



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ HASTALARINDA
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN VE OKSİDATİF STRES İNDEKS
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Şahin KARTAL

ACİL TIP ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Suat ZENGİN

GAZİANTEP- 2013

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ HASTALARINDA
OKSİDAN/ANTIOKSİDAN VE OKSİDATİF STRES İNDEKS
SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Şahin KARTAL
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Suat ZENGİN**

**Bu tez TF.12,35 proje nosu ile Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi
tarafından desteklenmiştir.**

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince sadece eğitimime değil, kişisel gelişim sürecime de katkıda bulunan, eşsiz bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Cuma YILDIRIM'a, Doç. Dr. Behçet Al'a, Yrd. Doç. Dr. Dr. Suat ZENGİN'e teşekkür ve saygılarımı sunarım. Ayrıca tez çalışmalarım süresince teorik ve pratik tüm bilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Seyithan TAYSI'ye ve tüm bu süreçte desteklerini benden esirgemeyen asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Şahin KARTAL

GAZİANTEP-2013

II. İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
KISALTMALAR	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi	3
2.1.1. Özellikleri	3
2.1.2. Kaynakları	3
2.1.2.1. Endojen Kaynakları	3
2.1.2.2. Eksojen Kaynakları	4
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Patofizyoloji	5
2.1.5. Klinik Belirtiler ve Bulgular	7
2.1.5.1. Akut Etkiler	7
2.1.5.2. Gecikmiş Etkiler	10
2.1.5.3. Kronik Etkiler	10
2.1.6. Tanı ve tanısal testler	10
2.1.6.1. Serum COHb seviyesi ve kan gazı analizi	11
2.1.6.2. Biyokimyasal testler	11
2.1.7. Ayırıcı Tanı	12
2.1.8. Medikal Tedavi ve Takip	12
2.1.9. Prognoz	14
2.2. Serbest Radikaller (oksidanlar)	14

2.2.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	15
2.2.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları	16
2.2.3. Hücrelerde Serbest Radikallerin Etkileri	16
2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri	17
2.4. Total Antioksidan Status (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS)	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü	22
3.2. Total Antioksidan Seviye (TAS) Ölçümü	23
3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması	23
3.4. İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	36
8. EKLER	43

III. ÖZET

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ HASTALARINDA OKSİDAN/ANTIOKSİDAN VE OKSİDATİF STRES İNDEKS SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Şahin KARTAL

Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Suat ZENGİN
2013, 43 sayfa

Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi; zehirlenme olgularındaki mortalite ve morbidite nedenlerinden önemli bir sebebidir. Bu çalışmada CO zehirlenmesinin Total Oksidan Seviyesi (TOS), Total Antioksidan Seviyesi (TAS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) parametreleri üzerindeki etkilerini araştırarak, CO zehirlenmesinin patofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinmeyi amaçladık.

Prospektif olarak yürütülen bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine Şubat 2012-Mart 2012 tarihleri arasında başvuran ve CO zehirlenmesi tanısı alan 113 hasta ve 50 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 163 kişi üzerinde yapıldı. Tüm hastaların başvuru anında, 90. ve 180. dakika COHb seviyesi ölçümü parmak ucundan sinyal yakalama CO-pulse oksimetre cihazı kullanılarak yapıldı. Ayrıca başvuru, 90 ve 180. dakika TAS ve TOS seviyeleri ölçümü için kan örnekleri alındı. Santrifüj edilerek plazmaları ayrılan kanlar çalışma zamanına kadar -80 °C' de saklandı. TAS ve TOS ölçümü tam otomatik kolorimetrik yöntem ile yapıldı. İstatistiksel değerlendirme için, Windows SPSS Ver. 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) paket programı kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Hastaların CO zehirlenmesi ile acil servise ortalama başvuru süresi 31.70 ± 12.46 dakika idi. Her iki grupta TAS, TOS, OSİ ve yaş düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p > 0,05$). Hasta grubunda; başvuru anında, 90. Dakika ve 180. dakika COHb düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p > 0,05$). Her iki gruptaki erkekler ve kadınlar için ortalama TAS, TOS, OSİ düzeyleri arasındaki farklılık ($p > 0,05$) istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların ilk başvuru anındaki TOS ve OSİ düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0.001$ tümü için) ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Hasta grubunun başvuru anındaki TAS seviyeleri ile kontrol grubunun TAS seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Hasta grubunda 90. dakikada ölçülen TOS ve OSİ düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$ tümü için). Hasta grubunda 180. dakika TAS, TOS ve OSİ değerleri kontrol grubuna yakındı ve arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Oksidatif stres CO zehirlenmesi patofizyolojisinde rol oynar. Bu nedenle, TOS ve OSİ düzeyleri CO zehirlenmesi şiddeti ve prognozu değerlendirmek için erken biyokimyasal belirteçler olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karbonmonoksit zehirlenmesi, oksidatif stres, total antioksidan status, total oksidan status, oksidatif stres indeksi.

IV. ABSTRACT

OXIDANT/ANTIOXIDANT AND OXIDATIVE STRESS INDEX LEVELS IN PATIENTS WITH CARBON MONOXIDE POISONING

Şahin KARTAL

Thesis, Department of Emergency Medicine

Thesis Advisor: Asst. Prof: Dr. Suat ZENGİN

2013, 43 pages

Among patients with intoxication, carbon monoxide (CO) poisoning constitutes one of the major causes of mortality and morbidity. In this study, by investigating the effects of total oxidant levels (TOS), total antioxidant levels (TAS), and oxidative stress index (OSI) parameters in CO intoxication cases, we aimed to obtain more information about the pathophysiology of CO poisoning.

This prospective study was conducted at the Gaziantep University Medical Faculty Hospital Emergency Department between February 2012 and March 2012. During this time, 113 patients were admitted with a diagnosis of CO poisoning; 50 healthy patients were included as a control group for a total of 163 patients. Levels of carboxyhemoglobin (COHb) were measured for all of the patients during admission and at 90 and 180 minutes after admission with the use of a fingertip signal capture CO-pulse oximeter. In addition, blood samples were taken during admission and at 90 and 180 minutes after admission to measure levels of TAS and TOS. Blood samples were centrifuged, and the separated plasma was preserved at -80°C until the run time. TAS and TOS measurements were performed with a fully automated colorimetric method. For statistical analysis, the SPSS Windows 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) software package was used. For all comparisons, $p < 0.05$ was considered significant.

The average application time spent in the emergency department for patients with CO poisoning was 31.70 ± 12.46 minutes. There were no significant statistical correlations found ($p > 0.05$) between TAS, TOS, OSI levels, and age in either the patient group or the control group. In the patient group, there was no significant correlation ($p > 0.05$) between the COHb levels and the TAS, TOS, and OSI levels taken at admission and at 90 and 180 minutes after admission. The average differences in TAS, TOS, and OSI levels between men and women were not statistically significant ($p > 0.05$). TOS and OSI levels at the time of initial presentation were higher in the patient group as compared with the control group; this elevation was statistically significant ($p < 0.001$ for all patients). The TAS levels at admission of the patient group and the control group did not show any differences that were statistically significant ($p > 0.05$). The levels of TOS and OSI that were measured 90 minutes after admission were higher and statistically significant ($p < 0.001$ for all patients) in the patient group as compared with the control group. The TAS, TOS, and OSI levels of the patient group that were measured 180 minutes after admission were close to the levels of the control group for the same point in time and were not statistically significant ($p > 0.05$).

Oxidative stress plays a role in the pathophysiology of CO poisoning. For this reason, TOS and OSI levels may be used as early biochemical markers for the evaluation of the severity and prognosis of CO poisoning.

Keywords: Carbon monoxide poisoning, oxidative stress, total antioxidant status, total oxidant status, oxidative stress index.

KISALTMALAR

CO	Karbonmonoksit
Hb	Hemoglobin
COHb	Karboksihemoglobin
DNA	Deoksiribonükleik asid
TOS	Total oksidan status
TAS	Total antioksidan status
OSI	Oksidatif stres indeksi
HO-1	Hem-oksijenaz-1
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat
NO	Nitrik oksit
ATP	Adenozin trifosfat
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
ARDS	Adult Respiratory Distress Sendromu
Ca	Kalsiyum
HBOT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
NBOT	Normobarik oksijen tedavisine
O₂⁻	Süper oksit
HO⁻	Hidroksil radikali
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
O₂	Singlet Oksijen
ROS	Reaktif oksijen türleri
SOD	Süper oksit dismutaz
CAT	Katalaz
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
GSSG-R	Glutatyon Redüktaz
GST	Glutation-S-Transferazlar
ABTS	A-azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
IMA	İskemik Modifiye Albumin
MDA	Malondialdehit

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme dereceleri	7
Tablo 2: CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlerdeki belirti ve bulgular	9
Tablo 3: COHb seviyesine göre belirti ve bulgular	12
Tablo 4: CO zehirlenmesinde ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar	13
Tablo 5: Endojen ve eksojen serbest radikal kaynakları	17
Tablo 6: Serbest radikallerin etkileri	18
Tablo 7: Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi	19
Tablo 8: Hasta grubunda COHb TAS, TOS, OSİ düzeylerinin karşılaştırılması	24
Tablo 9: Her iki grupta TAS, TOS, OSİ düzeylerinin karşılaştırılması	26

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hasta grubunda COHb, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri	25
Şekil 2. İlk değerlendirmede hasta ve kontrol gruplarında TAS, TOS, OSİ düzeyleri	26
Şekil 3. Hasta grubunun 90 dakika TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	27
Şekil 4. Hasta grubunun 180 dakika TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.	27

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Karbonmonoksit (CO) karbonlu bileşiklerin tam yanmaması ile oluşan renksiz, kokusuz ve iritasyon olmayan bir gazdır. İnsan metabolizma artığı olarak üretilen CO, beraberinde havadan solunarak alınan miktarın toplamıyla toksik doza ulaşmadığı sürece klinik bulgu vermez. Akut CO zehirlenmesi erken ve geç dönemde gerçekleşen etkileri nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilen zehirlenmelerin başında gelmektedir (1,2). Maruziyet süresi, ortamdaki CO miktarı, solunan hava miktarı, kişinin sağlık durumu ve kendine özgü iyileştirici metabolizması akut CO zehirlenmesinin derecesini belirler. Hemoglobine (Hb) bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) oluşturan CO; birçok mekanizma ile toksik etkisini gösterebilir. Bunlardan en önemlisi oluşturduğu doku hipoksisidir. Doku hipoksisine bağlı olarak solunum sistemi, periferik ve santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem gibi tüm sistemler etkilenir. Klinik bulgular tutulan sistemlere göre çeşitlilik gösterir ve zehirlenme derecesine göre nonspesifik görünümünden komaya kadar değişik klinik tabloya yol açabilir (3,4). CO toksik etkisini ayrıca oksidatif strese yol açan serbest radikal oluşumunu arttıran göstermektedir. (5).

CO zehirlenmesinin tanısında birçok tetkik kullanılmakla beraber kesin tanı COHb seviyesinin yüksekliğinin tespitiyle mümkündür. COHb yüksekliği tanıda kullanılmakla beraber, tespit edilme anındaki seviye zehirlenmenin şiddeti hakkında bize bilgi vermez (3,4,6).

Oksidatif stres, aşırı oksidana maruz kalma ve/veya antioksidan kapasitenin azalmasıdır. Biyolojik sistemlerde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron ihtiva eden atom veya moleküllere oksidan veya serbest radikal denmektedir. Mitokondriyal, endoplazmik ve nükleer elektron transport sistemlerinde (sitokrom P-450), peroksidazlarda, monosit ve nötrofillerin fagositozu gibi normal metabolik olaylar sırasında bol miktarda serbest radikal üretilir. Serbest radikaller yaşam süreleri çok kısa

olmasına karşın, yüksek aktiviteleri nedeniyle organizmada yüksek düzeyde tahrip edicidirler (7).

