T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE KARBOKSİHEMOGLOBİN (COHb) SEVİYESİ İLE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE TANIDAKİ ETKİNLİĞİ

Dr. Recep KUŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ

ADANA-2021

T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE KARBOKSİHEMOGLOBİN (COHb) SEVİYESİ İLE GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI VE TANIDAKİ ETKİNLİĞİ

Dr. Recep KUŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ

ADANA-2021

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi'nde uzmanlığa ilk başladığım andan itibaren sürekli yanımda olan, eğitimim ve tez süreci boyunca desteğini ve sabrını benden esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ'e,

Bilgi ve tecrübeleri ile bize her daim yol gösteren değerli hocam, Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı, Sayın Prof. Dr.Ahmet SEBE'ye,

Eğitimime olan katkıları nedeniyle değerli hocalarım Prof. Dr. Ayça AÇIKALIN AKPINAR ve Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL'e teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimini birlikte geçirdiğimiz sevgili Araştırma Görevlisi dostlarıma, Çukurova Üniversitesi'nde birlikte çalışmaktan gurur duyduğum hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca beni destekleyen ve bugünlere getiren rahmetli canım babam, sevgili annem ve sevgili eşime teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR....I
İÇİNDEKİLER....II
TABLOLAR LİSTESİ....III
ŞEKİLLER LİSTESİ....IV
KISALTMALAR LİSTESİ....V
ÖZET....VI
ABSTRACT....VII
1. GİRİŞ ve AMAÇ....1
2. GENEL BİLGİLER....3
2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi....3
2.1.1. Tarihçe....3
2.1.2. Epidemiyoloji....4
2.1.3. Patofizyoloji....5
2.1.4. Klinik Bulgular....10
2.1.4.1. Kardiyovasküler Bulgular....12
2.1.4.2. Nörolojik Bulgular....13
2.1.4.3. Görüntüleme Yöntemleri....14
2.1.4.3.1. Bilgisayarlı Tomografi ile Görüntüleme....14
2.1.4.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme....15
2.1.5. Tanı....18
2.1.5.1. Ayrıcı Tanı....20
2.1.6. Tedavi....20
3. GEREÇ ve YÖNTEM....27
3.1. Araştırmanın Özellikleri....27
3.2. Veriler....27
3.3. İstatistiksel Analiz....27
4. BULGULAR....29
5. TARTIŞMA....48
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER....58
7. KAYNAKLAR....61

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 1. Karbonmonoksit zehirlenmesinde sistemik bulgular 11
Tablo 2. Karbonmonoksit zehirlenmesinin belirti ve bulguları 12
Tablo 3. Başvuru şikayetlerinin dağılımı 30
Tablo 4. Sistemik hastalıkların dağılımı 31
Tablo 5. Kullanılan tütün ürünü, alkol ve uyarıcı madde dağılım verileri 32
Tablo 6. Genel durumun ve bilinç durumunun değerlendirilmesi 32
Tablo 7. Genel durumu kötü olan hastaların vital bulguları, EKG bulguları ve görüntüleme bulguları 33
Tablo 8. Glasgow koma skorları (GKS) ve vital bulgular 34
Tablo 9. Olguların EKG değişikliklerinin dağılımı 35
Tablo 10. Nörolojik muayene bulgularının dağılımı 36
Tablo 11. Serebral görüntüleme bulgularının dağılımı 37
Tablo 12. Özellikli hastaların bulguları 38
Tablo 13. Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı 39
Tablo 14. Laboratuvar bulguları 41
Tablo 15. Hastanın COHb değerleri ile görüntüleme, nörolojik muayene ve EKG bulgusu varlığının karşılaştırılması 42
Tablo 16. Görüntüleme bulguları ile nörolojik bulguların karşılaştırılması 43
Tablo 17. Görüntüleme bulgusu ile vital bulguların karşılaştırılması 43
Tablo 18. Görüntüleme bulguları ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması 44
Tablo 19. Görüntüleme bulgusu varlığı ile laboratuvar bulgularının regresyon analizi 45
Tablo 20. Hastanın laktat değerleri ile görüntüleme, nörolojik muayene ve EKG bulgusu varlığının karşılaştırılması 46

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 1. Sistemik dolaşımda karbonmonoksit ve hemoglobin ilişkisi 6
Şekil 2. Karbonmonoksit zehirlenmesinin patofizyolojisi 9
Şekil 3. Karbonmonoksit zehirlenmesi durumunda gelişen bulgu ve belirtiler 10
Şekil 4. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan iki farklı hastanın BT görüntülemesi (Solda periventriküler hipodens alan, sağda globus pallidusta hipodens alan) 15
Şekil 5. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan bir hastanın MR görüntüleri 17
Şekil 6. Bir hastanın CO zehirlenmesi sonrası 3. gün (sol) ve 1. ay (sağ - hiperintensite) MR görüntüleri18

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD : Amerika Birleşik Devletleri
ATP : Adenozin Trifosfat
AV : Atriyoventriküler
BCH : Beyaz Cevher Hiperintensiteleri
BOS : Beyin Omurilik Sıvısı
BT : Bilgisayarlı Tomografi
BUN : Böbrek Üre Azotu
CK : Kreatin Kinaz
CKMB : Kreatin Kinaz Muscle-Brain
CO : Karbonmonoksit
COHb : Karboksihemoglobin
COX : Sitokrom C Oksidaz
DPHL : Gecikmiş Posthipoksik Lökoensefalopati
EKG : Elektrokardiyografi
Gİ : Gastrointestinal
HO-1 : Hem Oksijenaz-1
MPO : Miyeloperoksidaz
MR : Manyetik Rezonans
NMDA : N-Metil-D-Aspartat
NO : Nitrik Oksit
SSS : Santral Sinir Sistemi

ÖZET

Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Karboksihemoglobin (COHb) Seviyesi ile Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması ve Tanıdaki Etkinliği

Amaç: Acil servislere başvuran toksik gaz zehirlenmeleri içerisinde en sık gözlenen karbonmonoksit (CO) zehirlenmeleridir. Hastalar çok farklı şikayet ve bulgularla başvurabilmektedir. Zehirlenmelerin erken tanı ve tedavisi, zehirlenme kaynaklı oluşabilecek zararların önüne geçmek açısından oldukça önemlidir. Çalışmamızda laboratuvar bulguları ve görüntüleme bulguları karşılaştırılarak; hastalarda CO zehirlenmesi tanısı ve kliniği üzerine etkinliklerinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız retrospektif ve kesitsel bir çalışmadır. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'nde karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı almış, 18 yaş ve üzeri hastaların demografik verileri, özgeçmişleri, serum karboksihemoglobin (COHb) düzeyleri, laboratuvar verileri, vital bulguları, görüntüleme bulguları, EKG bulguları ve nörolojik muayene bulguları kaydedilerek değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 52 hasta dahil edildi. Hastaların %55,8'i erkek ve ortalama yaş 47,4 yıl idi. En sık gözlenen başvuru şikayetleri sırasıyla baş ağrısı (%59,6) ve bulantı/kusma (%55,8) idi. Hastaların %28,8'i anlamlı nöro-görüntüleme bulgularına sahipti. En sık gözlenen patolojik görüntüleme bulgusu periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı (%17,3) idi. Görüntüleme bulgusu olan hastaların COHb düzeyleri yüksek olmasına rağmen bu yükseklik istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p=0,116). COHb düzeylerinin %22,5'in üstüne çıkması durumunda yaklaşık %75 duyarlılık ve özgüllük ile nörolojik muayene bulgusu saptandığı gösterildi (p=0,013). Yapılan analizlerde görüntüleme bulgusu saptanması üzerine en etkili parametrenin serum laktat düzeyi olduğu tespit edildi (p=0,009). Laktat düzeyinin 1,68 mmol/L'nin üstüne çıkması durumunda %65 duyarlılık ve özgüllük ile görüntüleme bulgusu; 2,05 mmol/L'nin üstüne çıkması durumunda ise yaklaşık %80 duyarlılık ve özgüllük ile nörolojik bulgu saptandığı gösterildi.

Sonuç: Birçok değişken faktöre bağlı olarak hastanın COHb düzeyleri ile klinik durumu korelasyon göstermemektedir. Tanı koyabilmek adına karbonmonoksit zehirlenmesi düşünülen hastalardan mutlaka COHb düzeyi istenmesi gerekmektedir ancak bu hastaların takibinde kullanılabilecek en değerli parametrelerden birisinin serum laktat düzeyi olduğunu düşünmekteyiz. Acil servise şuur durum değişikliği ile veya baş ağrısı, baş dönmesi, nefes darlığı ve bulantı/kusma şikayetleri ile başvuran hastalarda CO zehirlenmesi tanısı akla gelmeli; altta yatan diabetes mellitus, hipertansiyon veya koroner arter hastalığı gibi ek hastalığı olanlarda klinik daha ağır seyredebildiği için dikkat edilmeli; COHb seviyesi ve laktat seviyesi tetkik edilmeli ve özellikle nörolojik etkilenim açısından nöro-görüntüleme (BT) uygulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Acil Servis, Bilgisayarlı Tomografi, Karboksihemoglobin, Karbonmonoksit, Zehirlenme

ABSTRACT

Comparison of Carboxyhemoglobin (COHb) Level and Imaging Methods in Carbon Monoxide Poisoning and Efficiency in Diagnosis

Objective: Carbon monoxide (CO) poisoning is the most common toxic gas poisoning among all presenting to the emergency department (ED). These patients can apply to ED with very different complaints and findings. Early diagnosis and treatment is very important in order to prevent morbidity that may occur due to poisoning. It was aimed to investigate the effectiveness of CO poisoning diagnosis and prognosis in patients by comparing laboratory findings and imaging findings.

Material and Method: Our study is a retrospective and cross-sectional study. Demographic data, medical history, serum carboxyhemoglobin (COHb) levels, laboratory data, vital signs, imaging findings, ECG findings and neurological examinations of the patients aged 18 years and older who came to Çukurova University Medical Faculty Hospital ED with the diagnosis of carbon monoxide poisoning were evaluated.

Results: Fifty-two patients were included in the study. 55.8% of the patients were male and the mean age was 47.4 years. The most common presenting complaints were headache (59.6%) and nausea/vomiting (55.8%), respectively. 28.8% of the patients had significant neuro-imaging findings. The most common pathological imaging finding was diffuse density loss in the periventricular white matter (17.3%). Although COHb levels were high in patients with imaging findings, there was no significant correlation between the COHb levels and imaging finding (p=0.116). When COHb levels exceed 22.5%, it was shown that neurological examination findings were detected with approximately 75% sensitivity and specificity (p=0.013). Serum lactate level was found to be the most effective parameter upon detection of imaging findings in the analyzes (p=0.009). If the lactate level rises above 1.68 mmol/L, imaging finding with 65% sensitivity and specificity; It was shown that if it exceeded 2.05 mmol/L, neurological signs were detected with approximately 80% sensitivity and specificity.

Conclusion: Depending on many variable factors, the patient's COHb levels do not correlate with the clinical condition. In order to make a diagnosis, COHb levels must be requested from patients who are suspected of carbon monoxide poisoning, but we think that serum lactate level is one of the most valuable parameter that can be used in the follow-up of these patients. The diagnosis of CO poisoning should be considered in patients presenting to the ED with complaints of altered mental status, headache, dizziness, shortness of breath, and nausea/vomiting. Care should be taken as the clinical course may be more severe in patients with co-morbidities such as diabetes mellitus, hipertension or coronary artery disease; COHb and serum lactate levels should be examined in these patients and neuro-imaging (CT) should be applied especially in terms of neurological involvement.

Key Words: Carbon Monoxide, Carboxyhemoglobin, Computed Tomography, Emergency Department, Poisoning

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesi, acil servislere yapılan başvurular göz önüne alındığında tüm toksik gaz zehirlenmeleri arasında en sık gözlenen zehirlenmedir. Tek başına karbonmonoksit zehirlenmesi diğer tüm gaz zehirlenmelerinden daha fazla ölüme neden olmaktadır.[1] Sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık yaklaşık 50.000 karbonmonoksit kaynaklı zehirlenme nedeniyle acil servis başvurusu gerçekleşmektedir.[2] Karbonmonoksit zehirlenmesinden hayatını kaybedenlerin sayısı ise yılda yaklaşık 1300 civarında tespit edilmiştir.[3] Ülkemizde karbonmonoksit zehirlenmesi nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısı resmi olarak bilinmese de gayri resmi olarak ise 150 civarında olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur.[4] Ancak elimizde kesin veriler bulunmadığından gerçek sayıların daha fazla olduğu düşünülmektedir.

Karbonmonoksit zehirlenmesi, sistemik etkileri nedeniyle sekellere neden olmakta ve ölüm oranlarını artırmaktadır. Karbonmonoksit zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların yaklaşık %3,5'i hayatını kaybetmektedir[5] ancak hayatta kalan hastaların çok büyük bir kısmında nörobilişsel fonksiyonlarda problemler gözlenmektedir. Maden kazası sonrası 33 yıl sonra nörobilişsel fonksiyonları değerlendiren bir çalışmada karbonmonoksite maruz kalanların yaklaşık %70'inde entelektüel fonksiyonlarda bozulmalar gözlenmiştir.[6] Maden kazalarında CO dışında bütan ve diğer gazlar da etkilidir.

