



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENELSEKRETERLİĞİ
KEÇİÖREN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Yunsur ÇEVİK

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNİN
THİOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZI ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Ebru DAĞCI VARHAN

**ANKARA
2017**



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
GENELSEKRETERLİĞİ
KEÇİÖREN EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

Eğitim Sorumlusu: Doç. Dr. Yunsur ÇEVİK

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNİN
THİOL/DİSÜLFİD HOMEOSTAZİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özge Ebru DAĞCI VARHAN

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Yunsur ÇEVİK**

**ANKARA
2017**

TEŞEKKÜR

“Bilginin efendisi olabilmek için, çalışmanın kölesi olmak gerekir.”

Balzac

Sadece eğitimci ve hekim kimliği olmayan aynı zamanda tanıdığım günden bu yana her zaman rehber ve baba olan, mesleki olarak da öğrencisi olabildiğim için hayatım boyunca kendimi şanslı adledeceğim, kliniğimiz eğitim ve idari sorumlusu çok sevgili ve değerli hocam Sayın Doç. Dr. Yunsur Çevik'e,

Azim ve çalışkanlığın simgesi, desteğini her zaman yanımda hissettiğimiz, küçük kalbine kocaman bir kliniği sığdırabilen hocam Sayın Doç. Dr. Emine Emektar'a,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, sadece kahvenin değil çayında kırk yıllık hatırının olabileceğini öğrenmemi sağlayan hocam Sayın Doç. Dr. Yavuz Katırcı'ya,

İstatistik dehlizlerinde kaybolmamı engelleyen, sorduğum tüm sorulara sabırla cevap veren, sadece kliniğimizin değil Cerablus halkının da gönlüne taht kuran Uzm. Dr. Şeref Kerem Çorbacıoğlu'na,

Bu süre içinde birlikte çalıştığımız acil tıp yaklaşımına yön veren Acil Tıp Uzmanlarına,

Tanıdığım günden bu yana hayatıma dokunduğu için teşekkür borçlu olduğum, yaşamıma yıldız tozu serpen, canım dostum Tuba Şafak'a,

Tüm kliniklerin korkulu rüyası, adaletin terazisinin vücut bulmuş hali sevgili arkadaşım Eda Kan'a,

Zorluklar karşısında, dimdik ayakta durmasıyla hayranlığımı kazanan sevgili arkadaşım Semanur Karadadaş'a,

Bazen gerçekten de bu dünyadan mı yoksa 51. Bölgeden mi kliniğimize gönderildi emin olmakta zorlandığım, her zaman yüzümü güldürmeyi başaran sevgili arkadaşım Ismahan Doğan'a,

Efendiliğın kitabını yazan, bitanecik tezdaşım sevgili arkadaşım Mustafa Ekici'ye,

Gözlerine her baktığımda, doğduğum toprakları, evimi gördüğüm sevgili arkadaşım M. Veysel Öncül'e,

'Umarım oğlum sana benzer'' diyebildiğim sevgili arkadaşım Halit Aytar'a,

Yaptıklarımızı ve söylediklerimizi meşrulaştıran '' Ama Sedat da var...'' denildiğinde akan suların durduğu sevgili arkadaşım Sedat Akkan'a,

Yakın zamanda anne olacak olsa da hala çocuğım gibi gördüğüm, ömürlük çömezim sevgili arkadaşım Hikmet Ş. Çetiner'e,

İyi ki tanımışım iyi ki arkadaşlarım ve meslektaşlarım olmuşlar dediğim, sevgili arkadaşlarım Tuba Sarıaydın'a, Oğuz Yardım'a, Ali Ekber Karabulut'a, Cihat Aygün'e, Şaban Akkuş'a,

Asistanlığım ve tez çalışmam döneminde birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Bu zor geçen süreçte her zaman varlığını ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili eşim ve daha üç yaşında olmasına rağmen annesinden bir süre mahrum kalma sorumluluğunu almak zorunda kalan canım biricik oğluma,

Hayalleri elinden alınmış olsa da hayal bile edilemeyecek bir hayat sunmak için bana ömrünü adayan bir tanecik babam ve aslında aldığım tüm diplomaların asıl sahibi, bazen sadece adı geçince bile sevgiden gözlerimi dolduran ilk öğretmenim biricik anneme,

Tüm bunalımlarımı tek bir gülüşleriyle bile çözebilen Külahçioğlu ailesinin tüm fertlerine,

En büyük ideali beni uzman doktor olarak görmek isteyen ve bunun için azraille anlaşma yaptığını iddia eden sevgili büyükbabam'a,

sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge Ebru DAĞCI VARHAN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Karbon Monoksit Gazının Tarihçesi	2
2.2. Karbon Monoksitin Genel Özellikleri	3
2.3. Kaynaklar.....	4
2.3.1. Endojen Kaynaklar	4
2.3.2. Ekzojen Kaynaklar.....	5
2.3.3. Metilen Klorid Kaynaklar.....	6
2.4. Epidemiyoloji	8
2.5. Patofizyoloji.....	8
2.5.1. Hemoglobine Bağlanma	9
2.5.2. Direk Hücresel Toksikite	11
2.5.3. Bağlayıcı Proteinler	11
2.5.4. Nitrik Oksit	12
2.5.5. Miyoglobine Bağlanma	13
2.5.6. Sitokroma Bağlanma	14
2.5.7. Guanilat Siklazın Uyarılması.....	15
2.5.8. Lipid Peroksidasyonu	15
2.5.9. Glutamatla İlgili Nöronal Hasar	16
2.6. Klinik.....	18
2.6.1. Akut Etkiler	19
2.6.1.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri	21

2.6.1.2. Solunum Sistemi Etkileri	22
2.6.1.3. Gastrointestinal Sistem Etkileri	22
2.6.1.4. Genitoüriner Sistem Etkileri	23
2.6.1.5. Muskulokutanöz Sistem Etkileri.....	23
2.6.1.6. Nörolojik Etkileri	23
2.6.1.7. Göz ve Kulak Etkileri	24
2.6.1.8. Hematopoetik ve Endokrin Sistem Etkileri	25
2.6.1.9. Fetüs Üzerine Etkileri	25
2.6.2. Kronik Etkiler	25
2.6.3. Gecikmiş Etkiler	26
2.7. Tanı.....	27
2.7.1. Serum COHb Seviyesi ve Kan Gazı Analizi	27
2.7.2. Pulse Oksimetri.....	28
2.7.3. Biyokimyasal Testler	28
2.7.4. Elektrokardiyogram (EKG)	29
2.7.5. Sintigrafi	29
2.7.6. Akciğer Grafisi	29
2.7.7. Nörogörüntüleme.....	29
2.7.8. EEG.....	31
2.8. Tedavi	31
2.8.1. Normobarik Oksijen Tedavisi (NBOT)	31
2.8.2. Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT)	32
2.8.2.1. Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları.....	32
2.9. Thiol/Disülfid Dengesi	33
3. MATERYAL VE METOD	36
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	38
3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri.....	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ.....	58
7. KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR

CO	Karbon monoksit
NBOT	Normobarik oksijen tedavisi
HBOT	Hiperbarik oksijen tedavisi
COHb	Karboksihemoglobin
HO-1	Hem oksijenaz-1
HO-2	Hem oksijenaz-2
TNF_α	Tümör nekroz faktör alfa
CH₂Cl₂	Metilen klorid
UZEM	Ulusal Zehir Danışma Merkezi
Hb	Hemoglobin
O₂	Oksijen
KAH	Koroner Arter Hastalığı
DM	Diyabetes Mellitus
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
SVH	Serebrovasküler Hastalık
KBH	Kronik Böbrek Hastalığı
Na⁺	Sodyum
K⁺	Potasyum
NO	Nitrik oksit
NO_i	Nitrik oksit setaz inhibitörü
iNOS	İndüklenmiş nitrik oksit
ATP	Adenozin trifosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
NMDA	N-metil-D- aspartat
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
Ca⁺²	Kalsiyum
EKG	Elektrokardiyogram
EEG	Elektroensefalogram
PaCO₂	Parsiyel karbondioksit

PaO₂	Parsiyel oksijen
BT	Bilgisayarlı tomografi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
SPECT	Tek fotonlu emisyon tomografi
ROT	Reaktif oksijen türevleri
O₂⁻	Süperoksit
H₂O₂	Hidrojen peroksit
ROO	Peroksil radikali
RCOO	Organik peroksil radikali
HCO₂	Perhidroksil radikali
RO	Alkoksil radikali
-SH	Sülfidril
NaBH₄	Sodyum borohidrat
sh	Native Thiol
tt	Total Thiol
ss	Disülfid
ROC	Alıcı-çalışma karakteristiği
AUC	Eğri altında kalan alan
K	Potasyum

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Havadaki karbon monoksit miktarına göre yaklaşık karboksihemoglobin düzeyleri.....	4
Tablo 2: Karbon monoksit kaynakları.....	7
Tablo 3: COHb seviyeleri ve klinik etkileri	18
Tablo 4: CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme derecesi.....	19
Tablo 5: Hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları	33
Tablo 6: Hastaların demografik ve genel özellikleri.....	40
Tablo 7: Karbon monoksit zehirlenmesi ile gelen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun verileri.....	41
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun Acil tıp Kliniğine başvuru saatine (0.saat) göre Thiol Disülfid Değerlerinin karşılaştırılması.....	42
Tablo 9: Sağlıklı kontrol grubu ile CO zehirlenmesi tanısı alan grubun ayırımında farklı Native Thiol (sh) değerleri için sensitive ve spesifite değerleri.....	44
Tablo 10: Sağlıklı kontrol grubu ile CO zehirlenmesi tanısı almış grubun ayırımında farklı Total Thiol (tt) değerleri için sensitivite ve spesifite değerleri.....	44
Tablo 11. İlk geliş ve 3. Saatteki CO zehirlenmesi ile gelen hastalardaki thiol ve disülfid kan değerleri (Ortanca-IQR%25-%75).....	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1: Hem Oksijenazın enzimatik reaksiyonu	5
Şekil 2: Hemoglobinin yapısı.....	10
Şekil 3: Oksihemoglobin disosiasyon eğrisinin ‘’sola kayma’’ olarak yeniden şekillenmesi.....	11
Şekil 4: Karbon monoksit Zehirlenmesinin Patofizyolojik Mekanizmaları	17
Şekil 5: Maruziyet süreleri ve sistemik belirtiler	20
Şekil 6: CO zehirlenmesi tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında native thiol (sh), total thiol (tt) değerleri için (ROC) analizi.....	43

ÖZET

Giriş ve Amaç: CO gazı karbon bazlı maddelerin tam yanmamasıyla açığa çıkan renksiz kokusuz ve tatsız bir üründür. CO dünya çapında zehirlenmeye bağlı ölümlerin en önde gelen nedenidir. Günümüze kadar yapılan çalışmaların ışığında, hipoksi nedeniyle ortaya çıkan oksidatif stres reaksiyonlarının birçok organ ve sistem hasarına neden olduğu bilinmektedir. Özellikle hastalığın şiddetinin belirlenmesinde bu reaksiyonların yeri büyüktür.

Çalışmanın amacı, CO zehirlenmelerinin erken dönemde şiddetinin belirlenmesinde kullanılabilecek parametre olarak tiol disülfid dengesinin etkinliğinin değerlendirilmesidir. Bu sayede tanısal aşamada klinik uygulamalara katkı sağlanması beklenmektedir.

Materyal ve Metod: Çalışmanın örneklemini, T.C. Sağlık Bakanlığı 2. Bölge Kamu Hastaneler Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine 15 Kasım 2015 – 15 Nisan 2016 tarihleri arasında karbon monoksit zehirlenmesi ile başvuran 84 hasta ve benzer demografik özelliklere sahip 84 sağlıklı vaka dahil edilerek yapıldı.

Hasta grubundan ve kontrol grubundan alınan kan numunelerinde Thiol/Disülfid Homeostaz (Erel paneli) düzeyi analiz edildi. Kullanılacak olan veriler çalışma formuna kaydedildi. Kayıt edilen tüm veriler SPSS for Windows® 15.0 (SPSS Inc, Chicago, USA)® istatistik programı kullanılarak analiz edildi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmanın demografik analizinde yaş, cinsiyet her iki grupta da benzerdi ($p > 0.05$). Çalışmadaki tiol ve disulfide incelendiğinde, native tiol (sh) ortanca değerleri hasta ve sağlıklı grupta sırasıyla $399.70 \mu\text{mol}^{-1}$ (354.50-423.65) ve $362.95 \mu\text{mol}^{-1}$ (321.95-401.25) saptandı ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p = 0.01$). Ayrıca, total tiol (tt) değerleri karşılaştırıldığında sırayla $439.1 \mu\text{mol}^{-1}$ (390.9-467.3) ve $396.1 \mu\text{mol}^{-1}$ (358.5-435) μmol^{-1} olarak belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p = 0.001$) Bu değerlerin birbirine oranları karşılaştırıldığında ise istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı (hepsi için $p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubu arasında sh, tt değerleri için sırayla 0.65, 0.67 eşik değer olarak bulundu. Bu değerler için ROC analizi yapıldı. Sırasıyla, sh değeri için

en ideal eşik değeri olan 381.7 için %61 sensitivite ve spesifite değeri hesaplandı. tt için en ideal eşik değeri olan 5.09 için sensitivite ve spesifite değerleri %63 olarak bulundu. Son olarak çalışmada CO zehirlenmesi ile gelen hastalardaki tiol ve disülfid değerlerinin, ilk geliş ve 3. saatteki ilişkisini değerlendirmek için bir karşılaştırma yapıldı, sh ve tt değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$).

Sonuç: Acil servise CO zehirlenmesiyle başvuran hastaların hem ayırıcı tanısında hem de şiddet göstergesi olarak tiol-disülfid değerlerinin klinik kullanılabilirliği olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Karbon monoksit zehirlenmeleri, tiol-disülfid homeostazisi, oksidatif stress

ABSTRACT

Introduction and aim: Carbon monoxide gas is a colorless odorless and tasteless product that is turned on by the incomplete combustion of carbon-based materials. CO is the leading cause of poisoning-related deaths worldwide. It is known that oxidative stress reactions caused by hypoxia lead to damage of many organs and systems, guided by work done up to light. It is thought that the location of these reactions is particularly important in determining the severity of the disease.

The aim of our study is to assess the efficacy of the thiol disulfide balance as a parameter that can be used to determine the severity of CO poisoning at an early stage. It is expected that clinical applications will be contributed in the diagnostic stage.

Material and Method: The study sample, T. C. Ministry of Health 2nd Regional Public Hospitals Association Health Sciences University, Kecioren Training and Research Hospital Emergency Medical Clinic, 84 patients with carbon monoxide intoxication between November 15, 2015- April 15, 2016 and 84 healthy cases with similar demographic characteristics were included.

Thiol / Disulfide Homeostasis (Erel panel) levels were analyzed in the blood samples from the patient group and control group. The data to be used was saved in the working form. All recorded data were analyzed using the SPSS for Windows® 15.0 (SPSS Inc, Chicago, USA) ® statistical program. A value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: In the demographic analysis of the study, age and gender were similar in both groups ($p > 0.05$). The median values of native thiol (sh) were found to be $399.70 \mu\text{molol-1}$ (354.50-423.65) and $362.95 \mu\text{molol-1}$ (321.95-401.25) in the patient and healthy group, respectively, and this difference was statistically significant ($p = 0.01$). In addition, total thiol (tT) values were determined as $439.1 \mu\text{molol-1}$ (390.9-467.3) and $396.1 \mu\text{molol-1}$ (358.5-435 $\mu\text{molol-1}$), respectively. There was a statistically significant difference between the groups ($p = 0.001$). When the ratios of these values were compared, no statistically significant difference was found ($p > 0.05$ for all). Between the patient and control group, sh, tt values were found as 0.65, 0.67 threshold respectively. ROC analysis was performed for these values. The sensitivity and

specificity value of 61% were calculated for 381.7, which is the most ideal threshold value for sh value, respectively. Sensitivity and specificity values were found to be 63% for 5.09 which is the most ideal threshold value for tt. Finally, a comparison was made to evaluate thiol and disulfide values in patients with CO poisoning at first visit and at 3 hours, and it was found that there was a statistically significant difference between sh and tt values.

Conclusion: We think that thiol-disulfide values are not clinically useful in both the differential diagnosis and the severity indicator of patients presenting with emergency department CO poisoning.

Key words: Carbon monoxide poisoning, thiol-disulfide homeostasis, oxidative stress

1. GİRİŞ

Karbon monoksit (CO), karbonlu bileşiklerin tam yanmaması sonucu ortaya çıkan renksiz, kokusuz ve iritan olmayan, havadan hafif bir gazdır (1,2).

Karbon monoksit zehirlenmesi, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de intoksikasyonlara bağlı ölümlerin yarısından fazlasında sorumlu tutulmaktadır (2). Ülkemizde ölüme neden olan zehirlenmelerde insektisitlerden (43%) sonra ikinci sırada karbon monoksite bağlı zehirlenmeler (27%) gelmektedir (3). Bu oranlar, CO kaynaklı zehirlenmelerinin, ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğu sonucunu ortaya çıkarmaktadır.

“Usta bir taklitçi” ya da “sessiz katil” olarak adlandırılmasının temel nedeni, karbon monoksit maruziyetinin, acil servis başvurularında ilk akla gelebilecek patolojilerden olmaması, klinik bulgularının özgül olmayışıyla beraber hasta ve hasta yakınlarının zehirlenmeyi ilk olarak akıllarına getirememeleri nedeniyle; erken dönemde tanı konulamaması ve tedaviye başlanılmaması durumunda önemli ölçüde morbidite ve mortaliteye yol açması olarak kabul edilir. Dikkate değer önemli bir hususta, morbidite oranının mortalite oranından daha fazla olmasıdır. Bulgu veren akut CO zehirlenmelerinin en ağır komplikasyonu %50 hastada görülen uzamış ve kalıcı bilişsel bozukluktur (4-6). Alınan anamneze bağlı olarak klinik şüphede kaldığımız bütün hastalarda normobarik oksijen tedavisi (NBOT) hiç bekletilmeden başlanmalı; ağır vakalarda ise hiperbarik oksijen tedavisinin (HBOT) uygulanması yalnızca akut dönem tedavide değil, zehirlenmenin geç dönem etkilerinin de ortadan kaldırılmasına yardımcı olmaktadır (7-8).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbon Monoksit Gazının Tarihçesi

Ateşin bulunmasıyla başlayan bu serüvende, elbette yazının icat edilmediği dönemlere ait bilgi sahibi değiliz ama karbon monoksite bağlı zehirlenmelerin insanlık tarihi kadar eski olabileceğini düşünmek gerekmektedir.

Karbon monoksit gazının tanımlanması her ne kadar 19. Yüzyılda olmuş olsa da aslında tarihçesine baktığımızda, Aristoteles, milattan önce, evrendeki her şeyin toprak, hava, ateş ve su gibi dört temel elementten oluştuğunu öne sürmüş ve yanan kömürden zararlı gazların ortaya çıktığından bahsetmiştir (9).

Yunanlıların antik dönemlerinde ve Romalılar zamanında, suçluların infazında karbon monoksit gazının kullanıldığı bilinmektedir; ayrıca yine tarihi kaynaklarda Bizans imparatorlarından ikisinin, ısınma amacıyla kullanılan kömür mazgallarından sızan gaz ile zehirlendiklerine dair belgelere ulaşılmıştır (10).

Karbon monoksitin tarihsel sürecini incelediğimizde; kronolojik olarak, solunan havanın zararlı olabileceğinin farkına varan Galen (MS129-201); inhale edilen havanın yapısının değişmiş olabileceğini ve bu değişimin insanlar için zararlı olduğunu söylemiştir. Arnaldus de Villa Nova (1235-1313) yanan odundan çıkan ve bugün karbon monoksit olarak adlandırdığımız gazları tarif etmiştir. Jan Baptista van Helmont'un (1580-1644) kendinden önceki diğer bilim insanlarından farkı, gaz terimini ilk defa kullanmış olmasıdır ve deneyleri esnasında karbon monoksitten zehirlenerek ölüm tehlikesi atlatmış olması da ilim uğruna katlanılan yolda son derece fedakarane adledilecek bir davranıştır. 1776 yılında Fransız kimyacı Lassone çinko oksit ve kok'u ısıtarak karbon monoksit elde etmiş ancak bu bileşiğin yanarken çıkardığı mavi renkli alevinden ötürü hidrojen gazı olduğunu düşünmüştür. 1800 yılında İskoç bilim adamı William Cumberland Cruikshank, Lassone'nin elde ettiği bu maddenin karbon ve oksijenden oluştuğunu bildirmiştir. 1780 yılında Fransız bilim adamı Antoine Lavoisier havanın bir gaz karışımı olduğunu ve bu karışımda yaklaşık beşte bir oranında oksijen bulunduğunu açıklamıştır. Joseph Priestly (1733-1804) karbon monoksiti izole etmiştir. 1846 yılında Claude Bernard köpekler üzerinde karbon monoksitin ölümcül etkileri üzerine çalışmalar yapmış, zehirlendiği bir köpeğin

otopsisinde hem arter hem de ven kanlarının parlak kırmızı olduğunu rapor etmiştir. 1911 yılında C. G. Douglas tarafından “Oksijen Ve Karbon monoksitin Hemoglobin İle Kombinasyon Kanunları” adlı bir yazı kaleme alınmıştır (11). Ne yazık ki bugün olduğu gibi geçmişte de savaşlar her zaman üzücü sonuçlarla insanlığı baş başa bırakmıştır, İkinci Dünya Savaşı yıllarında birçok kişi karbon monoksit zehirlenmesine bağlı olarak hayatını kaybetmiştir (12).

