

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN
DÜZEYLERİ VE HİSTOPATOLOJİK HASAR İLE İLİŞKİSİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Şennur EKİCİ YILMAZ

Trabzon - 2010

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN
DÜZEYLERİ VE HİSTOPATOLOJİK HASAR İLE İLİŞKİSİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI UZMANLIK TEZİ

Dr. Şennur EKİCİ YILMAZ

**Tez Danışmanı
Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ**

Trabzon - 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kendisinin asistanı olmaktan gurur duyduğum çok değerli hocalarımız Yrd. Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye ve Doç. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ'e; birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm acil servis asistanlarımıza, hemşirelerimize ve personelimize sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezime yardımlarından ve asistanlığım boyunca desteğinden dolayı sevgili eşim Dinç YILMAZ 'a, çocuklarım Çınar ve Pınar'a en yürekten teşekkür ederim.

Dr. Şennur EKİCİ YILMAZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Karbonmonoksit Gazı.....	4
2.2. Karbonmonoksit Zehirlenmesi	6
2.2.1. Tarihçe.....	6
2.2.2. Epidemiyoloji.....	6
2.2.3. Patofizyoloji	7
2.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular.....	10
2.2.5. Tanı-Tanısal Testler	18
2.2.6. Ayırıcı Tanı	21
2.2.7. Tedavi.....	22
2.2.8. Komplikasyonlar	25
2.2.9. Prognoz	26
2.3. İskemi Modifiye Albumin (IMA).....	27
2.4. Malondialdehid (MDA)	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
4. BULGULAR	44
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	60
7. ÖZET	62
8. SUMMARY	64
9. KAYNAKLAR.....	66

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. CO Zehirlenmesine Yol Açan Nedenler	5
Tablo 2. CO Zehirlenmelerinde En Sık Görülen Semptomlar	11
Tablo 3. CO Zehirlenmesinde Sistemik Bulgular ve Komplikasyonlar.....	15
Tablo 4. COHb Seviyesine Göre Semptom ve Bulgular.....	16
Tablo 5. CO Zehirlenmesinde Nörolojik Sekeller.....	17
Tablo 6. CO Zehirlenmesinin Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar.....	21
Tablo 7. CO Zehirlenmesinde HBOT Endikasyonları	23
Tablo 8. Ortalama COHb, İMA, Serum ve Doku MDA Seviyeleri.....	44
Tablo 9. Grupların Histolojik Değerlendirilmesi	48
Tablo 10. Organların Histolojik Hasar Derecelerinin Birbirleri ile Korelasyonu.....	54
Tablo 11. COHb ve İMA Düzeyleri Arasındaki Korelasyon İncelemesi.....	54

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Endojen CO Oluşumu	8
Şekil 2. CO Zehirlenmelerinde Tedavide İzlenecek Yol.....	25
Şekil 3. İskemi Modifiye Albumin Oluşumu.....	29
Şekil 4. MDA Plazma Standart Grafiği.....	37
Şekil 5. MDA Doku Standart Grafiği.....	39
Şekil 6. Grupların CO Düzeyleri.....	45
Şekil 7. Grupların IMA Düzeyleri.....	46
Şekil 8. Serum MDA Düzeyleri	47

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ABSU	: Absorbans Ünitesi
cGMP	: Siklik Guanil Monofosfat
CO	: Karbonmonoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
Cu⁺²	: Bakır
DiC	: Dissemine İnvasküler Koagülasyon
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
Hb	: Hemoglobin
HBO	: Hiperbarik Oksijen
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
İMA	: İskemi Modifiye Albumin
MDA	: Malondialdehit
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBO	: Normobarik Oksijen
NO	: Nitrik Oksit
SPECT	: Tek Fotonlu Emisyon Tomografisi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi ülkemizde ve dünyada sık görülen önemli bir sağlık sorunu olup, ülkemizde ölümlerle sonuçlanan zehirlenme olgularında %31'lik oranla ilk sırada yer almaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) ise yılda 40.000 kişi CO zehirlenmesi nedeniyle tedavi edilmekte ve zehirlenmeye bağlı ölüm nedenleri arasında CO zehirlenmesi bu ülkede birinci sıradadır (1,2).

CO; renksiz, kokusuz, tatsız ve iritan özelliği olmayan ve akciğerlerden kolaylıkla absorbe edilebilen bir gazdır. CO; odun, kömür, benzin, propan, vinil plastik gibi karbon kaynaklı yakıtların tam yanmaması sonucu ortaya çıkar (tam yanma durumunda ise CO₂ ve H₂O oluşturur) ve akut veya kronik zehirlenmelere neden olabilir. Akut zehirlenme çoğu kez yatak odası, banyo gibi kapalı yerlerde soba ve mangal yakılması veya kapalı yerlerde otomobil egzoz dumanına maruz kalma sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca sigara ve hava kirliliği nedeniyle uzun süre az miktarda CO maruziyetine bağlı kronik zehirlenmeler tarif edilmiştir (3,4,5). Nadiren inhalasyon yolunun dışında tiner gibi maddelerde bulunan metilen klorid; cilt ve inhalasyon yoluyla absorbe edilerek, karaciğerde CO'e çevrilerek yavaş salınımla CO zehirlenmesine neden olabilir (6). Vücutta ise Hemogloblin (Hb) katabolizması sırasında normalde de ortaya çıktığından çok düşük düzeylerde (%0-5) her bireyde tespit edilmektedir. Yenidoğanlarda (%3-7), hemolitik anemilerde ve sigara içenlerde düzeyi (%5-10) yüksektir (7).

CO; hemoglobin, miyoglobin, sitokrom P-450 ve sitokrom-A3 gibi solunum pigmentleri ve enzimleri ile bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) oluşturur (8,9). CO'nin hemoglobine affinitesi oksijene (O₂) göre 230-270 kez daha fazladır (10). CO ve Hb birleşerek oluşan COHb kompleksi nedeniyle dokulara gerekli miktarda O₂ taşınmaz. COHb kompleksi doku hipoksisinin yanı sıra periferik vazodilatasyon ve hipotansiyona yol açarak doku perfüzyonunu bozarak da hasara yol açabilir (11). CO zehirlenmesine bağlı olarak gelişen hipoksi nedeniyle, non-kardiyojenik pulmoner ödem, rabdomiyoliz, dissemine intravasküler koagülasyon (DİC), multiorgan yetmezliği ve akut tübüler nekroz gibi ciddi klinik bulguların ortaya çıkabileceği bildirilmektedir (1).

Günümüzde özellikle tanıda kan karboksihemoglobin (COHb) düzeylerinin ölçülmesi önemli bir tanı yöntemi olarak görülmektedir. Fakat kan COHb düzeyleri ile organ hasarı arasında zayıf bir korelasyon vardır, genellikle %60'ı aşan COHb düzeyleri ölümle sonuçlanmakla birlikte daha düşük düzeylerde klinik bulgular hafif semptomlardan komaya kadar değişkenlik gösterebilmekte ve bunu COHb düzeyleri ile belirlemek her zaman mümkün olmamaktadır (12). Özellikle nörotoksik ve kardiyotoksik etkileri ön planda olan bu zehirlenmenin klinik sonuçlarını önceden tespit edebilmek için COHb dışı bazı biyokimyasal belirteçler üzerinde çalışılmış ve çalışılmaya devam edilmektedir (13). Özellikle iskemik durumlarda artışı bir çok hastalıkta gösterilmiş olan ve özellikle miyokardiyal iskemisi, iskemik strok gibi hastalıkların erken tanısında klinik kullanıma giren IMA seviyelerinin CO intoksikasyonlu hastaların tanısında kullanılıp kullanılmayacağına değerlendirildiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır (14).

Biz bu çalışma ile CO zehirlenmesine bağlı meydana gelen hipoksi ve ona bağlı meydana gelen hiposik-iskemik olaylar neticesi IMA seviyelerinde değişiklikler olabileceği ve bu değişikliklerin CO zehirlenmeli hastalarda tanısız amaçla kullanışlı

olabileceği hipotezi ile bu çalışmayı planladık. Deneysel olarak oluşturacağımız akut CO zehirlenmeli ratlarda IMA seviyelerindeki değişimi incelemeyi, ayrıca CO zehirlenmeli ratlarda IMA seviyeleri ile mortalite arasında bir ilişki olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonmonoksit Gazı

CO gazı; renksiz, kokusuz, tatsız, iritan olmayan, 28.01 dalton ağırlığında bir gazdır (15). Atmosferin alt kesimlerinde %0.001 oranında bulunur. CO; hemin yıkım ürünü olarak vücutta doğal olarak normalde de bulunur. Yaşlı eritrositlerin yıkımında karaciğer ve dalakta primer sorumlu enzim hemoksijenaz tarafından hem yıkılır ve bu yıkım esnasında CO oluşur. Endojen kaynaklı CO vücutta %1 oranında COHb oluşturur. CO; nitrik oksit (NO) ile beraber hücre içi cGMP seviyelerini, platelet agregasyonunu ve düz kas gevşemesini modüle eder. CO guanil siklaza NO'den daha fazla affinite gösterir (16). CO'in az bir miktarı da mikrozomal lipidlerin peroksidasyonundan, Fe⁺³-askorbat katalizasyonundan veya karbon tetraklorid nedenli membran lipidlerinden kaynaklanır (17). CO'in düşük endojen seviyeleri fizyolojiktir ve asıl problem oluşturan ekzojen aşırı miktarda CO alımıdır (18).

Eritrosit hemoglobini (Hb) CO'in major hedefidir ve Hb'e olan afinitesi oksijenden (O₂) 230-270 kat fazla olan CO; Hb'e hızla bağlanarak COHb kompleksi oluşur. Oluşan COHb molekülü üzerindeki oksijen bağlanma bölgelerinde oksijene yüksek affinite gösterir ve buralara bağlanan O₂ dokulara sunulamaz. Bu artmış affiniteye Haldane etkisi denilmektedir. Haldane etkisi, oksihemoglobin eğrisinin sola kaymasına neden olarak

O₂'in doku düzeyinde Hb'den ayrılmasını güçleştirmektedir (15,19). Sonuçta dokulara O₂ taşınmaz ve doku hipoksisi gelişir.

CO; ekzojen olarak karbon içeren maddelerin tam olmayan yanması sonucunda oluşur. CO zehirlenmesine yol açan en sık nedenler Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. CO Zehirlenmesine Yol Açan Nedenler (20).

Soba, şofben, kombi, şömine gibi ısıtıcılar	Kapalı ortamda bulunan jenaratörler
Motolu taşıt egzozu	Tiner
Yangın	Sprey boyalar
Doğal gaz kullanan araçlar	

Propan ve metan gibi gazlar her ne kadar tam yanmaya uğrasalar da bunların kullanımında da bildirilen CO zehirlenme olguları mevcuttur (20,21). Sigara içimi de bir CO kaynağı olup, ağır içicilerde %10-15'lere varan düzeyler rapor edilmiştir. (20). Atmosferdeki CO konsantrasyonu normalde %0.001'den azdır. Atmosferdeki %1'lik bir CO konsantrasyonu yaklaşık 10 dakika içinde ölüme yol açabilir. Çocuklar, yaşlı hastalar ve aktif bireyler daha hızlı etkilenmektedir. Yüksek atmosfer konsantrasyonları ve etkilenim süresinin uzunluğu göz önünde bulundurulması gereken diğer faktörlerdir. Yüksek oksijen ihtiyacı nedeniyle beyin, kalp ve böbrekler CO maruziyetinin hipoksik etkilerine en hassas organlardır (15). CO'in Hb'e bağlanması geri dönüşlüdür ve vücuttaki CO'in eliminasyon yarılanma süresi oda havasında yaklaşık 320 dakikadır. Bu süre %100 O₂ ile 90 dakika, 3 atmosfer basıncında %100'lük O₂ ile 23 dakikaya düşmektedir (15).

2.2. Karbonmonoksit Zehirlenmesi

2.2.1. Tarihçe

İlk kez 1857 yılında Claude Bernard doku hipoksisinin toksik etkilerini tanımlamıştır. 1865 yılında Klebs, CO'e maruz kalan ratlarda klinik ve patolojik bulguları tanımlamıştır. 1895 yılında Haldane, CO toksisitesinin mekanizmasını ilk olarak ortaya koymuştur. Pineas tarafından 1924 yılında globus pallidusda klasik bilateral lezyonlar ve diffüz subkortikal demiyelinizasyon tanımlanmış ve Grinker tarafından 1925 yılında parkinsonizm ile ilişkilendirilmiştir (15).

1929 yılında Senroy ve arkadaşları CO'in hemoglobine olan affinitesinin oksijeninkinden 210 kat fazla olduğunu ortaya koymuştur (6). 1951 yılında Ball ve arkadaşları sitokrom için CO affinitesinin oksijene göre 9.2 kat fazla olduğunu göstermişlerdir (22). 1976 yılında Goldbaum ve arkadaşları Haldane'nin toksisite-hipoksi teorisini destekler şekilde, köpekler üzerinde yaptıkları bir deneyle CO toksisitesinin hücreseel düzeyde olduğunu göstermişlerdir (23). Choi ise karbonmonoksit zehirlenmesinin sistemik etkilerini ve komplikasyonlarını tanımlamıştır (24).

2.2.2. Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi ülkemizde ve dünyada sık görülen toplumsal sağlık sorunları arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde zehirlenmeye bağlı ölüm nedenleri arasında birinci sırayı almakta; kaza ile zehirlenmelerin de en sık nedenini oluşturmaktadır (25).

Acil servislere yılda yaklaşık 40.000 CO zehirlenmesi başvurmaktadır. Kış aylarında ve soğuk iklimlerde daha sık görülmektedir (10).

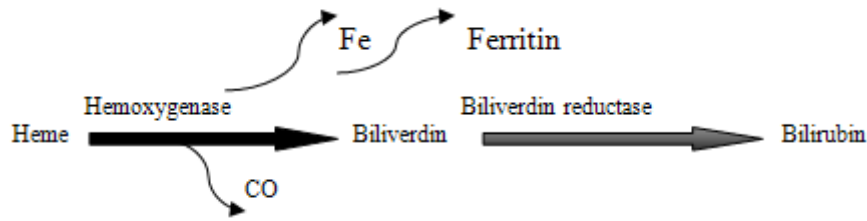
Ülkemizde de benzer olarak ölümlerle sonuçlanan zehirlenme olgularında CO zehirlenmesi yaklaşık %31'lik bir oranla en sık neden olarak bildirilmiştir (1).

Her sosyal sınıf ve ırk CO zehirlenmesinden benzer oranlarda etkilenir. Yaş gruplarında belirgin fark olmamakla birlikte 75 yaş ve üzeri zehirlenme oranı artmakta, 15 yaş altında ise azalmaktadır (20). Erkeklerde, 65 yaş üzerinde ve alkol zehirlenmesi olanlarda ölüm riski daha yüksek görülmektedir (26). Kömür, odun veya gaz yanmasına bağlı zehirlenmeler özellikle yatak odası ve mutfaklarda bu yakıtların kullanılması sonucunda ve sıklıkla tıkalı bacalara bağlı olarak meydana gelir (27,28). Duman inhalasyonlarında da CO zehirlenmesi öncelikle düşünülmelidir. Duman inhalasyonu yangın gibi nedenlerle akut olabileceği gibi mangal, barbekü başında çalışan kebab ve döner ustalarında kronik maruziyet görülebilir (29).

2.2.3. Patofizyoloji

CO zehirlenmesinde inhale edilen CO gazı hızla alveoler kapiller memrandan geçer ve primer olarak Hb'e bağlandığı yer olan intravasküler alana girer. CO'in çoğu eritrositlerde biriktikten sonra kararlı hale gelir ve taşar. Böylece miyoglobin ve hem protein enzimlerine bağlanan CO dokularda dengelenmiş olur. Vücutta CO stokunun %80'i intravasküler alanda, %20'si ekstrasvasküler alanda yer alır.

Ayrıca insan vücudunda hem katabolizması sırasında endojen olarak CO üretilmektedir. Şekil 1'de endojen olarak CO oluşum mekanizması gösterilmiştir.



Şekil 1. Endojen CO Oluşumu

CO'in Hb'e afinitesi pH=7.45'de O₂'e göre 220 kat daha fazladır. Bu sebeple CO Hb'e bağlanarak molekülün O₂ taşıma kapasitesini etkiler. COHb oluşum miktarı; maruziyetin süresi, CO konsantrasyonu ve alveolar ventilasyonla bağlantılıdır.

CO, Hb'e bağlanarak oluşturduğu COHb kompleksi ile Hb'in oksijen taşıma kapasitesini iki yolla etkilemektedir. Birincisi, CO O₂'nin hemoglobine bağlanmasını kompetitif olarak inhibe eder. O₂ transportunu ve dokulara O₂ bırakılmasını engeller. CO böylece relatif bir anemiye yol açarak asfiksi veya doku hipoksisine neden olur (30,31). İkinci mekanizma ise Hb'de yapısal değişiklik yaparak dokuya O₂ vermesini zorlaştırır, ayrıca CO redükte sitokrom A3'ü bağlayıp inaktive ederek hücre solunumu bozmaktadır (32).

CO'in kardiak myoglobine affinitesi Hb'den daha fazladır. Bu nedenle doku hipoksisine bağlı olarak myokardiyal depresyon ve hipotansiyon oluşabilir. Ayrıca yapılan çalışmalarda CO'in beyinde lökosit bağımlı inflamatuvar değişikliklere ve lipid peroksidasyonuna, daha ciddi intoksikasyonlarda ise beyaz cevherde demiyelinizasyona, özellikle de globus pallidusta ödem ve fokal nekroza yol açtığı gösterilmiştir. CO miyoglobin ile birleşerek kas dokusunda PaO₂'de azalmaya yol açar ve rabdomiyolize neden olur (4). Karboksimiyoglobin ayrışması COHb'e göre çok daha yavaş olduğundan, CO'in miyoglobinden ayrışarak Hb'e bağlanması nedeniyle, gecikmiş bir COHb yükselmesi görülebileceği unutulmamalıdır (rebound etki).

CO toksisitesinin sebebinin, CO'nun Hb için oksijen ile yarışması olduğu düşünülse de esas mekanizma, doku hipoksisi ve selüler seviyedeki direkt CO hasarının kombinasyonudur. Düşük COHb düzeyleri olan hastalarda ağır hasarlar veya yüksek COHb düzeyli hastalarda tam kür elde edilmesi şaşırtıcı olmamalıdır. CO'nun çözünmüş halinde direk olarak, elektron transport zincirinin terminal enzimi olan sitokrom-A3 (Kompleks IV) gibi, sitokrom oksidaz enzimlerine bağlanarak etki gösterdiği düşünülmektedir (15;33).

