

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE OKSİDATİF STRES
YANITI VE BU YANITA NORMOBİRİK VE HİPERBARİK OKSİJEN
TEDAVİSİNİN ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ERGAN AKGÜL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. FİKRET BİLDİK

ANKARA
AĞUSTOS 2013

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANA BİLİM DALI**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE OKSİDATİF STRES
YANITI VE BU YANITA NORMOBİRİK VE HİPERBARİK OKSİJEN
TEDAVİSİNİN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. ERGAN AKGÜL**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. FİKRET BİLDİK**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından 01/2012/-72 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
AĞUSTOS 2013**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu
çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Tez Savunma Tarih: 02.08.2013

**BASKAN
imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi**

**ÜYE
imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi**

**ÜYE
imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi**

**ÜYE
imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi**

**ÜYE
imza
Ünvanı Adı ve Soyadı
Üniversitesi**

ÖNSÖZ

Acil Tıp asistanlık eğitimim süresince yakın ilgi ve desteğini gördüğüm tez danışmanım Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Fikret Bildik'e, Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ahmet Demircan'a, Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Ayfer Keleş ve Yard. Doç. Dr. İsa Kılıçaslan'a, tez veri toplama sürecinde yardımlarında dolayı başta Dr. Sezin Okdemir olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, biyokimyasal analizlerin yapılmasında katkılarından dolayı Gazi Üniversitesi Biyokimya Anabilim öğretim üyesi Prof. Dr. Mustafa Kavutçu'ya ve Araş. Gör. Dr. Murat Kocabıyık'a, toplanan verilerin istatistiksel analizini yapan Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa İlhan'a, fikirlerinden dolayı Prof. Dr. Suat Artvinli'ye, asistanlık eğitimim boyunca beni destekleyen ve sabır gösteren eşime ve canım kızlarıma teşekkür ederim.

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	Alanin aminotransferaz
ARDS	Akut solunum sıkıntısı sendromu
AS	Acil Servis
AST	Aspartat aminotransferaz
ATA	Atmosfer absolute
BBT	Bilgisayarlı beyin tomografisi
CAT	Katalaz
CO	Karbon monoksit
COHb	Karboksi hemoglobin
COZ	Karbon monoksit zehirlenmesi
EKG	Elektrokardiyografi
GST	Glutasyon S- transferaz
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz
GÜTF	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hb	Hemoglobin

HBO	Hiperbarik oksijen
H₂O₂	Hidrojen peroksit
MDA	Malonildialdehit
MRI	Manyetik rezonans görüntüleme
MI.....	Myokard infarktüsü
NBO	Normobarik oksijen
NO	Nitrik oksit
NO₂	Nitrit
NO₃	Nitrat
NOS	Nitrikoksit sentaz
O₂^{·-}	Süperoksit
OH	Hidroksil radikali
ONOO	Peroksinitrit
ROS	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süperoksit dismutaz
SSS	Santral sinir sistemi
TBA	Tiyobarbütürik asit

TBARS Tiyobarbütürik asit ile reaksiyona giren maddeler

ŞEKİL DİZİNİ:

Şekil 1: Hasta akış şeması

Şekil 2: Hastaların acil servise başvuru saatleri

Şekil 3: CO zehirlenmesine bağlı senkopu belirlemede COHb düzeylerinin duyarlılık ve seçiciliğinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi

Şekil 4: HBO ve NBO gruplarında TBARS düzeylerinin tedavi sürecindeki değişimi

Şekil 5: HBO ve NBO gruplarında NOS düzeylerinin tedavi sürecindeki değişimi

Şekil 6: HBO ve NBO gruplarında CAT düzeylerinin tedavi sürecindeki değişimi

Şekil 7: HBO ve NBO gruplarında GST düzeylerinin tedavi sürecindeki değişimi

Şekil 8: HBO ve NBO gruplarında SOD düzeylerinin tedavi sürecindeki değişimi

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme derecesi

Tablo 2: CO zehirlenmesinde ayırıcı tanı

Tablo 3: Karbonmonoksit zehirlenmesinde hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları

Tablo 4: Çalışma gruplarının yaş dağılımı

Tablo 5: Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

Tablo 6: Hastaların vital bulguları

Tablo 7: Karbonmonoksit zehirlenmesine neden olan kaynaklar

Tablo 8: CO zehirlenmesi ile ilişkili süreler

Tablo 9: Hastaların başvuru şikayetleri

Tablo 10: CO zehirlenmesine bağlı senkopu belirlemede COHb düzeyleri için değişik kesme noktalarının duyarlılık ve seçiciliği

Tablo 11: Hastaların tam kan değerleri

Tablo12: Hastaların kardiyak enzim değerleri

Tablo 13: Hastaların bazı kan gazı parametreleri

Tablo 14: İlk başvuru ve tedavi sürecinde TBARS değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 15: İlk başvuru ve tedavi sürecinde SOD değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 16: İlk başvuru ve tedavi sürecinde CAT değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 17: İlk başvuru ve tedavi sürecinde GST değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 18: İlk başvuru ve tedavi sürecinde NOS değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

İÇİNDEKİLER

Sayfa

Kabul ve Onay.....	i
Önsöz.....	ii
Kısaltmalar.....	iii
Şekil Dizini.....	vi
Tablo Dizini.....	vi
İçindekiler.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ.....	4
2.1.1 Epidemiyoloji.....	4
2.1.2 Patofizyoloji.....	5
2.1.3 Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Klinik Belirti ve Bulgular.	8
2.1.4 Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tanı.....	12
2.1.5 Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Ayırıcı Tanı.....	14
2.1.6 Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tedavi.....	15
2.1.7 Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Prognoz.....	20
2.2. OKSİDATİF STRES, LİPİD PEROKSİDASYONU.....	21
2.2.1. Oksidatif Stres.....	21

2.2.2. Lipid Peroksidasyonu.....	24
2.2.3. Antioksidanlar.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 NBO ve HBO tedavisi.....	30
3.2 Hasta Grupları ve Oksidatif Stres, Lipit Peroksidasyon Testleri.....	31
3.3 Hastaların Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Kriterleri.....	32
3.4 Verilerin İstatistiksel Analizi.....	33
4 BULGULAR.....	33
4.1 Hastaların Demografik Özellikleri.....	35
4.2 Hastaların Vital Bulguları.....	37
4.3 Hastaların CO Zehirlenme Kaynakları ve Süreleri.....	38
4.4 Hastaların Hastaneye Başvuru Nedenleri.....	40
4.5 Hastaların Rutin Laboratuar Bulguları.....	43
4.6 Antioksidan, Oksidan ve Lipit Peroksidasyon Bulguları.....	46
5 TARTIŞMA.....	54
5.1 Kısıtlılıklar.....	63
6 SONUÇ.....	64
7 KAYNAKLAR.....	65

8	ÖZET.....	78
9	SUMMARY.....	80
10	EKLER.....	82
11	ÖZGEÇMİŞ.....	84

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karbon monoksit (CO), dünya çapında zehirlenmeye bağlı ölümlerin en önde gelen ajanıdır (1). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yılda 40.000 kişi CO zehirlenmesi (COZ) nedeniyle tedavi edilmekte, yaklaşık 7000 kişi de hayatını kaybetmektedir (2,3). Ülkemizde de zehirlenmeye bağlı ölümlerin en sık nedeni CO zehirlenmesidir (4). CO zehirlenmesinin önemli bir sonucu da morbidite oranının mortalite oranından daha fazla olmasıdır. Bulgu veren akut CO zehirlenmelerinin en ağır komplikasyonu %50 hastada görülen uzamış ve kalıcı bilişsel bozukluktur (5-7).

CO gazı, karbon bazlı yakıt ve maddelerin tam yanmamasıyla açığa çıkan renksiz, kokusuz ve tatsız bir üründür (8). Ev dışında CO gazının en büyük kaynağı motorlu araçlardır. Diğer kaynaklar da endüstriyel ürünler ve yanma ürünleri gibi doğal kaynaklardır. Ev ortamında CO gazı sigara içimi, iyi havalanmayan sobalar ve kalorifer kazanlarından ortaya çıkar (9). Ülkemizde akut CO zehirlenmesi büyük çoğunlukla kışın ısınma amacıyla kullanılan mangal, soba, kömür kazanı gibi ısınma araçlarından kaynaklanan CO gazı ile meydana gelmektedir (10).

CO'nin hemoglobine (Hb) olan affinitesi oksijenden 200 kat fazladır. Bu da düşük konsantrasyonlarda bile karboksihemoglobin (COHb) oluşumuna neden olur. Oksijen dissosiasyon eğrisi sola kayar, sonuç olarak doku hipoksisi gelişir (2). Ayrıca damar dışı proteinlere bağlanarak direkt hücresel hasara ve oksidatif metabolizmayı etkileyerek serbest oksijen radikalleri üretimine neden olur (11-

14). Serebral hipoksi CO zehirlenmesine bağlı morbidite ve mortalitenin major nedenidir (15). Hayvan deneylerinde, CO maruziyetinin vasküler ve perivasküler anormalliklere sebep olabileceği ve CO'in endotelyal hücrelere hasarı üzerinde durulmuştur (16). CO nedenli hasarın iskemi ve reperfüzyon fazları boyunca doku hasarının ilerlemesinde oksidatif stres-lipid peroksidasyonunun yakın rol oynadığı düşünölmektedir (8).

CO zehirlenmesinde hem normobarik oksijen (NBO) hem de hiperbarik oksijen (HBO) tedavileri kabul edilmiş yöntemlerdir (17,18). Üç atmosfer basınçta HBO tedavisi COHb'nin yarılanma ömrünü 23 dakikaya indirmektedir (19). CO zehirlenmesinde kesin olmamakla birlikte bugün kabul edilen HBO tedavi endikasyonları; senkop, konfüzyon, mental durum değişikliği, nöbet, koma, fokal nörolojik defisit, miyokard hasarı gelişmesi, COHb seviyesinin >%25, gebelerde >15 olmasıdır (1).

HBO tedavisinin CO zehirlenmesinde beyinde oluşan lipid peroksidasyonundan koruyucu etkisi gösterilmiştir (20). Hayvan çalışmaları HBO tedavisinin CO zehirlenmesinde nöronal hasarın başladığı basamakta inaktif sitokrom oksidaz rejenerasyonunu arttırdığını göstermiştir. Ayrıca HBO tedavisi santral sinir sisteminde inflamasyonda temel basamak olan lökositlerin beyin vasküler endoteline adezyonunu engeller (21,22). Bu mekanizmalara dayanarak HBO tedavisinin, NBO tedavisine göre CO'e bağlı nörolojik sekellerin önlenmesinde daha etkili olduğu deneysel olarak gösterilmiştir (23). Klinik

Çalışmalarda, HBO tedavisiyle nörolojik sekel insidansında azalma olduğu saptanmıştır (17, 24)

Bu alışmada, CO zehirlenmesinde hastalarda serbest oksijen radikalleri ve buna bağlı lipit peroksidasyonu oluşumu, HBO ve NBO tedavisinin bunun üzerine etkisi ve elde edilen sonuçlarla CO zehirlenmesi tedavisinde HBO tedavisinin gerekliliğinin belirlenmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1 KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ

Karbonmonoksit karbon içeren maddelerin yanması sonucunda oluşan, renksiz, kokusuz, tatsız, tahriş edici olmayan ve akciğerlerden kolaylıkla emilebilen bir gazdır (1,30).

Vücutta eritrosit yıkımı sonucu oluşan hem'in yıkımında endojen kaynaklı CO oluşur. Ayrıca, miyoglobin, katalaz, sitokrom ve peroksidazların yıkımı da CO oluşumuna katkıda bulunurken, CO'in küçük bir kısmı da lipit peroksidasyonu sonucu oluşur (8).

Başlıca ekzojen kaynaklar ise kapalı ortamda meydana gelen yanmalar, ısınma amaçlı kullanılan soba ve ocaklar, motorlu araçların egzoz gazları, sigara içimi ve kimya endüstrisidir. Ağır sigara içicilerinde COHb düzeyinin %9'un üzerine çıktığı gösterilmiştir (25). Boya endüstrisi ve boya çözücülerinde bulunan metilenklorid yeterince solunduğunda solunum yoluyla kana karışır ve karaciğerde CO'e dönüşür (26).

2.1.1 Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi ABD'de kaza ile zehirlenmelerin en sık görülen şeklidir. Acil servislerde yılda yaklaşık 10,000 CO zehirlenmesi tespit edilmektedir. ABD'de ölümle sonuçlanan zehirlenmelerin en başta gelen sebebi de CO zehirlenmesidir. Ölüm oranı yaklaşık %31 olarak tespit edilmiştir (1, 27, 28). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Ankara ilinde 2001-2011 yılları arasında

zehirlenmeye bağlı ölümlerin %61.1'nin CO zehirlenmesinden kaynaklandığı gösterilmiştir (4).

Kaza sonucu zehirlenmelerde yabancı ülkelerde motorlu araçlar başlıca sorumluyken, ülkemizde ilk sırayı ısınma sistemleri almaktadır. Bu nedenle Türkiye'de CO zehirlenmesi vakaları kış aylarında en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (29,30).

2.1.2 Patofizyoloji

Karbonmonoksitin hemoglobin, miyoglobin, sitokrom oksidaz gibi enzimler ile bağ oluşturması, toksik etkilerin temelini oluşturur (1). CO solunduktan sonra alveolo-kapiller membranı diffüzyonla geçer ve oksijene göre yaklaşık 200 kat fazla ilgi ile hemoglobin üzerindeki demir molekülüyle geri dönüşümlü bağ yapar. Özellikle yüksek solunum sayısı ile birlikte hızla COHb oluşmaya başlar. Maruziyet süresi ve ortamdaki CO miktarı COHb oluşma ve toksisite derecesini etkileyen önemli etmenlerdir. Solunan havada %0,1 konsantrasyonda CO bulunması bile dakikalar içinde kan COHb seviyesini %50'ye çıkarabilir (1, 10, 11).

Karbonmonoksitin oluşturduğu hasar üç başlıkta değerlendirilebilir:

1. Hipoksi-iskemi:

Oksijen molekülünün hemoglobine bağlanmasını engelleyen CO, bağlı olan oksijen moleküllerinin ise periferik dolaşımda hemoglobinden ayrılıp

dokulara geçişini güçleştirir. Böylece oksihemoglobin çözünme eğrisi sola kayar ve metabolik olarak aktif olan dokulara oksijen bırakılması zorlaşır (1, 10, 11) .

2. Hücresel toksisite:

Emilen CO'in yaklaşık % 10-15'i de damar dışı proteinlere bağlanır. CO bu yolla direkt hücresel hasar oluşturur. Özellikle miyoglobine, sitokromlara ve guanilat siklaza bağlanarak zararlı etkilerini gösterir. Komatöz hastaların kliniğinin, COHb düzeyinin normale inmesine rağmen düzelmemesi veya maruziyetten günler sonra gözlenebilen bulgular, bu şekilde ortaya çıkan mitokondrial fonksiyon bozulmasıyla açıklanmaktadır. Bu teori, bir deneysel çalışmada %80 COHb içeren alyuvar transfüze edilen köpeklerde toksisite bulguları olmamasına rağmen, aynı düzeyde COHb saptanmış %13 CO soluyan köpeklerin 15 dk içinde ölmesi ile desteklenmektedir. CO plazmada çözünerek solunum enzimlerine bağlanmakta ve hücresel toksisiteye neden olmaktadır. (12, 13).

3. Beyin lipid peroksidasyonu (doymamış yağ asitlerinin peroksitlerle degradasyonu):

CO'in, sitokrom oksidaz, guanilat siklaz gibi enzimlerin aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir. Oksidatif metabolizmada görev alan bu proteinlerin işlevleri yavaşlar. Böylece COZ'nin ilk birkaç saatinde elektron transport zincirinin fonksiyonu da azalır ve oksidatif fosforilasyon yapılamayıp mitokondride serbest oksijen radikalleri oluşmaya başlar (10,11).

Nörolojik hasarın COHb düzeyiyle açıklanamıyor olması, bu radikallerle meydana gelen lipid peroksidasyonu ile ilişkili olabileceğini de düşündürmektedir. Bu enzim işlevlerinin COHb düzeyinden bağımsız, özellikle hipoksi ve hipotansiyon koşullarında daha belirgin olarak bozulduğu da bildirilmiştir (31).

CO'nun oluşturduğu iskemik hasar ile aynı anda kanlanmanın azalmış olması, lökositlerin reperfüzyon gerçekleşene kadar damar endotel yüzeyine yapışmasına neden olur. Reperfüzyon gerçekleştiğinde ise bu lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri, hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak hasar oluşturur. CO'nun beyinde lipid peroksidasyonuna ve lökositlere bağlı inflamatuvar değişikliklere neden olduğu birkaç çalışmada gösterilmiştir. (1, 32, 33).

Kalp dokusu, CO zehirlenmesinden oldukça fazla etkilenir. Sistemik dolaşımdaki COHb bileşimlerinin oluşturduğu oksidatif stresin yanında, kalpte bol miktarda bulunan miyoglobine bağlanan CO'nun toksisitesi artar. Miyoglobin, oksijen moleküllerinin depo yeridir ve hücre içi oksijen taşınmasında rol alır (34). CO ile bağlanan miyoglobinin oksijen taşıma yeteneği azalır ve bu da kalp kası hücrelerine yeterli oksijenin verilememesine neden olur (1, 34). Bununla birlikte, kalpte meydana gelen herhangi bir oksidatif stres durumunda miyoglobin güçlü bir zarar verici etki gösterir. Miyoglobin hidrojen peroksit veya lipid peroksidasyon ürünleri ile etkileşime girerek oksiferri-miyoglobin gibi güçlü oksidanlara dönüşebilir. Bu dönüşüm, kalpte meydana gelen iskemi-reperfüzyon hasarının başlıca nedenini oluşturur (35, 36).