Karbonmonoksit zehirlenmesi yaşanması durumunda karbonmonoksit dozuna ve şiddetine bağlı olarak belirtiler gözlenmektedir. Maruziyet dozu ve süresi arttıkça nörolojik şikayet ve bulguların görülme oranı artmakta ve yüksek maruziyetlerde hipoksi ve hipoksiye bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Tedavinin, olay yerine ulaşan ekip tarafından olası tanı düşünülerek ilk aşamada %100 oksijen ile normobarik oksijen olarak yapılması gerekmektedir. Tedavinin hızlı başlanması kandaki COHb yarılanma ömrünü azaltmakta; ölüm oranında ve sekel görülme oranında düşüş sağlanabilmektedir. Bu nedenlerle bu hastaların hızlıca teşhis edilmesi ve doğru tedaviye yönlendirilmesi gelişebilecek nörolojik sekel oranlarının azaltılabilmesi açısından hayati önem taşımaktadır.

Karbonmonoksit zehirlenmesi acil servise farklı bulgu ve belirtilerle başvurabilmektedir. CO zehirlenmesi ile gelen hastaya acil serviste hızlıca tanı

konulması ve tedavinin başlanması oldukça önemlidir. Bu nedenlerle ayırıcı tanılara dikkat etmek hayati öneme sahiptir. Bir CO zehirlenme hastası acil servise; baş ağrısından komaya kadar değişen belirtilerle başvurabilmektedir. Ayırıcı tanılar arasında ise üst solunum yolu enfeksiyonları, tüm nörolojik hadiseler (menenjit, hipoksik ensefalopati vb.), birçok toksisite (metanol, opioidler, ilaç doz aşımı vb.), psikiyatrik hastalıklar (depresyon vb.) ve akut viral enfeksiyonlar bulunmaktadır. Hasta CO zehirlenmesi yaşamış olsa bile akut koroner sendrom olarak acil servise başvurabilir veya hastada akciğer bulguları ve serebral bulgular gözlenebilmektedir. Bu hastalarda maruziyet dozuna ve süresine göre kanda COHb seviyeleri yükselmekte ve gözlenen bulguların şiddeti artmaktadır. Tanıda yardımcı en önemli araçlardan biri ise serebral görüntüleme yöntemleridir.

Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 2015 yılından sonra CO zehirlenmesi ön tanısıyla başvurmuş olan yetişkin hastaların CO maruziyet düzeyleri, kan COHb seviyeleri ve mevcut klinik verileri ile akut olarak ilk aşamada yapılan serebral görüntüleme işlemleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırarak acil tanı ve tedavideki etkinliğin belirlenmesini hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi

Yanma reaksiyonu, bir yakıtın oksidasyonu sonucunda enerji açığa çıkaran kimyasal bir reaksiyondur. Bu reaksiyon eğer tam olarak gerçekleşirse son ürün olarak karbondioksit (CO_2), su ve enerji açığa çıkar. Açığa çıkan enerji ısı veya ışık enerjisi şeklinde olabilmektedir. Yanma reaksiyonu tam yanma olmayıp eksik yanma şeklinde gerçekleşirse CO_2 yerine karbonmonoksit (CO) salınmaktadır. Karbonmonoksit gazı kokusuz, renksiz ve tatsız bir gazdır.[7] Bu özelliğinden dolayı solunduğunda farkına varılması oldukça güçtür. Karbonmonoksit gazı atmosferde eser miktarda bulunmaktadır ancak doğadaki kaynakları oldukça sınırlıdır. Yalnızca büyük orman yangınlarında ve volkanik patlamalarda büyük miktarlarda CO üretilmektedir. Bunların dışındaki birçok kaynak insan yapımıdır. Özellikle yangın dumanında, motor egzozunda ve hatalı yanan fırın/soba/mangal/şofbenlerde bulunmaktadır. Hatalı yanan mangal ve odun sobalarında tam sönme gerçekleşmediği durumlarda eksik yanma gerçekleşmekte ve ortama CO salınmaktadır. Özellikle sobalarda iyi temizlenmeyen bacalardan veya rüzgarlardan dolayı bu CO gazı dış ortama atılamamakta ve kapalı ortamda birikerek CO zehirlenmesine yol açmaktadır.

İnsan vücudunda yaklaşık %1 oranında endojen COHb bulunmaktadır. Bu fizyolojik endojen CO seviyeleri, bir nörotransmiter olarak işlev görmektedir veya diğer nörotransmiterleri ve hormonları modüle edebilmektedir. CO'nun bu seviyedeki birçok işlevi arasında vazodilatasyon, nörotransmisyon, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, düz kasın anti-proliferasyon etkileri ve anti-inflamatuar etkileri bulunmaktadır.[8,9]

2.1.1. Tarihçe

Karbonmonoksit gazı ilk defa İngiliz kimyager Joseph Priestley tarafından 1700'lü yılların sonunda keşfedilmiştir.[10] Ancak CO gazından ilk defa yazılı olarak bahseden kişi İspanyol simyacı Arnold of Villanova'dır. Villanova, 13. yüzyılın sonlarına doğru ahşabın eksik yanması sonucu elde edilen, zehirli ve günümüzde CO olduğu bilinen gazı tanımlamıştır.[11] Priestley ve Villanova arasında geçen yaklaşık 500

yıl boyunca çeşitli kaynaklarda CO gazının tarifine rastlanmaktadır. Birçok kimyager ve simyacı aslında farkında olmadan CO gazı üzerinde çalışmışlardır ve tarif edilen zehirlenme vakaları mevcuttur.[12] Louis Paul Cailletet, 1877 yılında ise CO gazını izole ederek sıvılaştırmayı başarmıştır. Tüm bu yazılı kaynaklar dışında CO zehirlenmesinin tarih kadar eski olduğu düşünülmektedir. Ateş ve dumanın, dünya yüzeyinde var olduğu ilk andan itibaren CO zehirlenmesinin görülmesi oldukça muhtemel görünmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Uluslararası verilerin sonuçlarına göre bir milyon nüfusta CO zehirlenmesi görülme sayısı 136 olup ölüm oranı ise milyonda 4,6 olarak gözlenmiştir.[5] 1990'lı yıllardan itibaren ölüm oranları milyonda 7,2'den 4,6'ya gerilemiştir. Bu oranları doğrulayan farklı çalışmalar mevcuttur.[3] Ölüm oranlarının azalmasının başlıca nedeni koruyucu ve tedavi edici sağlık hizmetlerinde yaşanılan gelişmelerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda ortalama 1400 insan CO zehirlenmesi nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Bu ölümlü vakaların büyük bir çoğunluğunu ise kasıtlı zehirlenmeler oluşturmaktadır. Kaza sonucu zehirlenmeler açısından en dikkat edici sonuç beklenildiğinin aksine CO sensörleri bulunması zorunlu olan bölgelerde CO zehirlenmesine bağlı ölüm sayılarında farklılık olmamasıdır.[3] ABD'de sadece acil servis başvuruları üzerinden yapılan değerlendirmelerde yıllık CO zehirlenme sayıları 50.000 civarındadır. Ayrıca gelişmiş ülkelerde başvuru nedenlerinin birçoğunu yangınlar oluşturmaktadır. Yangın sonrası solunum yolu hasarlarına ve yanıklara bağlı ölenlerin de büyük bir çoğunluğunda CO zehirlenmesi mevcuttur ancak bu hastalar kayda girmemektedir. Bu nedenle CO zehirlenme sayıları düşünülenden çok daha yüksek olma ihtimali mevcuttur.[3]

Son yıllarda Türkiye'de yapılmış bir çalışmada[4] 2008-2017 yılları arasında CO zehirlenmesi nedeniyle hayatını kaybedenlerin sayısını 2667 olarak tespit etmişlerdir. Ancak bu çalışmada kaynak olarak sadece medyada çıkan haberler kullanıldığından resmi veriler değildir. Resmi verilerle yapılan çalışmalarda yıllık ortalama CO zehirlenmesine bağlı ölüm sayıları 150 civarında tespit edilmektedir.[13] 2010 yılında Sağlık Bakanlığı verileri üzerinden yapılan bir çalışmada yıllık toplam 10.154 vaka görülmüş olup ölümlü vakaların sayısı ise 39 olarak bulunmuştur.[14] Ülkemizde kayıt sistemlerinden dolayı CO zehirlenmesine ait kesin veriler olmamakla birlikte özellikle

kış aylarında çok sık CO zehirlenmesi gözlenmektedir. Ülkemizin neredeyse her bölgesinden her gün CO zehirlenmesi haberleri gelmektedir.[15-19] Birçok zehirlenme vakası ise toplu şekilde gerçekleşmektedir. Gelişmiş ülkelerde zehirlenme nedenleri genellikle; iş kazaları, intihar vakaları ve yangınlar nedeniyle gerçekleşmektedir. Ülkemizde ise bu nedenlere ek olarak bacası yeterince temizlenmeyen şofbenler, kapalı ortamda ısınma amaçlı kullanılan soba ve mangallar, ısınma amaçlı çalıştırılan araçlarda egzozlar CO zehirlenmelerine neden olabilmektedir. Böylelikle ülkemizdeki görülme sıklığının gelişmiş ülkelerde tespit edilen oranlara göre daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir.

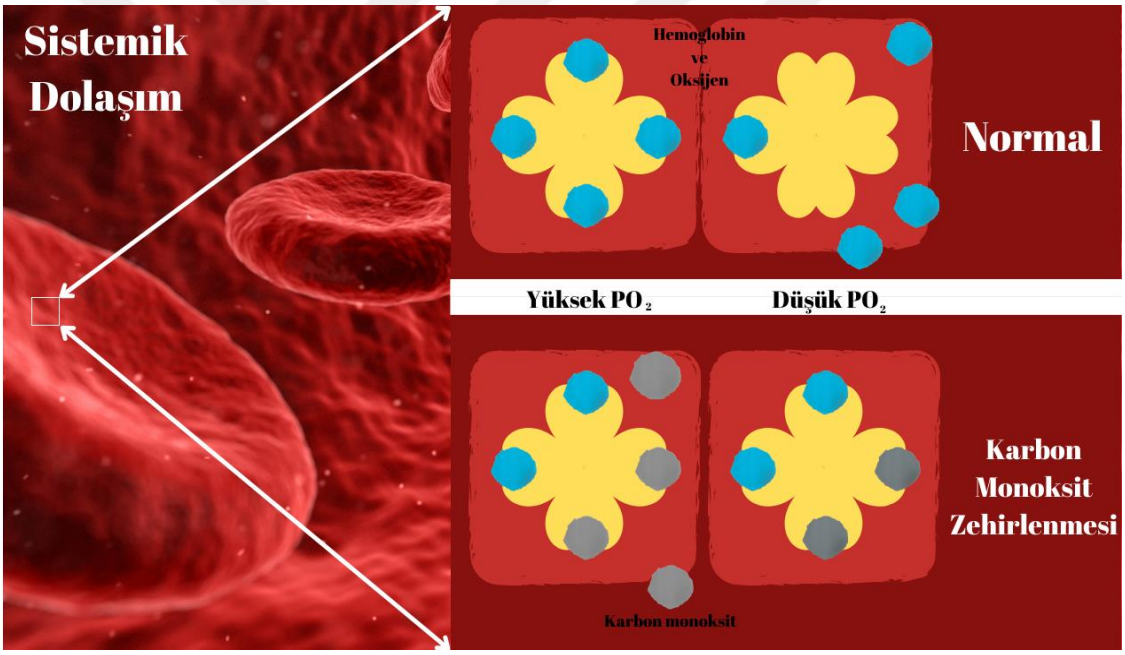
2.1.3. Patofizyoloji

CO, kandaki hemoglobine (Hb) yüksek afinite ile bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) oluşturmaktadır. İnsan vücudunda meydana gelen değişikliklerin tümü karboksihemoglobin düzeylerinin artması nedeniyle oluşmaktadır. CO gazına 10 ppm kadar düşük seviyelerde maruz kalmak, yaklaşık %2'lik tespit edilebilir COHb seviyelerine yol açabilmektedir.[20] Dünya Sağlık Örgütü, 6 ppm'den yüksek seviyelerin daha uzun bir süre boyunca potansiyel olarak toksik olduğunu öne sürmektedir. Sigara içmeyenlerde %2 veya daha yüksek, sigara içenlerde %10 veya daha yüksek COHb seviyeleri anormal kabul edilmekte ve yakınmalara neden olabilmektedir.[21]

CO, ferröz (Fe^{++}) formda olan hem proteini içeren HB proteinine yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Hb, oksijenden 250 kat daha fazla CO afinitesine sahiptir.[22] CO, Hb'ye bağlanmak için oksijenle rekabet etmekte ve oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Ortamda CO bulunması durumunda Hb, O_2'ye kıyasla CO'ye 250 kat daha yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Aynı zamanda, Hb'ye CO bağlanması Hb'nin gevşemiş, yüksek afiniteli kuaterner durumunu (R-durumu olarak bilinir) koruyup sabitlemektir. CO, Hb tetramer içindeki diğer bölgelerin oksijen için afinitesini artırmakta, ayrıca oksijen salımı ve iletimini azaltmaktadır. CO ile zehirlenen hastaların ne klinik şiddeti ne de klinik iyileşmesi, kandaki COHb seviyesi veya COHb klirensi ile doğrudan uyumlu değildir.[23,24] Hayvan deneylerinde, inhalasyon yoluyla uygulanan CO gazının toksisitesi, benzer seviyedeki transfüzyon ile CO'ya maruz kalmış eritrositlerin toksisitesinden daha fazla olduğu tespit edilmiştir.[25] Bu durum, CO'nun toksik etkilerinin, CO inhibisyonunun oksijen iletimi üzerindeki etkisinin yanı sıra hücresel

hem içeren proteinlere bağlanma üzerindeki etkisinden kaynaklandığını göstermektedir. Hb'ye ek olarak CO; kalp ve iskelet kasında miyoglobin, mitokondriyal sitokrom c oksidaz (COX; kompleks IV) ve diğer proteinlere bağlanabilmektedir.