Özellikle Deoksiribonükleik Asid (DNA), protein ve hücre fosfolipidleri gibi bileşiklerle reaksiyona girerek hasarlar oluştururlar. Bu radikallerin oluşumunu ve meydana getireceği hasarı önlemek için vücutta birçok antioksidan savunma mekanizmaları mevcuttur. Serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında denge olduğu sürece, organizma bundan etkilenmemektedir. Bu denge bozulduğunda, oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizma oksidatif strese maruz kalır. Bunun sonucunda, hücresel metabolizma işleyişi bozulur, oluşan moleküler yıkım ile kalp, böbrek, karaciğer, mide, akciğer, beyin gibi birçoğu yaşamsal öneme sahip organlarda doku hasarı meydana gelir (8).

Bu çalışmanın amacı Akut CO zehirlenmelerinin Total Oksidan Status (TOS), Total Antioksidan Status (TAS), Oksidatif Stres İndeksi (OSI) üzerine etkileri ve tedavi sürecindeki düzeyleri ile karboksihemoglobin seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceleyerek CO zehirlenmesinin patofizyolojisi hakkında daha fazla bilgi edinmektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi

2.1.1. Özellikleri:

CO, karbon içeren maddelerin tam olmayan yanması sonucunda oluşan, renksiz, kokusuz, tatsız, iritan olmayan ve akciğerlerden kolaylıkla absorbe olabilen, 28.01 dalton ağırlığında bir gazdır. Dansitesi 0,97 olduğundan atmosferin alt kesimlerinde daha fazla bulunur (5). CO gazının atmosferdeki konsantrasyonu % 0,0001'den azdır (1). İnsanlarda maximum kabul edilebilir sınır 200 ppm konsantrasyonunda 15 dakika ve 30 ppm konsantrasyonunda 8 saattir (9). Ayrıca özgül ağırlığı havadan fazla olduğu için bulunduğu kapalı ortamda tabana çöker (1,2).

2.1.2. Kaynakları

2.1.2.1. Endojen Kaynakları

CO, insan vücudunda Hb katabolizması sonucu endojen olarak da oluşabilir. Bu sebeple normal insan kanında %0-5 oranında karboksihemoglobin (COHb) saptanabilir. (1-4). Eritrositler ömürlerini tamamladıkları zaman Hem-Oksijenaz-1 (HO-1) enzimi ile hem proteini biliverdin, demir ve CO'ya yıkılır. Hemolitik anemilerde COHb seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Endojen CO'nun %79'unun kemik iliğindeki eritropoez sonucu oluşan eritrositlerin hem proteininden, % 21'inin de diğer hem proteinlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çok az bir miktarı da mikrozomal lipidlerin NADPH bağımlı oksidasyonu gibi lipid peroksidasyonundan, Fe⁺³-askorbat katalizasyonundan veya karbon tetraklorid nedenli membran lipidlerinden kaynaklanmaktadır (2) İnsan ve hayvanlarda HO-1'i indükleyen; sıcak, ışık, ses, elektromanyetik alan, enfeksiyon, koku, fiziksel travma, mental ve psikolojik nedenler endojen CO oluşumunu artırır (2,5,6).

2.1.2.2. Eksojen Kaynakları

Asıl olarak kömür, gazyağı ve doğal gaz gibi yakıtların, tam olarak yanmaması sonucu ortaya çıkar. Kapalı ortamda bulunan jeneratörler, petrol kullanan otomobillerin kapalı alanlarda uzun süre çalıştırılması ve orman veya ev yangınları CO oluşturan diğer kaynaklardır. Havalandırması yetersiz olan alanlarda soba, mangal, şofben kullanılması daha nadir olarak da boya çözücü olarak kullanılan metilen klorür gibi kimyasalların solunması, tiner ve sprey boyalar ile zehirlenme oluşabilir (2,10). Sigara dumanı da önemli bir CO kaynağıdır. COHb seviyesi sigara içenlerde %10'a kadar yükselebilir (2-4).

2.1.3. Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi ülkemizde ve dünyada sık görülen toplumsal sağlık sorunları arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) zehirlenmeye bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almakta; kaza ile zehirlenmelerin de en sık nedenini oluşturmaktadır (11). ABD'de yıllık yaklaşık olarak 40.000 kişi bu gaza maruz kalma nedeniyle acil servislere başvurmakta ve yılda yaklaşık 5000-6000 kişi bu zehirlenme sonrasında yaşamını kaybetmektedir. CO gazı tüm dünyadaki ölümcül zehirlenmelerin yarısından fazlasından sorumlu tutulmaktadır (4).

Ülkemizde de benzer olarak ölümlerle sonuçlanan zehirlenme olgularında CO zehirlenmesi yaklaşık %31'lik bir oranla en sık neden olarak bildirilmiştir (12). Ülkemizde adli tıp kaynaklarına göre yılda yaklaşık 100-150 kişi CO zehirlenmesi sonucu hayatını kaybetmektedir (13,14).

CO zehirlenmesinin mortalite oranı %1-31 arasında rapor edilmekle birlikte gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (15). Zehirlenme sonucu; %11 hastada kalıcı nörolojik defisit ve %3 hastada hafıza kaybı, davranış değişikliği gibi nöropsikiyatrik durumlar gelişmektedir (2,15).

Gelişmiş ülkelerde, CO zehirlenmesinin birincil nedenini intihar girişimleri oluşturmaktayken, ülkemizde intihar olayları oldukça az görülmektedir. Kaza sonucu oluşan olgular daha çok kış aylarında artarken, intihar amaçlı olanlar yıl boyunca eşit dağılım göstermektedir. Ayrıca kış mevsiminin şiddetiyle CO zehirlenme olguları artışı arasında ilişki vardır Ülkemizde en sık odun, kömür veya gaz yanmasına bağlı zehirlenmeler özellikle oda ve mutfaklarda bu yakıtların kullanılması sonucunda, sıklıkla tıkalı bacalara bağlı olarak meydana gelir (10,16).

2.1.4. Patofizyoloji

CO toksik etkisini birçok yol ile göstermektedir. Hb, miyogloblin gibi solunum pigmentleri ve sitokrom oksidaz, nitrik oksit sentaz gibi enzimler ile bağ oluşturması, toksik etkilerin temelini oluşturur (2,4).

CO solunduktan sonra alveolo-kapiller membranı difüzyon ile geçer ve oksijene göre 200-300 kat afinite ile Hb bağlanır. Bu nedenle çok kısa zamanda kandaki CO konsantrasyonu tehlikeli oranlara ulaşabilir. Maruziyet süresi, ortamdaki CO miktarı, birim zaman da alınan hava miktarı egzersiz, kişinin sağlık durumu kendine özgü iyileştirici metabolizması zehirlenme derecesini etkileyen faktörlerdir. Vücuttaki CO'nun eliminasyon yarılanma süresi oda havasında yaklaşık 320 dakikadır. Bu süre bir atmosfer basınçta %100 oksijen verilmesi ile 80-90 dakikaya, 3 atmosfer basınçta %100 oksijen verilmesi ile 23 dakikaya düşmektedir (2-6).

CO, Hb reversible olarak bağlanır ve oksijen molekülünün Hb'ne bağlanmasını engeller. Ayrıca bağlı olan oksijen molekülünün periferik dolaşımında Hb'den ayrılıp dokulara geçişini güçleştirir. Böylece oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sola kayar. Hem azalmış oksijen taşınması hem de oksijenin dokulara bırakılmaması nedeni ile hastada ani bir 'kimyasal' anemi ortaya çıkmış olur (5,6,17). Bu hemorajik anemiden daha kötüdür. Çünkü respiratuvar enzim ve pigmentleri etkileyip daha ciddi toksik etkiler oluşturabilir ve doku oksijeni azalır. Dokularda olan hipoksi nedeniyle mitokondriyal sitokromlarda elektron zincirinden elektron çıkışı durur. Oksidatif fosforilasyon bozulur ve hücrel hipoksi oluşur (2,4-6).

CO, myogloblin gibi intraselüler pigmentlere de güçlü bir şekilde bağlanır. CO' in miyoglobline afinitesi oksijenden 20 kat fazladır. Kalp gibi yüksek miktarda O2 kullanan kaslarda CO'in belirgin bir şekilde myoglobline bağlanması aerobik metabolizma için oksijen mevcudiyetini azaltır. Miyokardiyal miyogloblinin CO toksisitesi, kalp kasının kasılmasını dolayısıyla kardiyak debiyi azaltır. Miyokardiyal depresyon, ventriküler aritmi oluşturabilir. Bu da hipotansiyona hatta kardiyak arrest gelişimine neden olabilir (4-6).

CO'in, sitokrom oksidaz, guanilat siklaz ve nitrik oksit sentaz gibi enzimlerin aktivitesini değiştirdiği gösterilmiştir. Oksidatif metabolizmada görev alan bu proteinlerin işlevleri, oksihemoglobin disosiasyonunun zorlaşması ile yavaşlar. Böylece CO zehirlenmesinin ilk birkaç saatinde elektron transport zincirinin fonksiyonu da

azalır ve oksidatif fosforilasyon yapılamayıp mitokondride serbest oksijen radikalleri oluşmaya başlar (4,18).

CO'in mitokondriyal disfonksiyon etkisi; plateletlerden serbest radikaller ve Nitrik Oksit (NO) salınmasına neden olmasındır. NO ve peroksinitrit gibi NO derivelerinin, hem grubu içeren proteinlere yüksek afinitesi vardır. Peroksinitrit, mitokondriyal enzimleri inaktif hale getirir ve elektron transportunu engeller (4,18). Plateletlerdeki NO'in aktive edilmesiyle hipotansiyon ve serebral vazodilatasyon gelişir. Bu patofizyoloji CO zehirlenmesinde bilinç kaybını açıklamaktadır (4). İnterstisyel CO basıncı 20 ppm ve COHb düzeyi %7'ye ulaştığında doku NO seviyesi artar. Vasküler NO'deki artış; fagosit adherensini ve aktivasyonunu sağlayarak oksidatif stresi tetiklemektedir (2,4).

CO sitokrom aksidaza bağlanarak bu enzimin inhibisyonuna neden olur. Mitokondriyal enzimlerin inaktivasyonu sonucu mitokondriyal sitokromlarda elektron zincirinden elektron çıkışı durur, hücresel solunum ve aerobik Adenozin Trifosfat (ATP) üretimi bozulur. Oksijen radikallerinin oluşumu ve gelişen laktik asidoz ölüme neden olur. COHb düzeyleri normale indiğinde bile, hücresel enerji metabolizması inhibe edilir (1,2).

CO'in oluşturduğu iskemik hasar ile aynı anda hipoperfüzyonun olması, lökositlerin reperfüzyon gerçekleşene kadar endotel yüzeyine adhezyonuna neden olur. Reperfüzyon gerçekleştiğinde ise bu lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri, hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak reperfüzyon hasarı oluşturur, en önemli komponentini tekrar aşırı oksijenlenme sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri ve beyindeki lipid peroksidasyonu (geri dönüşümlü demiyelinizasyon) oluşturmaktadır. CO'nun beyinde lipid peroksidasyonuna ve lökositlere bağlı inflamatuvar değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (4,19).

CO Siklik Guanozin Monofosfat (cGMP) üretimini uyarır. CO'in aracılık ettiği reaksiyonla cGMP üretimi oldukça büyük miktarlarda artmaktadır. Böylece vücutta vasküler dilatasyon, düz kaslarda gevşeme, bronkodilatasyon, platelet agregasyonunun inhibisyonu, koagülasyon nekrozlarına yol açar. CO kan damarlarını direkt olarak kalsiyum bağımlı potasyum kanalları üzerinden dilate eder (20).

CO zehirlenmesinde beyinde bulunan intrinsek hücrelerde (nöronlar ve mikrovasküler endotelium) NO ile ilişkili oksidan ajan olan nitrotirozin salgılandığı gösterilmiştir. NO ile ilişkili oksidanlar trombosit aktive edici faktör ve lökosit adhezyon moleküllerinin oluşumuna yol açarak, lipid peroksidasyonu zincirini başlatan

mikrovasküler yatakta lökosit birikimini arttırmaktadır (19). CO ksantin dehidrogenazı ksantin oksidaza dönüştürür. Ksantin oksidaz ise hipoksantin ile reaksiyona girer ve süper oksit (serbest oksijen radikali) oluşturur. Nihayetinde süperoksit oluşumu lipid peroksidasyonuna ve nörolojik hasara neden olur. CO zehirlenmesinin neden olduğu nörolojik bulguların beyin lipid peroksidasyonundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür. (21).