Karbonmonoksit zehirlenmesindeki bu temel patofizyolojik değişikliklere ek olarak son zamanlardaki araştırmalar CO'nun rol oynadığı toksisitede başka mekanizmaların da rol oynadığını düşündürmektedir. Bunlardan biri CO'nun sebep olduğu hipoksiyi takiben reoksijenizasyon ile SSS'de ortaya çıkan hasardır. Hiperoksijenizasyon, parsiyel redükte oksijen radikallerine yol açmakta, bunlar esansiyel protein ve nükleik asitleri oksidize etmekte ve tipik reperfüzyon hasarını ortaya çıkarmaktadır. Buna ilaveten CO maruziyetinin lipid peroksidasyonuna sebep olduğu gösterilmiştir, örneğin doymamış yağ asitlerinin degradasyonu SSS lipidlerinin reversibil demiyelinizasyonuna sebep olur. CO maruziyeti aynı zamanda hücreler üzerinde ksantin dehidrogenazın, ksantin oksidaza dönüşmesiyle sonuçlanan oksijen radikallerinin üretimi ile hücreler üzerinde substansiyal oksidatif stres yaratmaktadır (34). Yüksek oksijen ihtiyacı nedeniyle beyin, kalp ve böbrekler CO maruziyetinin hipoksik etkilerine en hassas organlardır. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu CO zehirlenmesindeki semptomların çoğundan sorumlu tutulmaktadır (15). CO'nun santral sinir sisteminde oluşturduğu temel patolojik bulgular aşağıda özetlenmiştir (35).

1. Globus pallidus lezyonu, etkilenme süresi ile ilgili olarak değişen derecelerde nekroz

2. Beyaz cevher lezyonları, beyaz cevherde fokal nekrotik bölgeler ve demyelinizasyon alanları
3. Serebral lezyonlar, süngerleşme değişimleri, artmış kapiller proliferasyon, dejenerasyon ve nöronlarda azalma
4. Hipokampal lezyonlar ve koagülasyon nekrozu

CO yüksek dozlarda bir zehir olmasına rağmen endojen üretilen CO'in vasküler ve nöronal sinyalizasyonda önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Yine CO, invitro çalışmalarda antiapoptotik ve antiproliferatif etkileri olduğu gösterilmiştir (36).

2.2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

CO zehirlenmesinde klinik bulgular oldukça geniştir. Klinik belirti ve bulgular genellikle nonspesifik olup birçok hastalığı taklit edebilir. Grip benzeri semptomlardan koma ve ölüme uzanan ciddiyette karşımıza çıkabilir. Akut zehirlenmelerde halsizlik, üst solunum yolu enfeksiyonları semptomları, egzersiz dispnesi, göğüs ağrısı, çarpıntı, letarji, konfüzyon, depresyon, halüsinasyon, ajitasyon, kusma, diare, karın ağrısı, baş ağrısı, baş dönmesi, konfüzyon, görme bozukluğu, senkop, nöbet ve üriner inkontinans, hafıza ve yürüyüş bozukluğu, nörolojik semptomlar ve koma görülebilir (3;37). Tablo 2'de CO zehirlenmesine bağlı en sık görülen semptomlar verilmiştir.

Tablo 2. CO Zehirlenmelerinde En Sık Görülen Semptomlar (20).

Semptom	%
Baş ağrısı	91
Baş dönmesi	77
Halsizlik	53
Bulantı	47
Konfüzyon	43
Nefes darlığı	40
Vizüel bozukuklar	25
Göğüs ağrısı	9
Bilinç kaybı	6
Karın ağrısı	5
Kas krampları	5

Hastalar genellikle selüler hipoksiyi kompanse etmeye çalışan takipne ve taşikardi ile karşımıza çıkmaktadırlar. Bu durum, hastalığın non-spesifik viral hastalık veya viral gastroenterit, ya da besin zehirlenmesi ile karıştırılmasına neden olmaktadır. Selüler hipoksi, serebral vazodilatasyon ve serebral ödem gelişmesi sonucu presenkop veya senkop görülebilmektedir. Özellikle, yatkınlığı ve komorbiditesi bulunan hastalarda anjina, pulmoner ödem, aritmi ve iskemik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Kiraz kırmızısı dudak, siyanoz ve retinal hemoraji triadı klasik bilgi olmasının dışında sık rastlanan bulgular değildir (38).

Zehirlenme halinde miyokard dokusunda özellikle subendokardiyal bölgede yoğunlaşmış fokal nekroz alanları, perivasküler infiltrasyon ve noktasal kanama alanları gösterilmiştir. Kardiyovasküler sistem tutulumunun kliniği hakkındaki bilgiler daha ziyade az sayıdaki olgu sunumlarına bağlıdır. Bu olgularda çeşitli EKG bozuklukları (ST segment elevasyonu veya depresyonu), koroner arterde ve kalp içerisinde trombus varlığı ve geçici miyokardiyal disfonksiyon bildirilmiştir. Ayrıca CO'in koroner arter hastalığı için risk grubunda olmayanlarda da miyokard hasarına yol açabileceği ve miyokard infarktüsüne neden olabileceği bilinmektedir. Henüz yeni yayınlanmış bir klinik seride orta-ağır

derecedeki olgularda kardiyovasküler tutulum hakkında kapsamlı bilgiler verilmiştir. Bu çalışmada olguların %30'unda iskemik EKG değişiklikleri saptanmış, miyokard hasar belirteçlerinin (troponin I veya kreatinin kinaz-MB bandı) %35 olguda yükseldiği belirtilmiştir. Ayrıca ekokardiyografi yapılabilen olgularda genç hastalarda global, daha yaşlı olan veya koroner arter hastalığı riski taşıyan hastalarda ise daha çok bölgesel duvar hareketi bozukluğu görüldüğü bildirilmiştir (39). EKG'de CO zehirlenmesinde en sık görülen bulgular T dalgasında bifazik değişiklikler ve bunu takip eden T dalgası inversiyonudur. Bundan başka atriyal fibrilasyon, prematüre ventriküler kontraksiyonlar ve intraventriküler bloklar görülmektedir. Ventriküler fibrilasyon gibi kardiyak aritmiler akut maruziyette hayatı en çok tehdit eden nedenlerdir (40).

CO zehirlenmelerinde mortaliteden büyük ölçüde ventriküler disritmiler ve nörolojik sekeller sorumlu tutulmaktadır. En sık ölüm nedeni ventriküler disritmiye bağlı kardiyak arrest olarak bilinmektedir (40).

Vakaların %20-30'unda non-kardiyojenik akciğer ödemi gelişebilir. Bu vakalara endotrakeal entübasyon gerekebilir. Akciğer hasarı; hipoksi, CO'in direkt toksik etkisi, myokardiyal hasara bağlı sol ventrikül yetmezliği veya beyin hasarına bağlı nörojenik hasar sonucu meydana gelebilir (41).

COHb %50'nin üzerin çıktığında akciğerde patoloji bariz hale gelir. Hafif olgularda olayın kompensasyonu için takipne ve respiratuvar alkaloz görülebilir. Uzun süre maruziyette hipoksiye sekonder artan laktik asite bağlı metabolik asidoz gelişebilir (3).

Gastrointestinal bozukluklarda sindirim bozukluğu ve bulantı siktir, kanama ve gastrik ülser çok nadir görülmektedir (15). CO zehirlenme vakalarının yarısında serum Aspartat Aminotransferaz (AST) ve Alanin Aminotransferaz (ALT) artarken, hepatomegali nadiren görülmektedir (24). Testislerin ağırlığında ve spermlerin sayısında azalma tespit

edilmiş, buna karşın gonadotropik hormonların sekresyonunda artış izlenmiştir. Vezikal iritabilite, noktüri, dizüri, pollakiüri, inkontinans ve kadınlarda azalmış libido, dismenore, amenore, menoraji görülebilmektedir.

Bunlara ek olarak kas nekrozuna bağlı akut böbrek yetmezliği CO zehirlenmesinin potansiyel ölümcül bir komplikasyonudur. Glikozüri, proteinüri, hematüri ve miyoglobinüri de görülebilen diğer komplikasyonlardır (24).

CO zehirlenmesinde fetal ölüm çok sık görülür. Plasentanın varlığı nedeniyle fetusun CO zehirlenmesi annenin zehirlenmesinden farklıdır. Placenta, fetal zehirlenmeyi geciktirdiği gibi detoksifikasyonu da geciktirmektedir. Fetal Hb, CO'ye yetişkin Hb'inden daha yüksek affinite gösterir. Bu nedenle fetusta CO dissosiyasyonu azalmakta ve hipoksi anne dokusundakinden daha derin olmaktadır. Belirgin maruziyet sonrasında tahmin edilen fetal mortalite %36-67 arasındadır (42). Hayatta kalan fetuslar ciddi CO zehirlenmesinden sonra ekstremitte malformasyonları, hipotoni, arefleksik nöbetler, mental ve motor yetersizlikler ve mikrosefaliyle doğabilmektedirler. CO zehirlenmesinden sonra akut hipertiroidizm vakaları bildirilmiştir. CO zehirlenmesi esnasında hiperglisemi ve glikozüri sıklıkla görülmektedir (24).

Muskulokutanöz sistemde vazodilatasyona bağlı olarak deri kiraz rengini alır. CO'nun direkt toksik etkisine bağlı olarak gelişen nekroz nedeniyle ciltte büller oluşabilir. Direkt hücresel yıkım, konvülziyon veya ajitasyona bağlı rabdomiyoliz ortaya çıkabilir. Kas hücre yıkımı ile kalsiyum (Ca) ve hücre komponentleri (kreatin kinaz, miyoglobin, potasyum) kana karışır. Bu maddelerin serum seviyeleri artar (3). CO zehirlenmesi sonucu meydana gelen kortikal lezyonlara bağlı görme alanı defektleri görülebilmektedir. Paracentral skotomlar, homonim hemianopsi ve geçici veya kalıcı körlük CO zehirlenmesinin bilinen sekelleridir. Bu görme alanı defektleri genellikle komadan uyanış

sonrasında fark edilir (24). CO zehirlenmesi ardından meydana gelen spesifik retinal bulgular arasında venöz konjesyon, retinal hemoraji, pupil ödemi ve optik atrofi bulunmaktadır (43). Aynı zamanda CO beyin köküne ve vestibülo-koklear sinirlere de toksik etkiye sahiptir (44).

Nörolojik ve/veya psikiatrik bulgulardan en sık anterograd ve retrograd amneziyi kapsayan bozukluklar görülebilir. Hastalarda emosyonel labilite, yargı bozukluğu ve kognitif fonksiyonlarda azalma, stupor, koma, yürüme ve hareket bozuklukları ve rijidite, reflekslerde sertleşme, apraksi, agnozi, işitme ve vestibuler disfonksiyon, körlük ve psikoz görülebilir. Uzun süreli veya şiddetli maruziyetlerden sonra sıklıkla nöropsikiyatrik sekeller gelişir. Ayrıca, bazı kişilerde gecikmiş nöropsikiyatrik semptomlar görülebilir. Koma şiddetli maruziyetle ilişkilidir (3).

Tablo 3. CO Zehirlenmesinde Sistemik Bulgular ve Komplikasyonlar (3).

Sistem	Klinik Bulgular
Kardiyovasküler	EKG değişiklikleri (T dalgası ve STsegmenti) Kardiyomegali Anjina pektoris, Miyokard enfarktüsü Taşikardi, bradikardi, A-V Blok, Atrial fibrilasyon Prematür ventriküler kontraksiyon, ventriküler fibrilasyon Şok
Nöropsikiyatrik	Koma, konvülsiyon, ajitasyon, serebral ödem Davranış bozuklukları, kognitif bozukluklar Fekal ve idrar inkontinansı Ataksi, muskuler rijidite, parkinsonizm Periferik nöropati Psikoz, kişilik değişiklikleri
Solunum sistemi	Pnömoni Pulmoner ödem Adult Respiratuar Distres Sendromu
Genito üriner sistem	Glukozüri, proteinüri, hematüri, miyoglobüri Akut böbrek yetmezliği Abortus, ölü doğum, menstrüel bozukluklar Testislerin büyüklüğünde azalma Spermilerin sayısında azalma
Gastrointestinal sistem	Gİ düzensizlikler Gİ kanamalar Gastrik ülser Hepatomegali
Hematolojik	Lökositoz, eritrositoz Anemi, pernisiyöz anemi Trombotik trombositopenik purpura
Metabolik ve Endokrinolojik	Hiperglisemi Azalmış T3 seviyesi Akut hipertroidizm
Dermatolojik	Bül, eritem, kabarıklıklar, ülser, gangren, alopezi
Kas-iskelet sistemi	Kas nekrozu, Volkman Kontraktürü, osteomyelit
Oftalmolojik	Retinal hemoraji, papil ödem, retinopati, optik atrofi, ambliyop skotom, Hemianopsi, körlük
Otolojik	Kohlear ve vestibuler sistem bozuklukları

CO zehirlenmesini yüksek COHb düzeyleri desteklese de COHb düzeyleri ile klinik bulgular ve prognoz arasında ilişki kurmanın sağlıklı sonuçlar vermediği bildirilmiştir. Maruziyetin süresi daha önemlidir. CO zehirlenmelerinde kronik maruziyetlerde COHb düşük olsa bile akut CO zehirlenmelerinde oluşan yüksek COHb'li tablodan daha ağır seyredebilir. Aynı maruziyet koşulları olmasına rağmen bireyler CO zehirlenmesinin farklı semptomları ile karşımıza çıkabilirler. %10'un altında COHb düzeyinde çoğu hasta asemptomatiktir. COHb konsantrasyonu %20'nin altında genellikle bulantı, baş ağrısı ve hafif dispneye yol açarken, %20-40 arası değerlerde kusma, değerlendirme gücü ve görme bozukluğu görülmekte, %40'ın üzeri değerlerde ise ataksi, konfüzyon, senkop, koma ve takipne ortaya çıkmaktadır. COHb düzeyleri prognostik olmayıp, oldukça düşük CO düzeylerinde bile ölümler bildirilmiştir (20).

COHb seviyesi ile semptomlar arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. COHb Seviyesine Göre Semptom ve Bulgular (3).

CO'in Kan Seviyesi	Semptom ve Bulgular
% 0-10	Yok
% 10-20	Hafif baş ağrısı, cilt damarlarında genişleme
% 20-30	Baş ağrısı, şakakta zonklayıcı ağrı
% 30-40	Şiddetli baş ağrısı, güçsüzlük, bulantı, kusma, bulanık görme, baş dönmesi, kollaps, kırmızı vişne rengi deri ve dudaklar
% 40-50	Diğerlerine ek olarak nabız ve solunum artışı
% 50-60	Taşikardi, taşipne, Cheyne-Stokes solunumu, koma, konvülsiyon
% 60-70	Koma, konvülsiyon, kardiyak ve solunum depresyonu, muhtemel ölüm
% 70-80	Zayıf nabız, deprese olmuş solunum, solunum yetmezliği ve ölüm

CO zehirlenmesini takip eden sürede çeşitli şekillerde nörolojik sekeller gelişmektedir. Bunların arasında geç nörolojik sekeller ve anoksik ansefalopati en önemlileridir. Hastaların yaklaşık %12'sinde günler süren bir asemptomatik devreden sonra, hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri, demans, psikoz, serebellar ataksi ve

parkinsonizm gibi gecikmiş nörolojik sekeller ortaya çıkabilmektedir. %5–40 hastada geç nöropsikiyatrik hasar veya geç nörolojik sendrom gelişmesi, zayıf konsantrasyon, bilinçsel bozulma, hafıza kaybı gibi bozukluklar maruziyetten günler hatta aylar sonra gelişebilmektedir. Gecikmiş CO ensefalopatisi, özellikle orta veya daha ileri yaşlarda görülür. Gençler daha az etkilenmektedir. Bazal ganglionların tutulması sonucu kısa adım yürümesi, maske yüz, parkinsonizm, korea, atetoz, ballizm, distoni ve tremor görülür (24). %40 hastada hafıza bozukluğu ve kişilik bozulması izlenmesine rağmen gecikmiş nörolojik sekellerin nedenleri tam olarak bilinmemektedir (33).

Tablo 5’de CO zehirlenmesine bağlı ortaya çıkabilecek nörolojik sekeller gösterilmiştir.

Tablo 5. CO Zehirlenmesinde Nörolojik Sekeller (24).

Sekeller	
Psikoz	Demans, mental retardasyon, halisünasyon, katotoni, manik depresif durum, Korsakoff’s Sendromu, Kluver-Bucy Sendromu
Psikonöroz	Depresyon, anksiyete, nöroasteni, uykusuzluk, melankoli, amnezi
Striatal Sendrom	Parkinsonizm, korea, atetozis, ballizm, myoklonus, tremor, distoni, Gilles de la Tourett’s Sendromu
Motor Defektler	Hemipleji, apraksi, hiperkinetik durum
Duyumsal Defektler	Hemianopsi, agnozi, anosmi, işitme karışıklığı
Konuşma Defektleri	Motor ve duyumsal afazi, anomi, agrafi
Nöbetli Hastalıklar	Konvulsiyon, epilepsi
Spinal Kord Defisiti	Sringomyeli
Periferik Sinir Hasarı	Polinöropati, mononöropati, yüz felci
Uzamış Koma	Bitkisel hayat, akinetik mutizm
Gecikmiş Hasarlar	Gecikmiş ensefalopatili ve/veya bazal ganglion hasarları

2.2.5. Tanı-Tanısal Testler

En önemli tanı aracı hastanın öyküsüdür. Etkilenen diğer kişilerin veya evcil hayvanların varlığı tanıda önemlidir. Çoğu zaman hastadan ve/veya refakat edenlerden detaylı bir anamnez alınması erken tanıda yeterli olmaktadır. Şüpheli olgularda tanı klinik bulgular ve COHb düzeylerinin ölçülmesi ile desteklenebilir.

Serum COHb Seviyesi ve Kan Gazı Analizi

COHb'in yarılanma ömrü 4–5 saat olduğundan mümkün olan en kısa sürede etkilenen kişilerde COHb seviyesi ölçülmelidir. COHb seviyesi genellikle kanda CO ile doymuş Hb seviyesini spektrofotometrik olarak okuyan ko-oksimetre cihazları ile ölçülür. Rutin kullanılan kan gazı cihazları sadece oksihemoglobin düzeyini ölçerken, ko-oksimetrelili cihazlar deoksihemoglobin, COHb ve methemoglobin düzeylerini de ölçebilirler (10).

COHb seviyesi ölçümü için arteriyel kan alınması gerekli değildir. Prospektif çalışmalar CO zehirlenmesi olan hastalarda arteriyel ve venöz COHb seviyelerinin korele olduğunu göstermiştir (45).

Hasta ile klinikte ilk karşılaşıldığında, daha önceden yüksek olan CO düzeylerinin, transport süresine bağlı olarak düşük bulunabileceği unutulmamalıdır. Yüksek olması oldukça anlamlı olmasına rağmen düşük değerlerde ölçülmesi zehirlenmeyi dışlamaz. Ciddi komplikasyonlar düşük COHb seviyelerinde de görülebilir. Klinik belirtilerin ciddiyeti sadece CO konsantrasyonu ile değil, maruziyet süresi ile de ilişkilidir. Ağır sigara içicilerinde %10'lara varan değerler görülebileceği, %60 üzerindeki CO düzeylerinin ölümcül olup, düşük düzeylerde de ölüm görülebileceği unutulmamalıdır.