CO, mitokondri üzerinde hücresel solunumu inhibe etmektedir. CO, sitokrom c oksidaz enziminin a_3 bölgesindeki ferröz demire bağlanarak oksidatif fosforilasyonu aynen siyanür ve nitrik oksit gibi inhibe etmektedir.[26-31] O_2 ve CO'nun COX'e rekabetçi bağlanması nedeniyle, CO aracılı mitokondriyal inhibisyon hipoksik koşullar altında en yüksektir.[32,33] COX inhibe edildiğinde, oksidatif fosforilasyon yavaşlamakta; beyin veya kalp gibi dokularda ATP üretimi azalmaktadır. Elektron taşıma zincirindeki diğer kompleksler elektronları taşımaya devam ederek ve süperoksit üreterek hücrelerde ve dokularda daha fazla hasara yol açmaktadır.[34]



Şekil 1. Sistemik dolaşımda karbonmonoksit ve hemoglobin ilişkisi

Fazla miktarda bulunan CO, nitrik oksiti trombosit yüzey hemoproteinlerinden ayırarak trombositleri aktive etmektedir.[35] Yer değiştiren serbest NO, peroksinitrit üretmek için süperoksit ile reaksiyona girerek mitokondriyal fonksiyonu daha da inhibe edebilmekte ve trombosit aktivasyonunu artırabilmektedir.[35-39] Aktive trombositler; nötrofilleri[36,40] miyeloperoksidaz (MPO) salgılamak için uyarabilmektedir.[37] MPO, daha fazla nötrofil aktivasyonu, adezyon ve salınımını tetikleyerek inflamatuar etkileri güçlendirmektedir.[37] Nötrofillerden salınan proteazların, endotelyal hücre ksantin

dehidrojenazını, ksantin oksidaza oksitleyerek reaktif oksijen partikülleri (ROP) oluşturduğu öne sürülmektedir.[37] Miyeloperoksidaz ve ROP, lipid peroksidasyonunu katalize ederek ve miyelin bazik proteini ile eklentiler oluşturarak lenfosit tepkisini ve mikroglia aktivasyonunu tetiklemektedir.[38,41] Gecikmiş nörolojik sekeli bulunan CO zehirlenmesi geçirmiş olan hastaların beyin omurilik sıvılarında (BOS) miyelin bazik protein seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.[42] Bu inflamatuar etkiler, ilk CO zehirlenmesinden sonra uzun süre boyunca devam etmektedir ve muhtemelen COHb seviyesinden bağımsızdır.[37,42] Nitrik oksit ve ROP tarafından yönlendirilen inflamatuar kaskad, CO zehirlenmesinden kaynaklanan nörolojik ve kardiyak hasarlanmalara katkıda bulunmaktadır.[37]

Eksojen CO maruziyeti, aynı zamanda hem oksijenaz-1'in (HO-1) hem bağımlı indüksiyon yoluyla dokularda CO üretimini de indükleyebilmektedir. Karbonmonoksit maruziyeti, üç mekanizma aracılığıyla beyin sitozolik hem düzeylerini hızla artırmaktadır:

1- CO tarafından düzenlenen bir süreç olan hem sentezinde değişiklik;

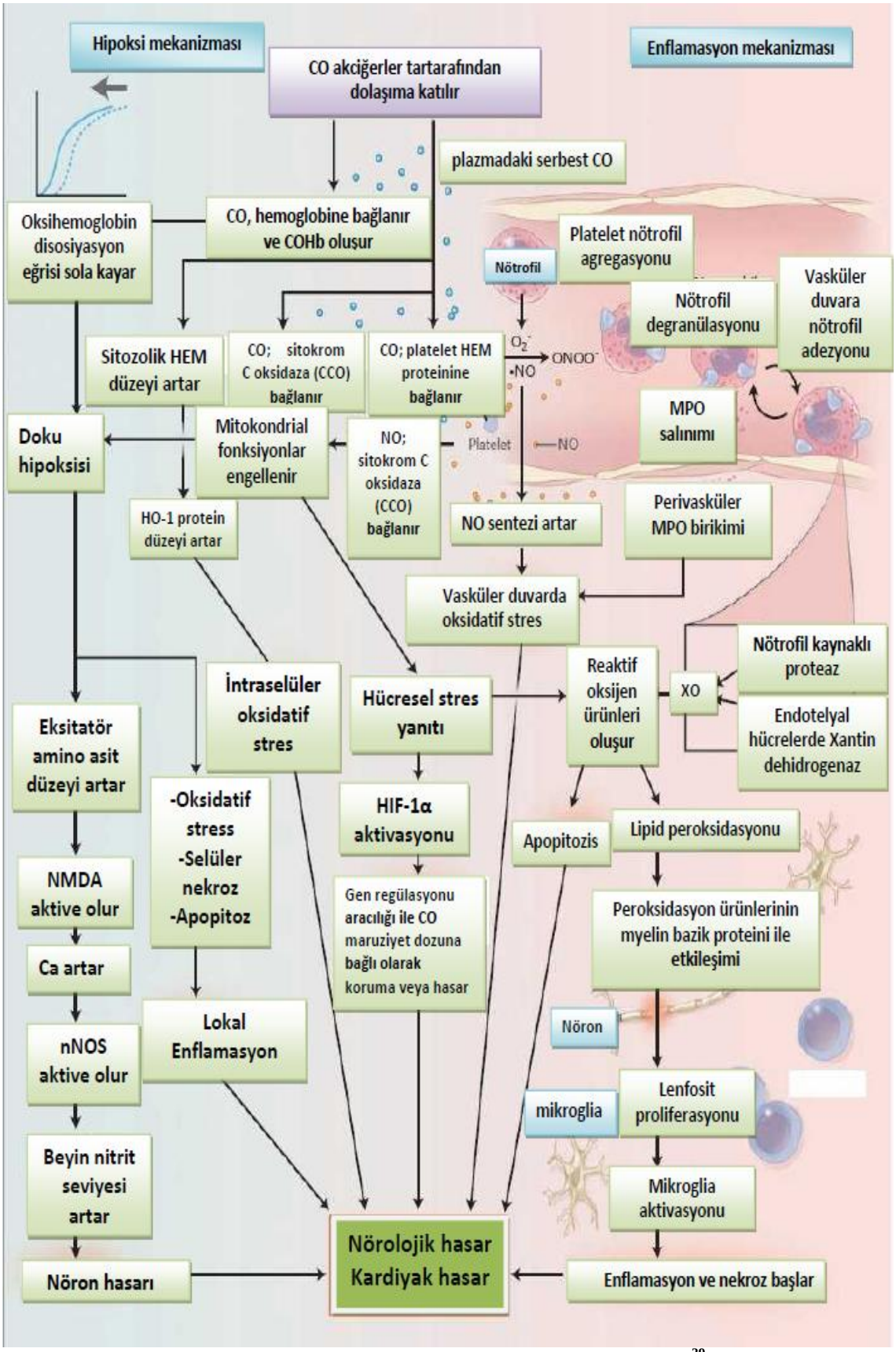
2- Hasarlı hücresel proteinlerden hem salınımı;

3- CO ile mitokondriyal hem depolamada sorun oluşması.[43]

Hem kaynaklı oluşan stres, CO'ya maruz kaldıktan sonra 6-24 saat içinde HO-1'i yükseltmektedir.[43] Artmış oksidatif stres ve hücresel inflamasyona neden olmanın ötesinde serbest hem, HO-1 tarafından biliverdin, demir ve CO'ya metabolize edildiğinde hücre düzeyinde CO seviyelerini korumakta ve CO üretimine katkıda bulunmaktadır.[44,45] Beyin dokusundaki CO seviyeleri, muhtemelen endojen HO-1'e bağlı CO sentezinden dolayı, CO maruziyetinden sonra 2 saate kadar kalıcı olarak yüksek kalabilmektedir.

Oksijen dağıtımında ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda CO aracılı azalmalar iskemik ve anoksik beyin hasarına neden olarak hayatta kalanlarda bilişsel eksikliklere yol açabilmektedir.[46] İskemiye bağlı beyin hasarı; eksitotoksisite, asidoz, iyonik dengesizlik ve depolarizasyon, oksidatif stres, nitratif stres, inflamasyon ve apoptozdan kaynaklanabilmektedir.[47] Azalmış oksidatif fosforilasyon ve azalmış ATP sentezinden kaynaklanan plazma membranı, Ca^{2+} ATPaz'ın inaktivasyonuna bağlı olarak büyük bir hücre içi kalsiyum akışı, beyin hasarını artırmaktadır.[47] ATP'deki azalmalar, mitokondriyal membran depolarizasyonuna, hücre ölümüne ve

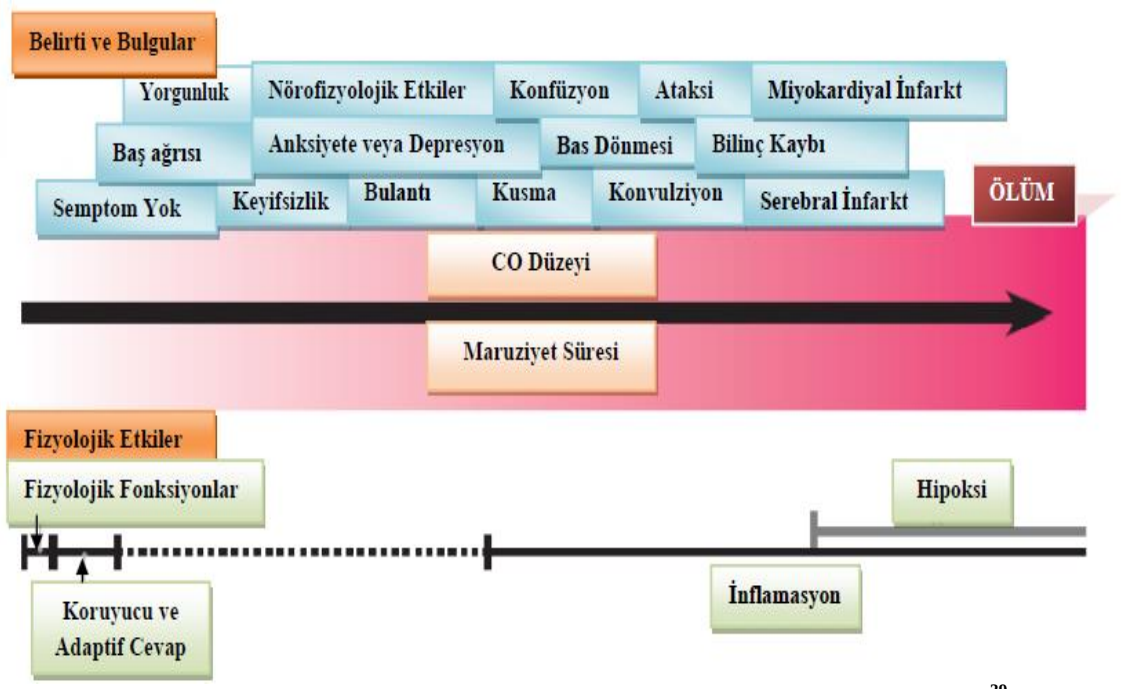
nörotransmiter (özellikle glutamat) salınımına, neden olan hücre içi proteazları ve lipazları aktive etmektedir.[47,48] CO hipoksisi sırasında ve hemen sonrasında iskemik beyin hasarından sorumlu olan, artan glutamat salınımı ve hidroksil radikal oluşumu gözlenmiştir.[49] Glutamat, hücresel disfonksiyonu ve apoptozu artırarak N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive etmektedir.[47] NMDA antagonistlerinin farelerde CO aracılı nörodejenerasyonu iyileştirdiği gösterilmiştir.[50]



Şekil 2. Karbonmonoksit zehirlenmesinin patofizyolojisi[39]

2.1.4. Klinik Bulgular

Acil servise başvuran hastalarda CO maruziyet süresi arttıkça yakınma ve bulguların şiddeti de artmaktadır. Hastalar çok geniş bir yelpazede belirti ve bulgu verebilmektedirler. Erken nörolojik bulgular arasında baş ağrısı ve baş dönmesi gibi şikayetler bulunurken ağır maruziyet durumlarında ise mental durum değişiklikleri, konfüzyon, senkop, nöbet, inme benzeri bulgular ve koma görülebilmektedir. Maruziyet süresi ve kan COHb düzeyleri arttıkça inflamasyon oranı artmakta ve hipoksi ortaya çıkmaktadır. Hipoksi süresi arttıkça nörolojik hasar oranı artmaktadır. Sekel kalma ve ölüm oranı da direkt olarak hipoksi belirtileri ile ilişkilidir.[39]



