

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ADLİ TIP ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı: Doç. Dr. İsmail BİRİNCİOĞLU

**TAVŞANLARDA POST MORTEM KAN NUMUNELERİNDE
ARTEFAKT NİTELİĞİNDEKİ KARBOKSİHEMOGLOBİN
SEVİYESİNİN CO-OXİMETRELİ KAN GAZLARI CİHAZI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. HASAN OKUMUŞ

TRABZON-2016

Önsöz

Uzmanlık eğitimim sırasında bir abi, bir baba, bir sırdaş gibi hissettiğim, sözüne sonsuz derecede önem verdiğim, etik kurallara bağlılığına, insana duyduğu saygıya ve bilimselliğine hayran kaldığım, tecrübe ve deneyimlerinden yararlandığım, kendisinin asistanı olarak çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum çok değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Doç. Dr. İsmail BİRİNCİOĞLU'na

Eğitimim sırasında kendisinden çok şey öğrendiğim, uzmanlık tezimin konusunun belirlenmesinde çok büyük yardımı olan, bilgi ve tecrübelerini paylaşmayı seven, iyi ve kötü günümde yanımda olan, hoşgörülü ve yardımsever değerli hocam Sayın Doç. Dr. Erdal ÖZER'e

Asistanlık sürecimde gerçek bir abim olan, tezin deney aşamasında Adli Tıp Grup Başkanlığındaki olanaklardan yararlanmamı sağlayan, her türlü konuda danışabileceğimi hissettiğim Trabzon Grup Başkanı Sayın Uz. Dr. Hüseyin Çetin KETENCİ'ye

Her zaman bana arkadaş olan, bilgi ve deneyimleriyle tezime katkıda bulunan, beraber çok yol kat ettiğimiz, her zaman yanımda olan ve yanımda olacağım değerli dostlarım Uzm. Dr. Ömer FAZLI ve Dr. Avni Mustafa ÖNDER'e

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım Dr. Güven Seçkin KIRCI, Dr. Halil İlhan AYDOĞDU ve Dr. Mehmet ASKAY'a

Tezime istatistiksel anlamda katkılarından dolayı KTÜ Halk Sağlığı Anabilim Dalına ve parasal anlamda katkılarından dolayı KTÜ Bilimsel Araştırmalar Birimine ve kimyasal analizler ve yorumlanması aşamasında Adli Tıp Kurumu Trabzon Grup Başkanlığı Kimya İhtisas Dairesine, KTÜ Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalına

Öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesine ve asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve asistanlarına

Bugünlere gelmemde en büyük emek sahibi olan dünya tatlısı anne ve biricik babama

Söyleyecek kelimelerin yetersiz kaldığı sevgili eşim Nurcan OKUMUŞ'a

Dünyaya gelmesinden büyük mutluluk duyduğum canım oğlum Mehmetcan OKUMUŞ'a en yürekten duygularıyla TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Hasan OKUMUŞ

ÖZET

Karbon Monoksit (CO) karbon kaynaklı yakıtların iyi yanmaması sonucu ortaya çıkan renksiz, kokusuz, tatsız ve iritan olmayan bir gazdır. Akut ve kronik zehirlenmelere neden olabilir. Ülkemizde ölüme neden olan zehirlenmelerde insektisitlerden sonra ikinci sırada (%27) gelmektedir. CO'nin hemoglobine olan afinitesi oksijenden 210 kat fazladır. CO, hemoglobinin "Hem" grubuna yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak bağlanır. Oluşan karboksihemoglobin (COHb); dokulara oksijen transportunu engeller, relatif bir anemiye yol açarak doku hipoksisine ve sonuçta asfiksiye neden olur. En fazla etkilenen sistemler santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemdir. Mortalite büyük oranda bu iki sistemin tutulumu ile ilişkilidir. CO zehirlenmesi tanısı kanda COHb ölçümü ile konulur. Kan kaboksihemoglobin düzeyi % 50 olunca ileri derecede kas zaafiyeti, %60-80 olunca ölüm görülür.

COHb ölçümünde en sık spektrofotometrik (CO-oksimer) yöntem kullanılmaktadır. Cesede ulaşmak çoğu zaman günlerle ifade edildiğinden çalışmamızda hem çürüme nedeniyle kanda COHb düzeylerinin değişimi hem de beklenmiş kanda COHb düzeylerindeki değişim araştırılmış ve postmortem olarak karboksihemoglobin düzeylerinde zamana ve saklanma koşullarına bağlı olarak değişiklikler oluşup oluşmadığının tespiti amaçlanmıştır.

Deney aşamasında tavşanlara CO solutulup ölmeleri sağlandı ve ikiye tüp kan alınarak +4 °C ve -20 °C de bekletildi. Ayrıca tavşanlar 48 saat oda sıcaklığında çürümeye bırakılarak yeniden kan alındı. İlk 15 günde COHb oranlarında anlamlı değişiklikler olmamasına mukabil 6 ay bekletilen kanlarda +4 °C de anlamlı düşüşler olduğu saptandı.

CO zehirlenmelerinde ölüm sonrası erken ya da geç dönemlerde sıvı materyallerin uygun tüplere tam dolu şekilde ağzı kapatılmak suretiyle alınması, alınma koşullarının ve olayla ilgili adli bilgilerin eksiksiz verilmesi, materyallerin uygun koşullarda taşınması ve yine laboratuvar incelemeleri öncesi ve sonrası uygun koşullarda saklanması gerektiği kanaatine varıldı.

SUMMARY

Carbon monoxide (CO) is produced in inefficient combustion of carbon-based fuels and it is a colorless, odorless, tasteless and non-irritating gas. CO can cause acute and chronic poisoning. In our country, it is the second of cause of death (27%) due to poisoning after insecticide exposure. CO has 210 times more affinity to hemoglobin rather than oxygen. CO can bind hem group of hemoglobin competitively and reversibly. As a result of this process, carboxyhemoglobin is performed and it prevents the transport of oxygen to the tissues and by causing relative anemia it gives rise to tissue hypoxia and asphyxia. Cardiovascular system and central nervous system are the most affected systems. Mortality is mostly associated with involvement of these two systems. CO poisoning is diagnosed with blood COHb measurement. Severe muscle weakness is seen when blood carboxyhemoglobin level is 50%, with a rise in level to %60-80 death is generally seen.

The most commonly used method for COHb measurement is spectrophotometric (CO-oximetry) method. Generally, reaching to a dead body take several days due to this difficulty, in our study we investigated blood COHb level change associated with decay and hanging off and we aimed to find if there is any change in postmortem carboxyhemoglobin levels according to time and storage conditions.

In the experimental study, New Zealand rabbits were killed with CO inhalation and two blood samples taken from them were stored at +4°C and -20°C. After 48 hours of decay another blood sample were taken. After 15 days, COHb levels did not change significantly but there were significant reduction in samples stored in +4°C after 6 months.

As a result, in early and late period after death due to CO poisoning all liquid materials must be taken to appropriate tubes fully and top of tubes must be closed carefully, also material taking conditions and legal information's should be given completely. Transportation and storage conditions of materials are also critical not cause change in blood COHb levels.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	
Özet	ii
Summary	iii
Kısaltma Listesi	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Karbonmonoksit Gazı	4
2.1.1. Karbonmonoksit Gazının Özellikleri	4
2.1.2. Karbon Monoksit Gazı Eksojen Kaynakları	4
2.1.3. Karbon Monoksit Gazı Endojen Kaynakları	5
2.2. Karbon Monoksit Zehirlenmesi	6
2.2.1. Tarihçe	6
2.2.2. Epidemiyoloji	7
2.2.3. Fiziopatoloji	8
2.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular	11
2.2.5. Tanı	16
2.2.6. Tedavi	18
2.2.7. Korunma	22
2.3. Keşif ve Otopsi Bulguları	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	27
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41

KISALTMA LİSTESİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ATP	Adenozin Trifosfat
BUN	Kan Üre Azotu
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CO	Karbonmonoksit
CO ₂	Karbondioksit
COHb	Karboksihemoglobin
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
Fe	Demir
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
Hb	Hemoglobin
HBOT	Hiperbarik Oksijen Tedavisi
HO	Hem-oksijenaz
Mb	Miyoglobin
MetHb	Methemoglobin
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat Hidrojenaz
NBOT	Normobarik Oksijen Tedavisi
NO	Nitrik Oksit
O ₂	Oksijen
ppm	Parts Per Million
TNF α	Tümör Nekroz Faktör Alfa

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsanların yaşam ve çalışma ortamlarında sağlıklarını etkileyecek binlerce kimyasal madde ve havayı kirleten gaz vardır. Bu maddeler ve gazlar arasında en önemlilerinden biri Karbon Monoksit (CO) gazıdır. CO renksiz, kokusuz, tatsız ve irritan olmayan bir gazdır. Karbon kaynaklı yakıtların iyi yanmaması sonucu ortaya çıkar, akut ve kronik zehirlenmelere neden olabilir (1). Kışın ısınma ihtiyacı olarak kullanılan mangal, soba, kömür kazanı gibi araçlardan sızan gazlar, motorlu araç eksoz gazları, yangınlardan kaynaklanan dumanlar, gaz gücüyle çalışan motorlar, orman yangınları ve metilen klorür içeren boyalar en yaygın CO kaynaklarıdır (2). Yangınlarda CO zehirlenme olasılığının yüksekliği nedeniyle itfaiyeciler için mesleki risk söz konusudur. Yangın ölümlerinde genellikle CO zehirlenmesi ölüm nedeni olmakla birlikte siyanid, fosgen, akrolein gibi ölümcül gazlar da kısmen sorumlu tutulabilir. Yüksek CO düzeylerine maruz kalan diğer meslek grupları ise; çelik endüstrisinde çalışanlar, madenciler, oto tamircileri, propanlı motorları içeren ekipman ile çalışanlar, CO oluşan ambarlar, depolar ve yükleme binalarında çalışanlardır (3). Ülkemizde ölüme neden olan zehirlenmelerde insektisitlerden (43%) sonra ikinci sırada CO zehirlenmesi (27%) gelmektedir (4). Gaz şeklindeki bir maddenin solunmasıyla meydana gelen “karbon monoksit zehirlenmesi” oksijenin kanda dolaşımını ve dokuların oksijeni kullanımını bozarak etki göstermektedir. Solunum havasında CO bulunursa, eritrositlerdeki hemoglobin ile birleşerek “karboksihemoglobin” oluşur. Karbon monoksitin hemoglobine affinitesi oksijenden 210 kat daha fazladır. Böylece hemoglobine CO’nun bağlanması ile oluşan Karboksihemoglobin (COHb) oksijen taşıyamaz ve sonuç olarak dokularda hipoksi veya anoksi gelişir. En fazla etkilenen sistemler santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistemdir. Mortalite büyük oranda bu iki sistemin tutulumu ile ilişkilidir. (5).

Özellikle adli ölüm olgularında beklenmiş ceset ya da beklenmiş materyaller üzerinde yapılan laboratuvar incelemelerinde ciddi zorluklarla karşılaşmaktadır. Bunlardan en önemlisi ortaya çıkabilecek yanlış negatiflikler, yanlış pozitiflikler ve

bazı toksik maddelerin zaman içerisinde ortam şartlarına da bağımlı olarak değerlerinin değişmesidir. Kanda CO tespiti için COHb miktarları araştırılmaktadır. Ancak beklenmiş kanlarda ya da çürümüş cesetlerde elde edilen COHb oranlarının ölüm anındaki COHb değerlerini ne oranda yansıttığı hep tartışma konusu olmuştur. Bu hususta gerek ulusal gerekse uluslararası düzeyde yeterince bilimsel çalışma bulunmamaktadır.

Literatürde bu konuda yapılmış az sayıdaki çalışmadan birisi olan Kunsman ve arkadaşlarının çalışmasında; buzdolabında +3 °C'de vacutainer tüplerdeki kan örneklerinde iki yıla kadar karboksihemoglobin düzeylerinin stabil kaldığını bildirmektedir (6). Reinitz ise karboksihemoglobin düzeylerinin 14 gün stabil kalabileceğini söylemektedir (7). Hampson 2007 yılında yaptığı çalışmada ise karboksihemoglobin düzeylerinin ağız sıkıca kapatılmış tüplerde 28 güne kadar değişmeyeceğini söylemektedir (8). Winek ve Prex'in yaptığı çalışmada ise karboksihemoglobin düzeylerinde 30 günde %10 ile %30 arasında değişen oranlarda düşüş yaşandığı rapor edilmiştir (9). Birky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 4 hafta sonra 5 °C de bekletilen kanda %7 düşüş olduğu tespit edilmiştir (10).

Kanda ve dokularda COHb tayininde kalitatif ya da kantitatif pek çok yöntem başvurulabilir (11). Özellikle Gaz Kromatografisi, Spektrofotometrik Yöntem, Tannin Deneyi, Katayama Deneyi, Hopper-Sayer Deneyi, Pirogallol Deneyi bunlar arasında sayılabilir (12,13)

COHb seviyelerinin hızlı ve güvenilir bir şekilde saptanması, özellikle adli otopsielerde büyük önem taşımaktadır. Türkiye genelinde yılda 20.000'den fazla adli otopsinin yapıldığı Adli Tıp Kurumunda kanda karbonmonoksit düzeyi ölçümü, CO-Oximeter'li kan gazları cihazı kullanılarak yapılmaktadır. 1. ve 5. İhtisas Kurulları ile Morg İhtisas Dairelerinde dosyaların sonuçlandırılma aşamasında, klinik bulgular ve COHb düzeyi arasında herhangi bir tereddüt doğduğunda, bekletilen kan numunelerinden COHb düzeyinin tekrar ölçülmesi yoluna gidilebilmektedir.

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Kimya İhtisas Dairelerinde istenilen tetkikler yapıldıktan sonra kan numuneleri, kapaklı tüplerde buzdolabında ve herhangi bir koruyucu madde kullanılmadan +4 °C de asgari 6 ay süre ile saklanmaktadır. Herhangi bir şüphe veya yeni delil bulunması durumunda ölçüm tekrarlanmak istendiğinde buzdolabından alınan kan numunelerinin ölçümü yapılmaktadır.

Karboksihemoglobin düzeyleri de saklanan kan numunelerinden bakılan parametrelerin en önemlilerinden birisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Azımsanmayacak sıklıkta tekrarlanan örnek ölçümlerinin kontrolü ve güvenilirliğinin denetlenmesinin, konunun önemi nedeniyle gerekli olduğu düşünülmektedir. CO zehirlenmesi sonucu ölen olgularda +4 °C de uygun koşullarda bekleyen kanda COHb düzeylerinde değişiklik olup olmadığının tespiti hedeflenmiştir. Ayrıca CO zehirlenmesi sonucu ölüm gerçekleşen çoğu olguda cesede ulaşım ve otopsi süresi 2 günü bulduğundan çürüme nedeniyle kanda karboksihemoglobin düzeylerinin değişimi araştırılmaktadır. Yine yenidoğanlar ile yetişkinlerde CO gazı maruziyeti sonrası ölüm olaylarında kan karboksihemoglobin düzeylerinde farklılık olup olmadığının tespit edilmesi amaçlanmıştır. Bu hususlar özellikle zehirlenme olgularında tanzim edilecek adli-tıbbi raporlarda bazı tereddütleri ortadan kaldıracak daha sağlıklı ve bilimsel tabanlı raporlar oluşturulmasının önünü açacaktır.