Kan gazı analizinde metabolik asidoz saptanabilir. Metabolik asidoz, iskemi sonucu meydana gelen laktik asidoza sekonder olarak oluşabilir. Parsiyel karbondioksit (PCO₂) genellikle normal seviyelerdedir (3).

Pulse Oksimetri

Pulse oksimetri sadece arteryel oksijen saturasyonu için bilgi verici olup, CO düzeyleri hakkında bir fikir sağlamamaktadır (3).

Biyokimyasal Testler

Çizgili kas ve miyokard hasarında kreatin fosfokinaz ve miyoglobin artışı olabilir. Miyokardiyal hasar nedeni ile kardiyak troponin seviyeleri yüksek bulunabilir. Miyoglobüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Elektrolit seviyelerinde bozukluklar görülebilir. Ciddi toksisitede hipokalemi, hiperglisemi oluşabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde fulminan hepatit lehinde bir artış olabilir (3).

Tam Kan Sayımı

Hafif lökositoz olabilir. Dissemine intravasküler koagülasyon ve trombotik trombositopenik purpura gelişebileceği için total kan sayımı ve bunlara yönelik ileri araştırmalar yapılmalıdır (3).

İdrar Analizi

Rabdomiyolize bağlı olarak idrarda miyoglobin saptanabilir. Ayrıca eşzamanlı olabilecek ilaç zehirlenmeleri şüphesi varsa toksikolojik analiz yapılabilir. Kronik zehirlenmede proteinüri ve gluköüri olabileceğinden idrar tetkiki görülmelidir.

Elektrokardiyogram (EKG)

Disritmiler ve miyokardiyal iskemi ile ilişkili değişiklikler saptanabilir. Sinüs taşikardisi en sık gözlenen bulgudur (3).

Akciğer Grafisi

Genellikle CO zehirlenmelerinde akciğer grafisi normaldir ancak nadiren buzlu cam görüntüsü, perihiler dolgunluk, peribronşial manşet bulgusu yada intraalveolar ödem bulguları görülebilir ve kötü prognozu gösterir. Ciddi zehirlenmelerde non-kardiyojenik akciğer ödemi bulguları gözlenebilir (3).

Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)

Ciddi intoksikasyonlarda beyin ödemi görülebilirken CO zehirlenmelerinde en karakteristik BBT bulgusu bazal gangliyonlarda fokal hipodens lezyonların görülebilmesidir. Bu bulgu özellikle globus palliduslarda simetrik dansite azalmasıdır. Beraberinde beyaz cevherde dansite azalması da görülebilir. Pozitif BBT bulguları olması nörolojik komplikasyonları önceden söylemede faydalıdır. CO zehirlenmelerinde özellikle mental durum değişikliği olan hastalarda BBT gereklidir (3).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

CO'den dolayı beyinde ortaya çıkacak anormallikleri ortaya çıkarmada BBT'den çok daha üstündür. Beyinde görülebilecek patolojik değişiklikler globus pallidus nekrozu, serebral kortekste süngerimsi nekroz ve hipokampusta nekroz ve serebral beyaz cevherde demiyelinizasyondur. Elektroansefalografi ve kantitatif MRG CO zehirlenmeli

hastalarda tanıyı desteklemek için kullanılabilir fakat genellikle acil servislerde elde edilmeleri güçtür (3).

Single-Photon Emission CT (SPECT)

SPECT özellikle geç nörolojik sekel ile diğer nörolojik görüntüleme yöntemlerinden daha iyi netice verebilir (3).

Elektroensefalogram (EEG)

Akut zehirlenme döneminde düşük voltajlı yavaş dalgalar görülebilir. Fakat geç sekeller hakkında herhangi bir bilgi vermemektedir (46).

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Karbonmonoksit zehirlenmesi viral hastalıklar, ilaç zehirlenmeleri, gıda ve diğer toksik gaz zehirlenmeleri, psikiyatrik bozukluklar, serebrovasküler hastalıklar, kalp hastalıkları ve bilinç bozukluğu yapan diğer sorunların hepsi ile karışabilir (11).

Tablo 6. CO Zehirlenmesinin Ayırıcı Tanısında Düşünülmesi Gereken Hastalıklar (11).

Anemi	Migren, Gerilim tipi baş ağrısı
Psikiyatrik bozukluklar	Miyokardit
Mental bozukluklar	Sepsis
Menenjit, ensefalit	Kardiak aritmiler
Yanıklar	Alkol suistimali
Metabolik hastalıklar	İlaç intoksikasyonları
Şok	Deliryum
Kafa travmaları	Akut koroner sendrom
Grip ve benzeri viral enfeksiyonlar	Pulmoner tromboemboli

2.2.7. Tedavi

Öncelikle karbonmonoksit kaynağı durdurulmalı ve hasta karbonmonoksit içeren ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Tedavinin temelini oksijen desteği, ventilatör desteği ve antiaritmik tedavi oluşturur. Genel kabul %100 oksijen verilmesi şeklindedir. Amaç oksijen basıncını yükseltip erken ve geç komplikasyonları önlemektir. Oksijen, karbon monoksit moleküllerini hemoglobinden ayırarak dokulara giden oksijen miktarının normale dönmesini sağlar. Oksijenin etkin bir şekilde uygulanabilmesi için mutlaka yüze tam oturan, hazneli maskeler kullanılmalıdır. Nazal kanül veya yüz maskesi ile verilen oksijen miktarı yeterli olmamaktadır. Gerekli durumlarda endotrakeal entübasyon ile solunum yolları kontrol altına alınmalıdır. Kandaki CO'in eliminasyonunu ya solunum havasındaki O₂ konsantrasyonu ya da atmosfer basıncı artırılarak hızlandırılabilir.

Ciddi CO zehirlenme olgularında hiperbarik oksijen tedavisinin normobarik oksijen tedavisine üstünlükleri vardır.

HBO tedavisinin avantajları ve etki mekanizmaları aşağıda belirtilmiştir (47).

1. HBO tedavisi normobarik oksijene kıyasla daha hızlı şekilde CO moleküllerini hemoglobinden ayırır ve dokuların oksijenlenmesini hızlandırır,
2. Mitokondrial oksidatif süreçlerin normale dönmesini sağlar,
3. Beyinde lipid peroksidasyonunu azaltır,
4. Nötrofillerin damar endotelinde birikmesini engeller,
5. Myelin basic proteine karşı oluşan immün yanıtı baskılar,
6. Ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşümünü engelleyerek serbest oksijen radikalleri oluşmasını engeller.

Hastada bilinç kaybı hikâyesi olması, patolojik nörolojik bulgu, kardiyak iskemi bulgusu, şiddetli asidoz varlığı hiperbarik oksijen tedavisinin endikasyonları olarak kabul edilir (48). HBO tedavisi için geçerli olan güncel endikasyonlar Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. CO Zehirlenmesinde HBOT Endikasyonları (49).

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Komadaki hastalar 2. Bilinç kaybı olduğu periyod 3. Nörofizyolojik taramalarda bozukluk olması 4. COHb seviyesi >%40 hastalar 5. Kardiyovasküler bulguları olanlar (göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri, aritmiler) 6. İskemik kalp hastalığı öyküsü olanlarda CO seviyesi >%15 7. CO seviyesi >%15 gebe hastalar 8. 4-6 saatlik %100 oksijen tedavisine yanıtız hastalar 9. Maruziyetten sonraki 3 hafta içinde tekrarlayan semptomları olan hastalar. |
|--|

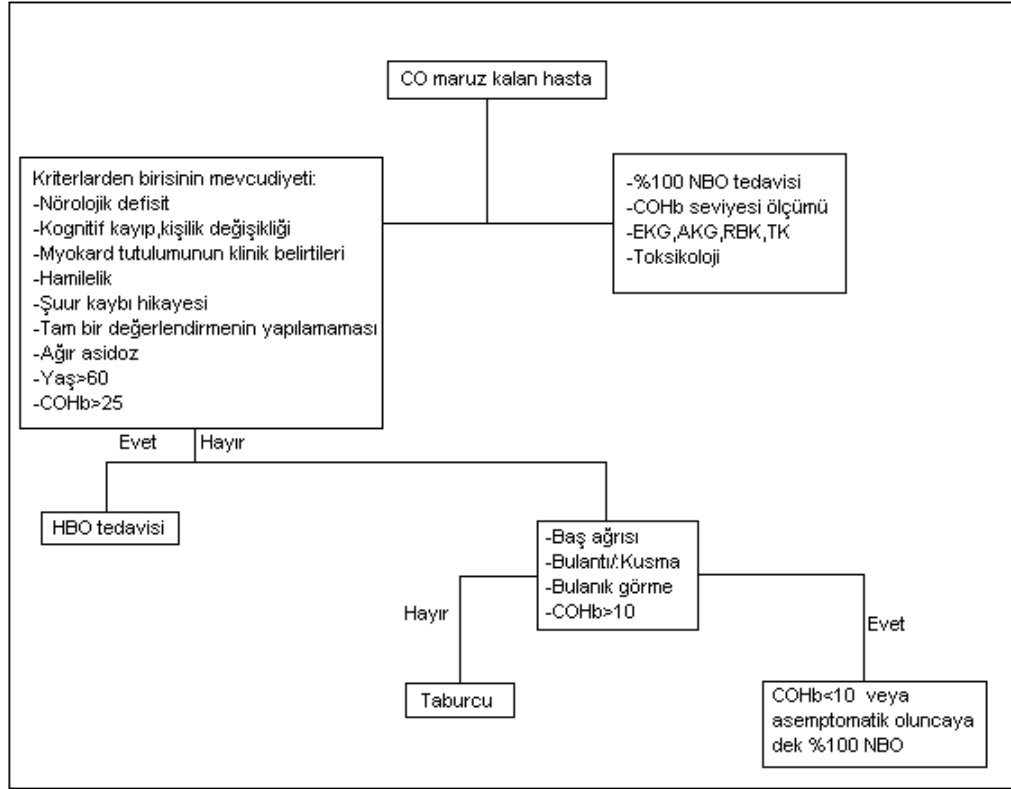
HBO tedavisinin ilk 24 saat içinde başlanması idealdir. Weaver ve ark. yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ilk 24 saat içinde başlanan hiperbarik oksijen tedavisinin hastalarda CO’ e bağlı kısa ve uzun dönem(6 hafta-6ay-12 ay) gecikmiş nörolojik sekel görülme insidansını belirgin olarak azalttığını göstermişlerdir (50). İlk HBO tedavisi sonrası tamamen iyileşme olmaması halinde HBO tedavisine tekrarlayan seanslarla devam edilmesi uygundur. Önerilen tedavi sıklığı ilk gün 8 saat aralıklarla üç seans daha sonra günde 1–2 seans şeklindedir (48). Uygulanacak optimal HBO tedavi seansı halen tartışmalıdır. HBO tedavi merkezlerinin çoğunda yüksek riskli hastalara bir seans HBO uygulanmakta, ilk seans sonrası tam düzelme sağlanamayan hastalara ek seanslar düşünülmektedir. Gorman ve arkadaşları yaptığı çalışmalarda, tek seans HBO tedavisine göre iki veya daha çok sayıda HBO tedavisi uygulananlarda kognitif sekel oranının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (51). Uygulanacak optimum basınç ve süre yapılan çalışmalarda 2.5-3 atmosferlik basınçta 90-120 dakikanın yeterli olduğunu göstermektedir (20).

CO zehirlenmesinde ayrıca hipotansiyon, konvüzyon, böbrek yetmezliği gibi gelişebilecek problemlere özgül tedavi uygulanır. CO zehirlenmesine bağlı olarak gelişen hipotansiyon, intravenöz (İV) mayi verilerek veya inotropik ajanlarla tedavi edilmelidir. Hayatı tehdit edici disritmilerde standart ileri kardiak yaşam desteği protokolleri uygulanmalıdır.

Metabolik asidozu olan hastalarda sodyum bikarbonat tedavisi oksihemoglobin eğrisini sola kaydırıp doku hipoksisini artıracığı için pH 7,15'in altına düşmedikçe verilmemelidir. Serebral ödem saptanır ise glukokortikoidler, mannitol ve hiperbarik oksijen uygulanmalıdır (1).

CO zehirlenmesi olan hastalarda takip sırasında beyin metabolizmasını arttıran veya beyin perfüzyonunu azaltan durumlar geç sekellerin oluşmasına katkıda bulduklarından dikkat edilmelidir.

CO zehirlenmesi sonrasında 1–3 haftalık fiziksel aktivite kısıtlaması şarttır. Solunumu deprese eden ve alveoller hipoksi yapan ilaç kullanılmamalı ve sigara ve hava kirliliği olan alanlardan uzak durulması önemlidir (3).



Şekil 2. CO Zehirlenmelerinde Tedavide İzlenecek Yol (20).

2.2.8. Komplikasyonlar

Karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı olarak EKG değişiklikleri, aritmiler, miyokard infarktüsü, akciğer ödemi, akut solunum sıkıntısı sendromu, akut böbrek yetmezliği, deri döküntüleri, metabolik bozukluklar görülebilir. Karbonmonoksit görme, işitme ve denge fonksiyonlarını etkileyebilir. Kalıcı veya geçici rabdomiyoliz ve kas nekrozu, gastrointestinal sistem kanamaları, kan tablosu bozuklukları, nöropsikiyatrik bozukluklar hafif olgularda bile geç dönemde oluşabilir. Fetal hemoglobinin karbonmonoksit duyarlılığı çok fazla olduğu için fetüs toksisiteye daha duyarlıdır. Bu nedenle hafif olgularda bile düşük, teratojenik etki, fiziksel ve nöromusküler anormallikler görülebilir (11).

HBO tedavisine bağlı dekompresyon hastalığı, sinüs ve orta kulak barotravması, nörojenik ataklar, pnömotoraks, gaz embolisi gibi yan etkiler nadir de olsa görölmektedir. Geniş serilerde görölen en sık komplikasyon (1/10.000) oksijene bağlı konvulsiyonlardır. Oluşabilecek barotravma riski, HBO tedavisinin faydaları düşünöldüğünde göze alınabilir ölçülerdedir (20).

2.2.9. Prognoz

Zehirlenmenin seyri hastadan hastaya değişir. Maruz kalınan karbonmonoksit miktarı, ortamdaki oksijen konsantrasyonu, maruz kalınan süre, yaş, cinsiyet, metabolizma, eşlik eden durumlar, hastanın kullandığı ilaçlar gibi pek çok etmen hastanın seyrini etkileyebilmektedir. Ağır olgularda mortalite oldukça yüksektir. Ağır zehirlenme olgularının yaklaşık %30'unun fatal sonuçlandığı ileri sürölmektedir. Kardiyak arrest, koma, metabolik asidoz, yüksek COHb düzeyleri, ileri yaş, komorbid durumun varlığı, nörolojik sekellerin ortaya çıkmış olması mortalite ve morbidite açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Literatürde gecikmiş nörolojik sekellerin, maruz kalan hastaların %3-47'sinde ortaya çıkabildiği ileri sürölmektedir. Geç nörolojik sekellerin büyük bir çoğunluğu yaklaşık bir yıl içinde iyileşebilmektedir (11).

İskemi sonrası beyin parankiminde oluşan yapısal hasar BBT, MR ve pozitron emisyon tomografisi (PET) gibi görüntöleme yöntemleri ile belirlenebilir. Ancak oluşan nöronal hasarın göstergesi olan klinik prognozu belirlemede bu yöntemler her zaman yeterli değildir. İskemik beyin hasarında erken prognostik değere sahip bir biyolojik belirleyici bulma çalışmaları yapılmış, kafa travması, status epileptikus, menenjit, ensefalit

ve global hipoksik-iskemik ensefalopatide nöron hasarı ile birlikte serum NSE düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (52).

Abraha ve arkadaşları, hasarlı beyin dokusu tarafından salınan S100 proteininin akut iskemik ya da hemorajik inme hastalarında yükseldiğini bulmuşlardır (53). Birçok çalışmacı S100B konsantrasyonu ile enfakt volümü ve klinik sonuç arasında korelasyon olduğunu göstermiştir (54). Kardiyak arrestten sonra gelişen hipokside S100B konsantrasyonları ile klinik sonuç ve koma derecesinin korele olduğu gösterilmiştir (55).

2.3. İskemi Modifiye Albumin (IMA)

İnsan serum albümini kanda en fazla bulunan proteindir ve serum albumin konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dL dir. Karaciğerde sentezlenir ve plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincirden meydana gelen insan serum albümini 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (56). 66.500 Dalton ağırlığında ve peptid yapısındadır. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamak, bir takım metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemektir (57). İSA sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir.