Şekil 3. Karbonmonoksit zehirlenmesi durumunda gelişen bulgu ve belirtiler[39]

Kritik durumdaki hastalara yoğun bakım desteği gerekebilmektedir. Şiddetli akut CO zehirlenmesi; ilerleyici beyin hasarı ve ödem ile hızla ilerleyebilen bilişsel işlev bozukluğu ile karakterizedir.[39] Kısa vadeli yüksek ölüm oranı ile ilişkili özellikler; hiperbarik oksijen tedavisi sırasında 7.20'den düşük pH değerleri, CO kaynağının yangın olması, bilinç kaybı, yüksek COHb seviyesi ve endotrakeal entübasyon ihtiyacı olarak sıralanmaktadır.[23]

Tablo 1. Karbonmonoksit zehirlenmesinde sistemik bulgular[51]

Sistem	Klinik Bulgular
Kardiyovasküler	EKG değişiklikleri (T dalgası ve ST segmenti), kardiyomegali, anjina pektoris,miyokart enfarktüsü, taşikardi, bradikardi, A-V blok, atriyal fibrilasyon, prematüre ventriküler kontraksiyon, ventriküler fibrilasyon, şok.
Nöropsikiyatrik	Koma, konvülziyon, ajitasyon, serebral ödem, davranış bozuklukları, kognitif bozukluk, fekal ve idrar inkontinansı, ataksi, musküler rijidite, parkinsonizm, periferik nöropati, psikoz, hafıza bozuklukları, kişilik değişiklikleri
Solunum sistemi	Pnömoni, pulmoner ödem, Akut Respiratuar Distres Sendromu
Genitoüriner	Glikozüri, proteinüri, hematüri, miyoglobinüri, akut böbrek yetmezliği, abortus, ölüdoğum, menstrüel bozukluklar, testislerin büyüklüğünde ve spermlerin sayısındaazalma
Gastrointestinal	Gastrointestinal (Gİ) düzensizlikler, Gİ kanamalar, gastrik ülser, hepatomegali
Metabolik ve endokrinolojik	Hiperglisemi, azalmış T3 seviyesi, akut hipertiroidizm
Hematolojik	Lökositoz, eritrositoz, anemi, pernisiyöz anemi, trombotik trombositopenik purpura
Dermatolojik	Bül, eritem, kabarıklıklar, ülser, gangren, alopesi
Kas-iskelet	Kas nekrozu, Volkman'ın İskemik Kontraktürü, osteomiyelit
Oftalmolojik	Retinal hemoraji, papilödem, retinopati, optik atrofi, ambliyopi, skotom, hemianopsi, körlük
Otolojik	Kohlear ve vestibüler sistem bozuklukları

Karbonmonoksit zehirlenmesi durumunda kanda COHb düzeyleri arttıkça görülen yakınmaların şiddeti ve ölüm oranı artmaktadır.[52] Sigara içen bireylerde kan COHb oranları %13'lere kadar yüksek oranlar da bildirilmiştir. Hafif CO zehirlenmesi durumu yaklaşık %15-20'nin altında COHb düzeylerine sahip hastalarda gözlenmektedir. Kronik CO zehirlenmesi olan hastalarda da hafif yakınmalar gözlenmektedir.

Tablo 2. Karbonmonoksit zehirlenmesinin belirti ve bulguları[53]

Zehirlenme Ciddiyeti	Serum COHb Düzeyi	Belirti ve Şikayetler
Hafif	<%15-20	Baş ağrısı Baş dönmesi Bulanık görme İshal ve kusma Letarji
Orta	%21-40	Konfüzyon Bilinç kaybı Solunum sıkıntısı/Takipne Halsizlik Taşikardi Rabdomiyoliz
Ciddi	%41-59	Çarpıntı Aritmi Hipotansiyon Miyokard iskemisi Pulmoner Ödem Nöbet Koma
Ölümcül	%60 ve üstü	Kardiyak arrest Solunumsal arrest

2.1.4.1. Kardiyovasküler Bulgular

Karbonmonoksit zehirlenmesi ciddi kardiyovasküler etkilere neden olabilmektedir. Orta ila şiddetli CO zehirlenmesi olan hastaların üçte biri kadarı miyokardiyal hasarla başvurmaktadır ve bu durum, uzun vadeli ölüm oranında artışla ilişkili olabilmektedir.[54-56] Daha yüksek COHb seviyeleri, miyokard enfarktüsünün hem akut hem de uzun vadeli gelişimi ile ilişkilidir.[57] CO zehirlenmesi nedeniyle HBO_2 için uygun görülen CO zehirlenmesi olan hastaların yarısından fazlasının sol ventrikül fonksiyonunda azalma olduğu bulunmuştur.[58]

CO zehirlenmesinde miyokardiyal iskemide ve kardiyak disfonksiyonda çok sayıda mekanizma rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında, CO zehirlenmesinden kaynaklanan sistemik oksijen iletiminin azalması, başlangıçta artan kardiyak output ve oksijen ekstraksiyonu ile telafi edilmeye çalışılmakta ancak bu telafi edici mekanizmalar yetersiz kaldığında kardiyovasküler çöküşe neden olmaktadır.[59] Altta yatan koroner arter hastalığı olan hastalarda oksijen iletiminin azalması, O_2 ihtiyacının artması ve CO zehirlenmesinden kaynaklanan miyokardiyal kontraktilite artışı miyokard enfarktüsünü tetikleyebilmektedir.[54] Çevresel hava çalışmaları, CO ve diğer hava kirleticilerinin arteriyel ve venöz tromboz riskini artırdığını göstermiştir.[55] Karbonmonoksit kaynaklı endotel disfonksiyonu ve artan serbest radikal üretiminin koroner vazokonstriksiyonu arttırdığı öne sürülmektedir.[55] Toksik seviyelerde CO, muhtemelen fibrinojene bağlı heme CO bağlanması ve artmış trombosit agregasyonu nedeniyle trombozu artırabilmektedir.[54] Karbonmonoksit; iskemi-reperfüzyon sırasında NO ile indüklenen miyokardiyal hasara aracılık eden indüklenebilir NO sentaz ekspresyonunu artırmaktadır.[60] Miyositlerde oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu ve CO'nun miyoglobine (CO için oksijenden 60 kat daha fazla afinitesi vardır) doğrudan bağlanması altta yatan koroner hastalık olmasa bile kardiyak disfonksiyon ve miyokard enfarktüsüne neden olabilmektedir.[55,61] Karbonmonoksit ile indüklenen mitokondriyal inhibisyon, sersemlemiş miyokard benzeri bir sendroma neden olabilmektedir.[62]

Karbonmonoksit zehirlenmesi, aritmi gelişme riskini artırmaktadır.[63] Oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu ve azalmış ATP mevcudiyeti kalsiyum gradyanlarını değiştirerek miyofilamentlerin kalsiyum duyarlılığının artmasına, diyastolik hücre içi kalsiyumun artmasına ve hiperadrenerjik duruma yol açmaktadır.[63] Karbonmonoksit kaynaklı en yaygın elektrofizyolojik bozukluk; repolarizasyonun bozulması ve QT aralığının uzamasıdır.[64,65]

2.1.4.2. Nörolojik Bulgular

CO zehirlenmesi tanısı alıp tedavi sonrası iyileşen hastalar, beyin hasarına bağlı uzun süreli nörobilişsel sekellerden muzdariptir.[21,24] Yakınmalar arasında hafıza bozukluğu, bilişsel işlev bozukluğu, depresyon, anksiyete ve/veya vestibüler ve motor bozukluklar yer almaktadır.[21,24] Bu yakınmalar, depresyon, anksiyete ve bilişsel işlev bozukluğu hastaların %40'ında altıncı hafta itibariyle gözlenebilmektedir.[24] Hastaları,

CO zehirlenmesinden altı yıl sonra değerlendiren bir çalışmada hastaların hala %19 oranında bilişsel eksiklik ve %37 nörolojik defisit insidansı sergilediğini göstermektedir.[24,66] Karbonmonoksit zehirlenmesi olan 156 hastayı inceleyen bir maden kazasından 33 yıl sonra %68,6 oranında entelektüel bozukluklar ve %48,7 oranında nörolojik yakınmalar tespit edilmiştir.[6] Altı haftalık bilişsel bozukluk için risk faktörleri arasında 36 yaş veya üzeri olmak ve 24 saatten daha uzun süre CO maruziyeti bulunmaktadır.[67] İlk yakınmaların ciddiyeti, uzun vadeli nörolojik sorunların gelişimi ile mutlaka ilişkili değildir.[68] Düşük seviyeli kronik maruziyet, CO kaynağından çıkarıldıktan sonra düzelmeyen nörolojik ve bilişsel kusurlara da yol açabilmektedir, bu da düşük COHb ve çevresel CO seviyelerinde bile nörolojik hasar oluşabileceğini göstermektedir.[69,70]

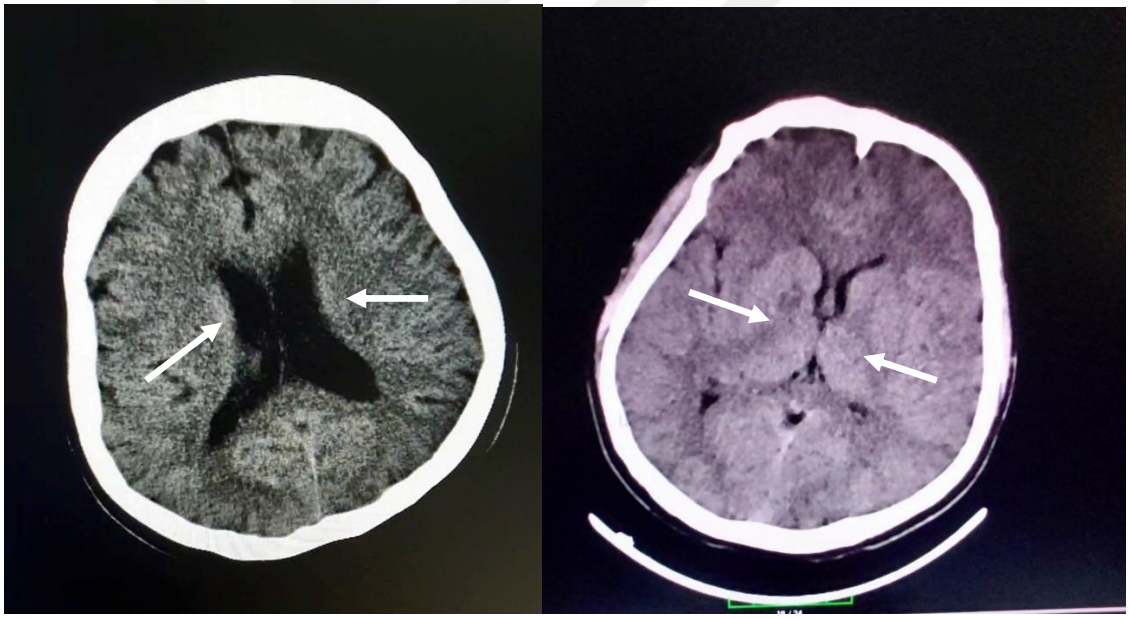
2.1.4.3. Görüntüleme Yöntemleri

Değişmiş mental durum, CO zehirlenmesinin yaygın bir yakınması olduğundan, birçok hasta bilgisayarlı beyin tomografisi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile görüntülenmektedir. Karbonmonoksit zehirlenmesine maruz kalan hastalarda akut beyin hasarı daha çok hipoksiye bağlı olarak gözlenmektedir. Görüntüleme yöntemlerinde tespit edilen bulgular da aynı şekilde hipoksi ile uyumlu bulgular olarak gözlenmektedir. Ancak farelerle yapılan çalışmalar, serebral kan akışının CO'ye maruz kaldıktan birkaç dakika sonra arttığını göstermiştir. Beyin hasarı, serebral arterlerin tıkanması olmaksızın geçici vazojenik ödem veya açık nekroz (enfarktüs) olabilmektedir. Difüzyon ağırlıklı MR, bu iki durumu ayırt etmek için yararlıdır.