2.1.5. Klinik Belirtiler ve Bulgular

Karbonmonoksit zehirlenmesinin akut, gecikmiş veya kronik etkileri farklı belirti ve bulgular oluşturabilir

2.1.5.1. Akut Etkiler

CO zehirlenmesinde klinik bulgular oldukça geniştir. Klinik belirti ve bulgular genellikle nonspesifik olup birçok hastalığı taklit edebilir. Hastalar genellikle selüler hipoksiyi kompanse etmeye çalışan takipne ve taşikardi ile karşımıza çıkmaktadırlar. Baş ağrısı, bulantı, kusma konsantrasyon azalması sık görülen semptomlardır. Bu durum, hastalığın nonspesifik viral hastalık veya viral gastroenterit, ya da besin zehirlenmesi ile karıştırılmasına neden olmaktadır. Maruziyet süresi uzadıkça senkop, konfüzyon, epileptik nöbetler ve koma meydana gelebilir. Hastalar akut inme semptomları ile de başvurabilir (22). Zehirlenme derecesine göre belirtiler ve bulgular hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) (22).

Tablo 1: CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme dereceleri (22).

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

Akılda tutulması gereken, benzer maruziyet koşulları olmasına rağmen zehirlenen bireylerin farklı semptomlar ile karşımıza çıkabileceğidir. %10'un altında COHb düzeyine sahip çoğu hasta asemptomatiktir. %2,5 konsantrasyonunda ise etki görülmez. %20 üzerinde baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon ve bulantı gelişir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya anginası olan hastalarda daha düşük konsantrasyonda daha klinik belirtiler görülebilir. Hastalarda göğüs ağrısı olabileceğinden miyokardiyal iskemiye bağlı kardiyak disritmilerle karışabilir. Diğer sistemik komplikasyonlar; iskelet kası nekrozu, böbrek yetmezliği, pankreatit ve hepatoselüler hasardır (2,4).

CO zehirlenmesinde etkilenmesi ile hayati tehlike oluşturan iki sistem; santral sinir sistemi ile kardiyovasküler sistemdir. Zehirlenmelerde en belirgin semptomlar santral sinir sistemi etkilenmesine aittir. CO'den diğer birçok sistem etkilenmekte ve değişik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır (Tablo 2) (22).

CO her ne kadar koroner kan akımını artırıyorsa da, kardiyak kaslardaki intraselüler miyoglobine bağlanarak ve oksihemoglobin dissosiasyon eğrisi sola kaydırarak oksijenin mitokondriye transportunu ve hücrenin respiratuar fonksiyonu bozmaktadır. Sonuçta hipoksi ve buna bağlı olarak miyokard disfonksiyonu gelişmektedir (2). İnsanlarda yapılan çalışmalar yüksek konsantrasyonlarda CO maruziyetinin iskemik kalp hastalığı riskini artırdığını göstermektedir (2) CO'in akut mortalitesinin önemli nedenlerden birisi miyokardın içinde bulunduğu hipoksik stres nedeni ile oluşan ventriküler disritmilerdir. Koroner arter hastalığı olanlarda COHb seviyeleri %10'un altında olduğunda bile disritmiler ortaya çıkabilir (18). Muayenede taşikardi, bradikardi, hipotansiyon, nabız ve ritm değişiklikleri saptanabilmektedir CO zehirlenmelerinde mortaliteden büyük ölçüde ventriküler disritmiler ve nörolojik sekeller sorumlu tutulmaktadır. En sık ölüm nedeni ventriküler disritmiye bağlı kardiyak arrest olarak bilinmektedir (1-4).

Solunum sisteminde en sık rastlanan klinik pnömonidir. Pulmoner ödem ikinci sırada yer alır. Nadiren de olsa CO zehirlenmesi sonrası Adult Respiratory Distress Sendromu (ARDS) görülmektedir (23). COHb %50'nin üzerine çıktığında akciğerde patoloji bariz hale gelir. Hafif olgularda olayın kompensasyonu için takipne ve respiratuar alkaloz görülebilir. Uzun süre maruziyette hipoksiye sekonder artan laktik asite bağlı metabolik asidoz gelişebilir (24).

Tablo 2: CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlerdeki belirti ve bulgular (22).

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

Böbrek yetmezliği; hipoksi, hipotansiyon veya rabdomiyolize sekonder miyoglobinüriye bağlı olarak da gelişebilen potansiyel ölümcül bir komplikasyondur. Glikozüri, proteinüri, hematüri ve miyoglobinüri de görülebilen diğer komplikasyonlardır (5). Muskulokutanöz sistemde vazodilatasyona bağlı olarak deri

kiraz rengini alır. CO'in direkt toksik etkisine bağlı olarak gelişen nekroz nedeniyle ciltte büller oluşabilir. Direkt hücresel yıkım, konvülziyon veya ajitasyona bağlı rabdomiyoliz ortaya çıkabilir. Kas hücre yıkımı ile kalsiyum (Ca) ve hücre komponentleri (kreatin kinaz, miyogloblin, potasyum) kana karışır. Bu maddelerin serum seviyeleri artar (25). Etkilenen iskelet kasları ağrılıdır. Özellikle alt ekstremitede meydana gelen iskelet kası nekrozu böbreklerde akut tübüler nekroza yol açabilir. Buna ek olarak CO zehirlenmesi sonrasında Volkmann kontraktürü, osteomyelit de kas nekrozunun komplikasyonu olarak gelişebilmektedir (23).

2.1.5.2. Gecikmiş Etkiler

CO zehirlenmesinin akut etkilerinin yanında extrapramidal semptomları, kognitif ve psikomotor bozuklukları içeren uzun dönem noropsikiyatrik sekeller de bildirilmiştir(4,5). Zehirlenmenin 2. gününden 240. gününe kadar ortaya çıkabilen bu sekeller %1-47 oranında görülebilmektedir. Hafıza kaybı, konfüzyon, ataksi, nöbetler, idrar ve gaita inkontinansı, duygusal değişkenlik, konuşma bozuklukları, apati, mental bozukluklar, anoreksi, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar, parkinsonizm, koreatetoz, mutizm, kortikal körlük ve psikoz bu tablo içinde yer almaktadır (4,5).

2.1.5.3 Kronik Etkiler

Uzun süre düşük seviyede CO'te maruz kalanlarda baş ağrısı, halsizlik, anoreksi, apati, insomnia ve kişilik değişiklikleri görülebilir (4,5). Aynı zamanda sigara içenlerde kronik CO maruziyeti sonucunda ateroskleroz hızlanabilir (4). Ayrıca çalışma ortamında CO' ya uzun süre maruz kalanlarda sistolik ve diyastolik basıncın yükseldiği de gösterilmiştir (26).

2.1.6. Tanı ve tanısal testler

Karbonmonoksit zehirlenmesi tanısında şüphelenmek önemlidir. Klinik olarak birçok sistem ile ilgili belirtiler vermesi nedeni ile ayrıntılı anamnez alınması faydalı olur. Evde veya işyerinde CO kaynağı olabilecek ısıtıcı veya makinelerin varlığı ile hastanın son dönemde çalıştığı işler ve aktiviteleri sorgulanmalıdır. Şüphe sonrasında tanısal testler kullanılarak kesin tanı konulabilir (4).

2.1.6.1 Serum COHb seviyesi ve kan gazı analizi

COHb'nin yarılanma ömrü oda havasında 4–5 saat olduğundan mümkün olan en kısa sürede etkilenen kişilerde COHb seviyesi ölçülmelidir. COHb seviyesi genellikle kanda CO ile doymuş Hb seviyesini spektrofotometrik olarak okuyan ko-oksometre cihazları ile ölçülür. Rutin kullanılan kan gazı cihazları sadece oksihemoglobin düzeyini ölçerken, kooksimetrelili cihazlar deoksihemoglobin, COHb ve methemoglobin düzeylerini de ölçebilirler (4).

CO zehirlenmesini yüksek COHb düzeyleri desteklese de COHb düzeyleri ile klinik bulgular ve prognoz arasında ilişki kurmanın sağlıklı sonuçlar vermediği bildirilmiştir. Maruziyetin süresi daha önemlidir. CO zehirlenmelerinde kronik maruziyetlerde COHb düşük olsa bile akut CO zehirlenmelerinde oluşan yüksek COHb seviyeli klinik tablodan daha ağır seyredebilir (2,5). Aynı maruziyet koşulları olmasına rağmen bireyler CO zehirlenmesinin farklı semptomları ile karşımıza çıkabilirler. %10'un altında COHb düzeyinde çoğu hasta asemptomatiktir. COHb düzeyleri %60-80 arasına yükseldiğinde kardiyak arrest, solunum arresti ortaya çıkmaktadır. Dikkat edilmesi gereken husus COHb düzeylerinin prognostik olmadığı ve oldukça düşük CO düzeylerinde bile ölümlerin bildirilmiş olduğudur (Tablo 3) (10).

2.1.6.2. Biyokimyasal testler

Çizgili kas ve miyokard hasarında kreatin fosfokinaz ve miyoglobin artışı olabilir. Miyokardiyal hasar nedeni ile kardiyak troponin seviyeleri yüksek bulunabilir. Miyoglobüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Elektrolit seviyelerinde bozukluklar görülebilir. Ciddi toksisitede hipokalemi, hiperglisemi oluşabilir. Amilaz seviyesi yüksek bulunabilir. Hafif lökositoz olabilir. Dissemine intravasküler koagülasyon ve trombotik trombositopenik purpura bulguları görülebilir (5,6).

Tablo 3: COHb seviyesine göre belirti ve bulgular (22).

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

2.1.7 Ayırıcı Tanı

CO zehirlenmesi, birçok sistemi hafif veya şiddetli olarak etkileyebildiği için çok geniş bir ayırıcı tanı listesi mevcuttur. Özellikle kronik obstrüktif akciğer hastalığının alevlenme dönemi, myokardiyal iskemi, inme, nöbet, migren baş ağrısı, depresyon veya viral hastalık sanılıp yanlış tedavi edilebilmektedir. Ayrıca santral sinir sistemi, solunum ve dolaşım sistemlerinin etkilendiği durumlarda CO ile eşzamanlı olabilecek travma, yanık ve diğer intoksikasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır (4). CO zehirlenmesi birçok sistemi hafif veya ileri derecede etkilediği için ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülmelidir (Tablo 4) (22).

2.1.8 Medikal Tedavi ve Takip

CO zehirlenmeli hastanın tedavisi olay yerinde başlar. İlk olarak hasta, CO kaynağından uzaklaştırılmalıdır. Oksijen verilerek, havayolu yönetimi, solunumu ve kardiyovasküler durumu stabilize etmeye yönelik agresif destek tedavisi yapılması gerekir. Tüm hastalar dikkatlice gözlenmeli, özellikle kalp hastalığı olanlar COHb seviyeleri normal değerlerde olsa bile kardiyak monitörizasyon ile takip edilmelidirler (4,5).

Tablo 4: CO zehirlenmesinde ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar (22).

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

Asıl tedaviyi, bağlandığı bölgeden CO'yu yarışmalı olarak çıkaran oksijen oluşturur. Kandaki CO'in eliminasyonu, solunum havasındaki oksijen konsantrasyonu ya da atmosfer basıncı artırılarak hızlandırılabilir. Oda havasında ortalama 4-5 saat olan COHb yarılanma ömrü, %100 oksijen tedavisi ile ortalama 60 dakikaya, Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) ile ise ortalama 20 dakikaya inmektedir. Oksijen tedavisi ile COHb'in dissosiasyonu artmakta ve toksik etkileri azalmaktadır. Ayrıca oksijen verildiğinde kanda çözünen oksijen miktarı artmakta ve CO yarılanma ömrü azalmaktadır. Bu nedenle %100 oksijen verilmesi veya hiperbarik oksijen uygulaması iki değişik tedavi yöntemidir (4,5).