2.2. Karbon Monoksitin Genel Özellikleri

Karbon monoksit, karbonun iki atomlu yanma sonucu oluşan ürünüdür. – 190 derece santigrat ve üzerinde renksiz ve kokusuz olduğu bilinmektedir. Özgül ağırlığı havaya göre daha düşüktür (0.967). Standart basınç ve sıcaklıkta, yoğunluğu 1.25 gr/lt. dir. Kimyasal olarak kararlı bir molekül olmasının yanında, redüksiyon tepkimesi için 100 santigrad derecenin üzerine çıkılması gerekmektedir. Normal şartlar altında suda çözünürlüğü oldukça düşüktür, bu yapısı nedeniyle diğer moleküllerle tepkimeye girebilmesi için yüksek enerjiye ihtiyaç duymaktadır. Serbest karbon monoksit karşın bileşik halindeki formu, metal karbonil bağlar sayesinde daha kararlı seyretmektedir (13).

CO gazının atmosferdeki konsantrasyonu %0,0001'den azdır (1,14). Azami sınır insanlarda, 200 ppm konsantrasyonunda 15 dakika ve 30 ppm konsantrasyonunda 8 saattir (15). Akciğerler yoluyla alınan CO kana geçer ve hemoglobin (Hb)'deki demir ile reaksiyona girerek karboksihemoglobin (COHb) kompleksini oluşturur (1). %15'i myoglobin ve sitokrom gibi proteinlere bağlanmakta ve esasen akciğerler ile atılmaktadır. %1 'inden azı ise karbondioksite okside olmaktadır (16). Gazın atmosferdeki dağılımına göre yaklaşık kan COHb düzeyleri tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1: Havadaki karbon monoksit miktarına göre yaklaşık karboksihemoglobin düzeyleri (1)

Atmosferdeki karbon monoksit miktarı %	ppm	Karboksihemoglobin düzeyi (%)
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

2.3. Kaynaklar

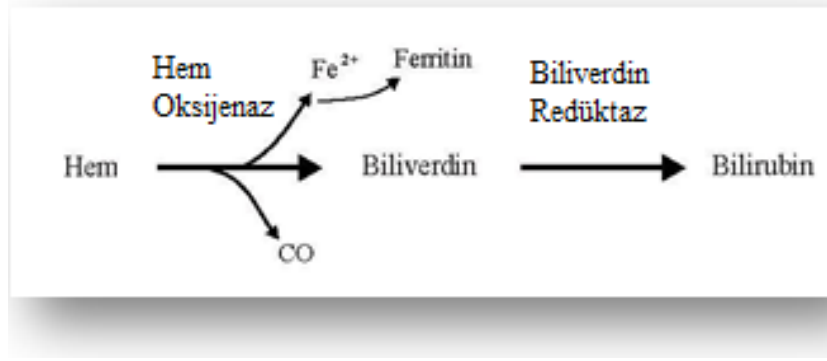
Karbon monoksit gazı, uzun yıllar boyunca sadece yetersiz yanma ve sessiz asfiksi ile özdeşleşmiş olsa da 1950’li yıllarda yapılan araştırmaların sonucunda, hem metabolizmasının endojen ürünü olduğu ortaya çıkmıştır. Doğadaki en basit canlılar olan prokaryotlardan insanlara kadar tüm organizmalarda, karbon monoksit, tehlikeli bir ekzojen zehir ve esansiyel bir endojen nörotransmitterdir (17).

Vücutta ekzojen ve endojen olarak iki kaynağı olduğu bilinmektedir.

2.3.1. Endojen Kaynaklar

Eritrositlerin yıkımı sonucu oluşan hem’in metabolize olması ile endojen kaynaklı CO oluşur. Ayrıca, miyogloblin, katalaz, sitokrom ve peroksidazların yıkımı da CO oluşumuna katkı sağlarken, CO’in küçük bir kısmı da lipit peroksidasyonu sonucu oluşur (18).

Hem, hem oksijenaz ile +2 değerlikli demir ve karbon monoksit (CO) açığa çıkartarak biliverdine dönüşür.



Şekil 1: Hem Oksijenazın enzimatik reaksiyonu

CO: Karbon monoksit, Fe²⁺:Ferro demir (19)

Çeşitli dokularda sentez edilen CO'nun metabolizmasında görev alan hem oksijenaz ailesine ait olan bu enzimler dokularda pek çok yerde bulunmaktadır (2). Vasküler endotel, düz kas hücresi, dalak ve karaciğerde yoğun olarak bulunan hem oksijenaz-1 (HO-1) enziminin aktivitesi; hemoraji, iskemi, hipertermi ile beraber fiziksel ve psikolojik etmenlerle tetiklenir ve endojen CO oluşumu artar. Serebral damarlar ve nöronlarda bol miktarda bulunan hem oksijenaz-2 (HO-2) enziminin aktivitesi; nöbet, hipoksi, hipotansiyon, Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF α) ile tetiklenir ve yine endojen CO oluşumu artar (2,20,21). 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 ise mikrozomal lipidlerin NADPH bağımlı oksidasyonu gibi lipid peroksidasyonundan, Fe³⁺askorbat katalizasyonundan veya karbon tetrakloridin sebep olduğu membran lipidlerinin yıkımından kaynaklanmaktadır (22). Bu sebeple sağlıklı bir insanın kanında fizyolojik olarak %0-5 oranında COHb bulunabilir (20).

2.3.2. Ekzojen Kaynaklar

Karbon monoksit zehirlenmelerinde, ekzojen kaynakların daha büyük bir orana sahip olduğu kabul edilmektedir. Karbon monoksit üretebilecek diğer potansiyel kaynaklar; yetersiz ısıtma sistemleri, yanlış havalandırılmalı cihazları, gazyağı ısıtıcıları, kömür ızgara, kamp sobaları, benzinli jeneratörler ve kötü havalandırılan alanlarda faaliyet gösteren motorlu taşıtlar (örneğin, buz pistleri, depolar, otoparklar).

Motorlu teknelerin egzozları nedeni ile açık havada dahi karbon monoksit zehirlenmeleri rapor edilmiştir (23).

2.3.3. Metilen Klorid Kaynaklar

Karbon monoksit zehirlenmeleri için bir diğer kaynak, boya çıkarıcılarında bulunan çözücüler metilen klorid (CH_2Cl_2) dir. Metilen klorid, buharlaşıp akciğer yoluyla emilerek dolaşıma katılmaktadır. Akut maruziyetlerin yanı sıra, kronik maruziyetler sonrasında yağ dokusunda depolanan CH_2Cl_2 karaciğere ulaşarak, metabolize edilerek CO dönüşmektedir (18) (Tablo 2).

Yine bir ekzojen kaynak olarak, özellikle kapalı ortamlarda uzun süre tüketilen sigara ve nargile içimi ciddi düzeyde karbon monoksit maruz kalınmasına neden olmaktadır. Sigara dumanı önemli bir CO kaynağıdır. Sigara içen kişilerde CO düzeyinin sigara içmeyen kişilere göre daha yüksek olduğu (ortalama %2-4) bilinmektedir. Ağır sigara içicilerinde ise COHb düzeyinin %10'a kadar yükseldiği rapor edilmiştir. Bu değerlerin altında semptomlar daha nadir olarak görülmektedir (20).

Bir sigara içicisi, sigara içtiği sırada 400-500 ppm CO'ya maruz kalmaktadır(2).

Yapılan çalışmalarda sigara ile ilişkili CO ppm değerleri şöyle gruplandırılmıştır (2);

- ❖ **1-4 ppm:** Kirlenmemiş çevrede yaşayan ve sigara içmeyen bireylerdeki düzeyi göstermektedir.
- ❖ **5-7 ppm:** Şehirde yaşayan ve sigara içmeyen bireydeki düzey. Sanayinin ve araç egzoz atıklarının kirlettiği havada en az 1-2 ppm CO düzeyi olduğu varsayılmaktadır.
- ❖ **8-10 ppm:** Sigara içen biriyle birlikte yaşayan veya trafik dumanında zaman geçiren sigara içmeyen bireylerdeki düzeyi göstermektedir. Arabalarla çalışan veya çok dumanlı havaya maruz kalan sigara içmeyen bireylerde daha yüksek olabilir.

- ❖ **11-20 ppm:** Hafif içici veya ölçüm yapıldığı gün az sigara içen kişideki düzeyi göstermektedir. İçilen her sigara düzeyi daha da artırır.
- ❖ **21-39 ppm:** Bu düzey sadece sigara içenlerde kaydedilir ve kırmızı kan hücrelerinin vücudun ihtiyaç duyduğu oksijen miktarının çok daha altında oksijen taşıdığını gösterir. Kalp kanı pompalama görevi görmesi için daha az oksijenle daha çok çalışmaya zorlanmaktadır.
- ❖ **40-79 ppm:** Ağır içicilerdeki düzey. Pipo ve puro içiciler de dâhil.
- ❖ **80 ppm ve üzeri:** Bu düzey nadirdir. Devamlı sigara içen ağır içicilerde ölçülür. Bu düzeyin üzerinde ölçülen değerler ciddi CO zehirlenmesinin göstergesi ve kalıcı hasar olabilir.

Tablo 2: Karbon monoksit kaynakları (23)

Karbon monoksit kaynakları
<i>Endojen kaynaklar</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Normal hem katabolizması • Hemolitik anemi, sepsis
<i>Eksojen kaynaklar</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Karbon içeren ürünlerin inkomplet yanması • Ev yangınları • Otomobil ve tekne egzosu • Propan enerjili araçlar (forkliftler, buz pateni pisti yeniden kaplama sistemleri) • Gazla çalışan fırınlar, ocaklar, şömineler • Isıtıcılar ve iç mekân ızgaralar • Kamp ocakları • Sigara dumanı
<i>Metilen klorid (CH₂Cl₂)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Boya çıkarıcılar

2.4. Epidemiyoloji

Ciddi bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkan karbon monoksit zehirlenmeleri, dünyanın en sık intoksikasyon tiplerinden biri olarak kabul görmektedir (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) zehirlenmeye bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer aldığı bilinmektedir. ABD'deki acil servislere, yıllık 40.000'den fazla başvurunun ve 5000 ila 6000'e yakın ölümlerin karbon monoksit kaynaklı olduğu bilinmektedir (24-26).

Ülkemizdeki istatistiki bilgilere baktığımızda, 2009 yılında Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM) sistemine göre; başvurularının karbon monoksit kaynaklı olanların yüzdesi %11.77(506)'dir. Tüm endüstriyel kimyasallardan sınıftan kaynaklanan zehirlenme başvurularının yaklaşık altıda biri %70.72 (3.041) kadardır (23).

Semptomların yeterince açık olmayışı, hasta ve hasta yakınlarının doğru anamnez verememesi ve maruziyetle gelen hastayı değerlendiren hekimin ilk aşamada karbon monoksit zehirlenmesini aklına getiremeyişi; doğru tetkiklerin istenmesinde ve gerekli tedavilerin yapılmasında, hastayı ve hekimi g bir yola sokmaktadır. Tüm bu handikaplar, hastalığa dair gerçek insidansın tespitinde zorlanılmasına neden olmaktadır. Son dönemlerde tercih edilen "sessiz katil" teriminin bu duruma dayandırılarak sylenildiğini düşündürmektedir.

2.5. Patofizyoloji

Karbon monoksit ile ortaya çıkan toksik etkilerden vücuttaki pek çok mekanizma sorumlu tutulmaktadır. Hb, miyoglobinin gibi solunum pigmentleriyle beraber ve sitokrom oksidaz, nitrik oksit sentaz gibi enzimler ile oluşturulan bağların, bu etkilerin temelini oluşturduğu düşünülmektedir (18,27,28).

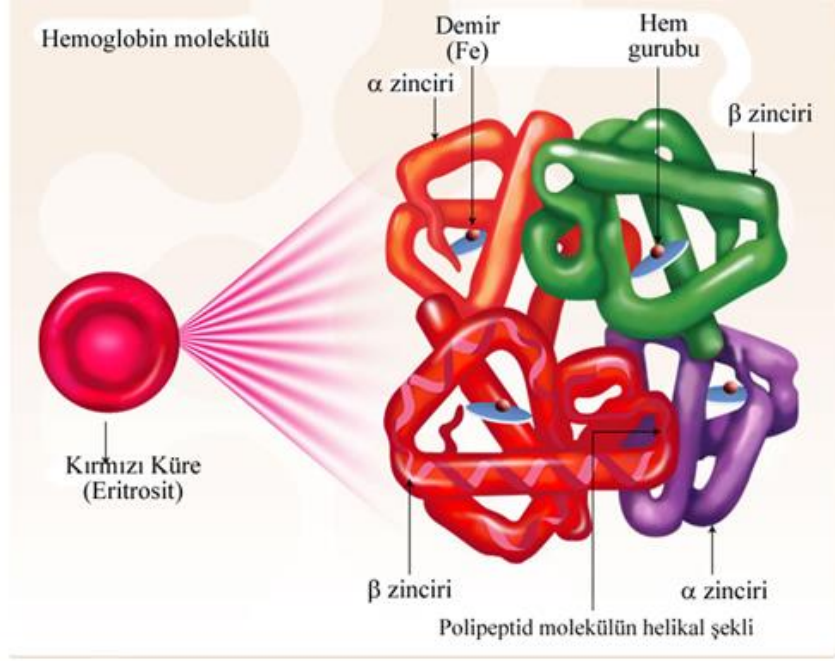
Karbon monoksit, alveoler kapiller ağı üzerinden kolaylıkla emilmektedir. Hb ile birleşerek, kararlı bir bileşik olan karboksihemoglobine dönüşmekte, böylelikle de kanın toplam oksijen taşıma kapasitesini düşürmektedir. Ortaya çıkan zehirlenmeye bağlı belirtiler, bu durumun sonucu olarak gözlenen doku hipoksisine atfedilmektedir (29).

İnsan ve hayvan metabolizmasının bir sonucu olarak vücudumuzda CO bulunabilmektedir. Her ne kadar miktarı düşük olsa da, vazoregulator, anti-proliferatif, anti-enflamatuvar sistemlerin çalışmasında rol aldığı bilinmektedir (30).

Oksijenin dokulara taşınımı esnasında kullanılan elektron taşıma sistemi hipoksik stres faktörleri sonucu bozulmakta; bu durum sonucunda oluşan oksidatif hasar nedeniyle, lökositlerde, trombositlerde ve endotelde yapısal bozukluklar görülebilmektedir (31).

2.5.1. Hemoglobine Bağlanma

Hemoglobin; eritrositlerin içinde bulunan, oksijenin taşınmasını sağlayan ve demir içeren bir proteindir. Metabolizma için gerekli olan oksijenin, akciğerlerden alıp dokulara iletilmesinden sorumlu olmaktadır. Dokulardaki metabolizmalar sonucu ortaya çıkan karbondioksitin bir kısmı yine hemoglobine bağlanarak akciğerlere taşınmaktadır. Her Hb molekülü dört globuler proteinin birleşmesinden meydana gelmiştir. Bu dört globuler proteinin her birisine bir hem molekülü bağlıdır. Bir Hb molekülü dört oksijen molekülü taşıyabilmektedir. Hb eritrositler dışında birçok yerde bulunmaktadır, örnek vermek gerekirse; substansiya nigradaki dopaminerjik nöronlarda, makrofajlarda, alveol hücrelerinde ve böbreğin mezengial hücrelerinde de bulunmaktadır (32).



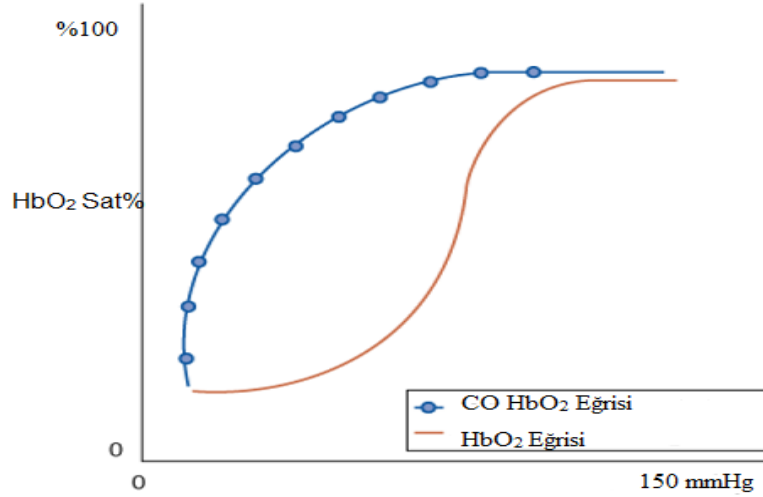
Şekil 2: Hemoglobinin yapısı

(Mader S.S, Inquiry into Life, 8.basım, McGraw-Hill, 1997).

Karbon monoksit zehirlenmelerinin patofizyolojisi araştırılırken, ilk başlarda, karboksihemoglobinin oksihemoglobin ile yer değiştirmesi sonucu ortaya çıkan doku hipoksisine bağlı olabileceği düşünülmüştür (7).

Ayrıca karbon monoksitin %85'i intravasküler alanda Hb'ye bağlı olarak bulunmaktadır; alveolo-kapiller membrandan difüzyonu ve Hb'ye bağlanma düzeyi, oksijen molekülüne göre yaklaşık 200-240 kat daha fazla olduğu kabul edilmektedir (33).

Karbon monoksit alım derecesi, ventilasyon oranı ve buna eşlik eden maruz kalma süresi, CO ve oksijen (O_2) nin nispi konsantrasyonuna bağlı olduğu bilinmektedir. Azalmış O_2 sunumu sonrası santral sinir sistemi uyarılmakta, dakika ventilasyonu artmakta ve respiratuar alkaloz oluşturmaktadır. Bu durum oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisinde daha fazla sola kaymaya neden olmaktadır. Yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak hem- grubuna bağlanan karbon monoksit, O_2 'nin Hb'ye bağlanmasını engellediği gibi; bağlı olan oksijen moleküllerinin periferik dolaşımında Hb'den ayrılıp dokulara geçişini güçleştirmektedir (31). Maruziyet süresinin uzaması hücresel hasarı arttıracak gibi kimyasal reaksiyonlar sonucu ortaya çıkan bir anemi tablosu oluşturacaktır.



Şekil 3: Oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin ‘sola kayma’ olarak yeniden şekillenmesi (34)

2.5.2. Direk Hücresel Toksikite

Emilen CO'nun yaklaşık %10-15'i damar dışı proteinlere bağlanmaktadır ve bu yolla direkt hücresel hasar oluşturmaktadır. Oksidatif süreçlerin bozulması ile miyoglobine, sitokromlara ve guanilat siklaza bağlanarak zararlı etkilerini göstermektedir. Ek hastalıkları bulunan hastaların kliniğinin, COHb düzeyinin normale inmesine rağmen düzelmemesi veya maruziyetten günler sonra gözlenebilen bulgular, bu şekilde ortaya çıkan mitokondrial fonksiyon bozulmasıyla açıklanmaktadır. Deneysel bir çalışma ile desteklenen bu teori, %80 COHb içeren alyuvar transfüze edilen köpeklerde toksisite bulguları olmamasına rağmen, aynı düzeyde COHb saptanmış %13 CO soluyan köpeklerin 15 dakika içinde ölmesi ile desteklenmektedir. CO plazmada çözünerek solunum enzimlerine bağlanmakta ve hücresel toksisiteye neden olmaktadır (2,35,36).

2.5.3. Bağlayıcı Proteinler

Karbon monoksitin, sitokromlar, miyoglobin, guanilat siklaz içeren Hb haricindeki, birçok hem içeren proteinlere de bağlandığı bilinmektedir. CO, hücre dışında sitokrom a₃'e bağlanmakta ve oksidatif metabolizmasının bozulmasına, serbest oksijen radikallerin oluşmasına yol açmaktadır (37,38) Karbon monoksit

maruziyeti sonrasında, mitokondriyal enzimlerde inaktivasyon görülmekle beraber, üretilen oksijen radikalleri ile elektron taşıma sisteminde de bozulmalar tespit edilmiştir (33,39). Hücrel enerji metabolizmalarında, COHb düzeylerinde, maruziyet sonrasında, azalma olması ya da normalleşmesi durumunda dahi uzun süreli klinik etkilerin görülmesi hücrel enerji metabolizmalarının engellenmesi ile açıklanabilmektedir (40-42) Miyoglobine bağlanma, kalpte, oksijenin kullanılabilirliğini azaltır, sonuçta aritmiler ve kardiyak disfonksiyonlar oluşturulmaktadır. Bununla beraber iskelet kasında da toksisite ve rabdomiyolize neden olmaktadır (36,42,43). CO zehirlenmesi ile ilgili yapılan hayvan modelinde, guanil siklazın uyarımına bağlı olarak siklik guanil monofosfat artmakta ve serebral damar genişlemesi ile ilişkili bilinç kaybı gözlemlenmektedir (43-46). Doku hipoksisinin sonucu olarak akut veya gecikmiş nörolojik hasar görülmektedir. Beynin bazı bölgeleri (ör. Korteks, beyaz cevher, bazal çekirdekler, watershed alanları, vs...) oluşan bu hipoksiye karşı oldukça duyarlıdır. Oksijensiz kalıma bağlı ortaya çıkan lezyonlar ve bu lezyonların büyüklüğü, maruziyet süresine ve ciddiyetine bağlı olmaktadır (47).

