanıya varabiliriz (85,86).

Wang ve arkadaşları 2009 yılında CO zehirlenmesi oluşturulan ratlarda nöronal hasarın patofizyolojisini anlamak amacıyla antioksidan düzeyin ve lipid peroksidasyonunun zamana bağlı değişikliklerini ölçmüşlerdir. Antioksidan düzeyin tespiti için glutatyon seviyesinin yanısıra glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz enzim aktivitelerini ölçmüşlerdir. Lipid peroksidasyonunun tespiti için ise MDA düzeyini belirlemişlerdir. CO zehirlenmesini intraperitoneal CO enjekte ederek

oluştumuşlardır. Ratların serumlarında , serebral korteks ve hipokampüsten alınan doku örneklerinden 0.,1.,3.,7.,14. ve 21. günlerde yaptıkları ölçümlere bakıldığında ratlarda lipid peroksidasyon belirteci olan MDA' nın seviyelerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır ($p<0,01$). Antioksidan enzim aktiviteleri ve glutatyonun 1. günde arttığı ancak daha 3.,7.,14. ve 21. günlere doğru giderek azaldığı tespit edilmiştir. Glutatyonun 1. günde artmasını glutatyon sentezinin adaptasyon olarak artmasıyla açıklarken daha sonraki azalmasını da tükenmesine bağlı olduğunu ifade etmişlerdir. Gecikmiş nöronal hasarın lipid peroksidasyonu nedeniyle olabileceğini belirtmişlerdir. Ratlardaki lipid peroksidasyonunun giderek artmasını oksijen tedavisi almadıkları için oksidatif hasarın arttığının göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (92). Bizim yaptığımız çalışmada ise antioksidan olan tiyolün CO zehirlenmesi tanısı konan hastalarda normobarik oksijen tedavisi ile 0.saatten 6.saate doğru giderek arttığı saptandı. 6.saatteki tiyol değerlerinin, neredeyse sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunun tiyol değerlerine yaklaştığı saptandı.

Ratların beynindeki CO zehirlenmesiyle oluşan hipoksi sonucu mitokondrial oksidatif stresi ölçmeye çalışan başka bir çalışmada ise katalaz aktivitesine bakılmış. Antioksidan bir enzim olan katalazın aktivitesi oksijen tedavisi altındayken 60 ile 120 dk arasında azaldığı ancak daha sonra arttığı tespit edilmiş (93). CO zehirlenmesi hastalarından elde ettiğimiz verilere göre ise NBOT başladıktan sonra 1.saate doğru tiyol değerinin azaldığı 6.saate doğru gidildikçe tiyol değerinin anlamlı olarak arttığı bulundu.

2011 yılında İspanya'da 3 yıl içerisinde hastaneye başvuran CO zehirlenmeli 60 hasta serisi üzerinde yapılan randomize bir çalışmada ise oksijen tedavisi altında mitokondrial hasarı tespit etmeye çalışmışlar. Mitokondrial hasar tespiti için mitokondri kompleks IV aktivitesini ölçmüşler. Hastaları iki gruba ayırdıklarını ve birinci grubun COHb seviyesi %20'nin üzerinde olan şiddetli zehirlenme (n=35) vakalarından oluşturulduğunu; ikinci grubun ise COHb seviyesi %20'nin altında olan orta derecede zehirlenme (n=25) vakalarından oluşturulduğunu görmekteyiz. Şiddetli zehirlenme olgularının 14'üne 2 seans HBOT , 21'ine ise 1 seans HBOT verilmiş. Orta derecede zehirlenme olgularının 14'üne HBOT, 11'ine ise NBOT verilmiş. Mitokondri kompleks 4 aktivitesi, şiddetli ve orta derece zehirlenme olgularının hepsinde kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiş ($p<0.001$). Ancak hiperbarik oksijen tedavisi alan grupta daha anlamlı olarak azalma tespit