CO zehirlenmesinde hipotansiyon varsa mayi replasmanı ve vazopressörlerle tedavi edilmelidir. Hayatı tehdit eden disritmilerde standart ileri kardiyak yaşam desteği protokolleri uygulanmalıdır. Serebral ödem tespit edilen kişilerde; başın elevasyonu, mannitol, hiperventilasyon gerekebilir. Steroidlerin bu durumda faydası ispatlanmamıştır ancak ciddi vakalarda denenebilir. Gebelikte oksijen tedavisinin süresi uzatılmalıdır. Fetal COHb seviyesi maternal COHb seviyesinden yüksektir. HBOT gebelikte kontraendike değildir (4,6).

Dört saat %100 maske ile oksijen tedavisi alıp bulguları düzelen hastalar kontrole çağrılmak üzere taburcu edilebilirler. Orta-ciddi derecede zehirlenen ve Normobarik

Oksijen Tedavisine (NBOT) tedavisine rağmen düzelmeyen hastalar hastanede takip edilmelidirler. Şuuru kapalı ve HBOT alan kişilerde tüm tedavilere rağmen genel durumunda iyileşme gözlenmeyen hastalarda diğer sebepler gözden geçirilmelidir (4,6).

2.1.9. Prognoz

Zehirlenmenin seyri hastadan hastaya değişir. Maruz kalınan karbonmonoksit miktarı, ortamdaki oksijen konsantrasyonu, maruz kalınan süre, yaş, cinsiyet, metabolizma, eşlik eden durumlar, hastanın kullandığı ilaçlar gibi pek çok faktör hastanın seyrini etkileyebilmektedir. Ağır olgularda mortalite oldukça yüksektir. Ağır zehirlenme olgularının yaklaşık %30'unun fatal sonuçlandığı ileri sürülmektedir. Kardiyak arrest, koma, metabolik asidoz, yüksek COHb düzeyleri, ileri yaş, komorbid durumun varlığı, nörolojik sekellerin ortaya çıkmış olması mortalite ve morbidite açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Literatürde gecikmiş nörolojik sekellerin, maruz kalan hastaların %3-47'sinde ortaya çıkabildiği ileri sürülmektedir. Geç nörolojik sekellerin büyük bir çoğunluğu yaklaşık bir yıl içinde iyileşebilmektedir. Bu sekeller bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme ile tespit edilebilmektedir (1-6).

2.2. Serbest Radikaller (oksidanlar)

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllerdir. Serbest radikaller yaşam süreleri çok kısa olmasına karşın, yüksek aktiviteleri nedeniyle organizmada yüksek düzeyde tahrip edicidirler. Serbest radikallerin oluşum hızı ile ortadan kaldırılma hızı arasında denge olduğu sürece, organizma bundan etkilenmemektedir (7,8,27). Bu denge bozulduğunda, oksidanların arttığı veya antioksidanların yetersiz kaldığı durumlarda organizma oksidatif strese maruz kalır (8). Bunun sonucunda, hücresel metabolizma işleyişi bozulur, oluşan moleküler yıkım ile kalp, böbrek, karaciğer, mide, akciğer, beyin gibi birçoğu yaşamsal öneme sahip organlarda doku hasarı meydana gelir. Son yıllarda birçok hastalık oluşumundaki yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan sorumlu tutulmaktadır (28).

Biyolojik sistemlerde meydana gelen serbest radikallerin en önemlisi oksijen radikalleridir. Serbest oksijen radikalleri, normal hücre metabolizmasında oksijen içeren birçok biyokimyasal indirgenme reaksiyonları sonucunda oluşabilmektedir.

Serbest radikaller kovalent bağların homolitik kırılması ile normal bir molekülün elektron kaybetmesi ve normal bir moleküle elektron transferi ile

oluşmaktadır. En Önemli Serbest Oksijen Radikalleri Şunlardır: Süper Oksit Radikali (O_2^-), Hidrojen Peroksit (H_2O_2), Hidroksil Radikali (HO^\cdot), Singlet Oksijen ($O_2^{\uparrow\downarrow}$)dir (29).

NO diğer önemli bir radikaldir. NO, bir radikal olmakla birlikte reaktivitesi nispeten düşüktür, verdiği hasar da, girdiği reaksiyonlar sonucunda üretilen NO_2 , N_2O_3 , NO_2^- , NO_3^- , HONO ve -OONO gibi maddeler etkisiyle oluşur (7,29).

2.2.1. Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Organizmada çoğu fizyolojik olay sırasında küçük miktarlarda serbest radikaller ve Reaktif Oksijen Türleri (ROS) oluşmaktadır. Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında oluştuğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücrenin tüm bileşenleri radikal oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Özellikle mitokondriyal elektron transport zinciri endojen kaynaklı radikallerin oluştuğu en önemli yerdir. Bunların yanı sıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırmırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondriyal elektron transport sistemi, moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrenel serbest radikalleri oluştururlar (8,30,31).

Mitokondriyal elektron transport zinciri en önemli serbest radikal üretim kaynağı olması yanında endoplazmik retikulumda, redoks döngüsü, araşidonik asit metabolizması, fagositoz, otooksidasyon, oksidan enzimlerin reaksiyonları ile de serbest radikaller oluşabilmektedir (29).

2.2.2. Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları

Serbest radikal oluşumunun ekzojen kaynakları arasında sigara, pestisitler, çözücüler, petrokimya ürünleri, ilaçlar, alkol, güneş ışınları, stres, X-ışınları hatta yiyeceklerde bulunan bazı bileşikler en önemlileridir. Ağır bedensel aktivite de oksijen kullanımındaki artışla beraber radikal oluşumunu artırmaktadır (29).

Organizmanın doğasından kaynaklanmayan, sadece dış etkenlerin varlığında oluşan reaksiyonlar sonucunda da serbest radikaller açığa çıkabilir. Bunlar şu şekilde sıralanabilir;

-Antineoplastik ajanlar

-Radyasyon

-Alışkanlık yapan maddeler: Alkol ve uyuşturucular.

-Çevresel ajanlar: Ksenoniyotikler (Hava kirliliği yapan fotokimyasal maddeler, hiperoksi, pestisitler, sigara dumanı, solventler, anestezi maddeler, aromatik hidrokarbonlar).

-Stres: Streste katekolamin düzeyi artar. Katekolaminlerin oksidasyonu ise serbest radikal kaynağıdır (Tablo 5) (29).

2.2.3. Hücrelerde Serbest Radikallerin Etkileri

Vücutta serbest radikaller ile antioksidan savunma mekanizması arasında bir denge vardır. Bu denge oksidanlar lehine bozulduğunda, serbest radikaller karbonhidrat, lipid, protein ve DNA gibi biyomoleküller ile etkileşerek hücrede yapısal ve metabolik değişikliklere neden olur (Tablo 6) (29). Serbest radikal reaksiyonları, normal koşullarda bağışıklık sistemi hücrelerinden nötrofil, makrofaj gibi hücrelerin savunma mekanizması için gerekli olsa da, serbest radikallerin fazla üretimi doku hasarı ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (7,29). ROS'nin sinyal transdüksiyonuna etkileri sonucunda; apoptosis, proliferasyon, transformasyon ve farklılaşma gibi çeşitli hücresel olaylar etkilenmektedir (31,32).

Tablo 5: Endojen ve eksojen serbest radikal kaynakları (29).

Endojen Kaynaklar	Eksojen Kaynaklar
Mitokondriyal Elektron Transport Zinciri	İlaç Oksidasyonları
Kloroplast Elektron Transport Zinciri	İyonize Radyasyon
Oksidan Enzimler: Ksantin Oksidaz	Güneş Işığı
İndolamin Dioksijenaz	X- Işınları
Triptofan Dioksijenaz	UV- Işınları
Galaktoz Oksidaz	Isı Şoku
Siklooksijenaz	Glutasyonu Okside Eden Maddeler
Lipooksijenaz	Ortam havası:
Mono Aminooksidaz	Sigara Dumanı
Fagositik Hücreler	Ozon
Nötrofiller	Kükürtdioksit
Monosit ve Makrofajlar	Egzoz Gazları
Eozinofiller	
Endotelial Hücreler	
Oto-Oksidasyon Reaksiyonları	

2.3. Antioksidan Savunma Sistemleri

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan defans sistemine sahiptir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır. Vücudun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Çünkü kan antioksidanların vücudun tüm bölümlerine taşınmasını ve dağıtımını gerçekleştirmektedir (33).

Tablo 6: Serbest radikallerin etkileri

Doymamış Yağlar	Kolesterol ve yağ asitlerinde oksidasyon Lipidlerde çapraz bağlanmalar Organel ve hücrelerde çapraz bağlanmalar
Karbonhidratlar	Polisakkaritlerin depolimerizasyonu
Nükleik Asit Bazları	Hidroksilasyonlar, Mutasyonlar, kimyasal modifikasyonlar
Kükürtlü Amino Asitler	Protein denatürasyonu ve çaprazlanma Enzimlerde inhibisyon
Proteinler	Peptid zincirlerinde kopma, Denatürasyon
Nükleik Asitler	Tek ve çift iplikçik kırılmaları Proteinlerde çapraz bağlar Baz içermeyen bölgeler
Hiyaluronik Asit	Sinoviyal sıvı akışkanlığında değişme

Plazmada antioksidanlar bir etkileşim içinde bulunurlar. Genel olarak bu maddeler sinerjistik olarak çalışmaktadırlar. Bu etkileşimden dolayı, bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Ayrıca bir antioksidandaki azalma diğerindeki artış ile kompanse edilebilmektedir. Total antioksidan kapasitenin ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada, bireysel antioksidanlardan çok bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (32-34).

Antioksidanlar 4 farklı mekanizma ile oksidanları etkisizleştirirler.

1. Scavenging (Temizleme) Etkisi: Oksidanları zayıf bir moleküle çevirme şeklinde olan bu etki enzimler tarafından yapılır.

2. Quencher (Baskılama) Etkisi: Oksidanlara bir hidrojen aktararak etkisiz hale getirme şeklinde olan bu etki vitaminler ve flavonoidler tarafından yapılır.

3. Onarma Etkisi Onarıcı Etki (Repair Etki): Onarıcı etki üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Oksidatif hasar görmüş DNA molekülünü tamir eden enzimler bu gruba örnek olarak verilebilir (28).

4. Zincir Koparma Etkisi: Oksidanları bağlayarak fonksiyonlarını engelleyen ağır metaller şeklinde olan bu etki hemoglobin, seruloplazmin ve E vitamini tarafından yapılır (35,36).

Antioksidanlar oksidanları tutarak daha zayıf bir moleküle dönüştürmektedirler. Antioksidan savunma elemanları hücre içi ve hücre dışı ortamda farklıdırlar. İnsanda belli başlı hücre içi antioksidanlar Süperoksit Dismutaz (SOD), Katalaz (CAT) ve Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px) enzimleridir. SOD'ın yapısında bakır, çinko ve manganez; GPx'in ise selenyum iyonu bulunduğundan bu enzimler 'metalloenzim' olarak da adlandırılırlar. Hücre içi ortamın aksine hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplasmin, albumin, bilirubin, P karoten ve α -l antitripsin sorumludur (36-38).

Vücutta antioksidanlar enzimatik ve non enzimatik olarak 2 grup altında bulunur. Enzimatik antioksidanların başlıcaları; SOD, CAT, Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon Redüktaz (GSSG-R), Glutasyon-S-Transferazlar (GST) ve Mitokondrial Sitokrom Oksidaz'lardır (37,39). Enzimatik olmayan antioksidanların başlıcaları; Askorbik Asit (C Vitamini), β -Karoten (Vitamin A Ön Maddesi), Vitamin E (α -Tokoferol), Melatonin, Polifenoller, Transferin, Laktoferrin, Seruloplazmin, Albümin, Ürik Asit ve Bilirubin'dir (Tablo 7) (40). Bunlar serbest radikallere karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar.