2.1.4.3.1. Bilgisayarlı Tomografi ile Görüntüleme

Günümüzde CO zehirlenmesi sonrasında sıklıkla serebral MR yöntemi kullanılmaktadır. Akut ayırıcı tanı amacıyla ilk başvuru sırasında BT kullanılabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi taramaları iki taraflı simetrik dansite kaybı gösterebilmektedir.[71,72] Çok şiddetli CO zehirlenmesi vakalarında, beyin sapı ve beyincik gibi iskemiye daha dirençli arka yapılar da etkilenebilmektedir.[71,72] Periventriküler beyaz cevher lezyonları genellikle iskemik olaylar ile ilişkilidir. Beyaz cevher lezyonlarının ayırıcı tanısı kalıtsal lökodistrofileri ve edinsel bozuklukları içermektedir.[73] Erişkin yaşta ortaya çıkabilen lökodistrofiler arasında metakromatik

lökodistrofi, globoid hücre lökodistrofisi, adrenomiyelonöropati, mitokondriyal bozukluklar ve serebrotendinöz ksantomatozis bulunmaktadır.[73] Bu metabolik bozukluklar tipik olarak, genellikle beyin sapı ve serebellumun tutulumu ile birlikte, çok yaygın olabilen simetrik anormallikler ile kendini göstermektedir. Sadece mitokondriyal bozukluklar daha asimetrik olma eğilimindedir ve sıklıkla tercihen gri cevheri içerir. Edinilmiş beyaz cevher bozuklukları arasında, hipoksik-iskemik nedenler açık ara en yaygın olanıdır ve daha fazla klinik ipucu olmaksızın bir sonraki en yaygın hastalık ise multipl sklerozdur (MS). İskemik olmayan bozukluklar arasında MS; vaskülit, enfeksiyon, zehirlenme ve travmadan çok daha yaygındır. Vaskülit küçük damar hastalığını taklit edebilirken, MS subkortikal U liflerinin, korpus kallozumun, temporal lobların ve beyin sapının/serebellumun tercihli tutulumu ile ayırt edici özelliklere sahiptir.[73]



Şekil 4. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan iki farklı hastanın BT görüntülemesi (Solda periventriküler hipodens alan, sağda globus pallidusta hipodens alan)

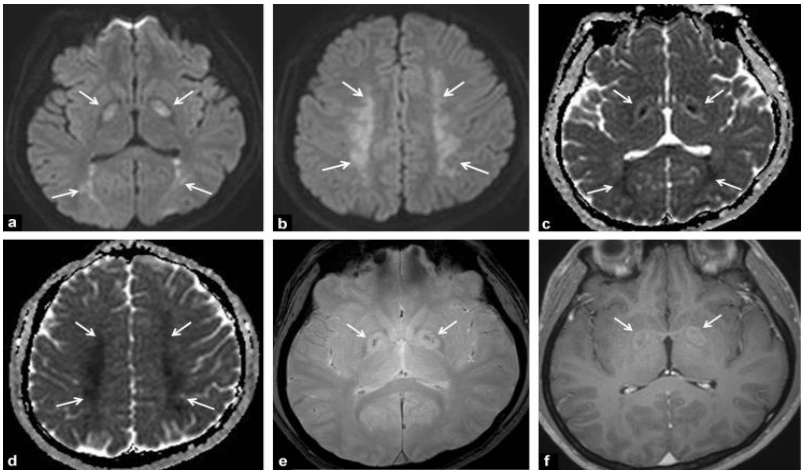
2.1.4.3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

En yaygın MR bulguları genellikle beyaz cevher hiperintensiteleri (BCH) ve hipokampal atrofidir.[74,75] Globus pallidus tutulumu ile ilgili tartışmalı veriler bulunmaktadır. Metabolik olarak aktif, iskemiye en duyarlı bölge olan globus pallidus tutulabilirse de, bulguların yaygın olarak gözlendiği bölge olmadığını iddia eden

çalışmalar mevcuttur.[74,76] Ancak tam tersi olarak en yaygın tutulan bölgelerden olduğunu iddia eden veriler de mevcuttur.[71,77] Globus pallidus hasarı gözlenen hastalarda bu hasar genellikle hemen ortaya çıkmaktadır.[77] Globus pallidus hasarının neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Karbonmonoksit zehirlenmesinin hipotansif etkilerinden veya CO'nun direkt olarak globus pallidusta birikmesinden olabileceği düşünülmektedir. MR'da, globus pallidus'un medial bölümleri, T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal yoğunluğuna neden olmakta; T2 ağırlıklı ve sıvı zayıflatılmış inversiyon kurtarma ağırlıklı (FLAIR) görüntülerde ise yüksek sinyal yoğunluğuna sahip bilateral alanlar olarak görünmektedir. Sentrum semiovale'deki BCH'ler bilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmektedir.[75] Talamus, putamen ve kaudat çekirdek de akut olarak etkilenebilmekte; T2 ağırlıklı ve FLAIR görüntülerinde asimetrik hiperintens odaklar görülebilmektedir.[71,72]

CO zehirlenmesinin akut aşamasında, kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler nekrotik alanlarda düzensiz veya periferik kontrastlanma gösterebilmektedir. Difüzyon ağırlıklı MR ve görünür difüzyon haritaları, akut doku nekrozundan kaynaklanan sitotoksik ödem nedeniyle su yayılımının kısıtlandığını göstermektedir.[78]

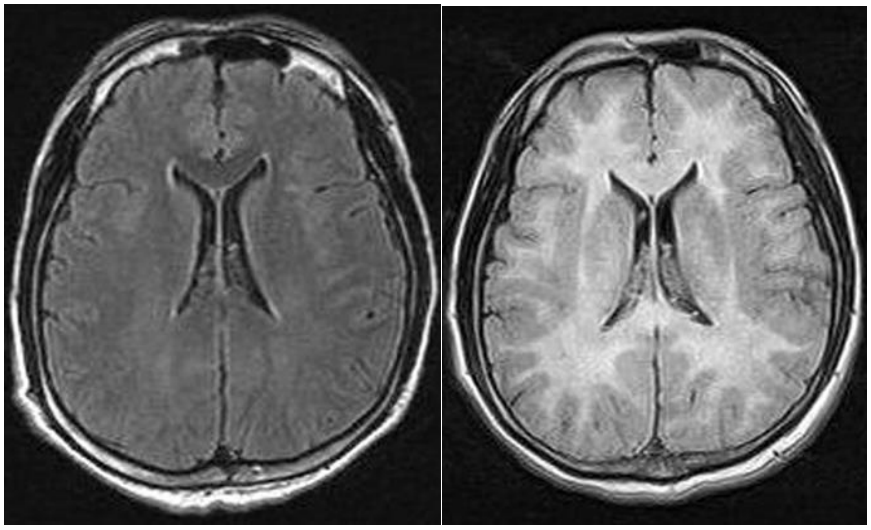
Gecikmiş posthipoksik lökoensefalopati (DPHL), uzamış kardiyak arrest veya şiddetli hemorajik şoktan sonra iyileşmeden günler ile haftalar sonra gelişebilmektedir.[79] DPHL'nin; CO zehirlenmesi durumunda, COX'e CO bağlanmasıyla aerobik solunumun inhibisyonuna ikincil olarak, hücresel solunum bozukluğundan kaynaklanan doğrudan miyelinotoksisiteden kaynaklandığı düşünülmektedir.[79] DPHL'nin MR bulguları arasında, özellikle T2 ağırlıklı görüntülerde sentrum semiovale'de yaygın serebral BCH gözlenmesi bulunmaktadır ve CO zehirlenmesinde görülmektedir.[79]



Şekil 5. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan bir hastanın MR görüntüleri[80]

a ve b: difüzyon ağırlıklı görüntüler; c ve d: bilateral globus pallidus ve serebral beyaz cevherde sınırlı difüzyonu (oklar) göstermektedir; e: T2 ağırlıklı gradyan eko görüntüsü, bilateral globus pallidusta peteşiyal kanamayı düşündüren koyu sinyal yoğunluğunu (oklar) göstermektedir; f: Bir gadolinyum şelatın intravenöz uygulanmasından sonra elde edilen T1 ağırlıklı görüntü, bilateral globus pallidusta periferik kontrastlanmayı (oklar) göstermektedir.

Geç bir görüntüleme bulgusu, nöronal nekroz ve apopitoza bağlı yaygın beyin atrofisidir.[76] Bu bulgu, MR ve BT'de hasta yaşına orantısız olarak sulkal genişleme veya artmış ventriküler boyut olarak görünmektedir.[81] Bu değişiklikler, hem uzun süreli nörolojik sekeli olan hem de olmayan hastalarda bulunmaktadır.[81] Beyaz cevher demiyelinizasyonunun gecikmiş nörobilişsel eksikliklerin bir nedeni olduğu düşünülmektedir ve kronik durumda, T1 ağırlıklı görüntülerde azalmış sinyal ve T2 ağırlıklı görüntülerde, periventriküler beyaz cevher ve sentrum semiovalede sinyal artışı gözlenmektedir.[81] Daha şiddetli zehirlenmelerde bu değişiklikler subkortikal beyaz cevherde, korpus kallozumda ve iç ve dış kapsüllerde de meydana gelebilmektedir.[81]



Şekil 6. Bir hastanın CO zehirlenmesi sonrası 3. gün (sol) ve 1. ay (sağ - hiperintensite) MR görüntüleri

2.1.5. Tanı

CO zehirlenmesi klinik olarak; yüksek COHb seviyeleri, CO maruziyeti ve hipoksi ile uyumlu yakınmaların gösterilmesi ile konmaktadır.[21] Bu kriterler katı olarak uygulanmamaktadır çünkü kronik alt düzey CO zehirlenmesi vakalarının tespit edilmesi ancak bu şekilde mümkün olabilmektedir.[69,82] Belirsiz klinik durumlarda, potansiyel CO zehirlenmesi kaynakları (hatalı sobalar vb.) hakkında bilgi sahibi olunduğu takdirde klinik tanıya ulaşmak daha kolay olacaktır. En yaygın görülen yakınmalar; baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, bulantı/kusma, değişmiş mental durum, göğüs ağrısı, nefes darlığı ve bilinç kaybından oluşmaktadır.[21] Birçok hasta bilinçsiz veya ağır hasta olarak başvurmakta ve bu durum öykü almayı güçleştirmektedir. Kandaki yüksek COHb seviyelerinin ölçülmesi, şüpheli maruziyete bağlı olarak bir tanı doğrulaması olarak kullanılmaktadır.[21] Tanı daha zor olsa da kronik düşük seviyeli CO maruziyeti, azalmış bilişsel işlev ve nörolojik sorunlarla ilişkilidir.[69,70,82] Kronik CO maruziyetinin daha spesifik yakınmaları arasında kronik yorgunluk, baş dönmesi, parestezi, polisitemi, karın ağrısı, ishal ve tekrarlayan enfeksiyonlar bulunmaktadır.[39]

Geleneksel pulse oksimetre; COHb ve oksiHb arasında ayrım yapamamakta ve bu nedenle önemli COHb seviyelerini ve derin hipoksiyi gözden kaçırabilmektedir.[83] Piyasada 2005 yılından itibaren bulunabilen nabız CO oksimetresi, yalnızca deoksiHb ve oksiHb'yi ölçebilen standart oksimetre tarafından kullanılan iki dalga boyu yerine sekiz dalga boyundaki okumaları kullanarak birden fazla Hb türünü (COHb ve

methemoglobin dahil) ölçebilmektedir. Nabız CO oksimetresi, olay yerinde hastanın COHb düzeylerini ölçebilmekte ve hastanın hızlıca hiperbarik oksijen tedavisine yetiştirilebilmesi açısından faydalı olabilmektedir.[84] Ne yazık ki, laboratuvar CO oksimetresinden spektrofotometre ile ölçülen COHb ile karşılaştırıldığında tek başına nabız CO oksimetresinin doğruluğunun yeterli olup olmadığı hala net değildir ve bu nedenle nabız CO oksimetreden ölçülen değerlerin mutlaka laboratuvar ölçümleriyle doğrulanması gerekmektedir.[21,85,86] Nabız CO oksimetresinde gözlenen normal COHb değerlerinin CO zehirlenmesini dışlamayacağı akılda tutulmalıdır.[86]

Karboksihemoglobinin, 4-6 saatlik kısa bir yarılanma ömrü vardır ve sıklıkla CO zehirlenmesi olan hastalar, hastaneye ulaşma aşamasında acil tıp teknisyeni tarafından oksijen tedavisi almaktadır, bu da COHb seviyesi tespit edilmeden önce yarı ömrü yaklaşık 1 saate düşürmektedir. Karboksihemoglobin seviyesinin, CO maruziyetinin bittiği andaki değerini tespit etmek amacıyla 1965 yılında Coburn, Forster ve Kane (CFK) tarafından bir formül oluşturulmuştur.[87] Karboksihemoglobin seviyeleri CFK denklemi kullanılarak doğru bir şekilde tahmin edilebilmektedir. Ancak bu zaman aralığı arttıkça, tahmindeki hatalar da artmaktadır.[88] Arteriyel COHb'deki değişiklik, venöz kan örneklerinin tahminlerine bağlı olarak her zaman hafife alınmaktadır. Geçici yüksek seviyeli CO maruziyeti sırasında, kalp ve beynin önceden beklenenden çok daha yüksek COHb seviyelerine maruz kalabileceği düşünülmektedir. Bu durum, COHb seviyesi ile klinik sonuçlar arasındaki zayıf korelasyonu açıklamaktadır.

