



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

**MANGAL BAŞINDA ÇALIŞAN KEBAPÇI
USTALARINDA KRONİK KARBON MONOKSİT
MARUZİYETİNİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Suat ZENGİN

ACİL TIP ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Cuma YILDIRIM

GAZİANTEP- KASIM 2008

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**MANGAL BAŞINDA ÇALIŞAN KEBAPÇI
USTALARINDA KRONİK KARBON MONOKSİT
MARUZİYETİNİN ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Suat ZENGİN

ACİL TIP ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Cuma YILDIRIM

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bakış açımın gelişmesinde sonsuz katkısı olan, bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük emeği geçen, her zaman desteğini gördüğüm, değerli hocam Doç. Dr. Cuma Yıldırım'a, asistanlık eğitimim süresince, bilgi ve deneyim kazanmamda emeği olan, her an desteklerini hissettiğim bölümdeki diğer hocalarım, Doç. Dr. Nurullah Günay ve Yrd. Doç. Dr. Behçet Al'a, tez çalışmalarım süresince teorik ve pratik tüm bilgi ve yardımlarını benden esirgemeyen Doç. Dr. Vedat Davutoğlu, Yrd. Doç. Dr. İbrahim Sarı ve Yrd. Doç. Dr. Orhan Özer'e, tüm bu süreçte bana desteklerini esirgemeyen eşim Nebahat Zengin'e ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Suat ZENGİN
GAZİANTEP-KASIM 2008

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR	VI
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ	VIII
RESİM LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karbon Monoksit Zehirlenmesi	3
2.1.1. Özellikleri	3
2.1.2. Kaynakları	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Patofizyoloji	4
2.1.5. Klinik Belirtiler ve Bulgular	5
2.1.6. Akut Etkiler	5
2.1.7. Gecikmiş Etkiler	7
2.1.8. Kronik CO Maruziyeti	8
2.1.9. Tanı	8
2.1.9.1. Serum COHb Seviyesi	8
2.1.9.2. Biyokimyasal Testler	9
2.1.10. Ayırıcı Tanı	10
2.1.11. Tedavi	10
2.1.12. Prognoz	11
2.1.13. Komplikasyonlar	12
2.2. Natriüretik Peptidler	12
2.2.1. B-Tip Natriüretik Peptid	12
2.2.2. Natriüretiklerin Etkileri	14

2.3. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein	14
2.3.1. hs-CRP'nin Klinik Yararları.....	15
2.4. Lipitler	17
2.4.1. Yağ Asitleri	18
2.4.2. Kolesteroller	18
2.4.3. Trigliseritler.....	18
2.4.4. Lipoproteinler	18
2.4.4.1. Şilomikronlar	19
2.4.4.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler.....	19
2.4.4.3. Düşük Dansiteli Lipoproteinler	19
2.4.4.4. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler.....	20
2.5. Karotis İntima Media	20
2.5.1. Embriyoloji.....	20
2.5.1.1. Tunika İntima.....	20
2.5.1.2. Tunika Media.....	20
2.5.1.3. Tunika Adventisya	21
2.5.2. KIMK'nın Ölçülmesi.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri	26
3.2. Çalışmaya Alınmama Veya Çıkarılma Kriterleri.....	26
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER	55

ÖZET

Mangal Başında Çalışan Kebapçı Ustalarında Kronik Karbon Monoksit Maruziyetinin Etkileri

Dr. Suat ZENGİN
Uzmanlık Tezi, Acil Tıp Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Cuma YILDIRIM
Kasım 2008, 56 sayfa

Bu çalışmamızda daha önceden araştırılmamış kronik karbon monoksit maruziyeti ile ateroskleroz ilişkisini; karotis intima media kalınlığı ve yüksek sensitiviteli C-reaktif protein ölçümleri ile araştırmayı, kronik karbon monoksit maruziyetinin N-terminal proBrain Natriüretik Peptid değerleri üzerine etkisini ve bu kişilerde hava yolu obstrüksiyonunun oluşup oluşmadığını belirlemeyi amaçladık.

En az 3 yıl boyunca bir restoranda mekân içerisinde barbekü yapan, sağlıklı, sigara içmeyen 40 erkek işçi ve yaşça uyuşan 48 sağlıklı erkek çalışmaya alındı. Kebapçı ve kontrol gruplarının yaş, vücut kitle indeksi, kan basıncı, total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, karotis intima media kalınlığı, karboksihemoglobin, yüksek sensitiviteli C-reaktif protein, N-terminal proBrain Natriüretik Peptid, ekspiratuvar tepe akım hızı değerleri ölçülüp SSPS 13.0 yazılım programı kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı.

Grupların klinik özellikleri, yaş, vücut kitle indeksi, kan basıncı, total kolesterol, trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol değerleri birbirleriyle benzer bulundu. Bununla birlikte karboksihemoglobin (%6.5±1.5/2.0±1.1), yüksek sensitiviteli C-reaktif protein (2.7±2.0/1.1±0.8 mg/L), karotis intima media kalınlığı (1.10±0.31/0.91±0.11 mm) değerlerinin kebabçılarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edildi. Kebapçılarda; karboksihemoglobin ve yüksek sensitiviteli C-reaktif protein seviyesi (p<0.001), karboksihemoglobin ve karotis intima media kalınlığı (p=0.014), yüksek sensitiviteli C-reaktif protein seviyesi ve karotis intima media kalınlığı (p=0.025), yüksek sensitiviteli C-reaktif protein seviyesi ve çalışma yılı (p<0.001), karotis intima media kalınlığı ve çalışma yılı (p=0.035) arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde edilirken, kontrol grubunda karboksihemoglobin ve yüksek sensitiviteli C-reaktif protein seviyesi (p=0.002) arasında anlamlı ilişki bulundu. N-terminal proBrain Natriüretik Peptid değerleri her iki grupta da normal (<60 µg/L) sınırlarda bulundu ve istatistiksel olarak (p>0.05) anlamsız kabul edildi. Ekspiratuvar tepe akım hızı değerlerindeki düşmenin (ortalama; 65.1/7.1 L/dakika) kebabçılarda kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görüldü.

Bu çalışmayla kronik karbon monoksit maruziyetinin zamanla yüksek sensitiviteli C-reaktif protein ve karotis intima media kalınlığı arttırarak ve ateroskleroz oluşumuna zemin hazırladığı, ayrıca hava yollarında daralma yaparak; ekspiratuvar tepe akım hızında azalmaya neden olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Karotis intima media kalınlığı, Yüksek sensitiviteli C-reaktif protein, Ateroskleroz, Ekspiratuvar tepe akım hızı

ABSTRACT**The Effect of Chronic Carbon Monoxide Exposure on The Kebap Experts Who Work With Barbecue**

Dr. Suat ZENGİN

Residency Thesis, Department of Emergency Medicine

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Cuma YILDIRIM

November 2008, 56 pages

We aimed to study the uninvestigated relationship between the chronic carbon monoxide exposure and the atherosclerosis via the carotis intima media thickness and high sensitive C-reactive protein measurements and the effect of the chronic carbon monoxide exposure on N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide levels and whether the existance of airway obstruction.

Apparently healthy 40 male non-smoker indoor barbecue workers working in restaurants for at least three years and 48 age matched healthy men were enrolled into the study. We measured the body mass index, blood pressure, total cholesterol, trigliserid, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, carotis intima media thickness, carboxyhemoglobin, high sensitive C-reactive protein, N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide, peak expiratory flow velocity and analysed these values by SPSS 13.0.

Both groups were found to be similar by age, body mass index, blood pressure, total cholesterol, trigliserid, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol. However, carboxyhemoglobin ($6.5\% \pm 1.5/2.0\% \pm 1.1$), high sensitive C-reactive protein ($2.7 \pm 2.0/1.1 \pm 0.8$ mg/L) and carotis intima media thickness ($1.10 \pm 0.31/0.91 \pm 0.11$ mm) levels were found to be higher in the study group. Statistical significant correlations were found among carboxyhemoglobin and high sensitive C-reactive protein levels ($p < 0.001$), carboxyhemoglobin and carotis intima media thickness ($p = 0.014$), high sensitive C-reactive protein levels and carotis intima media thickness ($p = 0.025$), high sensitive C-reactive protein levels and exposure year ($p < 0.001$), carotis intima media thickness and exposure year ($p = 0.035$) in the study group and between carboxyhemoglobin and high sensitive C-reactive protein levels ($p = 0.002$) in the control group. N-terminal pro-Brain Natriuretic Peptide levels were found in normal ranges (< 60 $\mu\text{g/L}$) in both groups and the comparison was not significant ($p > 0.05$). The decrease of peak expiratory flow velocity found to be more in the study group (mean; $65.1/7.1$ L/min).

With this study, we come to the conclusion that chronic carbon monoxide exposure increases hs-CRP and carotis intima media thickness in the course of time and lay the groundwork for atherosclerosis and also decreases the expiratory peak flow velocity probably via obstructing the airways.

Keywords: Carotis intima media thickness, High sensitive C-reactive protein, Atherosclerosis, Peak expiratory flow velocity

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AMI	: Akut Miyokart Enfarktüsü
ANP	: Atrial Natriüretik Peptid
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
BP	: Kan Basıncı
CNP	: C-Tipi Natriüretik Peptid
CO	: Karbon Monoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
CRP	: C-Reaktif Protein
DNP	: Dendroaspis Natriüretik Peptid
Hb	: Hemoglobin
HBOT	: Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HDL-C	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
hs-CRP	: Yüksek Sensitiviteli C-Reaktif Protein
IMK	: İntima Media Kalınlığı
KIMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
KY	: Kalp Yetmezliği
LDL-C	: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
MI	: Miyokard enfarktüsü
NBOT	: Normobarik Oksijen Tedavisi
NT-proBNP	: N-terminal proBrain Natriüretik Peptid
PEF	: Ekspiratuvar Tepe Akım Hızı= Peak Expiratory Flow
TC	: Total Kolesterol
TG	: Trigliserit
WHS	: Women's Health Study

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme dereceleri	6
Tablo 2. CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlerdeki belirti ve bulgular	7
Tablo 3. COHb seviyesine göre belirti ve bulgular	9
Tablo 4. CO zehirlenmesinde ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar	10
Tablo 5. Erişkinlerdeki teorik PEF değerleri	26
Tablo 6. Kebapçı ve kontrol gruplarının klinik karakteristikleri, lipit profilleri, KIMK, COHb, hs-CRP, NT-proBNP, PEF yüzdelerine göre karşılaştırılmaları	31
Tablo 7. Pearson korelasyon testi ile kebabçı ve kontrol gruplarında yaş, BMI, BP, TC, LDL-C, HDL-C, TG, KIMK, COHb,hs-CRP, NT-ProBNP, PEF yüzdelerinin istatistiksel sonuçları	39

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. NT-proBNP ve BNP'nin sentez ve sekresyonu	14
Şekil 2. WHS'ye göre kadınlarda gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler hastalıklık relatif riskini belirlemede biyokimyasal göstergelerin değerleri	17
Şekil 3. WHS'ye göre bazal BP değerlerinde hs-CRP değerleri	18
Şekil 4. Kebapçılarda yaş ve hs-CRP seviyesi arasındaki korelasyon grafiği	32
Şekil 5. Kebapçılarda COHb ve hs-CRP seviyeleri arasındaki korelasyon grafiği	32
Şekil 6. Kebapçılarda COHb seviyesi ve KIMK arasındaki korelasyon grafiği	33
Şekil 7. Kebapçılarda hs-CRP seviyesi ve çalışma yılı arasındaki korelasyon grafiği	33
Şekil 8. Kebapçılarda çalışma yılı ve PEF yüzdesi arasındaki korelasyon grafiği	34
Şekil 9. Kebapçılarda COHb seviyesi ve PEF yüzdesi arasındaki korelasyon grafiği	34
Şekil 10. Kontrol grubunda COHb ve hs-CRP seviyeleri arasındaki korelasyon grafiği	35
Şekil 11. Kontrol grubunda COHb seviyesi ve PEF yüzdesi arasındaki korelasyon grafiği	35
Şekil 12. Kebapçılarda çalışma yılı ile ölçülen PEF ve referans PEF değerlerinin karşılaştırılması	36
Şekil 13. Kontrol grubunda yaş ile ölçülen PEF ve referans PEF değerlerini karşılaştırılması	37
Şekil 14. Kebapçılarda yaş ile ölçülen PEF ve referans PEF değerlerinin karşılaştırılması	37
Şekil 15. Tüm gruplar da COHb değeri ile ölçülen PEF ve referans PEF değerlerinin karşılaştırılması	38

RESİM LİSTESİ

Resim 1. İntima-media kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü	22
Resim 2. Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü	23
Resim 3. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter, sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter	24
Resim 4. PEF metrenin kullanım şekli	25

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut karbon monoksit (CO) zehirlenmesi erken ve geç dönemde gerçekleşen etkileri nedeniyle ölümlerle sonuçlanabilen zehirlenmelerin başında gelmektedir (1,2). Bir miktar insan metabolizma artığı olarak üretilen CO, beraberinde havadan solunarak alınan miktarın toplamıyla toksik doza ulaşmadığı sürece klinik bulgu vermez (3–5). Maruziyet süresi, ortamdaki CO miktarı, solunan hava miktarı, kişinin sağlık durumu ve kendine özgü iyileştirici metabolizması akut CO zehirlenmesinin derecesini belirler (6). Hemoglobine (Hb) bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) oluşturan CO; başta miyokard olmak üzere birçok organda hipoksiye sebebiyet vererek zehirlenme derecesine göre nonspesifik görünümünden, komaya kadar değişik klinik görünüme sebep olabilmektedir (7–10). Kronik CO zehirlenmesi genellikle mesleği gereği uzun süre CO ile teması olan kişilerde oluşur. Kronik maruziyet kendini baş ağrısı, halsizlik, anoreksi, apati, insomnia ve kişilik değişiklikleri şeklinde göstermekle beraber, daha ciddi etkileri zamanla aterosklerozda artma ve pulmoner fonksiyonlarda azalma şeklinde görülür (11). Gerek akut, gerekse kronik zehirlenmede tanıda birçok tetkik kullanılmakla beraber, kesin tanı COHb seviyesinin yüksekliğinin tespitiyle mümkündür (12–15).

Natriüretik peptidler, kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir (16). Özellikle kalp yetmezliğinin (KY) teşhisinde, tedavinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditenin takibinde önemlidirler (17–19). Ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, aktif hormon olan Brain Natriüretik Peptid (BNP) ile inaktif metabolit olan N-terminal proBrain Natriüretik Peptid (NT-proBNP) sentezlenir (20,21).

C-Reaktif Protein (CRP) 5 eşit alt birimden oluşan bir proteindir (22). CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen, son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu durum ateroskleroz patofizyolojisinde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile ortaya çıkmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde daha hassas olan Yüksek sensitiviteli C-Reaktif protein (hs-CRP) ölçüm metotları

geliştirilmiştir (23,24). Ölçülen hs-CRP değerlerine göre kişilerde kardiyovasküler hastalık risk sınıflandırmaları yapılmıştır (25). Bu değerlerin yüksekliği ile beraber kişilerde hipertansiyon ve hiperkolesterolemi bulunması gelecekteki kardiyovasküler hastalık rölatif riskini arttırmaktadır (26–29). Obez, metabolik hastalığı olan, Vücut Kitle İndeksi (BMI) yüksek ve sigara içen kişilerde hs-CRP değerleri yüksek bulunabilmektedir (30).

Lipitler hayvansal ve bitkisel dokulardan organik çözücülerle ekstraksiyon suretiyle elde edilen, eterde, kloroformda, benzende eriyen suda ise erimeyen organik bileşiklerdir. Plazmada bulunan başlıca lipitler yağ asitleri, kolesterol esterleri, Trigliserit (TG) ve fosfolipitlerdir. Aterosklerozun başlaması ve ilerlemesinde düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) düşüklüğü belirleyicidir (31–33).

İnsan vücudunda bulunan damarlar üç tabakadan oluşur (34). Kardiyovasküler hastalıklardan aterosklerozda; arteriyal duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde intima tabakasında kalınlaşma ile oluşur. Bu değişiklikler iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ve 2-D doppler ekokardiyografi ile değerlendirilebilir (35). Toplumda karotis intima media kalınlığının (KIMK) ortalama değerleri 0.4–1.0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0.01–0.03 mm'lik artma olmaktadır. Artmış KIMK yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara içimi gibi birçok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (36). KIMK aterosklerotik hastalığın belirlenmesinde ve prognozunun takibinde kullanılır (37,38).

Ekspiratuvar tepe akım hızı (PEF) zorlu bir inspirasyon sonrası, zorlu ekspirasyon ile sağlanan maksimum ekspiratuvar akım hızıdır. PEF ölçümleri "pef metre" ya da "peak flow metre" dediğimiz basit mekanik aletlerle yapılır. 1970 yıllarda geliştirilen cihazla kadın ve erkeklerde yaş ve boya göre teorik PEF değerleri belirlenmiştir (39). PEF ölçümü büyük hava yolları obstrüksiyonunun şiddetini göstermekte kullanılır. Hava kirliliğinin, sigara içiminin ve bazı mesleklerde hava yolu inflamasyonuna sebep olan gazlara maruz kalmanın PEF değerlerini düşürdüğü bilinmektedir (40).

Bu çalışmamızda kronik CO maruziyeti ile ateroskleroz ilişkisini; KIMK ve hs-CRP ölçümleri ile araştırmayı, kronik CO maruziyetinin NT-proBNP değerleri üzerine etkisini ve bu kişilerde hava yolu obstrüksiyonunun oluşup oluşmadığını PEF değerlerine bakarak belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbon Monoksit Zehirlenmesi

2.1.1. Özellikleri

CO, karbon içeren maddelerin tam olmayan yanması sonucunda oluşan, renksiz, kokusuz, tatsız, iritan olmayan ve akciğerlerden kolaylıkla absorbe olabilen bir gazdır (1,2). Toksik etkileri ilk olarak 1857 yılında tanımlanmıştır (2). Özgül ağırlığı 1.97 kg/m³ olan bu gaz, bulunduğu kapalı ortamın tabanında toplanır (1).

2.1.2. Kaynakları

CO; odun, kömür, gaz yağı ve doğal gaz gibi hidrokarbon yakıtların tam olmayan yanması sonrası ortaya çıkmaktadır. Endüstride kullanılan yakıtların yanı sıra, evlerde kullanılan ısınma araçları, motorlu araçların egzozları, orman yangınları ve apartman kaloriferleri bol miktarda CO'nun açığa çıkmasını sağlar. CO gazının diğer ekzojen kaynakları arasında; yük taşıyıcılar, buz temizleme araçları gibi propan ile çalışan aletler, gazla çalışan fırınlar ve kömür mangalları sayılabilir. CO insan vücudunda hemoglobin katabolizması sonucu endojen olarak da oluşabilir (1–3). İnsanda normal sınırlardaki CO'nun %40'ı çevresel, %60'ı vücut aktivitesi sonucu oluşur (4). Bu sebeple normal insan kanında %0–5 oranında COHb saptanabilir. Endojen CO dışarıdan inhale edilmediği sürece toksik konsantrasyonlara ulaşmaz. Sigara dumanı da önemli bir CO kaynağıdır. COHb seviyesi sigara içenlerde %4–5 iken, çok aşırı içimlerde bu değer %9–10'a kadar yükselebilir (1–3).