Bazen adli tıbbi raporlarda materyaller üzerinde elde edilen eser miktardaki zehirlerin uzmanları artefakt olup olmadığı hususunda tereddüde düşürdüğü aşıkardır. Hele olayın üzerinden azımsanmayacak süreler geçmişse adli raporlara dayanak yapılan laboratuvar sonuçlar üzerinde şüpheler daha da artmaktadır. Adli tıbbi raporlandırmalarda elde edilen laboratuvar değerler önemli olduğu kadar onların yorumlanması da çok önemlidir. Bu nedenle çalışmanın bilimsel anlamda adli tıbbi olarak önemli bir boşluğu dolduracağını düşünmekteyiz. Ayrıca böyle bir çalışmanın bu konuda yapılacak çalışmalara ışık tutması ve daha kapsamlı çalışmalarını teşvik etmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARBONMONOKSİT GAZI

2.1.1. Karbonmonoksit Gazının Özellikleri

CO; karbon içeren yakıtların tam olarak yanmaması sonucu oluşan renksiz, kokusuz, tatsız olan ve iritan özellikte olmayan bir gazdır (2). Bu özelliği nedeniyle genellikle “sessiz katil” olarak anılmaktadır. Bu reaktif kimyasal bileşik çeşitli mineraller ve iyonlarla, özellikle demir (Fe^{+3}) ve bakır ile ligand oluşturabilir. Moleküler ağırlığı 28.01 dalton, dansitesi 0.967’dir. Özgül ağırlığı havadan fazla olduğu için bulunduğu kapalı ortamlarda tabana doğru çöker. Atmosferdeki konsantrasyonu 1 ppm’den azdır. İnsanlarda maximum kabul edilebilir sınır 200 ppm konsantrasyonunda 15 dakika ve 30 ppm konsantrasyonunda 8 saattir (5). CO gazının atmosferdeki dağılımına göre tahmini kan COHb düzeyleri Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Havadaki CO miktarına bağlı oluşan tahmini kan COHb düzeyleri (14).

Atmosferdeki CO miktarı		Tahmini kan COHb düzeyi
%	ppm	%
0.001	10	2
0.007	70	10
0.012	120	20
0.022	220	30
0.035-0.052	350-520	40-50
0.080-0.122	880-1220	60-70
0.195	1950	80

2.1.2. Karbon Monoksit Gazı Eksojen Kaynakları

Esas olarak odun, kömür, gazyağı ve doğal gaz gibi yakıtların tam olarak yanmaması sonucu ortaya çıkar. Eksojen CO kaynakları arasında;

- Motorlu taşıtların egzozları,
- Endüstride kullanılan yakıtlar,

- Evlerde kullanılan ısıtma araçları (bacasız kömür sobaları, bacasız gaz sobaları, şofben, kombi),
- Yangınlar,
- Kapalı ortamda bulunan jeneratörler,
- Petrol kullanan otomobillerin kapalı alanlarda uzun süre çalıştırılması,
- Havalandırması yetersiz alanlarda mangal kullanılması,
- Yük taşıyıcılar,
- Buz temizleme araçları,
- Daha nadir olarak da boya çözücü olarak kullanılan metilen klorür (15).

Diğer önemli kaynak olarak kapalı ortamda uzun süre içilen nargile ve sigara dumanı sayılabilir. Sigara içen kişilerde kanda COHb düzeyinin sigara içmeyen kişilere göre daha yüksek olduğu (ortalama %2-4) bildirilmiştir. Ağır sigara içicilerinde ise kanda COHb düzeyinin %10'a kadar yükseldiği rapor edilmiştir (5). Sigara içen bir kişi, sigara içtiği sırada 400-500 ppm CO'ya maruz kalmaktadır (16).

2.1.3. Karbon Monoksit Gazı Endojen Kaynakları

CO; insan vücudunda hemoglobin (Hb) yıkımı sonucu endojen olarak oluşabilir. Eritrositler ömürlerini tamamladıkları zaman Hb parçalanır ve hem proteini açığa çıkar. Hem proteini, Hem-oksijenaz (HO) enzimi ile biliverdine yıkılırken, demir (Fe^{+3}) ve CO serbestleşir. Çeşitli dokularda sentez edilen CO'nun metabolizmasında görev alan Hem-oksijenaz (HO) enzimi ailesinden olan bu enzimler insan dokularında hemen her yerde mevcuttur (17). Vasküler endotel, düz kas hücresi, dalak ve karaciğerde yoğun olarak bulunan hem oksijenaz-1 (HO-1) enziminin aktivitesi; hemoraji, iskemi, hipertermi, ışık, ses, elektromanyetik alan, enfeksiyon, koku, fiziksel travma, mental ve psikolojik nedenlerle aktiflenir ve endojen CO oluşumu artar. Serebral damarlar ve nöronlarda bol miktarda bulunan bir diğer enzim olan hem oksijenaz-2 (HO-2) aktivitesi ise; nöbet, hipoksi, hipotansiyon, tümör nekroz faktör alfa ($TNF\alpha$) ile tetiklenir ve yine endojen CO oluşumu artar (2,5,17,18).

Endojen CO'nun, %79'unun kemik iliğindeki eritropoez sonucu oluşan eritrositlerin hem proteininden, yaklaşık %21'inin de diğer hem proteinlerinden

kaynaklandığı düşünülmemektedir. Çok az bir miktarı ise mikrozomal lipidlerin NADPH bağımlı oksidasyonu gibi lipid peroksidasyonundan, Fe⁺³ askorbat katalizasyonundan veya karbon tetrakloridin sebep olduğu membran lipidlerinin yıkımından kaynaklanmaktadır (2). Bu nedendir ki sağlıklı bir insanın kanında fizyolojik olarak %0-5 oranında COHb tespit edilebilir (5). Normal bir insan vücudu saatte yaklaşık 0,42 ml kadar CO üretmektedir. Kadınların menstrüel siklusunun luteal fazında endojen CO oluşumu aşağı yukarı iki katına yükselmektedir. Ayrıca hamilelerde ve yeni doğanlarda eritrosit yıkımındaki artıştan dolayı endojen CO oluşumu artmaktadır (5). Hemolitik anemilerde COHb seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir. Fakat dışarıdan alınmadığı sürece toksik düzeye çıkmaz (5,19).

2.2. KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİ

2.2.1. Tarihçe

Yunan ve Roma imparatorlukları döneminde CO gazının suçluların idam edilmesinde kullanıldığı sanılmaktadır. CO; ilk olarak 1776 yılında Fransız bilim adamı Lassone tarafından tarif edilmiş ve aynı yüzyılın sonlarında Priestley tarafından kimyasal bileşeni açıklanmıştır (20). 1857'den beri yapılan çalışmalarda CO zehirlenmesi hakkında birçok bilgi ortaya konulmuştur. 1857'de Bernard, CO'nin hemoglobine bağlanarak doku hipoksisine neden olduğunu ve bu hipoksinin toksik etkilerini tarif etmiştir. 1895'de Haldane, CO toksisitesinin etkilerini açıklamıştır (21). 1929'da Sendroy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CO'nin hemoglobine olan afinitesinin oksijeninkinden 210 kat fazla olduğunu tespit etmiştir (22). Ball ve arkadaşları, 1951'de sitokrom için karbonmonoksit afinitesinin oksijene göre 9.2 kat fazla olduğunu göstermiştir (23,24). 1976'da Goldbaum ve arkadaşları, Haldane 'nin toksisite hipoksi teorisini destekler mahiyette, köpekler üzerinde yaptıkları bir deneyle CO toksisitesinin hücresel düzeyde olduğunu bulmuşlardır. Toksisite için CO'nin Hb'e bağlanması gerektiğini, fakat bunun tek başına yeterli olmadığını tariflemişlerdir (25). Bugünkü anlayış ise CO zehirlenmesinin 3 temel mekanizma ile oluştuğu yönündedir. Bu mekanizmalar hipoksik hipoksi, hücresel zehirlenme ve serbest oksijen radikal kökenli hücresel zedelenmedir (26). Hiperbarik oksijen tedavisinin zehirlenme tedavisindeki ilk kullanımı ise, ABD'de 1942'de End ve

Long'un hayvanlar üzerinde CO zehirlenmesini Hiperbarik oksijen ile tedavi etmeleridir (27).

2.2.2. Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi olgularına ülkelerin sosyal, ekonomik durumu ve mevsimsel özelliklerine göre farklı sıklıklarda rastlanmaktadır. Birçok ülkede her yıl ölüme sonuçlanan zehirlenmelerin yarısından fazlasının CO zehirlenmesi nedeniyle olduğu rapor edilmiştir (14). ABD'de yılda ortalama 40.000–50.000 kişi CO zehirlenmesi nedeniyle tedavi altına alınmaktadır (28). 1998 yılında ABD'de CO zehirlenmesi nedeniyle ölüm oranı bir milyonda 8,8 olarak tespit edilmiştir (29). 1979-1988 yılları arasında ABD'de yapılan 10 yıllık bir çalışmada CO ile ilişkili ölümler raporlanmış ve 56.133 olguda CO ile bağlantı kurulmuş, 25.889 kişi (%46) intihar, 15.523 kişi (%28) yangın, 210 kişi cinayet, 11.547 kişi (%21) kategorize edilemeyen kazalar sonucu ölüm olarak ifade edilmiştir (16). Çalışma 1999–2004 yılında güncellenmiş ve CO zehirlenmesi ile ilişkili ölüm sayısı 16.400 kişi olarak rapor edilmiştir (30).

İngiltere ve Galler'de 1996 yılında 877 CO zehirlenmesine bağlı ölüm saptanmış olup bunların çoğu araba egzoz dumanı ile yapılan intihar sonrası meydana gelmiştir (31).

Ülkemizdeki duruma baktığımızda, Bursa'da 1999–2003 yılları arasında yapılan 3065 otopsi olgusunda toplam 99 olgu (%3,23) CO zehirlenmesi olarak sonuçlanmıştır (32). Aynı şekilde Ankara'da 2002–2006 yılları arasında yapılan otopsilere 4539 olguda 175 olgu (%3,85) CO zehirlenmesi sonucu ölüm olarak tanımlanmıştır (33). Ülkemizde CO zehirlenmesinin mortalite oranı %1-31 arasında rapor edilmekle birlikte sağlıklı verilerin hazırlanmasında, toplanmasında ve bulunmasındaki güçlüklerin fazla olması nedeniyle gerçek insidansı tam olarak bilinmemektedir (34).

Yukarıda belirtildiği gibi gelişmiş ülkelerde CO zehirlenmesinin birincil nedenini intihar girişimleri oluşturmaktayken ülkemizde intihar olayları oldukça az görülmektedir. Ülkemizde 175 olgu ile yapılan bir çalışmada CO zehirlenmesi sonucu otopsi yapılan 172 olgunun (%98,29) kaza sonucu karbonmonoksit zehirlenmesine maruz kaldığı, 3 olgunun (%1,71) ise intihar ettiği rapor edilmiştir

(33). Batı toplumlarında intihar olgularının oranının daha fazla olduğu bildirilmektedir (35,36). Karbonmonoksit zehirlenmesi ile cinayet olgularının da çok sıklıkla çocuklarını öldürdükten sonra intihar eden anneler olduğu bildirilmektedir (37). İngiltere’ de yapılan bir çalışmada; 1970 yılına kadar CO zehirlenmelerinin büyük bir çoğunluğunda orijin intihar olarak tespit edilmiştir (38). Bir intihar yöntemi de arabaların kapalı garajlarda kullanılmasıdır. Alanı dar olan ve az havalandırılan bir garajda orta büyüklükte bir arabanın çalıştırılması sonucu 5 dakikada ölümcül konsantrasyonda CO birikimi olabilmektedir. Kaza sonucu oluşan olgular daha çok kış aylarında pik gösterirken, intihar amaçlı olanlar yıl boyunca eşit dağılmaktadır. Ayrıca kış mevsiminin şiddetiyle CO zehirlenme olguları artışı arasında ilişki kurulabilir. CO zehirlenmesi her sosyal sınıf ve ırkı aynı oranda etkiler. Yaşları 15-74 arasında olanları eşit şekilde etkilerken, 75 yaş ve üzerinde oran artmakta, 15 yaş altında ise azalmaktadır. Erkeklerde, 65 yaş üzerinde ve alkol zehirlenmesi olan kişilerde ölüm riski daha yüksektir (5,39). Koroner arter hastalığı olanlar, anemik kişiler, hamileler, yeni doğanlar ve fetüs etkilenme açısından daha riskli grupları oluşturmaktadırlar (40).

2.2.3. Fiziopatoloji

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

2.2.3.1. Hemoglobine Bağlanma

İnhalasyondan hemen sonra alveoler membrandan geçen moleküller, pulmoner kapillerler aracılığı ile hızla kana yayılır. CO’nun %85’i intravasküler alanda Hb’ye bağlı olarak bulunur. CO’nun Hb’ye olan afinitesi O₂’den 210 kat fazladır. CO, Hb’nin “Hem” grubuna yarışmalı ve geri dönüşümlü olarak bağlanır ve O₂’in Hb’e bağlanmasını engeller. Ayrıca bağlı olan oksijen moleküllerinin periferik dolaşımında Hb’den ayrılıp dokulara geçişini güçleştirir. Böylece oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi sola kayar. Oluşan COHb; O₂ transportunu ve dokulara O₂ sunumunu engeller, relatif bir anemiye yol açarak asfiksi ve doku hipoksisine neden olur (41). Azalmış O₂ sunumu sonrası ventilasyon uyarılır,

dakika ventilasyonu artar ve respiratuar alkaloz oluşur. Bu durum oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisinde daha fazla sola kaymaya neden olur (41).

Yeni doğanlar ve fetüsler CO zehirlenmesine daha duyarlıdır. Çünkü fetal kan daha düşük parsiyel oksijen basıncına sahiptir, oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi doğal sola kayma eğilimindedir ve fetal COHb seviyeleri anne kanında ölçülen değerden daha yüksektir. Bu nedenle akut ölümcül olmayan anne zehirlenmelerinde fetal ölüm ya da kalıcı nörolojik sekel görülebilir (42).

CO toksisitesini sadece COHb sonucu oluşan hipoksiye bağlamak tam olarak doğru olmayabilir. Gözlenen klinik durumlar ve geç dönem nörolojik belirtileri bu mekanizma ile açıklamak zordur. Bu durum %4-5 gibi düşük düzeylerde COHb ile görülen bilişsel bozuklukları tarif edememektedir (22).

2.2.3.2. Miyoglobine Bağlanma

CO'nun kalan %15'lik kısmı plazmada çözünür ya da sıklıkla miyoglobine bağlı olarak hücre içinde kalır. Miyoglobin O₂'nin kapillerden kırmızı kaslardaki mitokondriye taşınmasında görev yapar. CO'nun miyoglobine olan afinitesi O₂'den 60 kat fazladır (5). Kardiyak miyoglobine olan afinitesi ise iskelet kasına oranla 3 kat daha fazladır. Kalp gibi yüksek miktarda oksijen kullanan kaslarda CO'nun belirgin bir şekilde miyoglobine bağlanması aerobik metabolizma için oksijen mevcudiyetini, miyokardiyal kontraktileti ve kardiyak debiyi düşürür. Bu durum hipoksik kardiyak disfonksiyona, iskemiye, aritmiye ve hipotansiyona neden olur. Ayrıca direkt iskelet kası toksisitesi ve rabdomiyoliz oluşabilir (5).