2.1.3 Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Klinik Belirti ve Bulgular

CO zehirlenmesinin akut ve kronik etkileri farklı belirti ve bulgular oluşturabilir. Hafif CO zehirlenmesinin belirtileri viral enfeksiyonları andırmakta, hem CO zehirlenmesinin hem de viral enfeksiyonların kış aylarında zirve yapması, tanının akla gelmesini güçleştirmekte ve CO zehirlenmesi olgularının atlanmasına yol açmaktadır (30, 37).

Akut Etkilenme

CO zehirlenmesi etkilediği dokulara göre değişen belirtiler ortaya çıkarır. Belirtiler özgün değildir, diğer birçok hastalık ile kolaylıkla karıştırılabilir. En erken belirtiler oksijene bağımlılığı yüksek olan beyin ve kalbin etkilenmesi ile oluşur. Bu organlar CO'nın zararlı etkilerine en duyarlı organlardır (38). CO zehirlenmesinde merkezi sinir sistemi ile kalp damar sistemi etkilendiğinde yaşamsal tehlike var demektir. Zehirlenmelerde en belirgin bulgular merkezi sinir sistem etkilenmesine aittir. CO zehirlenmesinden diğer birçok sistem etkilenmekte ve değişik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Zehirlenme derecesine göre belirti ve bulgular hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) (39).

Tablo 1: CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme derecesi

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

Hastalar genellikle hücresel oksijen azlığını telafi etmek üzere solunum sayısında artış ve kalp hızında artış ile karşımıza çıkmaktadır. Baş ağrısı, bulantı, kusma, konsantrasyon azalması sık görülen bulgulardır. Bu durum, hastalığın özgün olmayan viral hastalık, viral gastroenterit veya besin zehirlenmesi ile karıştırılmasına neden olmaktadır. Maruziyet süresi uzadıkça bayılma, şuur bulanıklığı, konvulsiyonlar ve koma meydana gelebilir. Hastalar akut inme bulguları ile de başvurabilirler.

SSS, CO zehirlenmesine çok duyarlıdır. COHb seviyesi %15-20 gibi düşük seviyelerde baş ağrısı, baş dönmesi, ataksi görülür. Uzun süre CO maruziyetinde senkop, nöbet veya koma görülebilir (40, 41). Komayla gelen hastalarda çekilen beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemeye daha ağırlıklı globus pallidus ve bazal ganglionlarda patoloji görülür (42).

COHb seviyesinin artması ile beraber, damar içi kan akışı ile kalp kasının oksijen kullanımı arasında dengesizlik başlar. COHb seviyesi %2–4 olduğunda egzersiz toleransında azalma görülür ve miyokard iskemisine benzer bulgular ortaya çıkabilir. COHb, %6'nın üzerinde olduğu zaman egzersiz esnasında ventriküler kaynaklı erken vurular görülebilir. Kalp damar hastalıkları açısından risk grubu teşkil etmeyen kişilerde bile miyokard enfarktüsü, ciddi ritim bozuklukları veya kalp durması gelişebilir. CO zehirlenmesinde akut ölüm sebebi, kalp kasının oksijen azlığı nedeni ile oluşan ventriküler ritim bozukluklarıdır. Kalp damar hastalığı olanlarda COHb seviyeleri %10'un altında olduğunda bile ritim bozuklukları görülebilir (43).

Akut CO zehirlenmesindeki pulmoner değişiklikler primer olarak uzamış hipoksiye bağlanmıştır. Bu durum kapiller permeabiliteyi etkileyerek; pulmoner ödeme neden olabilir (44). Pulmoner lezyonlar için ikinci bir patojenik faktör ise, pulmoner ödeme yol açabilen miyokardiyal hasardır. Solunum sisteminde en sık rastlanan klinik olay pnömonidir. Pulmoner ödem ikinci sırada yer alır. Nadiren de olsa CO zehirlenmesi sonrası akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) görülebilmektedir (45).

CO'ye tekrarlanan maruziyetlerde gastrointestinal motilite bozulmaktadır. Gastrointestinal sistem ile ilişkili sindirim bozukluğu ve bulantı sıktır, kanama ve gastrik ülser ise çok nadir görülmektedir. CO zehirlenmesi vakalarının yarısında serum Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) artarken, hepatomegali nadiren görülmektedir (45).

CO'nun miyoglobine yüksek affinitesinin ve düşük dissosiyasyonunun sonucu olarak, CO kas dokusunda birikir. Bu nedenle yüksek miktarda CO iskelet kasında potansiyel olarak depo edilebilmektedir (46). CO zehirlenmesinde kas nekrozuna bağlı akut böbrek yetmezliği CO zehirlenmesinin potansiyel ölümcül bir komplikasyonudur. Glikozüri, proteinüri, hematüri ve miyoglobinüri de görülebilen diğer komplikasyonlardır (37).

CO zehirlenmesi sonucu meydana gelen kortikal lezyonlara bağlı görme alanı defektleri olabilmektedir (45). CO zehirlenmesinin ardından meydana gelen spesifik retinal bulgular arasında venöz konjesyon, retinal hemoraji, pupil ödemi, optik atrofi bulunmaktadır (47). CO beyin köküne ve vestibülo-koklear sinirlere de toksik etkiye sahiptir (48).

Geç Etkilenme

CO zehirlenmesini takip eden sürede çeşitli şekillerde nörolojik sekeller gelişmektedir. Bunların arasında geç nörolojik sekeller, anoksik ensefalopati en önemlileridir. Yaklaşık 2–40 günlük l sid intervali takiben %3–40 hastada geç nöropsikiyatrik hasar veya nörolojik sekel gelişir. Bu sekeller ilk aylarda tedrici olarak azalmakla birlikte %25 hastada kalıcı olabilmektedir (49).

Zehirlenmeden haftalar sonra ortaya çıkabilen nörolojik ve davranışsal bozuklukları içeren bu durum, gecikmiş nörolojik sekeller olarak adlandırılır. Hafıza kaybı, şuur bulanıklığı, hareket bozukluğu, nöbetler, idrar ve gaita kaçırma, duygusal değişkenlik, y n belirleme bozukluğu, olmayan bir şeyin

algılanması, parkinsonizm, ie kapanıklık, beyinden kaynaklanan körlük ve davranış bozukluğu bu tablo içinde yer alabilir. Bu durum özellikle orta veya daha ileri yaşlarda görülürken, gençler daha az etkilenmektedir (50).

2.1.4 Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tanı

CO zehirlenmesi tanısında şüphenin önemi büyüktür. Bu sebeple tanıda şüpheden sonra ayrıntılı bir öykü alınmalıdır. Klinik olarak birçok organ sistemi ile ilgili belirtiler vermesi nedeni ile tanı genellikle hastayı getiren sağlık görevlileri veya hasta yakınlarından alınan bilgiler, hastanın öyküsü, şikayetleri göz önüne alınarak, dikkatli bir sorgulama ve fizik muayene ile konulur. Evde ve işyerinde CO kaynağı olabilecek ısıtıcı veya makinelerin varlığı ile hastanın son dönemde çalıştığı işler ve aktiviteleri sorgulanmalıdır. Mevcut şüphenin desteklenmesi amacıyla laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır. Tanıda en faydalı tetkik serum COHb düzeyinin belirlenmesidir (1). Tanı konulduktan sonra her hastaya detaylı bir nöropsikiyatrik muayene yapılmalıdır.

Serum Karboksihemoglobin Düzeyi

CO zehirlenmesinden şphenilen hastaların COHb seviyesine bakılması gerekir. CO zehirlenmesinde COHb seviyesinin, sigara kullanımına göre değişmek üzere %3-10'un üzerinde olması tanı koydurucudur (51). Belirti ve bulguların tipi ve şiddeti ile COHb seviyeleri arasında ilişki mevcuttur. Ancak ciddi yan etkiler, düşük COHb seviyelerinde de görülebilir. Klinik belirtilerin ciddiyeti sadece CO konsantrasyonu ile değil, maruziyet süresi, kişiye ait ek

hastalık olmasına ve uzun süre düşük düzeyli CO maruziyeti gibi etmenlere bağlıdır (1). Hasta ile klinikte karşılaşıldığında daha önceden yüksek olan CO düzeylerinin, taşıma sürecine bağlı olarak düşük bulunabileceği de unutulmamalıdır. COHb seviyesi genellikle venöz veya arteriyel kanda CO'le doymuş hemoglobinin spektrofotometrik olarak ölçümü ile saptanır (39).

Diğer Testler

Çizgili kas ve kalp kası hasarında kanda kreatin fosfokinaz ve miyoglobin artışı olabilir. Myoglobinüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Kalp kası hasarı nedeniyle kalp kaynaklı troponin seviyesi yüksek olabilir (52). Ciddi toksisitede potasyum düşüklüğü, kan şekeri yüksekliği görülebilir. Amilaz seviyesi yüksek bulunabilir. Tam kan sayımında, hafif beyaz küre yüksekliği görülebilir. İdrar analizinde, miyoglobinüri tespit edilebilir (45).

Elektrokardiografide (EKG) sinüs taşikardisi en sık görülen bulgu olmakla beraber EKG değişiklikleri özgün değildir. Ritim bozuklukları ve miyokardial iskemi ile ilgili değişiklikler gözlenebilir (1).

Akciğer grafisinde, ciddi zehirlenmelerde kalp kaynaklı olmayan akciğer ödemi gözlenebilir. Bilgisayarlı beyin tomografisinde (BBT) beyin ödemi en sık görülen bulgudur. Bazal ganglionlarda bölgesel lezyonlar görülebilir. MR görüntüleme bazal ganglionlardaki değişiklikleri ve beyaz cevherdeki myelinizasyon bozukluklarını gösterebilir (53).

2.1.5 Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Ayırıcı Tanı

Akut CO zehirlenmesinde klinik ve öykü daha belirgin olduğundan tanı daha kolay konulurken; kronik zehirlenmelerde klinik siliktir ve birçok hastalıklarla rahatlıkla karışabilmektedir. Ayrıca, akut zehirlenmelerde CO zehirlenmesinin yanında travma, yanık ve diğer zehirlenmelerin de olabileceği düşünülmelidir. CO zehirlenmesi birçok sistemi hafif veya ileri derecede etkilediği için ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülmelidir (Tablo 2).

Tablo 2: CO zehirlenmesinde ayırıcı tanı

Kansızlık	Migren ve gerilim tipi baş ağrıları
Psikiyatrik hastalıklar	Miyokardit
Zihinsel bozukluklar	Sepsis
Metabolik hastalıklar	Menenjit, Ensefalit
Akut koroner sendrom	Kalp ritim bozuklukları
Kafa travmaları	Alkol alımı
Grip benzeri viral hastalıklar	Akciğer embolisi
Yanıklar	İlaç zehirlenmeleri
Şok	

2.1.6 Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tedavi

Zehirlenen hastalara tedavi öncelikle olay yerinde başlar. Hasta hemen CO kaynağından uzaklaştırılmalıdır. Hastaneye getirilen hastaya ilk yaklaşım hayati bulguların değerlendirilerek solunum ve dolaşımın sağlanmasıdır.

Hastaya öncelikle normal atmosferik (normobarik) şartlarda geri solumasız maske ile veya gerekirse endotrakeal entübasyon ile %100 oksijen verilmelidir. Geri solumasız maske ile hastaya % 70–90 oranında oksijen verilebilir; daha yüksek oksijen doygunluğunu sağlamak için pozitif basınçlı maske veya endotrakeal entübasyon gerekebilir (54). Hasta pulsoksimetre ile monitörize edilmelidir. Pulsoksimetre her ne kadar COHb düzeylerini yansıtmasa da, eşlik eden ve kötüleşebilecek hipoksi için yol göstericidir. CO zehirlenmesi sonucu sistemik bulgusu oluşan her hastaya her türlü ritim bozukluğunu gözlemlemek için kardiyak monitörizasyon yapılmalı ve oluşabilecek başka yan etkiler için güvenli bir damar yolu açılmalıdır. Hipotansiyon için intravenöz sıvılar, gerekirse inotrop ajanlar verilmelidir. Hayatı tehdit eden ritim bozukluğu olan hastalarda kabul edilmiş ileri yaşam desteği kuralları izlenmelidir.

Beyin ödemi tespit edilen kişilerde, başın yükseltilmesi, mannitol ve solunumun arttırılması gerekebilir. Steroidlerin bu durumda faydası ispatlanamamıştır, ancak ciddi vakalarda denenebilir (1, 55).

Oksijen tedavisi ile COHb'nin ayrışması kolaylaşmakta, toksik etki azalmaktadır. Hafif zehirlenme bulguları olan kişiler (baş ağrısı, bulantı, halsizlik, grip benzeri bulguları olanlar) 4–6 saat normobarik oksijen (NBO) tedavisi almalı, eğer bulgular düzelmezse hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) düşünülmelidir

(1,19). HBO tedavi endikasyonu olan hastalarda zehirlenmeden sonraki ilk 6 saat içinde tedavi edildiğinde geç kognitif sekellerin anlamlı şekilde azaltıldığı gösterilmiştir (17).

HBO Tedavisi

HBO tedavisi, bir basınç odasında hastaya deniz seviyesindeki atmosferik basınçtan (1ATA = atmosfer absolute= 760mmHg) 2–3 kat daha fazla bir basınçta %100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavi şeklidir. Oksijen, maske, başlık veya endotrakeal tüp ile uygulanır. Bu basınçlarda yapılan %100 oksijen uygulaması biyokimyasal, hücresel ve fizyolojik birçok yarar sağlar (19).

HBO tedavisi etkinliğini, yüksek basıncın mekanik ve hiperoksinin fizyolojik etkileri olmak üzere iki yoldan gerçekleştirmektedir. Hava embolisi ve dekompresyon hastalığında azotun tekrar eriyememesiyle oluşan kabarcıkların çapları ortam basıncının arttırılmasıyla mekanik yoldan azaltılmaktadır. Beş ATA basınçta azot kabarcıkları, asıl hacminin %20'sine inebilmektedir. HBO ortamında kan plazmasındaki erimiş oksijenin seviyesi basınçla orantılı olarak artmaktadır. Bu hiperoksi durumu HBO tedavisinin ikinci etki mekanizmasını oluşturmaktadır (56, 57).

Deniz seviyesinde, plazmada çözülmüş halde bulunan oksijen konsantrasyonu 100 ml kanda 0,3 ml' dir. İstirahat halinde normal perfüze olan dokuda, 100 ml kanda 5–6 ml oksijen kullanılır. Normal atmosferik basınç altında %100 oksijen solunması, kanda çözülmüş oksijen miktarını beş katı arttırır. Üç ATA basınç altında HBO ise plazmada çözülmüş oksijen miktarını yaklaşık 100 ml'de 6 ml'ye kadar çıkar. Bu miktar, istirahat halinde hemoglobinden bağımsız

olarak, hücrelerin gereksinimi olan oksijenin sağlanması için yeterlidir. HBO uygulaması sırasında PaO₂'nin artmasının başlıca 5 farmakolojik etkisi söz konusudur (57):

1. Kan oksijen içeriğinin artması
2. Vazokonstriksiyon
3. Yara iyileşmesine etki
4. Antibakteriyel etki (özellikle anaeroblara etki)
5. Antitoksik etki

HBO Tedavisi Genel Endikasyonları

HBO tedavisi tıpta birçok hastalıkta kullanılmaktadır. Sualtı ve Hiperbarik Tıp Derneği (UHMS) tarafından kabul edilen endikasyonlar (58, 93)

1. Gaz embolisi
2. CO zehirlenmesi, siyanid zehirlenmesi ve duman inhalasyonu
3. Gazlı gangren
4. Akut travmatik iskemiler (kompartman sendromu gibi)
5. Dekompresyon hastalığı
6. İyileşmeyen yaralar (diyabetik, nondiyabetik)
7. Aşırı kan kaybına bağlı anemi
8. İntrakranial abse

9. Nekrotizan yumuşak doku enfeksiyonları
10. Kronik osteomyelit
11. Radyonekroz
12. Riskli greft ve flepler
13. Termal yanık

HBO Tedavisinin CO Zehirlenmesinde Kullanımı

COHb yarılanma ömrü, hava solumayla 4–5 saat iken, normal atmosfer basıncında % 100 oksijenle bu süre yaklaşık yarıya iner; 2,5 atmosfer basınçta bu süre 20 dakikaya düşürülebilmektedir. HBO tedavisi ayrıca oksihemoglobinden oksijen ayrılmasını normobarik oksijene göre 10 kat arttırmaktadır (39).

%100 HBO uygulaması tek veya çok kişiyi içine alan kabinlerde direkt solunarak, endotrakeal tüp, maske veya sıkı bir başlık yardımı ile yapılabilir. CO zehirlenmesi'nde HBO tedavisi genellikle 2,4–3 ATA'da 90–150 dk uygulanır. Hastanın tedaviye klinik cevabına göre seanslar tekrarlanabilir (58). CO zehirlenmesi tedavi tabloları değışmekle birlikte, ilk seansların 2–2,8 ATA basınçlarda uygulandığı görülmektedir (6, 17, 24, 53, 59-61).

Tedavi sırasında yoğun bakım monitörizasyonu ve tedavisini sağlayacak şartlar (mekanik ventilatör dahil) hazır tutulmalıdır. Tek kişilik HBO kabinleri, minimal personel gerektirmesi, taşınabilir oluşu ve kısmen düşük maliyeti nedeniyle tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Ülkemizde ise çok kişilik

basınç odaları daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Çok kişilik sistemlerin hastaya basınç odası içinde müdahale etme avantajı vardır.

CO zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastalarda HBO tedavi endikasyonları Tablo 3'te verilmiştir (1, 19).