2.1.3. Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kaza ile zehirlenmelerin en sık görülen şeklidir. Acil servislere yılda yaklaşık 40.000 başvuru bu sebeple olmakta ve bunlar içinde yıllık 10.000 CO zehirlenmesi tespit edilmektedir. ABD'de ölümlerle sonuçlanan zehirlenmelerin en başta gelen sebebi de CO zehirlenmesidir.

Mortalite oranı yaklaşık %31 olarak tespit edilmiştir (1,3). Yangın kaynaklı olmayan CO zehirlenmeleri 1979–1988 yılları arasında 11.547 kişinin ölümüne sebep olmuştur. Bu zehirlenmelerin büyük çoğunluğu motorlu araçlardan kaynaklanan CO zehirlenmeleridir (2). Türkiye için de CO zehirlenmesi vakalarının kış aylarında pik yaptığı bilinmekte, kaza sonucu zehirlenmelerde yabancı ülkeler için motorlu araçlar ön sıralarda gelirken, ülkemizde ilk sırayı ısınma sistemleri almaktadır (5).

2.1.4. Patofizyoloji

Hemoglobin, miyoglobin gibi solunum pigmentleri ve sitokrom oksidaz, nitrik oksit sentaz gibi enzimler ile bağ oluşturması CO zehirlenmesinin toksik etkilerinin temelini oluşturur (1,3). CO solunduktan sonra alveolo-kapiller membranı diffüzyon ile geçer ve oksijene göre 200–270 kat afinite ile hemoglobine bağlanır. CO'nun, Hb üzerindeki demir molekülü ile yaptığı bu bağ geri dönüşümlüdür. 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. Maruziyet süresi, ortamdaki CO miktarı, birim zaman da alınan hava miktarı, egzersiz, kişinin sağlık durumu, kendine özgü iyileştirici metabolizması zehirlenme derecesini etkileyen önemli faktörlerdir (1–3,6).

Oksijen molekülünün Hb'ye bağlanmasını engelleyen CO, bağlı olan oksijen moleküllerinin periferik dolaşımında Hb'den ayrılıp dokulara geçişini güçleştirir. Böylece oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sola kayar ve dokulara oksijen bırakılması zorlaşır. Hem azalmış oksijen taşınması hem de oksijenin bırakılmaması nedeni ile hastada ani bir 'kimyasal' anemi ortaya çıkmış olur (1–3).

Absorbe olan CO'nun yaklaşık %10–15'i ekstrasvasküler proteinlere bağlanır. CO bu yolla direkt hücresel toksisite oluşturur. CO'nun miyoglobine afinitesi oksijenden 20 kat fazladır. CO'nun sitokrom oksidaz, guanilat siklaz ve nitrik oksit sentaz gibi enzimlerin aktivitesini azalttığı gösterilmiştir. Oksidatif metabolizmada görev alan bu proteinlerin işlevleri, oksihemoglobin disosiasyonunun zorlaşması ile yavaşlar. Böylece CO zehirlenmesinin ilk birkaç saatinde elektron transport zincirinin fonksiyonu azalır ve mitokondride serbest oksijen radikalleri oluşmaya başlar (2,3).

Kalp dokusu CO zehirlenmesinden oldukça fazla etkilenir. Sistemik dolaşımdaki COHb komplekslerinin oluşturduğu oksidatif stresin yanında, kalpte bol miktarda

bulunan miyoglobine bağlanan CO'nun toksisitesi artar. CO ile bağlanan miyoglobinin oksijen taşıma kapasitesi azalarak, miyokard hücrelerinin oksijenlenmesi azalır. Bununla birlikte, kalpte meydana gelen herhangi bir oksidatif stres durumunda miyoglobin potansiyel bir zarar verici etki gösterir. Miyoglobin hidrojen peroksit veya lipid peroksidasyon ürünleri ile etkileşime girerek oksiferri-miyoglobin gibi potent oksidanlara dönüşebilir. Bu dönüşüm, kalpte meydana gelen iskemi-reperfüzyon injurisinin başlıca nedenini oluşturur (1,3,6,7).

CO'nun oluşturduğu iskemik hasar ile aynı anda hipoperfüzyonun olması, lökositlerin reperfüzyon gerçekleşene kadar endotel yüzeyine adezyonuna neden olur. Reperfüzyon gerçekleştiğinde ise, bu lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri, hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak reperfüzyon hasarı oluşturur (3,8).

Kronik CO zehirlenmesi sonucunda salınan serbest oksijen radikalleri ve peroksinitrit, plazma lipoproteinlerini oksitleyerek vasküler hasarı daha da büyütebilir ve bu durum ileriki dönemde aterosklerotik değişikliklere neden olabilir. CO zehirlenmesinin geç dönemde apoptoz ile hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (8).

2.1.5. Klinik Belirtiler ve Bulgular

CO zehirlenmesinin akut, gecikmiş veya kronik etkileri farklı belirti ve bulgular oluşturabilir. Hafif CO zehirlenmesinin belirtileri viral enfeksiyonları andırmakta, hem CO zehirlenmelerinin hem de viral enfeksiyonların kış aylarında pik yapması, tanının akla gelmesini güçleştirmekte ve bazı CO zehirlenmesi vakalarının atlanmasına yol açmaktadır.

2.1.6. Akut Etkiler

CO zehirlenmesi, etkilediği dokulara göre değişen belirtiler ortaya çıkarır. Belirtiler nonspesiftir, diğer birçok hastalık ile kolaylıkla karıştırılabilir (1). En erken belirtiler oksijene bağımlılığı yüksek olan beyin ve kalbin etkilenmesi ile oluşur. Bu organlar CO'nun toksik etkilerine en duyarlı organlardır (1,7).

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 (9). Zehirlenme derecesine göre belirtiler ve bulgular hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1: CO zehirlenmesinde klinik belirtilere göre zehirlenme dereceleri

Zehirlenme derecesi	Belirti ve Bulgular
Hafif	Başağrısı, 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

COHb seviyesinin artmasıyla beraber, damar içi kan akışı ile miyokardın oksijen kullanımı arasında dengesizlik başlar (2). COHb seviyesi %2–4 olduğunda egzersiz toleransında düşme görülür ve miyokard iskemisine benzer semptomlar ortaya çıkabilir. COHb %6'nın üzerinde olduğu zaman egzersiz esnasında ventriküler prematür vurular görülebilir. Koroner açıdan risk gurubu teşkil etmeyen kişilerde bile miyokard enfarktüsü, ciddi aritmiler veya kardiyak arrest gelişebilir. CO zehirlenmesinin akut mortalitesinin sebebi, miyokardın hipoksik stresi nedeni ile oluşan ventriküler disritmilerdir. Koroner arter hastalığı olanlarda COHb seviyeleri %10'un altında olduğunda bile disritmiler ortaya çıkabilir (3,6,9).

CO zehirlenmesinde santral sinir sistemi ile kardiyovasküler sistem etkilendiğinde hayati tehlike var demektir. Zehirlenmelerde en belirgin semptomlar santral sinir sistemi etkilenmesine aittir. CO'dan diğer bir çok sistem etkilenmekte ve değişik belirti ve bulgular ortaya çıkmaktadır (Tablo 2).

Tablo 2: CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlerdeki belirti ve bulgular

Etkilenen sistem	Belirti, Bulgu ve Komplikasyonlar
Nöropsikiyatrik	Koma, konvülziyon, lökoensefalopati, serebral ödem, davranış bozuklukları, bilişsel bozukluk, mutizm, fekal ve idrar inkontinansı, ataksi, muskuler rijidite, parkinsonizm, periferik nöropati, psikoz
Kardiyovasküler	Anjina, taşikardi, ST segment değişiklikleri, hipotansiyon, aritmi, kalp blokları, miyokard enfarktüsü
Pulmoner	Pulmoner ödem ve hemoraji, unilateral diyafragmatik paralizi
Oftalmolojik	Retinal hemoraji, düşük ışık sensitivitesi, görme bozuklukları, kortikal körlük, retrobulber nörit, papil ödemi
Muskuloskeletal	Rabdomiyoliz, miyonekroz, kompartman sendromu
Renal	Miyoglobüriye 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
Vestibüler	Santral işitme kaybı, tinnitus, vertigo, nistagmus
Fetüs ile ilgili olan durumlar	Konvülziyon, spastisite, hiperglisemi, hipokalsemi, serebral atrofi, mikrosefali, psikomotor retardasyon, ölüm
Metabolik	Laktik asidoz, hiperglisemi

2.1.7. Gecikmiş Etkiler

CO zehirlenmesinin akut etkilerinin yanında dirençli veya gecikmiş nörolojik etkileri olduğu da bildirilmiştir (1). Zehirlenmeden günler sonra ortaya çıkabilen nörolojik ve davranışsal bozuklukları içeren bu durum, gecikmiş nörolojik sekeller

olarak adlandırılır. Hafıza kaybı, konfüzyon, ataksi, nöbetler, idrar ve gayta inkontinansı, duygusal değişkenlik, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar, parkinsonizm, mutizm, kortikal körlük ve psikoz bu tablo içinde yer alabilir (10).

2.1.8. Kronik CO Maruziyeti

Kronik CO maruziyeti konusunda yapılmış sınırlı sayıda çalışma olmakla beraber ana olarak kardiyovasküler ve pulmoner sistemi etkilediği bilinmektedir. Uzun süre düşük seviyede CO'ya maruz kalanlarda görülen bazı belirtiler CO zehirlenmesinin kronik etkileri nedeniyledir. Bu belirtilerin oldukça silik olması tanıyı zorlaştırmaktadır (1,11). Baş ağrısı, halsizlik, anoreksi, apati, insomnia ve kişilik değişiklikleri görülebilir. Kronik CO maruziyeti olan kişilerde aterosklerotik hastalıklar artmakta, pulmoner fonksiyonlarda azalma olmaktadır. Kronik hipoksi nedeni ile zamanla polisitemi ve kardiyomegali gelişebilir (4,11).

2.1.9. Tanı

CO zehirlenmesi tanısında şüphelenmenin önemi büyüktür. Bu sebeple tanıda şüpheden sonra detaylı bir hikâye alınmalıdır. Klinik olarak birçok sistem ile ilgili belirtiler vermesi nedeni ile tanı genellikle hastayı getiren sağlık görevlileri veya hasta yakınlarından alınan bilgiler, hastanın hikâyesi, şikâyetleri göz önüne alınarak, dikkatli bir sorgulama ve fizik muayene ile konulur. Evde veya 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. Tanı konulduktan sonra her hastaya detaylı bir nöropsikiyatrik muayene uygulanmalıdır (1).

2.1.9.1. Serum COHb Seviyesi

Hasta ile klinikte ilk karşılaştığında, daha önceden yüksek olan CO düzeylerinin, transport sürecine bağlı olarak düşük bulunabileceği unutulmamalıdır. Genellikle terminal falanksa takılarak kullanılan pulsoksimetre COHb seviyesini yansıtmaz ve arteriyel oksijen satürasyonunu göstermektedir bu sebeple, CO zehirlenmesinde pulsoksimetre kullanımı yanlış yönlenebilir ve tanıda dikkate alınmamalıdır (12,13).

COHb seviyesi genellikle kanda CO ile doymuş Hb seviyesini spektrofotometrik olarak okuyan ko-oksimetre cihazları ile ölçülür. CO zehirlenmesinden şüphelenilen hastaların COHb seviyesine bakılması gerekir. Belirti ve bulguların tipi ve şiddeti ile COHb seviyeleri arasında ilişki mevcuttur (Tablo 3). Ancak ciddi komplikasyonlar düşük COHb seviyelerinde de görülebilir. Klinik belirtilerin ciddiyeti sadece CO konsantrasyonu ile değil, maruziyet süresi, kişiye ait ek hastalık olması, uzun süre düşük düzeyli CO maruziyeti gibi faktörlere de bağlıdır (1,2).

Tablo 3: COHb seviyesine göre belirti ve bulgular

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

2.1.9.2. Biyokimyasal Testler

Çizgili kas ve miyokard hasarında kanda kreatin fosfokinaz ve miyoglobin artışı olabilir. Miyokardiyal hasar nedeniyle kardiyak troponin seviyesi yüksek olabilir. Ciddi toksisitede hipokalemi, hiperglisemi oluşabilir. Amilaz seviyesi yüksek bulunabilir. Miyoglobüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir (1,14).

Tam kan sayımında, hafif lökositoz görülebilir. İdrar analizinde, idrarda miyoglobüri tespit edilebilir. Elektrokardiyografide, sinüs taşikardisi en sık görülen bulgu olmakla beraber değişiklikler non-spesifiktir. Disritmiler ve miyokardiyal iskemi ile ilgili değişiklikler gözlenebilir. Akciğer grafisinde, ciddi zehirlenmelerde non-kardiyojenik akciğer ödemi gözlenebilir. Bilgisayarlı Tomografide, serebral ödem en sık görülen bulgudur. Bazal gangliyonlarda fokal lezyonlar gözlenebilir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme, bazal gangliyonlardaki değişiklikleri ve beyaz cevherdeki demiyelizasyonu gösterebilir (1,14,15).

2.1.10. Ayırıcı Tanı

Akut zehirlenmelerde klinik ve hikâye daha belirgin olduğundan tanı daha kolay konulur iken, kronik zehirlenmelerde klinik siliktir ve birçok hastalıkla rahatlıkla karışabilmektedir. Ayrıca akut zehirlenmelerde zehirlenmenin yanında travma, yanık, diğer zehirlenmelerinde olabileceği düşünülmelidir (11,14). CO zehirlenmesi birçok sistemi hafif veya ileri derecede etkilediği için ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülmelidir (Tablo 4).

Tablo 4: CO zehirlenmesinde ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar

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

2.1.11. Tedavi

Zehirlenen hastalara tedavi öncelikle olay yerinde başlar. Kişiler hemen CO kaynağından uzaklaştırılmalıdır. Hastaneye getirilen hastaya ilk yaklaşım vital bulguların değerlendirilerek havayolu, solunum ve kardiyovasküler stabilizasyonun sağlanmasıdır. Hasta kardiyak yönden ve pulsoksimetre ile monitörize edilmelidir. Pulsoksimetre her ne kadar COHb düzeylerini yansıtmasa da, eşlik eden ve kötüleşebilecek hipoksi için yol gösterici olacaktır. Klasik tedavi, ekspirasyon havasının tekrar solunmasına izin vermeyen sıkı bir maske kullanarak %100 oksijen ile normobarik oksijen tedavisi (NBOT) uygulanmasıdır. Bilinci kapalı hastalar entübe edilmeli, %100'lük oksijen tedavisine hasta asemptomatik oluncaya ve COHb düzeyleri

%10'un altına ininceye kadar devam edilmelidir (1,14). Sonraki adım, hastada mevcut laboratuvar bozukluklarının veya komorbid durumların düzeltilmesine yönelik önlemlerin alınmasıdır.

Oksijen tedavisi ile COHb'nin disosiasyonu artmakta toksik etki azalmaktadır. Hafif zehirlenme bulguları olan kişiler (baş ağrısı, bulantı, halsizlik, grip benzeri bulguları olanlar) en az 4 saat NBOT tedavisi almalıdırlar. Bu süre hastanın şikâyetleri kayboluncaya veya COHb değeri %5'e ininceye kadar uzatılabilir. NBOT ile belirtileri geçmeyen hastada tedavi süresi uzatılmalı ve belirtilerin diğer sebepleri araştırılmalıdır. Bir neden bulunamaz ise bu hastalarda hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) düşünülmelidir.

İlk kez 1960'larda kullanılmaya başlanan HBO tedavisi COHb düzeylerinin süratli biçimde düşürülmesini, doku oksijen düzeylerinin artırılmasını ve serebral ödemin gerilemesini sağlarken, CO'nun periferik bağlanma noktalarında uzaklaştırılmasına yardımcı olmaktadır. Akılda tutulması gereken önemli husus, eğer düşünülüyorsa HBO tedavisine geç kalınmadan karar verilmesidir. Özellikle 6 saat ve sonrası olabilecek gecikmeler HBO tedavisinin etkinliğini düşürmektedir (13,14).

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 ve 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 (1,14).

Dört saat %100 maske ile oksijen tedavisi alıp bulguları düzelen hastalar kontrole çağrılmak üzere taburcu edilebilirler. Orta-ciddi derecede zehirlenen ve NBOT'ye rağmen düzelmeyen hastalar hastanede takip edilmelidirler. Şuuru kapalı ve HBOT alan kişilerde tüm tedavilere rağmen genel durumunda iyileşme gözlenmeyen hastalarda diğer sebepler gözden geçirilmelidir (1,2,14).

2.1.12. Prognoz

CO zehirlenmelerinin prognozu hakkındaki veriler ortak bir sonuç altında toplanamamaktadır. Yine de ağır zehirlenme vakalarının yaklaşık %30'unun ölümlerle

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 (3,9).

2.1.13. Komplikasyonlar

CO zehirlenmesi olan çoğu hastada akut serebral etkilenme belirtileri ortaya çıkmamaktadır. Bunun yanında, zehirlenmenin tedavisinden sonra ortaya çıkan gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom (3–240 gün) en korkulan komplikasyondur. Bu durumun globus pallidus ve derin beyaz cevher tutulumuna bağlı olduğu iddia edilmiştir. Kognitif ve personalite değişiklikleri, parkinsonizm, inkontinans, demans ve psikoz bildirilen bulgular arasındadır. Etkilenen bireylerin %50–75’inde yaklaşık bir yıl içinde tam düzelme gözlenmektedir (1,10,14).

2.2. Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler; kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir. Natriüretik peptid ailesi, benzer biyokimyasal yapıları olan dört molekülden oluşmaktadır. Bunlar; atrial natriüretik peptid (ANP), BNP, C-tipi natriüretik peptid (CNP), dendroaspis natriüretik peptid (DNP) (16).