Nörolojik bulguları yansıtabilen biyobelirteçler halen aranmaktadır. Karbonmonoksit zehirlenmesi tüm sistemleri etkilemektedir. Bu nedenle vücutta birçok belirteçte değişiklik gözlenmektedir. Kemokinler, sitokinler ve interlökinler, büyüme faktörleri, hormonlar ve otoantikorlar dahil olmak üzere inflamatuar yanıtlarla ilişkili akut faz reaktanları ve proteinlerinin hemen hemen hepsi maruziyet şiddetine göre ayrım yapılmaksızın CO zehirlenmesi olan (normal COHb ve kısa maruziyete sahip hastalar dahil) hastalarda yükselmektedir.[89] Karbonmonoksit maruziyetinden hemen sonra BOS'ta, beyin travmasından sonra nöronal hasarın bir belirteci olarak kullanılan interlökin-6 konsantrasyonu ve S100B proteininde yükselmeler gözlenmektedir ancak bu değişiklikler serumda gözlenmemektedir.[90,91]

2.1.5.1. Ayrıcı Tanı

Karbonmonoksit zehirlenmesi nedeniyle acil servise getirilen şuur durum değişikliği olan hastalarda doğru ve etkin tıbbi öykü alabilmek güç olabilmektedir. Bilinç kaybı mevcut olan hastalarda ayrıcı tanılar mutlaka akılda tutulmalıdır. Kronik CO maruziyetinde ise silik bir CO zehirlenmesi tablosu olduğundan pek çok hastalıkla karışabilmektedir. Karbonmonoksit zehirlenmesinin sıklıkla karışabildiği durumlar aşağıda belirtilmektedir:[92]

- Soğuk algınlığı
- Akut viral enfeksiyonlar
- Akut gastroenterit
- Hipoksik ensefalopati, ensefalit ve menenjit
- İntrakranyal hadiseler
- Gastroenterit
- İlaç doz aşımları (özellikle sedatif-hipnotikler, salisilatlar)
- Etanol, metanol ve siyanid zehirlenmesi
- Opioid alımı
- Methemoglobinemi
- Migren, tansiyon yüksekliği ve baş ağrısı
- Depresyon, diğer psikiyatrik bozukluklar

2.1.6. Tedavi

Karbonmonoksit zehirlenmesinde ölüm ve sekel kalma oranını azaltmaya yarayacak herhangi kesin bir tedavi olmasa da karbonmonoksit zehirlenmesine karşı en önemli yöntem zehirlenmenin önlenmesidir. Ülkemizde CO zehirlenmesinin en çok görülme şekli sobaların hatalı yanmasından kaynaklanmaktadır. Zehirlenmeleri önleme amacıyla her yıl devlet kurumlarından bu konuda uyarılar yapılmaktadır.[93] Bu uyarılar arasında; şofben ve soba bacalarının iyi temizlenmesi, mangal veya soba içinde bulunan odun/kömürün tam yanmasına dikkat edilmesi gibi önlemler bulunmaktadır. Koruyucu önlemler alınması ve halkın bu konuda bilinçlendirilmesi CO'ye bağlı kazara ölümleri azaltacaktır.

CO zehirlenmesi için mevcut tedavi %100 normobarik oksijen (NBO_2) veya hiperbarik oksijen (HBO_2) tedavisidir[94,95] (2,5-3 atmosfer). Normobarik oksijen ve HBO_2, kısmi oksijen basıncını artırarak CO'yu daha hızlı bir şekilde kandan uzaklaştırmaktadır, bu da CO'nun Hb'den ayrılma oranını artırmaktadır.[21,96-98] Normobarik oksijen tedavisi, CO_2 eliminasyon yarı ömrünü oda havasında 320 dakikadan 74 dakikaya düşürmektedir.[21,96,99] Hiperbarik oksijen tedavisi, COHb'nin yarı ömrünü 20 dakikaya indirebilmektedir;[61,100] ancak klinik uygulamada yarı ömür 42 dakikaya kadar daha yüksek tespit edilmiştir.[101] Hiperbarik oksijen tedavisi, CO zehirlenmesinin neden olduğu iltihaplanma ve mitokondriyal disfonksiyon üzerinde düzeltici bir etki göstermektedir.[41,102,103]

Hemen hemen tüm hastalar kurtarıldıklarında veya acil servise vardıklarında NBO_2 almaktadırlar. Sahada tanı, hiperbarik tedavi merkezine nakil ve hiperbarik oksijen tedavisi başlanması arasında genellikle klinik seyri etkileyecek kadar önemli düzeyde gecikmeler yaşanmaktadır.[21,23,39,104,105]

Hiperbarik oksijen tedavisinin NBO_2'ye karşı bariz bir üstünlüğü bulunmamaktadır.[104,106-112] Amerikan Acil Hekimler Birliği, HBO_2'yi CO zehirlenmesi için tedavi edici bir seçenek olarak kabul etse de HBO_2 kullanımını zorunlu kılmamaktadır.[113] Bununla birlikte, hiperbarik tıp alanındaki uzmanların son uygulama önerileri, CO zehirlenmesi için HBO_2 kullanımını önermektedir.[21] Hiperbarik oksijen tedavisi; bilinç kaybı, iskemik kardiyak değişiklikler, nörolojik defisitler, önemli metabolik asidoz veya %25'in üzerindeki COHb dahil olmak üzere tüm ciddi akut CO zehirlenmesi vakaları için düşünülmelidir.[21] Hiperbarik oksijen tedavisinin net etkinliğine rağmen hayatta kalan hastaların halen kalıcı nörobilişsel ve duyusal sekelleri mevcut olup, yeni tedaviler üzerine araştırma ihtiyacı bulunmaktadır.[21,67,98,104]

Hastalarda HBO_2 tedavisi uygulama endikasyonları şu şekilde sıralanabilmektedir:[114]

Kesin endikasyonlar:

1) Nörolojik bulguların eşlik etmesi;

- Bilinç değişikliği veya bilinç kaybı öyküsü
- Koma
- Fokal nörolojik defisit
- Nöbet

2) Gebelikle beraber COHb düzeyinin >%15-20 olması

3) CO'ya uzun süreli maruz kalınması

4) Hipotansiyon bulunması

Göreceli endikasyonlar ise şu şekilde sıralanmaktadır:

1) Miyokard hasarı bulguları (İskemi, infarkt, aritmi)

2) Metabolik asidoz

3) Çok yaşlı hastalar

4) Yüksek COHb düzeyi (>%25-40)

5) Anormal nöropsikometrik test sonucu

6) Normobarik oksijen tedavisinden sonra nörolojik bulguların devam etmesi

Hiperbarik O_2 tedavisinin bilinen tek kesin kontrendikasyonu hastada pnömotoraks olmasıdır.[115] Pnömotorakslı bir hastada hiperbarik O2 tedavisi uygulamak tansiyon pnömotoraks gelişmesine neden olabilmektedir. Hiperbarik O_2 tedavisinin göreceli kontrendikasyonları ise şu şekildedir;[115]

1) Hiperbarik O_2 tedavisi ile birlikte eş zamanlı doksorubisin kullanımı. Hiperbarik O_2 tedavisinden en az 24 saat önce kesilmelidir.
2) Bleomisin kullanımı. Bleomisin kullanan hastalar tedaviden 6 ay sonra muayene ve değerlendirmeler sonrasında hiperbarik O_2 tedavisi alabilmektedir.
3) Disülfiram, süperoksit dismutazın bloke edilmesi yoluyla oksijen toksisitesi (nöbetler ve pulmoner toksisite) riskini artırabilmektedir ve eşzamanlı olarak kullanılmamalıdır.
4) Sisplatin, yara iyileşmesini bozabilmesi ve tedaviyi boşa çıkarabilmesi nedeniyle hiperbarik O_2 tedavisinde göreceli bir kontrendikasyondur.
5) Mafenid, asidoza yol açan lokal karbondioksit üretimine neden olabilmektedir.
6) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hiperkarbi riskinden dolayı göreceli bir kontrendikasyondur.
7) Astım; hava hapsine ve pulmoner barotravma gelişimine neden olabilir. Aynı şekilde, düz göğüs radyografilerinde bulunan asemptomatik pulmoner blebler ve büller de pnömotoraksa ilerleyen potansiyel hava hapsi nedeniyle göreceli bir kontrendikasyondur.

8) İmplante edilmiş cihaz olması göreceli bir kontrendikasyondur. Bu cihazların, güvenliklerini ve yüksek basınçlı bir ortamda çalışabilme yeteneklerini belirlemek için basınç testine tabi tutulmalıdır.
9) Epidural ağrı pompaları olan hastalar, basınç altında cihaz arızası veya deformasyon riski altındadır.
10) Gebelik, fetüs üzerindeki bilinmeyen etkileri nedeniyle geleneksel olarak göreceli bir kontrendikasyon olarak nitelendirilmiştir.
11) Yüksek ateş veya epilepsi, nöbet eşiğini düşürerek oksijen toksisitesini daha olası hale getirebilmektedir.
12) Önceki ameliyat, radyasyon veya akut üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle kulakları/sinüsleri eşitleyememe, ağrıya veya barotravmaya neden olabilmektedir.
13) Östaki borusu disfonksiyonu kulak zarında barotravma riskini artırabilmektedir.
14) Klostrofobi; şiddetine, anksiyolitiklerle kontrolün yeterliliğine ve odanın boyutuna bağlı olarak muhtemel bir kontrendikasyondur.
15) Göz ameliyatı olup göz içinde gaz olan hastalarda; gazın genleşmesi/büzülmesi göze zarar verebileceğinden bu durum kontrendikasyonlar arasında yer almaktadır.
16) Göğüs cerrahisi öyküsü atelektazi ve pnömotoraks riskini artırabilmektedir.
17) Spontan pnömotoraks öyküsü göreceli bir kontrendikasyondur.
18) Üst solunum yolu enfeksiyonları ve şiddetli sinüs enfeksiyonları, sinüs ve iç kulak barotravma riskini artırarak daha fazla komplikasyona ve ciddi hasta rahatsızlığına yol açabilmektedir.
19) İnsülin tedavisine bağlı hipoglisemi,hiperbarik O_2 tedavisi için göreceli bir kontrendikasyondur.
20) Nikotin kullanımı/bağımlılığı ve kafein kullanımı hiperbarik O_2tedavisi için kontrendikasyonlardır.
21) Konjenital sferositoz hastalarında, artan kısmi oksijen basıncının hemolize neden olabileceğinden tehlikeli olduğu düşünülmektedir.
22) İç kulak barotravmasından kaynaklanan perilenf fistülleri; vertigo ve diğer vestibüler semptomlara neden olabilmektedir. Bu hastalarda hiperbarik O_2

tedavisi uygulanması durumunda kokleaya zorlanan gaz ile şikayetler şiddetlenebilmektedir.

Karbonmonoksit zehirlenmesi için Hb'den CO ayrışması yoluyla uzaklaştırılması amacıyla birkaç farmakolojik olmayan tedavi test edilmiştir. Hiçbir tedavi yöntemi gelişmiş nörobilişsel sonuçlar göstermemiş olsa da çoğu umut verici erken sonuçlar göstermektedir. Yirminci yüzyılın başlarında CO zehirlenmesi, yüksek konsantrasyon O_2 ile kombine CO_2 ile tedavi edilmiştir. Bu tedavinin altında yatan düşünce, CO zehirlenmesinde vücutta CO_2 açığı da oluşmasıydı. Yapılan çalışmalar gerçekten de göstermiştir ki CO_2 ventilasyonu sağlanması CO'nun Hb'den ayrılmasını kolaylaştırmaktaydı ancak bu durumun CO_2 açığından değil CO_2 kaynaklı ventilasyonun artmasından kaynaklı olduğu gösterilmiştir.[116] Son zamanlarda yapılan bir çalışmada normokapnik hiperpne için dakika ventilasyonunda bir artışa ve dolayısıyla zararlı hiperkapni olmaksızın COHb klirensini artırmaya izin veren bir yöntem geliştirilmiştir. Bu teknik, COHb eliminasyonunu hızlandırmakta ve oldukça basit bir şekilde uygulanmaktadır.[117,118]

Eritrosit aferezi, CO zehirlenmesi hastalarında sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemidir. İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan araştırmalar, CO'nun yaklaşık %50'sinin hemoglobine bağlandığını göstermektedir.[119,120] Kalan %50'si ise birçok dokuya dağılmakta ve hemoproteinlere bağlanmaktadır. Bu nedenle, eritrosit aferezinin vücuttaki CO'nun ortadan kaldırılmasında faydalı olabileceği düşünülmektedir. Eritrosit aferezinin difüzyon farkını artırarak CO'nun ekstravasküler boşluktan yeniden dağıtılması ve ortadan kaldırılmasıyla sonuçlanabileceği düşünülmektedir.