Vücudun herhangi bir bölgesinde iskeminin başlamasından kısa bir süre sonra intrasellüler ortamdaki veya taşıma proteinlerine bağlı bakır ve demirler bağlandıkları proteinlerden veya intrasellüler ortamdan dolaşıma salınarak serbest konsantrasyonlarında artma meydana gelir (58). Bu redoks aktif metal iyonlarının ortamdaki oksijene olan etkileri sonucunda reaktif oksijen zararlı ürünleri meydana gelir. Dolaşımda bulunan askorbik asit gibi indirgeyici maddelerin varlığında Cu (Bakır) 2+ bir elektron alarak Cu+

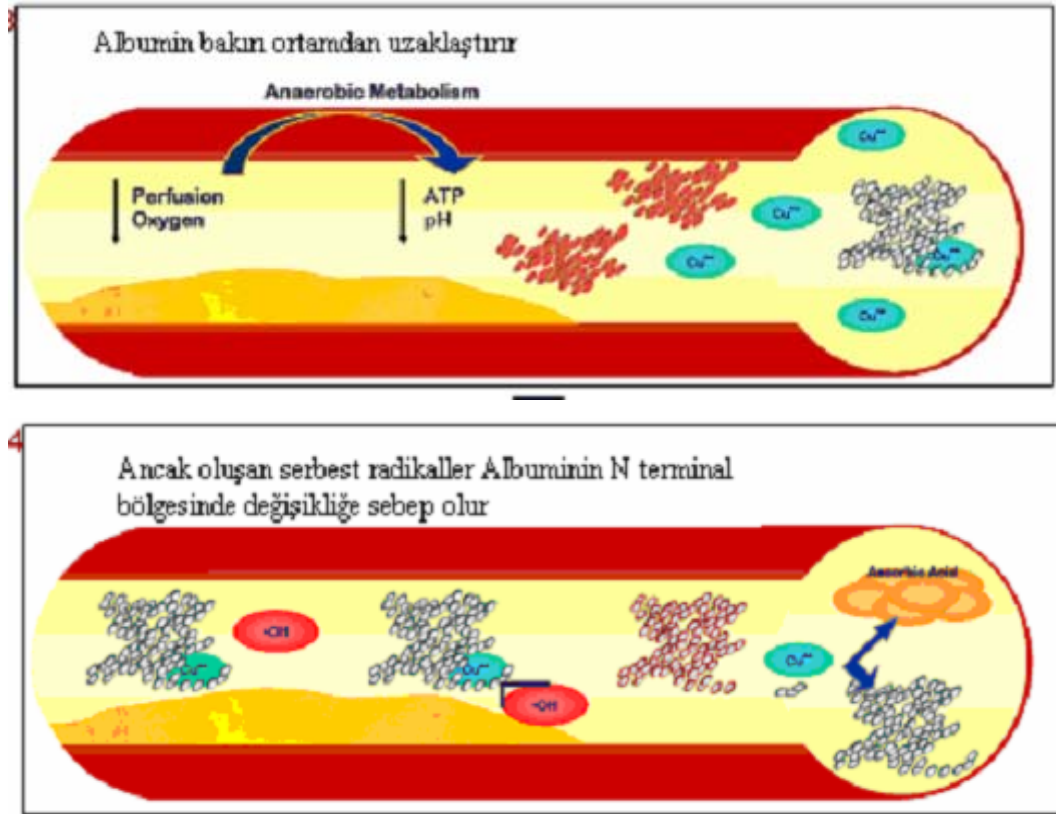
ya indirgenir. Oluşan indirgenmiş bakırlar ortamdaki oksijenlerin süperoksit radikallerine dönüşmesine neden olur. Superoksit dismutaz enzimi dokularda oldukça fazla bulunan ve süperoksitleri hidrojen peroksit (H_2O_2) ve oksijene çeviren bir enzimdir. Normalde bu oluşan H_2O_2 ikinci bir enzim olan katalaz enzimi ile su ve oksijene çevrilerek zararsızlaştırılır. Demir ve bakır gibi redoks reaktif okside metaller varlığında süperoksit/ metal/ H_2O_2 arasında meydana gelen fenton reaksiyonları sonucunda oldukça yüksek reaktif ve potansiyel olarak zararlı serbest OH radikalleri ve okside metal iyonları ortamda artar (59). İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda bu serbest oksijen radikalleri bulunur. İskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İskemi modifiye albümin (İMA) oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , OH^- , $O_2^{\cdot-}$) oluşması gereklidir. İMA oluşmasında daha çok OH^- (Hidroksil) serbest radikalinin etkisi olduğu tahmin edilmektedir (60). Normal insan serum albumininde hidroksil radikalinin etkisiyle N-Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve yeni oluşan molekül iskemi modifiye albumin (İMA) olarak isimlendirilir (61).

David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar tarafından 90'lı yılların sonunda miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapılmıştır. Bu test insan serum albumininin N terminal bölgesinin myokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktaydı (61,62). David Bar ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları çalışmada Perkütan Koroner Anjioplasti ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile de reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat kadar bir süre

sonrasında İMA kan konsantrasyonlarının beklenen iskemisi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (63).

İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (62). Yapılan çalışmalarda İMA için normal değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (64).

Şekil 3’de İMA oluşumu kısaca özetlenmiştir.



Şekil 3. İskemi Modifiye Albumin Oluşumu (65).

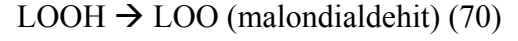
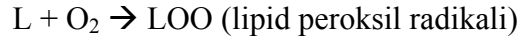
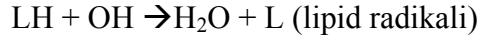
2.4. Malondialdehid (MDA)

Biyolojik sistemlerde, aerobik metabolizmanın normal ürünü olarak serbest adikaller ve diğler güçlü oksidanlar açığa çıkar. Antioksidan savunma sistemleri ise reaktif oksijen radikallerini engeller, nötralize eder, ortadan kaldırılmasını veya bunların oluşturacağı hasarı önlemek için çalışır (66).

Normalde organizmalarda, oksidan ve antioksidan sistem arasında bir denge vardır. Dengenin bozulması serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Ortaklanmamış elektron taşıyan ve diğler biyolojik materyallerle reaksiyona girme eğilimi taşıyan atom veya moleküllere serbest radikal adı verilir. Serbest radikaller hücrelere kolayca girerler. Radikal olmaya çok uygun olduğundan serbest radikal denilince serbest oksijen radikalleri, genel bir ifadeyle reaktif oksijen türleri (ROS) akla gelmektedir. Serbest radikaller çözeltilerde veya lipid ortamlarda bağımsız olarak bulunurlar (67).

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (NOS) serbest radikallerin iki önemli çeşitidir. Serbest radikaller türleri, aktif ve kararsızdırlar. Karbonhidratlar, proteinler, lipidler, nükleik asitler veya benzeri moleküllerden elektron alarak kararlı hale gelirler (68).

Bu radikaller lipidler başta olmak üzere, proteinler, DNA ve karbonhidratlar üzerine toksik etkiye sahiptirler. Bu yolla hücrelerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara sebep olabilirler. Serbest radikallerin lipidlere etkisi ile lipid peroksidasyonu meydana gelir Lipid peroksidasyonu, membran ve lipoproteinlerin yapısında yer alan yağ asitlerine oksitleyici ajanların etkisi ile olur (69).



Lipid peroksidasyonu malon dialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal (HNE) gibi oldukça toksik ürünler oluşmasına neden olur. Malon dialdehit, oldukça reaktif bir aldehit türevidir, proteinlerin serbest amino grupları, fosfolipidler veya nükleik asitlerle reaksiyona girerek biyolojik moleküllerde yapısal modifikasyonlara neden olur. Membranların yapıları bozulur, geçirgenlikleri değişir, iyon transportu ve enzimatik aktiviteler gibi fonksiyonlar etkilenir (71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Deneysel olarak oluşturulmuş CO zehirlenmesi modelinde kan İMA düzeylerinin incelendiği bu çalışma, Karadeniz Teknik Üniversitesi Hayvan Deneyleeri Yerel Etik Kurulundan 27.05.2009 tarihinde izin alınarak, gerekli malzemelerin temininden sonra 2010 Mart ayında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirildi.

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Merkezi'nden temin edilen 36 adet, dişi, ortalama 250 gr ağırlığında Spraque Dawley rat kullanıldı. Deney protokolünde kullanılacak CO gazı HABAŞ Sınai ve Tıbbi Gazlar Endüstrisi A.Ş.'ye İzmit'te 3000 ppm ve 5000 ppm'lik farklı konsantrasyonlarda CO içerecek şekilde hazırlatıldı.

Deney Protokolü

I. Deney Gruplarının Oluşturulması

Standart deney hayvanları laboratuvar koşulları ve 12 saatlik açlık süresi sonrası ratlar kura ile randomize edilerek aşağıdaki gibi gruplandırıldı ve her bir gruba aşağıda belirtilen işlemler uygulandı.

Grup 1: Kontrol grubu (n=6); 6 rattan oluşan bu grup deney fanusu içerisine yerleştirildi ve 30 dakika süresince oda havasında solutuldu. 30.dakika sonunda ötenazi

uygulanarak kan örnekleri alınıp COHb ve İMA düzeyleri ve doku örnekleri (beyin, kalp, kc, akciğer, böbrek) alınıp histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Grup 2: Düşük doz CO zehirlenmesi grubu (n=6); 6 rattan oluşan bu grup deney fanusu içerisine yerleştirildi ve 30 dakika süresince düşük konsantrasyonda 3000 ppm CO gaz karışımı ile 3lt/dk solutularak CO zehirlenmesi oluşturulup 30.dakika sonunda ötenazi uygulanarak kan örnekleri alınıp COHb ve İMA düzeyleri ve doku örnekleri (beyin, kalp, kc, akciğer, böbrek) alınıp histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Grup 3: Yüksek doz CO zehirlenmesi grubu (n=6); 6 rattan oluşan bu grup deney fanusu içerisine yerleştirildi ve 30 dakika süresince yüksek konsantrasyonda 5000 ppm CO gaz karışımı ile 3lt/dk solutularak CO zehirlenmesi oluşturuldu ve 30.dakika sonunda ötenazi uygulanarak kan örnekleri alınıp COHb ve İMA düzeyleri ve doku örnekleri (beyin, kalp, kc, akciğer, böbrek) alınıp histopatolojik değerlendirme yapıldı.

Grup 4: Mortalite değerlendirilmesi için kontrol grubu(n=6); 6 rattan oluşan bu grup deney fanusu içerisine yerleştirildi ve 30 dakika süresince oda havasında solutuldu ve 30.dakika sonunda anestezi altında kuyruk kesme yöntemi ile kan örneği alınarak İMA seviyesi bakıldı. Ratlar daha sonra bir hafta süreyle mortalite açısından takip edildi.

Grup 5: Düşük doz CO zehirlenmesi grubu (n=6); 6 rattan oluşan bu grup deney fanusu içerisine yerleştirildi ve 30 dakika süresince 3000 ppm CO gaz karışımı ile 3lt/dk solutularak CO zehirlenmesi oluşturuldu ve 30.dakika sonunda anestezi altında kuyruk kesme yöntemi ile kan örneği alınarak İMA seviyesi bakıldı. Ratlar daha sonra bir hafta süreyle mortalite açısından takip edildi.

Grup 6: Yüksek doz CO zehirlenmesi grubu (n=6); 6 rattan oluşan bu grup deney fanusu içerisine yerleştirildi ve 30 dakika süresince 5000 ppm CO gaz karışımı ile 3lt/dk solutularak CO zehirlenmesi oluşturuldu ve 30. dakika sonunda anestezi altında kuyruk

kesme yöntemi ile kan örneği alınarak İMA seviyesi bakıldı. Ratlar daha sonra bir hafta süreyle mortalite açısından takip edildi.

II. CO Zehirlenmesi Oluşturulması

Öncelikle düşük konsantrasyonda 3000 ppm CO gazı verilecek olan grup 2 ve grup 5'deki ratlar aynı anda 100x40x50 cm. ebatlarında iki bölmeli cam akvaryum içine yerleştirildi. 3000 ppm CO gaz karışımı 3 lt/dk'dan 30 dakika süreyle verildi (Resim 1). Sürenin sonunda ratlar aynı anda akvaryumdan alınıp grup 2'deki ratlara intramusküler olarak 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine verilerek genel anestezi uygulandı. Laparotomi uygulanıp abdominal aort ortaya çıkarıldı ve yaklaşık COHb ölçümü için 1 ml ve İMA ölçümü için 3 ml kan örneği abdominal aorttan ponksiyon yoluyla alındı (Resim 2). Grup 2'deki ratlara daha sonra abdominal aorta kanatılarak ötenazi uygulandı ve CO intoksikasyonunun en çok etkilediği kalp ve beyin dokularının yanısıra böbrek, akciğer ve karaciğer gibi hayati organlardan örnek alındı (Resim 3). Alınan dokular histopatolojik inceleme açısından %10'luk formaldehit solusyonu içerisine konuldu.

Grup 5'deki 3000 ppm CO gazı soluyan ratlara 50 mg/kg ketamin ve 5 mg/kg xylazine verilerek genel anestezi uygulandı kuyruk kesme yöntemiyle İMA ölçümü için 1 ml kan alındı. Daha sonra kesilen yer 5/0 ipekle sütüre edildi ve standart besinleriyle beslenen ratlar mortalite açısından bir ay süreyle takip edildi.

Grup 3 ve 6'daki ratlar, benzer işlemler 5000 ppm CO gazı ile uygulandı ve zehirlenme oluşturulup grup 3'deki ratlar grup 2 ile aynı şekilde ötenazi yapıp kan ve doku örnekleri alındı. Grup 6'daki ratlar grup 5 gibi bir ay süre ile mortalite açısından takip edildiler.

Kontrol gruplarından grup 1 ratlar 30 dakika oda havasında solutulduktan sonra grup 2 ve 3 ratlara uygulanan işlemlere tabi tutuldular. Grup 4 ratlar ise 30 dakika oda havasında solutulduktan sonra grup 5 ve 6 ratlara uygulanan işlemlere tabi tutuldular.

III. Biyokimyasal Ölçümler

CO zehirlenmesinin meydana gelip gelmediği tüm gruplar için gözlemsel olarak ve sadece grup 1, 2 ve 3'de kan COHb düzeyleri ile ortaya kondu. CO zehirlenmesine maruz bırakılan grup 4, 5 ve 6 ratlarda ise mortalite takibi yapılacağı için minimal müdahale yaparak mortalite sonucuna etki etmemek amacı ile kan COHb incelemesi için numune alınmadı.

i. İMA ölçümü:

Tüm gruplardan İMA ölçümü için alınan kanlar 3000 rpm'de 15 dk santrifüj edilerek ependorf tüplere konuldu ve -80 derecede saklandı. İMA seviyelerini belirlemek için albümin kobalt bağlama testinden faydalanıldı, albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi Bar ve arkadaşları tarafından geliştirilen hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi (62).

Serumlar cam tüplere eklendi ve üzerlerine % 0.1'lik 50 mikrolitre $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (Sigma) yavaşça karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 mikrolitre 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) eklendi. İki dakika beklendikten sonra 1 mL % 0.9'luk NaCl, kobalt ve albümin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT eklenen aşamada, 50 mikrolitre 1.5 mg/mL' lik Dithiothreitol (DTT) yerine 50 mikrolitre distile su konarak

DTT'siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbansları spektrofotometrede (Shimadzu UV1601, Ausburn, Australia) 470 nm ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar absorbans ünitesi (ABSU) cinsinden rapor edildi.

ii. COHb ölçümü:

Grup 1,2 ve 3'ün Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında bulunan kan gazı cihazı (Rapidlab 1265, Bayer Health care LLC Subsidiary of Bayer Corporation Torrytown, NY 10591-5097 USA) ile kan COHb seviyeleri ölçüldü.

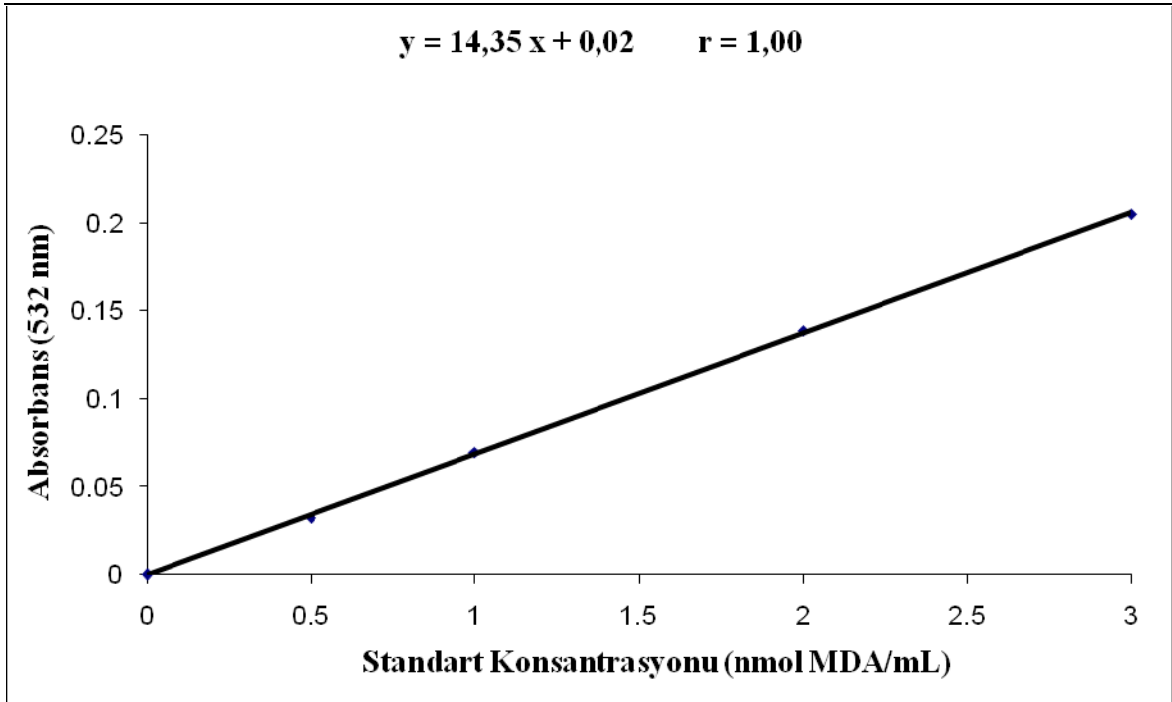
iii. Plazma MDA ölçümü:

Ratlardan elde edilen plazma örnekleri biyokimyasal analizler yapılana kadar - 80 C⁰ de saklandı. Plazma örneklerinde malondialdehit miktarı Yagi (1984) tarafından geliştirilen TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) methodu kullanılarak tayin edildi (72). Lipid peroksidasyon ürünü (MDA) ile tiyobarbitürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renk spektrofotometrik olarak ölçüldü. Tiyobarbitürik asit ile reaksiyona girerek aynı rengi veren suda çözünür maddeleri uzaklaştırmak için serum lipidleri proteinle birlikte fosfotungistik asit/sülfirik asit sistemiyle çöktürüldü.

Deneğin yapılışı:

1. Bir deney tüpüne 150 µL plazma, 1.2 mL H₂SO₄ ve 150 mL fosfotungistik asit eklendi, iyice karıştırıldıktan sonra 5 dakika bekletildi.
2. Karışım 1500 g' de 10 dk. santrifüj edildi ve üst faz atıldı.
3. Geriye kalan çökelek üzerine 2 mL saf su eklendi ve yeniden çözününceye kadar vortekslendi.

4. Tüpe 500 µL TBA eklendi ve 1 saat 100 °C' de inkübe edildi.
5. İnkübasyonun ardından tüpler 1000 g' de 10 dk. santrifüjlendi.
6. Üstteki berrak kısım alınarak 532 nm dalga boyunda absorbanlar okundu.
7. 1 mmol 1,1,3,3-tetrametoksipropan 100 mL 0.01 M HCl içinde 50 °C' de 1 saat inkübe edildi ve bu bileşiğin hidrolizi sonucu oluşan MDA çözeltisinden 10, 5, 3,2,1, 0.5 nmol/mL çalışma standartları hazırlandı. Elde edilen sonuçlarla standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanarak plazma MDA miktarı nmol MDA/mL olarak belirlendi (Şekil 4).