2.5.4. Nitrik Oksit

Nitrik oksit (NO) ve diğer serbest oksijen radikallerinin karbon monoksit zehirlenmesindeki rolü ile ilgili araştırmalara bakıldığında; hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, artmış NO düzeylerine bağlı ortaya çıkan serebral damar genişlemesi ile ilişkili bilinç kaybı gösterilmiştir (18,48-50). Nitrik oksit, aynı zamanda, periferik vazodilatasyon yapmakta, bu durumun sonucunda sistemik hipotansiyon gözlemlenmektedir. Bununla birlikte, hipotansiyon ve bilinç kaybı oluşması için mekanizmaya lipid peroksidasyonun da eşlik etmesi gerekebilmektedir (51,52). Maruziyet sonrasında, NO artışına bağlı olarak oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu, mitokondrial disfonksiyona neden olacak; bu şekilde, hücrel düzeyde kısır döngüye neden olacak patolojiler ortaya çıkacaktır (53). Bu mekanizmalar ışığında, nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin (NOi), hem serebral vazodilatasyonu hem de oksidatif hasarı önlediği görülmektedir (50,54).

Nöronal hasar oluşumlarının ana nedenlerinden birisi olarak oksidatif stres suçlanmaktadır (55,56). İskemi sonrası reperfüzyona bağlı hasarlar, normobarik ve/veya hiperbarik tedavi sırasında ortaya çıkan reoksijenizasyonla ilgili olabileceği düşünülmektedir. Verilen oksijen terapileri sonrasında artan reaktif oksijen türevleri ile oluşan okside lipid, protein ve diğer hücreyel elemanların, iskemi ya da reperfüzyon hasarına neden olabileceği akla gelmektedir (57).

Radikal oksijen türevlerinin oluşmasındaki kaynağın ana elemanı, O₂ olduğu bilinmektedir. Süper oksit anyon radikalleri, ksantin oksidaz enziminin reaksiyonu ile ortaya çıkar. Bu enzim, pürin katabolizmasında, hipoksantin ve ksantin ürik asite dönüşümüne hız kısıtlayıcı basamakla katalize etmektedir. İskemi ve/veya reperfüzyon hasarlarının oluşumunda ksantin oksidazın rol oynadığı düşünülmektedir (58).

Son zamanlarda yapılan hayvan çalışmalarından birinde, karbon monoksit zehirlenmesi ile oluşan myokardiyal hasarın, indüklenmiş nitrik oksit sentaz (iNOS) etkisiyle olduğu tespit edilmiştir (59). Çevre kirliliğine, gün içerisinde uzun süre maruz kalmak (kentsel kirlilik, aktif/pasif sigara içimi), iNOS'a yüksek duyarlılık gösteren miyokardiyal dokuların iskemik atak geçirmesine neden olabileceği tahmin edilmektedir. Güncel çalışmalara ve tedavi yaklaşımları, anoksi patofizyolojisi üzerine odaklanmıştır. Özellikle nitrik oksit gibi serbest oksijen türleri, karbon monoksit toksisitesi sonrasında gerçekleşmesi gereken tedaviler için yeni yöntemlere anahtar olmaktadır. Radikal oksijen türevlerinin, başta merkezi sinir sistemi olmak üzere vital organların akut ve/veya kronik hasarlanmasında önemli etkisi olduğu hipotezi savunulmakta; tedavi de antioksidan ve nitrik oksit inhibitörlerinin kullanılabileceği ve bu sayede oluşabilecek ağır sinir hasarlarının da engellenebileceği öngörülmektedir (53).

2.5.5. Miyoglobine Bağlanma

Karbon monoksit hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini iki yolla etkilemektedir:

- Oksijenin hemoglobine bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe ederken; dokulara taşınmasını ve O₂ 'nin bırakılmasını engellemektedir. Rölatif bir anemiye yol açarak asfiksi veya doku hipoksisine neden olmaktadır.
- İkincisi ise hemoglobinde yapısal değişiklik yaparak dokuya oksijen vermesini zorlaştırmaktadır, ayrıca redükte sitokrom a₃'ü bağlayıp inaktive ederek hücre sel solunumu bozmaktadır (60).

Miyoglobin oksijenin kapiller damarlardan kaslardaki mitokondriye taşınmasında görev almaktadır. Karbon monoksitin miyoglobine olan ilgisi oksijenden 60 kat fazladır. Kardiyak miyoglobine olan ilgisi ise iskelet kasına oranla 3 kat fazladır. Kalp gibi yüksek miktarda oksijen kullanan kaslarda karbon monoksitin belirgin bir şekilde miyoglobine bağlanması aerobik metabolizma için oksijen varlığını, miyokardiyal kasılmayı ve kardiyak debiyi azaltmaktadır. Bu durum hipoksik kardiyak disfonksiyona, iskemiye, aritmiye ve hipotansiyona neden olmaktadır. Ayrıca direk iskelet kası toksisitesi ve rabdomiyoliz gelişebilmektedir (20).

2.5.6. Sitokroma Bağlanma

Oksijenin dokular tarafından etkin kullanımından sorumlu olan ve mitokondrial solunum enzim zinciri üzerinde etkili olan sitokromlar, sitokrom oksidaz enzimi ile elektron transport zinciri vasıtasıyla kullanılmaktadır. Ciddi hipoksi durumlarında, karbon monoksitin sitokrom oksidazlara bağlanması kolaylaşmaktadır. (61) Bu bağlanma ile aerobik solunum bozulmakta, adenozin trifosfat (ATP) üretimi azalmaktadır; anaerobik solunum mekanizmalarının da devreye girmesiyle beraber anoksi, laktik asidoz artışına eşlik eden hücrenin ölümü gerçekleşmektedir (62). Karbon monoksit ve sitokrom oksidaz enzimi arasındaki ayrışmanın yavaş olması, oksidatif metabolizmadaki bozulmanın, nispeten daha uzun sürede gerçekleşmesine neden olmaktadır (39).

2.5.7. Guanilat Siklazın Uyarılması

CO, guanilat siklazı uyararak siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini arttırmaktadır. Böylece vücutta vasküler dilatasyon, düz kaslarda gevşeme, bronkodilatasyon, platelet agregasyonunun inhibisyonu, koagülasyon nekrozlarına neden olmaktadır. CO kan damarlarını direkt olarak kalsiyum bağımlı potasyum kanalları üzerinden de dilate etmektedir (63-64).

Guanilat siklazın çözünebilir formu, hafıza ve öğrenmenin bazı formlarını modüle ettiği tespit edilmiştir. Yapılmış bir hayvan çalışmasında, CO zehirlenmelerinde, maruziyet süresinin uzaması ile gecikmeli hafıza kaybı ve bilişsel bozukluklar ilişkili bulunmuştur (65).

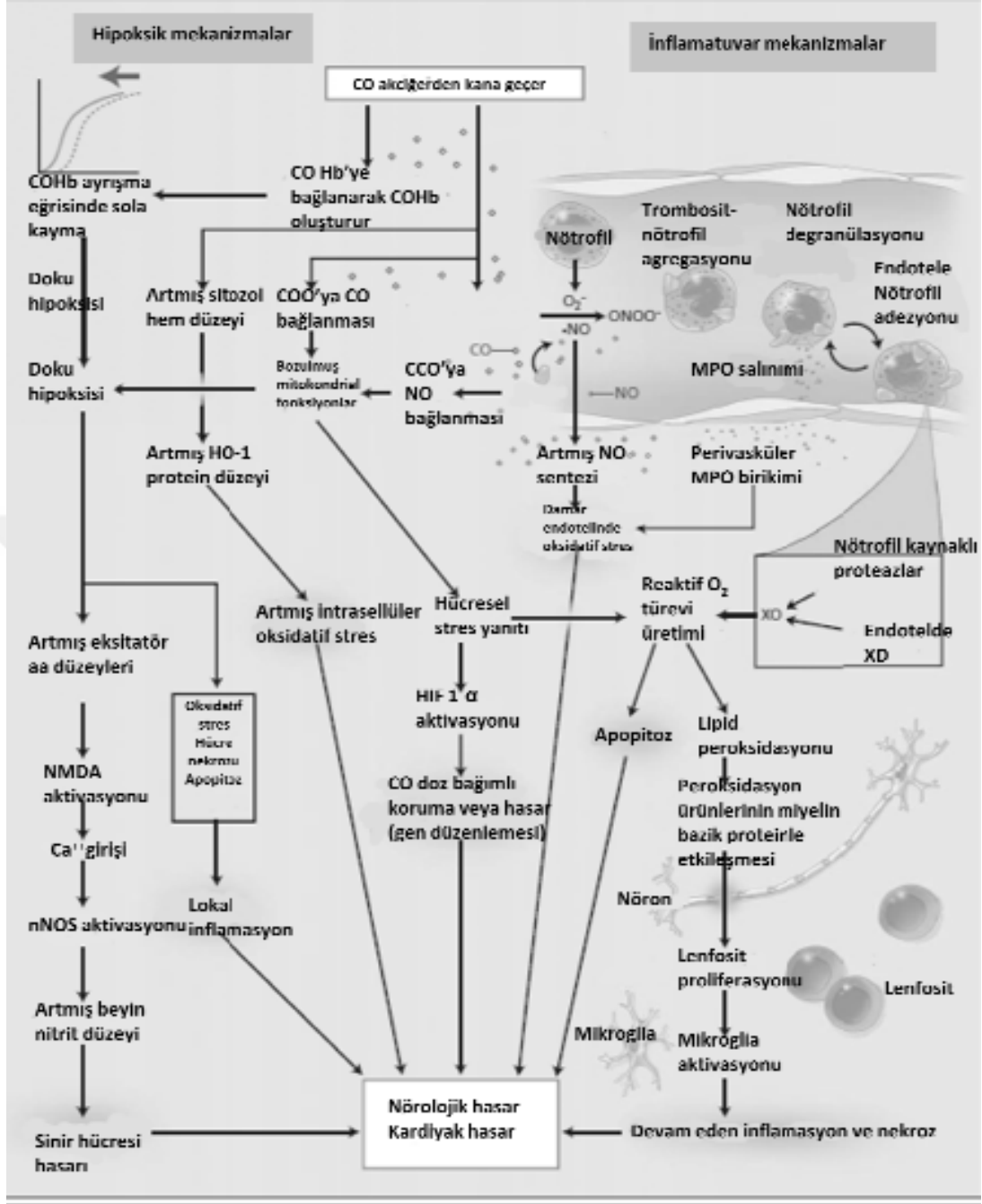
2.5.8. Lipid Peroksidasyonu

Karbon monoksitin oluşturduğu iskemik hasarın başlaması ile beraber lökositler damar endoteline yapışmaktadır. Lökositler, ksantin dehidrogenaz enzimini ksantin oksidaza çevirerek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olmaktadır. Reperfüzyonun başlaması ile salınan serbest oksijen radikalleri, hücre zarında lipid peroksidasyonu ile hasara neden olmaktadır (66). Bu mekanizmalar sonucunda doymamış yağ asitleri bozulmaktadır, bu da beyindeki mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma ve kapiller sızıntı, lökosit sekestrasyonu, apoptoza yol açmaktadır. Peroksidasyon, Grinker miyelinopatisi olarak da bilinen merkezi sinir sisteminde ödem ve nekroza yol açarak beyaz cevherde demiyelinizasyonla hasar oluşturmaktadır (31,67). Bu beyin hasarı ağırlıklı olarak iyileşme döneminde oluşmaktadır. Özellikle hafıza, öğrenme ve hareket bozukluklarına eşlik eden bilişsel bozukluklara neden olabilmektedir. Bu bozukluklar, genellikle serebral beyaz cevher ve bazal ganglionlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (17,68).

Bazı çalışmalar iskemi reperfüzyon hasarı ile ortaya çıkan bilişsel bozuklukların, hipoksi ve hipotansiyon durumlarında daha fazla oluştuğunu göstermiştir (66).

2.5.9. Glutamatla İlgili Nöronal Hasar

Karbon monoksit maruziyeti sonrasında dokularda gelişen hipoksi sırasında hücreler arası alanda glutamat artmaktadır (69). Glutamat, ATP sentezini bozarak ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu artırarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Eksitatör bir aminoasit olan glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerini bloke etmektedir. Glutamatın yarattığı nörotoksisitenin mekanizması, hücre içine aşırı kalsiyum alımı, serbest radikal ilişkili hasara neden olan kalsiyum-kalmodulin bağımlı sitozolik NO sentetaz aktivasyonunu ve lipid peroksidasyonunu içermektedir. Glutamat ayrıca NMDA reseptörü içermeyen hücrelerde sisteinle yarışıp glutatyon sentezini inhibe ederek hasara neden olabilmektedir. NMDA reseptörlerini bloke eden ajanlar, CO zehirlenmelerinde yükselmekte bu durumda amneziye neden olmaktadır. Antioksidanlar ve serbest radikal temizleyiciler glutamat bağımlı sinir hücrelerinin oluşturacağı CO ilişkili sitotoksisiteye karşı koruyucu görevi üstlenmiştir (1).



Şekil 4: Karbon monoksit Zehirlenmesinin Patofizyolojik Mekanizmaları

Karbon monoksit (CO), sitokrom c oksidaz (CCO), hem oksijenaz-1 (HO-1), nitrik oksit (NO), peroksinitrit (ONOO⁻), myeloperoksidaz (MPO), ksantin oksidaz (XO), ksantin dehidrogenaz (XD), hipoksi ile indüklenebilen faktör1 α (HIF-1 α), N-metil-D aspartat (NMDA), nöronal nitrik oksit sentetaz (nNOS) (57).

2.6. Klinik

Karbon monoksit zehirlenmesi, beyin, kalp, böbrek, iskelet kası, deri, periferel sinir gibi hemen hemen bütün organları etkilemektedir (8,70). Beyin ve kalp, metabolik hızları yüksek ve diğer organlara göre O₂ ihtiyacı daha fazla olan organlar oldukları için CO zehirlenmesinden daha kolay etkilenebilmektedir. Bu nedenle kardiyovasküler, nöropsikiyatrik semptomlar ve bulgular klinikte başı çekmektedir (28).

Klinik özelliklerinin non-spesifik olması ve pek çok hastalığı taklit edebilmesi, özellikle kış aylarında, hafif derecedeki karbon monoksit zehirlenmesinin viral enfeksiyonlarla karışmasına neden olmakta ve tanı konulmasını da güç hale getirmektedir. Pek çok olgunun atlanmasındaki temel sebep bu klinik yanılgılar olmaktadır (71).

CO, Hb molekülünün dokulara oksijen taşıma fonksiyonunu bozduğu ve hipoksiye neden olduğu patofizyolojide anlatılmıştır. Klinik olarak hipoksiye bağlı ortaya çıkan doku ve organ hasarları ile COHb düzeyleri Tablo 3'te gösterilmiştir (72).

Tablo 3: COHb seviyeleri ve klinik etkileri (72)

Kan COHb konsantrasyonu (%)	Klinik etkileri
15-20	Hafif baş ağrısı, kolay yorulma
20-30	Baş ağrısı, motor becerilerin bozulması, bulanık görme, irritabilite
30-40	Ciddi kas güçsüzlüğü, bulantı-kusma, konfüzyon, deliryum
40-50	Taşikardi, kardiyak etkilenim
50-60	Nöbet, solunum yetersizliği
>60	Koma, solnum yetmezliği ve ölüm

CO zehirlenmesi semptomları ile COHb seviyeleri arasında her zaman iyi korelasyon bulunmamakta, morbidite ve mortalitenin temel nedeni dokuların yeterince oksijenlenmemesi olarak görülmektedir (34).

Karbon monoksit zehirlenmesinin akut, gecikmiş veya kronik etkileri farklı belirti ve bulgular oluşturabilmektedir. Özellikle literatürlerde akut zehirlenmelerle alakalı pek çok yayın bulunmakla beraber kronik maruziyet ve geç dönem komplikasyonları üzerine yapılmış yayın sayısı daha azdır.

2.6.1. Akut Etkiler

Genellikle CO gazına bir defada yüksek dozda maruz kalmayla oluşan ve erken dönemde, hekimlerin dikkatini çeken zehirlenmeler olarak tanımlamak mümkündür (27).

CO zehirlenmesinde, bulgular oldukça geniş bir yelpazeye sahip olmaktadır. Klinik belirti ve bulguların pek çok hastalığı taklit edebilir oluşu tanı konulmasını zorlaştırmaktadır. Özellikle vücudun, hücresel düzeydeki hipoksiyi kompanze etmeye çalışması nedeniyle hastalar takipne ve taşikardi ile karşımıza çıkmaktadırlar.

Baş ağrısı, bulantı, kusma ve konsantrasyonun azalması sık görülen semptomlar arasında yer almaktadır. Bu durum, zehirlenmenin viral hastalıklar, gastroenterit gibi hafif seyirli rahatsızlıklarla karıştırılmasına neden olmaktadır. Maruziyet süresinin uzaması sonucu, senkop, konfüzyon, epileptik nöbetler ve komaya kadar ilerleyen ciddi semptom ve bulgular meydana gelebilmektedir. Hastalar akut inme semptomları ile de başvurabilir (73). Zehirlenme derecesine göre belirtiler ve bulgular hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 4) (73).

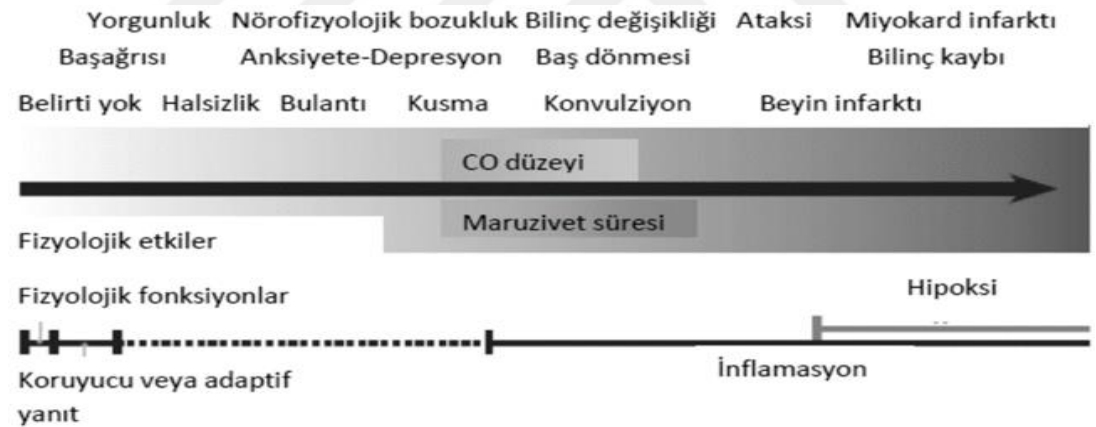
Tablo 4: CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme derecesi (73)

Zehirlenme derecesi	Belirti ve bulgular
Hafif	Baş ağrısı, bulantı, kusma, konsantrasyon azalması, dezoryantasyon, görme bozukluğu, yorgunluk
Orta	Göğüs ağrısı, nefes darlığı, şuur bulanıklığı, senkop
Ağır	Hipotansiyon, ritim bozuklukları, kardiyak iskemi, kalp kaynaklı olmayan akciğer ödemi, nöbetler, koma, arrest

Akut zehirlenmelerde dikkat çekici olan, tedavi edildikten haftalar sonra bile geç nörolojik problemler ortaya çıkabilmektedir. Bu sekeller arasında, hafıza kayıpları, bilişsel bozulmalar, serebral ve/veya serebellar hasarlar sıralanabilmektedir. Hastaların %40 'ında hafıza problemleri, %30'una yakınında kişilik bozuklukları görülmektedir.

Doğru tanı konulamaması, hastaların yetersiz ya da geç tedavi edilmesinin, bu sekellerin oluşmasına katkı sağladığı bilinmektedir. Maruziyeti takiben ilk altı saat içerisinde başlanan yüksek basınçlı normobarik tedavilerin sonrasında bile tamamen iyileşme görülmüştür (74).

Unutulmaması gereken, benzer maruziyet koşulları olmasına rağmen zehirlenen bireylerin farklı semptomlar ile karşımıza çıkabilecek olmasıdır. Bunun en önemli sebebinin altta yatan komorbid hastalıklar olduğu düşünülmektedir. Maruziyet süresine ve miktarına göre ortaya çıkan belirtiler Şekil 5'te özetlenmiştir.



Şekil 5: Maruziyet süreleri ve sistemik belirtiler (57)

Sağlıklı bireylerde, %10'un altında COHb düzeyinde klinik, asemptomatik olarak seyredecek, %2.5 konsantrasyonunda ise etki görülmeyecektir yargısı mevcuttur. %20 üzerinde ise, baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon ve bulantı geliştiğine dair bulgular mevcuttur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya anjinası olan hastalarda daha düşük konsantrasyonda dahi klinik belirtiler görülebilmektedir. Hastalarda göğüs ağrısı olabileceğinden miyokardiyal iskemiye bağlı disritmilerle karışabilir. Diğer sistemik komplikasyonlarla da karşımıza çıkması muhtemeldir;

iskelet kası nekrozu, böbrek yetmezliği, pankreatit ve hepatoselüler hasarları bunlara örnek olmaktadır (18,34).