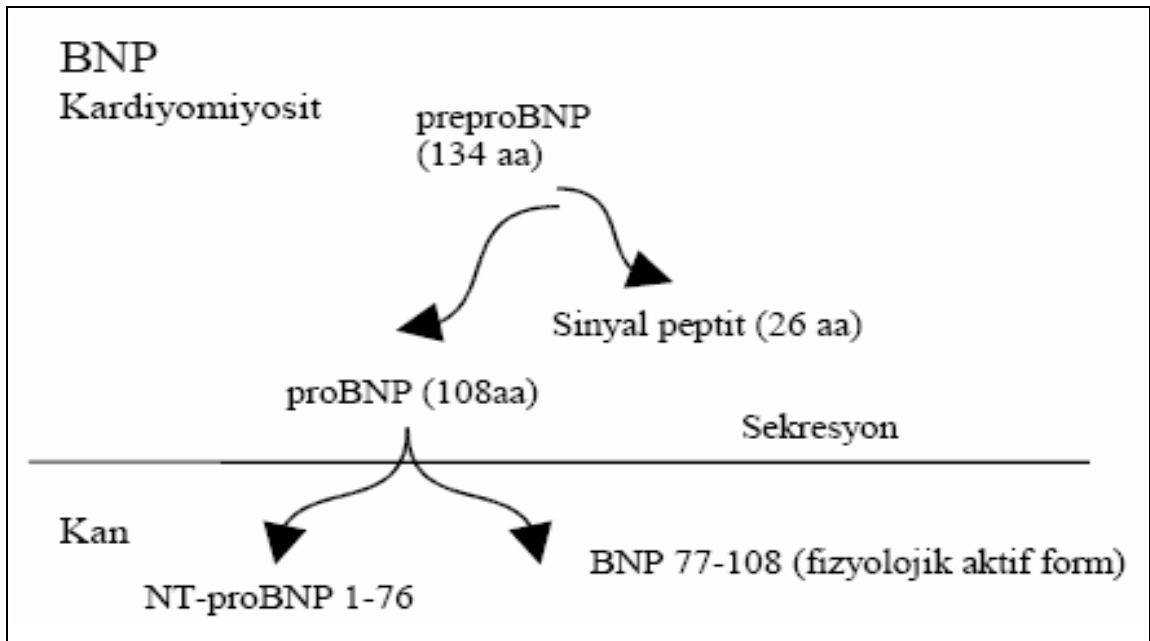
Natriüretik peptidler iki sistein kalıntısı arasında oluşan bir disülfid bağı ile meydana gelen bir halka yapısına sahiptirler. Bu ortak halka yapısı hepsinde aynıdır ve 17 aminoasidi kapsar. Her biri prohormon olarak sentezlenir. Bunlardan ANP ve BNP sirkülasyona salınan kardiyak hormonlardır, CNP daha çok lokal hormon olarak görev yapar ve en çok santral sinir sistemi ile vasküler endotelde bulunur. DNP ise, plazmadan ve atriyal miyokard’dan son yıllarda izole edilmiş olup insanlardaki fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (16).

2.2.1. B-Tip Natriüretik Peptid

BNP primer olarak ventriküllerde depolanan, basınç ve volüm yüklenmesine ve hasarlanmaya yanıt olarak salgılanan 32 aminoasitlik bir nörohormondur. Natriüretik ve vazodilatatör etkilere sahiptir. Miyokard kitlesi göz önüne alındığında dominant olarak sol ventrikülden salınmaktadır. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunda, akut koroner sendromlarda, kapak hastalıklarında, pulmoner embolide ve kronik kalp hastalıklarında plazma BNP düzeyleri yükselmektedir. KY’nin teşhisinde, tedavi

stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditenin takibinde önemli bir yere sahiptir. Yine akut koroner sendromlarda yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde ve miyokard infarktüsü sonrası dönemde prognostik marker olarak önemlidir (16–19).

Miyosit içinde sentez edilen prepro-BNP, 134 aminoasidden oluşur. Pro-BNP oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. BNP 108 aminoasitlik bir prohormon olarak sentezlenir ve daha sonra 32 aminoasitlik BNP ve N-terminal BNP'ye parçalanır. Hem atriyum hem de ventriküllerden sentezlenen ANP'nin tersine, plazma BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, pro-BNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NT-proBNP'ye parçalanır (Şekil 1). Ayrıca kalp hızı artışı, glukokortikoidler, tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir (17–19).



Şekil 1: NT-proBNP ve BNP'nin sentez ve sekresyonu (aa: aminoasit)

BNP, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde salınıp sitoplazmada parçalanarak (endostoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (16,21).

2.2.2. Natriüretiklerin Etkileri

ANP ve BNP; renin anjiotensin aldosteron sisteminin antagonistleridir. Mineralokortikoidlerin ve tuzun uyardığı hipertansiyona ve plazma hacim genişlemesine karşı vücut savunmasında önemli bir role sahiptirler. Bu yüzden bunlar kan basıncının, kan hacminin ve sodyum dengesinin düzenlenmesinde büyük işlev görürler. Natriüretik peptidler vücudu fazla tuz ve su birikimine karşı savunurlar. Vazokonstrüktör peptidlerin üretimini ve aktivitesini inhibe ederlerken, vasküler gevşemeyi aktive, sempatik akışı inhibe ederler. Vazodilatör etkileri ile periferik vasküler direnci azaltarak kardiyak debiyi artırır, doluş basınçlarını ve pulmoner kapiller uç basıncını azaltırlar. Ayrıca BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder vagal tonusu artırır, renin-aldosteron salınımını önler, endotelin-I ve anjiyotensin-II'nin etkilerini bloke eder (17,19,21).

2.3. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein

C-Reaktif Protein (CRP) 5 eşit alt birimden oluşan, 125.000 dalton ağırlıklı non-immünoglobulin bir proteindir. Karaciğerde primer olarak interlökin-6'nın kontrolü altında sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. CRP, ilk kez 1930 yılında, pnömonili hastalarda pnömokokun karbonhidrat maddesine karşı oluşmuş bir protein "karbonhidrat reaktif protein" olarak değerlendirilmiş, daha sonraları doku hasarı ile oluşan diğer birçok patolojik durumda yüksek düzeylerde (>2 mg/dl) olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum iyonlarının varlığında fosforilkolin, fosfatidilkolin ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum iyonları yokluğunda ise histonlar gibi polikasyonlara bağlanabilen CRP, bu moleküllerden birine bağlandığında klasik kompleman yolunu aktive eder. CRP inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. İnflamasyon, enfeksiyon, malignansi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum CRP serum düzeylerinde artışa yol açar. Akut inflamasyonu olan hastalarda CRP düzeyi 1000 katına kadar artabilmekte, 7-12 gün içinde bazal düzeylere inebilmektedir. Aktif enfeksiyon ve inflamasyonda CRP ölçmek için kullanılan geleneksel metotlarla limit değerler kantitatif olarak 3-8 mg/L düzeyinde bulunmaktadır (22-24).

CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bu durum ateroskleroz patofizyolojisinde inflamasyonun rolünün daha iyi

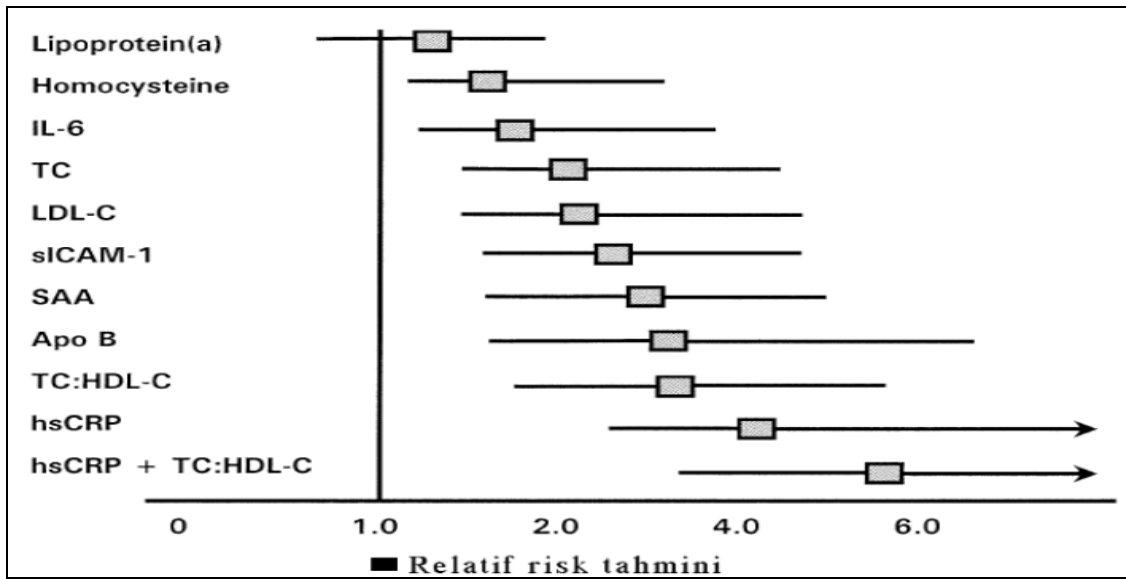
anlaşılması ile ortaya çıkmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskinin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas olarak ölçümüne gerek vardır. Bu amaçla hs-CRP ölçüm metodları geliştirilmiştir. Önceki metotlarla sağlıklı bireylerde CRP alt sınırı 3 mg/L ölçülür iken, hs-CRP ile 0.15 mg/L değerleri ölçülebilmektedir (22,23).

2.3.1. hs-CRP'nin Klinik Yararları

Klinik çalışmalar hs-CRP'nin sağlıklı görünen kişilerde ileride gelişebilecek bir inme, myokard enfarktüsü (MI) ve periferik vasküler hastalık için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. hs-CRP seviyelerindeki artış ile periferik arter hastalıkları ve inme arasında ilişki olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. hs-CRP konsantrasyonu ilk MI riskini belirlemede güçlü bir göstergedir. Enfarktüs sonrası hs-CRP değerlerindeki ani artış enfarktüs sonrası morbidite ve mortalite riskini yansıtır. İlk MI sonrası hs-CRP konsantrasyonunun artışı ile, sonraki kardiyak problemlerin insidansı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. American Heart Association/Centers for Disease Control and Prevention hs-CRP düzeylerini düşük risk (CRP < 1 mg/l), orta risk (CRP = 1–3 mg/l) ve yüksek risk (CRP > 3 mg/l) olarak ayırmaktadır (22,25).

Laboratuvar ve klinik bulgular aterosklerozisin basit bir lipid depo hastalığı olmadığını, aterotrombotik gelişimde sistemik inflamasyonda rol oynadığını göstermiştir. Aterosklerozisin inflamatuvar komponentlerinin anlaşılmasında CRP'nin önemli bir rolü olduğu kanıtlanmıştır. Aterosklerotik plak oluşumunun tüm aşamaları hasara inflamatuvar bir yanıt olarak kabul edilebilir. Bu durum çeşitli belirteçlerin ateroskleroz risk değerlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmüştür. Kardiyovasküler risk değerlendirmesinde kullanılabilecek olası inflamatuvar belirteçler adezyon, sitokinler, akut faz reaktanları, fibrinojen, serum amiloid A, CRP, beyaz kan hücre sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızıdır. Son çalışmalar gelecekte oluşacak koroner kalp hastalığı riskini belirlemede hs-CRP'nin değerinin, TC, HDL-C, LDL-C gibi geleneksel biyokimyasal göstergelerden veya Lipoprotein a, Homosistein, apolipoprotein a ve b gibi diğer göstergelerden önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarla CRP ve TC/HDL-C oranının kardiyovasküler riski arttırdığı ve CRP düzeyi yüksek ancak LDL-C normal düzeyde olan hastalarda da CRP düzeyi normal olanlara kıyasla riskin 4 kez arttığı ortaya konulmuştur (22,25–27).

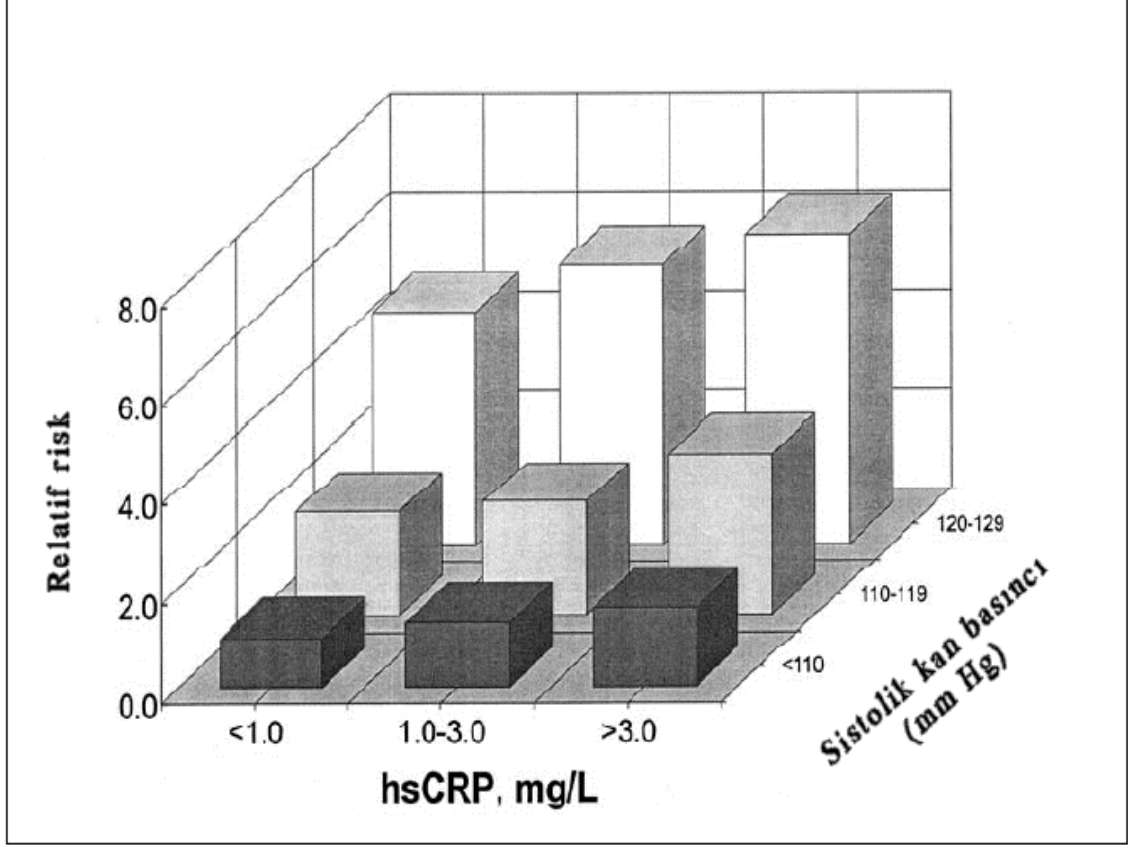
Son bilgiler hs-CRP düzeylerinin ateromatöz lezyonun kırılabilirliğini ve plağın yırtılmaya meylini de yansıtabileceğini düşündürmektedir. Hiperlipideminin eksikliğinde de hs-CRP'nin koroner risk belirlediği gösterilmiştir. hs-CRP ölçümleri TC/HDL-C oranı en düşük dilimde olduğu durumlarda düşük riske sahip görünen yüksek riskli kişilerin saptanmasına olanak vermektedir. Akut miyokart Enfarktüsü (AMI) ve stabil olmayan anjinada hastaneye başvuru ve çıkıştaki hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili sonuçların bağımsız belirleyicisi olduğuna dair kanıtlar da mevcuttur (28,29). Women's Health Study (WHS) (26) çalışmasından elde edilen veriler göstermiştir ki; kardiyovasküler hastalık riskinin hesaplanmasında hs-CRP ile TC: HDL-C oranının birlikte değerlendirilmesi bize en iyi sonucu vermektedir (Şekil 2).



Şekil 2: WHS'ye göre kadınlarda gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler hastalık relatif riskini belirlemede biyokimyasal göstergelerin değerleri

hs-CRP'nin diğer bir önemli kullanım alanı hipertansiyondur. Hipertansiyon ile hs-CRP arasında ilişki olabileceği WHS ile gösterilmiştir (Şekil 3). Yine aynı çalışmada diabetes mellitus tip-2, metabolik sendromlar, sigara içimi ile hs-CRP yüksekliği arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. CRP'nin BMI yüksek olan kişilerde artmış olduğu da ortaya konulmuştur. BMI yüksek kişilerde CRP'nin normallere kıyasla 2 kat arttığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılan araştırmalarda özellikle santral obezitenin CRP ile korele olduğu ve kardiyovasküler riski artırdıkları gözlenmiştir. Obezitede adipoz

dokudan serbestlenen IL-6'nın karaciğerdeki CRP sentezinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (25–27,30).



Şekil 3: WHS'ye göre bazal BP değerlerinde hs-CRP değerleri

Sonuç olarak CRP'nin kardiyak olaylarla ilişkili risk faktörleri ile ilişkisinin incelendiği araştırmalarda yaş, sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezitenin CRP artışı ile birlikte riski daha fazla arttırdığı gösterilmiştir.

2.4. Lipitler

Lipitler hayvansal ve bitkisel dokulardan organik çözücülerle ekstraksiyon suretiyle elde edilen, eterde, kloroformda, benzende eriyen suda ise erimeyen organik bileşiklerdir. Lipitler plazmada basit veya kompleks halde bulunurlar. Basit lipitlerin başlıcaları serbest yağ asitleri ve kolesteroldür. Kolesterol ve gliserolün yağ asitleri ile esterleşmesi ile kompleks lipitler oluşur. Plazmada bulunan başlıca kompleks lipitler kolesterol esterleri, TG ve fosfolipitlerdir (31–33).

2.4.1. Yağ Asitleri

Vücutta önemli bir enerji kaynağıdır. Ayrıca kompleks lipitlerin önemli bir parçasını oluşturur. Yağ asitleri doymuş ve doymamış yağ asitleri olarak iki çeşittir. Plazmada albumine bağlanarak taşınırlar (31–33).

2.4.2. Kolesterol

Suda çözünmeyen bir moleküldür. Hücre membranının temel öğelerindedir. Kan lipitlerinin en önemli kısmını teşkil eder. Plazmada daha çok LDL ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) halinde bulunur. Kolesterol dokularda ve plazma lipoproteinlerinde serbest kolesterol esteri halinde bulunur. Vücuttaki başlıca yapım yeri karaciğerdir. Karaciğerde üretilen kolesterol lipoproteinlerin yapısına girerek plazmaya geçebileceği gibi doğrudan kolesterol olarak veya safra asitlerine dönüşerek safraya da geçebilir. Kolesterolün enterohepatik dolaşımı ile hem kolesterolün ekskresyonu hem de kolesterol sentezinin homeostatik kontrolü sağlanır. Kolesterol plazmada iki ayrı biçimde bulunur. Tüm hücre membranlarında ve birçok dokuda bulunan serbest kolesteroldür. Kolesterol esterleri ise tüm kolesterolün yaklaşık üçte ikisini oluşturur ve plazmada, aterom plaklarında, böbreküstü bezinin korteksinde, karaciğer ve ince bağırsakta fazla miktarlarda bulunur (31–33).

2.4.3. Trigliseritler

Yağ asitlerinin, gliserolün üç alkol grubu ile yaptıkları esterlere TG denir. Vücutta depo yağı şeklinde, enerjinin en önemli rezerv maddesini oluştururlar ve yiyeceklerdeki ana lipitlerdir. TG hidrolizi ile serbestleşen yağ asitleri karaciğer ve özellikle kas dokusu için önemli enerji kaynağıdır. Fazla enerji yağ dokusunda lipit damlacıkları içinde depolanır. TG'ler gıdalarla veya bio sentezle elde edilen yağ asitlerinden yapılır (31–33).