edilmiş ($p<0.05$). Lipit peroksidasyon aktivitesini değerlendirmek için MDA değeri ölçülmüş ve yüksek bulunmuş . HBOT ve NBOT sonucunda da MDA düzeyi anlamlı olarak azalmış ($p<0.05$). Ancak HBOT sonrası normal değerlere daha çok yaklaşılmış. Lipit peroksidasyon aktivitesi ile mitokondri kompleks IV enzim aktivitesi arasında negatif korelasyon saptanmış ($p<0.005$). COHb seviyesi ile semptomların arasında bir korelasyon varken mitokondri kompleks IV enzim aktivitesi ile semptomların iyileşmesi arasında korelasyon saptanmamış. 5 hastada nörolojik sekel gelişmiş ve bu hastaların mitokondri kompleks IV enzim aktivitesinde azalma anormal boyutlarda olmasına rağmen hiperbarik oksijen tedavisi ile normal değerler elde edilmiş. Bundan dolayı mitokondri kompleks IV enzim aktivitesi tedavi etkinliği açısından değerli bir belirteç olabileceği vurgulanmış. Ayrıca mitokondri hasarını geri döndürmek amacıyla antioksidan tedaviye ihtiyaç duyulabilir mi sorusunu akla getirmiştir (94). Hastanemizde yapılan bu çalışmada ise NBOT’de tiyolün arttığı tespit edildi. HBOT endikasyonu konulan hastaları bu tedaviyi alabilecekleri merkeze yönlendirdiğimiz için 1.saat ve 6.saat total tiyol değerleri ölçülemedi. HBOT ile NBOT arasında tiyol değerlerinin karşılaştırması yapılamadı. CO zehirlenmesi tanısı konulan hastalarda mitokondri kompleks IV enzim aktivitesinin ölçüldüğü çalışmada semptomların dağılımında; baş ağrısı %92.7,baş dönmesi %41.8, bulantı %32.7 tespit edilmiş. Bizim çalışmamızda ise baş ağrısı %81.2, baş dönmesi %47.1, bulantı % 72.9 olarak saptandı. Semptomların dağılımına bakıldığında ise benzer sonuçlar elde edildiğini görebiliriz.

Ege Üniversitesinde Taşkiran ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CO zehirlenmesi oluşturularak mitokondride oksidatif stres parametrelerindeki değişiklikleri saptamaya çalışmışlar. Lipit peroksidasyonu, sitokrom oksidaz enzim aktivitesi ve glutatyon düzeyleri, beyin dokusundaki (korteks ,corpus striatum ve hipokampus) mitokondrilerden ölçülerek elde edilmiş. Ratlar dişi ve erkek olarak iki ayrı grup yapılarak değerlendirilmiş. Genel olarak sitokrom oksidaz enzim aktivitesi her iki grupta beynin farklı bölgelerinde farklı oranlarda olsada azaldığı tespit edilmiş ($p<0.001$). Ancak erkek ratlarda sitokrom oksidaz aktivitesi hipokampüste daha anlamlı azalmış ($p<0.005$). Glutatyon seviyesinin, CO zehirlenmesi oluşturulmuş ratlarda genel olarak azaldığı tespit edilmiş ($p<0.0001$). Dişi ratlarda glutatyon seviyesi korteks ve hipokampüste daha fazla azalmış ($p< 0.05$). Lipid peroksidasyonunda ise beyin bölgelerinde değişiklik hem dişide hem erkekte