HBO tedavisi COHb düzeylerinin süratli biçimde düşürülmesini, doku oksijen düzeylerinin arttırılmasını ve beyin ödeminin gerilemesini sağlarken, CO'nin periferel bağlanma noktalarından uzaklaştırılmasına yardımcı olmaktadır. Semptomlar daha kısa sürmekte ve beyin fonksiyonları daha hızlı düzelmektedir (6). HBO tedavisi düşünülüyorsa geç kalınmadan karar verilmelidir.

Tablo 3: CO zehirlenmesi'nde hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları

Koma
Bilinç kaybı veya konvulsiyon hikayesi
Nöbet
Fokal nörolojik defisit
Gebelerde COHb düzeyi > %15
COHb düzeyi > % 25
İskemik kalp hastalığı öyküsü olanlarda COHb >%20
Akut miyokard infarktüs bulguları
4-6 saat HBO tedavisine rağmen semptomları devam eden
HBO tedavisini takiben 3 haftaya kadar semptomları tekrarlayan hastalar

Deneyisel alışmalarda HBO tedavisinin beyin lipid peroksidasyonunu önlediği gösterilmiştir (31,62). Bilinç kaybı olan CO zehirlenmesinde ilk 6 saatte uygulanan HBO tedavisi ile nörolojik hasar tama yakın önlenmektedir. Endikasyon varlığında maruziyet sonrası ilk 24 saat içinde HBO uygulamasının faydalı olduğu gösterilmiştir (17). Fakat hastalar gecikmiş tedaviden de fayda görebilmektedir (63).

Komada gelen hastalarda kalıcı ve gecikmiş nörolojik hasar riski yüksektir; bu hastalar vakit geçirmeden HBO tedavisine alınmalıdır. Gecikmiş nörolojik sekelin bir diğer belirtici de bayılma öyküsüdür. Hastaların uzun süre CO'e maruz kalması da nörolojik sekel gelişmesi açısından büyük risk faktörüdür (49). HBO tedavisinin bilinç kaybı ve yüksek COHb seviyesi olan hastalarda geç nropsikiatrik komplikasyonları önlediği bildirilmiştir (64).

2.1.7 Karbomonoksit Zehirlenmesinde Prognoz

CO zehirlenmesinin klinik gidişatı hakkındaki veriler ortak bir sonuç altında toplanamamaktadır. Yine de ağır zehirlenme vakalarının yaklaşık %30'unun ölümle sonuçlandığı ileri sürülmektedir. Kalp durması, koma, metabolik asidoz, yüksek COHb düzeyleri, ileri yaş, eşlik eden kronik hastalıkların varlığı, nörolojik bulguların olması ölüm ve sakat kalma açısından risk faktörüdür (65-67).

2.2. OKSİDATİF STRES VE LİPİD PEROKSİDASYONU

Total oksijen tüketimimizin %90'ından fazlasından elektron transport zinciri (solunum zinciri), %5-10'undan da diğer oksijen gerektiren reaksiyonlar sorumludur. Elektron transport zincirinde moleküler oksijenin kuvvetli oksitleyici gücü, yüksek enerjili fosfat bağı haline dönüştürülerek ATP elde edilir. Moleküler oksijen gerektiren diğer reaksiyonlar, amino asitlerin katabolizması, ilaçların detoksifikasyonu ve steroid hormonların sentezi gibi spesifik metabolik yollar için önemlidirler. Bu reaksiyonlarda oksidazlar (oksijeni suya veya hidrojen perokside indirgeyen enzimler) ve oksijenazlar (oksijeni okside olan moleküle bağlayan enzimler) görev alırlar (68).

Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda ara ürünler olarak devamlı şekilde serbest radikaller oluşur. Bazen bu serbest radikal ara ürünler, moleküler oksijenle kazara etkileşerek serbest oksijen radikallerini oluşturmaktadırlar. Hücrede oluşan reaktif oksijen türleri, "antioksidanlar" olarak bilinen mekanizmalarla ortadan kaldırılırlar.

2.2.1. Oksidatif Stres

Bazen hücrel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırılındandı daha fazla reaktif oksijen türleri oluşabilir. Organizmada hücrel savunma mekanizması vasıtasıyla ortadan kaldırılındandı daha fazla reaktif oksijen türlerinin meydana gelmesi “oksidatif stres” olarak tanımlanır (69,70).

Moleküler oksijen (O_2), iki eşleşmemiş elektrona sahiptir. Eşleşmemiş elektron içeren atom, atom grubu veya moleküller “serbest radikal” olarak tanımlanırlar. Fe^{3+} , Cu^{2+} , Mn^{2+} ve Mo^{5+} gibi geçiş metalleri de eşleşmemiş elektronlara sahip oldukları halde serbest radikal olarak kabul edilmezler, fakat serbest radikal oluşumunda önemli rol oynarlar. Moleküler oksijen, yüksek derecede reaktif oksijen türleri oluşturma eğilimindedir. Reaktif oksijen türleri, normal oksijen metabolizması sırasında az miktarda oluşan süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$)’dir (69).

Süperoksit radikali kendisi direkt olarak zarar vermez. Bunun önemi, hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metalleri iyonlarının indirgeyicisi olmasıdır. Nitrik oksit ($NO^{\cdot}$) ile birleşerek peroksinitrit ($ONOO^-$) meydana gelir. Peroksinitrit, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) oluşturmak üzere metabolize edilir. nitrit oksitin ($NO^{\cdot}$) zararlı etkilerinden peroksinitrit sorumludur (70).

Hidrojen peroksidin asıl üretimi, süperoksidin ($O_2^{\cdot-}$) dismutasyonu ile olur. Bu reaksiyon, ya spontan gerçekleşir ya da süperoksit dismutaz (SOD) enzimi tarafından katalizlenir. Hidrojen peroksit bir serbest radikal olmadığı halde reaktif oksijen türleri kapsamına girer ve serbest radikal biyokimyasında önemli bir rol oynar. Çünkü Fe^{2+} veya diğer geçiş metallerinin varlığında Fenton reaksiyonu sonucu, süperoksit radikalinin ($O_2^{\cdot-}$) varlığında Haber-Weiss reaksiyonu sonucu en reaktif ve zarar verici serbest oksijen radikali olan hidroksil radikali ($OH^{\cdot}$)

oluşturur. Hidroksil radikali son derece reaktif bir oksidan radikaldir, yarılanma ömrü çok kısadır. Oluştığı yerde yağ asitleri gibi çeşitli moleküllerden bir proton kopararak yeni radikallerin oluşmasına ve sonuçta büyük hasara neden olur.

Nitrik oksit hem fizyolojik hem patofizyolojik süreçlerde önemli bir role sahip serbest radikaldir. L-arjinin ve oksijenden, nitrik oksit sentaz (NOS) etkisiyle sentezlenir.

Nitrik oksit Fe-S proteinlerinden demiri çıkararak yerine kendisi bağlanır, böylece Fenton reaksiyonunu stimüle eder. Nitrik oksitin süperoksit dismutaz enzimiyle yarışmaya girmesi ve süperoksit (O_2^-) radikaliyle etkileşmesi sonucu peroksinitrit ($ONOO^-$) oluşur.

Reaktif oksijen türlerinin oluşumu enflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı (pO_2), ozon (O_3) ve azot dioksit ($NO_2^\bullet$), kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Hücrede reaktif oksijen türlerinin ve serbest radikallerin artışı hücre hasarının önemli bir nedenidir. İskemi sonrasında reperfüzyon da reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına bağlı olarak iskeminin oluşturduğu hücre hasarını artırır.

2.2.2. Lipid Peroksidasyonu

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar.

Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı “lipid peroksidasyonu” olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu kendi kendini devam ettiren zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Lipid peroksidasyonu genellikle yağ asitlerindeki konjuge çift bağlardan bir elektron içeren hidrojen atomlarının çıkarılması ve bunun sonucunda yağ asidi zincirinin bir lipid radikali niteliği kazanmasıyla başlar.

Lipid peroksitleri (LOOH) yıkıldığında çoğu biyolojik olarak aktif olan aldehitler oluşur. Üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda malondialdehit (MDA) meydana gelir. MDA kanda tespit edilebilir, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü olmamakla beraber lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterir. Bu nedenle biyolojik MDA ölçülmesi lipid peroksit seviyelerinin indikatörü olarak kullanılır. MDA ölçümü lipid peroksidasyonunun derecesinin belirlenmesi için en sık başvurulanan testtir (69,70).

MDA ölçümü en yaygın olarak tiyobarbitürik asit (TBA) yöntemiyle yapılır. Ancak çoğu sistemde bu test MDA için spesifik olmadığından

tiyobarbitürük asit ile reaksiyon veren maddelerin (TBARS) ölçümü şeklinde ifade edilir.

Nonenzimatik lipid peroksidasyonu çok zararlı bir zincir reaksiyonudur. Direkt olarak membran yapısına ve ürettiği reaktif aldehytlerle indirekt olarak diğer hücre bileşenlerine zarar verir. Böylece doku hasarına ve birçok hastalığa neden olur (69,70).

2.2.3. Antioksidanlar

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar "antioksidan savunma sistemleri" veya kısaca "antioksidanlar" olarak bilinirler.

Antioksidanlar dört ayrı şekilde etki ederler.

- 1) Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya daha zayıf yeni moleküle çevirme
- 2) Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif şekle dönüştürme.
- 3) Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etki.
- 4) Serbest radikallerin oluşturdukları hasarı onarma etkisi.

Antioksidanlar, endojen kaynaklı veya ekzojen kaynaklı olabilirler. (69,70). Endojen antioksidanlar, enzim ve enzim olmayanlar olmak üzere iki sınıfa ayrılırlar.

1. Enzim olan endojen antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon S-Transferazlar (GST), Katalaz (CAT), Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi, Hidroperoksidaz.

2. Enzim olmayan endojen antioksidanlar: Melatonin, seruloplazmin, transferin, myoglobin, hemoglobin, ferritin, bilirubin, glutasyon, sistein, metionin, ürat, laktoferrin, albümin.

Eksojen antioksidanlar, vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olmak üzere sınıflandırılabilirler.

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz, süperoksit serbest radikalının (O_2^-) hidrojen peroksit (H_2O_2) ve moleküler oksijene (O_2) dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir. SOD'ın fizyolojik fonksiyonu oksijeni metabolize eden hücreleri süperoksit serbest radikalının (O_2^-) lipid peroksidasyonu gibi zararlı etkilerine karşı korumaktır. SOD, fagosit edilmiş bakterilerin intrasellüler öldürülmesinde de rol oynar. (69,70)

Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px) sitozolde bulunur, hidroperoksitlerin indirgenmesinden sorumlu enzimdir.

GSH-Px'ın fagositik hücrelerde de önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmesini önler. GSH-Px eritrositlerde oksidatif strese karşı en etkili antioksidandır (69,70).

Glutasyon Redüktaz

Glutasyon redüktaz, GSH-Px vasıtasıyla hidroperoksitlerin indirgenmesi sonucu oluşan okside glutasyonun (GSSG) tekrar indirgenmiş glutatyona (GSH) dönüşümünü katalize eder (69,70).

Glutasyon S-transferazlar (GST)

Glutasyon S-transferazlar (GST), lipid peroksitlerine karşı selenyum-bağımsız GSH-Px aktivitesi göstererek bir antioksidan savunma mekanizması oluştururlar.

Glutasyon S-transferazlar (GST) katalitik ve katalitik olmayan çok sayıda fonksiyona sahiptirler. Bunlar hem detoksifikasyon yaparlar hem de hücre içi bağlayıcı ve taşıyıcı rolleri vardır (69,70).

Katalaz (CAT)

Katalaz yapısında dört tane hem grubu bulunan bir hemoproteindir. Katalaz esas olarak peroksisomlarda daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur. Hidrojen peroksidi (H_2O_2) suya ve oksijene parçalar. Granulomatöz hücrelerde, hücreyi kendi solunumsal patlamasına karşı koruma işlevini de görür (69,70).

Mitokondriyal Sitokrom Oksidaz

Mitokondriyal sitokrom oksidaz solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksidi (O_2^-) detoksifiye eder (69,70).

3 GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (GÜTF) Acil Tıp Anabilim Dalı Erişkin Acil Servis’inde Ocak 2012 - Haziran 2012 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma prospektif “müdahale araştırması (intervention study)” olarak planlandı. GÜTF yerel etik kurulundan onay (Ek: 1) alındı. Çalışmadaki harcamalar Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Birimi tarafından (proje no: 01/2012-72) karşılandı. Çalışma planı yapılırken Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi esaslarına uyuldu.

Belirtilen tarihlerde çeşitli şikayetlerle GÜTF acil servisine başvuran ve CO zehirlenmesi tanısı konulan hastalara öncelikle araştırma hakkında bilgi verildi. Aydınlatılmış onam formu hem sözel hem de yazılı olarak hastalara anlatıldı ve okutuldu. Ayrıca hastalara öğrenmek istedikleri konular hakkında da bilgi verildi. Hastalara araştırmanın herhangi bir safhasında araştırmadan ayrılabilceği söylendi. Sonrasında hastaya araştırmaya katılıp katılmayacağı soruldu. Katılmayı kabul eden hastalarda anket doldurma işlemine geçildi.

Hastaların önce demografik bilgileri (isim, yaş, cinsiyet, meslek, eğitim), acile geliş bilgileri (tarih, saat, hastanın protokolü) kaydedildi. Daha sonra hastanın özgeçmişi (daha önceki hastalıkları, kullandığı ilaçlar), sigara içip içmediği, sigara içiyorsa miktarı sorgulanarak kaydedildi. Öyküde CO kaynağı (soba, kombi, şofben, nargile, egzoz vb), zehirlenme yeri (ev, iş yeri, vb), geliş şikayeti (nöbet, baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, fokal nörolojik defisit, psikiyatrik semptomlar, çarpıntı, bulantı-kusma, senkop, nefes darlığı, göğüs

ağrısı, vb) sorgulanarak kaydedildi. Hastaların vital ve muayene bulguları, acil laboratuvar, EKG, radyolojik görüntüleme bulguları ekte sunulan çalışma formuna (Ek: 2) işlendi.

COZ'nin kesin tanısı hastaların venöz kan gazı analizinde COHb seviyelerine göre konuldu. COHb analizi acil servis laboratuvarında bulunan *Roche Cobas b 221*[®] cihazı ile yapıldı. Hastaların klinik bulguları ile uyumlu olarak, serum COHb düzeyi sigara içenlerde $\geq\%10$, sigara içmeyenlerde $\geq\%5$ olan hastalar CO zehirlenmesi olarak kabul edildi.

3.1 NBO ve HBO Tedavisi

Tüm COZ olgularına NBO ve/veya HBO uygulandı. NBO tedavisi rezervuarlı maske ile en az 4–6 saat, 12–14 lt/dk olacak şekilde uygulandı. Günümüzde literatürde kabul edilen endikasyonlara (senkop, konfüzyon ve mental durum değişiklikleri, nöbet geçirme, koma, fokal nörolojik defisit varlığı, miyokardiyal iskemi bulgusu olması, COHb düzeyi $>\%15$ olan gebeler, COHb düzeyi $>\%25$ olan hastalar,) göre ve kabul edenlere HBO tedavisi uygulandı. HBO tedavisi *Haux-Starmed 2200/5,5*[®] markalı çok kişilik basınç odası ile 2.4 ATA basınç altında her seans 120 dk, günde bir seans olmak üzere toplam 5 seans olacak şekilde uygulandı. Çalışmadan dolayı hastaların alması gereken rutin tedavi protokolü değiştirilmedi.

3.2 Hasta Grupları ve Oksidatif Stres, Lipit Peroksidasyon Testleri

Çalışmaya kabul edilen her hastadan rutin tetkiklerinin dışında farklı olarak ilk başvurdıklarında, ilk tedavi seanslarının bitiminde (1.Gün) ve CO maruziyetinin 5.gününde antikoagulan içermeyen tüplere 5–10 mL venöz kan alındı. Bu kanlar acil servis laboratuvarında oda sıcaklığında 10–15 dakika bekletildikten sonra 10 dakika 3000 devirde santrifüj edildi. Elde edilen serumlar ependorp tüplerine konularak -40 °C derin dondurucuda analiz gününe kadar saklandı.

Antioksidan sistem ve lipid peroksidasyonu ile ilgili olarak Superoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT), Glutasyon S-Transferaz (GST) ve Nitrikoksit Sentaz (NOS) aktiviteleri ile lipid peroksidasyonu göstergesi (son ürünü) olarak tiyobarbiturik asit ile reaksiyona giren aldehitlerin (Thiobarbituric acid reactive substances) (TBARS) seviyeleri araştırıldı.

Sırası ile SOD aktivitesi Durak I ve arkadaşlarının, CAT aktivitesi Aebi H'nın, GST aktivitesi Habig WH'nın ve NOS aktivitesi Durak I ve arkadaşlarının tarif ettikleri metodlara göre çalışıldı. Lipid peroksidasyonu göstergesi olarak TBARS seviyeleri ise Van Ye TM ve arkadaşlarının tarif ettikleri metoda göre, tümü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında çalışıldı.

CAT ve NOS aktiviteleri IU/mL, GST aktivitesi mIU/mL, SOD aktivitesi U/mL ve TBARS miktarı ise $\mu\text{mol/L}$ olarak sunuldu.

Ayrıca kontrol grubu olarak CO zehirlenmesi dışında başka sebeple (ayak burkulması, basit kesi ve benzeri) acil servise başvuran, oksidatif strese neden olabilecek başka bir hastalığı olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 18 yaş üstü gönüllü kişiler saptandı. Bu hastalardan başvuruları sırasında TBARS, CAT, SOD, GST ve NOS seviyesine bakmak üzere kan örneği alındı. Bu kan örneklerinden de acil servis laboratuvarında oda sıcaklığında 10–15 dakika bekletildikten sonra 10 dakika 3000 devirde santrifüj ile elde edilen serumlar ependorp tüplerine konularak -40°C derin dondurucuda deney gününe kadar saklandı.