2.2.3.3. Sitokroma Bağlanma

Sitokrom oksidaz mitokondrial elektron transport zincirinin son enzimidir. CO'nun hücre içi alana giren kısmı, mitokondriyal sitokrom oksidazlara bağlanır ve oksidatif fosforilasyonu bozar. Adenozin trifosfat (ATP) üretiminin azalmasıyla anaerobik metabolizmaya geçilir ve sonuç olarak laktik asidoz, hipoksi, apoptozis ortaya çıkar (20,43). 88 nM'den yüksek CO konsantrasyonları apoptozis enzimi olan kaspaz-1'i aktive eder ve hücre ölümüne neden olur (44).

2.2.3.4. Guanilat Siklazın Uyarılması

CO; guanilat siklazı uyararak siklik guanozin monofosfat (cGMP) üretimini yükseltir. Böylece vücutta vasküler dilatasyon, düz kaslarda gevşeme, bronkodilatasyon, platelet agregasyonunun inhibisyonu, koagülasyon nekrozlarına sebebiyet verir. CO kan damarlarında direkt olarak kalsiyum bağımlı potasyum kanalları üzerinden dilatasyon yaratır (44,45).

2.2.3.5. Nitrik Oksit (NO) Etkisi

CO'nun mitokondriyal disfonksiyon etkisi; plateletlerden serbest radikaller ve NO salınmasına neden olmasındır. NO ve peroksinitrit gibi NO derivelerinin, "Hem" grubu içeren proteinlere yüksek afinitesi vardır. Peroksinitrit, mitokondriyal enzimleri inaktif hale getirir ve elektron transportunu bozar (46). Plateletlerdeki NO'nun aktive edilmesiyle hipotansiyon ve serebral vazodilatasyon gelişir. İnterstisyel CO basıncı 20 ppm ve COHb düzeyi %7'ye ulaştığında doku NO seviyesi artar. Vasküler NO'daki artış, fagosit adherensini ve aktivasyonunu sağlayarak oksidatif stresi ağırlaştırır (47).

2.2.3.6. Lipid Peroksidasyonu

CO'nun oluşturduğu iskemik hasarın başlaması ile beraber lökositler damar endoteline yapışır. Lökositler, ksantin dehidrogenaz enzimini ksantin oksidaza çevirerek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olur. Reperfüzyonun başlaması ile salınan serbest oksijen radikalleri, hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak hasar oluşturur. Beyinde oluşan bu iskemi reperfüzyon hasarı, bilişsel bozuklukların nedeni olarak gösterilebilir. Bazı çalışmalar bu durumun hipoksi ve hipotansiyon durumlarında daha fazla oluştuğunu göstermiştir (48). Zehirlenmenin ciddiyeti; havadaki molekül konsantrasyonuna, ortamın havalandırılmasına, maruziyet süresine, pulmoner fonksiyonlara, endojen tamponlama kapasitesi gibi çevresel ve kişisel faktörlerle ilişkilidir (15). Normal atmosferik basınçta, oda havasında COHb'nin yarı ömrü 249-320 dakika arasındadır (5). Atmosferik basınçta %100 O₂ ile bu değer 74-80 dakikaya, 3 atmosfer basınçta 23 dakikaya kadar düşer. Bu durumun istisnası, metilen klorür maruziyeti sonrası meydana gelen COHb'nin yarı ömrünün devam eden metabolizması nedeni ile 13 saate kadar uzayabilmesidir (49).

2.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

Karbonmonoksit zehirlenmesinin klinik bulguları spesifik değildir ve birçok hastalık ile karıştırılabilir. Klinik durumun şiddeti hafif soğuk algınlığından, koma ve ölüme kadar değişebilir. Karbonmonoksite maruz kalan kişilerin yaklaşık yarısında halsizlik, bulantı, konfüzyon ve nefes darlığı görülebilir. Daha az olarak karın ağrısı, görme bozuklukları, göğüs ağrısı ve bilinç kaybı olur. Derinin kiraz kırmızısı renk değişimi ve siyanoz nadiren görülür. Çeşitli düzeylerde bilişsel bozukluklar bildirilmiştir (50). Çocuklar yüksek oksijen metabolizma hızları, yüksek kalp atım hızları ve immatür santral sinir sistemleri nedeniyle CO zehirlenmesinin etkilerine daha duyarlıdır (51). Karboksihemoglobin düzeyi ile klinik bulgular arasında bire bir ilişki bulunmamaktadır. Ayrıca letal olmayan CO zehirlenmesinin belirtileri viral enfeksiyonlara benzemekte, hem CO zehirlenmelerinin hem de viral enfeksiyonların kış aylarında pik yapması, tanının akla gelmesini güçleştirmekte ve bunun sonucunda bazı CO zehirlenmesi olgularının atlanmasına yol açmaktadır. (52)

Tablo 2. Karboksihemoglobin düzeyine göre hastada gözlenen değişiklikler (12, 13)

Havada CO (ppm)	CO Hb düzeyi %	Belirtiler
100 den az	0-10	Psikomotor değişiklikler
100-200	10-20	Sefalji, dispne, karın ağrısı
200-300	20-30	Sefalji, dispne, cilt damarları dilatasyonu, bulantı, kusma
400-600	30-40	Sefalji, bulantı, kusma, tinnitus, bitkinlik, bilinç bulanıklığı, cilt ve mukozada kızarıklık
700-1000	40-50	Sefalji, bulantı, kusma, tinnitus, bitkinlik, bilinç bulanıklığı, cilt ve mukozada kızarıklık, taşikardi, taşipne, senkop, kollaps
1000-1500	50-60	Konvülsiyon, cheyne-stokes solunum, koma, ölüm
1600-3000	60-70	Kardiyorespiratuar arrest, koma, ölüm
5000-10000	70-80	Ölüm

2.2.4.1. Baş Ağrısı-Baş Dönmesi

Baş ağrısı CO zehirlenmesinin en sık görülen belirtisidir. Olguların dörtte üçünde baş ağrısı bulunmaktadır. Daha önceki çalışmalarda ağrının yoğunluğu ve COHb düzeyleri arasında açık bir ilişki bulunamamıştır (53). Bazı çalışmalarda ise

COHb düzeyi %20'nin altında olan hastalarda belirtilerin baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk ve uyku hali olduğu öne sürülmüştür (54). Baş ağrısı sadece akut zehirlenmelerde değil kronik maruziyette de sık görülen bir belirti olarak karşımıza çıkmaktadır. Olguların çoğunda baş ağrısına baş dönmesi de eşlik etmektedir (25).

2.2.4.2. Halsizlik

Halsizlik, CO zehirlenmesinin sinsi belirtilerinden biridir. Soğuk algınlığı benzeri bir klinik ortaya çıkabilir. Yapılan bir çalışmada COHb düzeyi %30-40 olan 38 hastanın 29'unda (%76) halsizlik tespit edilmiştir (55).

2.2.4.3. Kardiyak Bulgular

Yüksek oksijen ihtiyacı nedeniyle CO'nun toksik etkilerine karşı en hassas olan organlardan biri kalptir. Hücresel hipoksiyi kompanse etmek için takipne ve taşikardi gelişir ve ilk olarak kardiyak debi artar. Kişilerin hücresel hipoksiye verdikleri yanıt zehirlenme öncesi durumlarına bağlı olarak değişir. Herhangi bir akciğer ve kalp hastalığı olan kişiler hafif hipoksiyi bile tolere edemeyebilirler. Karbonmonoksit kalp kasında miyoglobine bağlandığında oksijenin mitokondriye transferini, dolayısıyla solunum fonksiyonunu bozarak miyokardiyal disfonksiyona sebep olur (56).

Elektrokardiyografi, miyokard hasarını değerlendirmek için kullanılan hassas yöntemlerden biridir. Karbonmonoksit zehirlenmesinde görülen en sık EKG değişiklikleri çeşitli düzeyde T dalga inversiyonlarını takip eden T dalgalarında düzleşme ve bifazik değişikliklerdir. Atrial fibrilasyon, prematüre ventriküler kontraksiyon ve intraventriküler blok görülebilir. Akut zehirlenmelerde ventriküler fibrilasyon gibi hayatı tehdit eden aritmiler olabilir (57).

2.2.4.4. Nörolojik Bulgular

Akut CO zehirlenmesinden sonra çok çeşitli nörolojik etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar arasında gecikmiş nörolojik etkiler diğer anoksi sebeplerine göre CO zehirlenmesinde daha spesifiktir. Nörolojik etkiler erken ya da geç dönemde ortaya çıkabilir. Karbonmonoksit zehirlenmesinin en önemli sonucu olan hipoksi; bilinç kaybı, nöbet ve komaya yol açan intrakranial basınç artışı ve serebral ödeme yol

açarak erken dönemde görülen bulguları oluşturur. Akut CO maruziyetinden 3-240 gün sonraya kadar gecikmiş nöropsikiyatrik sendrom görülebilir. Akut maruziyetten sonra nörolojik ve psikiyatrik semptomu olmayan hastalarda bile kişilik değişiklikleri ve hafif bilişsel hasarlardan ağır demans, psikoza, parkinsonizm, inkontinans gibi semptomlara kadar geniş bir yelpazede belirtiler ortaya çıkabilir (58).

Beyin BT, MRG ve MR spektroskopisi, nöropsikiyatrik testler; CO toksisitesini ve toksisitenin ciddiyetini değerlendirmek için faydalı testlerdir. Bunlara ek olarak pozitron emisyon tomografi (PET) ve "Single Photon Emission Tomography" (SPECT) ek bilgiler sağlayabilir (58).

Karbonmonoksit ensefalopatisi birçok davranış bozukluğuna sebep olabilir. Bunlar arasında dikkat, hareket, konuşma akıcılığı, motor beceri, ince motor beceriler, öğrenme, kısa süreli hafıza ve duygudurum bozuklukları sayılabilir. Bu bozukluklar nöropsikolojik testlerle doğrulanabilir. Karbonmonoksit zehirlenmesi geçiren hastaların geç dönem nörolojik etkilenmeleri hakkında yapılan çalışmalar son zamanlarda hız kazanmıştır. Parkinson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CO zehirlenmesi olan 73 erişkin hasta nörogörüntüleme sonuçları ve bilişsel fonksiyonları açısından prospektif olarak izlenmiştir. Çalışmada hastalara zehirlenmenin birinci gününde, ikinci haftasında ve altıncı ayda MRG ve nörobilişsel test yapılmıştır. Hastaların %30'unda bilişsel sekel, %12'sinde beyaz cevher hiperintensiteleri saptanmıştır. MR lezyonlarının birinci günden altıncı aya kadar değişmediği, sentrum semiovale hiperintensitelerinin kötü bilişsel performansla ilişkili olduğu görülmüştür. Bilinç kaybı süresinin her üç testte de bilişsel bozuklukla korele olduğu görülmüştür. Karboksihemoglobin değerlerinin bilinç kaybıyla korele olduğu, ancak MR değişikliği veya bilişsel sekelle ilişkili olmadığı görülmüştür (59).

2.2.4.5. Solunum Sistemi Bulguları

Karbonmonoksit zehirlenmesindeki akciğer hasarı alveolar CO'nun direkt histotoksik etkisinden daha çok, bozulmuş O₂ taşınması ile ilgilidir. Akut CO zehirlenmesindeki pulmoner etkiler ilk olarak uzamış hipoksiyle ilişkilendirilmektedir. Bu durum kapiller geçirgenliği etkiler ve pulmoner ödeme yol açar. İkinci patojenik faktör, pulmoner ödeme sebep olabilecek miyokard hasarıdır.

Solunum sisteminde en sık görülen klinik durum pnömoni, ikincisi ise pulmoner ödemdir. Nadiren CO zehirlenmesini takiben Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS) meydana gelebilir (25).

2.2.4.6. Gastrointestinal Sistem Bulguları

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde hazımsızlık ve bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler genellikle tespit edilmektedir. Sık olmamakla birlikte kanama ve gastrik ülser görülebilir (25).

2.2.4.7. Genitoüriner Sistem Bulguları

Karbonmonoksit zehirlenmesinden sonra mesane irritabilitesi, noktüri, disüri, pollaküri, inkontinans görülebilir. Kadınlarda dismenore, menoraji, amenore ve libido azalması gibi genitoüriner belirtiler görülebilir. Ek olarak kas nekrozuna bağlı akut böbrek yetmezliği CO zehirlenmesinin ölümcül bir komplikasyonudur. Glikozüri, proteinüri, hematüri ve miyoglobininüri de sık olmamakla birlikte tespit edilebilir (25).

2.2.4.8. Endokrin Sistem ve Metabolizma Bulguları

Karbonmonoksit zehirlenmesinin birçok endokrin organa etkileri hakkında yayınlar vardır. Bunlar arasında tiroid bezi, adrenal bezler ve testisler sayılabilir. Karbonmonoksit zehirlenmesi sırasında hiperglisemi sıklıkla görülür. Hayvan deneylerinde CO maruziyetinden sonra hiperglisemi görülmüştür. On iki hastayla yapılan bir erişkin çalışmada ise CO zehirlenmesinden sonra kan glukozu hızla yükselmiş ve sonra progresif olarak düşerek beş günde normale gelmiştir (25).

2.2.4.9. Hematopoetik Sistem Bulguları

Mikrosirkulasyon bozukluğuna bağlı olarak kanın vizkozitesi artar. Çalışmalarda polisitemi ve anemi de tespit edilmiştir (60). Lökositoz, özellikle de nötrofil artışı (ilk günlerde görülen hipoksiye bağlı olarak) fizyolojik strese reaktif yanıt olarak değerlendirilmektedir. Platelet sayısı ise başlangıçta artabilir. Yine hipoksiye bağlı olarak laktat ve piruvat seviyeleri yüksekliği de rapor edilmiştir (61).

2.2.4.10. Deri ve İskelet Sistemi Bulguları

Ağır CO zehirlenmesi çok farklı cilt lezyonlarıyla karşımıza çıkabilir. Eritem, ödem, bülöz oluşunlar ve veziküller görülebilir. Miyoglobinin CO afinitesi Hb'den 8 kat daha dūřüktür. Ayrışma katsayısı da daha dūřüktür. Bu durum kasta CO birikmesiyle sonuçlanır. Karbonmonoksit varlığında miyoglobin fonksiyonları bozular. Karbonmonoksit zehirlenmesinden sonra ağrılı ve řiř ekstremiteler, iskelet kası nekrozu, nekrozu takiben kontraktürler ve osteomyelit bildirilmiştir. (25).

2.2.4.11. Görme ve İşitme ile İlgili Bulgular

Karbonmonoksit zehirlenmesinden sonra kortikal etkilenmeye bağlı olarak çeşitli görme bozuklukları ortaya çıkabilir. Bunlar arasında görme alanı değişiklikleri, parasantral skotomlar, homonim hemianopsi, geçici veya kalıcı körlük sayılabilir. Yine venöz konjesyon, retinal hemoraji, papilödem ve optik atrofi gibi retinal bozukluklar da bildirilmiştir (62).

Karbonmonoksit vestibulokohlear sinir ve beyin sapı üzerinde toksik etkiler yapabilir. Yapılan alışmalarda CO zehirlenmesi geçiren kişilerde sensorinöral işitme kaybı gelişebildiği gösterilmiştir. Yine hiperbarik oksijen tedavisine bağlı olarak da iletim tipi işitme kayıpları görülebilir (63).