2.4.4. Lipoproteinler

Plazma lipitleri suda erimediklerinden bunların kanda ve vücut sıvılarında taşınması özel bir taşıyıcı mekanizmayı gerektirir. İşte lipitlerin taşınması “lipoprotein kompleksleri” halinde sağlanır. Tüm lipoproteinlerin temel yapısı benzer olup kolesterol esterleri ve TG'leri içeren bir gövdeye ve daha polar yağlardan ve apolipoproteinlerden

oluşan bir dış tabakaya sahiptirler. Ultrasantrifigasyon ve elektroforez yöntemleriyle lipoproteinler başlıca 4 gruba ayrılmışlardır

1. Şilomikronlar
2. Çok düşük dansiteli lipoproteinler
3. Düşük dansiteli lipoproteinler
4. Yüksek dansiteli lipoproteinler

2.4.4.1. Şilomikronlar

Barsak hücresinde yağ asitleri ve monogliseritlerden sentezlenir. Temel işlevleri diyetle alınan yağların çevre dokulara taşınmasını sağlamaktır. Ekzojen lipit transportunda görev alan esas partiküllerdir. İçeriğinin %90'ını TG'ler, kalanını ise fosfolipit, kolesterol, kolesterol esterleri ve apolipoproteinler oluşturur. Şilomikronlardaki trigliseritlerin yağ asidi içeriği diyetteki yağların yağ asidi içeriğini yansıtır. TG ve kolesterol esterlerinden sentezlenen şilomikronlar barsak lenfatiklerine salgılar (31–33).

2.4.4.2. Çok Düşük Dansiteli Lipoproteinler

Karaciğerde sentezlenen trigliseritden zengin bir lipoproteindir. Kolesterol içeriği şilomikrona göre daha fazladır. VLDL karaciğerde yapılan “endojen trigliseritlerden” yapılmış olup %50–60 TG, %12 kolesterol, %18 fosfolipit ve %10 oranında protein içerir. VLDL partikülleri dolaşırken HDL'den kolesterol esterlerini, apo C ve apo E'leri alırlar. Böylece olgun VLDL'ye dönüşürler. Endotel yüzeyinde bulunan lipoprotein lipaz, dolaşan olgun VLDL'den yağ asitlerini serbestleştirir. TG kaybı yanında VLDL'nin yüzey kolesterolü, fosfolipitleri ve apoproteinleri de HDL'ye transfer olur. VLDL'nin yaklaşık yarısı hepatik lipaz etkisi ile LDL'ye dönüşür (31–33).

2.4.4.3. Düşük Dansiteli Lipoproteinler

LDL'ler kolesterolün en önemli taşıyıcısı olup %50 kolesterol ve esterlerini, %25 β glubulin, %15 fosfolipit, %10 TG ihtiva ederler. Plazmadaki majör kolesterol taşıyan lipoprotein olup merkezinde tamamen kolesterol esteri içerir. Plazmadaki toplam kolesterolün %70'i LDL'de bulunur. LDL seviyesinin yükselmesi, genellikle kolesterol seviyesininde yükselişle birlikte TG'lerden zengin lipoproteinlerin artması

şilomikron ve VLDL ile LDL arasında kolesterol esterleri ile TG değişiminin fazla olmasına yol açar. Böylece TG içeriği artan LDL hepatik lipaz ve kısmen de lipoprotein lipaz etkisi ile hidrolize olarak daha aterojen olan küçük ve yoğun bir molekül haline alır. Ateroskleroz sıklığı ile plazma LDL kolesterol derişimi arasında artı bir uyum vardır (31–33).

2.4.4.4. Yüksek Dansiteli Lipoproteinler

HDL'ler plazma lipoprotein ailesinin en küçük grubunu oluştururlar. Ağlılıklarının yaklaşık yarısı lipit, diğler yarısı da proteinden oluşur. HDL, hem karaciğler hem barsak tarafından sentez edilip salgılanır. Kolesterolün, ters kolesterol taşınması adı verilen bir olayla dokulardan karaciğere taşınmasından sorumlu HDL dōngüsüdür. HDL derişimi, ateroskleroz insidansı ile ters orantılıdır (31–33).

2.5. Karotis İntima Media

2.5.1. Embriyoloji

İnsan vücudunda bulunan damarlar embriyolojik gelişim sürecinde farklılaşarak üç tabakadan oluşan bir yapı alırlar. Bu tabakalar;

2.5.1.1. Tunika İntima

En iç tabakadır. Endotel hücreleri, bazal membran ve subendotelyal konnektif dokudan meydana gelir. Genellikle çok ince olmasına rağmen yaş ilerledikçe ateroskleroza bağılı olarak kalınlaşır. Anjiogenez, hemostaz, enflamasyon ve vasküler tonusun düzenlenmesinde rol oynamaktadır.

2.5.1.2. Tunika Media

Konnektif doku ile çevrili düz kas liflerinden meydana gelir. Üç tabaka arasında en kalın olanıdır. İntimal tabakanın kalınlaşmasında ve ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

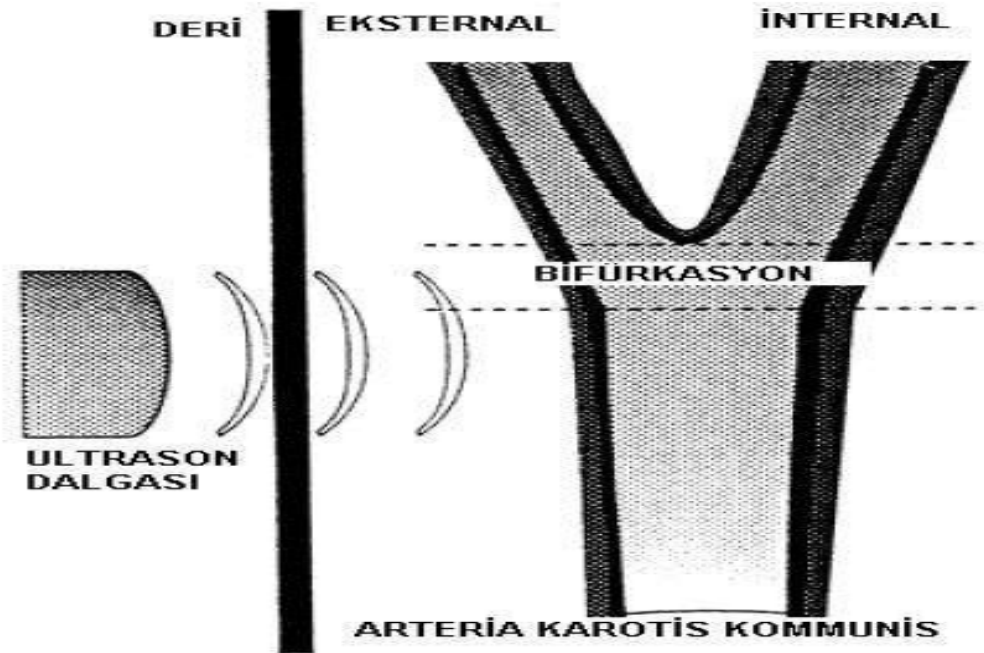
2.5.1.3. Tunika Adventisya

Gevşek bağ dokusu, elastik lifler, sinir lifleri, lenf kanalları ve besleyici damarlardan meydana gelirler (34).

2.5.2. KIMK'nın Ölçülmesi

İntima-media kalınlığı (IMK) ilk kez 1986 yılında Pignoli (35) tarafından B-mod ultrason ile ölçülmüştür. IMK'nın ölçülmesi için; karotis arterleri ve brakial arterler tercih edilirken, karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır.

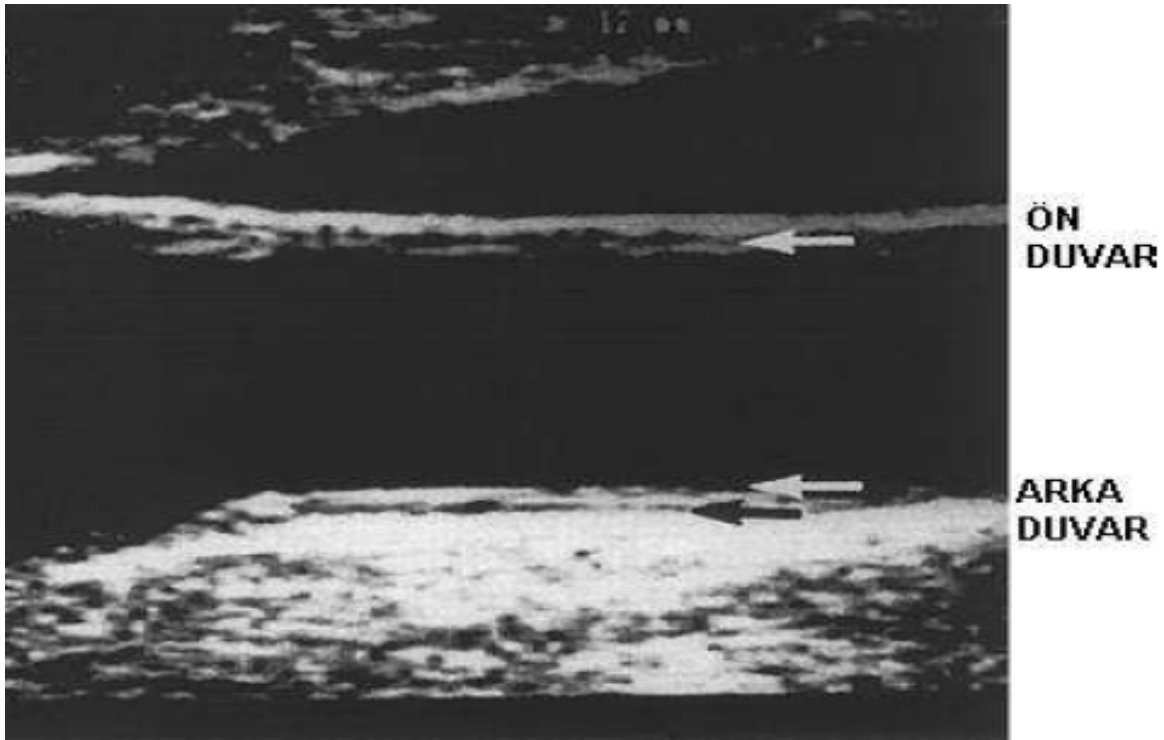
Kardiyovasküler hastalıklardan aterosklerozda; arteriyal duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu değişiklikler iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ve 2-D doppler ekokardiyografi ile değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler 5–12 MHz genelde 7.5 MHz lineer transduserler kullanılarak yapılmaktadır (Resim 1).



Resim 1: İntima-media kalınlığının ölçümünün şematik görüntüsü

Karotis arterlerin 2 boyutlu görüntülenmesinde, damarın ön duvarı (transdusere yakın olan), lümen ve posterior duvar (transduserden uzak olan duvar) ayırt edilebilir. Birçok çalışmada KIMK ölçümünde değişik ölçüm metodları kullanılmıştır. Çoğu

çalışmada arka (uzak) duvarın IMK kullanılmış olmasına rağmen, bazı çalışmalarda ön (yakın) duvarda ölçümlere katılmış ve ikisinin ortalaması alınmıştır (Resim 2). Yapılan çalışmaların toplu incelemesinde ön (yakın) ve arka (uzak) duvar IMK ölçümleri aranda 0.02 mm farklılık bulunmuştur. Her iki duvarda sırası ile ekojenitesi yüksek, ekojenitesi zayıf ve ekojenitesi yüksek katmanlar ayırt edilebilir (35–38).

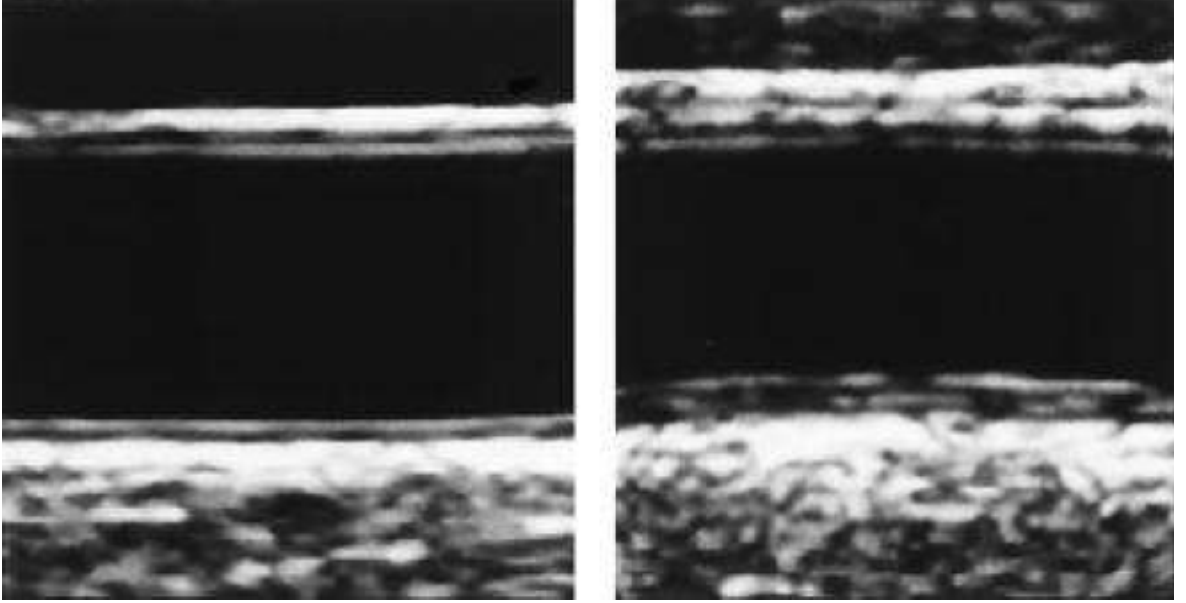


Resim 2: Ön (yakın) ve arka (uzak) duvarın ultrasonografik görünümü

Toplumda IMK'nın ortalama değerleri 0.4–1.0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0.01–0.03 mm'lik artma olmaktadır. Artmış KIMK birçok kardiovasküler risk faktörü ile ilişkilidir (yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara). Ayrıca KIMK, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır. Bu yakın ilişkiden dolayı KIMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır (36–38).

KIMK kalınlığının ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili birçok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtmayı yansıtmadığı hala tartışılmaktadır. Ultrasonografik olarak intima ile media ayrılabilir ve IMK olarak her ikisinin toplam kalınlığı ölçülür (Resim 3). Aterosklerozun esas olarak intimayı etkilediği düşünüldüğünde, daha ayrıntılı incelemeye gerek vardır. Yapılan çalışmalarda

da karotis arter IMK ile periferik arterlerin ateroskleroza arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (36–38).



Resim 3: Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intima-media kalınlığı artmış karotis arter.

2.6. Ekspiratuvar Tepe Akım Hızı Ölçümü

PEF zorlu bir inspirasyon sonrası, zorlu ekspirasyon ile sağlanan maksimum ekspiratuvar akım hızıdır. Ölçüm dakikada litre olarak ifade edilir. PEF ölçümleri "pefmetre" ya da "peak flow metre" dediğimiz basit, ucuz, taşınabilir mekanik aletlerle yapılır. Ölçümün tekniğine uygun yapılması ve kişi ile iyi iletişim kurulması ölçümün doğruluğu açısından önemlidir. Alınan sonuçlar sağlıklı kişilerin yaş, boy uzunluğu ve cinsiyete göre elde edilen normal değerleri ile karşılaştırılır. PEF metre cihazlarının şekilleri çok değişik olmasına rağmen çalışma prensipleri hep aynıdır.

Doğru sonuç alınabilmesi için arka arkaya yapılan üç ölçümün değersel olarak en yüksek olanı alınır. Uygun ölçüm şu şekilde yapılır (Resim 4).



1: PEF metrenin ibresini 0 (sıfır) pozisyonuna getirilir.



2: Ayakta durulup bir nefes alınır.



3: Dudak aralarına sıkıştırılan cihaza mümkün olduğu kadar hızlı ve kuvvetli nefes verilir.



4: Ölçüm miktarına bakılıp kaydedilir.

Resim 4: PEF metrenin kullanım şekli

Bu değerler ilk olarak 1973 yılında Gregg ve Nunn (39) tarafından, o ana kadar yapılan çalışmalarda elde edilen veriler kullanılarak belirlenmiştir (Tablo 5). Daha sonraki yıllarda aynı ekip tarafından yapılan yeni çalışmalarla normal sınırlar 15–85 yaş arası sağlıklı kadın ve erkek insanlar için tekrardan belirlenmiştir. Yine yapılan çalışmalarla hava kirliliğinin, sigara içiminin ve bazı mesleklerde hava yolu inflamasyonuna sebep olan gazlara maruz kalmanın PEF değerlerini düşürdüğü görülmüştür. PEF ölçümü ile büyük hava yolları obstrüksiyonunun şiddeti gösterilebilir. Obstrüksiyonun derecesini saptamada sıklıkla kullanılan parametreler zorlu vital kapasite (FVC), birinci saniyesindeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV1), akım-volüm eğrisi ve PEF ölçümleridir (39–41).

Tablo 5: Erişkinlerdeki Teorik PEF Değerleri

	Boy(cm)	160	165	170	175	180	185	190
Yaş(Yıl)								
15		523	531	538	544	551	557	563
20		567	575	583	590	597	604	611
25		594	602	610	618	626	633	639
30		608	617	625	633	641	648	655
35		613	622	630	638	646	653	660
40		611	620	629	636	644	651	658
45		605	613	621	629	637	644	651
50		594	602	610	618	625	632	639
55		580	588	596	603	611	618	624
60		564	572	579	587	594	600	607
65		546	554	561	568	575	581	588
70		527	535	542	549	555	561	567
75		507	515	522	528	534	540	546
80		487	494	501	507	513	519	525
85		467	474	480	486	492	497	503

*Gregg ve Nunn (39) tarafından belirlenmiş teorik PEF değerleri sıkalası

PEF metre şu anda temel olarak astım hastalığının tanısı ve takibinde kullanılır. Hastalar tarafından kolayca kullanılabilir. Maliyeti düşüktür. Hastalığın gidişi, ilaç tedavisinin etkinliği ve astım ataklarının ağırlık derecesini belirlemede faydalıdır. Evde yapılan düzenli PEF ölçümleri, astım tedavisinde hastanın kendi kendisini kontrol ve takibini kolaylaştırır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı (Tarih: 03.10.2006 karar no: 2006-08-12) alındıktan sonra Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın birlikte çalışması ile yapılmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun yürütülmüştür. Çalışma Gaziantep il merkezinde bulunan restoranlarda en az üç yıl günde sekiz saat mangal başında kebabçı olarak çalışan, sağlıklı, sigara içmeyen 40 erkek işçi ile yaşça uyumlu ve sağlıklı, sigara içmeyen 48 erkek kontrol grubunun (toplam 88 kişi) katılımı ile yapılmıştır.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

- 1) En az 3 yıldır mangal başında kebabçı olarak çalışıyor olmak
- 2) Mangal başında günde en az sekiz saat çalışıyor olmak
- 3) 20 yaş ve üstünde olmak
- 4) Erkek olmak

3.2. Çalışmaya Alınmama Veya Çıkarılma Kriterleri

- 1) Sigara içicisi olanlar
- 2) Koroner kalp hastalığı dâhil bilinen herhangi bir kardiyovasküler hastalık öyküsü olan, aritmi, miyokardiyal, perikardiyal veya kapak hastalığı olanlar
- 3) Akut MI, anstabil anginası olanlar
- 4) Kronik hava yolu hastalığı olanlar
- 5) Hepatik veya renal hastalığı olanlar
- 6) Otoimmün ve immünsüpresif hastalığı olanlar veya immün süpresif ilaç kullananlar
- 7) Neoplastik hastalığı olanlar
- 8) Romatoid artrit, osteoartrit gibi romatizmal hastalığı olanlar
- 9) Diabetes mellitus hastası olanlar

- 10) Son 1 ay içinde major cerrahi işlem geçirenler
- 11) Son 2 hafta içinde enfeksiyon geçirme öyküsü olanlar
- 12) Major depresyon hastalığı olanlar
- 13) Dislipidemik ve/veya statin gibi kolesterol düşürücü ilaç kullanıyor olmak
- 14) Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar
- 15) İnterstisyel akciğer hastalığı olanlar
- 16) Tetkikler esnasında yukarıda sayılan başlıklardan birisi tespit edilen kişiler
- 17) Herhangi bir sebeple katılımcıların kendi istekleri ile çalışmayı yarıda bırakmaları.