3.3 Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

18 yaşından büyük olmak,

Belirtilen tarihler arasında GÜTF acil servisine başvurmuş olmak,

Sigara içenlerde COHb %10'dan, içmeyenlerde %5'ten büyük olmak,

Çalışmaya katılmayı kabul etmek.

3.4 Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

18 yaşından küçük olmak,

Çalışmaya katılmayı kabul etmemek veya çalışmanın herhangi bir anında katılmayı reddetmek,

Aktif enfeksiyon varlığı,

Akut inflamatuvar hastalık varlığı,

Malignite varlığı,

CO zehirlenmesi veya başka nedenle HBO tedavisi alıyor olmak.

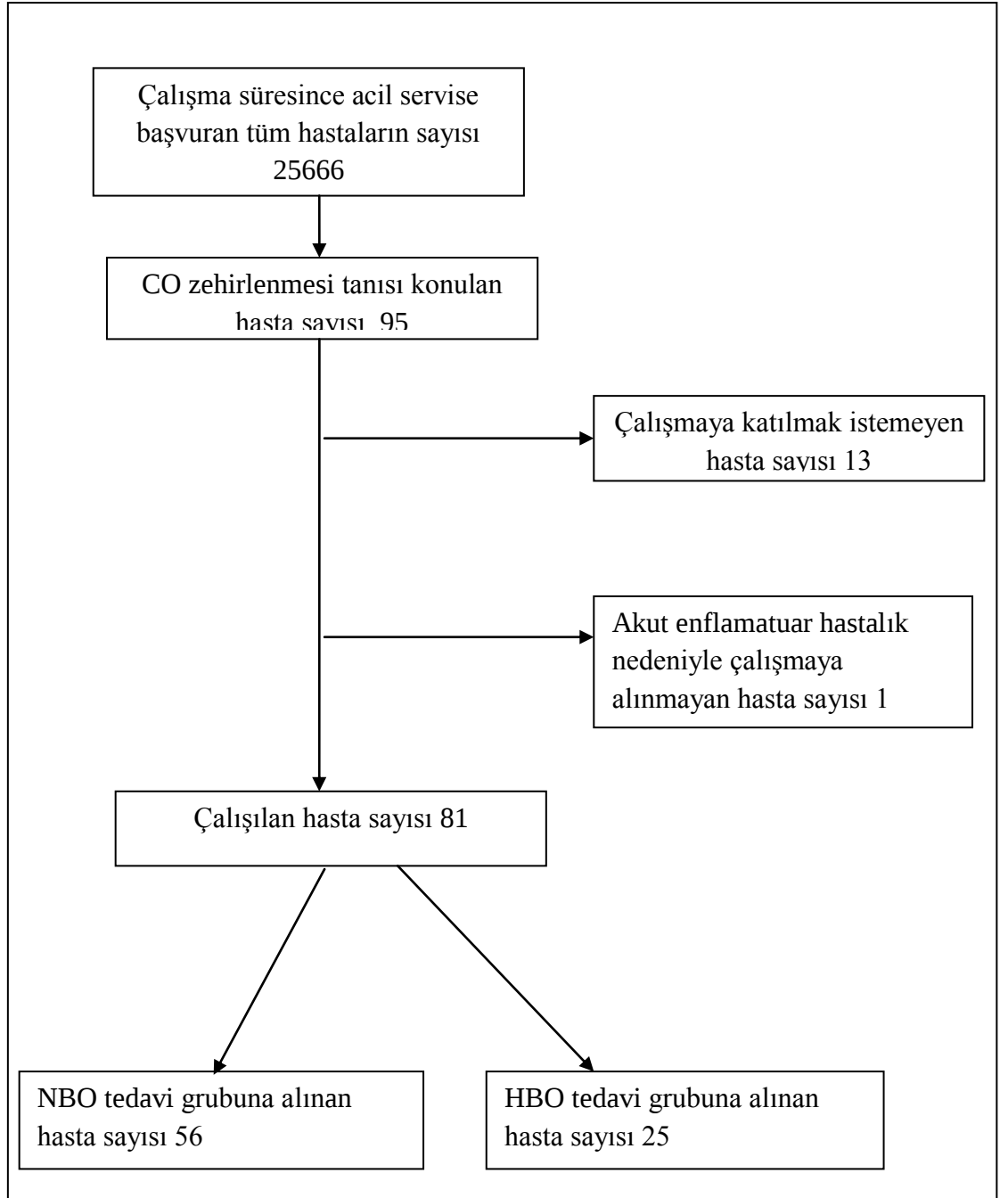
3.5 Verilerin İstatistiksel Analizi

Tüm veriler toplandıktan sonra *SPSS 15 for Windows Chicago USA*[®] programına girildi ve bu program kullanılarak analiz edildi. Ölçümle belirlenen değişkenlerin ortalamalarının Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uyup uymadıkları tespit edildi, normal dağılıma uyanlarda varyans analizi ve t-testi, uymayanlarda ise Kruskal-Wallis ve Mann Whitney-u analizi ile karşılaştırılırken, sayımla belirlenen değişkenler ki kare testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırıldı. TBARS, GST, CAT, NOS, SOD değerlerinin tedaviyle değişimi Wilcoxon Signed Ranks testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ olması istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma süresi içinde GÜTF Acil Tıp AD Erişkin Acil Servisi'ne 25 666 hasta başvurdu. Bu hastalardan 95'inde CO zehirlenmesi tespit edildi. 13 (%13,6) hasta çalışmaya katılmak istemedi, 1 (%1,05) hasta akut enflamatuvar hastalık nedeniyle çalışmaya alınmadı. Doksan beş hastadan toplam 14 (%15,8)'ü dışlandı. Çalışma kriterlerini karşılayan 81 hasta ve kontrol grubu olarak 24 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. CO zehirlenmesi olan 81 hastanın 56'sı NBO tedavisi grubunu, 25'i ise HBO tedavi grubunu oluşturdu (Şekil 1).

Kontrol grubunu, minör travma şikayeti ile acil servise başvuran sağlıklı 24 gönüllü oluşturdu.



Şekil 1: Hasta akış şeması.

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri

CO zehirlenmesi olan tüm hastaların yaş ortalaması $\pm$ SD 37,01 $\pm$ 14,8

(min. 18, maks. 79) iken kontrol grubunun yaş ortalaması $\pm$ SD, $29,54 \pm 7,5$ (min. 19, maks. 42) idi. Aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,088$). Ayrıca HBO ve NBO grupları arasında da hastaların yaşları açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.230$) (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışma gruplarının yaş dağılımı

	n	ortalama	SS	ortanca	min	max	***p
HBO*	25	37,04	14,66	38	19	71	
NBO**	56	37,00	15,40	32	18	79	0.230
Toplam	81	37,01	15,08	34	18	79	
Kontrol	24	29,54	7,5	28	19	42	0.088

*HBO: hiperbarik oksijen tedavisi, ** NBO: normobarik oksijen tedavisi,

***Mann-Whitney u test

Hastaların 52'si (%64,2) kadındı. Cinsiyetlerine göre gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,10$) (Tablo 5).

Tablo 5: Çalışma gruplarının cinsiyet dağılımı

	n	Kadın	Erkek	*p
HBO	25	16 (64,0)	9 (36,0)	0.27
NBO	56	36 (64,3)	20 (35,7)	
Toplam	81	52 (64,2)	29 (35,8)	
Kontrol	24	11(45,8)	13 (54,2)	0.10

*pearson chi-squire test

Çalışmaya dahil edilen 2 (%2,5) hastada aterosklerotik kalp hastalığı ve 10 hastada (%12,5) diğer hastalıklar mevcuttu. Sekiz (%10,0) hastada ise gebelik vardı.

4.2 Hastaların Vital Bulguları

Hastaların vital bulguları gruplara göre karşılaştırıldığında, sadece vücut ısısının NBO grubunda HBO grubuna göre istatistiksel anlamlı oranda yüksek olduğu, ancak hiçbir hastada yüksek ateş görülmediği saptandı ($p=0,04$). Gruplar arasında diğer vital bulgular açısından anlamlı fark görülmedi (Tablo 6).

Tablo 6: Hastaların vital bulguları

Vital bulgu	Gruplar	n	Orta lama	SS	Ortanca	Min.	Max	*P
Sistolik kan basıncı (mmHg)	NBO	54	110,5	15,7	110,0	80,0	160,0	0,82
	HBO	20	112,0	19,3	110,0	80,0	150,0	
	Toplam	74	110,9	16,6	110,0	80,0	160,0	
Diastolik kan basıncı (mmHg)	NBO	54	70,5	11,5	70,0	50,0	100,0	0,94
	HBO	20	70,0	10,7	70,0	50,0	90,0	
	Toplam	74	70,4	11,2	70,0	50,0	100,0	
Nabız (/dk)	NBO	54	96,0	17,0	94,0	68,0	140,0	0,54
	HBO	22	97,3	18,8	96,0	58,0	134,0	
	Toplam	76	96,0	17,4	95,0	58,0	140,0	
Vücut ısısı ($^{\circ}\text{C}$)	NBO	50	36,4	0,3	36,4	36,0	37,4	0,04
	HBO	20	36,2	0,2	36,2	36,0	36,8	
	Toplam	70	36,3	0,3	36,3	36,0	37,4	
Solunum (/dk)	NBO	25	16,0	4,0	16,6	12,0	25,0	0,39
	HBO	10	19,3	8,1	16,0	13,0	40	
	Toplam	35	17,4	5,5	16,0	12,0	40,0	
SaO ₂ (%)	NBO	50	96,8	3,6	98,0	76,0	100,0	0,07
	HBO	21	95,8	2,8	96,0	89,0	99,0	
	Toplam	71	96,2	3,4	97,0	76,0	100,0	

*Mann-Whitney u test

4.3 Karbonmonoksit Zehirlenme Kaynakları ve Süreleri

CO zehirlenmesine hastaların 2'si (%2,5) iş yerinde, 78'i (%97,5) evde maruz kalmıştı. Zehirlenmeye neden olan kaynağın büyük oranda (%65) evlerde bulunan doğalgaz kombisi olduğu görüldü. Bir (%4) hastada nargile içimi sonrası ve 1(%4) hastada ise foseptik çukurunda benzinli motor çalışması ile oluştuğu tespit edildi (Tablo 7). Ancak intihar amaçlı moturlu araç egzoz gazı maruziyetine rastlanmadı.

Tablo 7: CO zehirlenmesine neden olan kaynaklar

Zehirlenme kaynağı	HBO		NBO		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Doğalgaz Kombisi	12	48	40	72	52	65,0
Şofben	6	24	9	16	15	18,8
Soba	5	20	6	10	11	13,8
Nargile	1	4	0	0	1	1,3
Diğer (ekzos)	1	4	0	0	1	1,3
Toplam	25	100	55	100	80	100

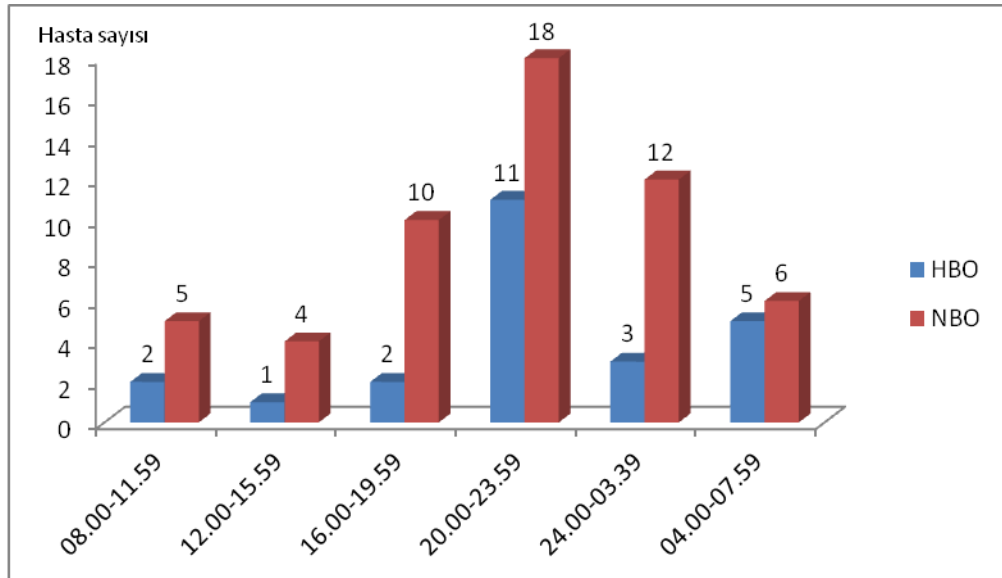
Hasta ve yakınlarından sağlıklı bilgi alınamadığı için maruziyet süresi ve semptomlar başladıktan sonra acil servise başvuru için geçen süre ile ilgili veri kaybı oldukça fazlaydı. Hem CO maruziyet hem de acil servise başvuru süreleri NBO grubunda daha uzun olmasına rağmen, her iki grup arasında bu açılardan istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.12$ ve 0.21) (Tablo 8).

Tablo 8: CO zehirlenmesi ile ilişkili süreler

Gruplar	Maruziyet süresi		Başvuru süresi	
	n	Ort, SS (dk)	n	Ort, SS (dk)
NBO	34	399,0±351	39	69,0±81
HBO	14	240,0±229	17	33,4±22
Toplam	48	353,0±326	56	58,0±70

*Mann-Whitney u test

Her iki grupta da hastaların acil servise başvuru zamanının en fazla akşam saat 20.00-23.59 arasında olduğu görüldü. Başvuru saatleri açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,54$) (Şekil 2).



Şekil 2: Hastaların acil servise başvuru saatleri. Pearson Chi-Square Test

4.4 Hastaların Hastaneye Başvuru Nedenleri

Hastaların acil servise başvuru şikayetlerine bakıldığında en sık başvuru nedeni 81 hastanın 56'sinde (%69,1) baş ağrısı, ikinci sıklıkla (%43,2) bulantı ve kusmanın olduğu görüldü. Başvuru şikayetleri açısından NBO ve HBO grubu arasında senkop haricinde istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,001$) (Tablo 9). Ancak senkop hiperbarik oksijen tedavisi için bir endikasyon oluşturduğu için bu beklenen bir durum olarak değerlendirildi. Hastaların hiçbirinde konvülsiyona, fokal nörolojik defisite veya psikiyatrik bulguya rastlanmadı. Çalışma süresince hiçbir hasta ölmedi. Başvuru şikayetleri ile ilgili veriler Tablo 9'da özetlendi.

Tablo 9: Hastaların başvuru nedenleri

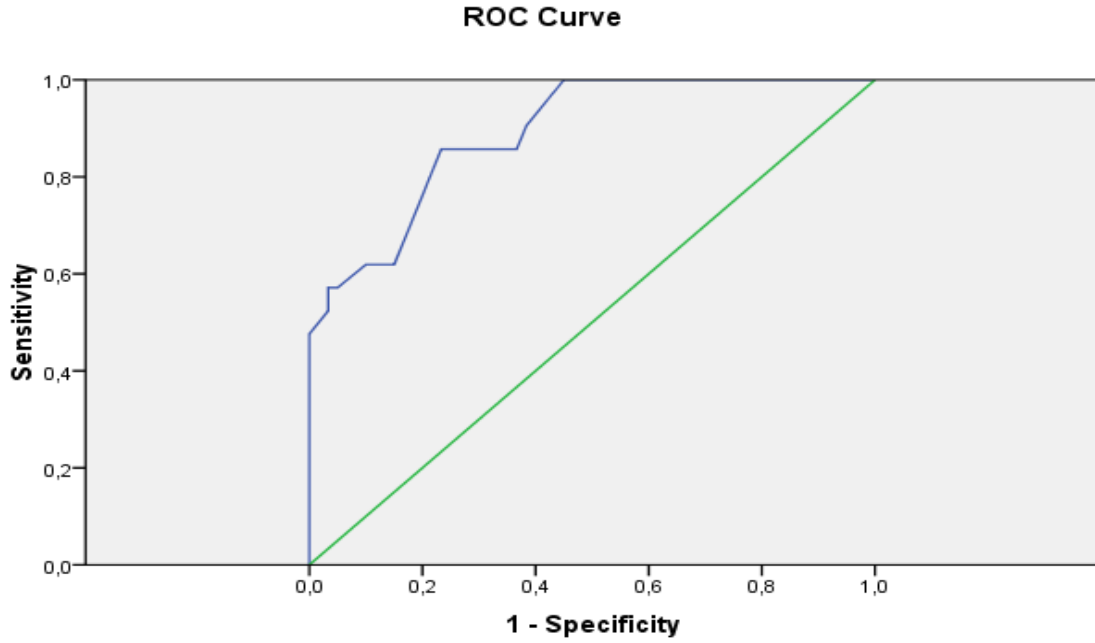
Semptomlar		Var		Yok		Toplam		**p
		n	%*	n	%*	n	%*	
Baş ağrısı	NBO	44	78,6	12	21,4	56	100	0,06
	HBO	12	48,0	13	52,0	25	100	
	Toplam	56	69,1	25	30,9	81	100	
Baş dönmesi	NBO	23	41,1	33	58,9	56	100	0,26
	HBO	7	28,0	18	72,0	25	100	
	Toplam	30	37,0	51	63,0	81	100	
Bulantı kusma	NBO	25	44,6	31	55,4	56	100	0,69
	HBO	10	40,0	15	60,0	25	100	
	Toplam	35	43,2	46	56,8	81	100	
Senkop	NBO	0	0,0	56	100,0	56	100	0,000
	HBO	21	84,0	4	16,0	25	100	
	Toplam	21	25,9	60	74,1	81	100	
Çarpıntı	NBO	8	14,3	48	85,7	56	100	0,17
	HBO	1	4,0	24	96,0	25	100	
	Toplam	9	11,1	72	88,9	81	100	
Nefes darlığı	NBO	4	7,1	52	92,9	56	100	0,58
	HBO	1	4,0	24	96,0	25	100	
	Toplam	5	6,2	76	93,8	81	100	
Göğüs ağrısı	NBO	2	3,6	54	96,4	56	100	0,39
	HBO	2	8,0	23	92,0	25	100	
	Toplam	4	4,9	77	95,1	81	100	
Sersemlik hissi	NBO	10	17,9	46	82,1	56	100	0,52
	HBO	6	24,0	19	7,0	25	100	
	Toplam	16,0	19,8	65,0	80,2	81	100	

* Satır yüzdesi, ** Pearson Chi-Square Test

CO zehirlenmesinde senkop gelişmesi için COHb düzeyleri duyarlılık ve seçiciliği ROC eğrisi ile değerlendirildiğinde $p=0.000$ ve eğri altında kalan alan (EAA)=0.891 bulundu. (Tablo 10, Şekil: 3)

Tablo 10: CO zehirlenmesi'ne bağlı senkopu belirlemede COHb düzeyleri için değişik kesme noktalarının duyarlılık ve seçiciliği

COHb düzeyleri %	Duyarlılık %	Seçicilik %
15,20	100	37
22,50	90	62
24,50	85	69
25,45	85	75
26,50	76	80
28,25	61	85
33,70	47	100



Şekil 3: CO zehirlenmesine bağlı senkopu belirlemede COHb düzeylerinin duyarlılık ve seçiciliğinin ROC eğrisi ile değerlendirilmesi (EAA=0.891, p=0,000)

4.5 Hastaların Rutin Laboratuvar Bulguları

Tablo 11: Hastaların CBC değerleri

	Gruplar	n	ortalama	SS	ortanca	min	max	*p
Hemoglobin (mg/dl)	NBO	46	13,2	2,2	13,4	7,1	17,2	0,72
	HBO	22	13,6	1,88	13,6	10,0	17,0	
	Toplam	68	13,4	2,1	13,4	7,1	17,2	
Beyaz Küre (/mm ³)	NBO	46	8070	2814	7900	4900	15000	0,008
	HBO	22	10590	3890	10000	5100	20400	
	Toplam	68	8885	3387	8250	4900	20400	
Platelet (/mm ³)	NBO	44	245363	72920	239500	69000	489000	0,84
	HBO	22	250863	90195	239500	55000	558000	
	Toplam	66	247196	78440	239500	55000	558000	

* Mann-Whitney u test

Hastaların acil servise ilk başvuruındaki lökosit sayısı ortalamaları her iki grupta da kabul edilen normal değerlerin içinde olmasına rağmen, HBO grubunda istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.008$) (tablo 11).