2.2.4.12. Gebelerde Fetüs Bulguları

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde fetal ölüm sıklıkla görülür. Plasenta sebebiyle CO zehirlenmesinin etkileri anne üzerine olan etkilerden farklıdır. Plasenta, fetal zehirlenmeyi de, detoksifikasyonu da geciktirir. Fetal Hb'nin CO'ya afinitesi erişkin Hb'den daha fazladır. Böylece fetüste CO ayrışması azalır ve hipoksi maternal dokularda olduğundan daha belirgin hale gelir. Ağır CO zehirlenmesi geçiren gebe kadınların bebeklerinde ekstremitte malformasyonları, hipotoni, arefleksi, nöbetler, mental ve motor gerilik ile mikrosefali rapor edilmiştir (64).

Tablo 3. CO Zehirlenmesinde Görülen Sistemik Bulgular (5)

Sistem	Klinik Bulgular
Kardiyovasküler	Kardiyomegali, anjina pectoris, miyokard enfarktüsü, EKG'de iskemik değişiklikler, taşikardi, bradikardi, atrial fibrilasyon, prematür ventriküler kontraksiyon, ventriküler fibrilasyon, hipotansiyon, şok.
Nöropsikiyatri	Koma, konvülsiyon, ajitasyon, lökoensefalopati, davranış bozukluğu, kavrama yeteneğinde azalma, Tourette benzeri sendrom, mutizm, gayta ve idrar inkontinansı, parietal lob disfonksiyonu, ataksi, muskuler rijidite, parkinsonizm, yürüme bozukluğu, periferik nöropati, psikoz, hafıza yetersizliği, kişilik değişiklikleri
Solunum	Pulmoner ödem, pnömoni, Erişkin Solunum Sıkıntısı Sendromu, tek taraflı diafragma paralizi
Genitoüriner	Glukozüri, proteinüri, hematüri, miyoglobüri, akut böbrek yetmezliği, abortus, ölü doğum, menstrüel bozukluklar, testislerin büyüklüğünde ve spermelerin sayısında azalma
Gastrointestinal	Kusma, diyare, hepatik nekroz, kanamalar, hepatomegali
Hematolojik	Lökositoz, yaygın intravasküler koagülasyon, eritrositoz, anemi, pernisiyöz anemi, trombotik trombositopenik purpura
Metabolik Endokrinolojik	Hiperglisemi, azalmış T3 seviyesi, akut hipertroidizm, laktik asidoz, nonpankreatik hiperamilazemi, diabetes insipidus, hipokalsemi
Dermatolojik	Bül, alopesi, ter bezi nekrozu, çilek kırmızısı deri rengi, ödem, siyanoz, eritematöz lekeler, solukluk
Kas-Iskelet	Rabdomyoliz, miyonekroz, kompartman sendromu
Oftalmolojik	Alev tarzında retinal hemoraji, ışığa duyarlılıkta azalma, skotom, görme keskinliğinde azalma, kortikal körlük, retrobulber nörit, papilla ödemi
Otolojik	Santral işitme kaybı, tinnitus, vertigo, nistagmus

2.2.5. Tam

2.2.5.1. Serum COHb Ölçümü

CO zehirlenmesinden şüphelenilen hastalarda mümkün olan en kısa sürede kan COHb seviyesine bakılması gerekir (5). COHb seviyesi genellikle kanda CO ile doymuş Hb seviyesini spektrofotometrik olarak okuyan CO-oksometre cihazları ile tespit edilir. Rutin kullanılan kan gazı cihazları sadece oksihemoglobin düzeyini ölçerken, CO-oksimetrelilik cihazlar deoksihemoglobin, COHb ve methemoglobin düzeylerini de ölçebilirler (5,18). COHb seviyesi ölçümü için arteriyel kan alınması şart değildir. Prospektif çalışmalar CO zehirlenmesi olan hastalarda arteriyel ve venöz COHb seviyelerinin korele olduğunu göstermiştir (65).

Klinik tablo ile COHb düzeyleri arasında paralellik olmayabileceği akıldan çıkartılmaması gereken bir durumdur (5,18). COHb düzeyinin hamilelik ve hemolitik anemi halinde %5, sigara kullananlarda %10 seviyesine kadar çıkabileceği unutulmamalıdır (66). COHb düzeyi hamilelik ve hemolitik anemi halinde % 5 olabileceği akılda tutulmalıdır. (46). CO gazına uzun süre orta düzeyde maruz kalmak kısa süre yüksek düzeyde maruz kalmaktan daha tehlikeli olabilmektedir (67).

Hipoksi, hücresel solunumun inhibisyonu ve artan metabolik talep nedeni ile anyon açıklı metabolik asidoz gelişebilir. Metabolik asidozun bulunması maruziyet süresi, belirtilerin ciddiyeti ve gecikmiş nörolojik sekeller ile ilişkilidir (68). Parsiyel karbondioksit (PCO₂) seviyeleri normal veya hafif düşük bulunabilir. Laktat seviyelerinin yüksekliği ciddi zehirlenmeyi gösterir (46).

2.2.5.2. Pulse-Oksimetri

Karbonmonoksit zehirlenmesinde pulse oksimetri ile ölçülen oksijen satürasyon değerleri yanlış olarak yüksek bulunabilir. Çünkü oksihemoglobini COHb'den dalga boyu ile ayırmak zordur. Pulse oksimetrideki oksijen satürasyon değerinden arteriyel kan gazındaki oksijen satürasyonu çıkarılarak ortalama COHb değeri tespit edilebilir. Bu fark pulse oksimetri açığı olarak tarif edilir. COHb seviyesi yükseldikçe pulse oksimetri açığı da yükselir (5,18). Tanı için nefesten ölçülen CO düzeyleri kullanılmakla birlikte bu test genellikle etanol ile çapraz reaksiyon vererek yanlış pozitif değerlendirmeye sebep olabilir (5).

2.2.5.3. Diğer Testler

Çizgili kas ve miyokard hasarında kreatin fosfokinaz ve miyoglobin artışı gözlenebilir. Miyokardiyal hasar nedeni ile kardiyak troponin seviyeleri yüksek bulunabilir. Miyoglobilinüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Elektrolit seviyelerinde bozukluklar tespit edilebilir. Ciddi zehirlenmelerde hipokalemi, hiperglisemi oluşabilir. Amilaz seviyesi yüksek bulunabilir. Hafif lökositoz olabilir. Dissemine intravasküler koagülasyon ve trombotik trombositopenik purpura bulguları olabilir. Rabdomiyolize bağlı olarak idrarda miyoglobin saptanabilir. Bununla birlikte eş zamanlı olabilecek ilaç

zehirlenmeleri şüphesi varsa toksikolojik analiz çalışılabilir. EKG’de nonspesifik değişiklikler tespit edilebilir. Disritmiler ve miyokardiyal iskemi ile ilişkili değişiklikler saptanabilir. Sinüs taşikardisi en sık gözlenen bulgudur. Ciddi zehirlenmelerde nonkardiyojenik akciğer ödemi bulguları saptanabilir. Akciğer bazallerinde, perihiler ve peribronşiyal bölgelerde infiltrasyonlar kötü prognoz işaretleri olabilirler. CO zehirlenmesine bağlı bilinç kaybı olan hastalarda kraniyal bilgisayarlı tomografide (BT) 12 saat içinde lezyonlar görülebilir. Serebral ödem ve fokal lezyonlar belirlenebilir. BT’de özellikle bazal ganglionlarda sıklıkla globus pallidus, putamen ve nucleus caudatus’ta düşük dansiteli alanlar görülebilir. Oluşabilecek fokal lezyonları, bazal gangliyon değişikliklerini ve beyaz cevherdeki demiyelinizasyonu manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile ortaya koyulabilir (5).

2.2.6. Tedavi

CO Zehirlenmesinde tedavinin temelini hemodinamik stabilizasyon ve CO atılımı oluşturur. İlk olarak hasta, CO kaynağından uzaklaştırılmalı ve hastanın fiziksel aktivitesi oksijen gereksinimini azaltmak için minimumda kalmalıdır (5,69). Hemodinamik olarak stabil olgularda, öncelikle CO atılımı sağlanması gerekirken, kardiyopulmoner arresti olan hastalarda resüsitasyon öncelik kazanmalıdır. Oksijen verilerek, havayolu yönetimi, solunumu ve kardiyovasküler durumu stabilize etmeye yönelik agresif destek tedavisi yapılması önemlidir. Tüm hastalar dikkatlice izlenmeli, özellikle kalp hastalığı olanlar COHb seviyeleri normal değerlerde olsa bile kardiyak monitörizasyon ile takip edilmelidirler (5,46,69,70). Asıl tedaviyi, bağlandığı bölgeden CO’yu yarışmalı olarak ayıran oksijen oluşturur. Kandaki CO’nun eliminasyonu, solunum havasındaki oksijen konsantrasyonu ya da atmosfer basıncı artırılarak hızlandırılabilir. Oda havasında ortalama 4-5 saat olan COHb yarılanma ömrü, %100 oksijen tedavisi ile ortalama 60 dakikaya, hiperbarik oksijen tedavisi ile ise ortalama 20 dakikaya düşmektedir. Oksijen tedavisi ile COHb’nin dissosiasyonu artmakta ve zararlı etkileri azalmaktadır. Ayrıca oksijen verildiğinde kanda çözünen oksijen miktarı artmakta ve CO yarılanma ömrü düşmektedir. Bu sebeptendir ki %100 oksijen verilmesi veya hiperbarik oksijen uygulaması iki farklı tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (5,69,70). Zehirlenmeden sonraki 6 saat içinde 1 atmosfer basıncında %100 oksijen veya hiperbarik oksijen uygulamasının

ölüm oranını %30'dan %14'e düşürdüğü rapor edilmiştir. Aynı olumlu etki nörolojik bozukluk gelişiminin önlenmesi açısından da söz konusudur. (19,25).

2.2.6.1. Normobarik Oksijen Tedavisi (NBOT)

CO zehirlenmesinden kuşkulanan bir hastada COHb sonuçlarını beklemeden hızla NBOT'ye başlanması tavsiye edilmektedir (19). Solunum desteği gereken hastalara, spontan solunumu dönünceye veya endotrakeal entübasyon yapıncaya kadar tercihen rezervuarlı maskeler ile %100 oksijen verilmesinin faydalı olacağı bildirilmektedir (5,69,70). Hafif zehirlenme belirtileri (baş ağrısı, bulantı, halsizlik veya soğuk algınlığı) olan hastalara yaklaşık 4 saat %100 oksijen ile NBOT önerilmektedir. Bu süre hastanın belirtileri kayboluncaya kadar veya COHb seviyesi normale ($< 5\%$) gelinceye kadar uzatılabilmektedir (5,46,69). NBOT ile belirtileri geçmeyen hafif zehirlenme olgularında takip ve %100 oksijen verilme süresi uzatılması, belirtilerin diğer sebepleri araştırılması, başka bir neden bulunamadığı durumlarda bu hastalara Hiperbarik Oksijen Tedavisi başlanması önerilmektedir (14).

2.2.6.2. Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT)

HBOT; izole bir basınç odasında hastaya deniz seviyesindeki atmosferik basınçtan 2-3 kat daha fazla bir basınçta %100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavi şeklidir. Genellikle 3 atmosfer basıncında 45 dakika uygulanmaktadır (71). HBOT'nin CO'nun eliminasyonunu artırdığı, doku oksijenasyonunu sağladığı, serebral ödem azalttığı, mitokondriyal fonksiyonları ve inflamatuvar yanıtı düzenlediği söylenmektedir (72).

Maske, başlık veya endotrakeal tüp ile uygulanan HBOT ile arteriyel oksijen basıncının 2000 mmHg'ya, doku oksijen basıncının da 400 mmHg'ya kadar çıkabileceği bildirilmektedir (73). Deniz seviyesinde, plazmada çözülmüş halde bulunan O₂ konsantrasyonu 0,3 ml/dL'dir. Normal atmosferik basınç altında %100 oksijen solunması, kanda çözülmüş oksijen miktarını beş kat yükseltmektedir. 3 atmosfer basınç altında uygulanan HBOT ile plazmada çözülmüş oksijen miktarı yaklaşık 6 ml/dl ye kadar çıkabileceği ve bu miktarın istirahat halinde,

hemoglobinden bağımsız olarak, hücrelerin gereksinimi olan oksijenin sağlanması için yeterli olduğu belirtilmektedir (71).

HBOT'nin bir sefer uygulanmasına göre iki veya üç defa uygulanmasının daha faydalı olduğu, iki veya üç kez uygulama ile CO zehirlenmesi nedeni ile oluşan lipid peroksidasyonunun meydana getirdiği reperfüzyon hasarını azalttığı bildirilmektedir (5).

Weaver ve arkadaşlarını akut CO zehirlenmesi sonrasında ilk 24 saat içerisinde yapılan HBOT'nin NBOT'ye kıyasla kognitif bozukluk riskini azalttığını bildirmişlerdir (74). Bununla birlikte HBOT yapılan merkezlerin her yerde olmaması ve tamamen risksiz olmaması nedeni ile CO zehirlenmesinde oksijenin, normal veya yüksek basınç altında verilmesi tartışma konusu olmaya devam etmektedir (5).

Tablo 4. CO zehirlenmesinde hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları (2,5,75).

Kesin Endikasyonlar	Önerilen durumlar
Nörolojik bulguların varlığı ✓ Mental durum değişikliği ✓ Fokal nörolojik defisit ✓ Koma ✓ Nöbet	Metabolik Asidoz
Kardiyovasküler komplikasyonlar ✓ İskemi ✓ İnfarkt ✓ Disritmi	İleri yaş
COHb>% 15-20 olan gebeler	COHb >% 25-40 olan hastalar
Şuur kaybiöyküsü olan hastalar	Anormal nöropsikometrik test sonuçları
	NBOT' ye rağmen dirençli semptomlar

CO zehirlenmesinde hiperbarik oksijen tedavisinin yaygın komplikasyonları reversibil myopi, anksiyete ve orta kulakta barotravmadır (66,76). Daha az rastlanan komplikasyonları ise oksijen toksisitesi, nöbetler ve akciğer ödemidir. Kesinlikle kontrendike olduğu tek durum tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Rölatif kontrendikasyonları ise, kloströfobi, orta kulakta otoskleroz ve intestinal obstrüksiyondur (5).

2.2.6.3. Destek Tedavisi ve Takip

Kardiyak veya nörolojik hasar belirtilerinin saptandığı ciddi zehirlenme olguları yoğun bakım şartlarında takip edilmesi, kardiyovasküler monitörizasyon ve kan gazı ile asit-baz dengesi takibinin yapılmasının gerekli olduğu bildirilmektedir. Yoğun bakımda takip ve tedaviye rağmen ölüm oranlarının %30'lara kadar çıkabileceği ileri sürülmektedir (77). Serebral ödem saptanır ise intrakranial basınç monitörizasyonu yapılmalıdır. Başın elevasyonu, mannitol ve hiperventilasyon ihtiyacı olabilir. Steroidlerin bu durumda faydası ispatlanmamıştır ancak ciddi olgularda denenebileceği bildirilmektedir. CO zehirlenmesine bağlı olarak gelişen hipotansiyon, intravenöz mayi verilerek veya inotropik ajanlarla tedavi edilmesi, hayatı tehdit edici disritmilerde standart ileri kardiyak yaşam desteği protokolleri uygulanması önerilmektedir (5,78). Metabolik asidozu olan hastalarda sodyum bikarbonat tedavisi, pH 7,15'in altına düşmedikçe, oksihemoglobin eğrisini sola kaydırıp doku hipoksisini artıracığı için verilmemelidir. Asidoz genellikle oksijen tedavisi ile düzelir. Eğer düzelmeyorsa diğer toksik inhalasyonlar ve termal inhalasyon düşünülmelidir (5).