2.6.1.1. Kardiyovasküler Sistem Etkileri

Karbon monoksit zehirlenmesine bağlı kardiyak değişiklikler ilk kez 1865 yılında Edwin Klebs tarafından tanımlanmıştır. Miyokard dokusunun oksijene olan duyarlılığının fazla olması nedeniyle hipoksik hasar, bu sistemde daha da belirgin olmaktadır. Miyokard hasarlarına bağlı olarak kalp hızı artmakta, O₂ ihtiyacı açığa çıkmakta, koroner kan akımı azalmakta ve kardiyak miyositlerin solunum inhibisyonu sebebiyle ek doku hasarları ortaya çıkmaktadır (75).

Yapılan fizik muayene sonrasında, taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, nabız ve ritm değişiklikleri saptanabilmektedir. Kardiyak dokuların hasarlanmasının sonucunda gelişen fonksiyon bozukluğu, periferik dolaşımın bozulmasına ve hipotansiyon gelişmesine neden olmaktadır. Gelişen bu kardiyak dekompanzasyon doku oksijenizasyonunu daha da bozmaktadır. Yapılan çalışmalarda, yüksek konsantrasyonlardaki karbon monoksit maruz kalmak, iskemik kalp hastalığı riskini arttırmaktadır (63). Küçük miktarlarda gaz maruz kalmak ise stabil anjina pektorisli hastalarda ağrının eşliğini düşürebilmekte ve koroner arter hastalığı olanlarda düşük COHb düzeylerinde bile miyokard infarktüsüne neden olabilmektedir (64).

Kardiyak açıdan risk taşımayan kişilerde dahi miyokard infarktüsü, ciddi aritmiler veya kardiyak arrest gelişebildiği gösterilmiştir (33,76). Taşikardi, akut maruziyeti takiben en sık görülen kardiyak bulgudur ve genellikle sistemik hipoksi ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna yanıt olarak gelişmektedir (64). Taşikardiden sonra EKG’de en sık görülen bozukluk, T dalgası inversiyonudur (77). Bundan başka atriyal fibrilasyon, prematüre ventriküler kontraksiyonlar ve intraventriküler bloklar görülmektedir.

Ekokardiyografi; kardiyotoksisitenin tespiti ve şiddetinin değerlendirilmesinde EKG’ye oranla daha etkin olmaktadır. Diffüz ya da segmental duvar hareketlerinde anormallikler, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma ve sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma ekokardiyografi ile tespit edilen bulgular arasında yer almaktadır (78).

CO zehirlenmelerinde akut dönemde görülebilen mortalitelerin önemli nedenlerinden birisi miyokardın içinde bulunduğu hipoksik stres nedeni ile oluşan ventriküler disritmilerdir. Koroner arter hastalığı olanlarda COHb seviyeleri %10'un altında olduğunda bile disritmiler ortaya çıkabilmektedir (75). En sık ölüm nedeni ventriküler disritmiye bağlı kardiyak arrest olarak bilinmektedir (78).

2.6.1.2. Solunum Sistemi Etkileri

Akciğer hasarı, hipoksi, direkt toksik etki, sol ventrikül yetmezliği veya beyin hasarına bağlı nörojenik hasar sonucu meydana gelebilmektedir (76,77). Akut CO zehirlenmesindeki pulmoner değişiklikler primer olarak uzamış hipoksiye bağlanmıştır. Bu durum kapiller permeabiliteyi etkileyerek; pulmoner ödeme neden olabilmektedir (78). Pulmoner lezyonlar için ikinci bir patojenik faktör ise, pulmoner ödeme yol açabilen miyokardiyal hasardır. COHb %50'nin üzerine çıktığında akciğerlerde patolojiler daha belirgin hale gelmektedir. Hafif derecedeki zehirlenme olgularında, takipne ve respiratuvar alkaloz görülebilirken; CO'ya uzun süre maruz kalındığında hipoksiye sekonder artan laktik asite bağlı metabolik asidoz gelişebilmektedir (20,79).

Solunum sisteminde en sık rastlanan klinik, aspirasyon pnömonisi olup; bilinci değişikliği olan hastalarda kusma sonrası geliştiği düşünülmektedir. Pulmoner ödem ise ikinci sırada yer almaktadır. Kardiyojenik olmayan pulmoner ödem ciddi zehirlenme vakalarının %20-30'unda mevcuttur. Nadiren de olsa CO zehirlenmesi sonrası Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS) da görülmektedir (76,77).

2.6.1.3. Gastrointestinal Sistem Etkileri

Karbon monoksit maruziyetlerinde gastrointestinal motilite bozulmaktadır. Gastrointestinal bozukluklar içinde bulantı diğer semptomlara göre daha sık gözlenmektedir, iskemiye bağlı kanama ve gastrik ülser oldukça nadirdir. CO zehirlenme vakalarının yarısında serum Aspartat Aminotransferaz ve Alanin Aminotransferaz artarken, daha nadiren de hepatomegali görülmektedir (77).

2.6.1.4. Genitoüriner Sistem Etkileri

Karbon monoksit'in miyoglobine yüksek affinitesinin ve düşük dissosiyasyonunun sonucu olarak, kas dokusunda birikmektedir. Bu nedenle yüksek miktarda CO iskelet kasında potansiyel olarak depo edilebilmektedir (80,81). CO zehirlenmelerinde, kas nekrozuna bağlı akut böbrek yetmezliği olmaktadır. Böbrek yetmezliği, hipoksi, hipotansiyon veya rabdomiyolize sekonder miyoglobinüriye bağlı olarak da gelişebilen potansiyel ölümcül bir komplikasyonudur. Glikozüri, proteinüri, hematüri ve miyoglobinüri de görülebilen diğer komplikasyonlar arasında yer almaktadır (68). Testislerin ağırlığında ve spermelerin sayısında azalma tespit edilmiş, buna karşın gonadotropik hormonların sekresyonunda artış izlenmiştir. Vezikal iritabilite, noktüri, dizüri, pollaküri, erkeklerde impotans, kadınlarda azalmış libido, dismenore, amenore, menoraji, nörolojik tutulumla bağlı olarak idrar ve gayta inkontinansı görülebilmektedir (77).

2.6.1.5. Muskulokutanöz Sistem Etkileri

Ciddi zehirlenmelerde vazodilatasyona bağlı olarak deri kiraz rengini almaktadır. CO'nun direkt toksik etkisine bağlı olarak gelişen nekroz nedeniyle ciltte büller oluşabilmektedir. Saçlı deride ödem, eritem ve alopesi yapabilmektedir. Direkt hücresel yıkım, konvülziyon veya ajitasyona bağlı rabdomiyoliz ortaya çıkabilmektedir. Kas hücre yıkımı ile kalsiyum (Ca^{+2}) ve hücre komponentleri (kreatin kinaz, miyoglobin, potasyum) kana karışmaktadır. Bu maddelerin serumdaki seviyelerinin artışına bağlı olarak etkilenen iskelet kaslarda semptom olarak ağrı görülmektedir. Akut tübüler nekroz gibi ciddi patolojiler, özellikle alt ekstremitelerde meydana gelen iskelet kaslarındaki nekroz sonrası ortaya çıkmaktadır. Bunlara ek olarak, maruziyet sonrasında Volkmann kontraktürü, osteomyelit de kas nekrozunun komplikasyonu olarak gelişebilmektedir (77).

2.6.1.6. Nörolojik Etkileri

Baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi, oryantasyon bozukluğu, düşünce bulanıklığı, senkop, konfüzyon, epileptik nöbet ve koma yaygın olarak görülen akut nörolojik

belirti ve bulgular arasında yer almaktadır (77). Beyinde serebral korteks (piramidal CA1 hücreleri), beyaz cevher, bazal nükleuslar ve serebellumun purkinje hücreleri hipoksiye duyarlı olan alanlardır. Bu bölgelerin etkilenmesine bağlı olarak değişen derecelerde bilateral nekroz, beyaz cevherde fokal nekrotik bölgeler, demiyelinizasyon alanları, dejenerasyon ve koagülasyon nekrozu gelişebilmektedir. Ayrıca hipoksi serebral ödeme yol açarak kafa içi basıncını artırabilmektedir. Bunun sonucu olarak da yaygın baş ağrısı, nöbet ve koma tabloları gelişebilmektedir. EEG, diffüz frontal yavaş dalgaları gösterebilir. Hasta akut inme semptomları ile de başvurabilmektedir (17). CO zehirlenmesini takip eden süreçte çeşitli şekillerde 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. Yüzde 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 (77). %40 hastada hafıza bozukluğu ve kişilik bozulması izlenmesine rağmen gecikmiş nörolojik sekellerin nedenleri tam olarak bilinmemektedir (82).

2.6.1.7. Göz ve Kulak Etkileri

Karbon monoksit zehirlenmesi sonucu ışık sensitivitesinde ve karanlık adaptasyonunda azalma görülebilmektedir. Ayrıca kortikal lezyonlara bağlı görme alanı defektleri, homonim hemianopsi, retrobulber nörit ve geçici veya kalıcı körlük gelişebilmektedir. Spesifik retinal bulgular arasında venöz konjesyon, retinal hemoraji, pupil ödemi, optik atrofi bulunmaktadır (83). Aynı zamanda CO vestibülokoklear sinirlere de toksik etkiye sahiptir. Koklear sinir hipoksisine bağlı santral tipte işitme kaybı meydana gelebilir ve bu genellikle geri dönüşümsüz bir hasar meydana

gelmektedir. Fakat vestibuler sistemin etkilenmesi kokleanın etkilenmesinden daha yüksek olasılıklıdır (84).

2.6.1.8. Hematopoetik ve Endokrin Sistem Etkileri

Mikrosirkülasyon bozukluğuna bağlı olarak kanın viskozitesi artmaktadır. Çalışmalarda polisitemi ve anemi de tespit edilmiştir. Lökositoz, özellikle de nötrofil artışı fizyolojik strese reaktif yanıt olarak değerlendirilmektedir. Platelet sayısı ise başlangıçta artabilir. Yine hipoksiye bağlı olarak laktat ve piruvat seviyeleri yüksekliği de bildirilmiştir. CO zehirlenmesi sonrasında hiperglisemi ve glikozüri görülebilmektedir (77).

2.6.1.9. Fetüs Üzerine Etkileri

Karbon monoksit, fetal hemoglobin, yetişkin hemoglobinden daha yüksek bağlanma göstermesi, plesentanın detoksifikasyonu geciktirici etkisi ve fetal kandaki COHb' nin yarılanma ömrünün daha uzun olması nedeniyle fetusta oluşacak olan hipoksi, anne dokusundakinden daha derin olmaktadır. (34,77,85-88). Belirgin maruziyet sonrasında tahmin edilen fetal mortalite %36-67 arasındadır (88). Önemli çalışmalarda tek seferlik CO maruziyeti ile intrauterin hipoksi, fetal beyin hasarı ve fetal ölüm oranında artış olduğu gösterilmiştir (34,86). Ciddi derecede zehirlenme semptomlarına sahip annelerin çocuklarında; serebral palsy, ekstremitte bozuklukları, kranial deformiteler ve değişik derecede mental bozukluklar da gözlenmiştir (34,77,85,86).

2.6.2. Kronik Etkiler

Karbon monoksit gazına düşük dozlarda ve birden çok defa maruz kalmayla oluşan, maruz kalınan doz ile orantılı belirtilerin görüldüğü zehirlenmeler olarak tanımlamak mümkündür (27).

Uzun süre düşük seviyelerde CO'ya maruz kalanlarda baş ağrısı, halsizlik, apati, insomniadan kişilik değişikliklerine kadar uzanan geniş yelpazede klinik etkiler

görülebilmektedir (20,86). Aynı zamanda sigara içenlerde görülen kronik CO maruziyeti sonrasında ateroskleroz oluşum mekanizmaları hızlanabilmektedir (89,90). Ayrıca çalışma ortamında CO' ya uzun süre maruz kalanlarda sistolik ve diyastolik basıncın yükseldiği de gösterilmiştir (27).

Çalışma ortamları nedeniyle riskli kabul edilen gruplar (91):

- Maden eritme ocağı çalışanları, otobüs sürücüleri, halı üreticileri, aşçılar, fırıncılar, itfaiyeciler, forklift operatörleri, formaldehit üreticileri, tamirhane çalışanları, demir/çelik döküm işçileri, kurşun kalıpcıları, madenciler, kar eritme makinesi operatörleri, petrol arıtma tesisi çalışanları (katalitik parçalama ünitesi), solunum fonksiyon testi uygulayıcıları, buz pateni pisti çalışanları (pist yüzeyi düzeltme makinesi), paralı yol gişe çalışanları, trafik polisi, kaynakçı.

Yapılan hayvan çalışmalarında kronik CO maruziyeti sonucu deneysel olarak myokard enfarktüsü ve hipertrofik kardiyomyopati geliştirilen farelerde kalp yetmezliğine gidişin hızlandığı gösterilmiştir. Yine deneysel çalışmalarda uzun süre düşük miktarda CO maruziyeti sonucu kronik obstruktif akciğer hastalığı ve akciğer kanseri gelişebildiği gösterilmiştir. CO zehirlenmeleri sonrasında kronik hipoksi nedeni ile polisitemi ve kardiyomegali gelişebilmektedir (89).

2.6.3. Gecikmiş Etkiler

Karbon monoksit zehirlenmelerinin, akut etkilerinin yanı sıra extrapramidal semptomları, kognitif ve psikomotor bozuklukları içeren uzun dönem noröpsikiyatrik sekeller de bildirilmiştir (20,86,92). Zehirlenmeden 2-240 gün sonra ortaya çıkabilen bu sekeller %1-47 oranında görülebilmektedir. Hafıza kaybı, konfüzyon, ataksi, nöbetler, idrar ve gaita inkontinansı, duygusal değişkenlik, konuşma bozuklukları, apati, mental bozukluklar, anoreksi, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar, parkinsonizm, korea, mutizm, kortikal körlük ve psikoz yine bu tablo içinde yer almaktadır (20,93-95).

Genellikle genç erişkinlerde özellikle alt ekstremitelerde, karbon monoksit zehirlenmelerini takip eden periferik nöropatilerle beraber kas nekrozuna bağlı ortaya çıkan lokal güç kayıpları görülebilmektedir (77).

2.7. Tanı

Karbon monoksit zehirlenmelerinin tanısında, klinik şüphenin önemi büyüktür. Tanı genellikle hastayı getiren sağlık görevlileri veya hasta yakınlarından alınan bilgiler, hastanın hikâyesi, şikâyetleri göz önüne alınarak, dikkatli bir sorgulama ve fizik muayene ile konulmaktadır. Evde ya da işyerinde CO kaynağı olabilecek ısıtıcı veya makinelerin varlığı ile hastanın son dönemde çalıştığı işler ve aktiviteleri sorgulanmalı, ardından vakit kaybetmeden tanısız testlerle şüphenin doğrulanması ya da dışlanması gerekmektedir (2,34).

2.7.1. Serum COHb Seviyesi ve Kan Gazı Analizi

Karboksihemoglobin seviyesi spektrofotometrik yöntemle arteriyel ya da venöz kanda kooksimetre cihazları ile ölçülebilmektedir. CO zehirlenmesinden şüphelenilen hastaların

COHb seviyesine bakılması gerekmektedir (2,33).

COHb düzeyi %10-30 olduğunda zonklayıcı temporal baş ağrısı, solunum güçlüğü ve baş dönmesi görülebilirken 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 (92).

COHb düzeyinin hamilelik ve hemolitik anemi halinde %5, sigara kullananlarda

%10-13 olabileceği akılda tutulması gerekmektedir (33,94). Ancak ciddi komplikasyonlar düşük COHb seviyelerinde de görülebilmektedir. Klinik belirtilerin ciddiyeti sadece CO konsantrasyonu ile değil, maruziyet süresi ile de ilişkilidir

(2,34,82). CO gazına uzun süre orta düzeyde maruz kalmak kısa süre yüksek düzeyde maruz kalmaktan daha tehlikeli olabilmektedir (93).

Hipoksi, hücresel solunumun inhibisyonu ve artan metabolik talep nedeni ile anyon acıklı metabolik asidoz ile gelişebilmektedir. Metabolik asidozun bulunması maruziyet süresi, belirtilerin ciddiyeti ve gecikmiş nörolojik sekeller ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (96). Parsiyel karbondioksit (PaCO₂) seviyeleri normal veya hafif düşük gibi farklılıklar gösterebilmektedir. Ancak laktat seviyelerinin yüksekliği, ciddi zehirlenmeleri işaret etmektedir (2,33).

2.7.2. Pulse Oksimetri

Karbon monoksit zehirlenmesinde pulse oksimetri ile ölçülen oksijen saturasyon değerleri yanlış olarak yüksek bulunabilmektedir. Çünkü oksihemoglobini COHb' den dalga boyu ile ayırmak zor olmaktadır.

Pulse oksimetrideki oksijen saturasyon değerinden arteriyel kan gazındaki oksijen saturasyonu çıkarılarak ortalama COHb değeri bulunabilmektedir. Bu fark pulse oksimetri açığı olarak tanımlanmaktadır. COHb seviyesi yükseldikçe pulse oksimetri açığının da yükselebileceği düşünülmektedir (2,97).

2.7.3. Biyokimyasal Testler

Çizgili kas ve miyokard hasarında kreatin fosfokinaz ve miyoglobin artışı olabilmektedir. Miyokardiyal hasar nedeni ile kardiyak troponin seviyelerinin de yüksek bulunması muhtemeldir (2,93). Miyoglobinüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Elektrolit seviyelerinde bozukluklar nedeniyle hipokalemi, hiperglisemi oluşabilmektedir. Pankreas hasarına bağlı olarak amilaz seviyelerinde yükseklikler görülebilmektedir (2).

Tam kan sayımında lökositoz görülebileceği de akılda tutulmalıdır. Rabdomiyolize bağlı olarak idrarda miyoglobin saptanabilmektedir. Ayrıca eşzamanlı olabilecek ilaç zehirlenmeleri şüphesi varsa toksikolojik analiz yapılması uygun olacaktır (2).

CO zehirlenmesi sonucu ölen hastalarda astroglial bir protein olan S-100B yüksek bulunmuştur. S-100B bilinç kaybı olan hastalarda yüksek bulunabilmekte ve bilinç kaybı olmaksızın normal düzeylerde olabilmektedir. Bu proteinin düzeyi CO zehirlenmesine bağlı beyin hasarında biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabilir (12,98).

2.7.4. Elektrokardiyogram (EKG)

Sinüs taşikardisi en sık gözlenen bulgudur. QT intervalinde uzama, p dalga değişiklikleri, atriyal fibrilasyon, prematür atriyal kompleks, prematür ventriküler kompleks ve intraventriküler bloklar, miyokardiyal iskemi ile ilişkili değişiklikler görülebilmektedir. Ventriküler fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler akut maruziyette hayatı en çok tehdit eden disritmiler arasında yer almaktadır (33,65).

2.7.5. Sintigrafi

Karbon monoksit zehirlenmeleriyle ortaya çıkan kalp hasarını değerlendirmek amacıyla sintigrafi de bir başka tanı aracı olarak kullanılabilir (12).

2.7.6. Akciğer Grafisi

Özellikle ciddi düzeyde maruziyetlerde nonkardiyojenik akciğer ödemi bulguları gözlenebilmektedir. Akciğer bazallerinde, perihiler ve peribronşiyal bölgelerde infiltrasyonlar kötü prognoz işaretleri olarak kabul görmektedir (19).

2.7.7. Nörogörüntüleme

Karbon monoksit maruziyeti sonrası derin beyaz cevher, bazal gangliyon, serebral korteks ve hipokampal bölgede lezyonlar gözlenebilmektedir (95,99). Serebral lezyonlar Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ile ortaya konulabilmektedir. CO zehirlenmesinde gözlenen serebral lezyonlar, hemorajiler ve kalıcı serebral atrofilerin tanımlanmasında MRG daha efektif olduğu bilinmektedir. Özellikle bilinç kaybı olan hastalarda, kraniyal BT' de 12 saat içerisinde

serebral ödem ve fokal lezyonlar görülebilmektedir (2,14). Akut zehirlenmelerde, MRG bulguları geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz değişikliklerin yaygınlığının saptanmasında ve takipte önemli katkılar sağlamaktadır (94).

Zehirlenmelerde en sık karşılaşılan bulgu beyaz cevher değişiklikleridir. Derin beyaz cevher ve sentrum semiovale düzeyinde bilateral, difüz, MRG'de T1A kesitlerde izohipointens, T2A kesitlerde hiperintens demiyelinize alanlar izlenmektedir (100,101).