Şekil 4. MDA Plazma Standart Grafiği

iv. Doku MDA ölçümü:

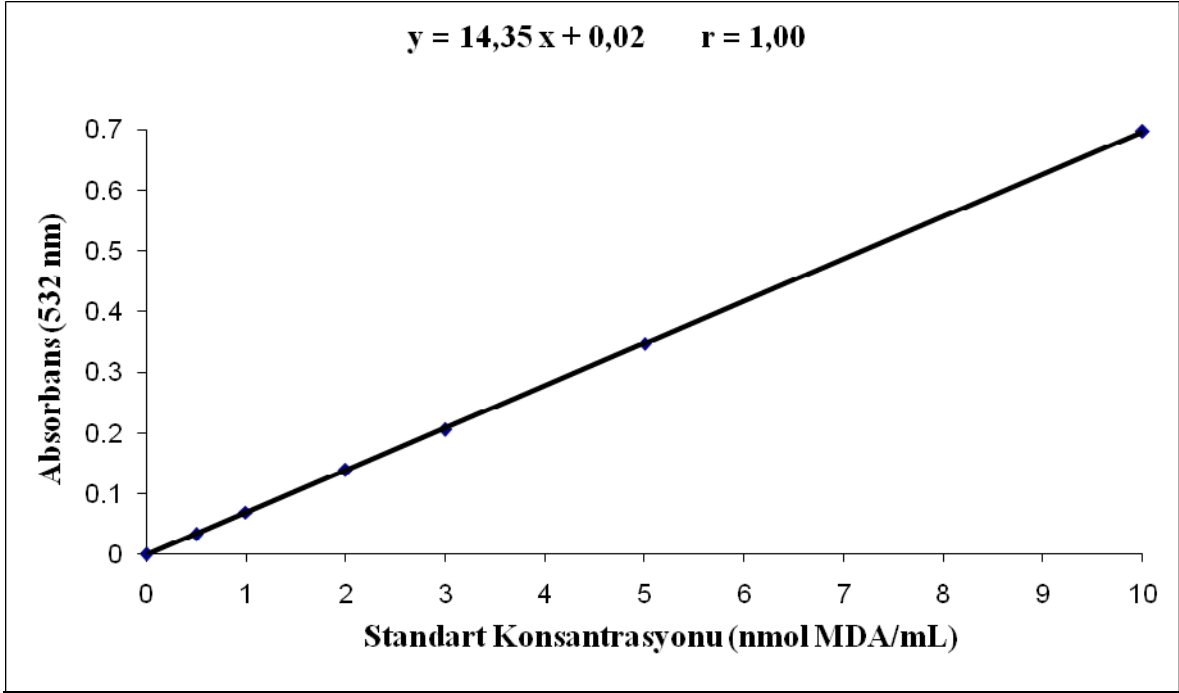
Beyin, akciğer, karaciğer, kalp ve böbrek dokularında MDA düzeyi Mihara ve Uchiyama tarafından geliştirilen metod ile tayin edildi (73).

Örneklerin Hazırlanışı:

Dokular tartılarak 0,5mL/L triton-X 100 içeren %1,15 KCl çözeltisi ile homojenize edildi (% 10 ağırlık/hacim). Homojenizasyon için 9500 rpm (4x10s, 4°C)' de Ultra-Turrax homejenizatör (model T25, Jane and Kunkel, Germany) kullanıldı.

Denevin Yapılışı:

1. 500 µL homojenata 3 mL % 1' lik H₃PO₄ eklenerek karıştırıldı.
2. Karışıma 1 mL % 0,672 lik tiyobarbitürik asit (TBA) eklendikten sonra 45 dakika kaynar su banyosunda inkübe edildi.
3. 2 mL n-bütanol eklendi.
4. Oda sıcaklığında 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi.
5. Organik faz alınarak 532 nm dalga boyunda absorbanslar okundu.
6. 1 mmol 1,1,3,3-tetrametoksipropan 100 mL 0.01 M HCl içinde 50 °C' de 1 saat inkübe edildi ve bu bileşiğin hidrolizi sonucu oluşan MDA çözeltisinden 10, 5, 3,2,1, 0.5 nmol/mL çalışma standartları hazırlandı. Elde edilen sonuçlarla standart grafiği çizildi. Bu grafikten yararlanarak plazma MDA miktarı nmol MDA/gram ıslak doku olarak hesaplandı (Şekil 5).



Şekil 5. MDA Doku Standart Grafiği

IV. Histopatolojik Ölçümler

Deneyin sonlandırılmasını takiben Grup 1, 2 ve 3'ün beyin, karaciğer, akciğer, böbrek ve kalp organlarının aynı kısımlarından doku örnekleri alındı. Doku örnekleri histopatolojik değerlendirme için %10 luk formaldehit solüsyonu içerisinde 48 saat fikse edildi. Her bir gruba ait doku parçaları dereceli alkollerden geçirilerek dehidrate edildi ve ksilen solüsyonundan geçirilerek şeffaflaştırıldı. Dokuların parafin blokları hazırlandı ve ışık mikroskopik inceleme için 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitler deparafinizasyon işleminden sonra hemaoksilen-eozin (H&E) ile boyandı. Histopatolojik değerlendirme gruplardan habersiz bu konuda deneyimli bir histolog tarafından değerlendirildi.

Tüm organlara ait preparatlar 0-3 arasında yarı kantitatif (0: Hiç yok, 1:Hafif, 2:Orta, 3:Şiddetli) olarak skorlandı.

Tüm organlara ait hasar skorlama parametrelerini belirlemede tüm preparatlarda normal histolojik yapıdan farklı olarak tespit edilen patolojik durumlar dikkate alındı. Buna göre sırası ile organlara ait değerlendirme parametreleri aşağıda sıralanmıştır.

i. Beyin dokusunda bakılan parametreler:

- vasküler konjesyon,
- nöron hücre dejenerasyonu

ii. Kalp dokusunda bakılan parametreler:

- myositlerde dejenerasyon
- vasküler konjesyon

iii. Karaciğerde bakılan parametreler:

- sinüzoidal dilatasyon
- vasküler konjesyon

iv. Böbrek dokusunda bakılan parametreler:

- tübüler hücre dejenerasyonu
- medullar konjesyon
- lökosit infiltrasyonu

v. Akciğer dokusunda bakılan parametreler:

- lökosit infiltrasyonu
- hemoraji
- alveolar hücre dejenerasyonu
- alveolar ödem

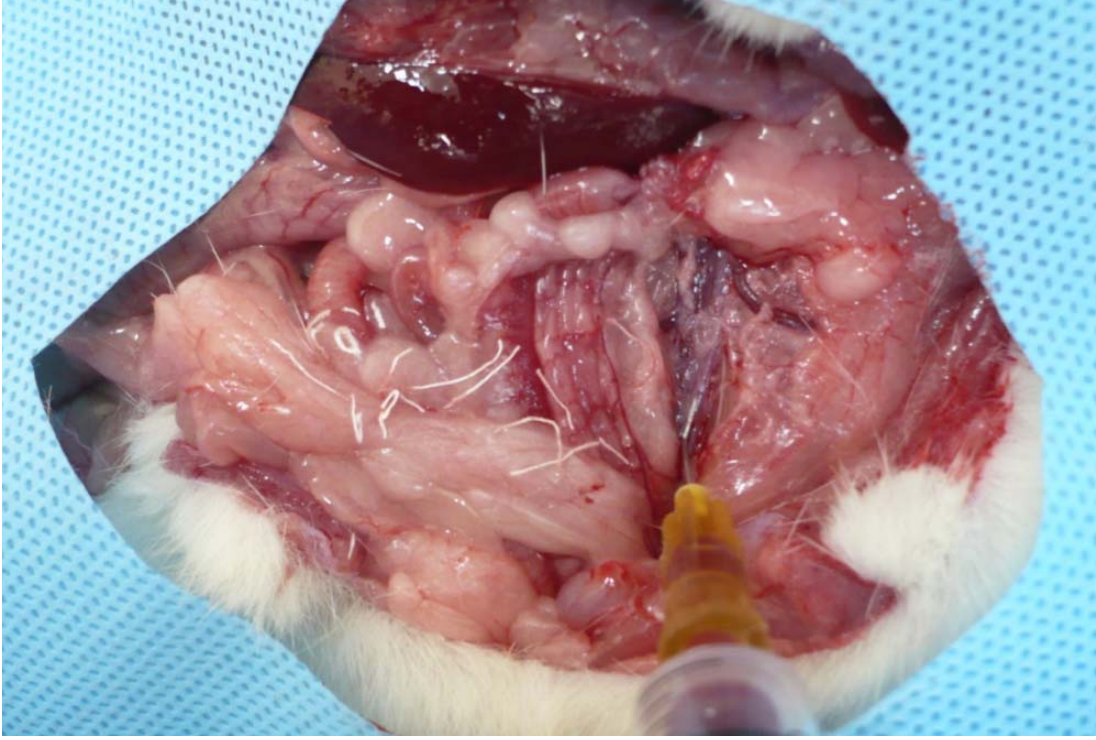
Her bir organa ait hasar parametreleri tüm preparatlarda 200x ve 400x büyütmelemede en az 5 mikroskop alanı gözden geçirilerek değerlendirildi. Preparatların değerlendirilmesinde Olympus BX 51 ışık mikroskop (Olympus, Tokyo, Japan) kullanıldı.

V. İstatistiksel Analiz

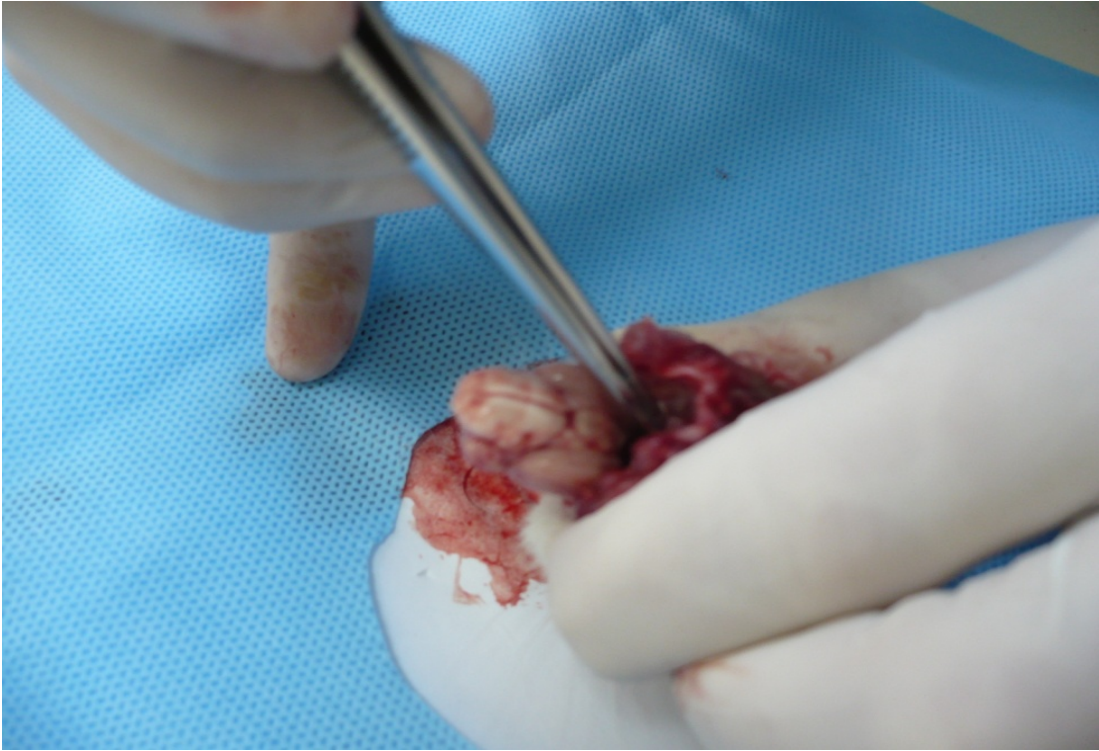
Araştırmamızın istatistiksel analizleri, SPSS 15.0 Windows paket programı ve MedCalc 10.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorow Smirnow testi ile değerlendirildi. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak sunuldu. Gruplar arasında biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde tek yönlü Anova testi (Posthoc Bonferroni düzeltmeli) kullanıldı. Biyokimyasal parametrelerin birbirleri arasındaki ve histopatolojik skorlamalar ile korelasyonu değerlendirilirken normal dağılıma uyan durumlarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılıma uymayan durumlarda Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Histopatolojik skorlamalarda gruplar arası farkın değerlendirilmesinde Kruskal-Wallis test ve ikili grup karşılaştırmalarında Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Farklı organların histopatolojik skorlamaları arasındaki korelasyon ise Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tespit edilen $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.



Resim 1. CO Zehirlenmesi Oluşturulacak Gruplar



Resim 2. Abdominal Aortadan Kan Alınması



Resim 3. Beyin Dokusunun Çıkarılması

4. BULGULAR

Çalışmamız sonucunda mortalite açısından takip edilen Grup IV, Grup V ve Grup VI'daki ratlar 1 ay süresince takip edildiler. Gruplarda mortalite saptanmadığı için sadece tanısal değerlendirme amacıyla değerlendirilen Grup I, II ve III'e ait biyokimyasal ve histolojik değerler ve bunların istatistiksel sonuçları aşağıda verildi.

Biyokimyasal Analizler

Çalışmamızda tanısal değerlendirme grupları Grup I (kontrol), Grup II (3000 ppm CO/30 dk.) ve Grup III(5000 ppm /30 dk.)'e ait ortalama COHb, İMA, serum ve doku MDA seviyeleri Tablo 8'de ve Şekil 6, 7, 8'de gösterildi.

Tablo 8. Ortalama COHb, İMA, Serum ve Doku MDA Seviyeleri

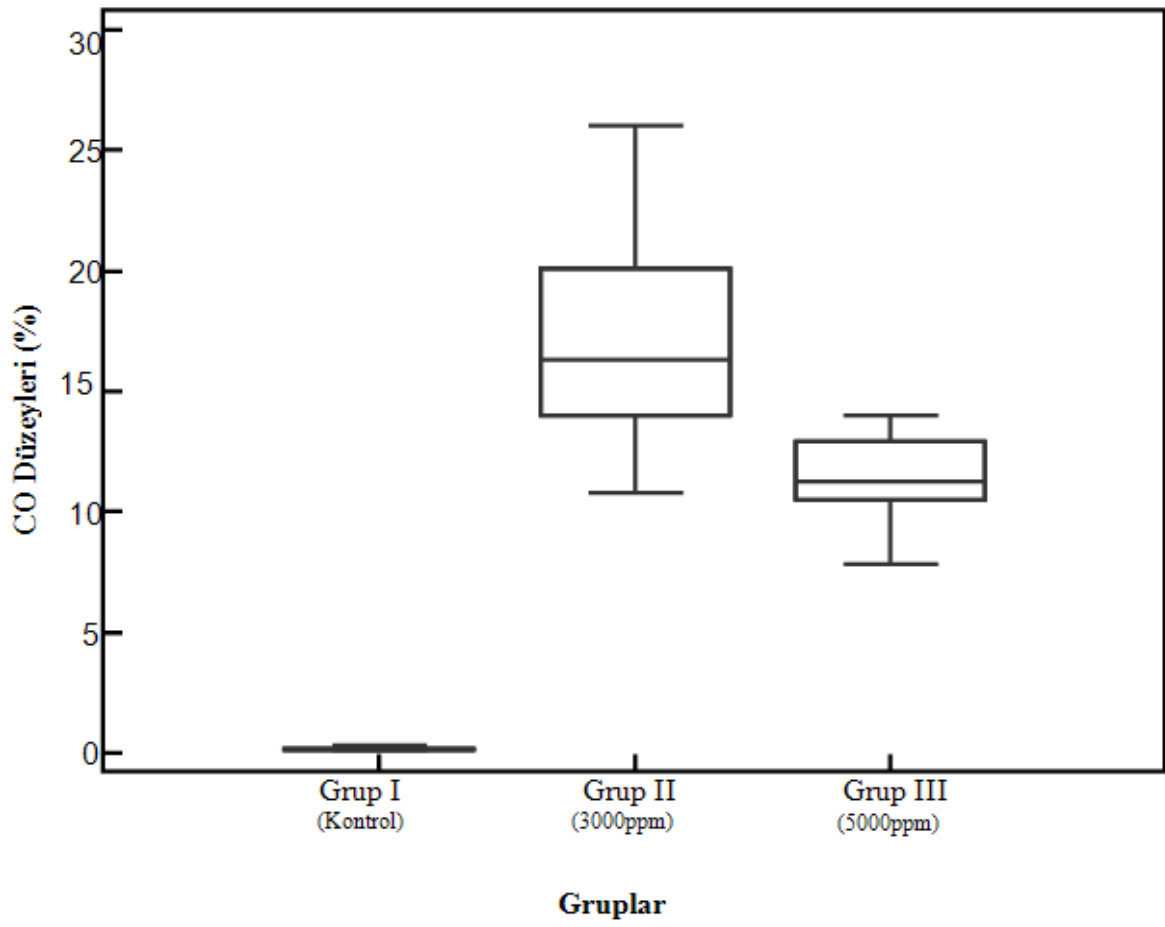
Parametreler	Grup I	Grup II	Grup III
COHb	0.18±0.07 ^a	17.25±5.32 ^b	11.28±2.13
İMA ^c	1.35±0.2	1.57±0.08	1.53±0.11
Serum MDA	0.62±0.15	0.70±0.25	0.82±0.1
Beyin doku MDA	889.99±148.26	885.28±115.07	840.88±94.6
Kalp doku MDA	321.28±78.78	280.88±48.68	307.86±100.09
Böbrek doku MDA	737.20±80.90	752.62±180.81	909.13±164.76
Akc doku MDA	448.02±114.76	378.59±53.22	401.96±77.15
Kc doku MDA	736.97±314.13	766.13±289.70	469.84±84.09

a: p<0.001 Grup I ile diğer grupların karşılaştırılması (Anova)