saptanmamış (95). Hastanemizde yaptığımız bu çalışmada ise CO zehirlenmesi olan hastalarda tiyol değerinin düştüğü, NBOT sonrasında ise yükseldiği saptandı. CO zehirlenmesi ve oksidatif stres ilişkisini gösteren literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. CO zehirlenmesinin patofizyolojisinde oksidatif stresin yerini ortaya koyabilmek amacıyla Kavaklı ve arkadaşlarının 2010 yılında AAEEH acil servisinde 88 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada total oksidan status (TOS) ve COHb seviyeleri ölçüldü. Sağlıklı kişilerden oluşturulan 35 kişilik kontrol grubunun TOS seviyeleri karşılaştırıldığında, CO zehirlenmesi tanısı konulan hastaların TOS seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). NBOT sonrasında ölçülen TOS, oksidatif stres indeksi (OSİ) ve COHb değerlerinin anlamlı olarak düştüğü saptandı (Sırasıyla $p = 0.016$; $p = 0.023$; $p = 0.001$). Ayrıca tedavi sonrasında ölçülen TAS (total antioksidan status) seviyeleri ile kontrol grubu TAS seviyeleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü. Yapılan bu çalışmada CO zehirlenmesinde oksidatif stresin arttığını ve tedavi sonrası ise antioksidanların artarak oksidatif stresin azaldığı saptandı (95). Hastanemiz acil servisinde yaptığımız çalışmada ise CO zehirlenmesinde antioksidanların dinamik değişikliklerini saptamak amacıyla acil servisimize başvuran CO gazından zehirlenen hastaların gelişlerinde (0.saat), 1. ve 6. saatlerinde (normobarik oksijen tedavisi devam ederken) alınan kanlarından plazma total tiyol değerleri ölçüldü. Ayrıca acil servisimizde çalışan, yaş grupları ve cinsiyetleri hasta grubu ile uyumlu olan, herhangi bilinen kronik hastalığı olmayan 50 kişiden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol grubunun plazma total tiyol değerlerini ölçüldü.

Total tiyol değerlerinin 0.,1. ve 6.saat ortalamalarını ele aldığımızda 0.saatten ($423.16 \pm 86.94 \mu\text{mol/l}$) ve 1.saate ($370.90 \pm 67.47 \mu\text{mol/l}$) doğru ortalama değerlerinde anlamlı bir azalma ($p < 0.05$) saptandı. Total tiyol değerindeki bu azalma 1.saate kadar oksidatif stres durumun devam ettiğini ve antioksidanların tükendiğini göstermektedir. 1.saatten ($370.90 \pm 67.47 \mu\text{mol/l}$) 6.saate ($474.56 \pm 48.52 \mu\text{mol/l}$) doğru total tiyol değerinde anlamlı bir artış ($p < 0.01$) saptandı. 1.saatten 6.saate doğru total tiyol değeri ortalamalarının anlamlı bir şekilde artması antioksidanların artması anlamına gelmekte ve NBOT ile oksidatif stresin azaldığı anlaşılmaktadır. Ayrıca 0.saat total tiyol değerlerinin ortalamaları ile 6.saat total tiyol değerlerinin ortalaması arasında 0.saatten 6.saate doğru anlamlı bir artış ($p < 0.01$) saptandı. Total tiyol değerlerinin bu şekilde bir artış göstermesi oksidatif stresin 0.saatten 6. saate doğru giderek azaldığı anlaşılmaktadır. Kontrol grubunun total tiyol ortalama değerinin CO

zehirlenmeli hastaların 6.saat total tiyol ortalama değerine yakın bulunması ve anlamlı bir farklılığın olmadığı saptanması ($p<0,05$) , her iki grubunda antioksidan seviyelerinin benzer düzeylerde olduğunu göstermektedir. **Grafik 1**'de kontrol grubu ve hasta grubunun total tiyol ortalamalarını grafiksel olarak gösterilmektedir.

CO zehirlenmesi tanılı hastalar üzerinde yaptığımız bu çalışmada hastaların bilinç düzeyinin tespiti ve zehirlenmenin şiddeti hakkında fikir sahibi olabilmemiz için GKS kullanıldı. GKS ile 0.saat ölçülen total tiyol değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0.05$).

6.SONUÇLAR

- 1.CO zehirlenmesi olan hastalarda oksidatif stresin artarak ve antioksidanların azalarak patofizyolojide rol aldıkları izlenmiştir.
2. Acil serviste CO zehirlenmesi tanısı alan hastalar üzerinde yaptığımız çalışmada, antioksidan olan total tiyol değerlerini NBOT altındayken ölçtüğümüzde başvurdan itibaren 1.saate doğru azaldığı, 6. saate doğru ise arttığı saptandı.
- 3.CO zehirlenmesinde NBOT sonrasında (6.saat) ölçülen total tiyol değerinin sağlıklı kişilerin total tiyol değeri ile karşılaştırıldığında neredeyse aynı düzeylere ulaşıldığı saptandı. Bu veriye dayanarak 6 saat NBOT uygulanmasının yeterli olduğunu düşünebiliriz.