Daha önceden randevu verilerek acil serviste karşılanan katılımcıların kan basınçları 10 dakikalık dinlenmeden sonra 5'er dakika arayla 3 kez ölçülüp 3 ölçümün ortalaması alındı. Kişilerin boy ve kiloları ölçülerek kaydedildi ve vücut kitle indeksi (BMI) ağırlığın boyun karesine bölünmesi ile (kg/m^2) hesaplandı. Katılımcılar genel bir sağlık sorgulamasından geçirilerek muayene edildi.

PEF ölçümü; PEF metre (Personel Best, Respiromics New Jersey NC, US) cihazının ibresi sıfırlandıktan sonra ayakta derin bir nefes alan kişilere ağızlarına sıkıştırdıkları cihaza tüm kuvvetleri ile hızlıca üflemeleri söylenerek yapıldı. Arka arkaya yapılan üç ölçümden değersel olarak en yüksek olanı alındı. Katılımcıların tümünün elektrokardiografileri ve akciğer grafikleri çekilip değerlendirildi.

Venöz kan örnekleri randevu gününün gecesinde aç kalmaları söylenen bireylerden supin pozisyonunda yatarken antekubital venden alındı. COHb düzeylerine heparinlenmiş insülin enjektörü ile radial arterden alınan kanların Cobas b 221 (Roche Diagnostics Inc, Indianapolis, IN, USA) kan gazı cihazında çalışılması ile bakıldı.

TC, HDL-C ve TG seviyeleri enzimatik klorometrik metod (Roche-Hitachi, Mannheim, Germany) ile Beckman DU-7 spektrometrede (Beckman, Fullerton, CA, USA) ölçüldü. LDL kolesterol ise Friedewald's formülü ile hesaplandı. hs-CRP seviyeleri CardioPhase hs-CRP (Dade Behring Inc. Newark, DE, USA) kitleri kullanılarak ölçüldü. NT-ProBNP düzeylerine Cardiac Reader (Roche, Mannheim, Germany) cihazı ile bakıldı. Tüm bu veriler daha önceden hazırlanan formlara (form 1, form 2) kaydedildi.

Karotis intima media kalınlığının ölçümü sessiz ve yarı karanlık ekokardiyografi odasına alınan katılımcılarda, supin pozisyonunda yatarken katılımcıların klinik verilerini bilmeyen hekim tarafından 12 MHz lineer transduser (Vivid 7, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway) kullanılarak yapıldı ve veriler cihaz hafızasına kaydedildi. İntima media kalınlığı için boyunda karotis arterin distal düz ucuna bakıldı. KIMK lümen-intima ile media-adventisya kenarları arasındaki mesafe ölçüldü. Ölçümde proba uzak olan duvarın kalınlığı alındı. Her bir alanda 3 ayrı noktada ölçüm yapılarak ortalaması alınıp hesaplamalarda kullanıldı.

Tüm istatistiksel analizler için SPSS 13.0 for Windows programı kullanıldı. Devam eden değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kesin veriler yüzde olarak gösterildi. Değişkenlerin karşılaştırılmasında student t-testi ve kesin verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki karşılaştırma Pearson korelasyon testi kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma Gaziantep il merkezinde bulunan restoranlarda en az üç yıl günde sekiz saat mangal başında çalışan (ortalama çalışma yılı; 16.1 ± 7.3 yıl), sağlıklı, sigara içmeyen 40 erkek işçi (ortalama yaş; 33.0 ± 9.1 yıl) ve yaşça uyumlu ve sağlıklı, sigara içmeyen 48 erkek (ortalama yaş; 34.7 ± 6.5 yıl) toplam 88 kişinin (ortalama yaş; 33.8 ± 7.8 yıl) katılımı ile yapılmıştır. Kebapçı ve kontrol grupları birbirleri ile yaş, BMI, BP, TC, LDL-C, HDL-C, TG, KIMK, COHb, hs-CRP, NT-proBNP, PEF Yüzdesi sonuçlarına göre istatistiksel olarak kıyaslanmıştır (Tablo 6).

Yaş ortalamalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). BMI düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). BP değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). TC düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). LDL-C düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). HDL-C düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Trigliserit düzeyine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). NT-proBNP değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). KIMK kebabçılarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Tablo 6: Kebapçı ve kontrol gruplarının klinik karakteristikleri, lipit profilleri, KIMK, COHb, hs-CRP, NT-proBNP, PEF yüzdelere göre karşılaştırılmaları.

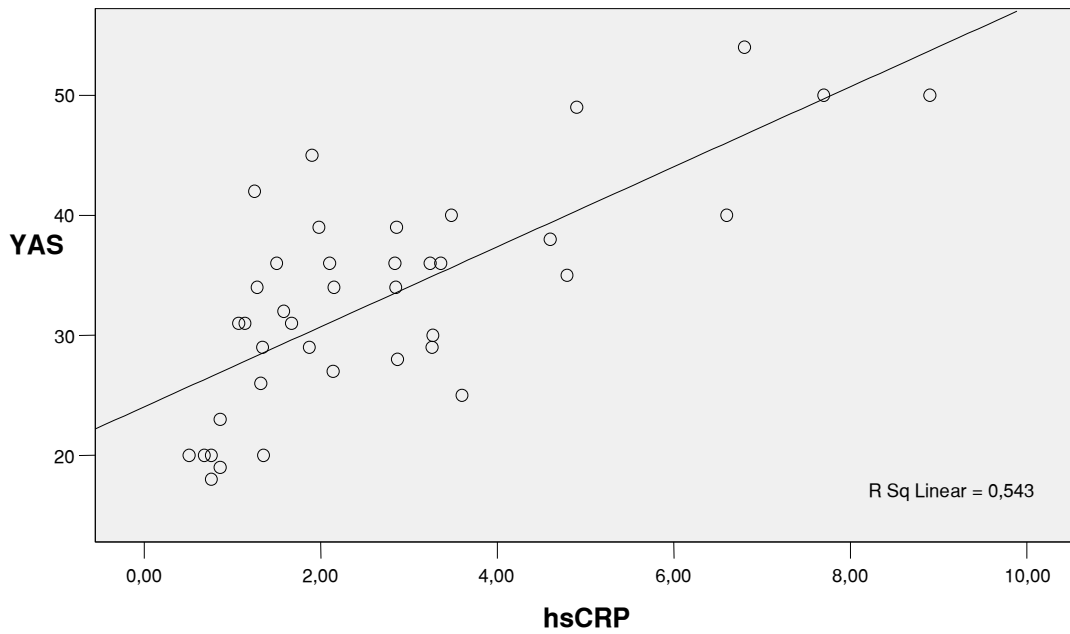
	Kebapçı Grubu	Kontrol Grubu	p
Yaş (Yıl)	33.0±9.1	34.7±6.5	>0.05
BMI (Kg/m²)	24.9±4.7	25.4±6.0	>0.05
BP (mmHg)	128.3±19.3/81.2±16.6	124.5±13.7/77.3±11.3	>0.05
TC (mg/dl)	168.4±30.3	169.0±31.9	>0.05
LDL-C (mg/dl)	98.7±28.0	99.5±32.8	>0.05
HDL-C (mg/dl)	40.2±9.7	39.2±15.2	>0.05
TG (mg/dl)	149.1±79.7	164.9±72.7	>0.05
KIMK (mm)	1.10±0.31	0.91±0.11	<0.001
COHb (%)	6.5±1.5	2.0±1.1	<0.001
hs-CRP (mg/L)	2.7±2.0	1.1±0.8	<0.001
NT-proBNP (µg/L)	<60	<60	>0.05
PEF (%)¹	89.4±4.6	98.5±1.8	<0.001

1: Ölçülen PEF(L/dakika)/Referans değer(L/dakika)×100

BMI: Vücut Kitle İndeksi, BP: Kan Basıncı, TC: Total Kolesterol, LDL-C: Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, HDL-C: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol, TG: Trigliserit, KIMK: Karotis İntima Media Kalınlığı, COHb: Karboksihemoglobin, hs-CRP: Yüksek Sensiviteli C-reaktiv Protein, NT-proBNP: N-Terminal proBrain Natriüretik Peptid, PEF: Ekspiratuvar Tepe Akım hızı=Peak Expiratory Flow

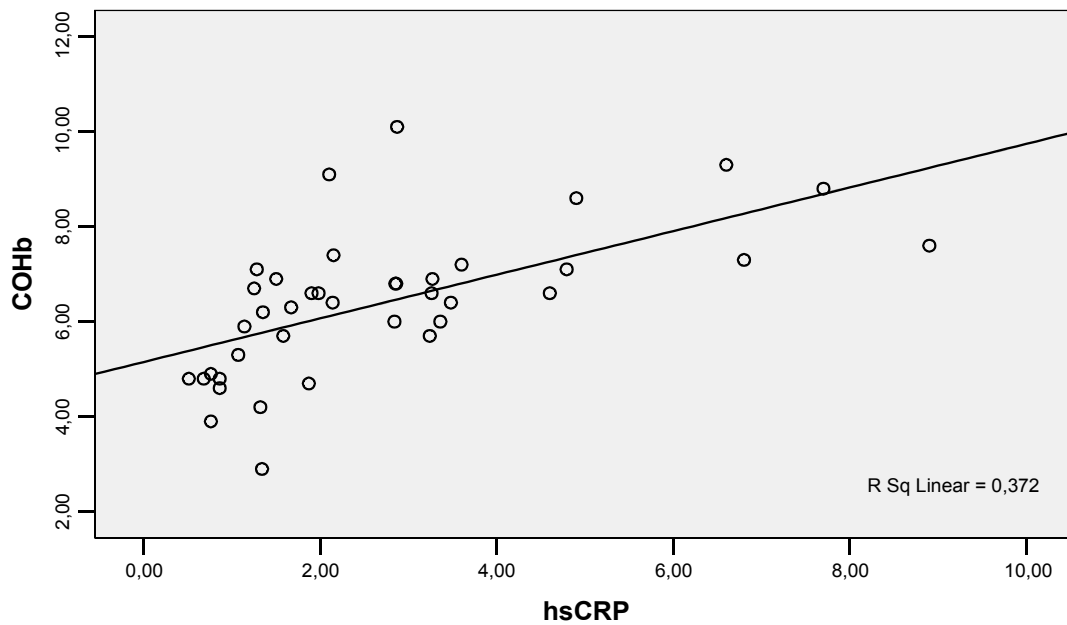
COHb değerleri kebabçılarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). hs-CRP değerleri kebabçılarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). PEF yüzdesi kebabçılarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.001$).

Grupların kendi içlerinde ki Pearson korelasyon analizlerinde; kebabçılarda yaş ve COHb seviyesi ($r=0.577$, $p<0.001$), yaş ve hs-CRP seviyesi ($r=0.737$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (Şekil 4).

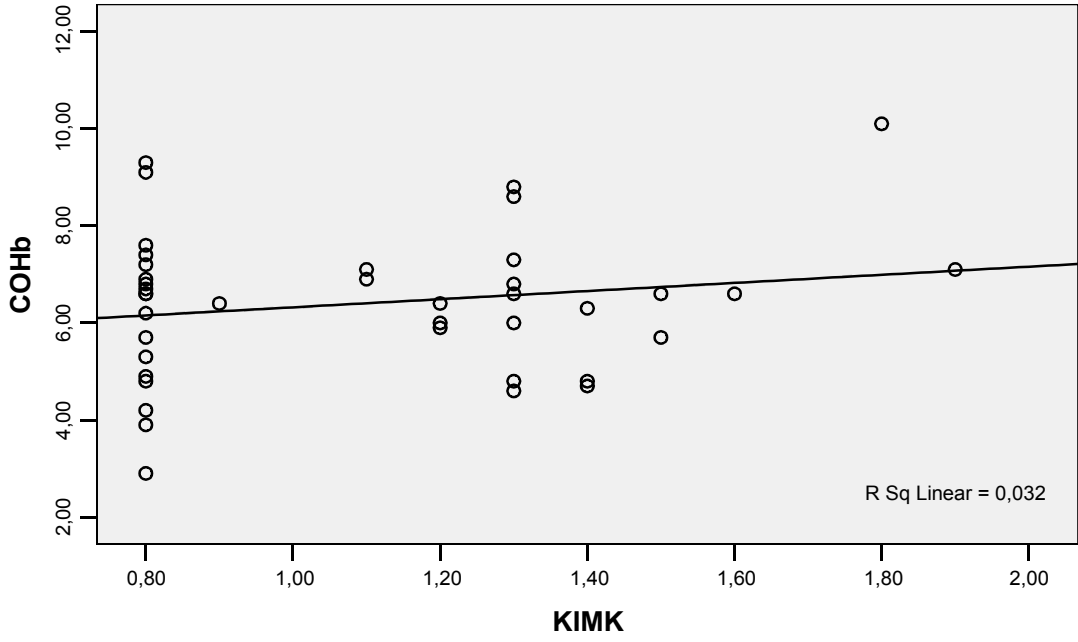


Şekil 4: Kebapçılarda yaş ve hs-CRP seviyesi arasındaki korelasyon grafiği.

Kebapçılarda; COHb ve hs-CRP seviyeleri ($r=0.610$, $p<0.001$), COHb seviyesi ve KIMK ($r=0.387$, $p=0.014$), COHb seviyesi ve çalışma yılı ($r=0.575$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (Şekil 5, Şekil 6).

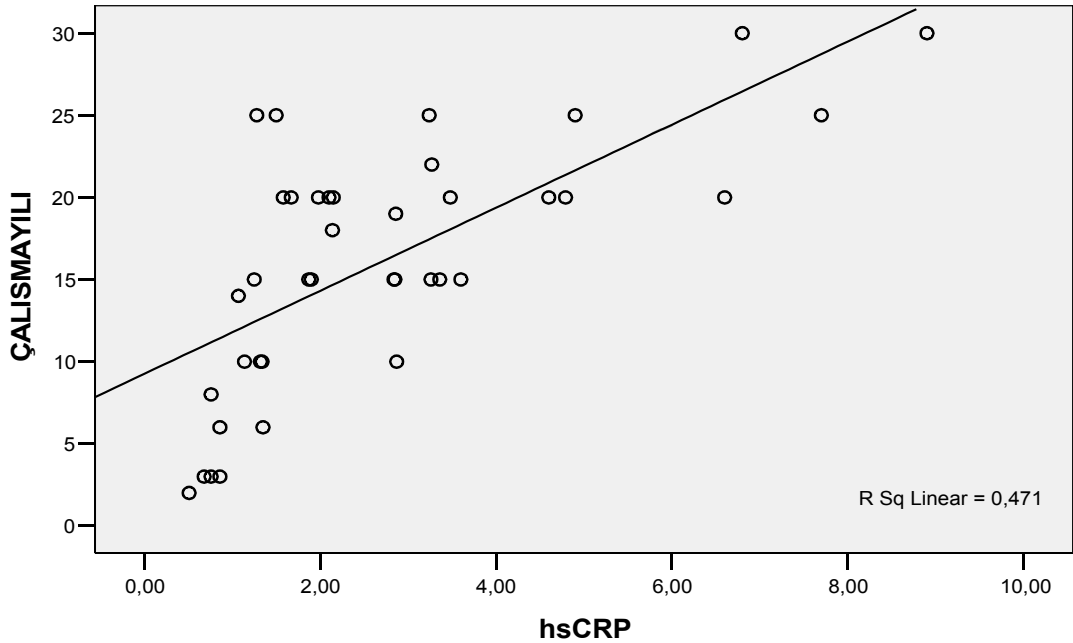


Şekil 5: Kebapçılarda COHb ve hs-CRP seviyeleri arasındaki korelasyon grafiği.



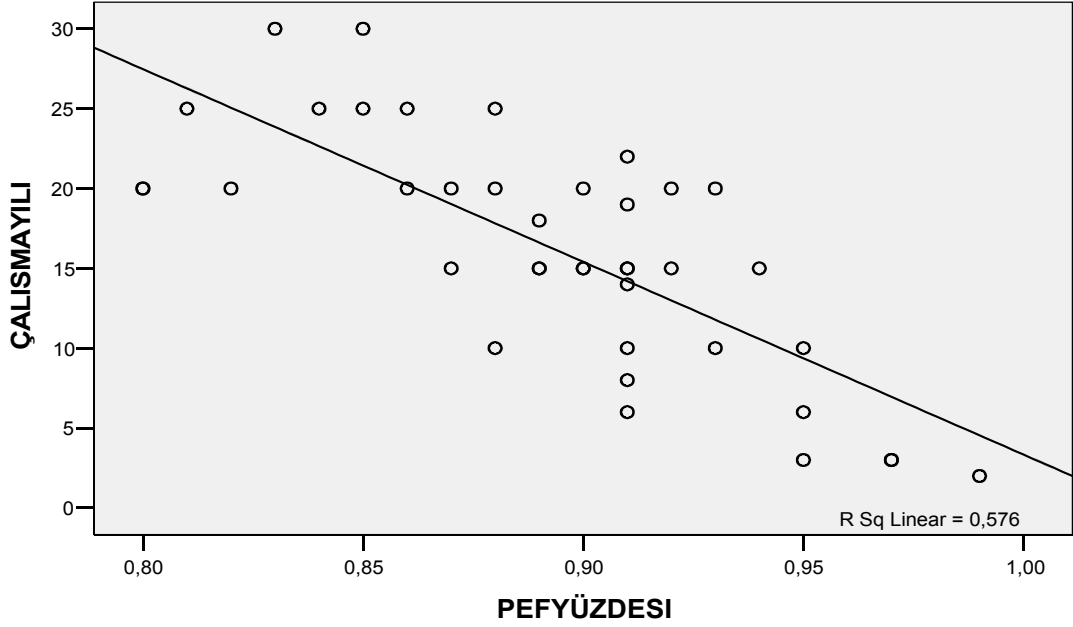
Şekil 6: Kebapçılarda COHb seviyesi ve KIMK arasındaki korelasyon grafiği.