Tablo 12: Hastaların kardiyak enzim değerleri

	Gruplar	n	ortalama	SS	ortanca	min	max	*p
CK (36-308 U/L)	NBO	49	96	74	77	21	455	0,44
	HBO	22	254	474	84	31	2000	
	Toplam	71	145	277	79	21	2000	
CK-MB (7-25 U/L)	NBO	49	22,1	11	18	8	68	0,30
	HBO	21	34,0	67	16	7	326	
	Toplam	70	25,8	38	18	7	326	
hs-Tn-T (0-0,014 ng/ml)	NBO	47	0,006	0,016	0,003	0,003	0,11	0,008
	HBO	22	0,136	0,597	0,003	0,003	2,81	
	Toplam	69	0,048	0,33	0,003	0,003	2,8	

CK:Kreatin kinaz, CK-MB: kreatin kinaz MB, hs-Tn-T:High sensitif troponinT,

*Mann-Whitney u

İlk başvuruda bakılan kardiyak enzimlerden hs-troponin T'nin tüm CO zehirlenmesi olguları için 0,048 ng/ml değeri ile laboratuvarın normal kabul ettiği (0–0,014 ng/ml) değerlerinin üstünde olduğu görüldü. Aynı zamanda HBO grubunda NBO grubuna göre istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu bulundu ($p=0.008$). Ancak HBO tedavisi için kardiyak etkilenim (EKG ve enzim değişikliği) bir endikasyon olduğu için bu fark beklenen bir durum olarak değerlendirildi.

Tüm CO zehirlenmelerinde CK değeri normal sınırlarda iken, CK-MB değeri ortalama 25,8 U/L tespit edildi. Bu değer normal sınırlardan (7–25 U/L) çok hafif yüksekti (Tablo 12).

Tablo 13: Hastaların bazı kan gazı parametreleri ve CO düzeyi

Limitler		n	ortalama	SS	ortanca	min	max	*P
pH (7,35-7,45)	NBO	56	7,37	0,32	7,38	7,23	7,48	0,24
	HBO	23	7,36	0,06	7,36	7,20	7,49	
	Toplam	79	7,37	0,48	7,37	7,20	7,49	
Laktat (8.1-15.3 mg/dl)	NBO	46	15,5	6,6	14,0	1,0	33,0	0,003
	HBO	19	24,2	12,8	25,0	1,5	50,0	
	Toplam	65	18,1	9,6	16,0	1,0	50,0	
BE (-1,5 - +3 mmol/L)	NBO	47	-1,7	2,7	-2,0	-5,8	4,7	0,85
	HBO	19	-2,1	3,0	-2,2	-11	4,1	
	Toplam	66	-1,8	2,8	-2,2	-11	4,7	
COHb (%0-3)	NBO	56	19,1	6,7	18,3	7,0	33,0	0,001
	HBO	25	32,0	9,9	31,0	8,0	56,0	
	Toplam	81	23,3	9,9	23,0	7,0	56,0	

BE: Baz defisiti, *Mann-Whitney u test

CO zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastaların ilk başvurusundaki kan gazı parametreleri karşılaştırıldığında tüm hasta gruplarında hem laktat düzeyi hem de baz defisiti laboratuvarın kabul ettiği sınırların üzerinde idi. HBO grubunda NBO grubuna göre hem laktat, hem de COHb değerlerinin istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0,001$) (tablo 13). COHb düzeyi yüksekliği sınırı HBO tedavisi için endikasyon oluşturduğu için bu fark beklenen bir durum olarak değerlendirildi.

4.6 Antioksidan, Oksidan ve Lipit Peroksidasyon Bulguları

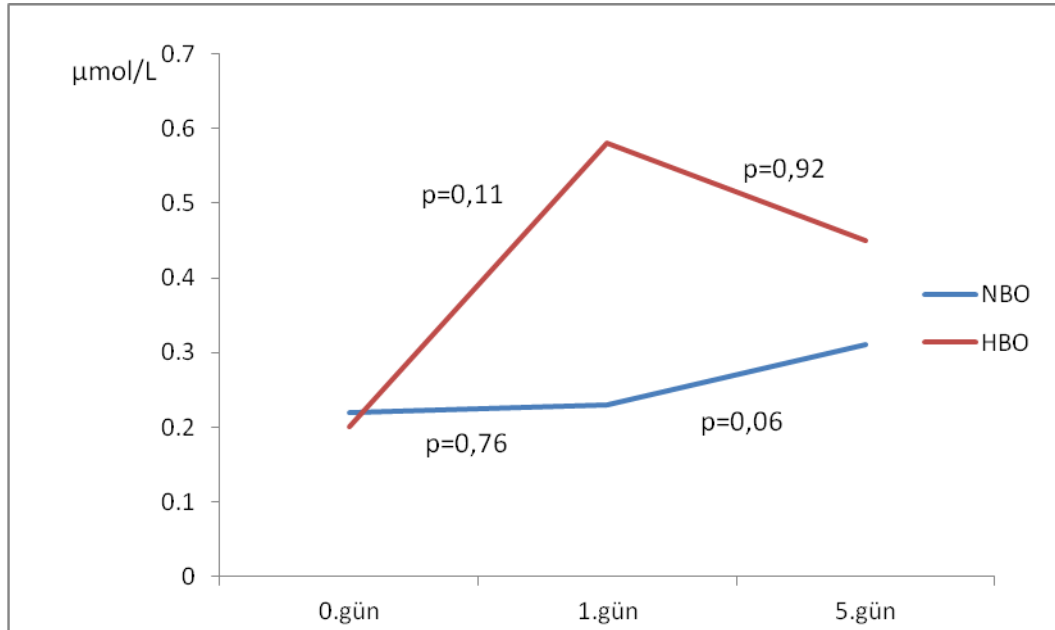
Çalışmada lipit peroksidasyonu göstergesi olarak TBARS, antioksidan aktivite için CAT, SOD, GSD ve oksidan aktivite göstergesi olarak NOS çalışıldı. AS başvuru değerleri hem CO zehirlenmesi olan ve kontrol grubu, hem de HBO ve NBO grubu arasında karşılaştırıldı. 1. ve 5. gün değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmadı.

Tablo 14: İlk başvuru ve tedavi sürecinde TBARS değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

GRUPLAR	İlk başvuru TBARS değerleri (μmol/L)						*p=
	n	ortalama	ortanca	s.sapma	minimum	maksimum	
HBO	11	0,20	0,18	0,07	0,10	0,31	0,002
NBO	11	0,22	0,21	0,06	0,13	0,34	
Toplam	22	0,21	0,21	0,06	0,10	0,34	
Kontrol	22	0,15	0,14	0,06	0,08	0,40	
Tedavinin birinci günü TBARS değerleri							
HBO	11	0,58	0,57	0,41	0,15	1,41	0,02
NBO	10	0,23	0,20	0,11	0,13	0,49	
Toplam	21	0,41	0,31	0,35	0,13	1,41	
Tedavinin beşinci günü TBARS değerleri							
HBO	11	0,45	0,43	0,13	0,30	0,81	0,03
NBO	9	0,31	0,31	0,09	0,21	0,49	
Toplam	20	0,38	0,37	0,10	0,21	0,81	

*Mann-Whitney u test

CO zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastaların TBARS değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,002$). Ancak ilk başvuruda HBO ve NBO tedavisi planlanan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,70$). HBO ve NBO grubu arasında tedavinin birinci ve 5. günü arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0,02$ ve $p=0,03$). HBO tedavisi alan grupta daha yüksek olduğu görüldü (tablo 14). TBARS değerlerinin tedavi sürecinde değişimine bakıldığında her iki grupta da tedavinin ilk gününde artış eğimi vardı, ancak tedavinin beşinci gününde HBO tedavisi alan grupta TBARS düzeyleri azalma gösterirken, NBO tedavisi alan grupta artış eğilimi devam ediyordu, ancak istatistiksel anlamlı fark yoktu (Şekil 4)



Wilcoxon signed ranks test

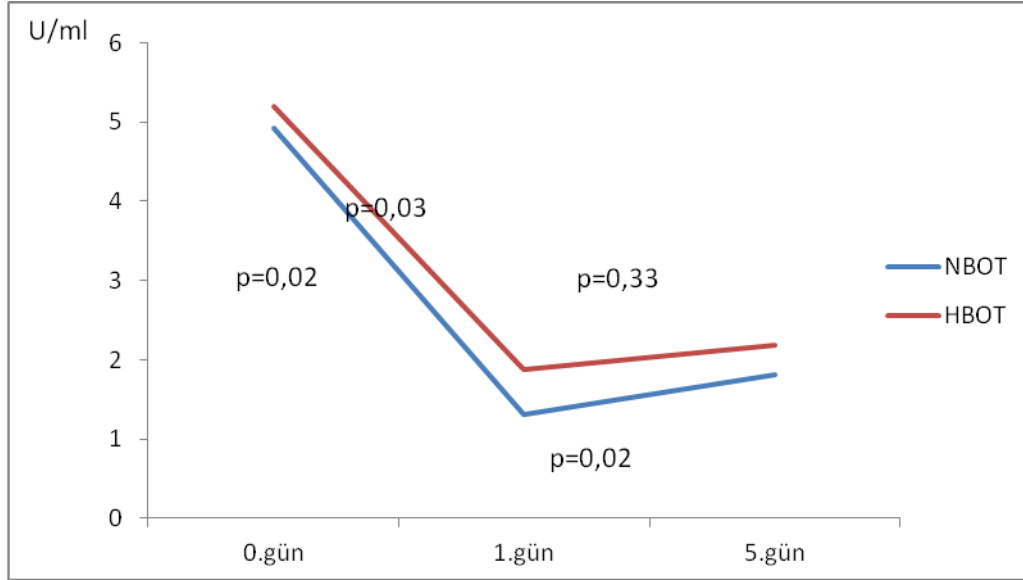
Şekil 4: HBO ve NBO gruplarında **TBARS** düzeylerinin tedavi sürecinde değişimi.

Tablo 15: İlk başvuru ve tedavi sürecinde NOS değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Başvuru NOS değerleri (IU/mL)						*p=
	n	ortalama	ortanca	s.sapma	minimum	maksimum	
HBO	11	5,20	4,80	1,90	2,80	9,20	0,88
NBO	9	4,93	5,10	1,40	2,60	6,70	
Toplam	20	5,10	4,90	1,70	2,60	9,20	
Kontrol	23	1,71	1,60	0,90	0,60	4,70	
Tedavinin birinci günü NOS değerleri							
HBO	11	1,88	1,66	0,77	1,00	3,70	0,06
NBO	8	1,31	1,25	0,38	0,90	1,90	
Toplam	19	1,64	1,60	0,68	0,90	3,70	
Tedavinin beşinci günü NOS değerleri							
HBO	11	2,19	1,97	0,72	1,20	3,20	0,22
NBO	10	1,81	1,51	0,61	1,20	2,90	
Toplam	21	2,01	1,80	0,68	1,20	3,20	

*Mann-Whitney u test

CO zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastaların NOS değerlerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,000$). Ancak ilk başvuruda, tedavinin birinci ve 5. gününde HBO ve NBO grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,88$, $p=0,06$ ve $p=0,22$) (Tablo 15). NOS değerlerinin tedavi sürecinde değişimine bakıldığında her iki grupta da başvurudan tedavinin ilk gününe kadar istatistiksel anlamlı bir azalma vardı ($p=0,03$ ve $p=0,02$). Her iki grupta da birinci günden beşinci güne hafif bir artış saptandı, bu artış da NBO grubunda istatistiksel anlamlı olarak bulundu ($p=0,02$) (Şekil 5).



Wilcoxon signed ranks test

Şekil 5: HBO ve NBO gruplarında NOS düzeylerinin tedavi sürecinde değişimi.

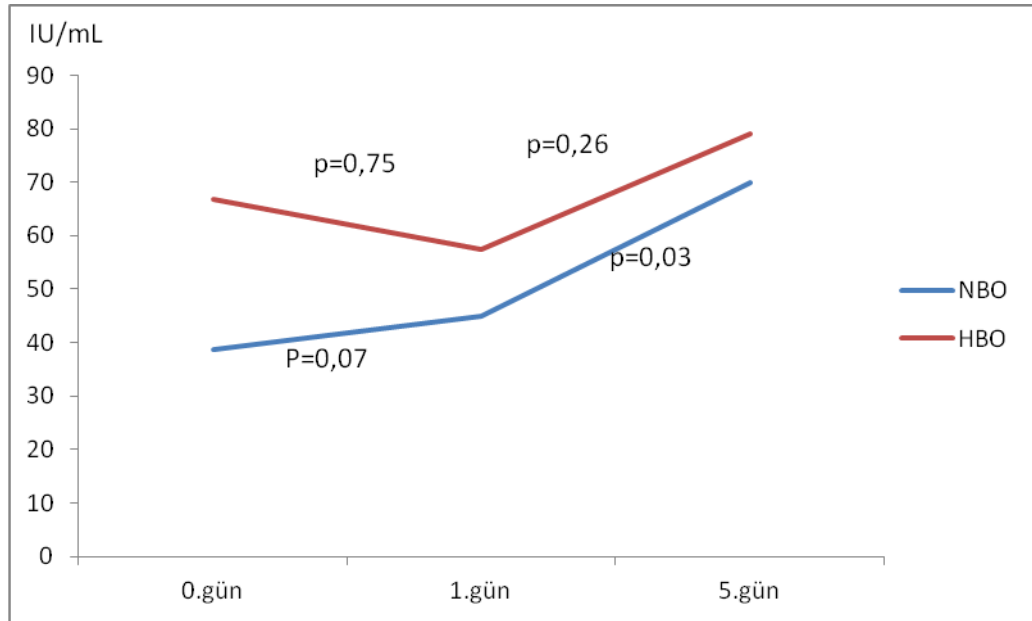
Tablo 16: İlk başvuru ve tedavi sürecinde CAT değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Başvuru CAT değerleri (IU/mL)						*p=
	n	ortalama	ortanca	s.sapma	minimum	maksimum	
HBO	11	66,9	58,0	33,0	39,0	139,0	0,001
NBO	14	38,7	38,0	12,0	14,6	56,0	
Toplam	25	51,0	49,0	27,0	14,6	139,0	
Kontrol	24	90,5	93,0	48,6	22,0	234,0	
Tedavinin birinci günü CAT değerleri							
HBO	11	57,4	51,0	29,0	21,0	102,0	0,65
NBO	11	45,0	47,0	10,1	29,8	58,0	
Toplam	22	51,6	48,0	22,0	21,0	102,0	
Tedavinin beşinci günü CAT değerleri							
HBO	11	79,0	73,0	45,0	14,0	175,0	0,22
NBO	13	70,0	78,0	11,0	51,0	82,0	
Toplam	24	74,6	75,6	31,1	14,0	175,0	

*Mann-Whitney u test

CO zehirlenmesi ile başvuran tüm hastaların CAT değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı oranda daha düşük düzeyde olduğu görüldü ($p=0,001$). Ancak HBO grubundaki hastaların NBO

grubuna göre ilk başvuru CAT değerleri istatistiksel anlamlı yüksek bulundu ($p=0,001$). Tedavinin birinci ve 5. gününde HBO ve NBO grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,65$ ve $p=0,22$) (tablo 16). CAT değerlerinin tedavi sürecinde değişimine bakıldığında HBO grubunda başvurudan tedavinin ilk gününe istatistiksel anlamlı olmayan bir azalma varken ($p=0,75$), birinci günden beşinci güne istatistiksel anlamlı olmayan bir artış gözlemlendi ($p=0,26$). NBO grubunda ise başvurudan tedavinin birinci ve beşinci gününe doğru bir artış saptandı (sırasıyla $p=0,07$ ve $p=0,02$) (Şekil 6).