Bazal gangliyon düzeyinde simetrik veya asimetrik olabilen iskemik infarkt gelişimidir. Özellikle globus pallidus lokalizasyonunda iskemi ve nekroz tipiktir. Globus pallidus tutulumunun çok görülmesi bu alanların arteriyel beslenme yönünden geçiş zonu olması ile açıklanmaktadır. Bu lezyon alanları az sıklıkla hemorajiktir. Hipokampal bölge lezyonları daha çok bilateral iken, serebral korteks lezyonları temporal, paryetal veya oksipital loblarda asimetrik olarak izlenir (101). Forniks, hipokampus ve korpus kallozum bölgesinde atrofi meydana gelebilir. CO intoksikasyonunda serebellar tutulumun yanı sıra spinal korda da hemorajik lezyonlar tarif edilmiştir. Ayrıca internal ve eksternal kapsül tutulumları da görülebilmektedir (99).

Tek Fotonlu Emisyon Tomografisi (SPECT) CO zehirlenmesine bağlı gelişen akut iskemiye göstermede oldukça duyarlı olmakla birlikte özgül değildir. Azalmış serebral perfüzyon görülmektedir. Geri dönüşümü olmayan nöron hasarlarının ve ilerleyici demyelinizasyonun gösterilmesi amacıyla kullanılabilir (2,34,99,100).

Konvansiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile karbon monoksit zehirlenmesi olan olgularda globus pallidus ve diğer basal ganglionlar, talamus, beyaz cevher, serebral korteks, hipokampus ve serebellum lezyonları tespit edilebilmektedir (95).

Kantitatif MRG, hipokampus atrofisi ve difüz kortikal atrofiye sekonder gelişen artmış ventrikül beyin oranı gibi CO zehirlenmesinde görülen nöropatolojik bulguları belirlemede sensitiftir (100).

Difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, manyetik değerlendirme ile bereber dokulardaki su dağılımını da direkt olarak değerlendirme olanağını

sağlamaktadır. Bu yöntemde normal myelinize beyaz cevher ileti sistemlerinde fraksiyonel anizotropi (FA) yüksek düzeyde beklenmektedir. Beyaz cevherdeki difüzyon anizotropisi paralel şekilde ilerleyen myelinize aksonal demetlerden orijin aldığından fraksiyonel anizotropideki düşüş demyelinize süreçte difüzyon bariyerinin bozulduğunu düşündürmektedir (100). Akut CO zehirlenmesinde DMRG beyaz cevherde sinyal artışı şeklinde olan restriksiyon kısıtlılığını göstermektedir (12). Ayrıca beyaz cevher hasarını gösterebilen FA değişiklikleri gecikmiş nörolojik sekellerin olası nedeni olarak kabul edilmektedir (100).

2.7.8. EEG

Geç sekellerle ilgili gerekli bilgileri veremeyen bu tanı yöntemi daha çok akut zehirlenme döneminde görülen düşük voltajlı yavaş dalgaların tespitinde kullanılmaktadır (96).

2.8. Tedavi

Öncelikli tedavi protokolü; olay yerinden uzaklaşma, oksijen ve genel destek tedavisidir. Karboksihemoglobinin vücuttaki yarı ömrü (yaklaşık 320 dakikadır) atmosfer basıncında %100 oksijen uygulanmasıyla yaklaşık olarak beş kat kısaltılmaktadır (normobarik oksijen, NBO). Atmosfer basıncından daha yüksek basınçlarda %100 oksijen uygulanması COHb eliminasyonunu daha da hızlandırır (hiperbarik oksijen, HBO). Normobarik oksijen, COHb'nin yarı ömrünü 5 saatten (2-7 saat) 1 saate indirirken; 2,5 atm basınçta verilen HBOT, COHb'nin yarı ömrünü 20 dakikaya indirmektedir (19).

2.8.1. Normobarik Oksijen Tedavisi (NBOT)

Karbonmonoksit zehirlenmesinin en önemli sonucu doku hipoksisidir. Klinik olarak şüphe duyulan tüm vakalar, güvenlik çemberine alındıktan sonra, COHb düzeyi için kan alındıktan hemen sonra O₂ ile tedavi edilmeye başlanması doğru bir yöntem olacaktır.

Normobarik oksijen tedavisi güvenli, kolay ulaşılabilir ve ucuz olduğundan COHb düzeyi %5'in altına düşene ve hasta asemptomatik olana kadar verilmeye devam edilmeli, tedavi en az altı saat sürdürülmelidir (102).

2.8.2. Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT)

Hiperbarik oksijen, deniz seviyesindeki atmosfer basıncının 2-3 katı basınçta %100 oksijendir. Hiperbarik oksijen tedavisi ile arterlerdeki oksijen basıncı yaklaşık 2000 mmHg'ye, dokulardaki 400 mmHg'ye yükselir. Atmosferik basınç deniz seviyesinde 1 atm'dir, bu seviyede kan oksijen konsantrasyonu 0.3 ml/dl'dir. Normobarik basınçta %100 oksijende kandaki çözülmüş oksijen beş kat artarak 6 ml/dl'ye ulaşır. Hiperbarik oksijen, kanda hava baloncuğu oluşumunu azaltır ve inert gazları dokular tarafından hızlıca alınan ve kullanılan oksijenle değiştirir. Hiperbarik oksijen bakterisidal, bakteriyostatik ve toksin üretimini azaltma özellikleriyle enfeksiyonlara karşı doku direncini arttırmakla beraber, kollajen yapımını ve anjiogenezi arttırarak yara iyileşmesini hızlandırmaktadır. İskemik damar duvarındaki nötrofil adezyonunu engelleyerek; serbest radikal üretimini, vazokonstrüksiyonu ve doku hasarını azaltmaktadır (12).

Hiperbarik oksijen tedavisi, çoğunlukla tek kişilik bir odacıkta, seyrek olarak da birçok kişinin oturabileceği kabinlerde verilmektedir. Karbonmonoksit zehirlenmeleri için tedavi seansının süresi yaklaşık 45 dakikadır. Üç atm basınçta HBO tedavisinin maksimum süresi 120 dakikadır. Yan etkileri; geri dönüşlü miyopi, katarakt, trakeobronşiyal semptomlar, kendini sınırlayan nöbetler ile orta kulak, kranial sinüsler ve nadiren diş ve akciğerlere barotravmalardır (12). Kesinlikle kontrendike olduğu tek durum tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Rölatif kontrendikasyonları ise, klostrofobi, orta kulakta otoskleroz ve intestinal obstrüksiyondur (2).

2.8.2.1. Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları

Senkop, koma, nöbet, fokal nörolojik defisit, bilinç değişiklikleri gibi nörolojik etkileşimle kardiyak iskemik bulguların olması ve/veya COHb>%25 (gebelikte>%15)

ile başvuran hastalarda genellikle 2.5-3 atm basınçta 90-120 dakika HBO tedavi seçeneği olarak görülmektedir (103). HBOT' nin endikasyonları Tablo 5'te verilmiştir.

Weaver ve arkadaşlarını akut maruziyet sonrasında ilk 24 saat içerisinde yapılan HBOT'nin, NBOT'ye göre geç dönemde görülebilecek olan bilişsel bozukların riskini azalttığını rapor etmişlerdir (6). Bununla birlikte HBOT yapılan merkezlerin sayılarının sınırlı oluşu ve tamamen risksiz olmaması nedeni ile zehirlenmelerde oksijenin, normal veya yüksek basınç altında verilmesi tartışma konusu olmaya devam etmektedir (2).

Tablo 5: Hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları (2,18)

Kesin endikasyonlar	Önerilen durumlar
Nörolojik bulguların varlığı	Metabolik asidoz
• Mental durum değişikliği	İleri yaş
• Fokal nörolojik defisit	COHb düzeyi> %25-40 olan hastalar
• Koma	NBOT'ye rağmen dirençli semptomlar
• Nöbet	
Kardiyovasküler komplikasyonlar	
• İskemi	
• İnfarkt	
• Disritmi	
COHb düzeyi>%15-20 olan gebeler	
Şuur kaybı öyküsü olan hastalar	

2.9. Thiol/Disülfid Dengesi

Tüm canlı organizmalar için gerekli olan oksijen, metabolik olaylar sırasında ortaya çıkan bazı bileşiklerden dolayı zararlı hale gelmektedir. Reaktif oksijen türleri (ROT) olarak adlandırılan bu bileşikler; O_2^- (Süperoksit) radikali, H_2O_2 (Hidrojen peroksit), HO (Hidroksil) radikali, HOCl (Hipokloröz asit), tekli O_2 ($O_2 \uparrow \downarrow$), R. (Alkil radikali), ROO (Peroksil radikali), RCOO (Organik peroksit radikali), HO_2

(Perhidroksil radikali), RO (Alkoksil radikali) olarak sıralanabilir (104). Serbest radikaller, bir atom ya da molekül yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron içeren yüksek oranda reaktif kimyasal ürünlerdir (105,106).

Vücutta doğal metabolik yollarla serbest radikaller oluşmakta, ancak radikal parçalayan antioksidan sistemlerle oluşan serbest radikaller ortadan kaldırıldığından, herhangi bir hücrel toksisite ortaya çıkmamaktadır. Ancak bu işleyiş radikaller lehine bozulursa, bir dizi patolojik olaylar ortaya çıkmaktadır (105). Bu patolojik olaylar oksidatif stres olarak adlandırılmaktadır. Oksidatif stresin; lipit peroksidasyonu, enzimlerin inaktivasyonu ve aktivasyonu, kanser, arterosklerozis, kardiyovasküler hastalıklar, sıtma, nörodejeneratif hastalıklar, böbrek bozuklukları, immün sistem bozukluğu, katarakt, DNA hasarını ve yaşlanmaya neden olan birçok etkileri olduğu saptanmıştır (106).

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkenlerin etkisiyle de oluşabilir. Serbest radikal yaratan kaynaklar radyasyon, virüsler, güneş ışınlarının bir kısmı olan ultraviyole ışınları, hava kirliliğini yaratan fosil kökenli yakıtların yanma sonundaki ürünleri, sigara dumanı, enfeksiyon, stres, yağ metabolizması sonunda çıkan ürünler gibi hücre metabolizmasının toksik ürünleri, bazı tahrip edici kimyasallar, haşere kontrol ilaçları ve birçok başka etkenlerdir (104,107).

Antioksidanlar, serbest radikalleri nötralize ederek vücudun onlardan etkilenmemesini veya kendini yenilemesini sağlayan maddelerdir. Antioksidanlar gıdalarda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu okside olabilmektedir. Diğer substratlara oranla, o substratın oksidasyonunu önemli ölçüde geciktiren veya engelleyen maddelerdir (108). Antioksidan mekanizmalar üstün geldiğinde hasarlanma olmazken denge oksidanlar lehine bozulduğunda hücrel hasarlanma meydana gelmektedir (109). En sık bilinen antioksidanlar arasında katalaz, glutatyon peroksidaz, süperoksid dismutaz, vitamin C, vitamin E, beta karoten ve riboflavin sayılabilir (110). Bu enzimler radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir.

Thiol disülfid dengesi son zamanlarda oksidatif stress indikatörü olarak önemli bir yer tutmaya başlamıştır (111). Çalışmamızın da konusu olan tiol hücrelerde herhangi bir oksidatif stres durumunun oluşumunu önlemede kritik bir role sahip sülfidril (-SH) grubu içeren organik bir bileşiktir (112). Sitozol, mitokondri ve sistein proteinine bağlı olarak bulunmaktadır (113). Proteinlerdeki sülfür içeren aminoasitlerin (sistein, metiyonin) tiyol grupları Reaktif Oksijen Türlerinin (ROT) primer hedef noktasıdır. ROT ile ortamda bulunan tiyol grupları oksitlenerek reversible disülfid bağlarına dönüşür. Bu dönüşüm radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir. Dinamik tiyol/disülfid denge durumu antioksidan savunma, detoksifikasyon apoptozis, enzim aktivitelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve hücrel sinyal iletimi mekanizmalarında kritik rollere sahiptir (114). Plazma tiyol havuzunun çok büyük bir kısmı temel olarak albümin ve diğer proteinlerden oluşur. Proteinlerin tiyol grupları ve diğer tiyol grupları ortamda bulunan oksidan moleküller tarafından oksitlenerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Oluşan disülfid bağ yapıları tekrar tiyol gruplarına redüklenmekte ve böylece tiyol disülfid dengesi sürdürülebilmektedir. Son yıllara kadar sadece dolaşımdaki tiyol düzeyleri tespit edilirken Erel ve Neselioglu tarafından 2014 yılında geliştirilen yöntem ile thiool disülfid dengesi ölçülebilir hale gelmiştir (104).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak ve etik kurulundan izni alınarak (10.12.2014 Sayı No: B.10.4.İSM.4.06.68.49/) T.C. Sağlık Bakanlığı 2. Bölge Kamu Hastaneler Birliği Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde yapıldı. Çalışma 15 Kasım 2015 – 15 Nisan 2016 tarihleri arasında Acil servise başvurarak karbon monoksit zehirlenmesi tanısı alan 84 hasta ve benzer yaş ve cinsiyette 84 sağlıklı kontrol grubu alınarak yapıldı.

Karbon monoksit zehirlenmesi tanı kriterleri;

- a) Hastaların anamnezinde yangın, şofben veya soba gibi bir CO kaynağına maruz kalması
- b) Hastalardan alınan periferik kan örneklerinde COHb düzeyinin bireylerin sigara içip içmediğine bakmaksızın %10 üzerinde saptanması
- c) Mental durumu bozan diğer nedenlerin dışlanması olarak belirlendi.

Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma, senkop semptomları ile başvuran veya şüpheli şofben /bacasız soba / mangal kullanımı olan hastaların başvuru sonrasında yaşamsal parametreleri kayıt altına alındı. Acil servis hekimi tarafından hastadan ve/veya yakınlarından ayrıntılı anamnez alındıktan sonra fizik muayeneleri yapıldı. Tüm hastalardan venöz kan gazları, heparinli enjektörlerle başvuru anında alındı, kan gazı ölçümünde karboksihemoglobin düzeyi %10 'un üzerinde olan bireylerden çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyanlar çalışma grubuna alındı. Venöz kan gazı ölçümleri hasta ve kontrol grubunda ilk başvuru anında alındı. Ayrıca çalışma grubuna alınan hastaların tedavi sonrası 3. saat venöz kan gazları da alınarak sonuçları forma kaydedildi. Çalışma grubuna dahil edilen alınan hastaların klinik değerlendirmelerini takiben her bir olgudan öncelikle hemogram, glukoz, üre, kreatinin, total ve direk bilirubin düzeyi, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, laktat dehidrogenaz düzeyleri ile beraber CK-MB, Troponin I değerleri kayıt altına alındı. Kardiyak enzimleri tüm olgularda acil polikliniğine başvurdıkları anda ve kardiyak bulgu gösteren hastalarda 4. saatlerinde analiz edildi.

Hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri kaydedildi. Taraf bulgusu olan ve ağır zehirlenme bulgusu gösteren hastalarda, Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT) ile görüntüleme yapıldı.

Bu hasta grubundan ilk başvuru anında ve tetkik ve tedavinin 3. Saatinde Thiol disülfid düzeyini ölçmek için biyokimya tüpüne kan alındı. Kontrol grubuna alınan sağlıklı gönüllülerden de ise yalnızca ilk başvuru anında benzer şekilde kan alındı. Alınan numuneler biyokimya laboratuvarında 3600 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra -80 derecede saklandı. Tüm örnekler toplandıktan sonra hepsi aynı anda çözülüp, kan tiyol – disülfid parametreleri Erel & Neselioglu tarafından yeni geliştirilen otomatik ölçüm yöntemiyle (Erel O. Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulfide homeostasis. Clin Biochem. DOI: 10.1016/j.clinbiochem. 2014.09.026) Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Roche Hitachi Cobas c501 otomatik analizöründe çalışıldı. Dinamik disülfid bağları (-S-S-), sodyum borohidrat (NaBH₄) tarafından fonksiyonel tiyol gruplarına (-SH) indirgenir. Kullanılmayan NaBH₄ kalıntıları formaldehit tarafından tamamen ortadan kaldırılır. Böylece DTNB' nin ekstra redüksiyonu önlenmiş olur. Numunenin total tiyol içeriği ise modifiye Ellman reaktifi (Klasik Ellman reaktifi formaldehit eklenerek modifiye edilir.) ile ölçülür. Total tiyolle native tiyolün farkı ikiye bölünerek disülfid bağı miktarı elde edilir. Bu işlemler sonrasında elde edilen sağlıklı bir şekilde çalışılan thiol disülfid verileri ve oranları kayıt altına alındı.

Karbon monoksit zehirlenmesi şiddet belirleme kriterleri (19):

- a) Hafif zehirlenme: 4-6 saat süren ve kendiliğinden geçebilen semptomları (baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, konsantrasyon azalması, görme bozukluğu) olan hastalar
- b) Orta derece zehirlenme: Uzamış semptomlara (göğüs ağrısı, nefes darlığı, konfüzyon, senkop, kuvvetsizlik, taşikardi, takipne) sahip olan hastalar
- c) Ağır zehirlenme: Yaşamı tehdit eden bulgulara (hipotansiyon, disritmiler, miyokardiyal iskemi, nonkardiyojenik akciğer ödemi, nöbetler, koma, kardiyak arrest, solunum arresti) sahip olan hastalar olarak belirlendi.

Çalışma ve kontrol grubuna alınan her bir birey için, cinsiyet, yaş, etiyoloji, kan değerleri ve toplam hastanede yatış süresi parametreleri, yandaş hastalıklar ve

komplifikasyonlar (organ yetmezliği dahil), tedavi Őekilleri gibi demografik özellikler de kaydedildi. Çalışma grubu ve kontrol grubuna ait tüm veriler SPSS programına kaydedilerek analiz yapıldı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Karboksihemoglobin düzeyi, alınan venöz kan gazında %10 ‘un üzerinde olan,
2. 18 yaş üstü olan,
3. Onam alınan,
4. Bilinci kapalı olup yakını tarafından onam verilen hastalar

3.2. Çalışmaya Alınmama Kriterleri

1. 18 yaş altı,
2. Onam vermeyen,
3. Travma nedeniyle Acil Tıp Kliniğine gelen ya da getirilen,
4. Onkolojik hastalıkları olan,
5. Hematolojik malignensisi ve/veya hastalığı olan,
6. Kronik İnflamatuvar Hastalığı olanlar ( rn.: Romatoid Artrit, SLE, vaskülit,... vb.) ile
7. Gebeler,
8. Bilinci kapalı olup yakını tarafından onam vermeyen hastalar

4. BULGULAR

Çalışma, dahil edilme kriterlerine uyan toplam 84 hasta ve benzer yaş ve cinsiyette toplam 84 kontrol grubu ile gerçekleştirildi. Çalışma grubuna dahil edilen olguların 42'si kadın (%50), 42'si erkek (%50)'ti. Kontrol grubunda ise 39 kadın (%46.4) ve 45 erkek (%53.6) yer almaktaydı. Grupların yaş ortancaları bahsedildiği sırayla 36 (26-48) ve 37.5 (27-49) idi. Çalışma ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi ($p>0.05$). (Tablo 6).

Her iki grubun vital bulguları (kan basıncı, solunum sayısı, ateş, nabız, oksijen satürasyonu), GKS değerleri ve laboratuvar sonuçları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Laboratuvar bulguları karşılaştırılmasında pH değeri hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla 7.41 (7.36-7.45), 7.41 (7.38-7.42) olarak bulundu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

PaCO₂ değerleri yine iki grupta sırasıyla, 42.9 (36.3-48.2) mmHg ve 42.2 (39.1-46.2) mmHg olup istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Hasta ve kontrol grubundaki PaO₂ değerlerine bakıldığı zaman, bahsedilen sırayla 22 (18-34) mmHg ve 40.9 (37-49) mmHg tespit edildi. Bu değerler istatistiksel açıdan sağlıklı grup lehine anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.005$).

COHb düzeyleri, hasta grubunda %27.7 (18.6-32.9) ve kontrol grubunda %0.1 (0-0.1) olup, istatistiki açıdan anlamlı farklılık tespit edildi ($p<0.005$).

Dokuların yeterince oksijenlendiğini göstermede kullanılan bir kriter olan laktat düzeyi ise; hasta grupta 1.9 (1.2-2.6) mmol/L, sağlıklı bireylerde 1.2 (0.9-1.77) mmol/L düzeyinde olduğu görülmektedir. İstatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark olduğu tespit edildi ($p<0.005$).

Aynı şekilde yapılan tam kan sayımındaki lökosit, hemoglobin, platelet değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 7).

Biyokimya parametrelerinin karşılaştırılmasında ise, glukoz, BUN ve AST değerleri çalışma grubunda daha yüksek olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (bahsedilen sırayla $p: 0.007, 0.010, 0.030$).

Üre, kreatin, ALT, total ve direk bilirubin ve LDH değerlerinde iki grup arasında anlamlı fark bulunamadı (tümü için $p > 0.05$).

Kardiyak marker açısından bir değerlendirme yaptığımızda, Troponin I değerinin, hasta ve kontrol grubunda sırayla 2.1(0.6-5.1) ve 1.65(0.8-2.6) olup, istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 7).