CO zehirlenmesine maruz kalan hasta gebe ise oksijen tedavisinin süresi uzatılmalıdır. Çünkü fetal COHb seviyesi maternal COHb'den %10-15 daha yüksektir ve dissosiasyonu daha geç olur. Yirmi haftanın üzerindeki gebelikler fetal monitörizasyon için hastaneye yatırılmalıdır (5).

Dört saat süre ile %100 oksijen ile NBOT alan ve belirtileri kaybolan hastalar, şikâyetleri tekrar başlarsa yeniden hastaneye başvurmaları önerilerek taburcu edilebileceği ancak bu hastaların 24-48 saat içinde tekrar değerlendirilmeleri gerektiği belirtilmektedir (14). Orta derecede zehirlenme belirtileri olan hastaların yakın takibe ihtiyaç duyduğu, şuur kaybı hikâyesi veya miyokardiyal iskemi gibi majör belirtilerin olması durumunda bu hastalarda HBOT'yi başlaması gerektiği belirtilmektedir (14,79). Ciddi zehirlenme olguları ve belirtileri NBOT ile geçmeyen olguların hastanede takip edilmesi gerekmektedir (5). Gecikmiş nörolojik sekellerin 2-40 gün içinde çıkabileceği taburcu edilen hasta ve yakınlarına ifade edilmeli, bu durumda ortaya çıkabilecek belirtiler hakkında bilgi verilmelidir. Ayrıca suisid amaçlı CO zehirlenmesi olguları psikiyatri bölümüne danışılmalıdır (5).

2.2.7. Korunma

Halkın soba, doğal gaz, kombi kullanımıyla ilgili eğitimi, korunmada temeli oluşturmaktadır. Kış aylarında ve rüzgârlı havalarda yazılı, görsel ve sosyal basın aracılığıyla toplum geneli uyarılmalıdır. Özellikle eğitim düzeyi düşük olan ailelerin yaşadığı alanlarda, baca ve ısınma durumları yetkililer tarafından mutlaka denetlenmeli, gerekli durumlarda yaptırım uygulanmalıdır. Yaşam alanlarının havalandırmalarının, merkezi ısıtma sistemlerinin kurulması ve bakımı konusunda uygun standartlar geliştirilmelidir. Sobalı evlerde baca temizliği yalnızca ailelere bırakılmamalı, belediyeler tarafından zorunlu hale getirilerek düzenli ve periyodik olarak yapılmalı veya yaptırılmalıdır. Bacalı kombilerin satışının yasaklanması CO zehirlenmesinin önlenmesi açısından olumlu bir gelişmedir lakin halen kullanılan bacalı kombilerin yasaklanması ve toplatılması, bunların yerine hermetik kombi kullanımının mecburi hale getirilmesi daha koruyucu bir yöntem olacaktır. Ev ve işyerlerine yeni kurulan doğal gaz sistemleri kesinlikle mühendisler tarafından kontrol edilmeli ve yerinde incelenmelidir. Banyoda tüplü şofben bulundurmamaya özen gösterilmeli, bunların montajı mutfak veya balkon gibi havalanması mevcut olan mekânlarda olmalıdır. Geliştirilen standartlar, ilgili kuruluşlar tarafından düzenli olarak denetlenmeli ve eksiklikler ortadan kaldırılmalıdır. Günümüzde CO dedektörleri düşük maliyetlerle satın alınabilmektedir. Bu cihazların riskli bölgelerde, ev ve işyerlerine kurulması sağlanmalı ve tavsiye edilmelidir. Zehirlenme sonrası taburcu edilen hastalar, gecikmiş nörolojik sekeller hususunda bilgilendirilmeli, gerekli durumlarda nöroloji ve psikiyatri kliniklerine başvurmaları yönünde ikaz edilmelidir. (80)

2.3. KEŞİF ve OTOPSİ BULGULARI

Zehirlenme şüpheli keşif işleminde olgu hikayesinin alınması, konuyla ilgili ayrıntılı bilgi edinilmesi ve gerekirse ayrıca bilgi toplanması son derece önemlidir. Yaş, cinsiyet, ağırlık, meslek, geçmişte ilaç kullanımıyla ilgili öykü, mevcut hastalıklar, ölüm öncesi bir ilaç alınıp alınmadığı, olay yerinde bulunan ilaç kutuları, gıda artıkları ve diğer malzemeler, semptomlar ve ölüm arasında geçen zaman, uygulanmışsa tedavi bilgileri açıkça not edilmelidir. Ölümün üzerinden uzun bir süre geçmiş ise analiz sonuçlarının doğru ve güvenilir şekilde bulunabilmesi için otopsi

ve post-mortem kimyasal analizler mümkün olan en kısa süre içinde yapılması uygun olacaktır (81).

Karbonmonoksit zehirlenmesi olgusu olay yeri incelemesinde muhtemel gaz kaynakları aranmalı ve gerekirse cihazlar test amacıyla çalıştırılmalıdır. CO kaynağı olabilecek aletler keşif muayene tutanağına kaydedilmeli ve olay yeri, havalandırma durumu, CO kaynaklarının özellikleri, bacaya bağlı olup olmadığı, bacanın yeteri kadar fonksiyon gösterip göstermediği ilgili birimlerce keşif esnasında incelenmelidir. Yangın ortamlarında keşif yapılırken özellikle yangını başlatıcı madde kullanılıp kullanılmadığının tespiti için henüz tam olarak yanmamış bölgelerdeki artıklar toplanmalıdır (82).

Klinik ve otopsi bulguları ile kesin olarak CO zehirlenmesini tanımak her zaman düşünüldüğü kadar kolay olmayabilir. Otopsi ve klinik bulguları genellikle nonspesifiktir. Ölü lekelerinin açık pembe renk alması spesifik olmasa da tanı için yararlı bulgudur. Kan karboksihemoglobin düzeyi en az %30 düzeyine ulaşmışsa ölü lekeleri genellikle açık pembe (lal kırmızı) renkte olmaktadır. Anemik olgularda ve yaşlılarda hemoglobin miktarının düşüklüğü nedeniyle ve derinin koyu renkte olması gibi bazı hallerde ciltte açık pembe renk değişikliği olmayabilir (13). Ayrıca tırnak altları ve dudaklar da yüksek CO saturasyonlarında açık pembe renk alabilir. CO zehirlenmelerinde derinin açık pembe renk alması hemen hemen karakteristik bir bulgu gibi kabul görmekte birlikte; ayırıcı tanıda “soğuğa maruz kalma”, “donma”, “suda boğulma” ve “siyanür zehirlenmesi”nde ölü lekelerinin açık pembe renkte oluşabilmesi nedeni ile bu durumlar akıldan çıkarılmamalıdır. Bu yüzden en güvenilir ve akılcı yöntem 10 cc venöz kan alınarak bunun kimyasal analizini yapmaktır (83).

Post-mortem dönemde çevre havasındaki CO, kana nüfuz edememektedir. Bir araştırmada ceset 42 saat CO'ye maruz bırakılmış ve sonrasında alınan kanda bakılan CO seviyesinde bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Yangına bağlı ölümlerin post-mortem incelemelerinde kalbin sağ ve sol ventriküllerinde COHb seviyeleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun sebebi muhtemelen COHb'nin yavaş yıkılması ve böylece tüm dolaşımda eşit konsantrasyonlarda bulunmasıdır. Ayrıca CO'ye maruz kalmış ve COHb'nin yıkılması için yeterli süre yaşamış kişilerde COHb oranı %10'un altında tespit edilebilir. Ölüm sebebi bu durumda yine de CO

zehirlenmesi olarak kabul edilir. Böyle şüpheli durumlarda ölümün meydana geldiği yer CO gazı açısından incelenebilir ve gerekli ölçümler yapılabilir (83).

İç muayenede bütün iç organlar açık pembe renkli görünümde olabilir. Kan akıcı nitelikte ve açık kırmızı-pembe renktedir. Bir tüp içerisinde sulandırılırsa 'karmen rengi'ne döner. Kan dışarıda örneğin otopsi masasına yayıldığında beklemekle rengi açılır. Bütün mukozalar ve seröz yapılar, damar iç yüzleri açık kırmızı-pembe renkte görünür (13,83).

Akciğerler şiş, ödemli, açık kırmızı renkte olup, çok sayıda subplevral noktasal kanama odakları içerir; kesitlerinden bol miktarda köpüklü, kanlı ödem sıvısı gelir. Bu sıvı hava ile temasta belirgin olarak karmen kırmızısı rengi (ödem karmine) görünümünü alır. Peteşiler, plevra dışında; perikard, epikard, saçlı deri altı, meninksler, beyin dokusu içinde de görülür. Beyinde en önemli lezyonlar bazal ganglionlarda tespit edilir. Pallidumda kanama ve belli süre yaşayan olgularda nekroz görülmesini tipik bulgu olarak kabul eden yazarlar bulunmakta ise de, aynı bulguya bir çok toksik ya da anoksik nedene bağlı olarak rastlanabileceği, tek başına spesifik bir anlam taşımadığı iyi bilinmektedir (83).

Karbonmonoksit zehirlenmesi sonucu ölüm olgularında histopatolojiden daha çok kimyasal analizler ölüm nedeni açısından ön plana çıkmaktadır. Karboksihemoglobin düzeyleri, karbon monoksit zehirlenmesi şüphesi olan durumlarda olabildiğince kısa süre içerisinde ölçülmelidir. Kişinin ölmeden önceki öyküsü ölçülen karboksihemoglobin düzeyleri için önemli olacağından otopsi öncesi yakınlarından ve kolluk kuvvetlerinden bilgi alınması değerli olacaktır. Şöyle ki eğer gaza maruz kalıldıktan sonra belli bir zaman geçmiş ve özellikle de hastaya %100 oksijen verilmiş ise karboksihemoglobin düzeyi başlangıçtaki beklenen düzeyin altında saptanır. Gerçekte düşük bir karboksihemoglobin düzeyi zehirlenme derecesinin yetersiz bir göstergesi olabilir (84,85). Kan kaboksihemoglobin düzeyi % 50 olunca ileri derecede kas zaafiyeti, %60-80 olunca ölüm görülür. Bununla birlikte sağlıklı bir kişide ölümle sonlandığı bildirilen en düşük karboksihemoglobin düzeyi % 33,6'dır (13). Bununla birlikte ağır koroner hastalığı, ileri düzeyde kronik akciğer hastalığı veya beyin damarlarında ateroskleroz bulunan kişilerde %20 oranındaki karboksihemoglobin seviyelerinin de ölüme yol açabileceği hatırdan çıkartılmamalıdır. Kanında orta derecede yüksek alkol konsantrasyonu bulunan

kişiler ya da uyuşturucuların etkisi altında olanlar mutlak ölümcül konsantrasyonlara nazaran çok daha düşük değerlerde ölebilirler (86).

Brehmer kan karboksihemoglobin düzeyinin belirlenmesinde oximeter'in, Maehyl'in spektrofotometrik yöntemi ve GC-TCD (termal konduktivite dedektörlü gaz kromatografi) yöntemine göre avantajlarını, analizin 1 dakikadan az bir zamanda yapılabilmesi, 0.1 ml'den az kan miktarının yeterli olması ve işlemin kolayca yapılabilmesi olarak bildirmiştir. Ayrıca CO-Oximeter'in klinik toksikoloji ve adli toksikolojide kullanılabileceğini bildirmiştir (87). CO-Oximeter cihazı çok hızlı çalışması (1 dk) ve çok az miktarda kan ile çalışma imkanı sağladığından diğer yöntemlerden üstündür. Ayrıca CO-Oximeter cihazı belirli periyotlarla kendi kendisini kontrol etmektedir (87,88).

Artefakt tanımı

Artefakt, sözlük anlamıyla, fiziksel ya da kimyasal olaylar sırasında oluşan, doğal olmayan bir ürün veya dokuda ya da bir oluşumda ortaya çıkan doğal olmayan bir değişiklik anlamına gelmektedir. Adli tıbbi artefaktlar ise ölümden sonra cesette oluşan ve önemli bir antemortem bulgu gibi yanlış yorumlamalara yol açıp, dokuların doğal durumları ya da kişinin ölümden önceki hastalığı ile ilgili olmayan bulgu ya da değişiklikler biçiminde tanımlanmaktadır. Artefaktların doğru tanımlanması gereksiz zaman kaybının, ölüm sebebinin ve orijininin yanlış tespit edilmemesinde önem taşımaktadır.

Adli tıbbi artefaktların sınıflandırılması;

1. Tedavi sırasında oluşan artefaktlar
2. Canlandırma işlemleri sırasında oluşan artefaktlar
3. Agonal artefaktlar
4. Cesedin taşınması sırasında oluşan artefaktlar
5. Tahnit işlemleriyle ilgili artefaktlar
6. Postmortem değişimlere (ölü sertliği ölü lekeleri ve çürüme) ait artefaktlar
7. Otopsi sırasında oluşan artefaktlar
8. Gömme ve mezardan çıkarma işlemleriyle ilgili artefaktlar
9. Postmortem böcek ve hayvan müdahalesine bağlı artefaktlar
10. Kasıtlı oluşturulmuş artefaktlar

11. Toksikolojik artefaktlar

12. Mikrobiyolojik artefaktlar

13. Diğer artefaktlar

Toksikolojik artefaktlar

Toksikolojik artefaktlar 2 gruba ayrılır:

Ölüm zamanı ile otopsi arasında geçen sürede oluşan artefaktlar; cesedin çürümesi, tahnidi, gömülmesi ve mezardan çıkarılması esnasında oluşan artefaktlardır.

Otopsi sırasında oluşan artefaktlar; örneklerin yanlış teknikle alınması, uygun kaplara konulmaması, koruyucu maddeler kullanılması ve ölümden uzun bir süre sonra alınması sebebiyle oluşabilir. Bazı maddelerin ölümden sonra metabolize oldukları bazı maddelerin ise çürümeye bağlı oluşabildiği bilinmektedir (89).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, deneysel bir hayvan çalışması olması nedeniyle öncelikle Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu onayı alınarak başlanmıştır. Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için TTU-2015-5202 no'lu proje önerisine Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi bütçesinden parasal destek sağlanmıştır.

Çalışma 6 adet deney, 6 adet kontrol ve 6 adet yenidoğan (3 günlük) beyaz Yeni Zelanda tavşanı olmak üzere 18 adet hayvan ile yapıldı. Deney ve kontrol grubundaki tavşanlar 25-30 haftalık 1000-1500 gr ağırlığındaydılar ve cinsiyetleri erkekti. Deney ve yenidoğan grubundaki tavşanları öldürmek için yetecek kadar %100 saf CO gazı, kontrol grubundaki tavşanları öldürmeden önce uyutmak için Ksilazin ve Ketamin isimli anestezi ilaçları, 40 adet heparinli kan tüpü, 50 adet enjektör, CO oksimetre cihazında karboksihemoglobin çalışabilmesi için 3 paket sensör kaset ve solüsyon hazır edildi.