7.KISITLILIKLAR

Acil serviste CO zehirlenmesi tanısı alan hastalar üzerinde yaptığımız bu çalışmada , antioksidan olan total tiyol değerlerini NBOT altındayken ölçtüğümüzde gelişten itibaren 1.saate doğru azaldığı, sonra 6. saate doğru arttığı saptandı. HBOT hastanemizde uygulayamadığımızdan total tiyolün HBOT'deki değişiklikler saptanamadı.

8.KAYNAKLAR

1. Maloney G.Carbon Monoxide Poisoning.In: Tintinalli JE.Stapczynski JS.Ma OJ,Cline DM,Cydulka RK, Meckler GD; Emergency Medicine :A Comprehensive Study Guide (7.ed) Mc Graw-Hill New York 2011;1410-1413
2. Aslan S, Erol MK, Karcioglu O, Meral M, Cakir Z, Katirci Y. The investigation of ischemic myocardial damage in patients with carbon monoxide poisoning. Anadolu Kardiyol Derg. 2005; 5: 189-93

3. Omaye S T. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology*. 2002; 180: 139-50
4. Raub JA. Health effects of exposure to ambient carbon monoxide. *Global Change Science*. 1999;1:331–351.
5. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular Manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(9):1513-16.
6. Kao LW, Nanagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2004; 22: 985-1018
7. Brent, J.A., Rumack, H.H., Role of free radicals in toxic hepatic Injury 1. free radical biochemistry, *Clinical Toxicology*, 1991 ;31:139-171
8. Chung, K. et al. Generation of free radical by interaction of iron with thiols in human plasma and its possible significance. *Thromb Res*, v. 2005;116: 157-164
9. Pogocki, D., Schöneich, C. Thiyl radicals abstract hydrogen atoms from carbohydrates: reactivity and selectivity. *FreeRadic Biol Med*, v. 2001;31: 98-107
10. Leigh-Smith S. Carbon monoxide poisoning in tents--a review. *Wilderness Environ Med*. 2004; 15: 157-163
11. Raub JA, Benignus VA. Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002; 26: 925-940
12. İnal V. Karbonmonoksit Zehirlenmesi ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dergisi* 2005; 3: 34-41
13. Jain KK. Textbook of hyperbaric medicine. 4ndi Revised Ed. 2005 ;109-133
14. Doherty S. History, pathophysiology, clinical presentation and role of hyperbaric oxygen in acute CO poisoning. *Emerg Med*. 2000; 12: 55-61
15. Choi IS. CO poisoning: systemic manifestations and complications. *J Korean Med Sci* 2001;16(3):253-261
16. Ernst A, Zibrak JD. CO poisoning. *The New Engl. J. Med*. 1998;339(22):1603-1606.
17. Phin N. Carbon monoxide poisoning (acute). *Clin Evid*. 2005; 13: 1732-1743
18. Özdemir HS, Kaplanoglu V, Karbonmonoksit zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri JSurg Med Sci* 2006;2:74-80