Tablo 6: Hastaların demografik ve genel özellikleri

	Hasta grubu n:84	Kontrol grubu n:84	p değeri*
Cinsiyet n			
• Kadın	42	39 (%62.1)	0.6
• Erkek	42	45	
Yaş ortalaması (ortanca-IQR%25-%75)	36 (26-48)	37.5 (27-49)	0.6
Ek Hastalıkların n (%)			
• Diyabet	2 (%2.4)	-	-
• Hipertansiyon	7 (%8.3)	-	-
• Koroner Arter Hastalığı	2 (%2.4)	-	-
• Konjestif Kalp Yetmezliği	1 (%1.2)	-	-
• KOAH	2 (%2.4)	-	-
• Kronik Böbrek Hastalığı	-	-	-
• Serebrovasküler Hastalıklar	1 (%1.2)	-	-

$p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 7: Karbon monoksit zehirlenmesi ile gelen hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun verileri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p değeri
Vital veriler			
(ortanca-IQR%25-%75)			
Sistolik Kan Basıncı	125(119-134)	130(121-138)	0.009
Diyastolik Kan Basıncı	70(63-80)	73(64-80)	0.54
Nabız	80(72-97)	73 (64-80)	0.74
Solunum sayısı	18 (17-21)	18 (17-21)	0.91
Saturasyon	96 (94-98)	97 (95-98)	0.09
Ateş	36.2(36-36.5)	36.1(36-36.5)	0.85
Laboratuvar verileri			
(ortanca-IQR%25-%75)			
pH	7.41 (7,36-7,45)	7.41 (7.38-7.42)	0.9
PaO₂ (mmHg)	22 (18-34)	40,9 (37-49)	<0.001
PaCO₂ (mmHg)	42.9 (36,3-48.2)	42.2 (39.1-46.2)	0.56
COHb (%)	27.7 (18.6-32.9)	0.1 (0-0.1)	<0.001
Laktat (mmol/L)	1.9 (1.2-2.6)	1.2 (0.9-1.77)	<0.001
Wbc (10⁻³/ µl)	9.07 (7.4-12.1)	8.8 (7.1-11.3)	0.5
Hgb (gr/ dl)	13.9 (12.7-15.3)	13.2 (12.1-14.8)	0.03
Plt (10⁻³/ µl)	233 (204-287)	256 (223-308)	0.03
Glukoz (mmol/L)	106 (96-127)	100 (90-111)	0.007
Ast (u/l)	20 (16-26)	17 (14-23)	0.03
Alt (u/l)	18 (13-24)	15 (11-22)	0.07
Ldh (u/l)	228 (205-290)	227 (193-258)	0.16
Ure (mg/dl)	27.8 (23.5-34.2)	27.3 (21.4-32.1)	0.14
Kreatin (mg/dl)	0.78 (0.67-0.89)	0.72 (0.66-0.80)	0.16
BUN (mmol/L)	13 (11-16)	13 (10-15)	0.01
Direk bilirubin	0.16 (0.11-0.23)	0.17 (0.13-0.32)	0.08
Total bilirubin	0.44 (0.32-0.65)	0.47 (0.37-0.91)	0.10
Troponin I	2.1 (0.6-5.1)	1.65 (0.8-2.6)	0.14
CK-MB	0.9 (0.6-1.6)	0.9 (0.5-1.9)	0.62

Çalışmadaki tiol ve disulfide laboratuvar verileri değerlendirildiğinde; CO zehirlenmesi tanısı alan native tiol (sh) ortanca değerleri 399.70 μmol^{-1} (354.50-423.65), sağlıklı gönüllü grubunda ise bu değer 362.95 μmol^{-1} (321.95-401.25), saptandı ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0.01$).

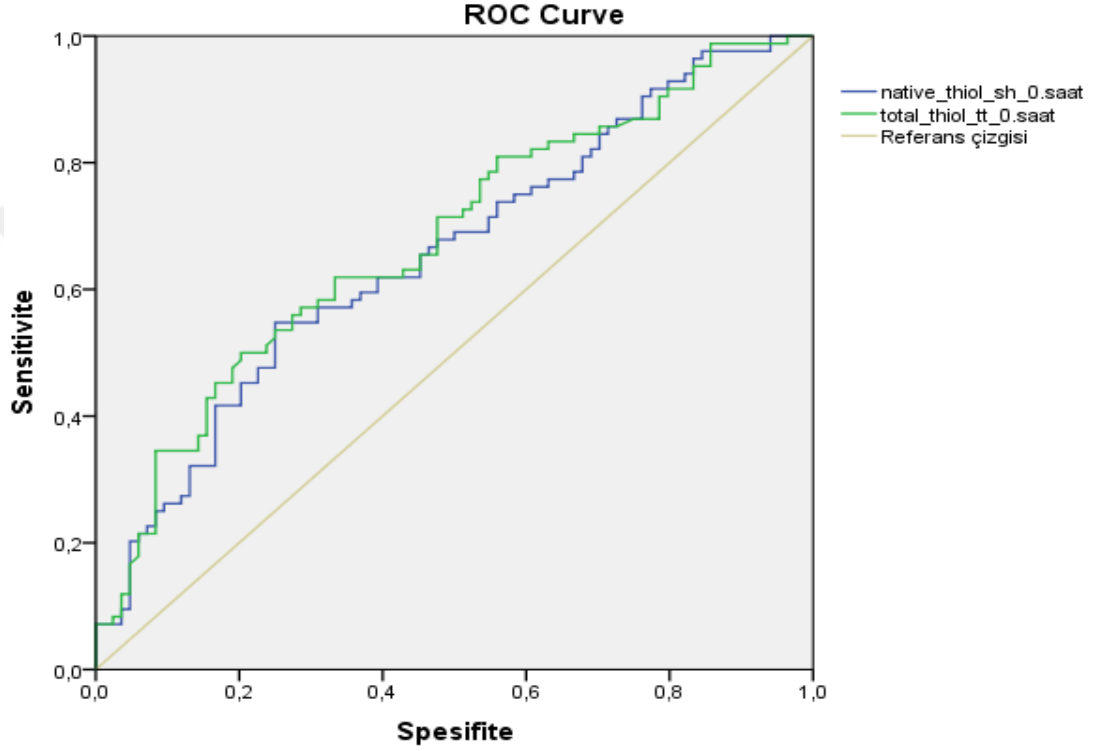
Total thiol (tt) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, hasta grubunda 439.1 μmol^{-1} (390.9-467.3), sağlıklı gönüllü grubunda ise bu değer 396.1 μmol^{-1} (358.5-435) μmol^{-1} olarak belirlendi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p=0.001). Ayrıca bu değerlerin biribirine olan oranları gruplar arası farklılık açısından karşılaştırıldığında native thiol/total thiol (sh/tt), disülfid/native thiol (ss/sh) ve disülfid/total thiol (ss/tt) oranları açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı (hepsi için p>0.05).

Acil Tıp Kliniğine başvuru anında alınan (0.saat) verilerin sağlıklı grupla karşılaştırılması sonucunda native thiol ve total thiol değerlerinde istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edildi; sağlıklı grup oluşturulurken özellikle, ek hastalıklara sahip olmamaları ve inflamatuvar rahatsızlık taşımamalarına dikkat edildiği için kontrol grubunda 3. saatte yeniden thiol/dilsulfide değerlerine bakmanın gerekli olmadığı kanaatine varıldı (Tablo 8).

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunun Acil tıp Kliniğine başvuru saatine (0.saat) göre Thiol Disülfid Değerlerinin karşılaştırılması

<i>Thiol/Disulfide Laboratuvar verileri (0.saat itibarı ile) (Ortanca-IQR%25-%75)</i>	CO zehirlenmesi ile gelen grup	Sağlıklı grup	p Değeri
Native Thiol (μmol^{-1})	399.7 (354.5-423.6)	362.95 (321.9-401.2)	0.01
Disulfide (μmol^{-1})	19.7 (15.7-23.02)	17.5 (10.9-23.1)	0.09
Total Thiol (μmol^{-1})	439.1 (390.9-467.3)	396.1 (358.5-435)	<0.001
Native thiol/ Total Thiol %	90.9 (89.6-92.04)	91.1 (87-94.3)	0.43
Disulfide/ Native Thiol %	5.01 (4.33-5.78)	4.87 (3.02-7.27)	0.43
Disulfid/Total Thiol %	4.55 (3.97-5.19)	4.44 (2.83-6.48)	0.43

CO zehirlenmesi tanısı almış grup ve kontrol grubu arasında native thiol (sh), total thiol (tt) değerleri açısından eşik değeri bulabilmek için “receiver-operating characteristic” (ROC) analizi yapıldı ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplandı. Buna göre sırasıyla AUC değerleri native thiol (sh), total thiol (tt) değerleri için; 0.65 ve 0.67 olarak bulundu (Şekil 6).



Şekil 6: CO zehirlenmesi tanısı alan grup ve kontrol grubu arasında native thiol (sh), total thiol (tt) değerleri için (ROC) analizi

AUC değerleri görece yüksek olan native thiol (sh) ve total thiol (tt) oranlarının bazı değerleri için hesaplanan sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla tablo 9 ve tablo 10’da özetlenmiştir. Buna göre sh değeri için en ideal değer olan 381.7 için %61 sensitivite ve spesifite değeri hesaplandı; tt için en ideal değer gibi görünen 5.09 değeri için sensitivite ve spesifite değerleri benzer şekilde %63 olarak bulundu.

Tablo 9: Sağlıklı kontrol grubu ile CO zehirlenmesi tanısı alan grubun ayırımında farklı Native Thiol (sh) değerleri için sensitive ve spesifite değerleri

%	Sensitivite	Spesifite
• 293.9	%91	%17
• 343.3	%81	%22
• 381.7	%61	%61
• 406.1	%45	%80
• 422.3	%26	%90

Tablo 10: Sağlıklı kontrol grubu ile CO zehirlenmesi tanısı almış grubun ayırımında farklı Total Thiol (tt) değerleri için sensitivite ve spesifite değerleri

%	Sensitivite	Spesifite
• 322.1	%98	%14
• 355.6	%88	%21
• 417.6	%61	%61
• 442.7	%45	%80
• 466.8	%25	%92

Son olarak çalışmamızda CO zehirlenmesi ile gelen hastalardaki thiol ve disülfid değerlerinin, ilk geliş (0.saat) ve 3. Saatteki ilişkisini değerlendirmek için bir karşılaştırma yapıldı. Native thiol (sh) ve total thiol (tt) değerleri açısından ilk başvuru anında ve tetkik ve tedavisi devam ederken 3. Saatte alınan kan değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu görülürken incelenen diğer parametreler açısından böyle bir fark saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. İlk geliş ve 3. Saatteki CO zehirlenmesi ile gelen hastalardaki thiol ve disülfid kan değerleri (Ortanca-IQR%25-%75)

	İlk başvuru anında alınan değerler	Tetkik ve tedavinin devam ettiği 3. Saatte alınan değerler	p değeri
Native thiol (μmol^{-1})	399.7 (354.5-423.6)	354.1 (309.2-398.5)	<0.001
Disulfide (μmol^{-1})	19.7 (15.7-23)	19.6 (15.5-24)	0.57
Total thiol(μmol^{-1})	439.1 (390.9-467.3)	401.3 (354.4-444.5)	<0.001
Native thiol/Total thiol %	90.8 (89.6-92)	90.1 (88.1-92.3)	0.23
Disulfide/Native Thiol %	5.01(4.32-5.80)	5.5 (4.1-6.8)	0.21
Disulfid/Total thiol %	4.55 (3.97-5.18)	5 (3.8-6)	0.23

5. TARTIŞMA

Karbon monoksit zehirlenmesinin tanı sürecinde tiol-disülfid değerlerinin kullanışlı olup olmadığını incelediğimiz çalışmamızda 2 ana önemli sonucumuz olduğunu düşünmekteyiz. İlk olarak çalışmamızda oluşturduğumuz iki grup arasında (hasta grubu ve kontrol grubu) sadece native tiol ve total tiol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptarken diğer değerler olan disülfid ve native tiol/total tiol, disülfidin bu değerlerle oranlanması sonucu ortaya çıkan veriler açısından bir fark olmadığını saptadık. İkili grup karşılaştırmaları sonucunda da bu farkın karbon monoksit gazı maruziyeti ile başvuran grupta native tiol ve total tiol düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubundaki değerlere göre daha yüksek olmasından kaynaklandığını saptadık. Bu farkın klinik pratikte karbon monoksit zehirlenmelerinin ayırıcı tanısında kullanılabilirliğini değerlendirmek için yaptığımız ROC analizinde native tiol ve total tiol için elde ettiğimiz AUC değerlerinin sırasıyla 0.65 ve 0.67 gibi düşük olduğu göz önüne alındığında, diğer değerlerle birlikte gruplar arasında görülebilir farka rağmen native tiol ve total tiol değerlerinin de zehirlenmenin ayırıcı tanısında kullanışlı olmayacağını düşünmekteyiz.

Benzer şekilde iki grup arasında tiol ve disülfid değerlerinin birbirlerine oranlarına bakıldığında, karbon monoksit zehirlenmesi olan grubun da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile, sh/tt, ss/sh ve ss/tt oranında artma saptandı. Ortaya çıkan bu farkların, CO zehirlenmesi tanısında klinik kullanılabilirliğini değerlendirdiğimizde AUC değerleri yine oldukça düşük bulundu.

Sonuç itibari ile çalışmamızın tiol-disülfid değerlerinin CO zehirlenmesi tanısında yeterli güvenilirlikte olmadığını gösterdiğini düşünmekteyiz.

İkinci önemli sonuç ise hem native hem de total tiol değerlerinin, hastaneye başvuru anı ve normobarik oksijen tedavisini aldığı 3. saati arasında yapılan karşılaştırmalarda, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olmasına rağmen değerler düşüş eğilimi gösterdi. Bu değerlerin görece düşüklüğü göz önüne alındığında rutin klinik kullanım için yeterli güvenilirlikte olmadığını düşünmekteyiz. Sonuç itibari ile tiol-disülfid değerlerinin çalışmamız sonuçları ışığında acil servise karbon

monoksit zehirlenmesi ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında klinik kullanılabilirliği olduğunu düşünmemekteyiz.

Karbon monoksit zehirlenmesi, ABD'de kasıtsız zehirlenme ile acil servislere başvurularda ölümlerin önde gelen nedenleri arasında yer almaktadır. Bu konuda en gerçekçi veriler, Amerikan Ulusal Zehir Danışma Merkezinden (NPDS) alınmıştır. 2000-2009 yılları arasında zehir merkezlerine bildirilen 68.316 CO maruziyeti, tüm zehir maruziyetlerinin %0.29'unu temsil etmektedir. NPDS'ye bildirilen tüm zehirlenme vakaları ile karşılaştırıldığında, bildirilen CO maruziyetlerinin oranı 2006'da %0.31 iken 2009'da %0.24'e düşmüştür.

Yılda 1 milyon nüfus başına ortalama %23.2 CO maruziyeti bildirilmiştir. Bir sağlık kuruluşuna taşınan CO zehirlenmesi ile başvuran kişilerin sayısı her yıl %11.1 ila 14.3 arasında değişmektedir. Bildirilen toplam CO maruziyeti 34.356 kadın (milyonda %23) ve 30.257 erkek (milyon başına %20.9) içermektedir. En sık maruz kalan yaş grupları <17 yaş (milyonda %25,7) ve 18-44 yaş (%19.4) arasında tespit edilmiştir (115).

Karbon monoksit zehirlenme insidanslarıyla ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Öne çıkanlar arasında Ernst ve arkadaşlarının 1998 yılında, Weaver ve arkadaşlarının 2009 yılında ve en son 2016 yılında Wolf ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda, karbon monoksit zehirlenmesi sonucunda yılda yaklaşık 50.000 acil servis ziyareti yapıldığı ifade edilmektedir. Bunların birçoğu çeşitli toksisite derecelerine sahip ölümcül olmayan maruziyetler olmasına rağmen, yılda yaklaşık 1000 ila 2000 hastanın, ciddi toksisite nedeniyle öldüğü rapor edilmiştir (25,57,116). Ortaya çıkan bu rakamlara bakıldığında, acil servislerde kasıtlı ya da kasıtsız tüm maruziyetler içerisinde karbon monoksit zehirlenmeleri çevresel aciller içerisinde oldukça önemli bir yer kapladığı kanaatine varmaktayız.

Karbon monoksit zehirlenmelerinde, maruziyetin kaynağının araştırılması da en az klinik etkilerinin analiz edilmesi kadar kıymetli olmaktadır. Eski arşivleri taradığımız zaman karşımıza çıkan, Goldsmith ve arkadaşlarının 1968 yılındaki çalışmalarında, kapalı alanlarda, özellikle de trafiğin yoğun olduğu yerlerde bulunanlarla, benzinle çalışan araçlarla temas altında olanlarda, akut ve/veya kronik karbon monoksit gazına maruziyetler tespit edilmiştir. Yakın zamana gelindiğinde de

çok farklı sonuçlar görülmemektedir, Hooper ve arkadaşlarının 2016 yılında Yeni Zelanda'daki ormancılar üzerine yaptıkları çalışma ile bu insanların kullanmış oldukları mazotlu testereleler nedeniyle görülen CO düzey yüksekliği, bu savı kanıtlar nitelikte olmaktadır (117,118).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler arasında eksojen kaynaklar bakımından da farklılıklar aşikardır. Örneğin, Yip ve arkadaşlarının Kenya'da yaptıkları geleneksel ocak kullanan insanlardaki maruziyet düzeyleriyle ilgili çalışmaları ve yine 201'de yayımlanmış Al Kaabi ve arkadaşlarının Birleşik Arap Emirlikleri'nde yaptıkları çalışmaların, benzerliği dikkat çekmektedir; özellikle etnik mutfak kültürlerinde yaygın olarak kullanılan kömür ile ısıtılan fırın ve mangallar, buradaki baş aktörlerdir (119,120).

Latin Amerika'da yapılan Almedia da Silva ve arkadaşlarının ortaya koydukları hipotezlerinde, taksi şoförlerinin neden oldukları trafik kazalarının, karbon monoksit maruziyeti sonucu ortaya çıkan vizüel kayıpların ve mental değişikliklerin ilişkilendirile bilineceği ifade edilmektedir (121).

Penney ve arkadaşlarının, Dünya Sağlık Örgütü adına rapor niteliğinde hazırladıkları, büyük çoğunluğu Avrupa'da yapılmış çalışmaları kapsayan araştırmalarını da baz alırsak; karbon monoksit yayılımını sağlayan birçok materyalle yaşamımızın pek çok alanında temas halinde bulunmaktayız. Tüm bu bölgesel ve genel araştırmaları göz önüne alırsak, kasıtlı ya da kasıtsız zehirlenmeleri, tüm dünyayı ilgilendiren önemli bir halk sağlığı sorunu olmakla beraber, önlenmesi amacıyla da önemli adımların atılması gerekmektedir (122).

Sadece kaynak bazlı değerlendirme yapmak, CO intoksikasyonu anlama açısından eksik kalmaktadır. Yıl içerisinde pek çok farklı nedenden CO maruziyeti ile gelen hastalar öncelikli olarak acil servislerde tedavi görmektedir. Ancak havaların soğuması ve kömür içerikli ısıtıcıların kullanımının artması, özellikle kış aylarında doğalgaz, kombi kullanımının yaygınlaşması nedeniyle hava kirliliğinin üst seviyelere ulaşması, nitelik ve nicelik bakımından vaka oranlarının, diğer mevsimlere göre, daha da artmasına yol açmaktadır. Kao ve arkadaşlarının, 2005 yılında yaptıkları ve pek çok başka araştırmaya da ilham kaynağı olan, çalışmaları bu savı doğrular niteliktedir (8).

Karbon monoksit zehirlenmesinin patofizyolojisini incelediğimizde, özellikle anoksik mekanizmalar ve bunların sonucunda ortaya çıkan metabolik artıkların yarattığı organ hasarları, her daim klinik yansımaları ve morbidite, mortalite oranları nedeniyle, biz Acil Tıp hekimleri için önem arz etmektedir. Bu nedenledir ki pek çok çalışma, tanımlamalar ve tedavi yaklaşımları anoksi odaklı ilerlemektedir.

Bunu dikkate alarak, özellikle reaktif oksijen türlerinin (ROS), ortaya çıktığı metabolik hadiselerin araştırılması, CO zehirlenmeleriyle ilgili acil durumların anlaşılması ve yeni tedavi yöntemlerinin keşfedilmesinde kilit rol oynayacağı düşünüldü.

Weaver ve arkadaşlarının 2009 yılında, Yang ve arkadaşlarının ise 2016 yılında yaptıkları, karbon monoksit patogenezinin anlaşılmasına yardımcı olabilecek, çalışmalarda, doku hipoksemisi ile başlayan sürecin sitokrom c oksidazın yerine geçerek mitokondrial fonksiyonların bozulmasına neden olduğu saptandı. Sitozolik hem oksijenaz düzeyi artarak inflamasyona yol açmakta, lipid peroksidasyonu ile myelin proteinlerine hasar vermektedir (57,123). Ancak 2016 yılında Chan ve arkadaşlarının yaptıkları rat deneyiyle, ilginç bir sav ortaya koymaktadırlar. X'e bağlı resesif geçişli, distrofin proteinin yokluğu ile karakterize olan Duchenne müsküler distrofininin tedavisinde, karbon monoksitin ve nitrik oksitin mitokondrial mekanizmalar üzerindeki etkisi ile kas hasarını azaltarak, düşük doz CO inhalasyonunun bu yıkıcı hastalık için yeni ve basit bir terapi sağlayabileceğine inanılmaktadır (124).