Normobarik oksijen tedavisi veya HBO_2'den daha invaziv olmasına rağmen başka yöntemler de denenmiştir. Yangın sonrası ARDS, hipoksi ve şok tablosu gelişen %40 COHb düzeyine sahip olan bir hastada, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu uygulanmış olup, oksijenizasyonda anında iyileşme, COHb'de azalma ve tersine dönüş sağlanmıştır.[121] Böylesi bir iyileşmenin ardındaki olası mekanizma, ekstrakorporeal destekle anında iyileştirilmiş gaz değişimi yoluyla sistemik oksijenizasyonun tekrar sağlanmasıdır.[121] Başka bir deneysel yöntem ise ex-vivo kandan fototerapi yoluyla CO'nun Hb'den ayrılmasıdır. Yapılan çalışmalar bu yöntemle fare kanındaki COHb yarı ömrünün azaltılabildiğini göstermiştir.[122,123] Yapılmış farmakolojik bir çalışmada hidroksikobalamin ve askorbik asit kullanılmasının COHb yarı ömrünü azalttığı

hipoksiyi düzelttiği ancak nörobilişsel aktivelerde bir artış sağlamadığı gösterilmiştir.[124] Yapılmış başka bir çalışmada deneysel olarak üretilen bir molekül kullanılmıştır. Karbonmonoksiti Hb'den 100 kat afiniteyle bağlayabilen, siklodekstrin ile kapsüllenmiş bir porfirin kompleksi geliştirilmiştir. Normal atmosfer koşullarında sıçanlara infüze edildiğinde, endojen olarak üretilen CO'ye bağlanmakta ve idrarla atılmaktadır.[125] Böyle bir stratejinin kullanımını sınırlayabilen nefrotoksisite gibi siklodekstrinin bilinen toksik etkileri vardır.[126] Henüz insanlarda kullanım alanı bulunmamaktadır.

Hafif tedavi edici hipotermi ile hedeflenen sıcaklık yönetimi, kardiyak arrest sonrası veya hipoksik iskemik beyin hasarı olan hastalar için kullanılmaktadır. Hipotermi tedavisi, akut CO zehirlenmesine maruz kalan gecikmiş nörolojik sekele sahip hastalar için umut verici bir tedavi yöntemidir. Sistemik inflamasyon, hipoksik hasarlar, iskemi/reperfüzyon hasarlar veya apopitozun neden olduğu beyin hasarları hipotermi ile tedavi edilebilmektedir. Böylelikle akut CO zehirlenmesi olan hastaların klinik seyri vücut ısısının yönetilmesi yoluyla değiştirilebilmektedir. Hipotermide, reaktif oksijen türlerinin oluşumu, ardından lipid peroksidasyonu ve gecikmiş ensefalopati baskılanabilmektedir.[127,128]

'Katekolamin krizi' teorisine dayalı olarak, akut strese karşı sistemik tepkilerin en aza indirilmesi, CO zehirlenmesi hastalarının tedavisinde oldukça önemlidir. Örneğin, sedatif uygulama yoluyla hastaların başlangıçtaki stabilizasyonu, katekolamin dalgalanmasını ve dopamin fazlalığını önleyerek sempatik aktivitenin inhibe edilmesine yardımcı olmaktadır. Deksmedetomidin veya remifentanil gibi sempatolitiklerin uygulanması, sempatik sinir sisteminin postganglionik fonksiyonlarının inhibisyonu için de faydalı olabilmektedir. Sempatolitik tedavinin bir avantajı, hipotermi ile eş zamanlı olarak nispeten kolay bir şekilde gerçekleştirilebilmesidir, çünkü sedatifler ve nöromusküler bloke edici ilaçlar genellikle hipotermik indüksiyonda titremeyi önlemek için uygulanmaktadır.

N-asetilsistein gibi güçlü bir antioksidan, CO zehirlenmesinde bir tedavi olarak kullanılabilmektedir. N-asetilsistein, travmatik beyin hasarı, serebral iskemi ve diğer nörolojik bozukluklarda büyük ölçüde etkilidir.[129] Hayvan çalışmalarında, N-asetilsisteinin oksidatif hasarlar üzerindeki etkileri nörolojik bozukluklar için doğrulanmıştır. Bununla birlikte, insan çalışmalarından elde edilen sonuçlar oldukça tutarsızdır. İnsanlarda kullanılmadan önce yan etkilerinin iyice incelenmesi

gerekmektedir. Ayrıca N-asetilsistein, nitrogliserinin etkilerini artırdığı için nitrogliserin alan hastalarda dikkatle kullanılması gerekmektedir. Deksametazon veya metilprednizolon gibi güçlü anti-inflamatuar ve immün-baskılayıcı steroidler, CO zehirlenmesinde şiddetli inflamasyonlar için kullanılabilmektedir.

Eritropoietin, eritrosit üretimini indükleyen glikoprotein yapıda bir hormondur. İnmede olduğu gibi hipoksik bir durumda, eritropoietin S100B'yi azaltarak nöronal hücreleri nörolojik sekelden koruyabilmektedir. Eritropoietinin, CO zehirlenmesine bağlı kardiyak komplikasyonları düzeltebildiği gösterilmiştir.[130]

Günümüzde, CO zehirlenmesi için ideal tedavi halen araştırılmaktadır. Uygulanan veya deneysel tedaviler gelecek için umut vadetseler de henüz nörobilişsel fonksiyonlar üzerinde %100 etkili bir tedavi bulunamamıştır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Özellikleri

Geriye dönük olarak planlanan çalışmamızda hasta verilerinin derlenmesine, Çukurova Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınarak başlandı. Çalışmamıza, 2015 yılından itibaren Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran, 18 yaş üstü ve karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı konulan ve serebral görüntüleme yöntemlerinden en az biri kullanılan tüm hastalar dahil edildi. Toplam 52 hastanın verileri derlendi.

3.2. Veriler

Çalışmamız kapsamında hastaların yaşları, cinsiyetleri, başvuru tarihleri, karbonmonoksit maruziyet öyküleri, başvuru şikayetleri, hasta özgeçmişine ait veriler (ek hastalıklar, sigara ve alkol alışkanlığı), fizik muayene verileri, laboratuvar sonuçları, görüntüleme bulguları, uygulanan tedavi yöntemleri ve yatış sürecinin sonucunda taburculuk ve yatırılan servis bilgileri kaydedildi. Adli kayıt dosyalarından COHb düzeyleri kaydedildi.

Geriye dönük yapılan hasta dosyası incelemesinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne 2015-2021 yılları arasında CO zehirlenmesi nedeniyle toplam 201 hastanın başvurduğu görüldü. Bu hastalardan 149'unun sistem üzerinde kayıtlı bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntülemesi olmadığından ve eksik verileri mevcut olduğundan çalışma dışarısında bırakıldı. Çalışmaya 52 hasta dahil edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

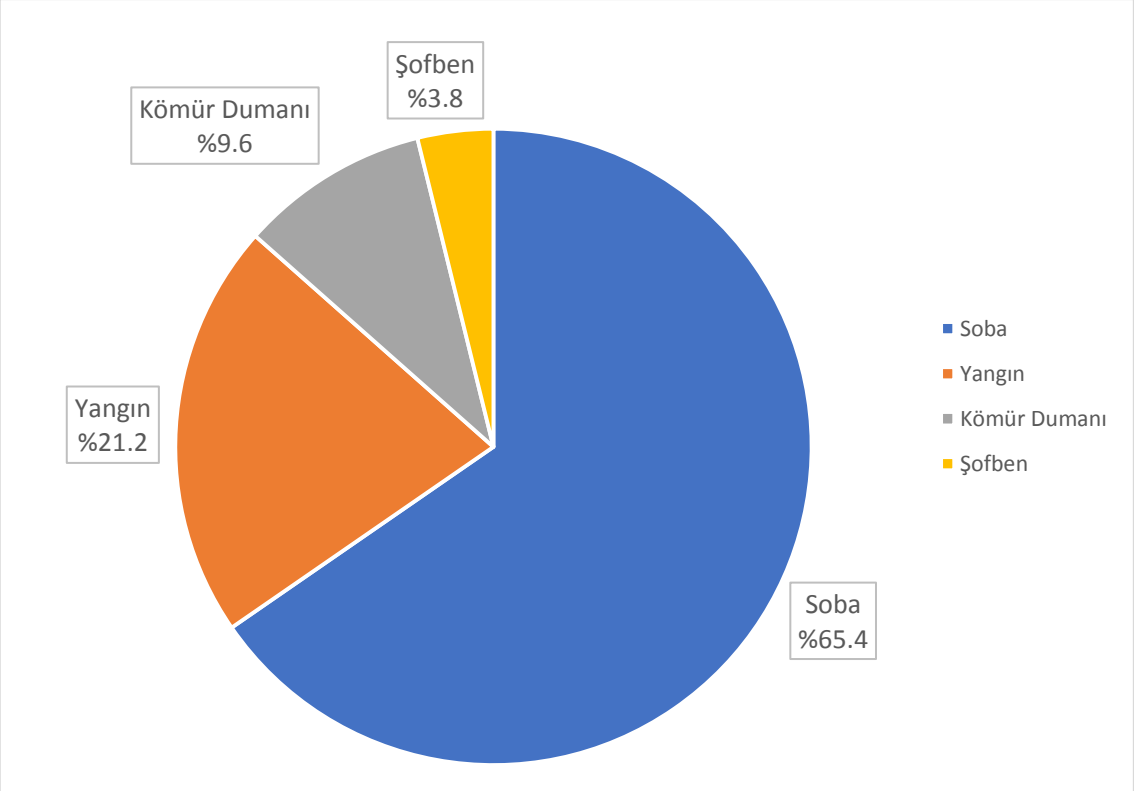
Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında, Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi. Değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. Çalışmada COHb için cut-off

değerlendirmek amacıyla ROC analizine başvuruldu, sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplanarak ve ROC eğrisi altında kalan alan değerlendirildi. Karıştırıcı faktörleri değerlendirebilmek amacıyla lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Hastaların %55,8'i erkek ve %44,2'si kadın olmak üzere toplam 52 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortalama yaşı 47,4±18,6 yıl olduğu saptandı. Bir hastanın gebe olduğu saptandı.

Hastaların CO maruziyet öyküleri değerlendirildiğinde en fazla maruziyet nedeni %65,4 (n=34) ile soba zehirlenmeleridir. Ardından sırasıyla yangın (n=11; %21,2) ve kömür dumanı (mangal, nargile vb.) (n=5; %9,6) gelmektedir (Grafik 1).



Grafik 1. Maruziyet öyküsü verileri

Hastaların acil servise başvuru şikayetleri göz önüne alındığında en fazla başvuru şikayetinin %59,6 (n=31) ile baş ağrısı şikayeti olduğu; ardından sırasıyla %55,8 (n=29) ile bulantı/kusma ve %40,4 (n=21) ile baş dönmesi şikayetinin izlediği belirlendi (Tablo 3).

Tablo 3. Başvuru şikayetlerinin dağılımı

Başvuru Şikayeti	Sayı (n)	Yüzde (%)
Baş ağrısı	31	59,6
Bulantı/kusma	29	55,8
Baş dönmesi	21	40,4
Halsizlik	16	30,8
Bilinç değişikliği	15	28,8
Nefes darlığı	14	26,9
Senkop	8	15,4
Göğüs ağrısı	7	13,5
Fokal nörolojik defisit	2	3,8
Çarpıntı	2	3,8
Öksürük	2	3,8
Titreme	1	1,9
Görme şikayeti	1	1,9
Yutma güçlüğü	1	1,9
Karın ağrısı	1	1,9

Çalışmamıza alınan hastaların 28'inin (%53,8) ek hastalığının olmadığı; ek hastalığı olan olgularda da en sık hipertansiyon (n=15; %28,8), diyabet (n=8; %15,4) ve kardiyak hastalıkların (n=6; %11,5) olduğu belirlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Sistemik hastalıkların dağılımı

Ek Sistemik Hastalık	Sayı (n)	Yüzde (%)
Hipertansiyon	15	28,8
Diyabet	8	15,4
Kardiyak hastalıklar	6	11,5
Akciğer hastalıkları	3	5,8
Anksiyete bozukluğu	2	3,8
Peptik ülser	2	3,8
Meme Karsinomu	1	1,9
Mesane Karsinomu	1	1,9
Hodgkin lenfoma	1	1,9
Akciğer Karsinomu	1	1,9
Hidrosefali	1	1,9
Majör depresyon	1	1,9
Migren	1	1,9
Şizofreni	1	1,9
Panik atak	1	1,9
Romatoid artrit	1	1,9
Hipotiroidi	1	1,9
Renal Transplant	1	1,9
Kronik böbrek hastalığı	1	1,9
Benign prostat hiperplazisi	1	1,9

Hastaların tütün ürünleri, alkol ve uyarıcı madde kullanma alışkanlığı değerlendirildiğinde hastaların %40,4'ünün (n=21) sigara kullandığı, %7,7'sinin (n=4) alkol kullandığı, %3,8'inin (n=2) nargile ve %1,9'unun (n=1) ise uyarıcı madde kullandığı tespit edildi (Tablo 5).

Tablo 5. Kullanılan tütün ürünü, alkol ve uyarıcı madde dağılım verileri

Kullanılan ürün	Sayı (n)	Yüzde (%)
Sigara	21	40,4
Alkol	4	7,7
Nargile	2	3,8
Uyarıcı madde	1	1,9

Genel durum değerlendirildiğinde hastaların %73,1'i (n=38) iyi durumda değerlendirilirken bilinci açık olan hastaların oranı %76,9 (n=40) olarak saptandı. Bilinci kapalı hastaların oranı ise %13,5'tir (n=7) (Tablo 6).

Tablo 6. Genel durumun ve bilinç durumunun değerlendirilmesi

Durum		Sayı (n)	Yüzde (%)
Genel Durum	İyi	38	73,1
	Orta	5	9,6
	Kötü	9	17,3
Bilinç Durumu	Açık	40	76,9
	Konfüze	5	9,6
	Kapalı	7	13,5

Genel durumu kötü olarak değerlendirilen hastaların COHb düzeyleri, vital bulguları, EKG bulguları ve görüntüleme bulguları Tablo 7‘de özetlenmiştir.