19. Hampson NB, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. *Undersea Hyperb Med* 2007; 34:163-168.
20. Turedi S, Cinar O, Kaldirim U, Mentese A, Tatli O, Cevik E, Tuncer SK, Gunduz A, Yamanel L, Karahan SC. Ischemia-modified albumin levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med.* 2011 Jul; 29;6:675-681.
21. Hwang SH, Choi IS. Clinical and laboratory analysis in acute carbon monoxide intoxication. *J Korean Med. Assoc.* 1990;33:997-1005.
22. Henry TR, Wallace KB. Differential Mechanisms of Cell Killing by Redox Cyclic and Arylating Quinones. *Arch. Toxicol.* 1996;70:482-489.
23. Piantadosi CA. Carbon Monoxide Poisoning. *N Eng J Med.* 2002; 347: 1054-1055
24. Thom SR, Fisher D, Xu YA, Garner S, Ischiropoulos H. Role of NO-derived oxidants in vascular injury from CO in the rat. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 1999;276: 984-992
25. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1994; 32: 613-629
26. Domachevsky L, Adir Y, Grupper M, Keynan Y, Bentur Y. Hyperbaric oxygen in the treatment of carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2005; 43: 181-188
27. Gale SD, Hopkins RO, Weaver LK, Bigler ED, Booth EJ, Blatter DD. MRI, quantitative MRI, SPECT, and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning. *Brain Inj.* 1999; 13: 229-243.
28. Zhang P, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1193-1199
29. Thom SR. CO-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J. Appl. Physiol.* 1990; 68(3): 997-1000
30. Thom SR. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after CO poisoning. *J. Appl. Physiol.* 1992; 73(4): 1584-1589
31. Ilano A.L, Rafin T.A. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990;97(1): 165-169
32. Maulik N, Engelman D.T, Watanabe M, et.al. Nitric oxide/carbon monoxide: A molecular switch for myocardial preservation during ischemia. *Circulation* 1996;94: 398-406
33. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed

neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol*.1997;147:103-114

34.Harper A, Croft-Baker J. Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age Ageing*. 2004; 33: 105-109

35.Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin*. 1999; 15: 297-317

36.Yanir Y, Shupak A, Abramovich A, Reisner SA, Lorber A. Cardiogenic shock complicating acute carbon monoxide poisoning despite neurologic and metabolic recovery. *Ann Emerg Med*. 2002; 40: 420-424.

37. Marius A.L. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990; 97: 491-494

38.Varol E, Ozaydin M, Aslan SM, Doğan A, Altınbaş A. A rare cause of myocardial infarction: acute carbon monoxide poisoning. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2007 ;7(3):322-323.

39.Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, Locatelli C, Butera R, Priori S, Manzo L. Carbon monoxide cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001; 39: 35-44.

40.Koskela RS, Mutanen P, Sorsa JA, Klockars M. Factors predictive of ischemic heart disease mortality in foundry workers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol*. 2000; 152: 628-632

41.Cakir Z, Aslan S, Umudum Z, Acemoglu H, Akoz A, Turkyilmaz S, Oztürk N. S-100beta and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide-related brain injury. *Am J Emerg Med*. 2010 ;28(1):61-67.

42.Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci*. 2007; 262: 122-130.

43.Lo CP, Chen SY, Chou MC, Wang CY, Lee KW, Hsueh CJ, Chen CY, Huang KL, Huang GS. Diffusion-tensor MR imaging for evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in patients with delayed neuropsychiatric syndrome caused by carbon monoxide inhalation. *Eur J Neurol*. 2007; 14: 777-782.

44. Özdemir HS, Kaplanoğlu V. Karbonmonoksit zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:74-80.

45.Neubauer RA, Neubauer V, Ko Chi Nu A, Maxfield WS. Treatment of Late Neurologic Sequelae of Carbon Monoxide Poisoning with Hyperbaric Oxygenation: a Case Series. *J. Am. Physicians and Surgeons* 2006;11(2):56-59.