Tavşanlara CO gazı uygulamak için gaz sızdırmaz bir düzeneğe ayarlandı. 6 adet yetişkin tavşan ve 6 adet yenidoğan tavşan hazırlanan düzeneğe koyuldu ve ağzı sıkıca kapatıldı. Düzeneğin içine %100 saf CO gazı verildi. Tavşanların belli bir süre CO gazını soluyarak ölmeleri beklendi. Veteriner hekim eşliğinde ölmüş oldukları kesinleşen tavşanlardan her birinden intrakardiyak 2 tüp toplamda 5 ml kan alındı ve vacutainer heparinli tüplere koyuldu. Daha sonra kontrol grubundaki 6 adet yetişkin tavşana yüksek doz anestezi madde verilerek solunumları durdurularak ölümleri gerçekleştirildi. Ölümü gerçekleşen kontrol grubundaki tavşanların herbirinden veteriner hekim eşliğinde intrakardiyak 2 tüp toplamda 5 ml kan alındı ve vacutainer heparinli tüplere koyuldu.

Kan alma işleminden sonra yetişkin tavşanlar 25 °C oda sıcaklığında ve ısı-nemi ölçülebilen Hayvan Deneyleri Laboratuvarındaki oda ortamında doğal çürümeye bırakıldı. Çürümeye bırakılan tavşanların her birinden yaklaşık 48 saat sonra birer tüp (2 ml) kan alındı. Alınan tüm kanlarda ilk gün CO-Oksimetre cihazında karboksihemoglobin ölçümleri yapıldı. Daha sonra yetişkin tavşan kanları

ağız sıkıca kapatılmış şekilde +4 °C'de buzdolabında ve -20 °C dondurucuya bırakıldı. 15. günde ve 6. ayda bekleyen kanlardan CO-Oksimetre cihazında yeniden karboksihemoglobin ölçümleri yapıldı.

CO-oximeter kan gazları cihazı ile ölçüm yapılacak 2ml'lik kan örneği verildikten sonra 1 dakikada kanın içindeki kan gazları parsiyel basınçları (PO₂, PCO₂), kanın pH'sı, testin hangi sıcaklıkta yapıldığı ve sO₂, O₂Hb, HHb, COHb, MetHb sonuçları alındı. Kan örneklerinin CO-oximeter cihazı (Radyometer The ABL tm 800 SERIES) ile karboksihemoglobin düzeyleri ölçülerek, sonuçların SPSS 23.0 programı ile istatistiksel analizi yapılmıştır. Sayısal verilerin özetlenmesinde ortalama ve standart sapmalar kullanılmıştır.

Deney hayvanlarının ölümünden hemen sonra alınan kan örnekleri ile +4 °C ve -20 °C sıcaklığındaki ortamlarda bekletilen kan örneklerinin araştırmacıların müdahalesi dışında gerçekleşen birtakım fiziksel ve kimyasal reaksiyonlar sonucu özelliklerinin değişeceği düşüncesiyle bu veri gruplarının bağımsız gruplar olduğu kabul edilmiş olup üç grup arasındaki karboksihemoglobin düzeylerinin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi, post-hoc analizlerde Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiş olup, post-hoc testlerde anlamlılık düzeyi Bonferroni düzeltmesi nedeniyle p<0,0167 olarak kabul edilmiştir.

Radiometer ABL 800 serisi CO-oximeter cihazı ile ölçüm yapılırken;

Enjektöre filtre takılır. Filtreli enjektöre 5 ml kan çekilir. Sonra filtre atılır, cihazın enjektör kısmından, cihaza kan örneği verilir, aspirate düğmesine basılır. Cihaz yeteri kadar kanı aspire eder. Aspirate bölümünden "close inlet" yazınca enjektör çekilir. Protokol numarası yazılır. Enter'a basılır. Yaklaşık 1 dakika sürede kanın içindeki kan gazları parsiyel basınçları (PO₂, PCO₂), kanın pH'sı, testin hangi sıcaklıkta yapıldığı, sO₂, O₂Hb, HHb, COHb, MetHb sonuçları alınır.



Resim 1. Çalışmada kullanılan cihaz ve materyaller

4. BULGULAR

12 adet yetişkin tavşandan alınan kanlar ölümden hemen sonra, çürümeye bırakılarak 36-48. saatte, bekleyen kanlarda 15. gün ve 6. ayda olmak üzere toplamda 6 kez CO-oksometre cihazında karboksihemoglobin düzeyleri ölçüldü. Yenidoğan tavşanlar ise ölümden hemen sonra 1 kez CO-oksometre cihazında karboksihemoglobin düzeyleri ölçüldü. Elde edilen karboksihemoglobin düzeyleri aşağıdaki tablo 4 ve 5'te verilmiştir.

Tablo 5. Yenidoğan tavşanların karboksihemoglobin ölçüm sonuçları ve ölüm nedenleri

Tavşanlar	Ölümden hemen sonra % COHb
Yenidoğan 1	71,1
Yenidoğan 2	73,1
Yenidoğan 3	71,6
Yenidoğan 4	73,7
Yenidoğan 5	71,4
Yenidoğan 6	67,2

CO gazı solutularak ölümleri sağlanan yenidoğan grubundaki tavşanlarda kanda karboksihemoglobin düzeyleri en yüksek %73,7 ve en düşük %67,2, ortalaması %71,35 ($\pm 2,2775$) bulundu.

Tablo 6. Yetişkin tavşanların karboksihemoglobin ölçüm sonuçları ve ölüm nedenleri

Tavşanlar	Ölümden hemen sonra % COHb	48. saat +25 °C % COHb	15. gün		6. ay	
			+4 °C % COHb	-20 °C % COHb	+4 °C % COHb	-20 °C % COHb
Deney 1	76,0	45,6	72,8	73,8	56,4	69,2
Deney 2	80,5	70,4	78,1	78,6	72,4	77,0
Deney 3	76,7	52,7	60,8	76,0	54,0	66,0
Deney 4	81,1	50,4	73,5	76,5	53,6	62,2
Deney 5	72,8	52,1	69,8	70,7	46,2	64,1
Deney 6	75,9	48,6	72,6	76,0	57,6	71,4
Kontrol 1	0,3	0	0,4	1,1	0	0
Kontrol 2	4,4	0	5,4	2,8	0	0
Kontrol 3	2,9	0	2,7	3,3	0	0
Kontrol 4	0,6	0	1,0	0,4	0	0
Kontrol 5	1,8	0	1,7	1,1	0	0
Kontrol 6	2,7	0	2,8	2,4	0	0

Tablo 7. Yetişkin deney grubundaki tavşanların methemoglobin ölçüm sonuçları

Tavşanlar	Ölümden hemen sonra % COHb	48. saat +25 °C % COHb	15. gün		6. ay	
			+4 °C % COHb	-20 °C % COHb	+4 °C % COHb	-20 °C % COHb
Deney 1	1,5	38,9	1,1	4,1	10,2	7,1
Deney 2	4,7	9,5	4,5	5,6	9,2	8,7
Deney 3	3,7	13,6	3,9	3,7	9,5	7,5
Deney 4	1,1	15,7	3,6	4,8	17,6	12,4
Deney 5	3,6	20,7	4,8	10,0	19,1	10,8
Deney 6	0,3	11,6	0,8	0,3	9,1	2,5

Kontrol grubundaki tüm tavşanlarda karboksihemoglobin düzeyleri % 10'un altında bulundu. Kontrol grubundaki tavşanların yaklaşık 48 saat oda sıcaklığında çürümeye bırakılarak alınan kanlarından yapılan ölçümlerde karboksihemoglobin düzeyleri tüm olgularda sıfır ölçüldü. Kontrol grubundaki tavşan kanlarının 15 gün +4 °C ve -20 °C de bekletmekle karboksihemoglobin ölçümlerinde minimal değişimler saptandı ancak aynı kanlar 6 ay bekletilince karboksihemoglobin düzeyleri tamamen sıfırlanmış bulundu.

CO gazı solutularak ölümleri sağlanan deney grubundaki tavşanlarda;

- Ölümünden hemen sonra kan karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması %77,2 (±3,1),
- Çürümeye bırakılarak 48. saatte alınan kanlardan yapılan ölçümlerde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması %53,3 (±8,764),
- 15. gün +4 °C de bekletilen kanlarda yapılan ölçümlerde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması %71,3 (±5,8),
- 15. gün -20 °C de bekletilerek yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması %75,3 (±2,7),
- 6 ay +4 °C de bekletilerek yapılan ölçümlerde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması %56,7 (±8,6),
- 6 ay -20 °C de bekletilerek yapılan ölçümlerde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması %68,3 (±5,4) olarak bulundu.

• CO gazı solutularak ölümleri sağlanan tavşanlardan ölümden hemen sonra alınan kanlardan **ilk gün** yapılan ölçümlerde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %77,2 (±3,1) iken çürümeye bırakılarak **48. saatte** alınan kanlardan yapılan ölçümlerde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %53,3 (±8,8) (fark % 30-P değeri: 0,004), **15 gün +4 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %71,3 (±5,8) (fark % 7,5-P değeri: 0.045), **15 gün -20 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %75,3 (±2,7) (fark % 2,5-P değeri: 0,42), **6 ay +4 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %56,7 (±8,6) (fark % 26-P değeri: 0.004), **6 ay -20 °C de bekletilerek** yapılan

ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %68,3 ($\pm 5,4$) (fark % 11,5-P değeri: 0.025),

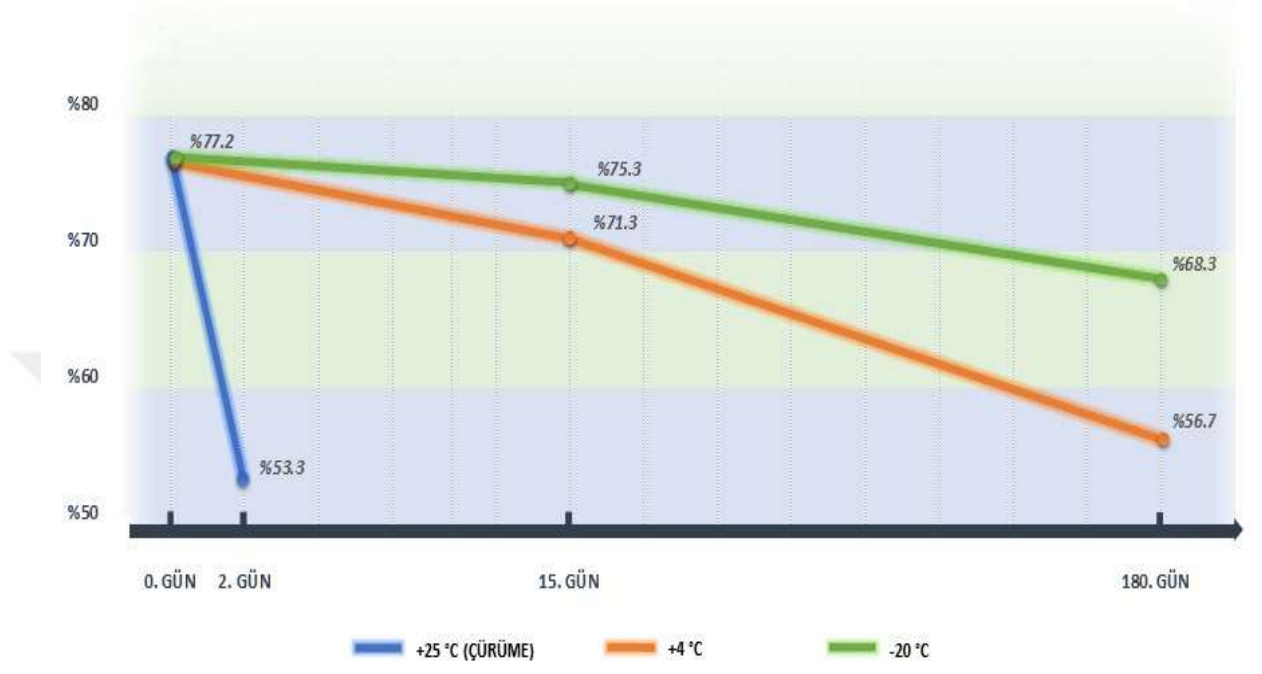
- CO gazı solutularak ölümleri sağlanan tavşanlardan ölümden hemen sonra alınan kanların **15 gün +4 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %71,3 ($\pm 5,8$) **6 ay +4 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %56,7 ($\pm 8,6$) (fark % 19-P değeri: 0.010),

- CO gazı solutularak ölümleri sağlanan tavşanlardan ölümden hemen sonra alınan kanların **15 gün -20 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %75,3 ($\pm 2,7$) **6 ay -20 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %68,3 ($\pm 5,4$) (fark % 9-P değeri: 0,054),

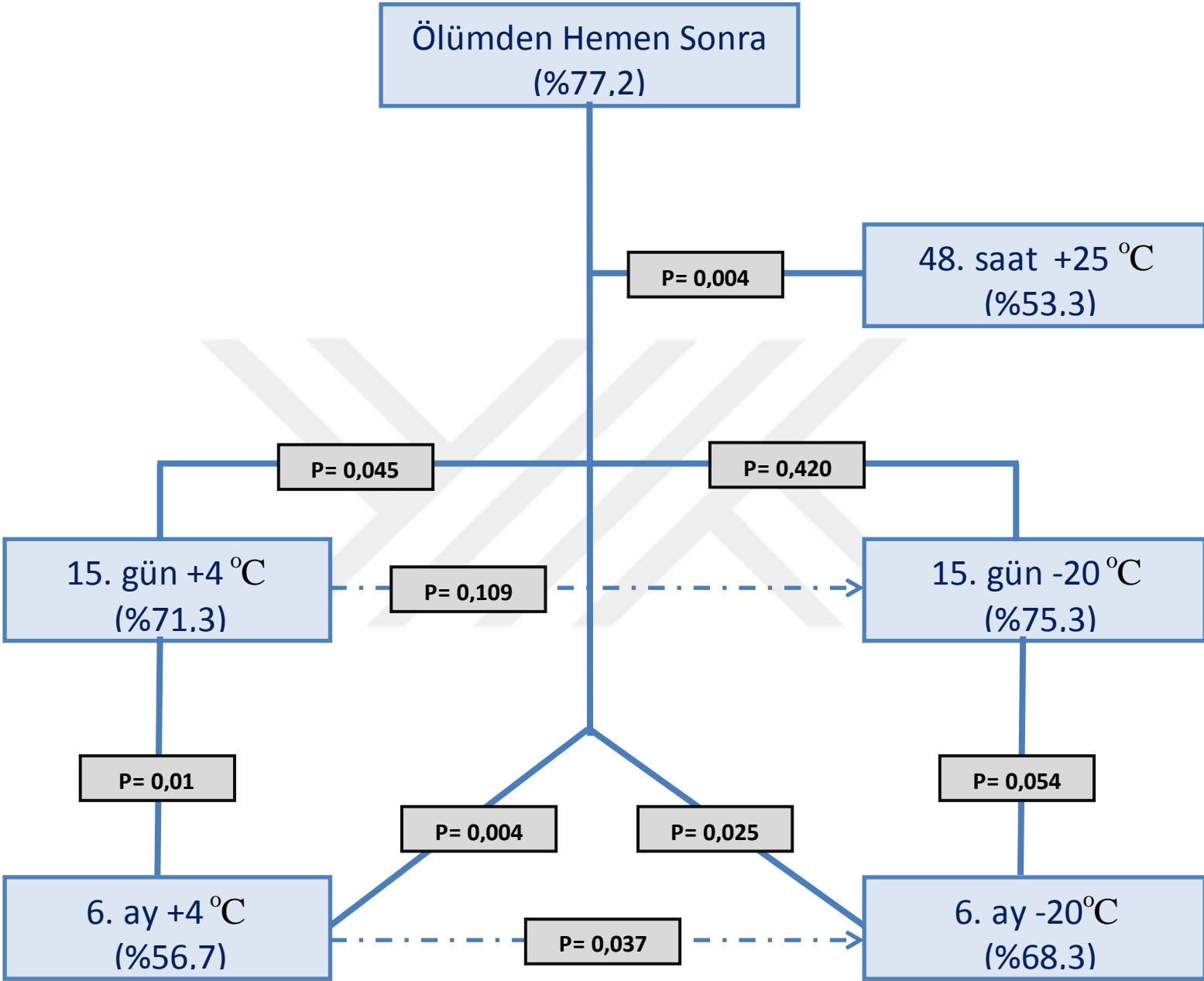
- CO gazı solutularak ölümleri sağlanan tavşanlardan ölümden hemen sonra alınan kanların **15 gün +4 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %71,3 ($\pm 5,8$) **15 gün -20 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %75,3 ($\pm 2,7$) (fark % 5-P değeri: 0.109),

- CO gazı solutularak ölümleri sağlanan tavşanlardan ölümden hemen sonra alınan kanların **6 ay +4 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %56,7 ($\pm 8,6$) **6 ay -20 °C de bekletilerek** yapılan ölçümlerinde karboksihemoglobin düzeylerinin ortalaması: %68,3 ($\pm 5,4$) (fark % 17-P değeri: 0,037).