2015 yılında Bleecker tarafından yapılan çalışmada, inflamasyon, anjiyogenez ve trombozun düzenlenmesinde görev alan nitrik oksit, normal şartlar altında, oksidatif stres durumunda artma eğilimini göstermektedir. Ancak, hücre içi karbon monoksit salınımının artışı, endotelial nitrik oksit sentetazın, nitrik oksit yerine süperoksit üretmesine neden olduğu görülmüş; bu mekanizmanın klinik sonucu olarak ortaya çıkan vazodilatasyon kaybı ile hipertansif kalp hastalıklarının oluşma riskinin ve gecikmiş nörolojik sekellerin arttığı tespit edilmiştir (123,125).

Akyol ve arkadaşlarının 2016 yılında ortaya sürdükleri hipotezde, oksidatif stresin, karbon monoksit ile bağlantılı olarak organ hasarına neden olduğu ifade edilmiştir. Özellikle, nöronal hasarın en önemli nedeni olarak CO suçlanmaktadır.

ROS'un ana kaynağı olarak bilinen oksijen iken; süperoksit anyon radikalinin (O_2^-) en önemli enzimatik kaynaklarından biri, ksantin oksidazdır (XO). Bu enzim hipoksantin ve ksantin'in pürin nükleotid katabolizmasında hız sınırlayıcı basamak olan ürik aside dönüşmesini katalize etmektedir (54).

Ksantin dehidrojenazın proteolitik dönüşümüyle artan XO enzimi, yüksek miktarlarda O_2^- üretimine katkı sağlamaktadır. Ksantin oksidazı, merak edilir hale getiren mekanizma ise organ hasarlarına yol açan iskemi ya da perfüzyon durumunda ortaya çıkan hasarlanmadan sorumlu tutulması nedeniyle olmaktadır. Çalışmada dikkat çekici noktalardan biri, doku hipoksisi ile oluşan, mitokondrial disfonksiyonun sonucu olarak artış gösteren NO 'un, hipoksinin derinleşmesiyle, miktarının daha da artması ve beraberinde lipid peroksidasyonu ile oluşacak hasar oranını yaygınlaştırması teorisi (54).

Omaye ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışma sonucunda, antioksidan olan vitaminlerin kullanımının, sigara içenlerde iskemik kalp hastalığı oluşumunu azalttığı gibi, kalp hastalığı olan hastalarda iskemi/reperfüzyon ürünlerini engellediği gösterilmiştir (18). Radikal oksijen türlerinin aşırı üretimine bağlı olarak antioksidan mekanizmaların çalışması güçleşecektir. Bu mekanizmalardan dolayıdır ki, sadece normobarik ya da hiperbarik oksijen tedavisi, özellikle geç dönem sekellerinden yeterince koruyamamakta; yanına ek olarak vakit kaybetmeden antioksidan tedavilerin de eklenmesinin doğru olacağı görüşü öne sürülmektedir (18,54).

Karbon monoksit zehirlenmelerinde en önemli tanı aracı elbette hasta ya da hasta yakınlarından alınacak anamnezdır. Şüphede kalınan olgularda, tanıyı COHb düzeyinin ölçülmesi ve klinik bulguların tespiti ile desteklenmektedir. Ancak COHb düzeyi, bazen yanıltıcı olabilmektedir. Özellikle, hastaların ne kadar süre maruz kaldığı ne zaman acil servise başvuru yaptığının tam olarak bilinmemesi ve ambulansla getirilen vakalara profilaktik olarak verilen normobarik oksijen tedavisi nedeniyle, alınacak arter ya da venöz kan gazındaki değerleri yanıltıcı olabilmektedir. Bu sebeplerden, COHb düzeyi ve zehirlenmenin şiddeti arasındaki ilişki tartışması, hala güncelliğini korumaktadır. Kronolojik olarak incelersek, Ilano ve arkadaşları, Varon ve arkadaşlarının hazırladıkları çalışmalar ile 2006 yılında Çevik ve

arkadaşlarının, kan COHb düzeyinin zehirlenmenin şiddeti arasında korelasyon olduğu ile ilgili araştırmaları birbirleriyle uyum göstermektedir (30,67,126). 2004 yıllarında Kao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda ise bu ilişkinin hafif şiddetteki zehirlenmelerde mevcut olabileceği düşünülmektedir (2). Hampson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma, günümüzdeki yaygın görüşü destekler nitelikte, COHb düzeyi ile zehirlenmenin şiddeti arasında korelasyon olmadığı yönünde olmaktadır (102).

COHb'nin yararlı bir belirteç olmadığı gerçeği, maruziyet sonrası gecikmiş örnekleme, numuneleme öncesi preoksijenasyon ve CO zehirlenmesinin toksik mekanizmalarının yanı sıra, lipid peroksidasyonu gibi COHb oluşumuna katkı sağlayan mekanizmalarla açıklanabilir (127). Zehirlenmenin belirteci olarak sadece karboksihemoglobin düzeyini ölçmek elbette doğru olmayacaktır. Özellikle doku hipoksisi sonucu ortaya çıkan serbest radikallerin ölçümü, iskemi ve/veya perfüzyon durumunda salınan mediatörler yakın zamanların ilgi çekici konusu haline gelmiş; zehirlenme düzeyinin tespitinde yardımcı olabilecekleri düşünülmektedir.

Son dönemlerde sadece doku hipoksisinin değil, enflamasyonun da önemli bir belirteci haline gelen laktat, birçok alanda yapılan araştırmaların baş aktörü konumuna gelmiştir. CO zehirlenmesi ve laktatın ilişkisini inceleyen araştırmalar da mevcuttur.

Moon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, başvuru anında alınan serum laktat düzeyi yüksek olan hastalarda, hiperglisemi, metabolik asidoz ve artmış COHb değerleri tespit edilmiş ve bu hastalarda daha sık bilinç değişiklikleri olabileceği gösterilmiştir. Bu bulgular, CO zehirlenmesinin başlangıç şiddetini yansıtabilmekte; tüm bunlara ek olarak, bu çalışma hastaneye kaldırma sırasında karmaşık CO zehirlenmesini öngörmek için başlangıçtaki laktat düzeylerinin kullanılabileceğini göstermektedir (127).

İçme ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada, karbon monoksit maruziyeti sonucu ortaya çıkan bilinç değişikliklerinde, laktat ve COHb düzeyleri korelasyon göstermektedir, ayrıca yine aynı çalışma içerisinde yer alan troponin ve CK-MB değerleri yüksek olan hastalardaki COHb değerleri, normal sınırlarda tespit edilmiş; ancak aynı grubun laktat değerlerine bakıldığında ise yüksek bulunmuştur (128).

Doğan ve arkadaşlarının çalışması birçok çalışmayı derler niteliktedir, COHb düzeylerinin CO zehirlenmesindeki başlangıç laktat düzeyleri ile pozitif korelasyona sahip olduğunu göstermektedir. HBO tedavisi almasını gerektirecek kadar yüksek COHb düzeyine sahip hastalarda, plazma laktat konsantrasyonları yüksek ölçülmüştür. Serum laktat değeri >1.85 mmol/L olan hastalarda mental durum değişikliği daha fazla görüldüğü için, kritik hastalarda, proflaktik olarak HBO tedavisine ihtiyaç duyulabilmektedir (129).

2009 yılında Yordan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, karbon monoksit zehirlenmesi sonucunda doku hipoksinin yarattığı nöronal hasar, yeni kuşak biyokimyasal belirteçlerle de araştırılmıştır. Glaskow koma skalası esas alınarak bilinç değerlendirilmesi yapılan ve puanları düşük olan hastalarda, NSE ve S100 protein değerleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar bize, karbon monoksit maruziyeti ile acil servise başvuran hastalarda NSE ve S100 proteinlerinin, hipoksik beyin hasarının değerlendirilmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir (130).

Daş ve arkadaşlarının 2016 yılında yayımlanan çalışmalarında, oksidatif stres veya iskemi nedeniyle bozulan insan serum albümini, IMA'ya dönüşmektedir. Akut koroner sendrom, pulmoner emboli, inme ve serebral hemoraji, mezenterik iskemi ve periferik vasküler hastalığı bulunan hastalarda serum IMA düzeylerinin anlamlı derecede yüksek bulunması, acil servis hekimlerinin, karbon monoksit gibi hipoksik bir hadisede de kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili kafalarında soru işareti yaratmıştır. Özellikle, CO maruziyeti olan hastalardaki kritik nörolojik bulguların değerlendirilmesini amaçlayan bu araştırmada sonuç olarak, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmesi, bu belirtecin, maruziyet durumlarında kullanılabilmesi açısından anlamlıdır (131).

Karbon monoksit zehirlenmelerinde histopatolojik olarak anoksik mekanizmalar devreye girmekte ve oluşan metabolik ürünler, klinik bulguların oluşumuna ve şiddetine karar verilmesini sağlamaktadır. Zaten bu zamana kadar ki pek çok araştırmanın da özünde, bu reaksiyonların oluşturduğu patolojileri erken tespit etmek ve sekelsiz veya en az sekel kalacak şekilde hastaları hızlı, etkin şekilde tedavi edebilmeyi amaçlamaktadır. Ancak, hiçbir biyobelirteç, maruziyetin şiddetinin tam olarak belirlenmesinde yeterli düzeye ulaşamamıştır. Bu nedenle, inflamasyonun

şiddetini araştırmak üzere kullanılmaya başlayan yeni belirteçler, biz acil servis hekimlerinin de ilgisini çekmekte; fizyopatolojik olarak iltihabi hücrelerin salınımını arttırdığı düşünülen karbon monoksit maruziyeti üzerine çalışma yapmak için merak uyandırmıştır.

Yeni ve güncel bir parametre olan tiol-disülfid dengesi, son zamanlarda oksidatif stress indikatörü olarak çalışmalarda önemli bir yer tutmaya başlamış, bu sebeple de çalışmamızın ana başlığını oluşturmaktadır (111). Tiol-disülfid dengesini ölçebilmek ve klinik kullanımını yaygınlaşmasını sağlamak, Erel ve Neselioglu tarafından 2014 yılında geliştirilen yöntem ile mümkün hale gelmiştir (112). Bu sayede kanda kolayca ölçülebilen tiol-disülfid düzeyleri çeşitli proliferatif ve enflamatuar hastalıklarda araştırma konusu olmuş ve bu dengede olan değişikliklerin oksidan parametreler ile korele olduğu görülmüştür (112).

Antioksidan koruma, detoksifikasyon, sinyal iletimi, apoptoz, enzim aktivitesi ve transkripsiyon faktörleri ve hücrel sinyal mekanizmalarının düzenlenmesinde kritik bir role sahip olması nedeniyle tanı koymaya yönelik birçok çalışmaya ilham kaynağı olan dinamik tiol-disülfid dengesi, bizim de araştırmamızın kilit rolünü üstlenmektedir.

Çalışmamız bu konu üzerine yapılmış ikinci çalışmadır. İlki Ergin ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılmıştır. Karbon monoksit zehirlenmesinde yeni parametreler bulmayı amaçlayan bu çalışmada, 43 tanesi hasta grubunu oluşturmak üzere 78 kişi dahil edilmiştir. Daha kesin verilere ulaşabilmek adına, bu sayıyı neredeyse iki katına çıkarttık (hasta sayısı:84, kontrol grubu sayısı:84). Her iki çalışmadaki demografik veriler benzer özellikler taşımaktadır. Bu sonucun çalışmaya alınma kriterlerinde seçici olunmaması ve kasıtlı ya da kasıtsız maruziyet ayrımının önemsenmemesi nedeniyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Karboksihemoglobin düzeylerini değerlendirdiğimizde, her iki çalışmada da anlamlı farklılık tespit edildi. İlk çalışmadan farklı olarak, katılımcıların vital bulguları ve laboratuvar değerleri de incelendi. Bu veriler, araştırmanın anlaşılması açısından önem arz etse de karbon monoksit zehirlenmelerinin klinik bulgularının ve şiddetinin değerlendirilmesi açısından yeterli olamayacağı düşünüldü. Her iki çalışmada da araştırmanın gövdesini tiol-disülfid değerleri oluşturdu. Ancak çalışmamızda ilk

çalışmadan farklı olarak sadece başvuru anındaki verilere bakılmadı, bu değerlerin ilerleyen saatlerdeki değerleri de araştırmanın daha sağlıklı sonuç vermesi açısından incelendi. Başvuru anındaki sonuçları ilk çalışma ile kıyasladığımızda, her iki çalışmada da native thiol (sh) ve total thiol (tt) değerleri istatistiki olarak anlamlı bulundu.

Ergin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hasta ve kontrol grubu karşılaştırmasında, native thiol değeri, CO zehirlenmesi ile gelen hastalarda, 344.29 ± 62.29 iken çalışmamızda, $399.7(\mu\text{mol}^{-1})$ (354.5-423.6) olarak bulundu; sağlıklı kontrol gruplarının karşılaştırmasında ise 475 ± 49.01 ve $362.95(\mu\text{mol}^{-1})$ (321.9-401.2) şeklinde sıralandı (ortanca-IQR%25-%75). Aynı şekilde total thiol değerleri, hasta grupları açısından, ilk çalışmada 385.71 ± 66.92 iken çalışmamızda $439.1(\mu\text{mol}^{-1})$ (390.9-467.3) olarak tespit edildi. Kontrol grubuna baktığımızda ise ilk çalışma değerleri 507.87 ± 50.54 , çalışmamızdaysa $396.1 (\mu\text{mol}^{-1})$ (358.5-435) bulundu. Bize göre, ilerleyen saatlerde oksijen tedavisi altındayken, oksidatif stres faktörlerin azalması durumunda yine bu değerlerin yükselip yükselmediğinin tespiti de dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, başvuruların üçüncü saatleri de çalışmamıza dahil edildi. Bu şekilde, başvuru anı ile 3. Saatteki değerler karşılaştırılmış; sırasıyla native thiol (μmol^{-1}) 399.7 (354.5-423.6) ve 354.1 (309.2-398.5) iken total thiol (μmol^{-1}) 439.1 (390.9-467.3) ve 401.3 (354.4-444.5) açısından anlamlı farklar tespit edildi ($p=0.00$). Dikkat çekici olarak, diğer değerlerin birbirleri ve disülfid ile karşılaştırılmasında ilk çalışmaya göre anlamlı bir fark bulunamadı. Bunun nedenin, hücrelerin inflamasyon ve oksidatif stres durumunda farklı yanıt oluşturması ile thiol-disülfid homestazının geniş bir hastalık yelpazesinden etkilenmesi ve çalışmalara dahil edilen gruplardaki hastaların maruziyet kaynağı ve süresi, hastaneye başvuru süresi, ambulansla getirilen vakaların yol boyunca oksijen alıp almadığının tam olarak bilinmemesi olabileceği düşünüldü (132). Çalışmamızdaki laboratuvar değerleri incelendiğinde, pH ve PaCO₂ değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamadı ($p=0.91$, $p=0.56$). PaO₂ (mmHg) değerlerine bakıldığında, kontrol grubu lehine neredeyse iki kat yüksek olduğu görüldü. Bu farkın nedeninin karbon monoksit zehirlenmelerinin, patofizyolojik olarak anoksik bir hadise oluşundan kaynaklandığı düşünüldü ($p<0.001$).

Biyokimyasal belirteçler içerisinde, sadece AST_(u/L) değeri için anlamlı fark tespit edildi (p=0.035). Doku ve hücre hasarını göstermekte etkin olan AST'in izole yüksekliği konun anlaşılması açısından yeterli olmadığı kanaatine varmaktayız. Önceki çalışmalara bakıldığında, inflamasyon sürecinin bir sonucu olarak bu değerler yüksek bulunmuştu. Bu anlamda elde ettiğimiz veriler, literatür bilgilerinden farklıydı (133).

Çalışmamızda, thiol-disülfid değerlerinin tanısal anlamda yararlı olup olmayacağını anlamak açısından eşik bir değer bulunması gerektiği de düşünülmüştür. CO zehirlenmesi tanısı almış grup ve kontrol grubu arasında native thiol (sh), total thiol (tt) değerleri ile "receiver-operating characteristic" (ROC) analizi yapılmıştır ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır. Buna göre sırasıyla AUC değerleri native thiol (sh), total thiol (tt) değerleri için; 0.65 ve 0.67 olarak bulunmuştur. AUC değerleri görece yüksek olan native thiol (sh) ve total thiol (tt) oranlarının bazı değerleri için sh değeri için en ideal değer olan 381.7 için %61 sensitivite ve spesifite değeri hesaplandı; tt için en ideal değer gibi görünen 5.09 değeri için sensitivite ve spesifite değerleri benzer şekilde %63 olarak bulundu. Ancak bu veriler, karbon monoksitin tanısal değerlendirilmesinde yeterli düzeye sahip olmayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle daha geniş vaka sayıları ile araştırmaların yapılması gerektiği tarafımızca öngörülmektedir.

Yakın zamanlarda, güncel bir konu olması dolayısıyla thiol-disülfid homeostazı kullanılarak tanı koymaya yönelik pek çok klinisyen araştırma yapmıştır. Bu araştırmalar ışığında thiol-disülfid dengesindeki anormallikler, altta yatan patolojilerin inflamasyon lehine bozulan, diyabet, kalp-damar hastalıkları, kanser, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı, bağışıklık hücrelerinin disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS) ile fokal ve/veya diffüz nöronal hasar ile bulgu veren Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz (MS), amiyotrofik lateral skleroz (ALS) dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur. Thiol-disülfid dengesinin, bu hastalıkların biyokimyasal süreçleriyle ilgili olarak klinik anlamda bilgi sahibi olmamızı sağlayabileceğini düşünmekteyiz (134).

Yapılan çalışmalarla ilgili örnekler vermek gerekirse, Kundi ve arkadaşlarının, 300 vakalılık akut myokard enfarktüsü (AMI) tanısı alan hastalarla olan çalışmalarında ise native thiol düzeyleri AMI vakalarında $241 \pm 68_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ olarak bulunmuşken, kontrol grubunda $345 \pm 45_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ olarak daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir ($p=0.01$), yine aynı çalışmada total thiol değerlerine bakıldığında, hasta grubundaki total thiol düzeyi $269 \pm 72_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ iken kontrol grubunda $376 \pm 48_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ olarak bulunmuştur ($p<0.001$) (135). Özyazıcı ve arkadaşlarının akut apandisit üzerine yaptıkları çalışmada, thiol-disülfid dengesini incelediklerinde native thiol düzeyleri akut apandisit de $270.7 \pm 68_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ olarak tespit edilmişken; kontrol grubunda $386.5 \pm 58.5_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ olarak daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir ($p=0.01$), total thiol düzeylerine baktığımızda, akut apandisit vakalarında $300.6 \pm 66.8_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ iken kontrol grubunda $406.9 \pm 60.2_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ olarak bulunmuştur ($p<0.001$) (136). Fareler üzerinde yapılan pankreatit çalışmasında ise kontrol grubunda olan hayvanlara ait native thiol ortalaması $162.80 \pm 25.17_{(\mu\text{mol}^{-1})}$, deney grubunda olan hayvanlara ait native thiol ortalaması $163.15 \pm 14.32_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ olarak bulunmuştur (137). Bu çalışma, aslında bizim araştırmamızdaki verilere benzerlik teşkil etmektedir, ancak farklı olarak, başvuru anında (0.saat) kontrol ve hasta grubu karşılaştırmalarında çalışmamızda anlamlı fark tespit edilmesine rağmen, deney grubunda yer alan hayvanların native thiol ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmemiştir ($p=0.973$).

Aynı şekilde çalışmamızda anlamlı kabul edilen total thiol değerleri açısından kıyasladığımızda, deney grubunda yer alan hayvanların total thiol ortalaması kontrol grubunda yer alanlardan daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.845$) (137).

Yine 2016 yılında sağlıklı grup ile akut pankreatit, nonpankreatit hasta gruplarının karşılaştırılması ile yapılan çalışmada thiol-disülfid değerleri, native thiol ortanca değerlerinin sırasıyla $351.90_{(\mu\text{mol}^{-1})}$, $294.22_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ ve $315.29_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ olduğu görülmüş; gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.01$). AP grubunda native thiol değeri $294.22_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ ($229.84-358.68$) olarak en düşük düzeyde bulunmuştur. Total thiol değerleri incelendiğinde, sırasıyla $335.48_{(\mu\text{mol}^{-1})}$, $359.85_{(\mu\text{mol}^{-1})}$, $385.35_{(\mu\text{mol}^{-1})}$ olarak bulunsa da istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür ($p=0.13$). (138).

Yapılan çalışmalarda görülmektedir ki inflamasyon ve oksidatif stres oluştuğunda native thiol ve total thiol düzeyleri azalmaktadır. Çalışılan hasta grupları ve hastalıklar farklı olmakla birlikte sonuçların birbirine yakın değerlerde olduğu görülmektedir. Oysaki bizim çalışmamızda, başvuru anında alınan örneklerle hasta ve kontrol grubunda değerler, diğer araştırmalara göre farklılık göstermektedir. Ancak, geliş saati ve üçüncü saat kıyaslamaları ise diğer çalışmalarda benzer özellikler taşımaktadır.