- 46.Sorhaug S, Steinshamn S, Nilsen OG, Waldum HL. Chronic inhalation of carbon monoxide: effects on the respiratory and cardiovascular system at doses corresponding to tobacco smoking. *Toxicology*. 2006; 228: 280-290.
- 47.Wright J. Chronic and occult carbon monoxide poisoning: we don't know what we're missing. *Emerg Med J*. 2002; 19: 386-390.
- 48.Von Burg R. Carbon monoxide. *J Appl Toxicol*. 1999; 19: 379-386
- 49.Kandiş H, Katırcı Y, Karapolat BS. Kabonmonoksit zehirlenmesi. *Düzce Üniversitesi Tıp Fak Derg* 2009;11:54-60.
50. Dahms TE, Younis LT, Wiens RD, Zarnegar S, Byers SL, Chaitman BR. Effects of carbon monoxide exposure in patients with documented cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*. 1993 ;21(2):442-450.
- 51.Sather JE, Tantawy H. Toxins. *Anesthesiol Clin*. 2006; 24: 647-670
- 52.Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning-a public health perspective. *Toxicology*. 2000; 145: 1-14.
53. Gökben M. Hiperbarik oksijen tedavisi. *Anestezi Dergisi* 2001; 9: 237-244
54. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS; American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med*. 2008; 51: 138-152
- 55.Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM*. 2004; 97: 385-395.
- 56.Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Orme JF Jr, Thomas FO, Morris AH. Hopkins RO, Chan KJ et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *The New England Journal of Medicine* 2002; 14: 1057–1067.
- 57.Shochat N, Lucchesi M, Shochat G. Toxicity, Carbon Monoxide. *Emerg Med J*.
- 58.Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, Locket D, PerkinsGD, Thies K; European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation*. 2005; 67: 135-170
- 59.Colomb-Lippa D. Acute carbon monoxide exposure: diagnosis evaluation, treatment. *JAAPA*. 2005; 18: 41-46.

60. Güven M. Karbonmonoksit zehirlenmesi: Görünmez kaza. Yoğun Bakım Derg 2005;5:221-226.
61. Tomaszewski C. Carbon Monoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, (6th ed), Appleton&Lange, ABD 1998; 1552-1563.
62. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M: Review Chemistry and Biology of Eucaryotic Iron Metabolism, The Int., J. Biochem. & Cell Bio., 2001; 33: 940-959
63. Devlin MT. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. ROS. Wiley-Liss Inc. Publication: New York, 2002; 590-593
64. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human diseases. The American Journal of Medicine, 1991; 91(3C): 14-22
65. Demir S, Ozkurt S, Koseoğlu M, Enli Y, Aslan D, Gümüştü N. Sigara içenlerde plazma lipid peroksidasyonu. Solunum 2001; 3: 57-59
66. Bonnefoy M, Draï J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. Presse Med. 2002; 31(25):1174-1184.
67. Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Pratico D, Violi F. Oxygen free radicals and platelet activation. Free Radic Biol Med. 1997; 22(6):999-1006.
68. Richter C. Reactive oxygen and DNA damage in mitochondria. Mutat. Res. 1992; 275: 249-255
69. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. In: Free Radicals in Diagnostic Medicine, (Ed) Armstrong, D., New York, 1st edition. Plenum Press, New York; 1994:1-15.
70. Roehm JN, Hadley JG, Menzel DB, Wash R. Oxidation of unsaturated fatty acids by ozone and nitrogen dioxide. Arch. Environ. Health. 1971; 23: 142-148
71. Badwey JA, Karnowsky ML. Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes. Ann. Rev. Biochem. 1980; 49: 695-726
72. Omar RA, Chyan YJ. Increased expression but reduced activity of antioxidant enzymes in Alzheimer's disease. J Alzheimer's Dis. 1999; 1: 139-145
73. Kayaalp Oguz. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Birinci Cilt. Dokuzuncu Baskı. Ankara: Hacettepe TAs; 2000;718-719
74. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. Int J Biochem Cell Biol. 2007; 39 (1): 44-84.