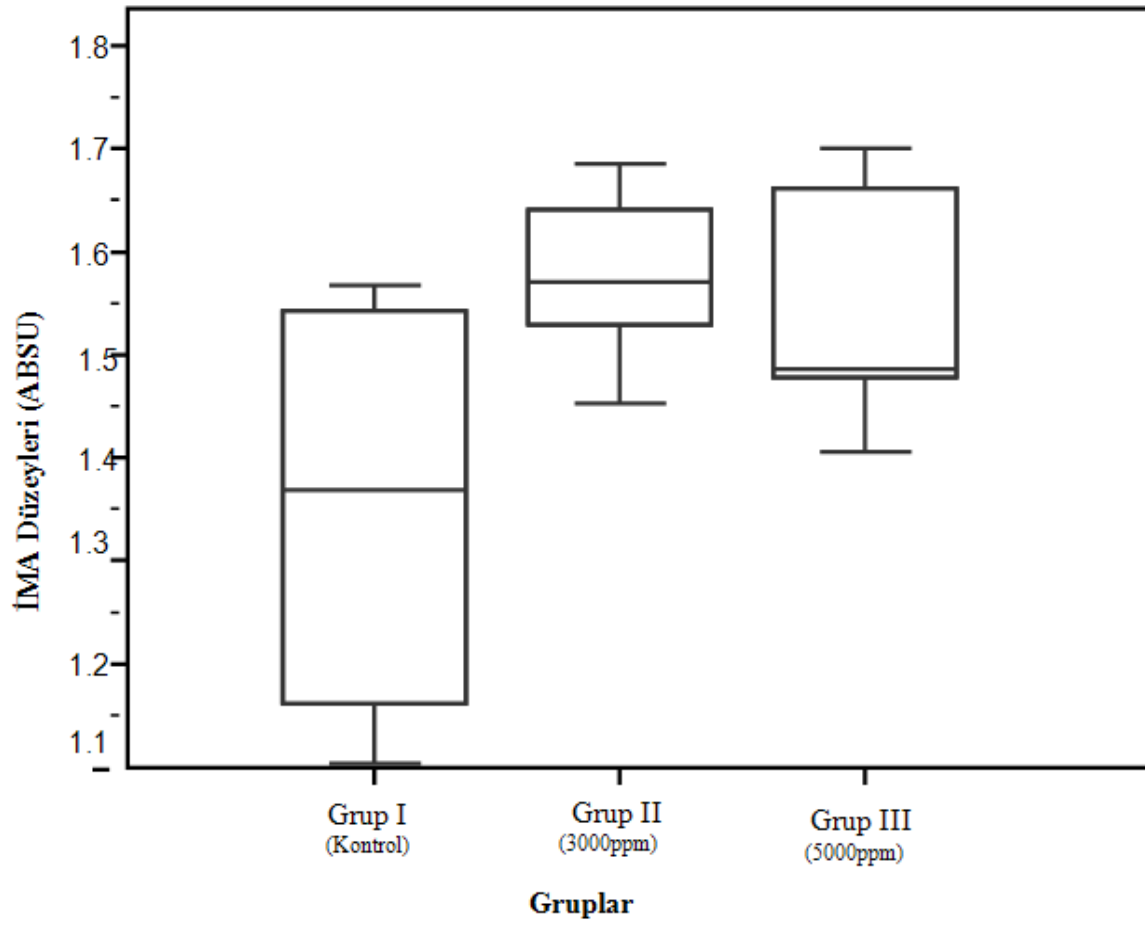
b: p=0.02 Grup II ile Grup III'ün karşılaştırılması

c: p=0.04 Anova 3 grubun karşılaştırılması

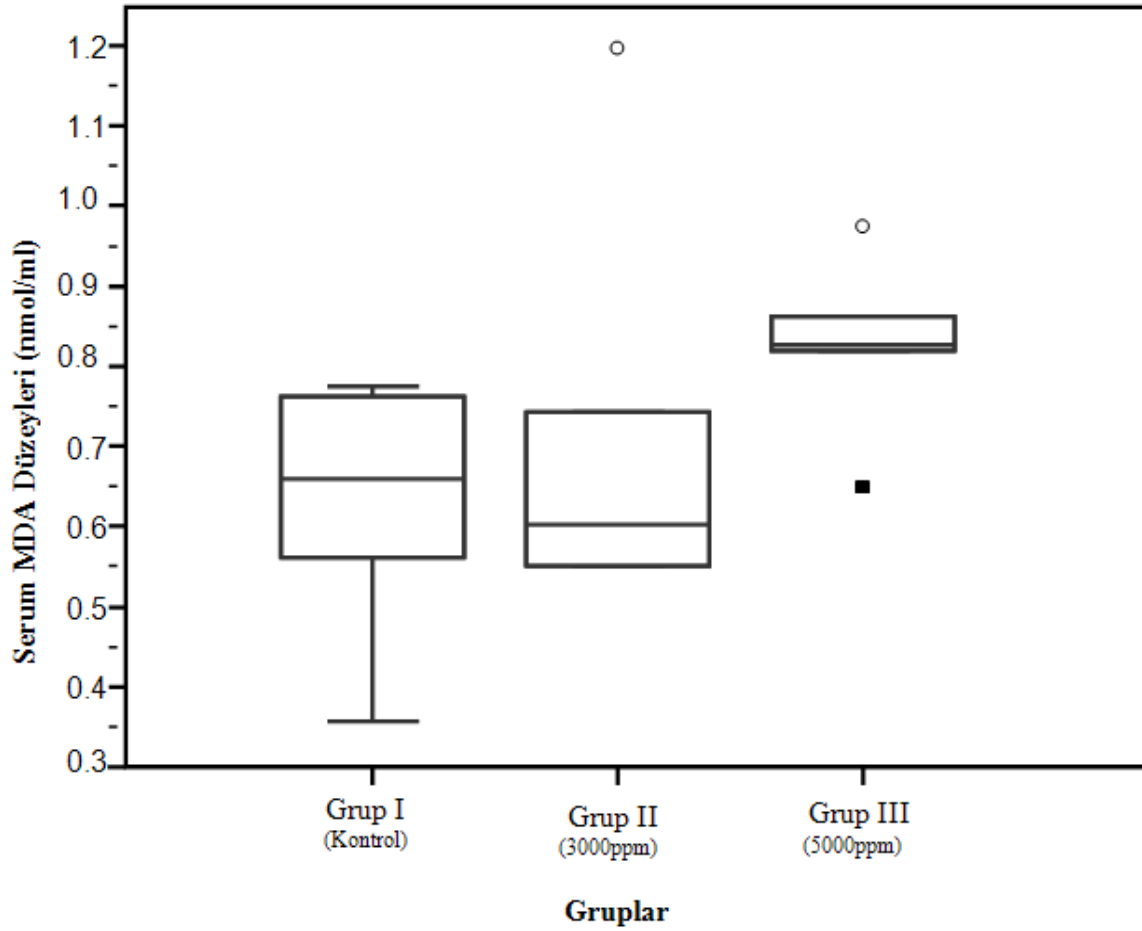
(ikili grup karşılaştırmaları için grupI&II p=0.057, grupI&III p=0.138, grupII&III p=1.0)



Şekil 6. Grupların CO Düzeyleri



Şekil 7. Grupların İMA Düzeyleri



Şekil 8. Serum MDA Düzeyleri

CO zehirlenmeli ratlarda kan biyokimyasal parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde sadece COHb ile İMA seviyeleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu ($r=0.508$, $p=0.03$); serum MDA ile COHb ($r=0.454$, $p=0.06$) veya İMA arasında ($r=0.137$, $p=0.58$) anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü.

Biyokimyasal parametreler ile değerlendirilen tüm organlar için bakılan doku MDA düzeyleri arasında ise anlamlı bir korelasyon yoktu (tüm değerlendirmeler için $p>0.05$).

Histolojik Değerlendirme

Çalışma gruplarımız Grup I, II ve III için yapılan histopatolojik değerlendirme sonuçları ve ortalama hasar dereceleri Tablo 9'da gösterildi.

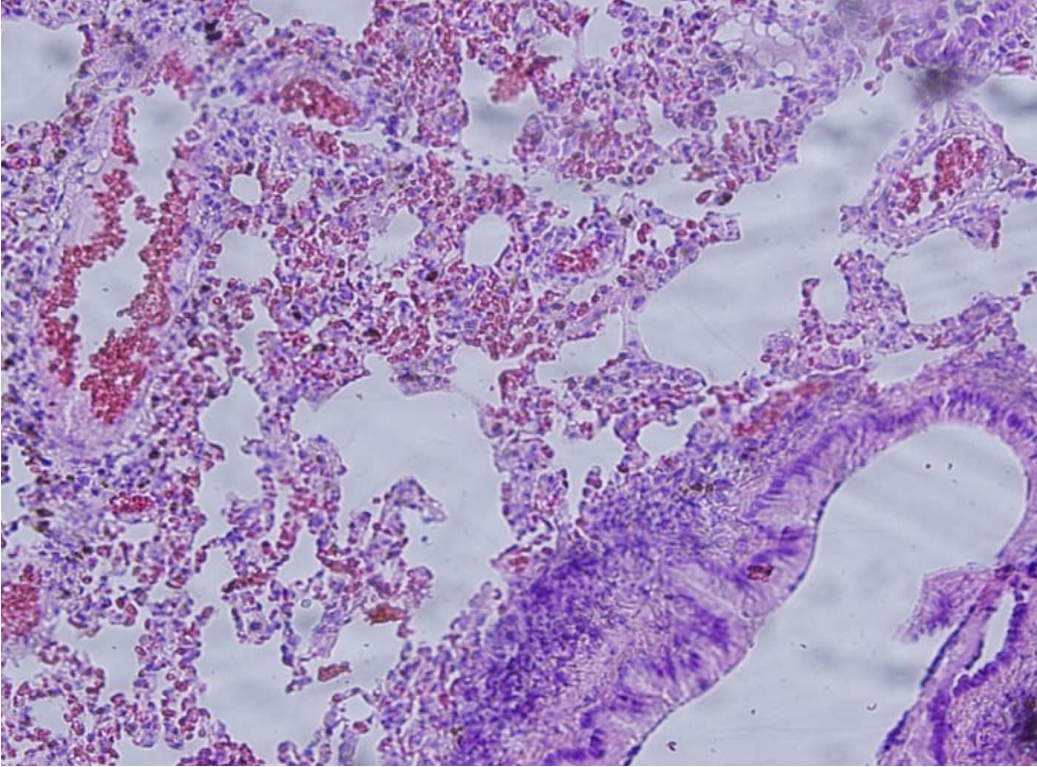
Tablo 9. Grupların Histolojik Değerlendirilmesi

	Grup I	Grup II	Grup III
BEYİN			
Nöron hücre dejenerasyonu	0.5±0.5	1.3±0.5	2.5±0.5
Vasküler konjesyon	0.3±0.5	2.1±0.4	0.6±0.5
Toplam histolojik hasar	0.8±0.9 ^{ab}	3.5±0.5 ^a	3.1±0.4 ^b
KALP			
Miyositlerde dejenerasyon	0.1±0.4	1.6±0.5	1.1±0.4
Vasküler konjesyon	0.5±0.5	2.6±0.5	2.8±0.4
Toplam histolojik hasar	0.6±0.5 ^{ab}	4.3±0.8 ^a	4.0±0.6 ^b
BÖBREK			
Tübüler hc. dejenerasyonu	0.6±0.5	1.6±0.5	1.0±0.6
Medullar konjesyon	0.6±0.5	2.8±0.4	2.0±0.6
Lökosit infiltrasyonu	0.0±0.0	1.5±0.5	1.1±0.4
Toplam histolojik hasar	1.3±0.8 ^{ab}	6.0±0.8 ^a	4.1±1.1 ^b
AKCİĞER			
Lökosit infiltrasyonu	0.8±0.4	2.0±0.6	1.6±0.5
Hemoraji	1.5±0.5	2.5±0.5	0.8±1.3
Alveolar hücre dejenerasyonu	0.8±0.4	1.3±0.5	1.5±0.5
Alveolar ödem	0.0±0.0	0.5±0.5	0.5±0.5
Toplam histolojik hasar	3.1±0.9 ^{ab}	6.3±1.2 ^a	4.5±1.8 ^b
KARACİĞER			
Sinüzoidal dilatasyon	0.3±0.5	0.5±0.5	2.6±0.5
Vasküler konjesyon	0.0±0.0	2.6±0.5	0.5±0.5
Toplam histolojik hasar	0.3±0.5 ^{ab}	3.1±0.7 ^a	3.1±0.7 ^b

a: p=0.002 (Mann-Whitney U test ile Bonferroni test)

b: p=0.002(Mann-Whitney U test ile Bonferroni test)

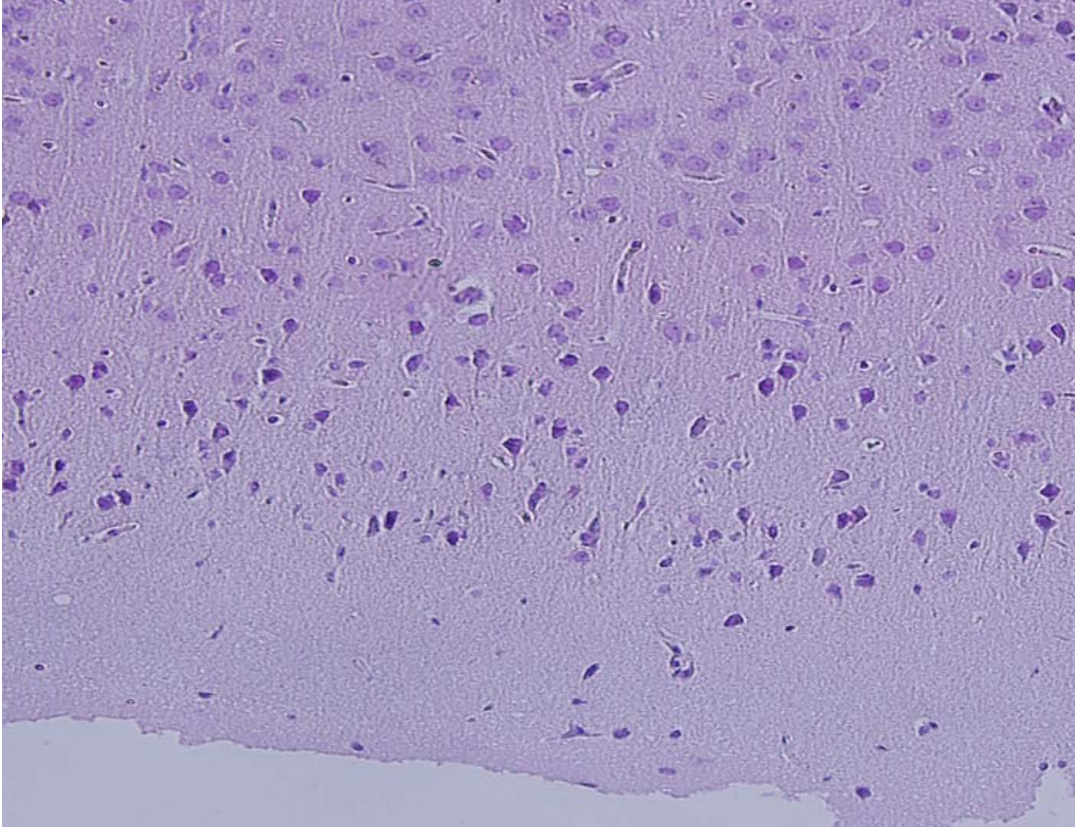
Akciğere ait preparatların değerlendirilmesinde kontrol grubuna göre, grup 2 ve grup 3'de (Resim 4) belirgin hemoraji, lökosit infiltrasyonu ve alveolar hücrelerde dejenerasyon mevcut idi. Grup 3'de lökosit infiltrasyonu ve hemoraji grup 2'ye göre daha belirgin idi.



Resim 4. Grup 3'e Ait Akciğer Dokusu

Akciğer dokusunda alveolar hemoraji ile birlikte yaygın lökosit infiltrasyonu (H&E X 200).

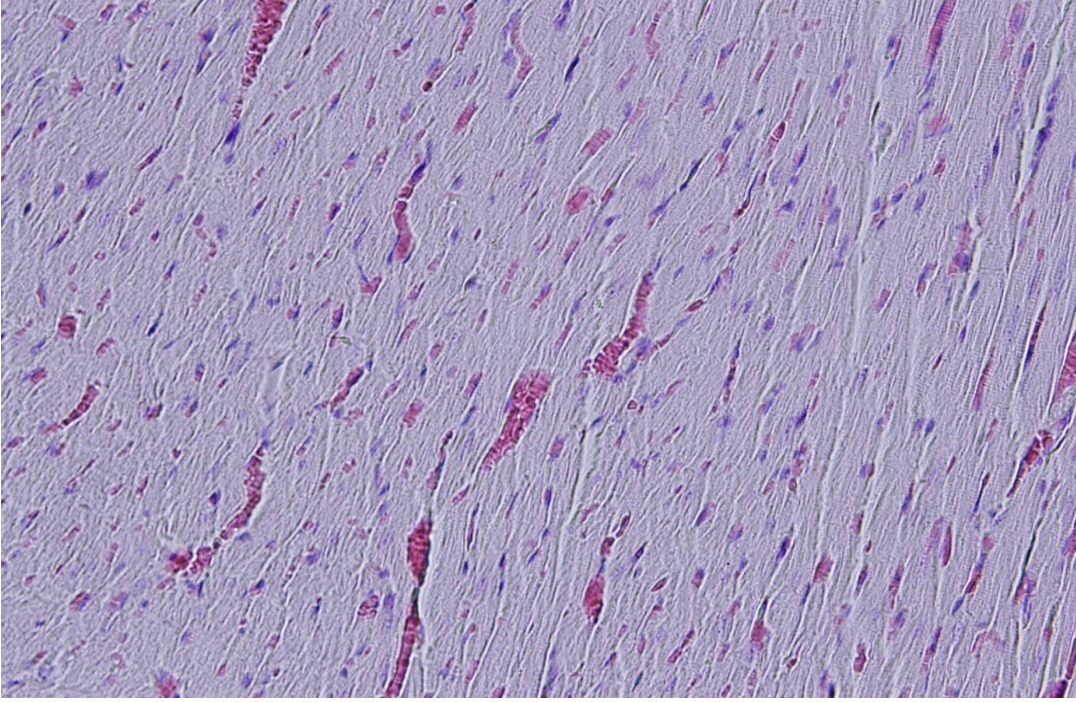
Beyin dokusuna ait preparatların değerlendirilmesinde; grup 2'de kontrol grubuna göre daha fazla hiperkromatik nukleuslu nöron hücreleri ve vasküler konjesyon mevcut idi .Grup 3'de ise yapılan yarıkantitatif değerlendirmede hiperkromatik nukleuslu nöronlar grup 2'ye göre daha fazla izlendi (Resim 5).



Resim 5. Grup 3'e Ait Beyin Dokusu

Beyin dokusunda hiperkromatik nukleuslu nöron hücreleri (H&E X200).