Tablo 7: Biyolojik sistemlerde antioksidan savunma sistemi (40).

Enzimatik	Nonenzimatik	
Süper Oksit Dismutaz (SOD)	Glutasyon (GSH)	Albümin
Katalaz (KAT)	α -Tokoferol (vit E)	Seruloplazmin
Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)	Askorbat (vit C)	Transferrin
Fosfolipid Hidroperoksit	β -Karoten	Ferritin
Glutasyon	Flavonoidler	Laktoferrin
Peroksidaz (PLGSH-Px)	Ürat	Melatonin
Glutasyon S-transferaz (GST)	Bilirubin	Sistein
Glutasyon Redüktaz (GSSG-R)		

Antioksidanların oksidatif hasarlara karşı dokuları veya hücreleri koruyucu özellikleri göz önüne alındığında, yaşlanmaya, doku hasarlarına ve toksik ajanlar ile zehirlenmeye karşı koruyucu ajanlar olarak gösterilmektedir (41).

2.4. Total Antioksidan Status (TAS) ve Total Oksidan Status (TOS)

ROS, metabolik ve fizyolojik süreçlerde üretilir, organizmada zararlı oksidatif reaksiyonlar meydana gelebilir. Bunlar enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidan mekanizmalarla uzaklaştırılır. Bazı durumlarda, oksidanlardaki artış ve antioksidanlarda azalma önlenemez ve oksidan/antioksidan denge, oksidatif taraf lehine kayar. Sonuç olarak, 100'den fazla hastalığa neden olan oksidatif stres meydana gelir. Vücuttaki oksidatif stresi ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için oksidan ve antioksidan moleküllerin bireysel ölçümü yerine total olarak ölçümünü sağlayan yöntemler yaygınlaşmaktadır (42,43). TOS düzeyinin, TAS düzeyine oranlanmasıyla OSİ hesaplanmaktadır. OSİ vücudun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Onayı (Tarih: 14.02.2012 karar no:14.02.2012/38) alındıktan sonra Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Tıp ve Biyokimya Anabilim Daları tarafından yapıldı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun yürütüldü. Çalışma prospektif gerçekleştirildi.

Yılda yaklaşık 60.000 hasta (16 yaş üzeri) tanı ve tedavi için acil servisimize başvurmaktadır. 2011 Kasım ve 2012 Mart ayları arasında, CO zehirlenmesi ile 158 (% 0,26) olgu acil servise başvurdu. Bu çalışma Acil Serviste Şubat 2012-Mart 2012 tarihleri arasında, akut CO zehirlenmesi tanısı alan 113 hasta ve 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 163 kişi üzerinde yapıldı. CO zehirlenmesi ile başvuran 45 hasta çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu hastanemizde çalışan 50 sağlıklı personelden oluşturuldu. Tüm katılımcıların detaylı bir tıbbi öyküsü alındı ve ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya dâhil edilen tüm katılımcılarda bilinen akut ya da kronik tıbbi bir hastalık bulunmuyordu.

Çalışmaya acil servise zehirlenmenin ilk 24 saati içerisinde başvuran, değerlendirme sonrası CO zehirlenmesi tanısı koyduğumuz ve sözel olarak uyarılabilen 16 yaş üzerindeki hastalar dâhil edildi.

Araştırmaya dâhil olma ve olmama kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri

1. COHb \geq 10 olmak
2. 16 yaş ve üstünde olmak
3. Şuuru açık olmak
4. Çalışmaya katılımda rızalı olmak

Çalışmaya alınmama veya çıkarılma kriterleri

1. Herhangi bir sebeple katılımcıların kendi istekleri ile çalışmayı yarıda bırakmaları.
2. Hastanın kaybedilmesi
3. Tıbbi öykü veya fizik muayene sonrası; koroner arter hastalığı, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, nörolojik bozukluklar, diyabet, karaciğer ve böbrek hastalıkları, periferik damar hastalığı, akciğer hastalığı, multiple skleroz, demir eksikliği anemisi tespit edilen ve obez olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Acil servis doktoru tarafından CO zehirlenmesi iddiası tanısı ile acil servise başvuran her hastanın ayrıntılı anamnezi alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastalardan rutin biyokimyasal tetkikler istendi. COHb seviyesi ölçümüne parmak ucundan bakıldı. CO ölçümü sinyal yakalama CO-pulse oksimetre cihazı (Masimo'nun SET Rainbow, Masimo'nun Co, ABD) kullanılarak yapıldı.

COHb seviyesi $> \%10$ üzerinde olan ve CO zehirlenmesi tanısı konan hastalara yüz maskesi kullanarak $\%100$ oksijen tedavisi başlandı. Oksidan-antioksidan (TAS-TOS) seviyeleri ölçümü için kan örnekleri başvuru anında, tedavinin 90.dakikasında ve 180. dakikasında olmak üzere üç kez alındı. Kontrol grubundan 1 defa kan alındı. Kan örnekleri kan tüpleri içine periferik ön kol antekübital damarlardan alındı ve örnekler hemen 4°C 'de buz üzerine konuldu. Alınan kan örnekleri nüve NF 1200 santrifüj cihazı ile 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Kan hücrelerini serumdan ayırdıktan sonra ependorf tüplerine aktarılan serum örnekleri analiz gerçekleşinceye kadar -80°C 'de saklandı. Tüm ölçümler, numuneler oda ısısında çözüldükten sonra Tokyo Boeki Prestige 24i chemistry analyzer (Tokyo Boeki, Japan) cihazı ile yapıldı.

3.1. Total Oksidan Seviye (TOS) Ölçümü

TOS ölçümü Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik yöntem ile yapıldı (1). Bu metod örneklerin içerdiği oksidan moleküllerinin ferroz iyonu ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanmaktadır. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xilenol orange ile renkli bir bileşke oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların

miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir. Birimi $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L olarak yazılmaktadır (42).

3.2. Total Antioksidan Seviye (TAS)) Ölçümü

Total antioksidan kapasite Erel yöntemi ile ölçüldü (43). Bu ölçüm yönteminde 2,2'A-azino-bis-(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) radikali (ABTS radikali) kullanılmaktadır. ABTS radikali, antioksidan konsantrasyonuna ve antioksidan kapasiteye göre mavi ve yeşil rengini kaybetmektedir. Bu renk değişikliği, absorbans değeri 660 nm'de ölçülerek değerlendirme yapılmaktadır. Bu ölçüm metodunun prensibi hidrojen peroksit varlığında ABTS molekülünün ABTS+ molekülüne okside olmasına dayanmaktadır. 30 mmol/L asetat tamponu ve pH: 3,6'da koyu yeşil renkte olan radikalın, asetat tamponu 0,4 mol/L, pH: 5,8 olduğunda rengi açılmaktadır. Renk değişimi ile örnek içindeki antioksidan miktarı arasında ters ilişki bulunmaktadır. Reaksiyon hızı standart yöntem olan Trolox ile kalibre edilmektedir. Birimi mmol Trolox equivalent/L olarak yazılmaktadır.

3.3. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Hesaplaması

OSİ hesaplamasından önce TAS birimi $\mu\text{mol/L}$ ye çevrildi.

$$\text{OSİ} = \text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox equivalent/L}) \times 100$$
 şeklinde hesaplandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin (COHb, TOS, TAS ve OSİ) dağılım analizi Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılımlı ve bağımsız verilerin karşılaştırılmasında independent-sample t test kullanıldı. Normal dağılım gösteren bağımlı gruplarda farklılıkları değerlendirmek için Pillai's Trace testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel değerlendirme için, Windows için SPSS Ver. 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) paket programı kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya CO zehirlenmesi olan 113 hasta ve 50 gönüllü olmak üzere toplam 163 kişi alındı. Çalışmaya alınan hastaların %46'sı erkek (n=52) , %54'ü kadın (n=61) iken, kontrol grubundaki bireylerin %48'i erkek (n=24), %52'si (n=26) kadındı.

Hasta [34.9±16.1 yıl (16-83)] ve kontrol [33.7±14.8 yıl (17-67)] gruplarının ortalama yaşları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$).

CO zehirlenmesi ile acil servise ortalama başvuru süresi 31.70±12.46 dakika idi. Tüm hastaların bilinçleri açık idi. Hastaların bazıları doğrudan acil servisimize başvururken bazıları dış merkezlerden acil servisimize gönderilmişti. Tüm hastalarda CO zehirlenmesi arızalı ısıtma sistemleri nedeniyle gerçekleşmişti.

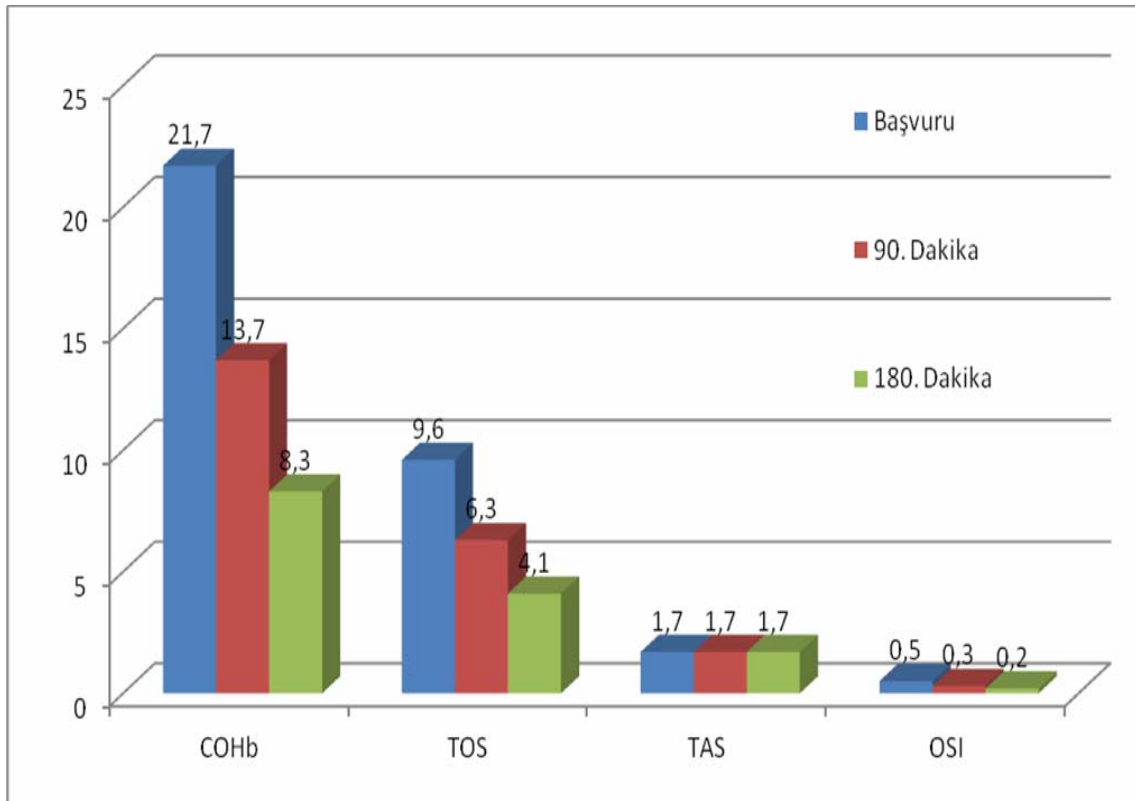
Her iki grupta TAS, TOS, OSİ ve yaş düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p>0,05$). Hasta grubu için başvuru anında, 90. Dakika ve 180. dakika COHb düzeyleri ile TAS, TOS ve OSİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon yoktu ($p>0,05$).