Wilcoxon signed ranks test

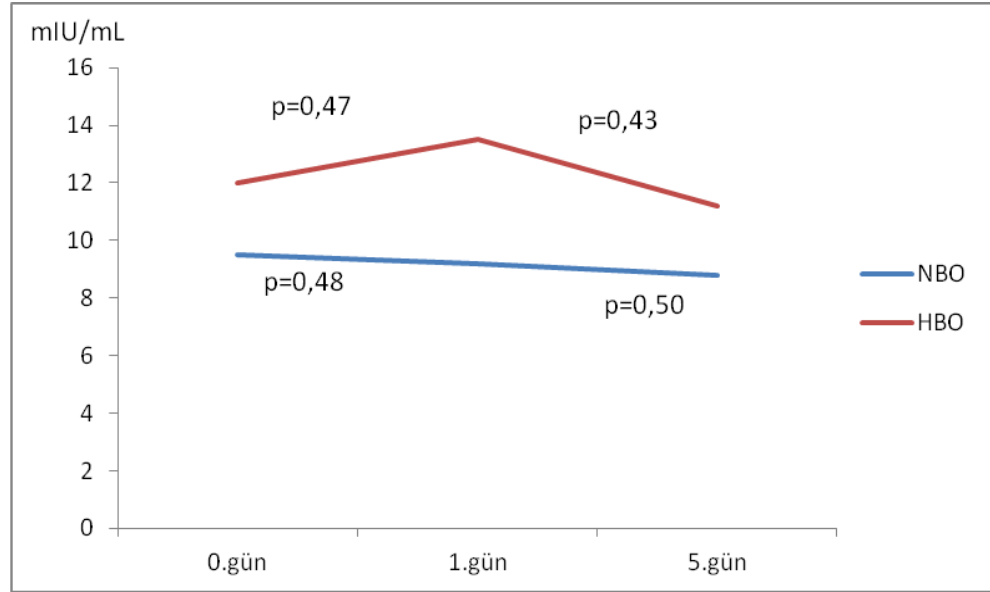
Şekil 6: HBO ve NBO gruplarında CAT düzeylerinin tedavi sürecinde değişimi.

Tablo 17: İlk başvuru ve tedavi sürecinde GST değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Başvuru GST değerleri (mIU/mL)						*p=
	n	ortalama	ortanca	S.sapma	minimum	maksimum	
HBO	11	12,0	11,0	7,2	4,2	25,0	0,38
NBO	9	9,5	8,6	6,0	3,4	24,0	
Toplam	20	10,9	9,3	6,7	3,4	25,0	
Kontrol	22	15,9	13,9	6,2	8,6	32,5	
Tedavinin birinci günü GST değerleri							
HBO	11	13,5	12,5	4,9	10,0	27,5	0,001
NBO	10	9,2	9,4	1,2	6,3	11,2	
Toplam	21	11,4	10,0	4,2	6,3	27,5	
Tedavinin beşinci günü GST değerleri							
HBO	11	11,2	10,0	5,7	2,5	25,0	0,11
NBO	10	8,8	8,6	1,5	5,8	11,2	
Toplam	21	10,1	9,5	4,3	2,5	25,0	

*Mann-Whitney u test

CO zehirlenmesi olan tüm hastaların ilk başvurularında GST değerlerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel anlamlı oranda daha düşük olduğu görüldü ($p=0,003$). İlk başvuruda HBO ve NBO tedavisi planlanan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,38$). Tedavinin birinci günü için NBO grubunda GST değerlerinin HBO grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı ($p=0,001$) (Tablo 17). GST değerlerinin tedavi sürecinde değişimine bakıldığında her iki grupta da tedavinin ilk gününde ve beşinci gününde istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla $p=0,47$, $p=0,48$ ve $p=0,50$ $p=0,43$) (Şekil 7).



Wilcoxon signed ranks test

Şekil 7: HBO ve NBO gruplarında **GST** düzeylerinin tedavi sürecinde değişimi.

Tablo 18: İlk başvuru ve tedavi sürecinde SOD değerlerinin gruplara göre karşılaştırılması

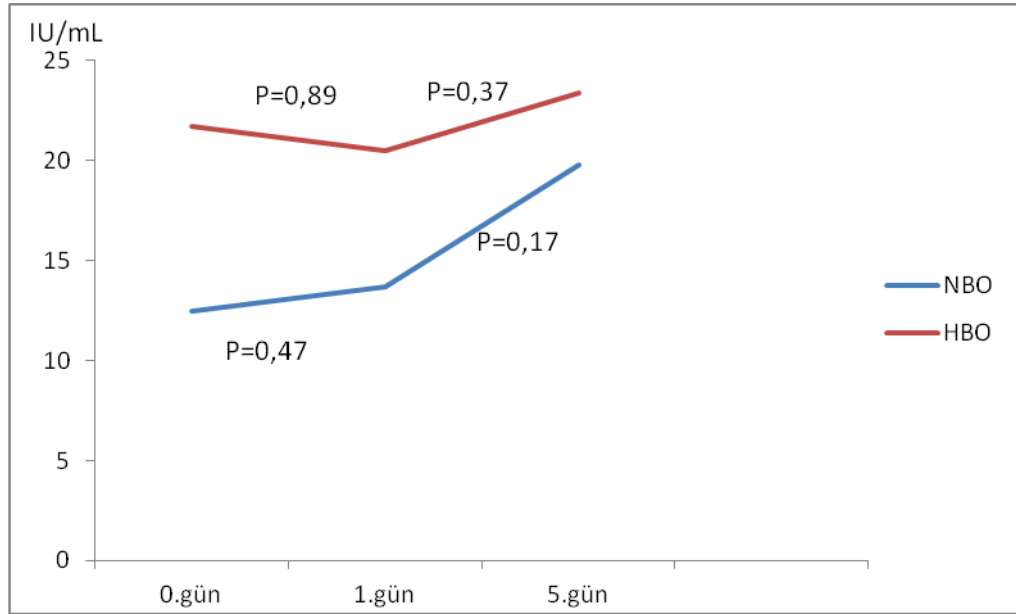
Gruplar	Başvuru SOD değerleri (U/ml)						*p=
	n	ortalama	ortanca	s.sapma	minimum	maksimum	
HBO	11	21,7	19,0	13,2	8,4	57,0	0,01
NBO	11	12,5	12,6	2,1	9,6	16,3	
Toplam	22	17,1	14,1	10,3	8,4	57,0	
Kontrol	21	26,5	25,5	12,3	12,6	59,3	
Tedavinin birinci günü SOD değerleri							
HBO	11	20,5	19,6	6,6	10,7	34,0	0,009
NBO	11	13,7	12,8	3,8	9,7	21,7	
Toplam	22	17,1	16,5	6,3	9,7	34,0	
Tedavinin beşinci günü SOD değerleri							
HBO	11	23,4	19,5	12,5	2,6	53,0	0,29
NBO	9	19,8	17,6	8,3	8,5	33,0	
Toplam	20	21,8	19,1	10,7	2,6	53,0	

*Mann-Whitney u test

CO zehirlenmesi olan hem tüm hastaların ilk başvurularında SOD değerleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem de HBO ve NBO

grubu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,01$ ve $p=0,001$). Tedavinin 1. gününde HBO ve NBO tedavi grupları arasında da istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0,009$) (Tablo 18).

SOD değerlerinin tedavi sürecinde değişimine bakıldığında her iki grupta da tedavinin ilk gününde ve beşinci gününde istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı (sırasıyla $p=0,89$, $p=0,47$ ve $p=0,37$ $p=0,17$) (Şekil 8).



Wilcoxon signed ranks test

Şekil 8: HBO ve NBO gruplarında **SOD** düzeylerinin tedavi sürecinde değişimi

5. TARTIŞMA

CO zehirlenmesi ülkelerin farklı sosyoekonomik, kültürel ve iklimsel yapıları nedeniyle farklı sıklıklarda meydana gelse bile tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur. ABD’de her yıl yaklaşık 15000 kişi kaza ile oluşan CO zehirlenmesi ile acil servislere başvurmaktadır (71). Türkiye’de bu konuda yapılan çalışmalar ve istatistiksel veriler yetersizdir. 2010 yılında Metin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Türkiye’de yılda 10154 (%0,014) CO zehirlenmesi olgusu kayıtlardan tespit edilmiştir (72). Avşaroğulları ve ark. Ankara ile benzer iklim özelliklerine sahip Kayseri bölgesinde yaptıkları çalışmada AS’ e başvuranların %1.2’sinde akut zehirlenme saptamışlar bunların etiolojisinde %9.5 ile ikinci sırada CO zehirlenmesi olduğunu göstermişlerdir (73). Acil servise baş ağrısı baş dönmesi, halsizlik, soğuk algınlığı gibi nonspesifik semptomlarla başvuran CO zehirlenmesi olan hastalarda tanının atlanabileceği göz önüne alındığında bu sayının daha fazla olması muhtemeldir (30). Yaptığımız çalışmada 6 ay süre içinde AS ’e toplam 25666 başvuru olmuştu ve bunların 95 adetinde (% 0,37) CO zehirlenmesi saptandı. CO zehirlenme sıklığının yüksek olmasının, çalışma döneminin tüm yılı değil, CO zehirlenmesi’ nin en sık görüldüğü ayları içermesine bağlı olabileceği düşünüldü.

CO zehirlenmesine bağlı ölümler, zehirlenmeye bağlı ölümler içinde en sık görülenidir. *Centres for Disease Control and Prevention* (CDC) verilerine göre ABD’de 1999–2004 yılları arasında 16447 CO zehirlenmesi ile ilişkili ölüm görülmüş ve bunların sadece 2631’i kazara CO maruziyeti ile oluşmuştur (74).

Ankara’da yapılan 2002–2006 yıllarını içeren bir çalışmada 4539 otopsinin 175’inin (%3.85) CO zehirlenmesi olduğu, bunlardan sadece 3’ünün intihar amaçlı olduğu gösterilmiştir (75). Avşaroğullarının çalışmasında CO zehirlenmesi olgularının hiç birinde ölüm görülmemiştir (73). Yaptığımız çalışmada da ölen hasta olmadı ve zehirlenmelerin tümü de kaza sonucu gerçekleşmişti. Adli Tıp uzmanlarınca yapılan bir çalışmada da zehirlenmelere bağlı ölümlerin en sık nedeni olarak CO zehirlenmesi gösterilmesine rağmen, hastane içi ölümler azdır (49,76). Bu verilerden, ölümlerin çoğunlukla olay yerinde gerçekleştiği, hastaneye ulaşabilen hastaların ise büyük çoğunluğunun yaşatılabildiği anlaşılmaktadır.

Türkiye’de CO zehirlenmesi ile AS’ e başvuran hastaların çoğunlukla kadın olduğu görülmektedir. Keleş ve ark.’nın çalışmasında bu oran %64, Çevik ve ark.’nın çalışmasında %58,8, Şahin ve ark.’ın çalışmasında %54 olarak bulunmuştur (30,71). Çalışmamızda bu oran %64,2 olarak saptandı. Kadın oranının yüksek olmasının nedeni olarak, CO zehirlenmesinin, çalışmamızda da olduğu gibi daha çok evlerde görülmesi düşünüldü.

Ülkemizde CO zehirlenmesinde en önemli kaynak, çalışmamızda olduğu gibi soba, doğalgaz kombisi gibi ısınma araçları ve şofben gibi su ısıtıcılarıdır (30,77). Gelişmiş ülkelerde ise araç egzoz gazına bağlı intihar amaçlı CO zehirlenmesi sıklıkla görülmektedir (71).

Literatürdeki çalışmalarda baş ağrısı %46-84 oranlarında görülmekte olup, CO zehirlenmesinin başlıca semptomu olduğu belirtilmektedir (30,39,65,71).

Çalışmamızda da hastaların AS' e başvurularında en sık görülen semptomun baş ağrısı olduğu saptandı.

Serum COHb düzeyi, CO zehirlenmesi tanısı koymada en önemli tetkiktir. Ancak ilk bakılan COHb düzeyi, semptomlar, zehirlenmenin şiddeti ve gelişebilecek geç nörolojik sekeller ile uyumlu değildir (30,78-80). Klinik belirtilerin ciddiyeti CO maruziyet süresi (uzun süre düşük düzeyli CO maruziyeti olabilir) ve kişiye ait ek hastalık varlığı gibi etmenlere bağlıdır (30,78). Weaver ve ark. 163 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, bilinç kaybı gelişen, 36 yaş üzerindeki, COHb $\geq$ %25 olan hastaların kognitif sekel gelişme ve HBO tedavisi için potansiyel aday olduğunu belirtmiştir (64). Çalışmamızda, hastalarda gelişen bilinç kaybı (senkop) ile serum COHb düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur (tablo 10, şekil 3). Bu hastalar nörolojik sekel gelişme riskinin yüksekliği nedeniyle HBO tedavisine alınmıştır.

CO zehirlenmesi ciddiyetinin belirlenmesinde 173 hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada, GKS, C-reaktif protein ve lökosit sayısının zehirlenmenin şiddetini değerlendirmede ek araçlar olabileceği, COHb düzeyinin tek başına bu amaçla tanısız olamayacağı belirtilmiştir (65). Çalışmamızda her iki grupta da beyaz küre düzeylerinin normal sınırlarda olmasına rağmen, HBO grubunda HBO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmış olması, bahsedilen çalışma sonuçları ile benzer nitelikte olarak yorumlandı. Bu sonuçlar CO zehirlenmesinin patofizyolojisinde inflamatuvar süreç varlığı teorisini desteklemektedir.

Doku hipoksisi, inflamatuvar mediatörler, katekolaminler ve Na/K ATPase'ı stimüle eden diğer faktörlerin indüklemesiyle anaerobik glikolize bağlı üretimi artmış laktat düzeylerinin, sepsis, travma gibi kritik hastalıklarda yükseldiği bilinmektedir. CO zehirlenmesi' nin ciddiyetini göstermede katkısı olabileceği düşüncesi ile 80 hastada yapılan bir çalışmada, yüksek laktat düzeylerinin CO zehirlenmesinin erken dönemde zehirlenmenin ciddiyetini yansıttığı, hastanede gelişebilecek komplikasyonları öngördüğü belirtilmiştir (66). Bu çalışmaya göre acil servise başvuruda saptanan yüksek laktik asit seviyesine, daha sıklıkla bilinç bozulması, yüksek beyaz küre, yüksek glukoz, yüksek COHb ve düşük baz defisiti eşlik etmektedir (66). Çalışmamızda başvurudaki laktik asit seviyesinin HBO grubunda NBO grubuna göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek olması, daha ciddi vakalara HBO tedavisi uygulandığını laboratuvar değerleri açısından destekler nitelikteydi. Bu durum laktik asidozun daha ciddi hastalar için bir gösterge olabileceğini düşündürse de, laktik asidozun birçok farklı nedene bağlı yükselebileceği de unutulmaması gereklidir.

Weaver ve ark. 163 hastayı içeren çalışmalarında CO zehirlenmesinde baz defisitinin arttığını göstermiş, ancak HBO ve NBO tedavisi alanlar arasında anlamlı fark saptamamış ve baz defisitinin risk faktörü olmadığını belirtmiştir (64). Çalışmamızda da tedavi grupları arasında baz defisiti açısından anlamlı fark bulunmadı.

CO zehirlenmesinin, düşük COHb düzeylerinde bile kardiyak iskemi ve kardiyak nekroza neden olduğu bildirilmiştir (82). CO zehirlenmesi normal

koroner arter varlığında bile kardiyak enzimlerde artışa neden olabilmektedir (3,82). Çalışmamızda troponin değeri açısından HBO ve NBO gruplarında anlamlı fark saptanmış olmakla birlikte, bu farkın, HBO grubunda akut MI ile başvuran ve EKG’de ST elevasyonu bulunan, troponin seviyesi yüksek bir hastadan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Karbon monoksit zehirlenmesinde patofizyolojide COHb’e bağlı doku hipoksisi ve bunun da erken dönemdeki fatalite ile ilişkisi bilinmektedir (24, 83). Bununla birlikte COHb düzeyleri ile hasta kliniği arasındaki korelasyonun zayıf olması, geç nöropsikiyatrik sekeller gelişiminde ek mekanizmaların varlığını düşündürmektedir. Bununla ilgili özellikle hayvan deneylerinde, beyinde eksitatör aminoasitlerin işlev bozukluğu ve oksidatif stres geliştiği gösterilmiştir (20). CO’nin miyoglobin, sitokrom p450 ve diğer enzimlerle etkileşimine, hücre içi oksijen kullanımının bozulmasına, lipid peroksidasyonunun neden olduğu nötrofil aktivasyonuna, anormal miyelin basic protein depolanmasına, nörotoksisite ve apoptosis yoluyla hipokampal hücre ölümüne yol açtığı saptanmıştır (20,62,83,84).

Wang’ın ratlar üzerine yaptığı bir çalışmada lipid peroksidasyonunu gösteren_MDA düzeylerinin CO zehirlenmesinin 1, 3, 14, 21. günlerinde hem serumda hem de serebral kortekste arttığı saptanmıştır (83). Aynı zamanda serum ve beyin korteksinde antioksidan olarak çalışılan glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz ve anti-ROS düzeylerinde azalma saptamışlardır. Bu sonuçlara

dayanarak, ratlarda saptadıkları geç nörolojik sekellerin, devam eden lipit peroksidasyonuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (83).