Bu sonuçlar bize karbon monoksit maruziyetinin, hiperakut döneminde, henüz hücresel düzeyde hasar oluşturmadığı ve inflamasyon hücrelerinin hipoksik dokuya ulaşmasının en az 4-6 saat sürmesi dolayısıyla thiol düzeylerindeki değişikliklerin, tedavi başlanmış olmasına rağmen, ancak ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Tüm bu sonuçları değerlendirdiğimizde, thiol-disülfide homeostazını oluşturan etmenlerin akut dönemde zehirlenmenin şiddetinin tespitinde yeterli olamayacağı sonucu ortaya çıkmaktadır. 3.saat değerlerinin başvuru saatine göre anlamlı bulunmasıyla, geç dönem sekellerinin gelişip gelişmeyeceği ile ilgili öngörünün oluşmasında rehberlik edebileceği düşünülmektedir.

Yapılan tüm çalışmaların ortak paydası bu yeni indikatörün, klinik anlamda faydalı olabileceği yönündedir. Ancak, mevcut çalışmalardaki vaka sayılarının azlığı ve kısıtlı literatür sayısı, eldeki verilerin desteklenmesi açısından yeterli düzeyde bulunmamaktadır. İlerleyen dönemlerde, çalışmaların geniş katılımcı sayıları ile yapılmasının gerekli olduğu kanaatine varmaktayız.

6. SONUÇ

Çalışma sonuçları, karbon monoksit maruziyeti ile başvuran hastalarda, hipoksik mekanizmalar altında, inflamasyon ve oksidatif stres süreci thiol-disülfid homeostazisini etkilemektedir. Özellikle başvuru ve 3. saat kontrol grupları arasındaki native thiol ve total thiol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı. Ancak disülfid ve değerlerin birbirlerine oranlarına bakıldığında anlamlı bir değişiklik olmadı. Yapılan ROC analizleriyle, hastalığın tanı sürecinde de şiddet tahmininde de elde ettiğimiz bu verilerin klinik kullanımlarının sınırlı olduğu görüldü.

Çalışmamız sonuçlarına göre, thiol-disülfid değerlerinin çalışmamız sonuçları rehberliğinde acil servise karbon monoksit zehirlenmesi ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında klinik kullanılabilirliği olduğunu düşünmemekteyiz.

Oksidatif stres mekanizmasının patofizyolojisi, yapılan yayınların sayısının artması vesilesiyle, her geçen gün daha iyi anlaşılmaktadır. İnflamasyon ve/veya hipoksi sonucu ortaya çıkan organ hasarlarının eşlik ettiği hastalıkların anlaşılması ve tedavi şekillerinin belirlenmesi bu sayede mümkün olabilecektir. Birçok farklı hasta gruplarında çalışılmaya başlanmış olan thiol-disülfid homeostazisi hakkında günümüzde halen yeterli düzeyde verilere ulaşılamadığı görülmektedir. Bu konunun, gelecekte pek çok yeni ve geniş çaplı çalışmalar yapılarak daha iyi anlaşılacağı ve klinisyenlere faydalı olacağı kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Raub JA, Benignus VA. Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 2002; 26: 925-40
2. Kao LW, Nanagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 985-1018
3. Elif D, Akgür SA, Oztürk P ve ark. Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2003; 45: 106-8
4. Gorman DF, Clayton D, Gilligan JE. A longitudinal study of 100 consecutive admissions for carbon monoxide poisoning to the Royal Adelaide Hospital. *Undersea Hyperb Med* 1992; 20: 311-6
5. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guinestre MC. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *Lancet* 1989; 1989:414-9
6. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347:1057-67
7. Kao LW, Nan'agas KA. Toxicity associated with carbon monoxide. *Clin Lab* 2006; 26:99-125
8. Kao LW, Nan'agas KA. Carbon monoxide poisoning. *Med Clin N Am* 2005;89: 1161-94
9. Carbon monoxide poisoning. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/wiki/Carbon_monoxide_poisoning Erişim tarihi: September 2016.
10. Lascaratos JG, Marketos, SG. The carbon monoxide poisoning of two Byzantine emperors. *J Toxicol Clin Toxicology* 1998;36:103-7
11. Douglas CG, Haldane JBS. The Laws Of Combination Of Hemoglobin With Carbon Monoxide And Oxygen. *J Physiol* 1912; 44: 275-304.

12. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication. *J Neurol Sci* 2007; 262:122-30
13. Wu L, Wang R. Carbon monoxide: Endogenous production, physiological functions and pharmacological application. *Pharmacol Rev* 2005; 57:585-630
14. Sather JE, Tantawy H. Toxins. *Anesthesiol Clin*. 2006; 24: 647-70
15. Leigh-Smith S. Carbon monoxide poisoning in tents. *Wilderness Environ Med* 2004; 15: 157-63
16. İnal V. Karbonmonoksit Zehirlenmesi ve Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005; 3: 34-41
17. Gorman DF, Drewry A, Huang YL, Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* 2003;187: 25-38
18. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology* 2002; 180: 139–50
19. Kandış H, Katırcı Y, Karapolat BS. Karbon monoksit Zehirlenmesi. *Duzce Medical Journal* 2009;11: 54-60
20. Primack BA, Walsh M, Bryce C, Eissenberg T. Water-pipe tobacco smoking among middle and high school students. *Arizona. Pediatrics* 2009; 123: 282-88
21. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 2000;55: 273-280
22. Cobb N, Ettl RA. Unintentional carbon monoxide related deaths in United States. *JAMA* 1991;266: 659-63
23. Çakır OD. Karbon monoksit zehirlenmeleri. In: Cander B, editor. *Cander's Acil Tıp Temel Başvuru Kitabı*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2016:2021-9

24. Bascom R, Bromberg PA, Costa DL, et al. Health effects of outdoor air pollution. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1996;153:477-98
25. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339: 1603
26. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 1999;15: 297
27. Wright J. Chronic and occult carbon monoxide poisoning: we don't know what we're missing. *Emerg Med J* 2002; 19: 386-90
28. Maloney J. Carbon Monoxide Poisoning. In: Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Yealy DM (eds), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide* (8th ed) McGraw-Hill New York 2016; 1437-40
29. Vural N., Kahraman R. COHb and MetHb Levels in Victims of CO Poisoning and Cigarette Smokers, *Ankara Ecz. Fak. Der* 1994; 23:1-2
30. Ilano AL, Raffin TA. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990; 97: 165–9
31. Ryter SW, Otterbein LE. Carbon monoxide in biology and medicine. *BioEssays* 2004;26: 270-80
32. Bateman DN: Carbon Monoxide. *Medicine* 2003, 31:41-2
33. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 613-29
34. Maloney G. Carbon Monoxide Poisoning. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide* (7th ed) McGraw-Hill New York 2013; 1411
35. Leffler CW, Parfenova H, Jaggar JH. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: 1-11

36. Olson KR. Carbon monoxide poisoning: Mechanisms, presentation and controversies in management. *J Emerg Med* 1984;1: 233–43
37. Weaver, LK, Hyperbaric oxygen in carbon monoxide poisoning. *BMJ*, 1999;319:1083-4
38. Hill BC. The pathway of CO binding to cytochrome c oxidase. Can the gateway be closed? *FEBS Lett* 1994;354: 284–8
39. Chance B, Erecinska M, Wagner M. Mitochondrial responses to carbon monoxide toxicity. *Ann NY Acad Sci* 1970;174:193–204
40. Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest* 1992; 90:1193–9
41. Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest* 1992; 89:666–72
42. Piantadosi CA, Tatro L, Zhang J. Hydroxyl radical production in the brain after CO hypoxia in rats. *Free Rad Biol Med* 1995;18: 603–9
43. Sangalli BC, Bidanset JH, A review of carboxymyoglobin formation: a major mechanism of carbon monoxide toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1990;32: 449–53
44. Florkowski CM, Rossi ML, Carey MP, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure following carbon monoxide poisoning: two case reports with muscle histopathology and enzyme activities. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30:443–54
45. Wolff E. Carbon monoxide poisoning with severe myonecrosis and acute renal failure. *Am J Emerg Med* 1994;12:347–9
46. Herman GD, Shapiro AB, Leikin J. Myonecrosis in carbon monoxide poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1988;30:28–30
47. Richardson RS, Noyszewski EA, Saltin B, et al. Effect of mild carboxy-hemoglobin on exercising skeletal muscle: intravascular and intracellular evidence. *Am J Physiol* 2002; 283:1131–9

48. Meyer-Witting M, Helps S, Gorman DF. Acute carbon monoxide exposure and cerebral blood flow in rabbits. *Anaesth Intensive Care* 1991;19:373–7
49. Sinha AK, Klein J, Schultze P, et al. Cerebral regional capillary perfusion and blood flow after carbon monoxide exposure. *J Appl Physiol* 1991;71:1196–200
50. Jiang J, Tyssebotn I. Cerebrospinal fluid pressure changes after acute carbon monoxide poisoning and therapeutic effects of normobaric and hyperbaric oxygen in conscious rats. *Undersea Hyperb Med* 1997;24:245–54
51. Ischiropoulos H, Beers MF, Ohnishi ST, et al. Nitric oxide production and perivascular tyrosine nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat. *J Clin Invest* 1996;97:2260–7
52. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *NEJM* 2001; 345:588–95
53. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 1990;68:997–1003
54. Akyol S, Yuksel S, Pehlivan S ve ark. Possible role of antioxidants and nitric oxide inhibitors against carbon monoxide poisoning: Having a clear conscience because of their potential benefits. *Med Hypotheses* 2016; 92:3-6
55. Meilin S, Rogatsky GG, Thom SR, et al. Effects of carbon monoxide on the brain may be mediated by nitric oxide. *J Appl Physiol* 1996;81:1078–83
56. Park EJ, Min YG, Kim GW, et al. Pathophysiology of brain injuries in acute carbon monoxide poisoning: a novel hypothesis. *Med Hypotheses* 2014;83: 186-9
57. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2009; 360:1217–25

58. Shen M, He J, Cai J, Sun Q, Sun X, Huo Z. Hydrogen as a novel and effective treatment of acute carbon monoxide poisoning. *Med Hypotheses* 2010; 75: 235-7
59. Akyol S, Gulec MA, Erdemli HK, Akyol O. A new therapeutic approach for carbon monoxide poisoning: Antioxidants. *Toxicology* 2015; 336: 34-5
60. Meyer G, Andre L, Kleindienst A, et al. Carbon monoxide increases inducible NOS expression which mediates CO-induced myocardial damage during ischemia-reperfusion, *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 308: 759-67
61. Wattel F, Favory R, Lancel S, Neviere R, Mathieu D. Carbon monoxide and the heart: unequivocal effects?, *Bull Acad Natl Med* 2006;190:1961-75
62. Gorman DF, Runciman WB, Carbon monoxide poisoning. *AAIC* 1991; 19: 506-11
63. Alonso JR, Cardellach F, Lopez S, et al. Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain, *Pharmacology & Toxicology*. 2003; 93: 142-46
64. Suner S, Jay G. Carbon monoxide has direct toxicity on the myocardium distinct from effects of hypoxia in an ex vivo rat heart model. *Acad Emerg Med* 2008;15: 59-65.
65. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, et al. Carbon monoxide cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 35-44
66. Mariluz HV, Castoldi AF, Coccini T, et al. In vivo exposure to carbon monoxide causes delayed impairment of activation of soluble guanylate cyclase by nitric oxide in rat brain cortex and cerebellum. *Journal of Neurochemistry* 2004;89:32-3
67. Varon J, Marik PE, Fromm RE Jr, et al. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians. *J Emerg Med* 1999;17:87-93.

68. Blumenthal I. Carbon monoxide poisoning, *JRSM* 2001; 94: 270–72
69. Fan HC, Wang AC, Lo CP, et all. Damage of cerebellar white matter due to carbon monoxide poisoning: a case report, *AJEM* 2009;27: 757-7
70. Rodkey FL, O’Neal JD, Collison HA, Uddin DE. Relative affinity of hemoglobin S and hemoglobin A for carbon monoxide and oxygen. *Ctin Chem* 1974;20: 83-84
71. Keleş A, Demircan A, Kurtoğlu G. Carbon monoxide poisoning: how many patients do we miss? *Eur J Emerg Med* 2008; 15: 154–7
72. Maj Gen SR Mehta V, Carbon Monoxide Poisoning. *MJAFI* 2007; 63:362-5
73. Zengin S: Mangal başında çalışan kebapçı ustalarında kronik karbonmonoksitin etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı. Gaziantep 2008; 6-18
74. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, et all. Carbon monoxide poisoning-a public health perspective, *Toxicology* 2000 Apr 7;145:1-14
75. Fracasso T, Pfeiffer H, Michaud K, et all. Immunohistochemical expression of fibronectin and C5b-9 in the myocardium in cases of carbon monoxide poisoning. *Int J Legal Med* 2011; 125:377-84
76. Marius A.L. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990; 97: 491-94
77. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J Korean Med Sci* 2001; 16:253-61
78. Fein A, Grossman RF, Jones JG, et all. Carbon monoxide effect on alveolar epithelial permeability. *Chest* 1980;78: 726–31
79. Doherty S. History, pathophysiology, clinical presentation and role of hyperbaric oxygen in acute CO poisoning. *Emerg Med* 2000; 12: 55-61

80. Choi IS. Pheripheral neuropathy following acute carbon monoxide poisoning. *Muscle Nevre* 1986; 9: 265–6
81. Andre L, Gouzi F, Thireau J, et all. CO exposure enhances arrhythmia after cardiac stres: Involvement of oxidative stress. *Basic Res Cardiol* 2011; 106:1235–46
82. Piantadosi CA. Carbon Monoxide Poisoning. *N Eng J Med* 2002;347: 1054-55
83. Dempsey LC, O'Donnell JJ, Hoff JT. Carbon monoxide retinopathy. *AmJ Ophthalmol* 1976; 82: 692-3
84. Choi IS. Brainstem auditory evoked potential in a case of severe carbon monoxide intoxication. *Yonsei Med J* 1983; 24: 149–52
85. Ersanlı D, Yıldız S, Togrol E, et all.. Visual loss as a late complication of carbon monoxide poisoning and its successful treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Swiss Med Wkyl* 2004; 134: 650-55.
86. Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *BJOG*. 2000; 107:833-8.
87. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, et all. Clinical policy: critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *J Emerg Nurs* 2008;34:19-32
88. Jaeger K, Ruschulte H, Heine J, et all. Carbon monoxide poisoning. *Anaesthiol Reanim* 2000; 25: 74-5
89. Mokhlesi B, Corbridge T. Toxicology in the critically ill patient. *Clin Chest Med*.2003; 24: 689-711
90. Sorhaug S, Steinshamn S, Nilsen OG, et all. Chronic inhalation of carbonmonoxide: effects on the respiratory and cardiovascular system at doses correspondingto tobacco smoking. *Toxicology* 2006; 228: 280-90
91. Leikin JB, Tharratt RS. Toxic inhalants, *DM-DIS MON* 2000, 46:551-65

92. Von Burg R. Carbon monoxide. *J Appl Toxicol.* 1999; 19: 379-86
93. 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: 420-4.
94. Harper A, Croft-Baker J. Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age Ageing* 2004; 33: 105-9
95. Lo CP, Chen SY, Chou MC, et al. 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: 777-82.
96. Min S.K. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 80-86
97. Vegfors M, Lennmarken C. Carboxyhaemoglobinaemia and pulse oximetry. *British J Anaesth* 1991; 66: 625-26
98. Yardan T, Cevik Y, Donderici O ve ark. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 838-42
99. Hopkins RO, Fearing MA, Weaver LK, et al. Basal ganglia lesions following carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 2006; 20: 273-81
100. Gale SD, Hopkins RO, Weaver LK, et al. MRI, quantitative MRI, SPECT, and neuropsychological findings following carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 1999; 13: 229-43
101. Devine SA, Kirkley SM, Palumbo CL, et al. MRI and neuropsychological correlates of carbon monoxide exposure: a case report. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 1051-5.

102. Hampson, NB, Piantadosi CA, Thom SR, et al. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186, 1095-101
103. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy *N Engl J Med* 1996;334: 1642-48.
104. Schoneich C. Reactive oxygen species and biological aging a mechanistic approach. *Exp Geronto* 1999; 34:19-34
105. Yen G, Wu JY, Antioxidant and radical scavenging properties of extracts from *Ganoderma tsugae*. *Food Chem* 1999; 65:375-9
106. Peter, A.M. Yağda Çözünen Vitaminlerin Yapı ve Fonksiyonu. Murray RK, Darly KG, Peter AM, Victor WR, editors. *Harper'ın Biyokimyası*, İstanbul: Barış Kitabevi; 1993.syf.704-14
107. Bolzan DA, Bianchi NO. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in human blood: influence of sex, age and cigarette smoking, *Clin. Biochem* 1997; 30:449-54
108. Aruoma, OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc* 1998; 75:199–212.
109. Jaganjac M, Cipak A, Schaur RJ, et al. Pathophysiology of neutrophil-mediated extracellular redox reactions. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2016; 21:839-55.
110. Pippenger CE. Pharmacology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44:24-32.
111. Jones DP, Liang Y, Measuring the poise of thiol/disulfide couples in vivo, *Free Radic, Biol. Med* 2009; 47:1329-38.
112. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem* 2014; 47:326–32.
113. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems and apoptosis. *Free Radic Biol Med* 2010; 48:749–62.

114. Lushchak VI. Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *J Amino Acids* 2012; 2012:736837
115. CDC. Carbon monoxide related deaths United States, 1999-2004; *MMWR* 2007;56:1309-12
116. Wolf SJ, Maloney GE, Shih RD, et al. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Ann Emerg Med* 2017;69:98-107
117. Goldsmith JR, Landaw SA. Carbon Monoxide and Human Health. *Science* 1968;162: 1352-59
118. Hooper B, Parker R, Todoroki C. Exploring chainsaw operator occupational exposure to carbon monoxide in forestry. *J Occup Environ Hyg* 2017;14:1-12.
119. Yip F, Christensen B, Sircar K, et al. Assessment of traditional and improved stove use on household air pollution and personal exposures in rural western Kenya. *Environ Int* 2016; 4120:30809-1
120. Al Kaabi JM, Wheatley AD, Barss P, et al. Carbon monoxide poisoning in the United Arab Emirates. *Int J Occup Environ Health* 2011;17:202-9
121. Da Silva LA, Robazzi ML, Terra Fde S. Relation between workplace accidents and the levels of carboxyhemoglobin in motorcycle taxi drivers. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2013;21:1119-26
122. Penney D, Benignus V, Kephelopoulos S, Carbon monoxide. *WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants* 2010; ISBN-13: 978-92-890-0213-4
123. Yang PM, Huang YT, Zhang YQ and et al. Carbon monoxide releasing molecule induces endothelial nitric oxide synthase activation through a calcium and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt mechanism. *Vascul Pharmacol*. 2016; 87: 209-18

124. Chan MC, Ziegler O, Liu, L and et all. Heme oxygenase and carbon monoxide protect from muscle dystrophy. *Skelet Muscle*.2016; 6: 41
125. Bleecker ML. Carbon monoxide intoxication. *Handb Clin Neurol* 2015; 131:191-203
126. Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S and et all. Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1558-64
127. Moon JM, Shin MH, Chun BJ. The value of initial lactate in patients with carbon monoxide intoxication: in the emergency department. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:836-43
128. Icme F, Kozaci N, Ay MO ve ark. The relationship between blood lactate, carboxy-hemoglobin and clinical status in CO poisoning. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:393-7
129. Doğan NÖ, Savrun A, Levent S ve ark. Can initial lactate levels predict the severity of unintentional carbon monoxide poisoning? *Hum Exp Toxicol* 2015; 34: 324–29
130. Yardan T, Cevik Y, Donderici O ve ark. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2009;27:838-42
131. Daş M, Çevik Y, Erel Ö ve ark. Ischemia-modified albumin levels in the prediction of acute critical neurological findings in carbon monoxide poisoning. *Kaohsiung J Med Sci* 2016;32:201-6
132. Ergin M, Caliskanturk M, Senat A ve ark. Disulfide stress in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem* 2016;49:1243-47
133. Nar H. Akut Pankreatit'te 379 Olgunun İrdelenmesi (Uzmanlık tezi). İzmir: Ege Üniversitesi. 2010

134. Aydın M, Ratlarda Deneysel Pankreatit Modelinde Dinamik plazma Thiol/Disülfit Dengesi (Uzmanlık Tezi), Ankara: Yıldırım Beyazıt Üniversitesi. 2015
135. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E. A Novel Oxidative Stress Marker In Acute Myocardial Infarction; Thiol/ Disulphide Homeostasis, Am J Emerg Med 2015;33:1567-71
136. Ozyazici S, Karateke F, Turan U, Kuvvetli A, Kilavuz H, Karakaya B, et all. A Novel Oxidative Stress Mediator in Acute Appendicitis: Thiol/Disulphide Homeostasis. Mediators Inflamm 2016; 2016: 6761050
137. Gümüs M, Uçmak F, Önder A ve ark. Akut Pankreatit Deneyimimiz:401 Vakanın Analizi. Türk HPB 2009; 5:60-4
138. Ekici M. Akut Pankreatit olgularında yeni oksidatif stres belirteci olarak thiol/disülfide homeostasinin yeri (Uzmanlık Tezi), Ankara: Ankara Keçiören Eğitim Araştırma Hastanesi.2016.