Her iki gruptaki erkekler ve kadınlar için ortalama TAS, TOS, OSİ düzeyleri arasındaki farklılık ($p>0.05$) istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Hasta grubunda zamana göre COHb, TAS, TOS ve OSİ parametrelerinin karşılaştırma sonuçları Tablo 8 ve Şekil 1 de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta grubunda COHb TAS, TOS, OSİ düzeylerinin karşılaştırılması

Parametreler	Başvuru	90. Dakika	180. Dakika	P
COHb (%)	21.76±7.58	13.71±5.47	8.32±4.74	<0.000
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L)	9.60±6.02	6.30±3.75	4.19±2.56	<0.000
TAS (mmol Trolox equivalent/L)	1.78±0.70	1.77±0.80	1.78±0.77	0.924
OSI (arbitrary unit)	0.58±0.38	0.39±0.25	0.25±0.16	<0.000



Şekil 1. Hasta grubunda COHb, TAS, TOS ve OSİ düzeyleri

CO zehirlenmesi ile acil servise başvuran hastaların başvuru anındaki TOS ve OSİ düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ($p < 0.001$ tümü için) ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı. Diğer taraftan hasta grubunun başvuru anındaki TAS ($p > 0.05$) seviyeleri ile kontrol grubunun TAS seviyeleri arasında fark yoktu (Tablo 9) (Şekil 2).

Hasta grubunda 90. dakikada ölçülen TOS ve OSİ düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksekti ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$ tümü için) (Tablo 9) (Şekil 3).

Zehirlenme grubundaki 180. dakika TAS, TOS ve OSİ değerleri kontrol grubuna yakındı ve arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p > 0.05$) (Tablo 9) (Şekil 4).

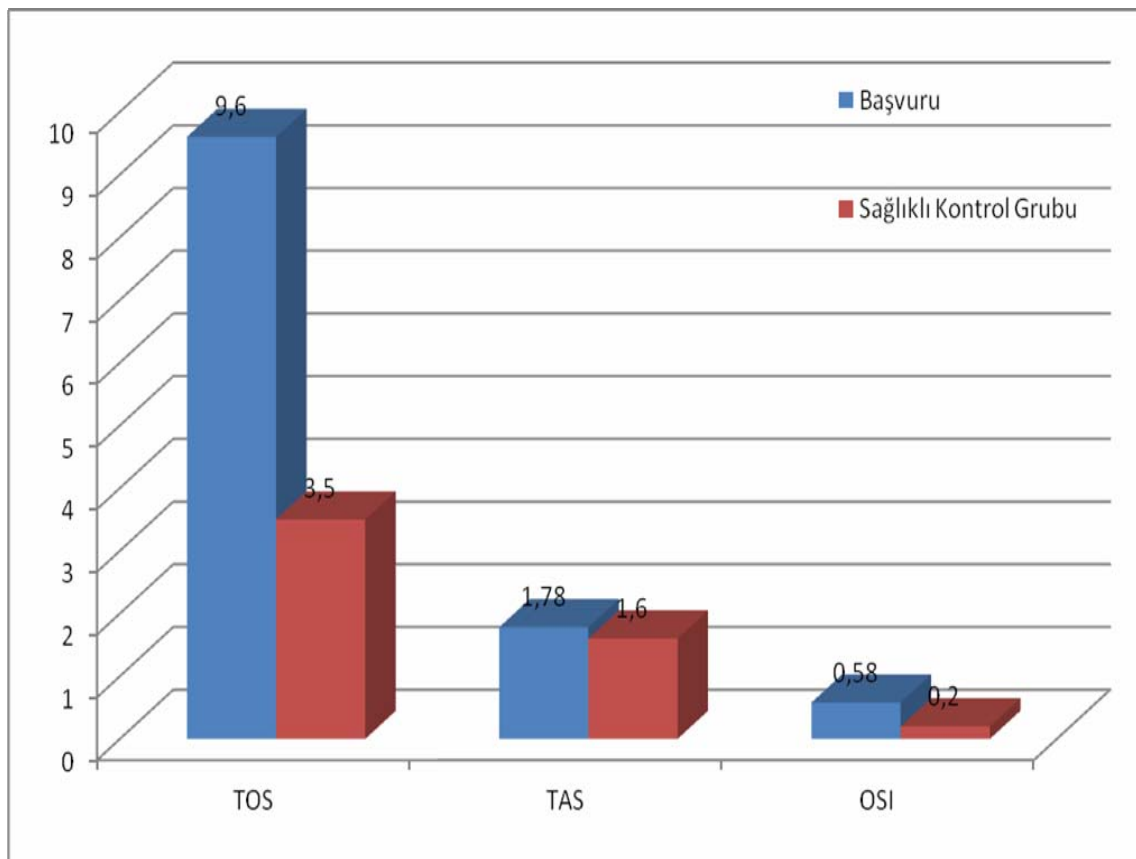
Tablo 9. Her iki grupta TAS , TOS , OSİ düzeylerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Grup	Başvuru	90. Dakika	180. Dakika	P
TOS ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L)	Hasta	9.60 \pm 6.02	6.30 \pm 3.75	4.19 \pm 2.56	<0.000 ^a
	Kontrol	3.51 \pm 1.25			<0.000 ^b 0.80 ^c
TAS (mmol Trolox equivalent/L)	Hasta	1.78 \pm 0.70	1.77 \pm 0.80	1.78 \pm 0.77	0.177 ^a
	Kontrol	1.64 \pm 0.21			0.17 ^b 0.198 ^c
OSI (arbitrary unit)	Hasta	0.58 \pm 0.38	0.39 \pm 0.25	0.25 \pm 0.16	<0.000 ^a
	Kontrol	0.22 \pm 0.09			<0.000 ^b 0.139 ^c

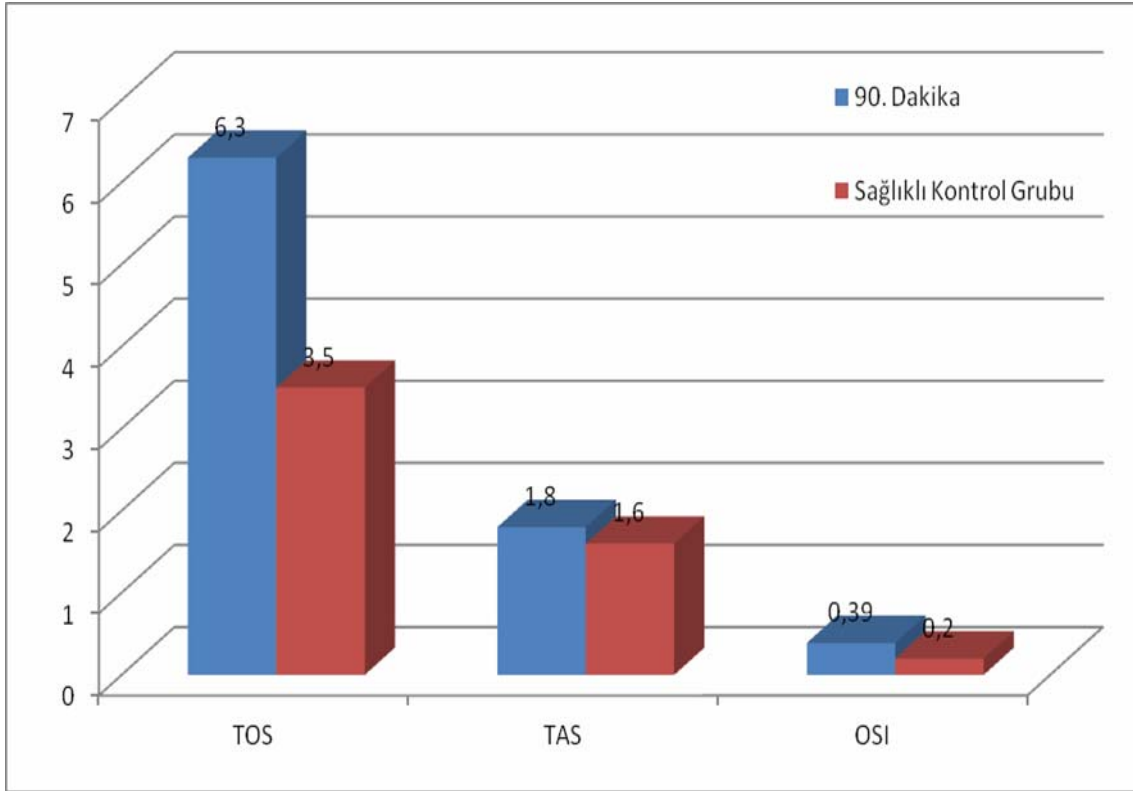
P^a Hasta grubu (Başvuru) ile Kontrol grubu.

P^b Hasta grubu (90. Dakika) ile Kontrol grubu.

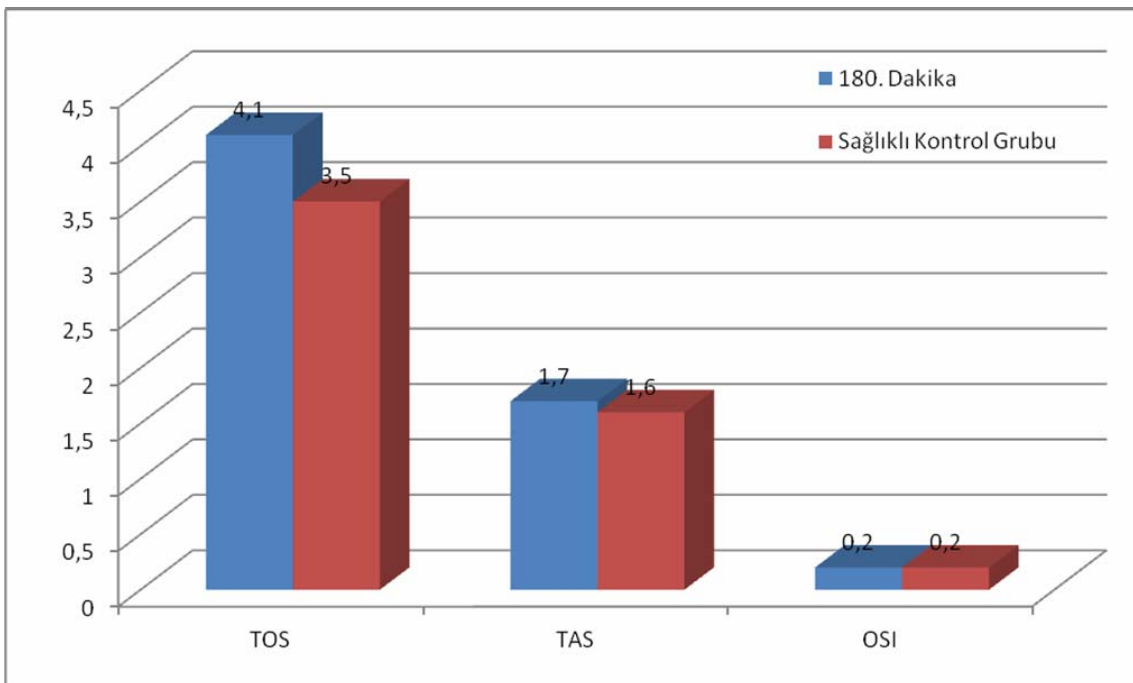
P^c Hasta grubu (180. Dakika) ile Kontrol grubu.



Şekil 2. İlk degerlendirmede hasta ve kontrol gruplarında TAS, TOS, OSİ düzeyleri



Şekil 3. Hasta grubunun 90. dakika TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.



Şekil 4. Hasta grubunun 180. dakika TAS, TOS ve OSİ düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması.

Tüm hastalar acil serviste tedavi edildi. Tüm hastalar taburcu edildiklerinde genel durumları iyiydi.