Şekil 1: Karboksihemoglobin düşüşleri



Şekil 2: Karboksihemoglobin ortalamaları ve istatistiksel değerler (P değerleri)



5. TARTIŞMA

Kapalı ortamlarda, araç içerisinde, uçak-helikopter kazalarında ve gaz salınımı yapan motorların yakınında çalışan kişilerde meydana gelen ölümlerde CO zehirlenmesi ihtimali her zaman akılda tutulmalıdır. Bu şekilde meydana gelen ölümlerde alınan kan örneğinden bakılan COHb düzeyi ile CO zehirlenmesi tanısı koyulabilir. CO zehirlenmelerinde ölçülen ölümcül karboksihemoglobin oranı %30 ve %80 arasında değişmekle birlikte en sık görülen düzey %50-60 arasındadır. COHb düzeyi ölçümünde en pratik ve sıklıkla kullanılan standart yöntem spektrofotometrik yöntemdir. (90). Ölüm sonrası ve özellikle oldukça zaman geçmiş cesetler veya beklemiş kanlarda saptanan COHb düzeylerinin ölüm anındaki değerlerle ne kadar farklılık taşıyacağı adli raporlandırmada en önemli sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Spektrofotometrik yöntemin eski ve beklemiş kanlarda methemoglobin ve sülfhemoglobin artışı olması nedeniyle güvenilirliği azalmaktadır (91,92).

Çalışmamızda CO zehirlenmesi sonucu ölen 6 yenidoğan ve 6 yetişkin tavşandan alınan kanlarda COHb düzeylerine bakıldı. Sonuçlar tablo 5 ve 6'da gösterildi. Elde edilen değerlere bakıldığında; yenidoğan tavşanlarda COHb düzeyleri % 67,2 ile %73,7 arasında bulundu ve ortalamaları %71,35 ($\pm 2,2775$) idi. CO zehirlenmesi sonucu ölen 6 yetişkin tavşandan alınan kanlarda COHb düzeyleri %72,8 ile %81,1 arasında bulundu ve ortalamaları %77,2 ($\pm 3,1$) idi.

Yenidoğan tavşanlarla erişkin tavşanlar arasında ölüm anında COHb düzeylerinde yetişkinlerde daha yüksek olmak üzere yaklaşık %10'luk bir fark göze çarpmaktadır. Fetal hemoglobinin CO'ya afinitesi erişkin hemoglobinden daha fazladır. Böylece kanda fetal hemoglobin bulunan fetüste ve yenidoğanda CO tutulumu oldukça kolay ayrışması ise yetişkine göre çok daha zordur.. Bu nedenle yetişkin dokulara göre fetal dokularda hipoksi-anoksi daha belirgin hale gelmekte ve fetüs ve yenidoğanın ölümü yetişkinlere göre daha erken olabilmektedir (64). Yetişkin hemoglobinlerinde CO tutulumu yanında kısmen de olsa oksijen transferinin devam etmesi nedeniyle dokuların oksijenasyonu fetüslere göre daha

uzun devam etmektedir. Yenidoğan tavşanlarda ölüm anında COHb düzeylerinin yetişkinlere göre az olmasını bu durumla açıklayabiliriz.

CO zehirlenmesi sonucu ölen 6 yetişkin tavşanın ölümünden hemen sonra alınan kanlarında COHb düzeyleri ortalama %77,2 ($\pm 3,1$) saptanmışken, tavşanlar 25 °C oda sıcaklığında çürümeye bırakılarak yaklaşık 48. saatte tekrar kanları alındığında yapılan ölçümlerde COHb düzeylerinin ortalama %53,3 ($\pm 8,764$) olduğu saptandı. Ölümden hemen sonra alınan kanlardaki COHb düzeyleri ile karşılaştırıldığında %30'luk bir düşüş olduğu göze çarpmaktadır. Ortaya çıkan sonuçlar dikkate değer olmakla birlikte literatürde bu konuyla ilgili bire bir aynı postmortem bir çalışma olmadığından elde ettiğimiz sonuçlar nispeten yakın çalışmalarla ve daha çok canlılar üzerinde yapılan çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

CO zehirlenmesi sonucu ölen 6 yetişkin tavşandan alınan kanlar 2 ayrı tüpe konularak +4 °C ve -20 °C de olmak üzere iki farklı sıcaklıkta saklandı. Daha sonra 15. günde yapılan ölçümlerde +4 °C de bekletilen kanlarda ortalama %7,5 düşüş, -20 °C de bekletilen kanlarda ise ortalama %2,5 düşüş olduğu görüldü. Isı azaldıkça normal değerlerden kayıp azalmakta ise de bu düşüşler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ortaya çıkan sonuç; saklanma sıcaklığı ile ilintisiz olarak COHb düzeylerinin invitro olarak bekletilen kanlarda ilk 15 gün göreceli stabil kaldığı yönündedir. Reinitz ve arkadaşları çalışmalarında 14 gün içerisinde bekleyen kanda COHb düzeylerinde anlamlı değişiklik olmayacağı sonucuna varmıştır (7). Ayrıca Hampson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da 28 gün oda sıcaklığında veya buz dolabında bekletilen kanlarda COHb düzeylerinin stabil kalacağı belirtilmiştir (8). Çalışmamızda ortaya çıkan sonuçlar literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Olgularımızda 6. ayda yapılan ölçümlerde -20 °C de bekletilen kanlarda COHb oranlarında %5,4 azalma olduğu ve istatistiksel olarak bu azalmanın anlamlı olmadığı ancak +4 °C de bekletilen kanlarda azalmanın %26 olduğu ve bulunan bu değer istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Yine +4 °C de bekletilen kanlarda 6. ayda yapılan ölçümlerin 15. günde yapılan ölçümlere göre %19 daha düşük değerde olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi.

6 ay bekletilerek yapılan +4 °C ve -20 °C deki COHb ölçümleri birbirleriyle karşılaştırılınca -20 °C deki değerlerin +4 °C dekilere nazaran %17 daha düşük olduğu ve bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı. Bu sonuçlar ışığında

bakılacak olursa COHb içeren ve 6 ay -20 de °C bekletilen kanlarda COHb değerlerindeki düşüşün daha yüksek ısılarda bekletilen kanlara göre oldukça az olduğu ortaya konmuştur. Birky ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 4 hafta sonra +5 °C de bekletilen kanda %7 düşüş olduğu tespit edilmiştir (10). Chace ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bekleyen kanlarda bekleme ısı ve havayla temas durumu karşılaştırılmış ve bekleyen kanlarda COHb düzeylerinde farklı oranlarda düşüş olduğu görüldüğü belirtilmektedir. Kanın konulduğu tüpün içinde ne kadar fazla hava var ve ne kadar sıcakta bekletiliyorsa düşüşün o kadar fazla olduğu rapor edilmiştir. Kanların tüplere hava kalmayacak şekilde doldurulmasının artefakt bulgu elde edilmemesi açısından önemli olduğu vurgulanmamaktadır. Kan uzun süre bekletilecekse dondurucuda ve ağzı parafinle sıkıca kapatılmış tüplerde bekletmenin yararlı olacağı belirtilmektedir. Kanda saptanan COHb düzeyleri ne kadar yüksek ise bekleyen kanlardaki COHb seviyelerindeki düşüşlerinde de o oranda yüksek olacağı belirtilmektedir. (93). Winek ve Prex'in yaptığı çalışmada 30 gün içinde %30 COHb düşüşü yaşandığı rapor edilmiştir (9). Yukarıda verilen örneklerde olduğu üzere çalışmamızla uygunluk taşıyan araştırmalar olduğu gibi koşulları iyi seçilmesi halinde uzun süreli bekletilmelerde kandaki COHb oranının değişmeyeceğini iddia eden yazarlar da bulunmaktadır. Şöyleki; Kunsman ve arkadaşları +3 °C de 2 yıl bekletilen kanlarda COHb düzeylerinde değişim olmadığını rapor etmiştir (6). Farklı bir çalışmada ağzı parafinle sıkıca kapatılmış tüplere konulan kanlarda +4 °C bekletildiğinde 4 ay değişim olmadığı, fakat ağzı sıkıca kapatılmayınca COHb düzeylerinde azalma olduğu hatta ağzı açık bırakılınca %60'a kadar düşüş yaşandığı rapor edilmiştir. Bu düşüşün pasif difüzyon nedeniyle ve COHb'in MetHb'e dönüşümü nedeniyle olduğu açıklanmıştır (94). Yapılan bir diğer çalışmada COHb düzeylerinin bekletilen kanda 9 aya kadar hafif düşüş olmakla birlikte göreceli olarak stabil kaldığı rapor edilmiştir (95). Mısır'da CO zehirlenmesi sonucu tedavi merkezine getirilen hastalardan alınan kanlar ile yapılan bir çalışmada 3 yıl buzdolabında bekletilen kanlarda COHb miktarının stabil kaldığı belirtilmiştir. (96).

Çalışmamızda +4 °C de bekletilen kanlarda anlamlı düşüşlerin olması ve -20 °C de meydana gelen relatif stabilitenin literatürdeki bazı çalışmalarla uyumlu olduğu görüldü. Yüksek ısıda bekletilen kanlarda MetHb artışlarının daha fazla olması COHb düşüşlerindeki nedeni açıklamakta yardımcı olacağı belirtilmektedir.

(91). Bizim çalışmamızda da özellikle +4 °C de 6 ay bekletilen kanda daha belirgin olmak üzere tüm bekletilen kanlarda methemoglobin düzeylerinde artış olduğu tespit edildi. Çalışmamızda tablo 7'de vurgulandığı üzere MetHb miktarlarının beklemiş kanlarda yükseldikçe COHb miktarlarında da belirgin düşüşler olduğu gözlemlendi ve bu durum literatür ile uyumlu bulundu.

Bilimsel çalışmalarla tam olarak kanıtlanmamakla birlikte kan Ph düşüklüğü ve bekleyen kandaki elektrolit hasarı COHb ölçümünü etkileyebilmektedir (97). Beklemiş kanlarda zaman içerisinde pH değerlerinin asidik olması ve özellikle potasyum olmak üzere bazı elektrolit değerlerinin değişmesi bilinen gerçeklerdendir. Çalışmamızda bulunan farklı oranlardaki COHb miktarlarının değişiminin bu bilgiler ışığında yorumlanması muhtemeldir.

Ayrıca literatürde yapılan farklı çalışmalarda tatlı ve tuzlu suya batırılan rat cesetlerinde COHb oluşumu tespit edilmiş, vücut kavite sıvılarında %20'den fazla COHb ölçülmüş ve bu nedenle COHb ölçümünde vücut kavite sıvılarının kullanımının yararsız olacağı ifade edilmiştir (98).

Yapılan bir diğer çalışmada ise bekletilen kan 75 °C ye kadar ısıtılarak yapılan COHb ölçümünde totalde çözünen hemoglobin miktarında hızlı düşüş olması nedeniyle COHb düzeyinde belirgin artış olduğu rapor edilmiştir. (99). Her ne kadar bazı literatürlerde ve ülkemizdeki adli uygulamalarda beklemiş kanlarda COHb miktarında artışlar olabileceği belirtilmekle birlikte çalışmamızda bu yönde herhangi bulguya rastlanmamıştır.

CO zehirlenmelerinde özellikle postmortem gecikmiş olgularda gerek materyal alımı gerekse saklanma ve taşınma şartları ve elbette inceleme aşamalarının usulüne uygun yapılması çok önemlidir. Bu cümleden hareketle özellikle tüplerin içine sıvı materyalin hava almayacak şekilde tam doldurulması, ağzının sıkı şekilde kapalı olması gerekmektedir. Bekletilme ısılarının yüksek olması halinde artefakt bulgularla karşılaşılabilen her zaman hatırdaki tutulmalıdır. Beklemiş kanlardaki COHb araştırmasında +4 derece uygun bir ısı olmayıp özellikle -20 derecelerde bekletilmesi hatalı sonuca ulaşmayı en aza indirecektir. Keza alınan materyallerin ne tür bir cesetten (örneğin çürümüş) hangi koşullarda alındığının da laboratuvar istem belgelerine yazılması gerekmektedir.

6. SONUÇ

CO zehirlenmelerinde ölüm sonrası erken ya da geç dönemlerde sıvı materyallerin uygun tüplere tam dolu şekilde ağız kapatılmak suretiyle alınması, alınma koşullarının ve olayla ilgili adli bilgilerin eksiksiz verilmesi, materyallerin uygun koşullarda taşınması ve yine laboratuvar incelemeleri öncesi ve sonrası uygun koşullarda saklanması gerekmektedir. Zira tereddüt, itiraz ve yeni deliller ortaya çıkması halinde uzun süreler sonra bile yeniden inceleme gereği olabilmektedir.