Kebapçılarda; hs-CRP seviyesi ve KIMK ($r=0.359$, $p=0.025$), hs-CRP seviyesi ve çalışma yılı ($r=0.687$, $p<0.001$), KIMK ve çalışma yılı ($r=0.335$, $p=0.035$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (Şekil 7).

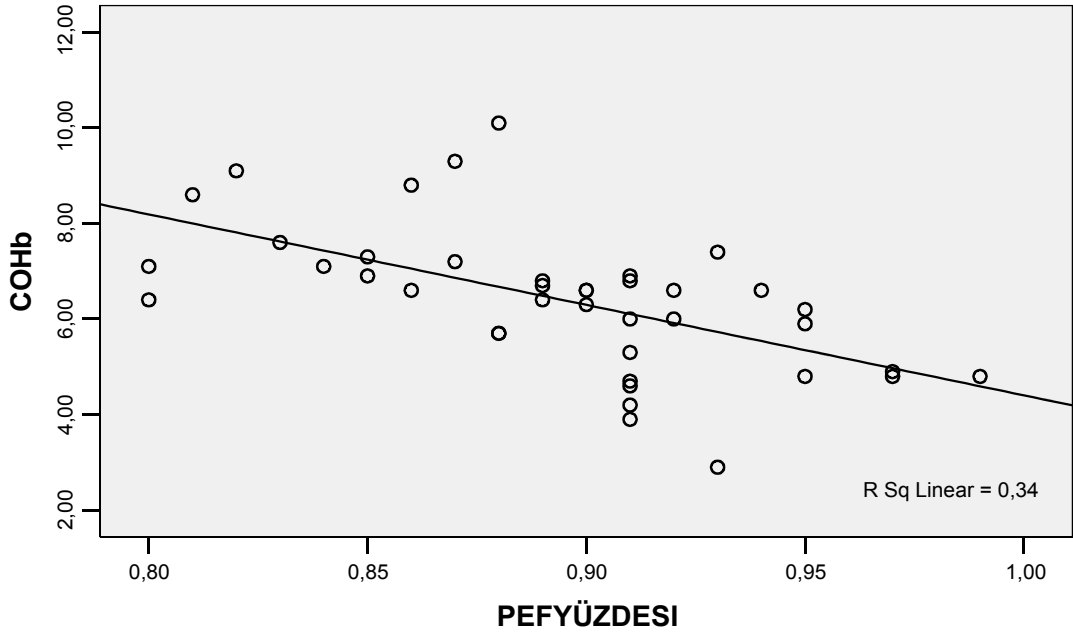


Şekil 7: Kebapçılarda hs-CRP seviyesi ve çalışma yılı arasındaki korelasyon grafiği.

Yine kebabçılar da; COHb seviyesi ve PEF yüzdesi ($r=0.583$, $p<0.001$), çalışma yılı ve PEF yüzdesi ($r=0.759$, $p<0.001$), yaş ve PEF yüzdesi ($r=0.622$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (Şekil 8, Şekil 9).

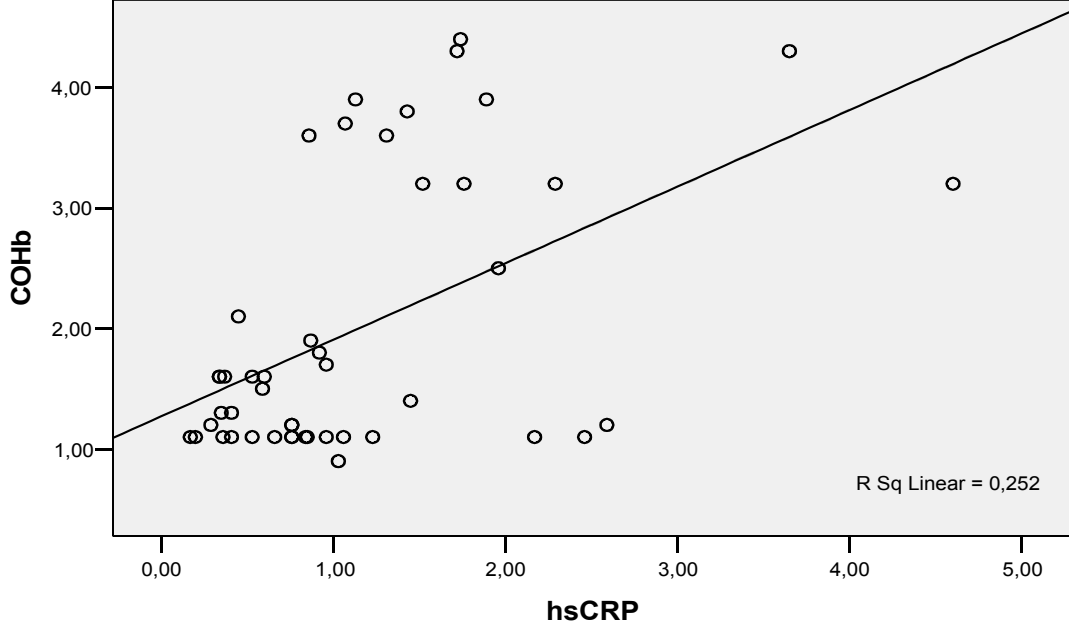


Şekil 8: Kebabçılarda çalışma yılı ve PEF yüzdesi arasındaki korelasyon grafiği.

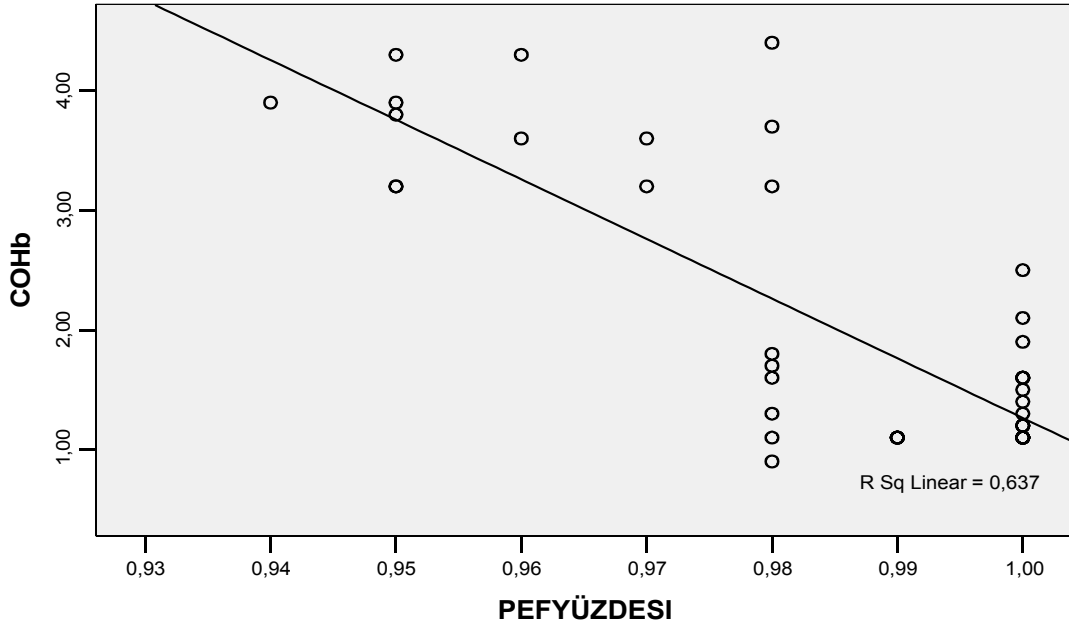


Şekil 9: Kebabçılarda COHb seviyesi ve PEF yüzdesi arasındaki korelasyon grafiği.

Kontrol grubunda ise; COHb ve hs-CRP seviyeleri ($r=0.427$, $p=0.002$), COHb seviyesi ve PEF yüzdesi ($r=0.798$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu (Şekil 10, Şekil 11).

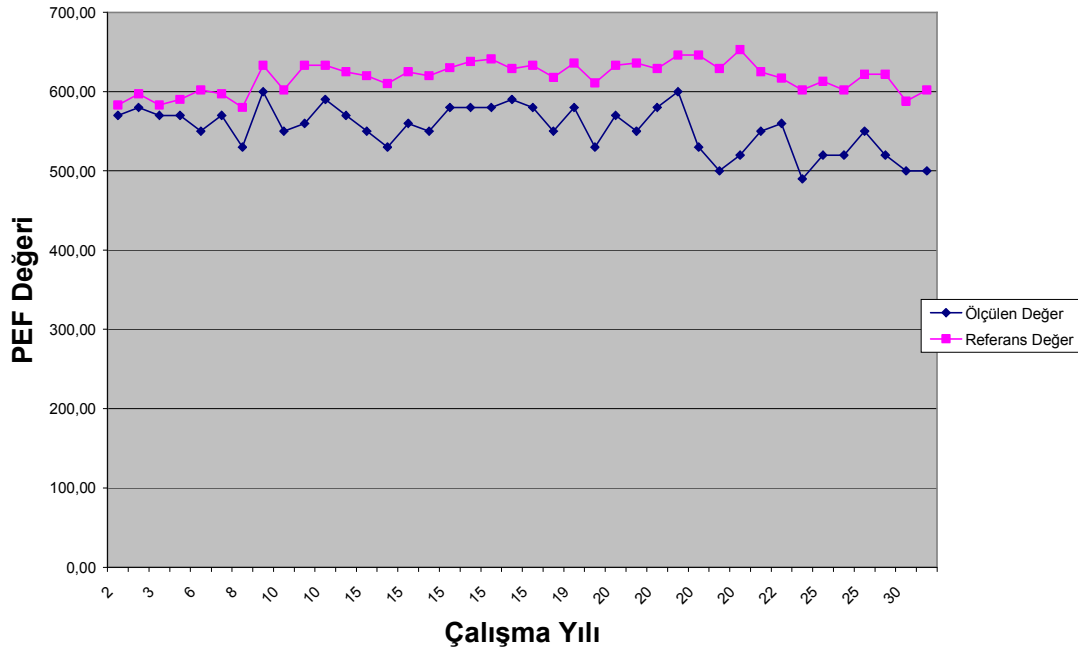


Şekil 10: Kontrol grubunda COHb ve hs-CRP seviyeleri arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 11: Kontrol grubunda COHb seviyesi ve PEF yüzdesi arasındaki korelasyon grafiği.

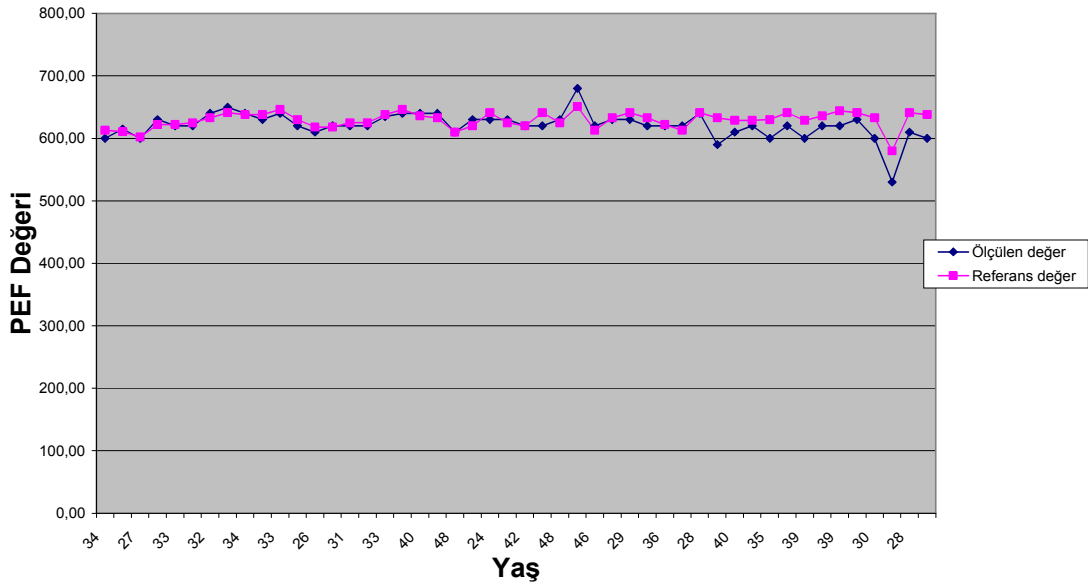
Kebapçı ustalarında çalışma yılı arttıkça ölçülen PEF değerlerinde ki düşme miktarı artmış olarak bulundu. Bu ölçülen değerlerin önceden belirlenen referans PEF değerleri ile olan karşılaştırılması görülmektedir (Şekil 12).



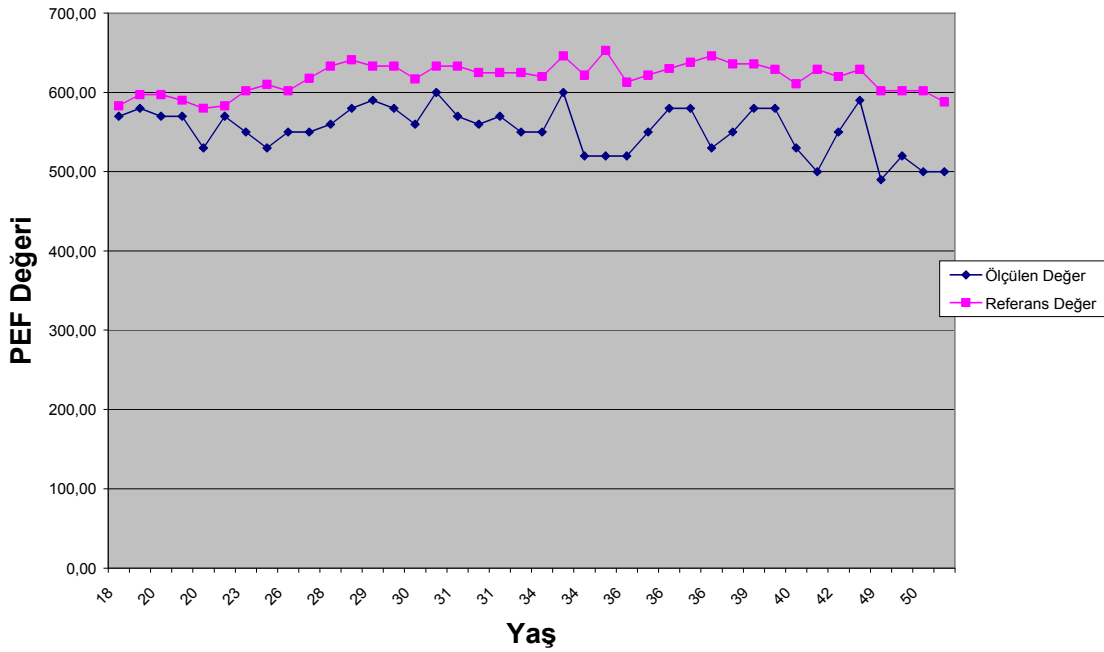
Şekil 12: Kebapçılarda çalışma yılı ile ölçülen PEF ve referans PEF değerlerinin karşılaştırılması

Kebapçılarda ölçülen PEF (ortalama; 553.25 ± 29.1 L/dakika) değerlerinin kişilerin yaş ve boylarına göre belirlenmiş referans PEF değerlerinden (ortalama; 618.35 ± 18.9 L/dakika) ortalama 65.1 L/dakika daha düşük olduğu tespit edilmiştir

Kebapçı ve kontrol grubunda yaş ile ölçülen PEF ve referans PEF değerleri kıyaslandığında kontrol grubunun PEF değerlerinin referans değerlerle örtüştüğü, kebabçıların PEF değerlerinin ise düşük olduğu görülmektedir (Şekil 13, Şekil 14).



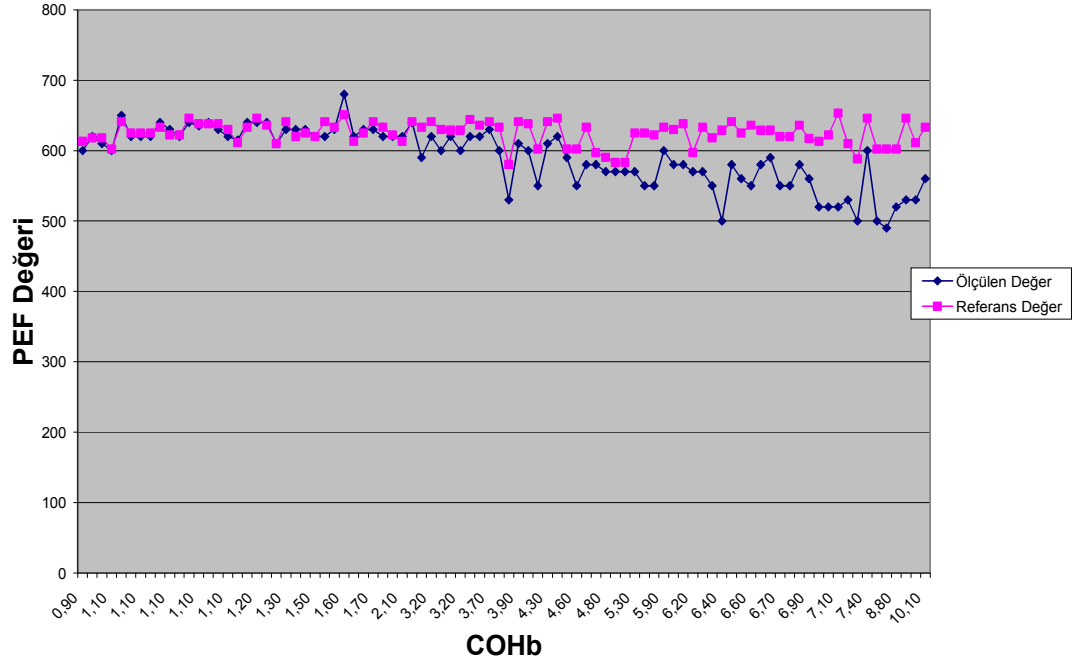
Şekil 13: Kontrol grubunda yaş ile ölçülen PEF ve referans PEF değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 14: Kebapçılarda yaş ile ölçülen PEF ve referans PEF değerlerinin karşılaştırılması

Kontrol grubunda ise ölçülen PEF (ortalama; 622.9 ± 15.8 L/dakika) değerlerinin referans değerlerden (ortalama; 630 ± 12 L/dakika) 7.1 L/dakika düşük olduğu

bulunmuştur. Tüm gruplarda COHb düzeyi yükseldikçe ölçülen PEF değeri ile referans değeri arasındaki farkın arttığı gözlenmiştir (Şekil 15).