5.TARTIŞMA

CO zehirlenmesi dünya çapında toplumsal bir sağlık olayıdır. Her yıl özellikle kış aylarında zehirlenmeye bağlı binlerce kişi hayatını kaybetmektedir (3,5). Dünyada olduğu gibi ülkemizde de CO zehirlenmesi önemli bir sağlık sorunu olmakta ve her yıl onlarca insan CO zehirlenmesi yüzünden hayatını kaybetmektedir. Ciddi CO zehirlenmesi sıklıkla ölüm ve sakat kalmaya sebep olmakta, bulguların birçok hastalığa benzerliği tanının atlanmasına sebep olmaktadır. Ciddi CO zehirlenmesinde tanının hızlı bir şekilde konulmasının yanında, gerekli olan tedavinin hemen başlanması da hayat kurtarıcıdır. CO zehirlenmesinde en önemli tanı aracı hastanın öyküsüdür. Şüpheli olgularda tanı klinik bulgular ve COHb düzeylerinin ölçülmesi ile desteklenebilir. Ancak geç olgularda COHb düzeyleri düşük bulunabilir. Bu bağlamda COHb düzeyi bazen yanıltıcı olabilir. COHb düzeyi ile zehirlenmenin şiddeti arasındaki ilişkinin varlığı tartışmalı olmaya devam etmektedir. Kan COHb düzeyi ile zehirlenmenin şiddeti arasında tam bir korelasyon olduğu belirten yayınların yanında bu ilişkinin sadece hafif şiddetteki zehirlenmelerde mevcut olduğunu belirten yayınlarda mevcuttur (5,15,44-46). Karbonmonoksit zehirlenmesi viral hastalıklar, ilaç zehirlenmeleri, gıda ve diğer toksik gaz zehirlenmeleri, psikiyatrik bozukluklar, serebrovasküler hastalıklar, kalp hastalıkları ve bilinç bozukluğu yapan diğer sorunların hepsi ile karışabildiği için tanıyı koymak ayrıca zor olabilir (3-6).

Eskiden CO zehirlenmesinin patofizyolojisinde temel olarak hemoglobine CO'in bağlanması ve COHb üreterek hücresele düzeyde hipoksik bir anemiye neden olduğunu düşünülüyordu (2). Ancak bugün anlaşılmaktadır ki CO zehirlenmesi çok daha karmaşıktır ve CO toksisitesi COHb oluşumunun ötesinde birçok etki ile ilişkilidir (2). CO zehirlenmesi patofizyolojik etkilerini; oksidanla (örneğin NO), Hb bağlanma, doğrudan hücresele toksisite, hem içeren proteinlere bağlanma mekanizmaları ile gösterir (2). Bu etkiler COHb düzeylerinin klinik durumun şiddetiyle neden korale olmadığını açıklamaya yardımcı olmaktadır.

Bu nedenle erken ve uygun tedavi sağlanmazsa, hipoksi ve iskeminin dışında doğrudan hücrel toksisite ve oksidanların etkileri ile birlikte hastalarda ciddi sakatlık veya ölümlerle sonuçlanabilen olaylar zinciri başlayabilir.

Vücutta oksidan ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengenin sağlığa önemli etkileri vardır. Oksidan (serbest radikal) üretimi antioksidan savunma mekanizmalarının üretiminin üzerine geçtiği anda oksidatif stres oluşur ve sonuç olarak hücreler oksidatif hasara maruz kalır (8). Oksidatif stres birçok hastalığın patofizyolojisinde rol aldığı gibi CO zehirlenmesinin patofizyolojisinde de rol alabilir (27-29).

Daha önce yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir ki; oksidatif stres özellikle CO kaynaklı yaralanmanın hem CO ile indüklenen doku hasarının ilerlemesinde hem de iskemik reperfüzyon aşamasında, önemli bir rol oynamaktadır (2,5).

CO Hb'ne ek olarak, sitokromlar, miyoglobin ve guanil siklazı dâhil olmak üzere birçok hem içeren proteinlerine bağlanır. CO in vitro sitokrom AA3 bağlanır böylece sitokrom oksidaz yolu ile oksidatif metabolizmayı bozarak serbest oksijen radikallerin üretilmesine yol açabilir. CO zehirlenmesi sonrası elektron transportundan üretilen oksijen radikalleri, mitokondriyal enzimleri çalışmasını inaktive ederek hücrel solunumu bozulabilir (2,5).

NO bir reaktif oksijen türüdür. CO'in hem proteinlerine bağlama afinitesi NO'ten daha güçlüdür. CO zehirlenmesinde CO kompetatif bir şekilde hem-proteinlerine bağlanır ve bu bağlanma kapasitesine karşı NO miktarı artar. Bundan dolayı, artan vasküler NO oksidatif stres ve çeşitli mediatörlerin kaçışını teşvik edecektir ve fagosit adezyonu/aktivasyonu tetikleyecektir. NO'in vazodilatatör etkisinin olduğu bilinmektedir. Birçok hayvan çalışmaları göstermiş ki CO maruziyetinden sonra NO düzeylerinde artış görülebilir buda serebral vazodilatasyon yol açar. Bundan dolayı geçici hipotansiyon, bilinç kaybı oluşur. Bu yüzden CO zehirlenmesinde ki bilinç kaybının relatif anemik etkinin dışında NO'den de kaynaklandığı düşünülmektedir (2,5).

NO'in beyinde oksidatif hasar ile sonuçlanan bir dizi etkinlikte çok önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bundan dolayı NO, CO zehirlenmesi sonrası gelişen gecikmiş nörolojik sekellerden de sorumlu tutulmaktadır (2,5).

CO zehirlenmesi tedavisinin temelini hastaya maske ile %100 oksijen verilmesi oluşturmaktadır. Çok ağır vakalarda eğer mevcutsa hiperbarik oksijen tedavisi ayrıca düşünülebilir. CO zehirlenmesinde uygulanan hem normal hem de hiperbarik oksijen tedavisi; direk oksijen radikali üretimi ve reperfüzyona bağlı oksijen radikali üretimine yol açabilmektedir. Bu tedaviler artan serbest oksijen radikalleri nedeniyle daha fazla komplikasyon riskini artırmaktadır (2,5).

Vitamin E gibi antioksidanların kullanımının sigara içenlerde iskemik kalp hastalığı oluşumunu azalttığı ayrıca iskemik kalp hastalığı olan hastalarda reperfüzyon ünjirilerini engellediği gösterilmiştir (2). Bu nedenle, oksijen tedavisi alan hastalarda antioksidan takviyesinin, artan ROS nedeniyle oluşan oksidatif stresin yan etkilerini önlemekte yararlı olabileceği düşünülmektedir (2).

Ekici ve arkadaşların yaptığı bir çalışmada COHb düzeyleri ile İskemik Modifiye Albumin (IMA) seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür ($r=0.508$, $p=0.03$). Bu durum yüksek kan COHb seviyeleri ile ortaya çıkan hipoksik durum ve oksidatif stres durumunun bir yansıması olarak kabul edilmiştir. Ancak aynı çalışmada oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilen serum Malondialdehit (MDA) seviyeleri ile COHb düzeyi arasında benzer bir korelasyon saptanmamıştır (47).

Vücuttaki oksidatif stresi ve antioksidan kapasiteyi değerlendirmek için oksidan ve antioksidan moleküllerin bireysel ölçümü yerine total olarak ölçümünü sağlayan yöntemler mevcuttur (42,43). TOS düzeyinin, TAS düzeyine oranlanmasıyla OSİ hesaplanmaktadır. OSİ vücudun oksidan antioksidan dengesinin yönünü belirtir. Biz çalışmamızda CO zehirlenmesinin oksidatif antioksidatif etkisini değerlendirmek için TAS, TOS ve OSİ seviyelerini kullandık. Daha önce Kavaklı ve arkadaşları benzer bir çalışma yapmış ve CO zehirlenmesinin oksidan-antioksidan dengeyi oksidanlar lehine bulduğunu göstermişlerdir (48).

COHb seviyesi ölçümü CO zehirlenmesi tanısında kullanılır, ancak tek başına COHb düzeyi zehirlenmenin erken ve geç dönem prognozunun tayini için yeterli

değildir. Zehirlenmenin şiddeti ve prognozu; hastaların Hb düzeyi farklılıkları, fiziksel aktivite, metabolik hız, kardiyovasküler ve-veya eşlik eden sistemik hastalıkların varlığı ve maruz kalma süresinden etkilenebilir (2,49).

Çalışmamızda, COHb düzeyleri ile TOS, TAS ve OSI düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunamaması COHb düzeyinin zehirlenmenin prognozunda kullanılamayacağı tezini destekleyen bir sonuçtur. CO zehirlenmesinde oksidan/antioksidan seviyesi göstergeleri (TOS, TAS ve OSI düzeyleri) CO zehirlenmesi şiddetini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılabilir. Ancak mevcut çalışma bunun için yeterli değildir bunun için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapmış olduğumuz çalışmada gördük ki başvuru ve tedavinin 90'nıncı dakikasında CO zehirlenmesi TOS düzeyini kontrol grubuna göre yükseltirken TAS düzeylerine etki etmemektedir. Bu TOS'un TAS'a oranı olan OSI'yi yükseltmektedir. Bu sonuçlar Kavaklı ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmanın sonuçları ile uyumluydu (48).

Çalışmamızda; zehirlenme tedavisinin 180'inci dakikasında ki, TOS ve OSI düzeylerinin kontrol grubu ile aynı seviyeye düşmüş olduğunu gördük. Kavaklı ve arkadaşları çalışmalarında 180. dakika TOS ve OSI düzeylerine bakmamışlardır. Bu bize CO zehirlenmesine bağlı oksidatif stresin kısa bir süre devam ettiğini düşündürmektedir. Bu süre içerisinde normal tedavi protokolü içerisinde antioksidan destekleyici maddelerin (E vitamini gibi) konulması antioksidan sistemi destekleyerek oksidatif hasarı azaltabilir. Buda CO zehirlenmesinin prognozuna iyileşme yönünde pozitif katkılar sağlayabilir.

Çalışmamızda ilginç olan TAS düzeyinin başvuru anından tedavi sonuna kadar normal kalmasıydı. Aslında yapılan çalışmalarda birçok hastalığın (diyabet, ateroskleroz, hipertansiyon, anemi, kardiyak disritmi ve miyokardiyal hasar) patofizyolojisinde artan oksidan ve azalan antioksidan düzeylerinin birlikte etkili olduğu gösterilmiştir (27, 28, 50-53). Çalışmamızda gördük ki, CO zehirlenmesinde kısa bir süre için TOS düzeyleri artmakta, ancak TAS artmamaktadır. TOS'un yüksek seviyeleri tedavinin 180. dakikasına kadar sürmüştür. Kavaklı ve arkadaşları tedavinin altıncı saatinde kontrol kanı aldıkları için TOS ve OSI seviyelerini bu anda normal olarak bulmuşlardır. Bize göre eğer araştırmacılar TOS seviyelerini daha önce kontrol etselerdi

normal olduğunu görebileceklerdi. Bu kısa süre içinde yüksek seviyelere ulaşan oksidan düzeyleri CO zehirlenmesi ile ilgili akut ve kronik yaralanmaların erken ve geç dönem hasarlarına büyük ölçüde katkıda bulunmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda yaşlanma ile oksidatif stres arasında bir ilişkinin olduğu bilinmektedir (54-56). Ancak biz çalışmamızda her iki grupta yaş ve TAS, TOS ve OSI düzeyleri arasında bir korelasyon saptamadık. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda cinsiyetler arası oksidatif-antioksidatif durum ile ilgili farklılıklar olduğu rapor edilmiştir (57-59). Ancak biz her iki grupta da cinsiyetle oksidatif-antioksidatif durum arasında bir ilişki tespit etmedik.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Bizim çalışmamızda CO zehirlenmesinde ciddi klinik durumu olan hastalar incelenmedi. Ayrıca COHb düzeyi 10 ve altı olan çok hafif vakaları da incelemedik. Bu nedenle, çok hafif ve ciddi klinik durumlar için oksidan / antioksidan farkını değerlendirme imkânımız olmadı. Ayrıca, çalışmada sadece TAS ve TOS düzeyleri incelenmiştir. TAS ve TOS ile birlikte alt parametrelerin çalışılması CO zehirlenmesinin patofizyolojisini daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu.

CO zehirlenmesinde COHb düzeyleri ile TOS, TAS ve OSI seviyeleri arasında bir korelasyon mevcut değildi.

Yaş ve TOS, TAS ve OSI seviyeleri arasında bir korelasyon mevcut değildi.