Çürüten cesetlerde COHb düzeylerinde anlamlı düşüşler olduğu saptandı. Ayrıca ilk 15 günde gerek +4 °C de gerekse -20 °C de uygun şartlarda bekletilen kanlarda COHb oranlarında anlamlı değişiklikler olmadığı buna mukabil daha uzun süreli örneğin 6 ay bekletilen kanlarda +4 °C de anlamlı düşüşler olduğu saptandı. Fakat -20 °C de bekletilen kanlarda çok daha az miktarda düşüşlerin olduğu, buradan hareketle özellikle adli otopsilerde materyallerin bekletilme koşulları ve ölümden uzun süreler sonra yeniden yapılan ölçümlerde elde edilen sonuçların yorumlanmasında çok daha dikkatli olunması gerektiği kanaatine varılmıştır. Özellikle adli ölüm olgularında ölümden çok sonra ölçülen değerden ölüm anındaki değere ulaşılması önemlidir. Çoğunlukla adli tıp uzmanları çürümüş beklemiş cesetler ya da beklemiş materyallerle karşılaşmaktadır. Bu olgularda otopsi raporunun oluşturulmasında ölüm anındaki değerlerin doğru bir şekilde elde edilmesi ön plana çıkmaktadır. Bu itibarla yaptığımız çalışmanın gerek deneysel olması gerekse konunun ulusal ve uluslararası benzer çalışmalarla yeterince araştırılmaması nedeniyle önemli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızın adli raporların sağlıklı bir şekilde düzenlenmesine katkı sağlayacağı gibi ileride yapılacak benzer çalışmalara ve literatüre ışık tutacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society. State of the Art. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 153: 477-98.
2. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology.* 2002; 180: 139-50.
3. Başer L. Türkiye’de Zehirlenmeye Bağlı Ölüm Olgularının Profili. Uzmanlık Tezi. 2002
4. Elif D, Akgür SA, Oztürk P, Sen F. Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Vet Hum Toxicol.* 2003; 45: 106-8.
5. Kao LW, Nanagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin N Am.* 2004; 22: 985-1018.
6. Kunsman, GW, Presses CL, Rodriguez P. Carbon monoxide stability in stored postmortem blood samples. *J Anal Toxicol.* 2000; 24(7): 572-8.
7. Reinitz Gary L. Comparison of techniques for stabilizing hemoglobins of rainbow trout (*Salmo gairdneri*) during frozen storage *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Comparative Biochemistry.* 1976; 55(3): 357-358
8. Hampson NB. Stability of carboxyhemoglobin in stored and mailed blood samples. *Am J Emerg Med.* 2008; 26(2): 191-5.
9. Winek CL, Prex DM. A comparative study of analytical methods to determine postmortem changes in carbon monoxide concentration, *Forensic Sci. Int.* 1981; 18: 181-87
10. Birky M, Malek D, Paabo M. Study of biological samples obtained from victims of MGM Grand Hotel fire. *J. Anal. Toxicol.* 1983; 7: 265-71
11. Raub JA, Benignus VA. Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002; 26: 925-40
12. Adli Tıp Kurumu Yayınları. *Adli Toksikoloji.* 2003; 163-167
13. Bilge Y. *Adli Tıp Kitabı.* 2008; 150-151
14. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning: a public health perspective. *Toxicology.* 2000; 145: 1

15. Wu L, Wang R. Carbon monoxide: endogenous production, physiological functions, and pharmacological applications. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 585-630.
16. Cobb N, Ettl RA. Unintentional carbon monoxide related deaths in United States. *JAMA.* 1991; 266: 659-63.
17. Leffler CW, Parfenova H, Jaggar JH. Carbon monoxide as an endogenous vascular modulator. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301: 1-11.
18. Tomaszewski C. Carbon monoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman A (eds). *Goldfrank's. Toxicologic Emergencies*, (6th ed), Appleton&Lange, ABD. 1998. pp.1552-1563.
19. Piantadosi CA. Carbon Monoxide Poisoning. *N Eng J Med.* 2002; 347: 1054-1055.
20. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci.* 2007; 262: 122-30.
21. Doherty S. History, pathophysiology, clinical presentation and role of hyperbaric oxygen in acute CO poisoning. *Emerg Med.* 2000; 12: 55-61.
22. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 1998; 339(22): 1603-8.
23. Ball EG, Strittmatter CF, Cooper O. The reaction of cytochrome oxidase with carbon monoxide. *J Biol Chem.* 1951 Dec; 193(2): 635-47.
24. Ball EG, Cooper O. The reaction of cytochrome oxidase with cyanide. *J Biol Chem.* 1952 Oct; 198(2): 629-38.
25. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J. Korean Med. Sci.* 2001; 16: 253-261.
26. Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology.* 2003 May 1; 187(1): 25-38.
27. Çimşit M. Hiperbarik tıp tedavi ve uygulama. *Eflatun Yayınevi.* Nisan 2009: 205-19.
28. Hampson NB. Emergency department visits for carbon monoxide poisoning in the Pacific Northwest. *J Emerg Med.* 1998 Sep-Oct; 16(5): 695-8.
29. Mott JA, Wolfe MI, Alverson CJ, Macdonald SC, Bailey CR, Ball LB, et al. National vehicle emissions policies and practices and declining US carbon monoxide-related mortality. *JAMA.* 2002 Aug 28; 288(8): 988-95.

30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide related deaths United States. 1999-2004. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007; 56(50): 1309-12.
31. Turner M, Hamilton-Farrell MR, Clark RJ. Carbon monoxide poisoning: an update. J Accid Emerg Med. 1999 Mar; 16(2): 92-6.
32. Türkmen N, Akgöz S. Deaths due to carbon monoxide poisonings autopsied in Bursa. Adli Tıp Dergisi 2005; 19(2): 20-25.
33. Cantürk N, Başbulut AZ, Cantürk G, Dağalp R. Ankara'da 2002-2006 Yılları Arasında Karbonmonoksit Zehirlenmeleri Otopsi Olgularının Değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi. 2008; 22 (1): 25-30.
34. Sever H, İkizceli İ, Avşaroğulları L. ve ark. Nonspesifik Semptomlarla Acil Servise Başvuran Hastalarda Karbonmonoksit Zehirlenmesi. Türkiye Acil Tıp Dergisi. 2005; 5: 18-21.
35. Knight B. Simpson's Forensic Medicine, Tenth Edition, Hodder and Stoughton. London. 1991. pp.304-9
36. Plueckhahn VD, Corder SM. Ethics, Legal Medicine and Forensic Pathology. Second Edition Plueckhahn Corder. Melbourne. 1991; pp.267-9.
37. Fattah A. Handbook of Forensic Pathology. J.B. Lippincott Company. Philadelphia, Toronto.1973; pp.296-9.
38. Bowen DAL, Duffy P, Callear A, Fitton J. Carbon monoxide poisoning. For Sci Int. 1989; 41: 163.
39. Yoon SS, Mc Donald SC, Parrish RG. Deaths from unintentional carbon monoxide poisoning and potential for prevention with carbon monoxide detectors. JAMA. 1998; 279: 685-687.
40. Phin N. Carbon monoxide poisoning (acute). Clin Evid. 2005; 13: 1732-43.
41. Blumenthal I. Carbon monoxide poisoning. J R Soc Med. 2001; 94: 270-2.
42. Gabrielli A, Layon AJ. Carbon monoxide intoxication during pregnancy: a case presentation and pathophysiologic discussion, with emphasis on molecular mechanisms. J Clin Anesth. 1995; 7: 82-7.
43. Alonso JR, Cardellach F, López S, Casademont J, Miró O. Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain. Pharmacol Toxicol. 2003; 93: 142-6.

44. Thom SR, Fisher D, Xu YA, Notarfrancesco K, Ischiropoulos H. Adaptive responses and apoptosis in endothelial cells exposed to carbon monoxide. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000; 97: 1305-10.
45. Taskiran D, Nesil T, Alkan K. Mitochondrial oxidative stress in female and male rat brain after ex vivo carbon monoxide treatment. *Hum Exp Toxicol*. 2007; 26: 645-51.
46. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 613-617.
47. Van Weter KW. Carbon Monoxide Poisoning. In:Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide* (6th ed) McGraw-Hill New York. 2004; 1238-1242.
48. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol*. 1990; 68(3): 997-1003.
49. Chang YL, Yang CC, Deng JF, et al. Diverse manifestations of oral methylene chloride poisoning: a report of 6 causes. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999; 37: 499.
50. Prockop LD. Carbon monoxide brain toxicity: clinical, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, and neuropsychological effects in 9 people. *J Neuroimaging*. 2005; 15 (2): 144-149
51. Liebelt EL. Hyperbaric oxygen therapy in childhood carbon monoxide poisoning. *Curr Opin Pediatr*. 1999; 11 (3): 259-264.
52. Deniz T, Kandış H, Saygun M, Ülger H, Karakuş A. Büyükkoçak Ü, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Zehirlenme Olgularının Analizi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009; 11(2):15-20.
53. Hampson NB, Hampson LA. Characteristics of headache associated with acute carbon monoxide poisoning. *Headache*. 2002; 42 (3): 220-223.
54. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbonmonoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186 (11): 1095-1101.
55. Abelsohn A, Sanborn M.D, Jessiman BJ, Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 6. Carbon monoxide poisoning. *CMAJ*. 2002; 166 (13): 1685-1690.

56. Wittenberg BA, Wittenberg JB. Myoglobin-mediated oxygen delivery to mitochondria of isolated cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84 (21): 7503-7507.
57. 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): 1513-1516.
58. Tengvar C, Johansson B, Sorensen J. Frontal lobe and cingulate cortical metabolic dysfunction in acquired akinetic mutism: a PET study of the interval form of carbon monoxide poisoning. *Brain Inj.* 2004; 18 (6): 615-625.
59. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, Weaver LK, Victoroff J, Foley JF, et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology.* 2002; 58 (10): 1525-1532.
60. Penney DG. Carbon monoxide toxicity. CRC Press. Boca Raton, 2000; 559-60.
61. Jain KK. Textbook of Hyperbaric Medicine. Carbon monoxide and other tissue poisons. 4th Ed. Göttingen, Hogrefe&Huber. 2004; 111 -33.
62. Dempsey LC, O'Donnell JJ, Hoff JT. Carbon monoxide retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1976; 82 (5): 692-693.
63. Choi IS, Kim KW. Brainstem auditory evoked potential in a case of severe carbon monoxide intoxication. *Yonsei Med J.* 1983; 24 (2): 149-152.
64. Caravati EM, Adams CJ, Joyce SM, Schafer NC. Fetal toxicity associated with maternal carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med.* 1988; 17 (7): 714-17.
65. Touger M, Gallagher GJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med.* 1995; 25: 481- 483.
66. Harper A, Croft-Baker J. Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age Ageing.* 2004; 33: 105-9.
67. Yanir Y, Shupak A, Abramovich A, Reisner SA, Lorber A. Cardiogenic shock complicating acute carbon monoxide poisoning despite neurologic and metabolic recovery. *Ann Emerg Med.* 2002; 40: 420-4.
68. Min S.K. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand.* 1986; 73: 80-86.

- 69.** Van Meter KW. Carbon Monoxide Poisoning. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide* (6th ed) McGraw-Hill, New York. 2004; 1238-1242.
- 70.** Hawkins M. Carbon monoxide poisoning. *Eur J Anaesthesiol.* 1999; 16: 585-9.
- 71.** Gökben M. Hiperbarik oksijen tedavisi. *Anestezi Dergisi.* 2001; 9: 237-244.
- 72.** Domachevsky L, Adir Y, Grupper M, Keynan Y, Bentur Y. Hyperbaric oxygen in the treatment of carbon monoxide poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2005; 43: 181-8.
- 73.** Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM.* 2004; 97: 385-95.
- 74.** Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Orme JF Jr, Thomas FO, Morris AH, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *The New England Journal of Medicine.* 2002; 14: 1057-1067.
- 75.** 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: 1513-6.
- 76.** Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS. American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med.* 2008; 51: 138-52.
- 77.** Shochat N, Lucchesi M, Shochat G. Toxicity, Carbon Monoxide. *Emerg Med J.* (<http://www.emedicine.com/EMERG/topic817.htm>)
- 78.** Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Abbas G, Alfonzo A, Handley AJ, Lockey D, Perkins GD, Thies K. European Resuscitation Council. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 7. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation.* 2005; 67: 135-70.
- 79.** Colomb-Lippa D. Acute carbon monoxide exposure: diagnosis evaluation, treatment. *JAAPA.* 2005; 18: 41-6.
- 80.** Karakuzu E. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Karboksihemoglobin Düzeyinin Klinik Bulgularla Korelasyonunun Araştırılması. Uzmanlık Tezi, Ankara 2012.

- 81.** Aktay G. Adli Toksikoloji ve Olay Yeri İnceleme. Toksikoloji Dergisi. 2004; 2(2): 13-17.
- 82.** Aktay G. Toksikolojik Deliller Açısından Olay Yeri İnceleme. Toksikoloji Dergisi. 2005; 3(3): 39-42.
- 83.** Cantürk G. CO- Oximeter' li Kan Gazları Cihazı İle Karboksihemoglobinin Stabilitésinin İncelenmesi. Doktora Tezi, İstanbul. 2003; 13-15.
- 84.** Chale SN. Carbon Monoxide Poisoning. in: (Eds) Viccellio P. Emergency Toxicology. Second Edition, Lippincott-Roven Publishers, New York. 1998; pp.979-89
- 85.** Moffat AC. Clarke's Isolation and Identification of Drugs. Second Edition, The Pharmaciotal Press, London 1986; pp.20-1
- 86.** Soysal Z, Eke SM, Çağdır AS. Adli Otopsi. 2. cilt, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları, İstanbul, 1999; 458, 475-478.
- 87.** Brehmer, C, Iten PX. Rapid determination of carboxyhemoglobin in blood by oximeter. Forensic Sci Int. 2003; 133: 179-81.
- 88.** Leikin JB, Paloucek FP. Poisoning & Toxicology Compendium with Symptoms Index, Lexi-Comp Inc, Hudson (Cleveland), Ohio.1998; pp. 630-6.
- 89.** Özer E, Şam B, Tokdemir MB, Yıldırım A, Çetin G. Medikolegal otopsi artefaktları. Adli Tıp Bülteni 2010; 15(2): 68-74
- 90.** Walch SG, Lachenmeier DW, Sohnius EM, Madea B, Musshoff F. Rapid Determination of Carboxyhemoglobin in Postmortem Blood using Fully-Automated Headspace Gas Chromatography with Methaniser and FID. The Open Toxicology Journal. 2010; 4, 21-25.
- 91.** Widdop B. Analysis of carbon monoxide. Ann Clin Biochem. 2002; 39: 378-391
- 92.** Richardson T. Pitfalls in forensic toxicology. Ann Clin Biochem. 2000; 37: 20-44.
- 93.** Chace DH, Goldbaum LR, Lappas NT. Factors affecting the loss of carbon monoxide from stored blood samples. J Anal Toxicol. 1986; 10(5): 181-9.
- 94.** Ocak A, Valentour JC, Blanke RV. The Effects of Storage Conditions on the Stability of Carbon Monoxide in Postmortem Blood. J Anal Toxicol. 1985; 9(5): 202-206

- 95.** Muresan C, Talos I, Sturz V, Enache A. Carboxyhemoglobin stability evaluation in stored and heattreated biological samples. *Rom J Leg Med.* 2013; 21(3): 239-244.
- 96.** Ghanem AAA, Rahman RHA, Shabka OA. Stability of Carboxyhaemoglobin in Blood Samples at Different Periods and Temperatures: A Forensic and Toxicological Tool for Diagnosis. *J Clinic Toxicol.* 2012; 2: 8.
- 97.** Higgins C. EDTA samples for carboxyhemoglobin measurement. *Radiometer Bulletin no:43* 2010; (5): 2-7.
- 98.** Kojima T, Yashiki M, Okamoto I, Noda J, Une I, Miyazaki T, Chikasue F. Postmortem Formation of Carbon Monoxide in Blood and Body Cavity Fluids of Rats Drowned and Kept Immersed in Fresh Water. *Hiroshima Journal of Medical Sciences.* 1984; 33(4): 591-594.
- 99.** Oritani S, Nagai K, Zhu B, Maeda H. Estimation of carboxyhaemoglobin concentrations in thermo-coagulated blood on a CO-oximeter system: an experimental study. *Forensic Sci Int.* 1996; 83: 211- 8.