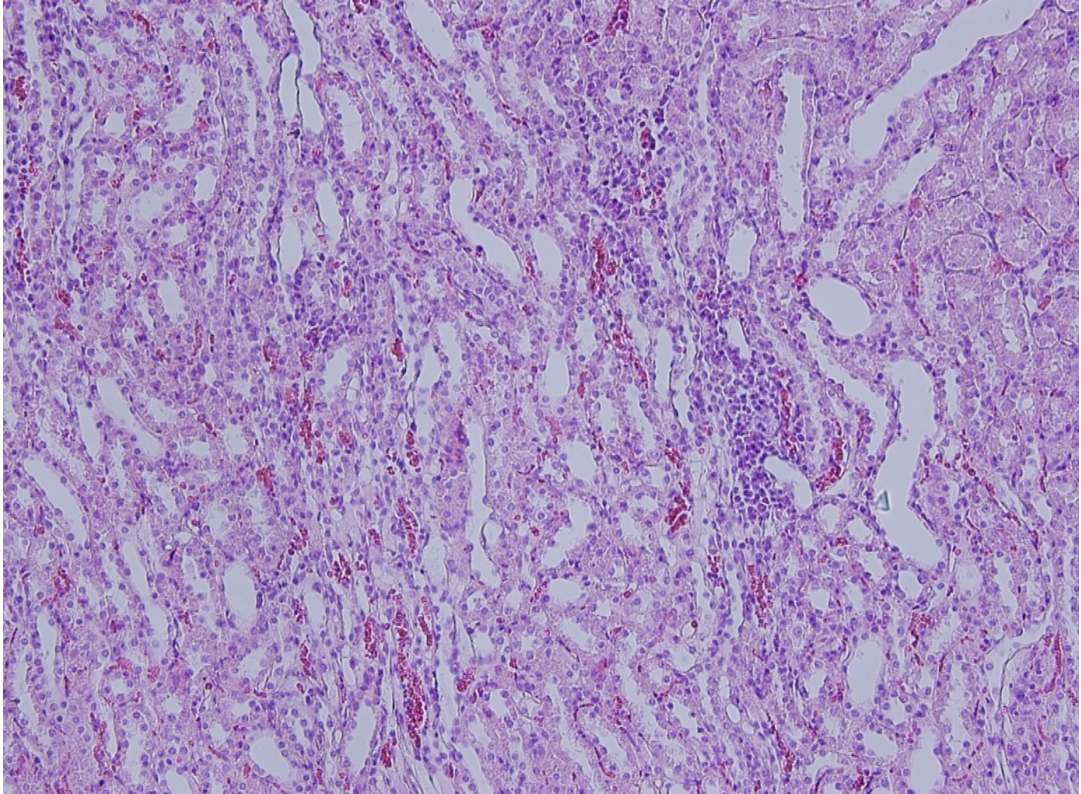
Kalp dokusuna ait preparatların değerlendirilmesinde; grup 2'ye ait preparatlarda kontrol grubuna göre miyositler arasında yer yer açılmalar ve belirgin vasküler konjesyon mevcut idi. Grup 3 de ise vasküler konjesyon diğer gruplara göre daha fazla idi (Resim 6).



Resim 6. Grup 3'e Ait Kalp Dokusu

Kalp dokusunda miyositler arasında vasküler konjesyon (H&E X400).

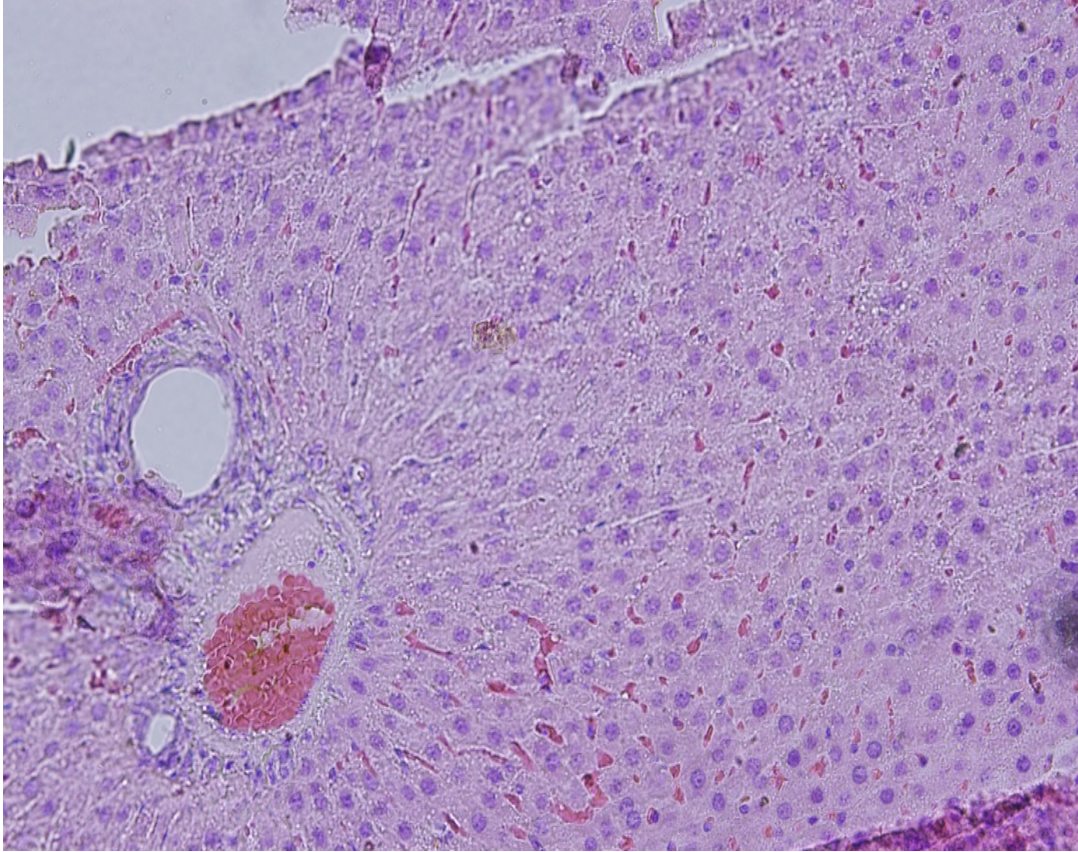
Böbrek dokusuna ait preparatların değerlendirilmesinde; grup 2 ve grup 3’de (Resim 7) kontrol grubuna göre belirgin olarak tubuller arasında vasküler konjesyon mevcut idi. Ayrıca tubuler hücrelerde dejenerasyon ve lökosit infiltrasyonu da mevcut idi. Grup 2 ve grup 3 arasında vasküler konjesyon, tubuler hücre dejenerasyonu ve lökosit infiltrasyonu açısından belirgin bir farklılık izlenmedi.



Resim 7. Grup 3’e Ait Böbrek Dokusu

Böbrek dokusunda belirgin vasküler konjesyon ve tubuler hücre dejenerasyonu (H&E X200).

Karaciğere ait preparatların değerlendirilmesinde, grup 2 de kontrol grubuna ve grup 3'e göre göre sinüzoidal dilatasyon oldukça belirgin idi. Grup 3'de ise sinüzoidal dilatasyon ve sinüzoidler arasında belirgin vasküler konjesyon mevcut idi (Resim 8).



Resim 8. Grup 3'e Ait Karaciğer Dokusu

Karaciğer dokusunda sinüzoidler arasında vasküler konjesyon belirgin idi (H&E X400).

Organların histolojik hasar derecelerinin birbirleri ile korelasyon gösterdiği ve özellikle kalp, beyin ve böbrek hasar skorlarının birbirleriyle oldukça güçlü anlamlı bir pozitif korelasyonu olduğu izlendi (Tablo 10).

Tablo 10. Organların Histolojik Hasar Derecelerinin Birbirleri ile Korelasyonu

	Kalp		Böbrek		Akciğer		Karaciğer	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Beyin	0.781	<0.0001	0.763	<0.0001	0.486	0.04	0.690	0.002
Kalp			0.707	0.001	0.525	0.02	0.724	0.001
Böbrek					0.717	0.001	0.698	0.001
Akciğer							0.480	0.04

Organların histolojik hasar dereceleri ile COHb ve İMA düzeyleri arasındaki korelasyon incelemesi sonuçları Tablo 11’de sunuldu.

Tablo 11. COHb ve İMA Düzeyleri Arasındaki Korelasyon İncelemesi

Histolojik Hasar Derecesi	COHb		İMA	
	r	p	r	p
Beyin	0.687	0.002	0.384	0.11
Kalp	0.690	0.002	0.130	0.60
Böbrek	0.815	<0.0001	0.483	0.04
Akciğer	0.734	0.001	0.583	0.01
Karaciğer	0.792	<0.0001	0.349	0.15

Serum ve doku MDA düzeyleri ile organ histolojik hasar dereceleri arasında ise herhangi bir korelasyon yoktu (tüm karşılaştırmalar için $p>0.05$).

5. TARTIŞMA

Karbonmonoksit zehirlenmesi önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Her yıl özellikle sonbahar ve kış aylarında yüzlerce kişi karbonmonoksit zehirlenmesi nedeniyle kaybedilmektedir. Sıklıkla kaza şeklinde ortaya çıkmakta ve ölümcül olabilmektedir. Ülkemizdeki gerçek rakamlar bilinmemekle birlikte özellikle kış aylarında çok sayıda zehirlenme olgusu ile karşılaşmaktadır (11).

Karbonmonoksit zehirlenmesi semptom ve bulguları, CO zehirlenmeli hastaların prognozu ile hastaların hastaneye başvuru anında ölçülen COHb düzeyleri arasında zayıf bir ilişki vardır. Her ne kadar COHb düzeyleri ile ilişkili semptomları yansıtan bir çok çalışma olmasına rağmen CO zehirlenmesi ile ilgilenen çoğu hekim CO zehirlenmeli hastaların kliniği ile COHb düzeyleri arasında zayıf bir korelasyon olduğunu düşünmektedir (74). Bu durum CO zehirlenmesi ile başvuran hastalarda saptanan oldukça geniş varyasyonlar gösteren COHb düzeyleri nedeniyledir. Bu geniş varyasyonlar maruz kalınan CO düzeyi, maruz kalma süresi, COHb düzeyi için ölçüm almakta geçen süre, CO zehirlenmesine maruz kalan hastanın bazal sağlık durumu, CO zehirlenmesine olan kişisel hassasiyet ve COHb ölçümü için geçen süre zarfında uygulanan destek oksijen tedavisi gibi birçok nedenden kaynaklanabilir. Literatürde CO zehirlenmesi ile ilişkili hastalık şiddeti ve CO zehirlenmesine bağlı sekeller ile COHb düzeyleri veya bilinç kaybı gibi nörolojik semptomların olması gibi bazı klinik parametreler arasında ilişki olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (75,76).

Buna rağmen uzun dönem stabilitesi düşük konvansiyonel bir marker olan COHb düzeylerine alternatif biyokimyasal bir parametre ihtiyacı halen mevcuttur.

Benzer veya farklı sorunlarla bir çok hastalığın erken tanısı için kullanılan biyokimyasal parametrelerde de karşılaşılmakta ve günümüzde araştırmacılar optimal bir parametre bulunabilmesi yönünde uğraşlar vermektedir. İskemi durumlarında albuminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albuminin türevlerinin ölçülmesinin günümüzde birçok iskemik hastalığın tanısında önemli ve kullanılabilir olduğu görülmüştür. Bar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada anjiyografi ile geçici iskemi meydana getirilen hastaların kanlarında IMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan anjioplasti ile reperfüzyon sağlandıktan yaklaşık 6 saat sonra IMA kan konsantrasyonları iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edilmiştir (63). Günümüzde akut göğüs ağrılı hastalarda miyokard iskemisi erken tanısında IMA ölçümü önerilmektedir (77). Yapılan geniş bir çalışmada, göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastalarda akut koroner sendromun dışlanması IMA'nın %90 gibi yüksek oranda negatif prediktif değere sahip olduğu ve negatif kardiyak troponinler ve tanısız olmayan EKG'nin üçünün birarada değerlendirilmesiyle, negatif prediktif değerinin %97.1 oranına kadar yükseldiği saptanmıştır (78).

Çeşitli çalışmalarda IMA düzeyi, pulmoner emboli, mezenter iskemi, periferik arter oklüzyonu, derin ven trombozu, stroke ve akut kardiyak arrest gibi akut iskemik olaylarda yüksek olarak gösterilmiştir, bu sebeple tanısız bir makar olarak uygulanabileceği düşünülmüştür (79,80).

Son yıllarda over torsiyonu (81) ve testis torsiyonunda (82) da IMA'nın yükseldiği gösterilmiştir.

Bu bakış açısı ile CO zehirlenmeli hastalarda IMA düzeylerinin değerlendirildiği literatürdeki mevcut tek çalışma Türedi ve arkadaşları tarafından yakın bir zamanda gerçekleştirilmiştir (29). Türedi ve arkadaşları 33 CO zehirlenmeli hasta ile 49 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırdıkları çalışmalarında, CO zehirlenmeli hastalarda hem başvuru anında hemde tedavinin üçüncü saatinde kan IMA düzeylerini sağlıklı bireylerden yüksek saptamışlardır. Başvuru anında CO zehirlenmeli hastalarda saptanan COHb düzeyleri tedavinin üçüncü saatinde belirgin olarak düşmüş ve tanısal değeri azalmış iken kan IMA seviyelerinde başvuru anında ölçülen değerler ile tedavinin üçüncü saatinde ölçülen değerler arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Bu açıdan CO zehirlenmeli hastalarda IMA seviyelerinin sensitif ve COHb seviyelerinden daha stabil alternatif bir parametre olabileceğini belirtmişlerdir. CO zehirlenmesinde IMA seviyelerinin değerlendirildiği ilk deneysel rat çalışması olan çalışmamızda ise hem 3000ppm düşük CO maruziyet grubunda saptanan IMA seviyeleri (1.57 ± 0.08 ABSU) hemde 5000ppm yüksek CO maruziyet grubunda saptanan IMA seviyeleri (1.53 ± 0.11 ABSU) zehirlenme olmayan gruptan (1.35 ± 0.2 ABSU) yüksek saptanmıştır. Fakat bu yükseklik ikili grupların karşılaştırılmasında anlamlı bulunmamıştır. CO zehirlenmeli ratlarda saptadığımız yüksek IMA seviyeleri Türedi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği klinik çalışma ile bu açıdan uyumludur.

Çalışmamızda COHb düzeyleri ile IMA seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu görülmektedir ($r=0.508$, $p=0.03$). Bu durum yüksek kan COHb seviyeleri ile ortaya çıkan hipoksik durum ve oksidatif stress durumunun bir yansıması olarak kabul edilebilir. Ancak oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilen serum MDA seviyeleri ile COHb düzeyi arasında benzer bir korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızın aksine Türedi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada CO zehirlenmeli

hastalarda ölçülen COHb düzeyleri ile serum IMA seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($r=-0.197$, $p=0.273$) (29). Bu konu ilerleyen dönemlerde yapılacak geniş hasta sayılarını içeren kapsamlı çalışmalar ile irdelenmelidir.

CO toksik etkisini doku hipoksisine neden olarak yapar ve çeşitli sistemik ve nörolojik komplikasyonlara neden olur. Yüksek oksijen ihtiyacı nedeniyle beyin, kalp ve böbrekler CO maruziyetinin hipoksik etkilerine en hassas organlardır. Santral sinir sistemi (SSS) etkilenimi CO zehirlenmesindeki semptomların çoğundan sorumlu tutulmaktadır (15). CO zehirlenmesi ile beyin, akciğer ve miyokarda oluşan hasarı gösteren birçok deneysel ve klinik çalışmalar vardır (83,84). Deney modelimizi oluştururken daha önce yapılmış çalışmalarda kullanılan deneysel CO zehirlenmesi protokolleri içinde en sık kullanılan 3000 ppm ve 5000 ppm CO içerecek şekildeki zehirlenme protokolü seçilerek kullanıldı (85,86).

Deney sonunda CO zehirlenmesi oluşturulan gruplarda COHb düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yükseldiği ve CO zehirlenmesinin başarılı bir şekilde oluşturulduğu görüldü. Gerçekleştirdiğimiz çalışmada CO zehirlenmesine maruz kalan ratlarda beyin, kalp ve böbrek gibi CO zehirlenmesinin en fazla etki ettiği organların yanısıra akciğer ve karaciğer dokusu üzerindeki histopatolojik etkileride değerlendirildi. Çalışmamız sonucunda gerçekleştirdiğimiz histopatolojik değerlendirmede gerek 3000 ppm düşük CO grubunda ve gerek 5000 ppm yüksek CO grubunda tüm organlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek histopatolojik hasar olduğu saptandı. Organların histopatolojik hasar derecelerinin birbirleri ile korele olduğu ve özellikle kalp, beyin ve böbrek hasar skorlarının birbirleri ile oldukça güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Bu durum CO zehirlenmesinde sadece kalp, beyin ve böbrek değil tüm vücutta global bir hipoksik sürecin işareti olarak değerlendirildi. Literatür incelendiğinde

Piantadosi ve arkadaşları 2500 ppm 60 dk. CO'e maruz bırakarak CO zehirlenmesi oluşturdukları ratlarda beyin dokusunu elektron mikroskopisi ile değerlendirmişler ve korteks, globus pallidus ve serebellumda anlamlı derecede yüksek histopatolojik hasar görmüşlerdir (87).

Histopatolojik hasar ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde ise COHb seviyeleri ile tüm organlardaki hasar derecesi arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu, fakat IMA ve MDA seviyelerinin benzer bir ilişkiyi yansıtmadığı izlendi. Türedi ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği klinik çalışmada hastalar klinik olarak zehirlenme şiddetine göre sınıflandırıldığında COHb seviyelerindeki artış ile zehirlenme şiddetinde artış olduğu ancak IMA seviyelerinin zehirlenme şiddetine göre anlamlı olarak değişmediği izlenmektedir (29). Bir diğer araştırmada Çevik ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile COHb düzeyleri ile zehirlenme şiddeti skoru arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir (88).

Daha önce elde edilen bu iki bilgi birlikte çalışmamız sonuçları birlikte değerlendirildiğinde gerek histopatolojik ve gerek klinik olarak zehirlenme şiddetini COHb düzeylerinin daha iyi yansıtabileceği söylenebilirse de bu önemli konunun daha geniş hasta sayıları ile gerçekleştirilecek çalışmalar ile daha net bir şekilde ortaya koyulması gereklidir.

6. SONUÇLAR

1. CO zehirlenmesinde IMA seviyelerinin değerlendirildiği ilk deneysel rat çalışması olan çalışmamızda hem 3000ppm düşük CO maruziyet grubunda saptanan IMA seviyeleri (1.57 ± 0.08 ABSU) hemde 5000ppm yüksek CO maruziyet grubunda saptanan IMA seviyeleri (1.53 ± 0.11 ABSU) zehirlenme olmayan gruptan (1.35 ± 0.2 ABSU) yüksek saptanmıştır.
2. COHb düzeyleri ile IMA seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu görülmektedir ($r=0.508$, $p=0.03$). Bu durum yüksek kan COHb seviyeleri ile ortaya çıkan hipoksik durum ve oksidatif stress durumunun bir yansıması olarak kabul edilebilir. Ancak oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilen serum MDA seviyeleri ile COHb düzeyi arasında benzer bir korelasyon saptanmamıştır.
3. Gerek 3000ppm düşük CO grubunda ve gerek 5000ppm yüksek CO grubunda tüm organlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek histopatolojik hasar olduğu saptanmıştır. Ayrıca organların histopatolojik hasar derecelerinin birbirleri ile korele olduğu ve özellikle kalp, beyin ve böbrek hasar skorlarının oldukça güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu durum CO zehirlenmesinde sadece kalp, beyin ve böbrek değil tüm vücutta global bir hipoksik sürecin işareti olarak değerlendirilebilir.
4. Histopatolojik hasar ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde ise COHb seviyeleri ile tüm organlardaki hasar derecesi arasında

güçlü bir pozitif korelasyon olduğu, fakat IMA ve MDA seviyelerinin benzer bir ilişkiyi yansıtmadığı izlenmiştir. Bu sonuç literatür bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde gerek histopatolojik ve gerek klinik olarak zehirlenme şiddetini COHb düzeylerinin daha iyi yansıtabileceği yönünde değerlendirilebilirse de bu önemli konunun daha geniş hasta sayıları ile gerçekleştirilecek çalışmalar ile daha net bir şekilde ortaya koyulması gereklidir.