Şekil 15: Tüm gruplar da COHb değeri ile ölçülen PEF ve referans PEF değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmada elde edilen verilerde kebabçılarda kronik CO maruziyeti sonucunda hs-CRP seviyesi ve KIMK'nın arttığı PEF değerlerinin ise düştüğü görülmektedir. Ayrıca bu etkinin yaş ve çalışma yılı ile de istatistiksel olarak da anlamlı korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7: Pearson korelasyon testi ile kebabçı ve kontrol gruplarında yaş, BMI, BP, TC, LDL-C, HDL-C, TG, KIMK, COHb, hs-CRP, NT-ProBNP, PEF Yüzdelerinin istatistiksel sonuçları.

	Kebabçı (N:40)		Kontrol (48)	
	p	r	p	r
Yaş ve COHb seviyesi	<u><0.001</u>	<u>0.577</u>	0.092	0.257
Yaş ve hs-CRP seviyesi	<u><0.001</u>	<u>0.737</u>	0.912	0.017
Yaş ve KIMK	0.068	0.295	0.770	0.045
COHb seviyesi ve hs-CRP	<u><0.001</u>	<u>0.610</u>	<u>0.002</u>	<u>0.427</u>
COHb seviyesi ve KIMK	<u>0.014</u>	<u>0.387</u>	0.152	0.210
COHb seviyesi ve çalışma yılı	<u><0.001</u>	<u>0.575</u>	–	–
hs-CRP seviyesi ve KIMK	<u>0.025</u>	<u>0.359</u>	0.413	0.121
hs-CRP seviyesi ve çalışma yılı	<u><0.001</u>	<u>0.687</u>	–	–
KIMK ve çalışma yılı	<u>0.035</u>	<u>0.335</u>	–	–
COHb seviyesi ve PEF yüzdesi	<u><0.001</u>	<u>0.583</u>	<u><0.001</u>	<u>0.798</u>
Çalışma yılı ve PEF yüzdesi	<u><0.001</u>	<u>0.759</u>	–	–
Yaş ve PEF yüzdesi	<u><0.001</u>	<u>0.622</u>	0.460	0.109

5. TARTIŞMA

Karbon içeren maddelerin tam olmayan yanması sonucunda oluşan CO'ya bağlı zehirlenme dünyada zehirlenmenin ve buna bağlı ölümlerin en sık sebebidir. Kaza ile yüksek dozda CO'ya bağlı zehirlenmenin nedenleri arasında; ev içerisinde ısınmak ya da yemek pişirmek için kömür yakılması, motorlu araçların egzozları, endüstriyel kimyasallar, petrolle çalışan jeneratörler, fırınlar ve kömür mangalları, apartman kaloriferleri sayılabilir ancak, nedenler bunlarla sınırlı değildir. CO'nun renksiz, kokusuz, non-irritan olması zehirlenmelerde farkında olmayı engellemektedir (1,14).

CO zehirlenmesinde en fazla etkilenen organlardan biri kalptir ve COHb seviyelerinin yükselmesi miyokardiyal disfonksiyon, iskemi ve infarkt, aritmi ve kardiyak arreste yol açabilmektedir. Koroner arter hastalığı olan kişilerde COHb seviyesi %10'un altında olduğunda bile kardiyak etkileri ortaya çıkabilmektedir (2,6). Zehirlenmelerde semptomların şiddeti ve prognoz ile COHb seviyesi arasında bir korelasyon vardır (9).

Akut CO zehirlenmesinin insan vücudu üzerindeki etkileri hakkında yeterli bilgi bulunurken, kronik CO maruziyetinin solunum sistemi, kardiyovasküler sistem ve ateroskleroz üzerindeki etkileri hakkında bilgilerimiz sınırlıdır ve hayvan ile insan üzerinde yapılan çalışmalardaki veriler birbirleri ile uyumsuzdur (4,42). Epidemiyolojik çalışmalarda doğada (özellikle büyük şehir merkezleri) yüksek oranlara ulaşan CO'nun kardiyovasküler hastalıklar ve mortalite insidansında ki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiş, bu sebeple de birçok büyük şehirde havadaki CO üst sınırı standardize edilmiştir (43,44).

Akut CO toksisitesi olmadan kronik maruziyet genellikle sigara içenlerde, trafik polislerinde, otoban, tünel ve köprü gişe çalışanlarında, kapalı otopark çalışanlarında, makine operatörlerinde, itfaiyecilerde, yeterli havalandırması olmayan maden işçilerinde, kalorifer yakıcılarında, baca sistemi iyi olmayan ve kapalı ortamda çalışan mangal başı kebab ustalarında olmaktadır. Bundan dolayı kronik CO zehirlenmesi

mesleki bir zehirlenme olarak kabul edilebilir. Bizim çalışmamızda seçtiğimiz mangal başında çalışan kebabçı ustaları da kronik CO'ya maruz kalan meslek gruplarından. Meslekleri sebebiyle kronik CO ya maruz kalan kişilerde yapılan COHb düzeyleri değişiklikler göstermektedir. Gün içerisinde de sabah ve akşam CO değerleri bu kişilerde farklı ölçülebilmektedir.

Kocasoy (45) ve arkadaşlarının İstanbul Boğaz Köprüsü gişe çalışanlarında yaptıkları çalışmada COHb düzeylerinin sabah işe başlama (sigara içmeyen/içenlerde ortalama COHb: %0.67/1.99) ve akşam iş bitimi (sigara içmeyen/içenlerde ortalama COHb: %1.25/3.23) değerleri karşılaştırılmış ve akşam değerleri yüksek bulunmuştur.

İsmail M. (46) ve arkadaşlarının Bahreyn'deki 100 mangal başı kebabçı ustasında yaptıkları çalışmada; sabah işe başlama anındaki (sigara içmeyen/içenlerde ortalama COHb: %2.4/3.8) ve akşam iş bitiminde (sigara içmeyen/içenlerde ortalama COHb: %6.2/8.1) ölçülen COHb değerleri karşılaştırılmış ve akşam COHb değerleri yüksek bulunmuştur.

Biz kendi çalışmamızda sigara içmeyen, mangal başında çalışan kebabçı ustalarının sadece akşam iş çıkışı COHb değerlerine (ortalama COHb değeri: %6.5) baktık ve sigara içmeyen kontrol grubunun COHb değerlerinden (ortalama COHb değeri: %2.0) anlamlı derecede ($p < 0.001$) yüksek olduğunu tespit ettik.

Kronik CO maruziyeti ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Astrup (47) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 3–4 ay kronik CO'ya maruz bıraktıkları tavşanların aort duvarında kolesterol ve lipid birikimi olduğu gözlenmiştir. Tavşanların aort ile renal arterleri patolojik olarak incelendiğinde aterosklerotik değişiklikler olduğu görülmüştür.

Turner (48) ve arkadaşları günde 6 saat ve 5 ay kronik CO'ya maruz bıraktıkları güvercinler üzerinde yaptıkları çalışmalarda COHb seviyesi ile plazma ve aortik kolesterol seviyesi arasında pozitif bir korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir.

Theodore (49) ve arkadaşları 168 gün maymun, babun, köpek ve kemirgenlere CO verip COHb düzeylerini ortalama %32–40 civarlarında tutmuşlar ve bu çalışmada maymunların aortalarında aterosklerotik değişiklik gözlenmezken, diğer hayvanlarında aterosklerotik değişiklikler gözlemlenmiştir.

Yi-Ping Sun (50) ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sigara dumanına maruz bıraktıkları 48 tavşanın arterlerinde lipid birikimi olduğu görmüşlerdir.

Sveinung (42) ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 72 hafta boyunca günde 20 saat CO verilen farelerde aterosklerotik değişiklikler gözlemlenmiştir.

Heliövaara (51) ve arkadaşlarının sigara içen insanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda COHb seviyesi ile aterosklerotik hastalıklar arasında bağlantı bulunmuş ve CO ile ateroskleroz oluşumu arasında kuvvetli bir ilişki olduğu belirtilmiştir.

Nicholas (52) ve arkadaşları takibe aldıkları 1083 sigara içicisinin COHb düzeylerini %3–5 arasında olduğunu görmüş ve bu kişilerde zamanla aterosklerotik hastalık oluşma oranını anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Penn (53) ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada yüksek doz CO ya maruz bıraktıkları yavru horozlarda COHb değerini ne kadar yükseltse de aterosklerotik plak oluşumu ile ilgili veri elde edememişlerdir.

KIMK ölçümü aterosklerozun değerlendirilmesinde non-invaziv bir yöntemdir. Birçok klinik çalışmada KIMK koroner ateroskleroz için gösterge olarak kabul edilmiştir. KIMK sadece aterosklerozun erken tanısını vermez, aynı zamanda progresyonu ve boyutunu da gösterir. KIMK gelecekteki kardiyovasküler olayları haber verir ve generalize aterosklerotik sürecin bir göstergesi olarak kabul edilir (54–56).

Yaptığımız çalışma 16.1 ± 7.3 yıl orta düzeyde CO maruziyeti olan mangal başı kebabçı ustalarında KIMK'nın arttığını gösteren önemli bir çalışmadır. Kebapçılarda çalışma yılı ve KIMK ($r=0.335$, $p=0.035$), COHb seviyesi ve KIMK ($r=0.387$, $p=0.014$) arasında belirgin korelasyonlar bulunmuş iken kontrol grubunda COHb seviyesi ve KIMK ($r=0.152$, $p=0.210$) arasında korelasyon bulunmamıştır. KIMK yaş ile birlikte artar ancak bizim çalışma ($r=0.068$, $p=0.295$) ve kontrol ($r=0.770$, $p=0.045$) gruplarımızda yaş ve KIMK arasında bir korelasyon bulunamamış bunun yerine kebabçılarda çalışma yılı ile KIMK ($r=0.335$, $p=0.035$) arasında korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar kronik CO maruziyetinde aterosklerozun oluştuğunu gösteren literatür çalışmaları ile uyumlu bulunmuştur (47–49,51).

CRP aterosklerotik ve kardiyovasküler olaylarda bağımsız bir marker olduğu bilinen akut faz reaktandır. Koroner ve ekstra koroner aterosklerozun boyutu ve

progresyonu ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (36,57,58). Kronik CO maruziyetinin CRP seviyesi üzerine etkisini araştıran pek çalışma bulunmamaktadır.

Shoshana (59) ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 12 sağlıklı sigara tiryakisinde sigara içimine bağlı kronik CO maruziyeti ile CRP düzeyini kıyaslamış ancak aralarında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Çalışmamızda, CRP seviyesine göre 2 gruba ayırdığımız kişilerde iki grup arasında yaş, sigara kullanımı, BMI, BP, TC, LDL-C, HDL-C, TG parametreleri çalışılmış ve iki grup arasında sayılan parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Elde ettiğimiz diğer bir sonuç ise kronik CO maruziyeti olan kebabçı ustalarında hs-CRP düzeyinin bariz yüksek değerlerde olmasıdır.

Kebabçılarda yaş ve hs-CRP seviyesi ($r=0.737$, $p<0.001$), COHb ve hs-CRP seviyeleri ($r=0.610$, $p<0.001$), KIMK ve hs-CRP seviyesi ($r=0.359$, $p=0.025$), çalışma yılı ve hs-CRP seviyesi ($r=0.687$, $p<0.001$) arasında anlamlı korelasyon bulunurken, kontrol grubunda sadece COHb ve hs-CRP seviyeleri ($r=0.427$, $p=0.002$) arasında korelasyon bulunmuştur. İstatistiksel verilere göre çalışma yılının KIMK, hs-CRP ve COHb düzeyleri üzerine önemli etkisinin olduğu görülmektedir. Kronik CO maruziyeti ve CRP arasındaki ilişkiyi araştıran literatürdeki tek çalışmada (59) CO ile CRP arasında bir ilişki bulunmazken biz kendi çalışmamızda anlamlı korelasyon bulduk.

Yapılan birçok çalışmada CRP düzeyi ile KIMK arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur.

Shinji (36) ve arkadaşları 1290 erkek ve 766'sı kadın olmak üzere toplam 2059 kişide yaptıkları çalışmada erkeklerde hs-CRP düzeyi ile KIMK ve plak oluşumu arasında bağlantı bulmuşlarken, kadınlarda hs-CRP düzeyi ile KIMK ve plak oluşumu arasında bağlantı bulamamışlardır.

Thomas (60) ve arkadaşları 3173 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada CRP düzeyinin yüksekliği ile KIMK arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır.

Blackburn (61) ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada ise 1051 dislipidemik kişide CRP düzeyi ile KIMK arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur.

Bizde çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hs-CRP düzeyi ve KIMK ($r=0.359$, $p=0.025$) arasında anlamlı korelasyon bulduk.

Kebabçı ve kontrol grupları birbirleri ile; yaş, BMI, BP, TC, LDL-C, HDL-C, TG düzeyleri açısından kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon

bulunmazken, KIMK, COHb, hs-CRP düzeyleri kontrol gruplarına göre kebabçılarda yüksek bulunmuştur.

Natriüretik peptidler, kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı hacmini düzenlemek için işlev gören hormonlar ailesidir. Bu aileden NT-ProBNP kalp myositlerinden basınç artışı, volüm yüklenmesi ve hasarlanmaya ikincil pro hormon olarak salınıp ventrikül disfonksiyonu hakkında bilgi veren bir hormondur. NT-ProBNP KY'nin teşhisinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbidite takibinde, akut koroner sendromlarda yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde ve miyokard infarktüsü sonrası dönemde prognostik marker olarak kullanılır (16,17,19).

Akut CO zehirlenmesi sonrası kardiyak hasarlanmaya sekonder NT-ProBNP değerlerinin yükseldiği bilinmektedir (18). Kronik CO maruziyetinin NT-ProBNP üzerine etkisini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda gerek kronik CO'ya maruz kalan kebabçı ustalarında gerekse kontrol grubunda NT-ProBNP değerleri (<60µg/L) normal çıkmıştır. NT-ProBNP değerlerine göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Bu sebeple kronik CO maruziyetinin NT-ProBNP üzerine etkisinin olmadığı söylenebilir.

Kronik CO maruziyetinin solunum sistemi üzerine etkileri araştırılırken daha ziyade hava kirliliği olan büyük şehirlerdeki insanlar veya kronik sigara içicileri seçilmiştir. Tüm bu çalışmalarda çıkan ortak sonuç; kronik CO maruziyetinin astım, bronşit, pnömoni, üst solunum yolu hastalıkları, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları, pulmoner fonksiyon bozuklukları oranını arttırdığı yönündedir (62,63).

Marcelo (64) ve arkadaşları sigara içen, mesleği dolayısıyla CO'ya maruz kalan ve kirliliği şehir havasında yaşayan insanlar üzerinde yaptıkları histopatolojik çalışmada solunum sistemi bronşiollelerinin duvarlarında inflamasyon, duvar kalınlaşması ve hiperplazi tespit etmişlerdir.

Sveinung (42) ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 72 hafta boyunca günde 20 saat CO verdikleri farelerde bronşial nöroendokrin ve epitelyum hücrelerinde artma ve buna bağlı olarak solunum yolları duvarlarında kalınlaşma olduğunu tespit etmişlerdir.

PEF zorlu bir inspirasyon sonrası zorlu ekspirasyon ile sağlanan maksimum ekspiratuar akım hızıdır. Ölçüm dakikada litre olarak ifade edilir. PEF ölçümleri "pefmetre" ya da "peak flow metre" dediğimiz ucuz, taşınabilir mekanik aletlerle

yapılır. Pefmetre hava yolu obstrüksiyonunun belirlenmesinde kullanılan basit bir alettir. Özellikle astım hastalarının kendilerinin evde kullanabilecekleri ve hastalık seyrini, ataklarını takip edecekleri bir cihazdır. Havayolu obstrüksiyonu olan kişilerde PEF değerleri beklenen değerlerden daha düşüktür. Bu düşüşlerin hangi oranda olduğunu belirlemek sağlıklı kişilerden elde edilen PEF değerleri ile karşılaştırılarak elde edilir. PEF ölçümü ile büyük havayolu obstrüksiyonunun şiddeti gösterilebilir (65).

İlk olarak 1973 yılında Gregg ve Nunn (39) tarafından yapılan çalışmada sağlıklı 202 erkek ve 199 kadının PEF değerleri belirlenmiştir. Aynı ekip tarafından o ana kadar yapılan çalışmalarda kullanılan verilerde, sağlıklı kişilerin yaş ve boylarına göre kadınlarda 15–65 yaş arası, erkeklerde 15–55 yaş arası teorik PEF değerleri belirlenmiştir.

Yine Gregg ve Nunn (40) tarafından yapılan ek yeni çalışmaya 55 yaş üstü sağlıklı 23 erkek ve 29 kadın alınmış böylece erkeklerde ve kadınlarda 15–85 yaş arası teorik PEF değerleri belirlenmiştir.

Daha sonraki yıllarda Eileen ve Martin (66) yeni geliştirdikleri mini pefmetre cihazı ile sağlıklı bireylerde yaptıkları ölçümleri eski değerlerle karşılaştırmışlar ve önceden belirlenen teorik PEF değerleri ile elde ettikleri değerler arasında fark olmadığını görmüşlerdir.

Kronik CO maruziyetinin sağlıklı bireylerin PEF değerleri üzerine olan etkisi konusunda yapılmış sınırlı sayıda çalışma vardır.

Kronik CO maruziyetinin PEF değerlerini düşürdüğüne dair ilk çalışma Gregg ve Nunn (41) tarafından 1989 yılında yapılmıştır. Bu çalışmada 142 sigara içen (116 erkek, 26 kadın) ve 108 sigarayı bırakmış (88 erkek, 20 kadın) kişinin PEF değerleri ölçülmüş ve sağlıklı kişilerden elde edilen teorik PEF değerleriyle kıyaslanmıştır. Sigara içen erkeklerde; günlük 20 adet altında sigara kullananlarda PEF değerindeki azalma ortalama 48.1 L/dakika bulunurken 20 adetten fazla sigara kullananlarda PEF değerindeki azalma ortalama 73.3 L/dakika bulunmuştur. Sigarayı bırakan erkeklerde ise PEF değerleri normal değerlere göre ortalama 27.8 L/dakika düşük bulunmuştur. Sigara içen bayanlarda PEF değerleri normal değerlerden ortalama 47.4 L/dakika düşük bulunurken sigarayı bırakan bayanların PEF değerlerinde bir azalma tespit edilmemiştir.

Donguk (67) ve arkadaşları metal eriticilerinde yaptıkları çalışmada bu ortamda çalışan kişilerin PEF değerlerinin %10–15 oranında sağlıklı bireylerden elde edilen teorik PEF değerlerine göre daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Evans (68) ve arkadaşlarının otoyol tünel girişlerinde çalışan 944 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada takip ettikleri bu kişilerin zorlu ekspiratuvar volümlerinde (FEV) düşme ve zaman içinde de pulmoner sağlık problemlerinin oluştuğunu tespit etmişlerdir.