75. McCord JM, Edeas MA. SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision. *Biomed Pharmacother.* 2005; 59(4):139-142.
76. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3:30-39
77. Novo E, Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and Fibrogenesis *Fibrogenesis& Tissue Repair.* 2008; 1-5
78. Smith C, Marks Allan D, Lieberman M. *Basic Medical Biochemistry.* Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005;441-442
79. Haddad JJ, Olver RE, Land SC. Antioxidant/Pro-oxidant Equilibrium Regulates HIF-1a and NF-kB Redox Sensitivity Evidence For Inhibition By Glutathione Oxidation In Alveolar Epithelial Cells. *The Journal Of Biological Chemistry.* 2000; 275(28):21130–21139
80. Chung, K. et al. Generation of free radical by interaction of iron with thiols in human plasma and its possible significance. *Thromb Res,* v. 2005;116 : 157-164
81. Atmaca, G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J,* v. 2004;45: 776-788
82. Sen, C. K. Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. *Biochem Pharmacol,* v. 1998;55:1747-1758
83. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. *Am J Clin Nutr.* 1991 Jan;53(1 Suppl):194-200.
84. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002; 18(10):872-879
85. Yardim-Akaydin S, Ozkan Y, Ozkan E, Torun M, Simsek B. The role of plasma thiol compounds and antioxidant vitamins in patients with cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta.* 2003; 338(1-2):99-105
86. Cao, G.; Alessio, H. M.; Cutler, R. G. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Rad Biol Med,* v. 1993;9(14) : 303-311
87. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys,* 1959;82: 70-77.
88. Hu, M. L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol,* 1994; 233: 380-385.
89. Ercal, N.; Yang, P.; Aykın, N. Determination of biological thiols by high-performance liquid chromatography following derivatization by ThioGlo maleimide reagents. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl,* v. 2001;753: 287-292

90. Bald, E. et al. Analysis of plasma thiols by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr A*, 2004;1032:109-115.
91. Wang P, Zeng T, Zhang CL, Gao XC, Liu Z, Xie KQ, Chi ZF. Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. *Neurochem Res*. 2009 ;34(7):1293-1298.
92. Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest*. 1992 ;90(4):1193-1199.
93. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, Oliu G, Miró Ò, Martí MJ, Cardellach F. Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev*. 2011;29(1):32-51.
94. Taskiran D, Nesil T, Alkan K. Mitochondrial oxidative stress in female and male rat brain after ex vivo carbon monoxide treatment. *Hum Exp Toxicol*. 2007 ;26(8):645-651.
95. Kavakli HS, Erel O, Delice O, Gormez G, Isikoglu S, Tanriverdi F. Oxidative stress increases in carbon monoxide poisoning patients. *Hum Exp Toxicol*. 2011; 30(2):160-164.

ACİL SERVİSTE KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ TANISI ALAN HASTALARDA
PLAZMA TOTAL TİYOL SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ÇALIŞMASININ
HASTA TAKİP FORMU (EK:1)

HASTANIN ADI SOYADI:

YAŞI:

CİNSİYETİ:

TARİH:

GELİŞ ŞEKLİ:

PROTOKOL NO:

SAAT:

ÖZGEÇMİŞİ:

SOYGEÇMİŞİ:

ALIŞKANLIKLARI:

MARUZ KALDIĞI DURUM VE SÜRESİ:

ŞİKAYETİ:

FİZİK MUAYENE BULGULARI:

GELİŞ :

TAM KAN:

KAN GAZI :

PH:

PCO2:

PO2:

SO2:

HCO3:

COHB:

BİYOKİMYA:

GLUKOZ:

AST:

ALT:

DBİL:

İBİL:

LDH:

TROPONİN:

CKMB:

CK:

SODYUM :

POTASYUM :

KALSİYUM

TEDAVİ ŞEKLİ :HİPERBARİK TEDAVİ:

NORMOBARİK

TEDAVİ:

TEDAVİ SÜRESİ:

TEDAVİ SONRASI:

TAM KAN:

KAN GAZI :

PH:

PCO2:

PO2:

SO2:

HCO3:

COHB

BİYOKİMYA:

GLUKOZ:

AST:

ALT:

LDH:

SODYUM :

POTASYUM :

KALSİYUM

TROPONİN:

CKMB:

CK:

ÖZGEÇMİŞ

Orhan DELİCE 1979 yılında Erzurum’da doğdu. İlk öğrenimini Aksaray, orta ve lise öğrenimini Erzurum ve Muş’ta tamamladı.1997 yılında Selçuk Üniversitesi Meram tıp fakültesine başladı ve 2003 yılında mezun oldu. Konya Derebucak devlet hastanesinde 2003 ve 2005 yılları arasında pratisyen hekim olarak çalıştı. Vatani görevini Tunceli 4. komando tugayında yaptı. 2007 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi acil kliniğinde asistan olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuk babasıdır.