HBO tedavisinin oksidatif stres üzerine etkilerini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Kavaklı ve ark.'nın 88 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, CO zehirlenmesi olan hastaların AS'e başvurdıklarında ve tedavi sonrasında alınan venöz kan örneklerinde total oksidan durum (TOS), total antioksidan durum (TAS) ve oksidatif stres index (OSI) düzeyleri değerlendirilmiştir. İlk başvuruda hastalarda saptanan değerlerle sağlıklı kontrol grubu değerleri TOS ve OSI düzeyleri açısından incelendiğinde, hasta grubunda kontrol grubuna göre bu değerlerde istatistiksel anlamlı oranda yükseklik gösterilmiştir. CO zehirlenmesi olan hastalarda kontrol grubuna göre TAS' te artış görülmesine rağmen, iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Oksidatif stres parametrelerinin erken biyobelirteç olarak CO zehirlenmesinin uzun süreli sonuçlarını değerlendirmede faydalı olabileceğini belirtmişlerdir Ancak bu çalışmada, hastaların %12,5'inin literatürde önerilen endikasyonlarla HBO tedavisi aldığı belirtilmekle birlikte, hastaların kaç seans HBO tedavisi aldığı, örneklerin tedavi sonrası hangi dönemde alındığı belirgin değildir. Ayrıca tedavi alan tüm hastalar (NBO+HBO) birlikte değerlendirilmiştir. (85).

Çalışmamızda, CO zehirlenmesi hastalarının AS' e başvurdıklarında lipit peroksidasyon göstergesi olan TBARS ve nitrik oksit üretiminde rol alan enzim olan NOS serum düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı

oranda arttığı gözlemlendi. Bu veriler Wang'ın ve Kavaklı'nın çalışmalarını desteklemektedir.

Garrahou ve ark.'nın oksijen tedavisinin mitokondriyal kompleks IV (mtCIV) ve lipid peroksidasyon ürünleri (MDA ve HAE) üzerine etkilerini araştırdığı 60 hastayı içeren çalışmasında, hastalar ciddi CO zehirlenmesi (COHB>%20 veya ciddi nörolojik, kardiyak bulgular, baz defisiti >-2) ile orta şiddette CO zehirlenmesi (CO %5-20) şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Ciddi CO zehirlenmesi grubu bir veya iki seans HBO tedavisi alacak şekilde, orta şiddette CO zehirlenmesi grubu ise NBO tedavisi ve HBO tedavisi alacak şekilde randomize edilerek ikiye ayırmışlardır. Hastalarda tedavi öncesi, tedavinin hemen sonrası, 24. saatte, 1. ve 3. ayda mtCIV aktivitesi ve lipid peroksidasyon ürünleri çalışılmıştır. Tedavi öncesi tüm zehirlenme vakalarında mtCIV aktivitesinin kontrol grubuna oranla azalarak hücresel solunumun bozulduğu gösterilmiştir. Tedavi öncesinde mtCIV aktivitesinde ciddi ve orta şiddetteki CO zehirlenmesi grupları arasında fark saptamamakla birlikte, tedavinin hemen sonrasında HBO ve NBO tedavisi alanlar arasında da mtCIV aktivitesinde fark gösterilememiştir. Buna rağmen tüm tedavi gruplarında tedavi öncesine göre 3. aya kadar mtCIV aktivitesinde düzelme eğilimi saptamışlardır. Ancak bu düzelme (aktivite artışı) sadece ciddi CO zehirlenmesi grubunda bir veya iki seans HBO alan hastalarda istatistiksel anlamlı bulunmuştur. Lipid peroksidasyon ürünleri olan MDA ve HAE düzeyleri tedavi öncesi her iki grupta da kontrol grubuyla aynı sınırlar içinde saptanmıştır. Bu sonuçlarla hastalığın şiddetinden bağımsız olarak mtCIV aktivitesi bakımından HBO tedavisinin NBO tedavisinden daha etkin olduğunu,

lipit peroksidasyon ürünleri ile birlikte geç nörolojik sekeller için prognostik olabileceğini belirtmişlerdir (86).

Çalışmamızda, CO zehirlenmesi hastalarında antioksidanlar olan SOD, CAT ve GST düzeylerinde kontrol grubuna oranla istatistiksel anlamlı azalma (Tablo 16-8, Şekil 6-8), lipit peroksidasyon ürünü (TBARS) ve oksidan (NOS) düzeylerinde istatistiksel anlamlı artma (Tablo 14, 15, Şekil 4, 5) görülmüştür. Elde edilen bu değerler CO intoksikasyonunda daha önceki çalışmalarda da saptanan artmış oksidanlar ve lipid peroksidasyonu ile birlikte bu düzeyleri karşılayamayan düşük antioksidan değerleriyle uyumludur (87,88). Bu bulgulara dayanarak CO zehirlenmesinin hem lipit peroksidasyonu ve oksidan seviyede artışa hem de antioksidan düzeyde azalmaya neden olarak oksidatif stres oluşturduğu söylenebilir.

Tedavi öncesi TBARS ve NOS düzeyleri açısından HBO ve NBO grupları arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo14,15). Ancak TBARS düzeylerinde tedavinin 1. ve 5. gününde HBO tedavisi alan grupta NBO alan gruba göre anlamlı yükseklik vardı. Tedavinin 5. gününde de her iki grupta da TBARS'ın hala yüksek düzeylerde olduğu görüldü (tablo14, şekil4). Bunun, lipit peroksidasyonunun devam etmesine bağlı olabileceği ve HBO grubunda daha yüksek olmasının sebebinin ise tedavi ile ilişkili olmayıp hastaların kliniği ve CO zehirlenmesi'nin şiddeti ile uyumlu olduğu düşünüldü. Ancak NOS düzeyleri tedavinin 1 ve 5. günü tedavi öncesine göre daha düşüktü. Her iki tedavi grubu

arasında da anlamlı fark yoktu. Bu durum tedaviye bağılı olarak NO sentezinin azaldığını göstermektedir, ancak her iki grup arası fark yoktur.

NBO ve HBO tedavisine yanıtta antioksidanlara bakıldığında tedavi öncesinde HBO grubunda kliniğin daha ciddi olması nedeniyle SOD ve CAT düzeylerinin düşük olması beklenirken tersine, NBO grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. SOD ve CAT düzeyleri tedavinin 5. gününde hem HBO hem de NBO grubunda artmakla birlikte aralarında istatistiksel anlamlı fark bulunmadığı görüldü (Tablo 16, 18, Şekil 6, 8). GST düzeyleri HBO grubunda 1. günde artma, 5. günde azalma gösteriyordu. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre CO zehirlenmesi tedavisinde HBO veya NBO tedavisinin oksidatif stres açısından birbirine üstünlüğünden söz edilemez. Ancak gruplarda çalışılan örnek sayısının az olması önemli bir kısıtlılık oluşturmaktadır.

CO zehirlenmesi'inde başlıca tedavi NBO'dir. Ancak HBO tedavisinin yeri hala tartışmalıdır. Özellikle gecikmiş nörolojik sekelleri önlemede HBO kullanımını öneren çok sayıda makale bulunmaktadır (17, 24, 62-64, 89-91). Buna rağmen 2011 yılında Cochrane veri tabanında yayınlanan bir derlemede yayınlanmış mevcut çalışmaların heterojen olmasından ve anlamlı limitasyonların bulunmasından dolayı ek plasebo kontrollü, etik çalışmalara gereksinim olduğu belirtmektedir (92).

5.1 Kısıtlılıklar

Çalışmada etik kurallara uyulması açısından güncel literatürde belirtilen endikasyonlar ve hasta onayı ile HBO veya NBO tedavisi uygulanmıştır. Klinik bulguları daha ciddi, COHb değerleri daha yüksek hastalar HBO tedavi grubunu oluşturmuştur. Gruplara hasta seçiminde herhangi bir randomizasyon yapılmamıştır. Bu durum oksidatif stres yanıtı üzerine de yansımış olabilir.

Hastaların AS'e başvuruındaki ve tedavinin 1. ve 5 günündeki klinik bulguları ve sonuçları çalışmaya alınmış, geç dönem klinik bulgular ve geç dönem oksidatif stres yanıtına bakılmamıştır. Kontrol grubundan sadece bir örnek bakılmıştır. Sağlıklı gönüllülerden oluştuğu için 1. ve 5. gün örnekleri alınmamıştır. 1. ve 5. gün için kontrol grubu ile istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır.

Çalışmadaki en önemli kısıtlılıklardan biri de, TBARS, NOS, SOD, CAT, GST analizi için 81 CO zehirlenmesi olan hastadan kan örnekleri alınmasına rağmen elde edilen veri sayısının az olmasıdır. Bu durum örneklerin alınması, saklanması veya analizi sırasında oluşan hatalardan kaynaklanmış olabilir. Veri sayısının azlığı da istatistiksel analizlerin güvenilirliğini kısmen sınırlamaktadır.

6. SONUÇ

Hastaların AS'e başvurduklarında lipit peroksidasyon ürünü olan TBARS ve serbest radikal üretiminde rol alan bir enzim olan NOS'un serum düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı oranda artış olduğu, aynı zamanda antioksidan olan SOD, CAT ve GST düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı oranda azalma olduğu tespit edilmiştir. Sonuçta CO zehirlenmesi hem lipit peroksidasyonunda artışa, hemde antioksidan düzeylerinde azalmaya neden olarak oksidatif stres oluşturmaktadır.

CO zehirlenmesi olan hastalarda gelişen senkop ile serum COHb düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur. COHb= %25,45 düzeyi için senkop gelişme sensitivitesi %85,7, spesifitesi %75,0 olarak saptanmıştır..

Laktik asit seviyesi HBO grubunda NBO grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada gerek klinik olarak ciddi, gerekse COHb düzeyleri yüksek hastaların HBO tedavisi aldığı göz önüne alındığında, yüksek laktik asit düzeylerinin ciddi CO zehirlenmesi için bir gösterge olabileceği düşünülmüştür.

HBO veya NBO tedavisi alan hastalarda lipit peroksidasyonu ve antioksidan düzeylerinin değişiminde düzenli bir ilişki yoktur. Bu nedenle çalışmanın kısıtlılıkları da dikkate alındığında mevcut verilerle CO zehirlenmesi tedavisinde HBO veya NBO tedavisinin oksidatif stres, lipit peroksidasyonu açısından birbirine üstünlüğünden söz edilemez. CO zehirlenmesinde HBO

tedavisinin oksidatif stres üzerine etkinliğini değerlendirmek için etik kurallara uygun, geniş katılımlı, randomize, plasebo kontrollu çalışmalara gerek olduğu dūřınılmaktadır.

7. -Kaynaklar

1. Gerald Maloney. Carbon Monoxide. In: Tintinalli JE editors. Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2011;1410–3.
2. Hampson NB. Emergency department visits for carbon monoxide poisoning in the Pacific Northwest. J Emerg Med 1998; 16(5): 695–8.
3. Kalay N, Özdoğru I, Çetinkaya Y, Eryol NK, Doğan A, Gül I, Cardiovascular effects of carbon monoxide poisoning. Am J Cardiol 2007; 99 (3): 322–24.
4. Uysal C, Celik S, Duzgun Altuntas A, Kandemir E. Carbon monoxide-related deaths in Ankara between 2001 and 2011. Inhalation Toxicology 2013;25(2):102-6
5. 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.
6. Raphael JC, Elkharrat D, Jars-Guincestre MC. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. Lancet 1989;1989:414–9.
7. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 2002; 347:1057–67.
8. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. Toxicology 2002; 180(2): 139–50.

9. Benignus VA. Behavioral effects of carbon monoxide exposure: Results and mechanisms. In: Penney DG, ed. Carbon Monoxide Toxicity. 1st ed. Boca Raton: CRC Press, 1996; 211–38.
10. Aksoy E, Polat O, İnanıcı MA, Yuksel V. 293 CO zehirlenmesi olgusunun retrospektif analizi. Klinik Gelişim 1995; 8: 3545–9.
11. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 1994; 32 (6): 613–29.
12. Kao LW, Nanagas KA. Carbon Monoxide Poisoning. Emerg Med Clin N Am. 2004; 22 (4): 985–1018.
13. Olson KR. Carbon monoxide poisoning: Mechanisms, presentation and controversies in management. J Emerg Med 1984;1(3): 233–43.
14. Goldbaum LR, Ramirez RG, Absalon KB. What is the mechanism of carbon monoxide toxicity? Aviat Space Environ Med 1975; 46 (10): 1289–91.
15. Brvar M, Mozina H. The potential value of the protein S–100 B level as a criterion for hyperbaric oxygen treatment and prognostic marker in carbon monoxide poisoned patients. Resuscitation 2003; 56: 1005–19.
16. Bianco F. Transient disappearance of bilateral low-density lesions of the globus pallidus in carbon monoxide intoxication and MRI. J Neuroradiol 1988; 15: 381–5.
17. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG. Hyperbaric oxygen for acute CO poisoning. N Engl J Med 2002; 347(14): 1057–67.

18. Scheinkestel C, Jones K, Myles PS, Cooper DJ, Millar IL, Tuxen DV. Where to now with carbon monoxide poisoning? *Emerg Med Australas* 2004; 16(2), 151–54.
19. Thom SR, Myers RAM, Kindwall EP. Carbon monoxide and cyanide poisoning. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*. 3rd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company; 2008; 399–439.
20. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101(37): 13660–5.
21. Chen KC, McGrath JJ. Response of the isolated heart to carbon monoxide and nitrogen anoxia. *Toxicol Appl Pharmacol* 1985; 81(3 Pt 1): 363–70.
22. Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123(2): 248–56.
23. Tomaszewski C, Rudy J, Rosenberg N. Prevention of neurological sequelae from carbon monoxide by hyperbaric oxygen in rats [abstract]. *Neurology*. 1992; 42 Suppl 3: 196.
24. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995; 25(4): 474–80.
25. Prockop LD, Chichkova RL. Carbon monoxide intoxication: An updated review. *J Neurol Sci* 2007;15: 262(1–2):122–30.

26. Banjoko SO, Sridhar Mynapelli KC, Ogunkola IO, Masheyi OO. Methylene chloride exposure and carboxyhemoglobin levels in cabinetmakers. *Indian J Occup Environ Med* 2007; 11 (2): 56–60.
27. Van Weter KW. Carbon Monoxide Poisoning. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2004;1238–42
28. Fak AS. Carbon monoxide poisoning and cardiovascular toxicity *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005;5(3):194-5
29. Aslan Ş, Kemal EM, Karcıoğlu Ö, Meral M, Çakır Z, Katırcı Y. Karbonmonoksit zehirlenmeli hastalarda iskemik miyokardiyal hasarın araştırılması. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2005; 5: 189–93
30. Keleş A, Demircan A, Kurtoglu G. Carbon monoxide poisoning: how many patients do we miss? *Eur J Emerg Med* 2008; 15(3): 154–7.
31. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 1990; 68(3): 997–1003.
32. Thom SR, Elbüken ME. Oxygen-dependent antagonism of lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1991; 10: 413–26.
33. Lucchesi M, Shochat G. Carbon monoxide toxicity in the pediatrics. *Emerg Med J* October 2001
34. Thom S.R, Fisher D, Anne Y. Role of nitric oxide-derived oxidant in vascular injury from CO in the rat. *Am J Physiol* 1999; 276: 984–92.
35. Ilano A.L, Raffin T.A. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990; 97(1): 165–69.

36. Andre L, Gouzi F, Thireau J, Meyer G, Boissiere J, Delage M. CO exposure enhances arrhythmia after cardiac stress: Involvement of oxidative stress. *Basic Res Cardiol* 2011; 106 (6): 1235–46.
37. Wolff E. Carbon monoxide poisoning with severe myonecrosis and acute renal failure. *Am J Emerg Med* 1994; 12 (3): 347–49.
38. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 2007;262(1-2):122-30.
39. Guzman JA. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 2012; 28(4):537–48.
40. Herman LY. Carbon monoxide poisoning presenting as an isolated seizure. *J Emerg Med* 1998;16(3): 429–32.
41. Burney RE, Wu SC, Nemiroff MJ. Mass carbon monoxide poisoning: clinical effects and results of treatment in 184 victims. *Ann Emerg Med* 1982; 11(8): 394–9.
42. 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(4): 273–80.
43. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, Locatelli C, Butera R, Priori S. Carbon monoxide cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39(1): 35–44.
44. Fein A, Grossman RF, Jones JG, Hoeffel J, McKay D. Carbon monoxide effect on alveolar epithelial permeability. *Chest* 1980;78 (5): 726–31.

45. Choi IS. CO poisoning: Systemic manifestations and complications. *JKorean Med Sci* 2001;16(3):253–261.
46. Choi IS. Pheripheral neuropathy following acute carbon monoxide poisoning. *Muscle Nevre* 1986; 9: 265–6
47. Dempsey LC, O'Donnell JJ, Hoff JT. Carbon monoxide retinopathy. *AmJ Ophthalmol* 1976; 82: 692-3.
48. Choi IS. Brainstem auditory evoked potential in a case of severe carbon monoxide intoxication. *Yonsei Med J* 1983; 24: 149–52.
49. Pepe G, Castelli M, Nazerian P, Vanni S, Del Panta M, Gambassi F, et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 17: 19–16.
50. Jasper BW, Hopkins RO, Duker HV, Weaver LK. Affective outcome following carbon monoxide poisoning: a prospective longitudinal study. *Cogn Behav Neurol* 2005;18(2):127–34.
51. Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment. Air Quality Criteria for Carbon Monoxide (2000) Final Report. Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency, EPA 600/P–99/001F, 2000.
52. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem* 2012; 45(16–17): 1278–85.

53. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2009;360(12):1217–25.
54. Roughton FJW, Darling RC. The effect of carbon monoxide on the hemoglobin dissociation curve. *Am J Emerg Med* 1944;141: 17–31.
55. Tomaszewski C. Carbon monoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank's toxicologic emergencies*. 8th edition. NewYork: McGraw-Hill, 2006
56. Jain KK. Physical, physiological and biochemical aspects of hyperbaric oxygenation. In: *Textbook of Hyperbaric Medicine*. 2nd ed. Hogrefe & Huber Publ, 1996;10–25.
57. Hammarlund CE. The Physiologic Effects of Hyperbaric Oxygenation. In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. *Hyperbaric Medicine Practice*. 3rd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company, 2008; 39–70.
58. Thom SR, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. In: Feldmeier JJ, ed. *The Hyperbaric Oxygen Therapy Comittee Report*, 2003; 11- 17.
59. Mathieu D, Wattel F, Mathieu-Nolf M. Randomised prospective study comparing the effect of HBO vs. 12 hours NBO in non-comatose CO-poisoned patients: Results of preliminary analysis. *Undersea Hyperb Med* 1996; Suppl 7–8, 23.
60. Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, Jones K, Cooper DJ, Millar IL. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomized controlled clinical trial. *Undersea Hyperb Med* 2000; 27(3):163–4.

61. Raphael JC, Chevret S, Driheme A, et al. Managing carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen. Proceedings of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists-EAPCCT-: 2004 June3, Strasbourg, 49–50.
62. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 213 (2): 152–59.
63. Coric V, Oren DA, Wolkenberg FA, Kravitz RE. Carbon monoxide poisoning and treatment with hyperbaric oxygen in the subacute phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(2): 245–7.
64. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(5): 491–97.
65. Grieb G, Simons D, Schmitz L, Piatkowski A, Grottke O, Pallua N. Glasgow Coma Scale and laboratory markers are superior to COHb in predicting CO intoxication severity. *Burns* 2011; 37(4): 610–15.
66. 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(8): 836–43.
67. Hampson NB, Zmaeff JL. Outcome of patients experiencing cardiac arrest with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 2001; 38(1): 36–41.

68. Diana S. Beattie. Chapter 14 Bioenergetics, Mitochondria, and Oxidative Metabolism. In: Thomas M. Devlin editörs. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, 7th Edition January 2010.
69. Kohen R, Nyska A. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. Toxicol Pathol 2002; 30(6):620-50.
70. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. Clin Chem 1995;41(12 Pt 2):1819-28.
71. Centres for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report 2005;54(02):36-9.
72. Metin S, Yıldız S, Çakmak T, Demirbaş S Frequency of Carbon Monoxide Poisoning in Turkey in 2010 TAF Prev Med Bull 2011; 10(5): 587-92.
73. Avşarogullari L, Şenol V, Akdur O, Akın A, Durukan P, Özkan S. Characteristics of acute adult poisonings in a university hospital emergency department in central Turkey: a three-year analysis. J Pak Med Assoc. 2012 ;62(2):129-33.
74. Centers for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report 2007;56(50):1309-1312.
75. Cantürk N, Başbulut AZ, Cantürk G, Dağalp R. Ankara'da 2002-2006 yılları arasında karbonmonoksi zehirlenmeleri otopsi olgularının değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi 2008; 22(1): 25-30.

76. Uysal C, Celik S, Duzgun Altuntas A, Kandemir E, Carbon monoxide-related deaths in Ankara between 2001 and 2011. *Inhal Toxicol.* 2013 ;25(2):102-6.
77. Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S, Kalkan S, Sahin A Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *Int J Clin Pract.* 2006 Dec;60(12):1558-64.
78. Hampson NB, Hauff NM. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med.* 2008;26(6):665-9.
79. Seger D, Welch L. Carbon monoxide controversies: neuropsychologic testing, mechanism of toxicity, and hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med.* 1994 Aug;24(2):242-8.
80. Annane D, Chevret S, Jars-Guincestre C, Chillet P, Elkharrat D, Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. *Intensive Care Med.* 2001 Nov;27(11):1776-81. Epub 2001 Oct 16.
81. Marius-Nunez AL. Myocardial infarction with normal koroner arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest* 1990;97(2):491–4.
82. Çetinkaya Y, Eryol NK, Doğan A, Gül I, İnanc T. Cardiovascular effects of carbon monoxide poisoning. *Am J Cardiol* 2007 ;99(3):322-4.
83. Wang P, Zeng T, Zhang CL, Gao XC, Liu Z, Xie KQ, Chi ZF. Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. *Neurochem Res* 2009; 34(7):1293–8.

84. Weaver LK, Hopkins RO, Larson-Lohr V. Hyperbaric oxygen and carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995 Sep;26(3):390-2.
85. Kavakli HS, Erel O, Delice O, Gormez G, Isikoglu S, Tanriverdi F. Oxidative stress increases in carbon monoxide poisoning patients. *Hum Exp Toxicol* 2011; 30(2):160–4.
86. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, Oliu G, Miró Ò Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2011;29(1):32-51.
87. Thom SR, Kang M, Fisher D, Ischiropoulos H, et al. Release of glutathione from erythrocytes and other markers of oxidative stress in carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 1997; 82(5):1424–32.
88. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol*. 1990; 68(3): 997–1003.
89. Hawkins M, Harrison J, Charters P. Severe carbon monoxide poisoning: outcome after hyperbaric oxygen therapy. *Br J Anaesth* 2000 May;84(5):584-6.
90. Hu H , Pan X , Wan Y , Zhang Q , Liang W . Factors affecting the prognosis of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2011 29 (3) :261–4.
91. Spagnolo F, Costa M, Impellizzeri M, Cardamone R, Falautano M, Martinelli V, et al. Delayed hyperbaric oxygen treatment after acute carbon monoxide poisoning. *J Neurol* 2011; 258(8):1553–4.

92. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Apr 13;(4):CD002041.
93. Clarke D Economics of Hyperbaric Medicine In: Kindwall EP, Whelan HT, editors. Hyperbaric Medicine Practice. 3rd ed. Flagstaff, AZ: Best Publishing Company; 2008; 211-26.

8. ÖZET

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE OKSİDATİF STRES YANITI VE BU YANITA NORMOBARİK VE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN ETKİSİ

Karbon monoksit (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. Ayrıca morbidite oranı mortalite oranından yüksektir. Bulgu veren akut CO zehirlenmelerinin (COZ) en ağır komplikasyonu %50 hastada görülen uzamış ve kalıcı bilişsel bozukluktur. Bu gecikmiş nörolojik sekellerde oksidatif stres–lipid peroksidasyonunun yakın rol oynadığını düşündüren bulgular mevcuttur. COZ’inde başlıca tedavi NBO’dır, HBO tedavisinin yeri hala tartışmalıdır. Özellikle gecikmiş nörolojik sekelleri önlemede HBO kullanımını öneren çok sayıda makale bulunmaktadır.

Bu çalışmada COZ’nde oksidatif stres ve buna bağlı lipid peroksidasyonu oluşumu, HBO ve NBO tedavisinin bunun üzerine etkisinin ve HBO tedavisinin gerekliliğinin belirlenmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Acil Servis’inde 01.01.2012-30.06.2012 tarihleri arasında COZ tanısı konulan hastalarla yapıldı. Çalışma prospektif “müdahale araştırması” olarak planlandı. Hastalar HBO veya NBO tedavisine göre 2 gruba ayrıldı. NBO grubundaki hastalara rezervuarlı maskeyle

minimum 4-6 saat O₂ verildi. HBO endikasyonu olan hastalara en kısa sürede 2.4 ATA'da 2 saat süreyle, günde bir kez 5 seans HBO uygulandı. Kontrol grubu olarak acil servise minör travma şikayeti ile gelen sağlıklı gönüllüler kullanıldı. Tüm hastalardan tanı konulduğunda, NBO veya 1. HBO sonrasında (1.gün) ve 5. günde kan örneği alındı. Bu örneklerden oksidan olarak NOS aktivitesi, lipid peroksidasyonu göstergesi olarak TBARS seviyesi ve antioksidan olarak SOD, CAT, GST aktivitesi çalışıldı.

Bulgular

Çalışma süresince başvuran 25 666 hastanın 95'inde COZ tespit edildi. Çalışma kriterlerini karşılayan 81 hasta ve kontrol grubunda 24 gönüllü çalışmaya alındı. Hastaların 56'sı NBO, 25'i HBO grubunu oluşturdu. Geliş kan örneklerinde, TBARS ve NOS ta istatistiksel anlamlı artma, CAT, GST, SOD'ta azalma tespit edildi. TBARS düzeylerinde yükseklik 1. ve 5. günde devam etti. Ancak NOS düzeyleri tedavinin 1 (istatistiksel anlamlı) ve 5. günü tedavi öncesine göre daha düşüktü. SOD ve CAT düzeyleri tedaviyle artma eğilimindeydi ancak istatistiksel anlamlı değildi. Tedaviyle GST düzeyinde önemli bir değişiklik olmadı.

Sonuç

Çalışmada elde edilen veriler CO zehirlenmesinde oksidatif stres ve lipit peroksidasyonunun varlığını göstermekle birlikte, HBO tedavisinin bu parametreler üzerindeki etkinliğinin üstünlüğünü gösterememiştir.

9. SUMMARY

Carbon Monoxide Mediated Oxidative Stress and the Effect of Normobaric and Hyperbaric Oxygen on it.

Background: Carbon monoxide (CO) is the leading agent of injury and death by poisoning worldwide. Delayed neurological sequelae (DNS) are seen in up to 50% of the CO intoxicated patients. The toxic effects of CO which produces DNS have been attributed to oxidative stress induced by hypoxia. Normobaric oxygen is the routine therapy of CO intoxication but the use of hyperbaric oxygen (HBO) therapy remains controversial. Besides that HBO therapy has been shown to reduce the risk of DNS after CO poisoning. We conducted a prospective study to identify the role of normobaric and hyperbaric oxygen on the oxidative stress and lipid peroxidation. We aimed to compare these results of two treatment modalities to discuss oxidative stress as the possible way of effect of hyperbaric oxygen therapy on DNS.

Methods: Patients who were admitted to our Emergency Department and diagnosed as CO intoxication were studied prospectively between 1st January and 30th June 2012. Patients were divided into two treatment groups depending on their indications. The normobaric oxygen (NBO) treatment group received 4-6 hours of oxygen by a reservoir mask. Hyperbaric oxygen (HBO) treatment group was received hyperbaric oxygen therapy started as soon as possible and continued 5 daily treatments at 2.4 ATA for 120 minutes. The control group consisted

of healthy individuals who were admitted to the emergency unit with minor traumas. All blood samples were taken in the treatment groups when diagnosed and in the control group at admittance. Other samples were taken from the patients soon after the NBO and first HBO therapy (1st day) and at the fifth day of HBO or 5 days after NBO therapy. The NOS activities, TBARS, SOD, CAT and GST were studied in these samples.

Results: 95 patients were diagnosed as CO intoxication. 81 of them and another 24 healthy volunteers were studied. The NBO group was consisted of 56 patients and the HBO group was consisted of 25 patients. NOS and TBARS levels were significantly higher and SOD, CAT, GST levels were lower when compared with the control group at the admittance. Although there was an increase in TBARS levels at the end of the first treatments, it decreased at the 5th day in the HBO group but still remained higher from controls. NOS levels were significantly decreased at the first day of the both treatment groups. SOD and CAT levels showed a trend of increase which was not statistically significant. There were no differences in the GST levels of each treatment group.

Conclusions: Although these results have shown oxidative stress and lipid peroxidation in CO intoxicated patients, it appeared to be poor to reinforce the superiority of the effect of HBO therapy on these parameters.

10. Ekler

10.1. Ek 1 etik kurul onay formu

 GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSSEL OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU	
DEĞERLENDİRME KURULU/NUN ADI Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu	
AÇIK ADRES Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara	
TELEFON 0312 202 69 58	
FAKS 0312 202 46 73	
E-POSTA tıpetik.kurulu@gazi.edu.tr	
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI Karbon monoksit zehirlenmesinde oksidatif stres yanıtı ve bu yanıtı normobarik ve hiperbarik oksijen tedavisinin etkisi
	SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVAN/ADI/SOYADI Yrd.Doç.Dr.Fikret BİLDİK
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI UZMANLIK TEZİ ☒ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA ☒ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL ☐ ☒ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN 4 Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı Tarihi Versiyon No Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı Açıklama
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ SİGORTA
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 054 Toplantı tarihi: 22.02.2012
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Yrd.Doç.Dr.Fikret Bildik'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki kıtneye kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Uzmanlık Tezi olan klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve "bütçesi dışında" uygun olduğuna G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.
ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamalar (İlhuslanarar ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasını uygun bulduğuna dair kararın (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVAN/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU	
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı Kurumu Cinsiyet İlişki * Katılım ** İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D K E ☐ H ☒ E ☒ H ☐
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ ve Hast. Çocuk Alerji Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D K E ☐ H ☒ E ☒ H ☐

-10.2. Ek 2 hasta kayıt formu

Ad Soyad:		Yaş & Cinsiyet:	Tarih & Saat:
Meslek & Eğitim:		Dosya No:	Telefon:
Dahil Etme Kriterleri > 18 yaş - COHb > sigara içenlerde %10 İçmeyenlerde %5		Dışlama Kriterleri < 18 yaş - Enfeksiyon varlığı - Malignite - Çalışmaya katılmak istemeyen hastalar - Akut enflamatuvar hastalıklar (romatizmal vb) - CO zehirlenmesi nedeniyle HBO alan hastalar	
Özgeçmiş: ☐ SVO Diğer: ☐ Epilepsi Kullandığı ilaçlar: ☐ ASKH ☐ Gebelik		Sigara Durumu ☐ Sigara içiyor:paket/gün ☐ Sigara içmiyor ☐ Bırakmış	
Oykü Maruziyet süresi: Başvuru süresi(ev-hastane): Hastane öncesi O2 tedavisi: Bilinç kaybı süresi: Zehirlenme Kaynağı: ☐ Ev ☐ İşyeri ☐ Doğalgaz ☐ Soba ☐ Eksoz ☐ Şofben ☐ Nargile Diğer:		Geliş Şikayeti - Nöbet - Psikiyatrik semptom - Sersemlik - Baş ağrısı - Baş dönmesi - Fokal nörolojik defisit - Çarpıntı - Bulantı-Kusma - Senkop - Nefes darlığı - Diğer: - Göğüs ağrısı	
Vital Bulgular Nabız:/dk Ateş:°C SO ₂ : %..... TA:mmHg Solunum:/dk		Nörolojik Muayene GKS: Ataksi: Romberg: Diğer:	
		Laboratuvar Kreatin: Hgb: BK: PLT: pH: Laktat: BE: COHB:	
Patolojik diğer muayene bulgular:			
Kardiyak Bulgular (Takip yapılacak hastaların seri sonuçları değerlendirilmelidir.)			
1. Geliş: EKG:		CK:	CK-MB: Trp:
2. Takip: EKG:		CK:	CK-MB: Trp:
3. Takip: EKG:		CK:	CK-MB: Trp:
Aldığı Tedavi - NBO Süresi: - İlk başvuru ile HBO arası süre: - HBO seans sayısı:			
Sonuç	Geliş	1 HBO veya NBO sonrası	5.Gün
• TBARS			
• SOD			
• Katalaz			
• GST			
• NOF			

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı-Soyadı:Ergan Akgül

Doğum yeri ve tarihi: Osmaniye / 1968

Eğitimi:

1986-1993 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

1982-1985 Osmaniye Atatürk lisesi

1979-1982 Osmaniye Merkez Ortaokulu

1974-1979 Osmaniye Yedi Ocak İlkokulu

İş Deneyimi

2008-..... Gazi Üniveristesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilimdalı Araştırma Görevlisi

2000-2008 Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kan Merkezi / Ankara

1997-9 Arnavutköy sağlık ocağı / Gaziosmanpaşa / İstanbul

1996-7 Bakırköy Sağlık Ocağı / Bakırköy / İstanbul

1995-6 Taşoluk sağlık ocağı / Gaziosmanpaşa /İstanbul

1994-5 Askerlik

1993-4 Gülağaç Sağlık Ocağı / Aksaray

Bilimsel etkinlikler

Katıldığı kongreler ve sempozyumlar

2012 Uluslararası 7. Avrupa Acil tıp kongresi Antalya

2012 Ulusal 8. Acil tıp kongresi Antalya

2012 VII. Acil tıp Asistan Sempozyumu Ürgüp

2010 Arteriyel kan gazı ve prohormonlar sempozyumu Ankara

2003Birinci Ulusal Hemaferes Kongresi İstanbul

2003 Uluslararası kan transfüzyon derneği VIII. Avrupa kongresi İstanbul

2002 Birinci Hemaferaz Atölye Çalışması Eskişehir

Yayınlar

1. Thyroid storm: a real endocrine emergency, Türkay A, Güler S, **Akgül E**, Demircan A, 2.eurasian congress on emergency medicine october 28-31, 2010

2. Bayrakci US, Besbas N, Ozcebe O, Coskun T, Akgul E, Kutluk T, Bakkaloglu A Direct adsorption of lipoproteins from whole blood by direct adsorption of lipoprotein apheresis: first experience in two hypercholesterolemic children. Ther Apher Dial. 2005 Dec;9(6):469-72.

Katıldığı kurslar

2012 Türkiye acil tıp derneği temel USG eğitim programı Ankara

2012 Havayolu-Yeni Yönetimler Kursu Ürgüp

2011 Kanıta dayalı acil travma yönetim kursu Eskişehir

2009 XXIV. İleri kardiyak yaşam kursu Sivas

2008 Ulusal Kan Merkezi ve Tranfüzyon Tıbbı Kursu XI Antalya

2006 Ulusal Kan Merkezi ve Tranfüzyon Tıbbı Kursu IX Antalya

2004 Ulusal Kan Politikası ve Rehberler kursu Antalya

2002 Kan Bankacılığı Uygulamaları Kursu

1996 İş Yeri Hekimliği Kursu