Mangal başında çalışan kebab ustalarında yaptığımız PEF ölçümlerinde; ölçülen PEF (ortalama; 553.25±29.1 L/dakika) değerlerinin kişilerin yaş ve boylarına göre belirlenmiş teorik PEF (ortalama; 618.35±18.9 L/dakika) değerlerinden ortalama 65.1 L/dakika daha düşük olduğu tespit ettik. Kontrol grubunda ise ölçülen PEF (ortalama; 622.9±15.8 L/dakika) değerlerinin kişilerin yaş ve boylarına göre belirlenmiş teorik PEF (ortalama; 630±12 L/dakika) değerlerinden ortalama 7.1 L/dakika düşük olduğu bulduk.

Veriler istatistiksel olarak yorumlandığında kebabçılarda çalışma yılı ve PEF yüzdesi ($r=0.759$, $p<0.001$), COHb seviyesi ve PEF yüzdesi ($r=0.583$, $p<0.001$), yaş ve PEF yüzdesi ($r=0.622$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Kontrol grubunda ise sadece COHb seviyesi ve PEF yüzdesi ($r=0.789$, $p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar bu konudaki literatür verileri ile uyumlu çıkmıştır.

Bu çalışmamızdaki çeşitli sınırlamalar değerlendirilmelidir. Birincisi kronik CO maruziyeti ile hs-CRP ve KIMK ölçümleri ve ateroskleroz ilişkisini gösteren sonuçlarımız prospektif takip çalışmaları ile açığa kavuşturulmalıdır. İkincisi bu çalışmanın sonuçlarının kebabçılarda mı, yoksa kronik CO maruziyeti olan tüm bireylerde mi, olduğu değerlendirilmelidir. Üçüncüsü tüm katılımcıların çevre koşullarını kontrol etmemiz mümkün değildi bu sebeple katılımcıların hava kirliliği, otoyol yakınında oturma, pasif sigara içimi gibi başka yollardan CO maruziyetinin engellenmesi mümkün olmamıştır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- 1) Mangal başı kebabçı ustalarının COHb değerleri kontrol grubunun COHb değerlerinden daha fazla yüksektir.
- 2) Mangal başında uzun yıllar çalışan bireylerde COHb değerleri daha fazla yükselmektedir.
- 3) COHb yüksekliği gerek kebabçılarda gerekse kontrol grubunda hs-CRP değerlerini yükseltmektedir.
- 4) Mangal başında çalışma süresi arttıkça hs-CRP değerleri artmaktadır.
- 5) hs-CRP değerlerinde yükselme oldukça KIMK'da artmak.
- 6) Mangal başında çalışma süresi arttıkça KIMK'da artmaktadır.
- 7) Yaş ilerledikçe hs-CRP değerleri artmaktadır.
- 8) Yaşın ilerlemesi KIMK'da artış yapmamaktadır.
- 9) COHb yüksekliği KIMK'da artış yapmaktadır.
- 10) İlerleyen yaş ile birlikte PEF değerleri düşmektedir.
- 11) Mangal başında çalışma süresi arttıkça PEF değerleri daha fazla düşmektedir.
- 12) COHb değerlerinin yüksek olması PEF değerlerinde düşme oluşturmaktadır.
- 13) Kronik CO maruziyetinin NT-proBNP üzerine etkisi yoktur.
- 14) Bu çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler ve bu verilerin literatür ile kıyaslanması sonucunda kronik CO maruziyeti olan bireylerde KIMK ve hs-CRP seviyelerinin arttığı, yine aynı kişilerde PEF değerlerinin teorik PEF değerlerine oranla düştüğü söylenebilir.
- 15) Kronik CO maruziyeti olan kebabçı ustalarının çalışma yıllarının artmasıyla KIMK ve hs-CRP değerlerinin artması ve PEF değerlerinin orantısız olarak düşmesi bu kişilerde gelecekte mesleklerine bağlı pulmoner ve kardiyovasküler hastalıklar oluşabileceğini göstermektedir.

- 16) Bu nedenle gerek bu meslek grubunda gerekse kronik CO maruziyeti olan diğer meslek gruplarında bu hususta dikkatli olunmalı ve CO'dan en az şekilde etkilenmek için koruyucu tedbirler alınmalıdır.
- 17) Kebapçı ustalarında bu anlamda en önemli tedbir mangaldan çıkan dumanın uygun baca sistemleri ile tahliyesinin yapılması ve pişirim yapılmadığı zamanlarda mangal başından uzaklaşmaktır.
- 18) Yine bu kişilerin mangal başında çalışma süreleri mümkün olan en az süreye indirilmelidir.
- 19) Ayrıca kişilerin düzenli sağlık kontrollerine gitmeleri de oluşabilecek sağlık problemlerinin erken tespiti ve erken önlem alınması açısından önemlidir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Van Weter KW. Carbon Monoxide Poisoning. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (6th ed) McGraw-Hill New York 2004;1238–1242.
- 2- Varon J, Marik PE, Fromm RE, Gueler A. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians. J Emerg Med. 1999;17(1):87–93.
- 3- Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. Toxicology. 2002;180(2):139–50.
- 4- Wright J. Chronic and occult carbon monoxide poisoning: we don't know what we're missing. Emerg Med J. 2002;19(5):386–90.
- 5- Aslan Ş, Kemal EM, Karcıoğlu Ö, Meral M, Çakır Z, Katırcı Y. Karbon monoksit zehirlenmeli hastalarda iskemik miyokardiyal hasarın araştırılması. Anadolu Kardiyoloji Dergisi. 2005;5:189–93.
- 6- Raub JA. Health effects of exposure to ambient carbon monoxide. Global Change Science. 1999;1:331–351.
- 7- Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. J Am Coll Cardiol. 2005;45(9):1513-16.
- 8- Stephen RT, Fisher D, Anne Xu Y, Garner S and Ischiropulos H. Role of nitric oxide derived oxidants in vascular injury from carbon monoxide in the rat. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1999;276:984–992.
- 9- Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Stephen RT. Carbon monoxide poisoning a public health perspective. Toxicology. 2000;145:1–14.

- 10- Neubauer RA, Neubauer V, Ko Chi Nu A, Maxfield WS. Treatment of Late Neurologic Sequelae of Carbon Monoxide Poisoning with Hyperbaric Oxygenation: a Case Series. *J. Am. Physicians and Surgeons* 2006;11(2):56-59.
- 11- Knobloch L, Russhawn J. Recognition of chronic carbon monoxide poisoning. *WMJ*. 1999;98(6):26–29.
- 12- Hampson NB, Scott KL, Zmaeff JL. Carboxyhemoglobin measurement by hospitals: implications for diagnosis of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med*. 2006;31(1):13–16.
- 13- Mak TWL, Kam CW, Lai JPS, Tang CMC. Management of carbon monoxide poisoning using oxygen therapy. *Hong Kong Med J*. 2000;6:113–5.
- 14- Tomaszewski C. Carbon monoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. *Goldfrank’s toxicologic emergencies*. 8th edition. New York: McGraw-Hill. 2006.
- 15- Çoşkun A, Yıkılmaz A, Güven M, Erdoğan F. Karbon monoksit zehirlenmesi geçiren kronik dönem asemptomatik olgularda kranyal MRG bulguları. *Tanışal ve Girişimsel Radyoloji*. 2003;9:146–151.
- 16- Duygu H, Türk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B- type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. 2005;5:305–11.
- 17- Cardarelli R, Lumicao TG. B-type Natriuretic Peptide: A Review of Its Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Monitoring Value in Heart Failure for Primary Care Physicians. *JABFP*. 2003;16(4):327-333.
- 18- Davutoğlu V, Gunay N, Kocaoğlu H, Gunay EN, Yıldırım C, Cavdar M, et al. Serum Levels of NT-ProBNP as an Early Cardiac Marker of Carbon Monoxide Poisoning. *Inhal Toxicol*. 2006;18:155–158.
- 19- Christian M, Tobias B, Kirsten L, Michael C, Andre P. Perruchoud. The integration of BNP and NT- proBNP into clinical medicine. *Swiss Med WKLY*. 2007;137:4–12.

- 20- Christenson RH, Tang WHW. Insights Into B-type Natriuretic Peptide and N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide Measurements. *Med Gen Med.* 2006;8(2):62.

- 21- Molkenin JD. A friend within the heart: natriuretic peptide receptor signaling. *J Clin Invest.* 2003;111:1275–1277.

- 22- Mitra B, Panja M. High Sensitive C-Reactive Protein: A Novel Biochemical Markers and Its Role in Coronary Artery Disease. *JAPI.* 2005;53(1):25-32.

- 23- William RL, Moulton L, Law TC, Genesis F, Margaret C, Margaret A, et al. Evaluation of Nine Automated High-Sensitivity C-Reactive Protein Methods: Implications for Clinical and Epidemiological applications. Part 2. *Clin Chem.* 2001;47(3):418–425.

- 24- Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and Classification Accuracy of Serial High Sensitivity C-Reactive Protein Measurements in Healthy Adults. *Clin Chem.* 2001;47(3):444–450.

- 25- Michael B. Clearfield, DO. C-Reactive Protein: A New Risk Assessment Tool for Cardiovascular Disease. *JAOA.* 2005;105(9):409-416.

- 26- Rifai N, Ridker PM. Proposed Cardiovascular Risk Assessment Algorithm Using High-Sensitivity C-Reactive Protein and Lipid Screening. *Clin Chem.* 2001;47(1):28-30

- 27- Rifai N, Ridker PM. High sensitivity C-reactive protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem.* 2001;47:403–411.

- 28- Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Shulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2355–63.

- 29- Fichtlschere S, Rosenberger G, Walter DH, Brauer S, Dimmeler S, Zeiher MA. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary arter disease. *Circulation.* 2000;102:1000–6.

- 30- Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*. 2003;290(22):2945–51.
- 31- Howard BV, Howard WJ. Pathophysiology and Treatment of Lipid Disorders in Diabetes. In: Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth Edition: Lippincott Williams Wilkins. 2005;563–569.
- 32- Arthur C. Guyton. Lipid Metabolizması. In: Tıbbi Fizyoloji Guyton. 7. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi. 1994;1177–1192.
- 33- Rifai N. Lipids, Lipoproteins, Apolipoproteins and Other Cardiovascular Risk Factors. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Fourth edition. 2006;915–928.
- 34- Kuehnel W. Blood Vessels, Blood and Immune System. Color Atlas of Cytology, Histology, and Microscopic Anatomy. Fourth edition. 2003;200–210.
- 35- Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399–1406.
- 36- Makita S, Nakamura M, Hiramori K. The Association of C-Reactive Protein Levels With Carotid Intima-Media Complex Thickness and Plaque Formation in the General Population. *Stroke*. 2005;36:2138–2142.
- 37- Ranjit N, Diez-Roux AV, Chambless L, Jacobs DR, Nieto J, Szklo M. Socioeconomic Differences in Progression of Carotid Intima-Media Thickness in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:411–416.
- 38- James SH, Pamela DS, Srinivasan SR, Gene B, Tang R, Li S. Distribution and Cross-Sectional Age-Related Increases of Carotid Artery Intima-Media Thickness in Young Adults: The Bogalusa Heart Study. *Stroke*. 2004;35:2782–2787.
- 39- Gregg I, Nunn AJ. Peak Expiratory Flow in Normal Subjects. *Br Med J*. 1973;3:282–284.

- 40- Gregg I, Nunn AJ. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *Br Med J.* 1989;298:1068–70.
- 41- Gregg I, Nunn AJ. Peak expiratory flow in symptomless elderly smokers and ex-smokers. *Br Med J.* 1989;298:1071–2.
- 42- Sorhaug S, Steinshamn S, Nilsen OG, Waldum HL. Chronic inhalation of carbon monoxide: Effects on the respiratory and cardiovascular system at doses corresponding to tobacco smoking. *Toxicology.* 2006;228:280–290.
- 43- Kleinman MT, Davidson DM, Vandagriff RB, Caiozzo VJ, Whittenberger JL. Effects of short-term exposure to carbon monoxide in subjects with coronary artery disease. *Arch Environ Health.* 1989;44:361–369.
- 44- Lewis H. Kuller, Edward P. Radford. Epidemiological Bases for the Current Ambient Carbon Monoxide Standards. *Environ Health Perspec.* 1983;131–139
- 45- Kocasoy G, Yalin H. Determination of Carboxyhemoglobin Levels and Health Effects on Officers Working at the İstanbul Bosphorus Bridge. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng.* 2004;39(4):1129–1139.
- 46- Madani IM, Sameer K, Hussain K, Jasim J. Occupational exposure to Carbon Monoxide During Charcoal Meat Grilling. *Sci Total Environ.* 1992;139:141–147.
- 47- Asrtrup P. Some Physiological and Pathological Effects of Moderate Carbon Monoxide Exposure. *Br Med J.* 1972;4:447–452.
- 48- Turner, DM, Lee PN, Roe FJ, Gough KJ. Atherosclerosis in the white carneau pigeon: further studies of the role of carbon monoxide and dietary cholesterol. *Atherosclerosis.* 1979;34:407–417.
- 49- Theodore J, O'Donnell R, Back K. Toxicological evaluation of carbon monoxide in humans and other mammalian species. *J. Occup. Med.* 1971;13:242-255.
- 50- Sun Y, Zhu B, Browne AE, Sievers RE, Bekker JM, Glantz KC. Nicotine Does Not Influence Arterial Lipid Deposits in Rabbits Exposed to Second-Hand Smoke. *Circulation.* 2001;104:810–814.

- 51- Heliövaara M, Karvonen MJ, Vilhunen R, Punsar S. Smoking, carbon monoxide, and atherosclerotic diseases. *Br Med J.* 1978;1:268–270.
- 52- Nicholas W, Susannah H, Smith P, Kjeldsen K. Association Between Atherosclerotic Diseases and Carboxyhemoglobin Levels in Tobacco Smokers. *Br Med J.* 1973;1:761–765.
- 53- Penn A, Currie J, Snyder C. Inhalation of carbon monoxide does not accelerate arteriosclerosis in cockerels. *Eur J Pharmacol.* 1992;228:155–164.
- 54- Wendy JM, Laurie LB, Chao-Ran L, Chi-Hua L, Robert HS, Howard NH. Correlations between measures of atherosclerosis change using carotid ultrasonography and coronary angiography. *Atherosclerosis.* 2000;150:371–379.
- 55- Adams MR, Nakagomi A, Keech A, Robinson j, Bailey BP, Freedman B, et al. Carotid intima-media thickness is only weakly correlated with the extent and severity of coronary artery disease. *Circulation.* 1995;92:2127–34.
- 56- Bots ML, Baldassarre D, Simon A, Eric de Groot, Daniel H. O’Leary, Riley W, et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J.* 2007;28:398–406.
- 57- Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, et al. C-Reactive Protein Is an Independent Predictor of the Rate of Increase in Early Carotid Atherosclerosis. *Circulation.* 2001;104:63–67.
- 58- Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, Sabeti S, Amighi J, Nikowitsch R, et al. Inflammation and Carotid Artery Risk for Atherosclerosis Study (ICARAS). *Circulation.* 2005;111:2203–2209.
- 59- Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular Effects of Carbon Monoxide and Cigarette Smoking. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1633–1638.
- 60- Wang TJ, Byung-Ho N, Wilson PWF, Wolf PA, Levy D, Polak JF, et al. Association of C-Reactive Protein With Carotid Atherosclerosis in Men and Women: The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1662–1667.

- 61-** Blackburn R, Giral P, Bruckert E, Michel-Andre J, Gonbert S, Bernard Maguy, et al. Elevated C-Reactive Protein Constitutes an Independent Predictor of Advanced Carotid Plaques in Dyslipidemic Subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1962–68.
- 62-** Buckeridge DL, Glazier R, Harvey BJ, Escobar M, Amrhein C, Frank j. Effect of Motor Vehicle Emissions on Respiratory Health in an Urban Area. *Environ Health Perspec.* 2002;110(3):293-300.
- 63-** Brugge D, Durant JL, Rioux J. Near-highway pollutants in motor vehicle exhaust: A review of epidemiologic evidence of cardiac and pulmonary health risks. *Environ Health.* 2007;6(23):1-12.
- 64-** Souza BM, Saldiva Paulo PH, Pope CA. Vera Luiza Capelozzi. Respiratory Changes due to Long-term Exposure to Urban Levels of Air Pollution: A Histopathologic Study in Humans. *Chest.* 1998;113(5):1312-18.
- 65-** Özlem Yılmaz. Ekspiratuvar Tepe Akım Hızı (PEF) Ölçümü. *Klinik Pediatri.* 2002;1(1):35–36.
- 66-** Eileen L, Martin I. The Mini Wright peak flow meter. *Canad Anaesth Soc J.* 1981;28(3):285-287.
- 67-** Park D, Chin K, Kwag H, Youn K, Choi S, Ha K, et al; Effect of Metalworking Fluid Mist Exposure on Cross-Shift Decrement in Peak Expiratory Flow. *J Occup Healt.* 2007 49:25–31.
- 68-** Evans RG, Webb K, Homan S, Ayres SM. Cross-sectional and longitudinal changes in pulmonary function associated with automobile pollution among bridge and tunnel officers. *Am J Ind Med.* 1988;14(1):25–36.

8. EKLER

FORM-1

KONTROL GRUBU

AD:

SOYAD:

TELEFON:

YAŞ:.....yıl

BOY:cm

KİLO:.....kg

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ:.....kg/m²

EK HASTALIK VARLIĞI:

DM:

HT:

KKÇH:

KOAH:

DİĞER:.....

LABORATUVAR:

1-COHb:.....%

2-NT-proBNP:.....µg/L

3-hs-CRP:.....mg/L

4-TC:.....mg/dl

5-HDL-C:.....mg/dl

6-LDL-C:.....mg/dl

7-TG:.....mg/dl

EKOKARDİYOĞRAFİ:

KIMK:.....mm

YAŞ VE BOYA GÖRE REFERANS PEF.....L/dakika

ÖLÇÜLEN PEF.....L/dakika

PEF YÜZDESİ (REFERANS PEF/ÖLÇÜLEN PEF).....%

FORM-2
KEBAPÇI GRUBU

AD:
SOYAD:
TELEFON:
YAŞ:.....yıl
BOY:cm
KİLO:.....kg
ÇALIŞMA YILI:.....yıl
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ:.....kg/m²

EK HASTALIK VARLIĞI: DM: HT: KKÇH: KOAH:

DİĞER:.....

LABORATUVAR:

1-COHb:.....%
2-NT-proBNP:.....µg/L
3-hs-CRP:.....mg/L
4-TC:.....mg/dl
5-HDL-C:.....mg/dl
6-LDL-C:.....mg/dl
7-TG:.....mg/dl

EKOKARDİYOĞRAFİ:

KIMK:.....mm

YAŞ VE BOYA GÖRE REFERANS PEF.....L/dakika

ÖLÇÜLEN PEF.....L/dakika

PEF YÜZDESİ (REFERANS PEF/ÖLÇÜLEN PEF).....%