7. ÖZET

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİ VE HİSTOPATOLOJİK HASAR İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Deneysel olarak oluşturulan CO zehirlenmesi modelinde kan IMA seviyelerinin CO zehirlenmesinde tanısal değerinin belirlenmesi, zehirlenme şiddeti ve mortalite ile ilişkisi değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada 36 adet dişi rat randomize olarak, IMA düzeylerinin tanısal değerinin inceleneceği grup I (kontrol grubu), grup II (düşük doz CO zehirlenmesi grubu) ve grup III (yüksek doz CO zehirlenmesi grubu) ve IMA değerlerinin mortalite ile ilişkisinin değerlendirileceği grup IV (kontrol grubu), grup V (düşük doz CO zehirlenmesi grubu) ve grup VI (yüksek doz CO zehirlenmesi grubu) olarak gruplara ayrıldı. Kontrol grupları (Grup I ve IV) 30 dk süresince oda havasında, Grup II ve V ratlar 3 lt/dk 3000 ppm CO gazına, Grup III ve VI 3 lt/dk 5000 ppm CO gazına maruz bırakıldı. IMA tanısal değerinin değerlendirileceği Grup I, grup II ve grup III ratlardan COHb, IMA ve MDA ölçümleri için kan örnekleri alınıp beyin kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek dokuları çıkarılarak doku MDA ölçümü ve histopatolojik skorlama ile değerlendirildi. IMA'nın mortalite açısından değerlendirilmesi için grup IV, grup V ve grup VI ratlardan deney sonunda sadece kan IMA seviyeleri için kan örneği alınıp ek bir işlem yapılmadan bir ay süreyle mortalite açısından takip edildiler.

Bulgular: Çalışmamız sonucunda mortalite açısından takip edilen Grup IV, Grup V ve Grup VI'daki ratlar 1 ay süresince mortalite saptanmadığı için mortalite açısından IMA düzeylerinin değeri hakkında bilgi sahibi olunamadı.

IMA düzeylerinin tanısal değerinin incelendiği gruplardan hem 3000ppm düşük CO maruziyet grubunda (Grup II) saptanan IMA seviyeleri (1.57 ± 0.08 ABSU) hemde 5000ppm yüksek CO maruziyet grubunda (Grup III) saptanan IMA seviyeleri (1.53 ± 0.11 ABSU) zehirlenme olmayan gruptan (Grup I) (1.35 ± 0.2 ABSU) anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0.05$). COHb düzeyleri ile IMA seviyeleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r = 0.508$, $p = 0.03$). Gerek 3000ppm düşük CO grubunda ve gerek 5000ppm yüksek CO grubunda tüm organlarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek histopatolojik hasar olduğu saptandı ($p < 0.05$). Histopatolojik hasar ile biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon incelendiğinde ise COHb seviyeleri ile tüm organlardaki hasar derecesi arasında güçlü bir pozitif korelasyon olduğu ($p < 0.005$), fakat IMA ve MDA seviyelerinin benzer bir ilişkiyi yansıtmadığı izlendi.

Sonuç: CO zehirlenmesinde sadece kalp, beyin ve böbrek değil tüm vücutta global bir hipoksik süreç mevcuttur. CO zehirlenmesinde kan IMA seviyeleri mevcut tanısal parametre olan COHb düzeyleri ile korele olarak artmaktadır. Bu sonuçlar CO zehirlenmesinde IMA seviyelerinin tanısal olarak kullanılma potansiyelini yansıtmaktadır. Çalışmamızda histopatolojik olarak zehirlenme şiddetini, COHb düzeylerinin diğer biyokimyasal parametrelerden daha iyi yansıttığı saptanmasına rağmen bu önemli konu gerçekleştirilecek yeni çalışmalar ile daha net bir şekilde ortaya koyulması gereklidir.

Anahtar kelimeler: Karbonmonoksit zehirlenmesi, İskemi modifiye albumin

8. SUMMARY

ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN CARBON MONOXIDE POISONING AND THEIR CORRELATION WITH HISTOPATHOLOGICAL DAMAGE

Aim: To determine the diagnostic value of blood ischemia modified albumin (IMA) levels in experimentally induced CO poisoning and to analyze the correlation with poisoning severity and mortality.

Materials and Methods: Thirty-six female rats were randomly assigned to one of 6 groups; Groups I (control group), II (low dose CO poisoning) and III (high dose CO poisoning) for the investigation of the diagnostic value of IMA, and Groups IV (control group), V (low dose CO poisoning) and VI (high dose CO poisoning) for the analysis of the correlation between IMA levels and mortality. The control groups (I and IV) were kept at room temperature for 30 min, while Groups II and V were exposed to 3 l/min of 3000 ppm CO gas and Groups III and VI to 3 l/min of 5000 ppm CO gas. Blood samples were taken for COHb, IMA and MDA measurement from Group I, II and III rats in which the diagnostic value of IMA was to be investigated while brain, heart, lung, liver and kidney tissues were removed and analyzed using MDA measurement and histopathological scoring. Blood specimens for IMA levels were taken from group IV, V and VI rats for the analysis of IMA in terms of mortality at the end of the experiment, and mortality was monitored for a month with no additional procedure being performed.

Results: No information could be obtained regarding the value of IMA levels in terms of mortality since none was determined in rats in Groups IV, V and VI, monitored in terms of mortality, over a period of 1 month.

Of those groups in which the diagnostic value of IMA was investigated, IMA levels were significantly higher (1.57 ± 0.08 ABSU) in the 3000 ppm low CO poisoning group (Group II) and 5000 ppm high CO exposure group (Group III) (1.53 ± 0.11 ABSU) compared to the non-poisoning group (Group I) (1.35 ± 0.2 ABSU) ($p < 0.05$). A significant positive correlation was observed between COHb and IMA levels ($r = 0.508$, $p = 0.03$). Significantly higher histopathological damage in all organs was determined in both the 3000 ppm low CO group and the 5000 ppm high CO group compared to the control group ($p < 0.05$). When the correlation between histopathological damage and biochemical parameters was investigated we observed a strong positive correlation between COHb levels and degree of damage in all organs ($p < 0.005$), though IMA and MDA levels reflected no similar relationship.

Conclusion: There is a global hypoxic process in the whole body in CO poisoning, not just in the heart, brain and kidney. Blood IMA levels in CO poisoning rise in correlation with those of COHb, the current diagnostic parameter. These findings reflect the diagnostic use potential of IMA levels in CO poisoning. Although our study determined that COHb levels histopathologically reflect poisoning severity better than other parameters, this important subject needs to be clarified through further research.

Key words: Carbon monoxide poisoning, ischemia modified albumin

9. KAYNAKLAR

1. Özdemir HS, Kaplanoğlu V. Karbonmonoksit zehirlenmesi. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2:74-80.
2. Serdar A. Karbonmonoksit zehirlenmesi ve kardiyovasküler etkilenim. Anadolu Kardiyol Derg 2005;5:122-3.
3. Kandış H, Katırcı Y, Karapolat BS. Kabonmonoksit zehirlenmesi. Düzce Üniversitesi Tıp Fak Derg 2009;11:54-60.
4. Kandis H, Katırcı Y, Çakır Z, Aslan Ş, Uzkeser M, Bilir Ö. Acil servise karbonmonoksit Entoksikasyonu ile başvuran olguların geriye dönük analizi. Akademik Acil Tıp Derg 2007;5:21-5.
5. Goldstein M. Carbon monoxide poisoning. J Emerg Nurs 2008;34:538-42.
6. Doherty S. History, pathophysiology, clinical presentation and role of hyperbaric oxygen in acute CO poisoning. Emerg Med 2000;12:55-61.
7. Kırel B, Akın A, Sezgin ME, Şenses EY, Ünal Y. Karbonmonoksit zehirlenmesi ve hiperbarik oksijen tedavisi. Çocuk Sağlığı ve Hast. Derg 2005;48:164-7.

8. Dere K, Şen H, Teksöz E, Uzun G, Kul M, Özkan S, Dağlı G. Karbonmonoksit zehirlenmesinin geç fazında hiperbarik oksijen tedavisi. *Türk Anest Rean Derg* 2009;37:48-51.
9. Piandatosi CA. Carbon monoxide, oxygen transport and oxygen metabolism. *J Hyperbar Med* 1987;2:27.
10. Van Meter KW. Carbon monoxide poisoning. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds), *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide* McGraw-Hill, New York 2004;6:1238-42.
11. Güven M. Karbonmonoksit zehirlenmesi: Görünmez kaza. *Yoğun Bakım Derg* 2005;5:221-6.
12. Bojakowski K, Gaciong Z, Grochowiecki T, Szmidt J. Carbon monoxide may reduce ischemia reperfusion injury: A case report of complicated kidney transplantation from a carbon monoxide poisoned donor. *Transplantation Proceedings* 2007;39:2928-9.
13. Davutoglu VÖ, Gunay N, Kocoglu H, Gunay NE, Yildirim C, Cavdar M, Tarakcioglu M. Serum levels of NT-ProBNP as an early cardiac marker of carbon monoxide poisoning. *Inhal Toxicol* 2006 ;18:155-8.
14. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Topbas M, Karahan SC, Yeniocak S, Turan I, Eroglu O, Ucar U, Karaca Y, Turkmen S, Russell RM. The value of ischemia-modified albumin compared with d-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Respir Res* 2008;9:49.

15. Şen H, Özkan S. Karbonmonoksit zehirlenmesi. TAF Prev Med Bull 2009;8:351-6.
16. Siow RCM, Sato H, Mann GE. Heme oxygenase-carbon monoxide signalling pathway in atherosclerosis: Anti-atherogenic action of bilirubin and carbon monoxide. Cardiovasc.Res 1999;41:385-94.
17. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. Toxikology 2002;180:139-50.
18. Gorman DF. Carbon monoxide: From toxic poison to brain messenger. S Pac Underwater Med Soc J 1995;25:77.
19. Gill AL, Bell CN. Hyperbaric oxygen: its uses, mechanism of action and outcomes. QJM 2004;97:385-95.
20. İnal V. Karbonmonoksit zehirlenmesi ve tedavisi. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim. 2005;3:34-41.
21. Steward RD, Hake CL. Paint remover hazard. JAMA 1976;235:398-401.
22. Ball EG, Strittmatter CF, Cooper O. The reaction of cytochrome oxidase with carbon monoxide. J Biol Chem 1951;193:635-47.
23. Goldbaum LR, Orellano T, Dergal E. Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. Ann Clin Lab Sci 1976;6:372-6.
24. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. J Korean Med Sci 2001;16:253-61.

25. Cobb N, Etzel RA. Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988. *JAMA* 1991;266:659-63.
26. Kao LW, Nanagas KA. Carbon Monoxide Poisoning. *Emerg Med Clin N Am* 2004; 22:985-1018.
27. Hampson NB, Norkool DM. Carbon monoxide poisoning in children riding in the back of pickup trucks. *JAMA* 1992;267:538-40.
28. Heckerling PS, Leikin JB, Maturen A. Ocult carbon monoxide poisoning: Validation of a prediction model. *Am J Med* 1988;84:251-6.
29. Turedi S, Cinar O, Kaldirim U, Mentese A, Tatli O, Cevik E , Tuncer SK, Gunduz A, Yamanel L, Karahan SC. Ischemia-modified albumin levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2010 (baskıda).
30. Piantadosi CA. Carbon Monoxide Poisoning. *Undersea Hyperb Med* 2004;31:167-77.
31. Weaver LK. Carbon Monoxide Poisoning. *N Engl J Med* 2009;360:1217-25.
32. Brown SD, Piantadosi CA. In Vivo Binding of Carbon Monoxide to Cytochrome c Oxidase in Rat Brain. *J Appl Physiol* 1990;68:604-10.
33. Turner M, Hamilton-Farrell MR, Clark RJ. Carbon monoxide poisoning: an update. *J Accid Emerg Med* 1999;16:92-6.

34. Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after CO hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest* 1992;90:1193-9.
35. Horowitz AL, Kaplan R, Sarpel G. Carbon monoxide toxicity: MR imaging in the brain. *Radiol* 1987;162:787-8.
36. Ryter SW, Otterbein LE. Carbon Monoxide in Biology and Medicine. *Bioassays* 2004;26:270-80.
37. Prockop LD. Carbon monoxide brain toxicity: clinical, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, and neuropsychological effects in 9 people. *J Neuroimaging* 2005;15:144-9.
38. Handa PK, Tai DY. Carbon monoxide poisoning: a five year review at Tan Tock Seng Hospital, Singapore. *Ann Acad Med* 2005;34:611-4.
39. Fak AS. Karbon monoksit zehirlenmesi ve kardiyovasküler etkilenim. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5:122-3.
40. Penney DG. Chronic carbon monoxide poisoning: a case series. In: Penney DG, ed. *Carbon monoxide poisoning*. Boca Raton, FL: CRC Press 2008;551-67.
41. Krantz T, Thisted B, Strom J, Sorensen MB. Acute carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32:278- 83.
42. Jaeger K, Ruschulte H, Heine J, Piepenbrock S. Carbon monoxide poisoning. *Anaesthesiol Reanim* 2000;25:74-7.

43. Ersanli D, Yildiz S, Togrol E, Ay H, Qyrdedi T. Visual loss as a late complication of carbon monoxide poisoning and its successful treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Swiss Med Wkly* 2004;134:650-5.
44. Choi IS. Brainstem auditory evoked potential in a case of severe carbon monoxide intoxication. *Yonsei Med J* 1983;24:149-52.
45. Touger M, Gallagher GJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995;25:481-3.
46. Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73:80-6.
47. Thom SR. Hyperbaric-oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347:1105-6.
48. Hampson NB, Mathieu D, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: interpretation of randomized clinical trials and unresolved treatment issues. *Undersea Hyperb Med* 2001;28:157-64.
49. Mehta SR. Carbon Monoxide Poisoning. *MJAFI* 2007;63:362-5.
50. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Orme JF Jr, Thomas FO, Morris AH. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347:1057-67.

51. Gorman DF, Clayton D, Gilligan JE, Webb RK. A longitudinal study of 100 consecutive admissions for CO poisoning to the Royal Adelaide Hospital. *Anesth Intens Care* 1992;20:311-6.
52. Cunningham RT, Morrow JI, Johnston CF, Buchanan KD. Neuron-specific enolase concentrations in patients with neurological disorders. *Clin Chim Acta* 1994; 230:117-124.
53. Abraha HD, Butterworth J. Both PMW, Wassif WS, Garthwaite J, Sherwood RA, Serum S100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke. *Ann Clin Biochem* 1997;34:546-50.
54. Elting JW, de Jager AEJ, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, van der Naalt J, Smit Sibinga CT, Sulter GA, de Keyser J. Comparison of serum S100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neural Sci* 2000;181:104-10.
55. Böttiger BW, Mobes S, Glatzer R, Bayer Gries A, Baartsch P, Motsch J, Mortin E. Astroglial protein S100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans. *Circulation* 2001;103:2694-8.
56. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng* 1999;12:439-46.
57. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), *Harper's Biochemistry*. Middle East Edition, California 1993:665–87.

58. Chevion M, Jiang Y, Har-El R, Berenshtein E, Uretzky G, Kitrossky N. Copper and iron are mobilized following myocardial ischemia: Possible predictive criteria for tissue injury. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:1102–6.
59. Wardman P, Candeias LP. Fenton chemistry: an introduction. *Radiat Res* 1996;145:523-31.
60. Nor Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113–4.
61. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, et al. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. *Clin Chem* 2003;49:581–5.
62. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311–5.
63. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141:985–91.
64. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29-34.

65. Sharma R, Gaze DC, Pellerin D, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, Collinson PO, Brecker SJ. Ischemia-modified albumin predicts mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47:493-502.
66. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem* 1993;26:351-7.
67. Nordberg J, Arnér ES. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1287-312.
68. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:28.
69. Sevanian A, Ursini F. Lipid peroxidation in membranes and low-density lipoproteins: similarities and differences. *Free Radic Biol Med* 2000;29:306-11.
70. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri. *Mimoza Yayınları* 1995;1-128.
71. Aviram M. Malondialdehit affects the physico-chemical and biological characteristics of oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis* 1990;84:141-3.
72. Yagi K. Assay for blood plasma or serum. *Methods Enzymol* 1984;105:328-31.
73. Mihara M, Uchiyama M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem* 1978;86:271-8.
74. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning a public health perspective. *Toxicology* 2000;145:1-14.

75. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 1999;15:297-317.
76. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:491-7.
77. Keating L, Bengler JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, Pullinger R. The PRIMA study: presentation ischaemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006;23:764-8.
78. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, Januzzi JL, Jesse RL, Kaski JC, Kontos MC, Lefevre G, Mutrie D, Sinha MK, Uettwiller-Geiger D, Pollack CV. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006;152:253-62.
79. Turedi S, Gunduz A, Mentese A, Karahan SC, Yilmaz SE, Eroglu O, Nuhoglu I, Turan I, Topbas M. Value of ischemia-modified albumin in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Emerg Med* 2007;25:770-3.
80. Gunduz A, Turedi S, Mentese A, Altunayoglu V, Turan I, Karahan SC, Topbas M, Aydin M, Eraydin I, Akcan B. Ischemia-modified albumin levels in cerebrovascular accidents. *Am J Emerg Med* 2008;26:874-8.
81. Aran T, Guven S, Unsal MA, Alver A, Mentese A, Yulug E. Serum Ischemia-modified albumin as a novel marker of ovarian torsion: An experimental study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;150:72-5.

82. Kutlu O, Mentese A, Turkmen S, Turedi S, Gunduz A, Yulug E, Alver A, Karahan SC. Investigation of the possibility of using Ischemia-modified albumin in testicular torsion:an experimental study. *Fertil Steril* 2010 (Baskıda).
83. Dahms TE, Younis LT, Wiens RD, Zarnegar S, Byers SL, Chaitman BR. Effects of carbon monoxide exposure in patients with documented cardiac arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:442-50.
84. Hopkins RO, Fearing MA, Weaver LK, Foley JF. Basal ganglia lesions following carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 2006;20:273-81.
85. Yardan T, Meric M, Bozkurt A, Bilge S, Bas DB, Bedir A, Ozdemir T, Baydin A. The role of heart-type fatty acid-binding protein in the evaluation of carbon monoxide poisoning in rats. *Hum Exp Toxicol* 2010 (Baskıda).
86. Brvar M, Mozina M, Osredkar J, Suput D, Bunc M. Prognostic value of S100B protein in carbon monoxide-poisoned rats. *Crit Care Med* 2004;32:2128-30.
87. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and Delayed Neuronal Damage after Carbon Monoxide Poisoning in the Rat. *Experimental Neurology* 1997;147:103-14.
88. Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S, Kalkan S, Sahin A. Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *Int J Clin Pract* 2006;60:1558-64.