Cinsiyet ile TOS, TAS ve OSI seviyeleri arasında bir ilişki saptanmadı.

CO zehirlenmesi ile gelen hastalarda TOS ve OSI seviyelerinin artış gösterdiği, tedavi ile bu düzeylerin 180. dakikada normal insan düzeylerine gerilediğini gözlemlenirken, tüm süreçte TAS düzeylerinde artma-azalma olmadığı sağlıklı insan seviyelerinde kaldığı görüldü. Bu bize CO zehirlenmesinde oksidatif stresin 180 dakika sürdüğünü düşündürmektedir.

CO zehirlenmesi olan hastalarda TOS artışı ve TAS seviyesinin değişmemesi OSI'in artışına yol açmaktadır.

CO zehirlenmesi vücuttaki oksidan-antioksidan dengeyi oksidatif tarafa kaydırmakta ve böylece oksidatif strese yol açmaktadır.

CO birçok mekanizma ile toksik etkisini gösterebilir. CO zehirlenmesinin toksik etkisine oksidatif stresinde katkı sağladığı görülmektedir.

CO zehirlenmesi patofizyolojisinin daha iyi anlaşılabilmesi için Total Oksidan ve Antioksidanların yanında oksidan-antioksidan subparametrelerinde çalışılması yararlı olacaktır.

CO zehirlenmesi ile gelen hastalarda hastaların klinik durumları ile COHb düzeyleri arasında korelasyon mevcut değildir bu sebeple COHb yerine veya beraber, TOS ve OSI düzeyleri zehirlenmenin şiddeti ve prognozunu değerlendirmek için erken biyokimyasal belirteçler olarak kullanılabilir. Ancak bunun için daha ileri ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

CO zehirlenmesinin tedavi sürecinde antioksidan takviyesinin antioksidan savunma sistemini kuvvetlendireceğini böylece oksidatif stresin azalacağını düşünmekteyiz. Bu nedenle, antioksidan takviyesinin CO zehirlenmesi tedavisinde

oksijenin yanında tedavinin bir parçası olarak eklenmesi kliniği iyileştirici etkiler sağlayabilir.

7.KAYNAKLAR

1. Raub JA, Benignus VA. Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002; 26:925-40.
2. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology.* 2002 15; 180:139-50.
3. Wright J. Chronic and occult carbon monoxide poisoning: we don't know what we're missing. *Emerg Med J.* 2002; 19(5): 386-90.
4. Van Weter KW. Carbon Monoxide Poisoning. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide* (6th ed) McGraw-Hill New York 2004; 1238-1242.
5. Kao LW, Nanagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin N Am* 2004; 22:985-1018.
6. Tomaszewski C. Carbon monoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman A (eds). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, (6th ed), Appleton&Lange, ABD. 1998. pp.1552-1563.
7. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39:44-84.
8. Halliwell B. *Free Radicals in Biology and Medicine.* Oxford: Oxford Science Publications, 2000; 157-162.

9. Leigh-Smith S. Carbon monoxide poisoning in tents--a review. *Wilderness Environ Med.* 2004; 15:157-63.
10. İnal V. Karbon monoksit Zehirlenmesi ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2005;3:34-41.
11. Cobb N, Etzel RA. Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988. *JAMA* 1991; 266:659-63.
12. Özdemir HS, Kaplanoğlu V. Karbonmonoksit zehirlenmesi. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2:74-80.
13. Dökmeçi İ. Toksikoloji. Nobel Tıp Kitapevi. Ankara. 2001, s 249-255.
14. Sever H, İkizceli İ, Avcıoğlu L. ve ark. Nonspesifik Semptomlarla Acil Servise Başvuran Hastalarda Karbonmonoksit Zehirlenmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi* 2005;5: 18-21.
15. Harper A, Croft-Baker J. Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age Ageing.* 2004; 33:105-9.
16. Şahin A, Kemal EM, Karcıoğlu Ö, Meral M. Karbonmonoksit zehirlenmeli hastalarda iskemik miyokardiyal hasarın araştırılması. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 189-93.
17. Piantadosi CA. Carbon Monoxide Poisoning. *Undersea Hyperb Med.* 2004; 31:167-177.
18. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology.* 1994; 32:613-617.
19. Thom SR, Elbuku ME. Oxygen-dependent antagonism of lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1991; 10:413-415.

20. Ryter SW, Otterbein LE. Carbon Monoxide in Biology and Medicine. *Bio Essays*. 2004; 26:270-280.
21. Domachevsky L, Adir Y, Grupper M, Keynan Y, Bentur Y. Hyperbaric oxygen in the treatment of carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2005; 43:181-8.
22. Zengin S: Mangal başında çalışan kebabçı ustalarında kronik karbonmonoksitin etkileri. Tıpta Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı. Gaziantep 2008, s.6-18.
23. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J. Korean Med. Sci*. 2001; 16: 253-261.
24. Kandiş H, Katırcı Y, Karapolat BS. Kabonmonoksit zehirlenmesi. *Düzce Üniversitesi Tıp Fak Derg* 2009; 11:54-60.
25. Elif D, Akgür SA, Oztürk P, Sen F. Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Vet Hum Toxicol*. 2003; 45: 106-8.
26. Koskela RS, Mutanen P, Sorsa JA, Klockars M. Factors predictive of ischemic heart disease mortality in foundry workers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol*. 2000; 152: 628-32.
27. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants: How do we know that they are working? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1995;(35): 21-29.
28. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease free radicals and tissue injury. *Lab. Invest*. 1982;4: 412-426.
29. Akkus İ. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Akkuş İ.(Ed), Konya, Mimoza yayınları, 1995; 3:124-134.

30. Moncada S, Palmer RMJ, Higs EA: Nitric oxide. Physiology, patophysiology, and pharmacology. *J. Pharmacol Review.* 1991; 43:109-137.
31. Sies H, De Groot H. Role of Reactive Oxygen Species in Toxicity. *J Toxicology.* 1992; 64: 547–51.
32. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and choronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol,* 2003; 36(1): 95-109.
33. Qanungo S, Sen A, Mukherjea M. Antioxidant status and lipid peroxidation in human fetoplacental unit. *Clin Chim Acta,* 1999; 285: 1-12.
34. Kiely M, Morrissey PA, Cogan PF et al. Low molecular weight plasma antioxidants and lipid peroxidation in maternal and cord blood. *Eur J Clin Nutr,* 1999; 53:861-4.
35. Cros CE, Halliwell B, Borish E. Oxygen Radicals And Human Disease. *Ann Intern Med.* 1987; 107:526-45.
36. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi.* 1997; 6(3-4):92-95.
37. Gough DR, Cotter TG. Hydrogen peroxide: a Jekyll and Hyde signalling molecule *Cell Death and Disease* 2011;2, e213; doi:10.1038/cddis.2011.96.
38. Iqbal M, Cawthon D, Beers K. Antioxidant enzyme activities and mitochondrial fatty acids in pulmonary hypertension syndrome in broilers. *Poult Sci.* 2002; 81:252-260.
39. Şengül CA. Obez olgularda insülin direnci, metabolik sendrom ile total oksidan ve antioksidan düzeyleri ilişkisi. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dâhiliye AD.* Gaziantep 2010. s20-24.

40. Yanbeyi S, Aspirin ve antioksidant buthylated hydroxyanisole'ün tavşanlarda eritrosit total katalaz, süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz aktiviteleri üzerine etkileri, Doktora Tezi, Ondokuz Mayıs Üni. Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun 1999, s 88.
41. Ito N, Hirose M. Antioxidants--carcinogenic and chemopreventive properties. *Adv Cancer Res*, 1989; 53:247-302.
42. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 2005; 38:1103-11.
43. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004; 37:112–9.
44. Varon J, Marik PE, Fromm RE Jr, Gueler A. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians. *J Emerg Med*. 1999; 17: 87-93.
45. 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; 60: 1558-64.
46. Ilano AL, Raffin TA. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest*. 1990; 97: 165-9.
47. Ekici Yılmaz Ş, Karbonmonoksit zehirlenmesinde iskemi modifiye albumin düzeyleri ve histopatolojik hasar ile ilişkisi, Acil Tıp Anabilim Dalı Uzmanlık tezi, Trabzon, 2010. s20-22.
48. Kavaklı HS, Erel O, Delice O, Görmez G, Isikoğlu S, Tanrıverdi F. Oksidatif stress increases in carbon monoxide poisoning patients. *Hum Exp Toxicol*. 2011; 30:160-164.

49. Centers for Disease Control and Prevention. Carbon monoxide related deaths United States, 1999-2004, Morbidity and Mortality Weekly Report, December 21, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56:1309-12.
50. Karakaya A, İbiş S, Kural T, Köse SK, Karakaya AE. Serum paraoxonase activity and phenotype distribution in Turkish subjects with coronary heart disease and its relationship to serum lipids and lipoproteins. *Chem-Biol Interact* 1999; 118:193-200.
51. Aslan M, Kosecik M, Horoz M, Selek S, Celik H, Erel O. Assessment of paraoxonase and arylesterase activities in patients with iron deficiency anemia. *Atherosclerosis*. 2007; 191:397-402.
52. Gur M, Aslan M, Yildiz A, Demirbag R, Yilmaz R, Selek S et al. Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36:779-787.
53. Canales A, Sanchez-Muniz FJ. Paraoxonase, something more than an enzyme? *Med Clin (Barc)* 2003; 121:537-548.
54. Aging and oxidative stress. Junqueira VBC, Barros SBM, Chan SS, Rodrigues L, Giavarotti L, Abud RL. *Molecular Aspects of Medicine* 2004; 25:5-16.
55. Ames BN, Shigenaga MK, Hagen TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases aging. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1993; 90:7915-7922.
56. Battisti C, Dotti MT, Manneschi L, Frederico A. Increase of serum levels of vitamin E during human aging: is it a protective factor against death? *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 1994; 4:13-18.
57. Veglia F, Cighetti G, De Franceschi M, Zingaro L, Boccotti L, Tremoli E Et Al. Age And Gender Status Determined In Healthy Subjects By Means Of Oxy-Score A Potantial New Comrehensive Index. *Biomarkers*. 2006; 11:562-73.

- 58.** Block G, Dietrich M, Norkus EP, Packer L. Oxidative stress in human populations. In: Cutler, RG, Rodriguez H. (Eds.), *Critical Reviews of Oxidative Stress and Aging: Advances in Basic Science, Diagnostics and Intervention*. World Scientific Publishing, Singapore, 2003; pp. 870–880.
- 59.** Vina J, Gambini J, Lopez-Gruesso R, Abdelaziz KM, Jove M, Borras C. Females live longer than males:role of oxidative stress. *Curr Pharm Des.* 2011; 1736:3959-65.

8. EKLER

FORM-1

KONTROL GRUBU

AD:

SOYAD:

TELEFON:

PROTOKOL NO:

YAŞ:

GENEL DURUMU:

TANSİYON:

NABİZ:

SOLUNUM:

EK HASTALIK VARLIĞI:

DM:

HT:

KAH:

KOAH:

DİĞER:.....

LABARATUVAR:

1-COHb(%).....

2- TOTAL OKSİDAN STATUS(TOS).....

($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L)

3- TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS(TAS).....

(Trolox equivalent/L)

4-OKSİDATİF STRES İNDEKSİ(OSİ).....

($\mu\text{mol/L}$)

FORM-2
HASTA GRUBU

AD:

SOYAD:

TELEFON:

PROTOKOL NO:

YAŞ:

GENEL DURUMU:

TANSİYON:

NABİZ:

SOLUNUM:

EK HASTALIK VARLIĞI:

DM:

HT:

KAH:

KOAH:

DİĞER:.....

LABARATUVAR:

SÜRE(Dk)

Başlangıç

90.dk

180.dk

1-COHb(%)..... /

2- TOTAL OKSİDAN STATUS(TOS)..... /

($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L)

3- TOTAL ANTİOKSİDAN STATUS(TAS)..... /

(Trolox equivalent/L)

4-OKSİDATİF STRES İNDEKSİ(OSİ)..... /

($\mu\text{mol/L}$)