Tablo 7. Genel durumu kötü olan hastaların vital bulguları, EKG bulguları ve görüntüleme bulguları

COHb Seviyesi (%)	GKS	Sistolik TA (mmHg)	Diyastolik TA (mmHg)	Nabız/dk	Solunum/dk	Ateş (C^o)	sPO_2 (%)	EKG Bulgusu	Görüntüleme Bulgusu
34,1	10	194	97	78	28	37,5	96	Yaygın ST depresyonu, avR ST elevasyonu	Bilateral periventriküler ve sol interventriküler kapsül düzeyinde belirgin hipodens alan
0,3	3	130	70	134	22	37,2	100	Sinüs taşikardisi	Periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı
32,9	7	93	52	124	14	36,9	60	Yaygın ST depresyonu, Sinüs taşikardisi	Normal görüntüleme bulguları
23,5	4	80	52	112	18	37,1	78	Yaygın T negatifliği, Sinüs taşikardisi	Bilateral bazal gangliyonlarda hipodens alan
41,6	3	100	60	95	28	35	99	Sağ dal bloğu	Periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı
28	8	160	90	110	22	37,8	100	Yaygın T negatifliği	BT: Sol temporal alanda sınırları net olmayan hipodens alan MR: Sol temporalde geniş akut iskemi ile uyumlu olduğu düşünülen difüzyon kısıtlılığı
31	3	110	70	98	22	37,2	98	Yaygın T negatifliği	Periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı
26	10	110	55	92	28	36,9	99	Normal sinüs ritmi	BT: Sağ gangliyonik düzeyde bant şeklinde lökomalazik alan MR: Sağ gangliyonik düzeyde kronik infarkt, Serebral kortekste diffüz ödem bulguları
13,1	4	80	50	115	28	37,2	99	taşikardi-yaygın iskemik değişiklikler	Bilateral serebellar hemisferlerde hipodens alanlar, Serebral diffüz dansite kaybı

Hastaların acil servise başvuru anındaki genel durumu ve vital bulguları değerlendirildiğinde 43 hastanın (%82,7) Glasgow Koma Skoru (GKS) 13 ve üzerinde tespit edildi. Ortalama GKS değeri 13 olarak saptandı ve üç hastanın GKS değeri 3 idi. Hastaların vital bulgularına ait verileri Tablo 8'de özetlendi.

Tablo 8. Glasgow koma skorları (GKS) ve vital bulgular

	Sayı (n)	**Minimum**	**Maximum**	**Ort±SS***
GKS	52	3	15	13±4
Göz yanıtı	52	1	4	3±1
Verbal yanıt	52	1	5	4±1
Motor yanıt	52	1	6	5±1
Sistolik (mmHg)	52	80	208	127±25
Diyastolik (mmHg)	52	50	105	70±13
Nabız/dk	52	58	136	95±18
Solunum/dk	52	14	32	22±3
Ateş (C^o)	52	35	37,8	36,5±0,5
SpO_2 (%)	52	60	100	97±6
Kan şekeri (mg/dL)	52	76	394	153±80

***Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma**

Hastaların elektrokardiyografileri (EKG'leri) incelendiğinde %55,8'inde (n=29) normal sinüs ritmi gözlendi. İzole sinüs taşikardisi %13,5 (n=7) hastada, anterior

derivasyonlarda voltaj düşüklüğü, R progresyon kaybı ve izole yaygın T negatifliği ise %3,8 hastada saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. Olguların EKG değişikliklerinin dağılımı

Gözlenen EKG değişiklikleri	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal sinüs ritmi	29	55,8
Sinüs taşikardisi	7	13,5
Anterior derivasyonlarda voltaj düşüklüğü, R progresyon kaybı	2	3,8
Yaygın T negatifliği	2	3,8
D1 avL v5 v6 ST depresyonu	1	1,9
D1 avL v5 v6 T negatifliği, v3 v4 bifazik T	1	1,9
D2 avF ST depresyonu, D1 avL ST elevasyonu	1	1,9
İnferior derivasyonlarda t negatifliği	1	1,9
Sağ dal bloğu	1	1,9
Sinüs bradikardisi	1	1,9
Sinüs taşikardisi, Yaygın iskemik değişiklikler	1	1,9
Sinüs taşikardisi, 1. derece AV blok	1	1,9
Ventriküler ekstra sistoller	1	1,9
yaygın ST depresyonu, avR ST elevasyonu	1	1,9
Yaygın ST depresyonu,Sinüs taşikardisi	1	1,9
Yaygın T negatifliği, Sinüs taşikardisi	1	1,9

Hastaların 40'ının (%76,9) nörolojik muayeneleri doğal olarak saptandı. Hastalarda saptanan nörolojik bulgular Tablo 10'da gösterildi.

Tablo 10. Nörolojik muayene bulgularının dağılımı

Nörolojik muayene bulguları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal nörolojik muayene bulguları	40	76,9
Bilinç kapalı	2	1,9
Bilinç kapalı-Babinski bilateral ilgisiz	2	1,9
Bilinç konfüze, Konuşma dizartrik	1	1,9
Bilinç konfüze, Konuşma dizartrik, Babinski bilateral ilgisiz	1	1,9
Bilinç uykuya meyilli	1	1,9
Deserebre postür, Işık refleksi --/--, Babinski bilateral ilgisiz	1	1,9
Bilinç kapalı, Işık refleksleri --/--	1	1,9
Pupiller miyotik, Babinski bilateral ilgisiz	1	1,9
Sağ hemipleji	1	1,9
Sol kolda motor defisit, Sol yüzde hipoestezi	1	1,9

Hastaların 31'inde (%59,6) CO zehirlenmesini destekleyici patolojik görüntüleme bulgusu saptanmadı. Olguların tamamına serebral görüntüleme olarak bilgisayarlı tomografi ve iki hastaya manyetik rezonans görüntüleme uygulandı. En fazla gözlenen bulgu %7,7 (n=4) hastada izole periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı idi. Periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı gözlenen hastaların toplam oranı ise %17,3 (n=9) olarak saptandı (Tablo 11).

Tablo 11. Serebral görüntüleme bulgularının dağılımı

Gözlenen Serebral Görüntüleme Bulguları	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal görüntüleme bulguları	31	59,6
Periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı	4	7,7
Periventriküler derin beyaz cevherde diffüz dansite kaybı, Sulkuslarda belirginleşme	2	3,8
Bilateral bazal gangliyonlarda hiperdens görünüm	1	1,9
Bilateral bazal gangliyonlarda hipodens alan	1	1,9
Bilateral globus pallidus internal kapsül arka bacağı düzeyinde hipodens alanlar	1	1,9
Bilateral periventriküler alanlarda hipodens alanlar	1	1,9
Bilateral periventriküler ve sol interventriküler kapsül düzeyinde belirgin hipodens alan	1	1,9
Bilateral serebellar hemisferlerde hipodens alanlar, Serebral diffüz dansite kaybı	1	1,9
Frontal lob düzeyinde sulkuslarda belirginleşme	1	1,9
Frontal lob düzeyinde sulkuslarda belirginleşme ve frontal subaraknoid mesafede artış	1	1,9
Globus pallidusta bilateral dansite kaybı, 3. ventrikül ve lateral ventrikül etrafında beyin ödemi	1	1,9
Mezensefalon düzeyinde 4. ventrikül komşuluğunda bilateral simetrik hipodens alan	1	1,9
Periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı, Serebellar folyolarda belirginleşme	1	1,9
BT: Sağ gangliyonik düzeyde bant şeklinde lökomalazik alan MR: Sağ gangliyonik düzeyde kronik infarkt, Serebral kortekste diffüz ödem bulguları	1	1,9
Sağ paryetal bölgede milimetrik lökomalazik alan	1	1,9
Sağtemporal kemikte defekt alanı, Sağ temporal parankimde lökomalazi	1	1,9
BT: Sol temporal alanda sınırları net olmayan hipodens alan MR: Sol temporalde geniş akut iskemi ile uyumlu olduğu düşünülen difüzyon kısıtlılığı	1	1,9

Yoğun bakım yatışı yapılan, hayatını kaybeden ve gebe olan özellikli hastaların verileri Tablo 12'de özetlendi.

Tablo 12. Özellikli hastaların bulguları

Yatış durumu- Son durum- Uygulanan tedavi	Başvuru COHb (%)	Görüntüleme Bulgusu	Nörolojik Bulgu	EKG Bulgusu
Servis- Eksitus- Eritrosit aferezi	48	Periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı	Pupiller miyotik, babinski bilateral ilgisiz	Sinüs taşikardisi
Yoğun Bakım- Eksitus- Eritrosit Aferezi	26	BT: Sağ gangliyonik düzeyde bant şeklinde lökomalazik alan MR: Sağ gangliyonik düzeyde kronik infarkt, Serebral kortekste diffüz ödem bulguları	Bilinç konfüze, Konuşma dizartrik	Normal sinüs ritmi
Yoğun Bakım- Eksitus- Eritrosit Aferezi	13,1	Bilateral serebellar hemisferlerde hipodens alanlar, Serebral diffüz dansite kaybı	Deserebre postür, Işık refleksi --/--, Babinski bilateral ilgisiz	Sinüs taşikardisi, Yaygın iskemik değişiklikler
Yoğun Bakım- Taburcu- Eritrosit Aferezi	32,9	Normal görüntüleme bulguları	Bilinç kapalı, Babinski bilateral ilgisiz	Sinüs taşikardisi, Yaygın ST depresyonu
Yoğun Bakım- Taburcu- Normobarik O_2	41,6	Periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı	Bilinç kapalı, Işık refleksleri --/--	Sağ dal bloğu
Gebe- Taburcu- Normobarik O_2	30,9	Normal görüntüleme bulguları	Normal nörolojik muayene bulguları	Ventriküler ekstra sistoller

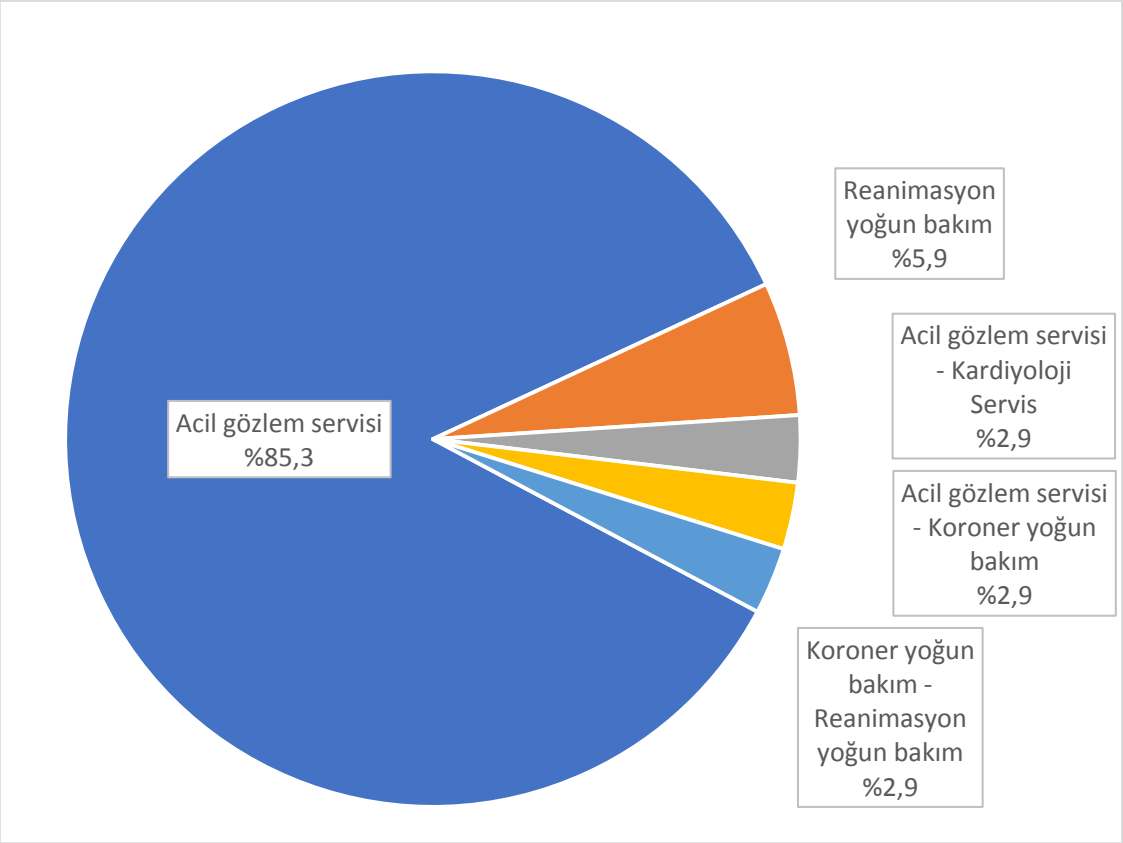
Eritrosit aferezi uygulanan hastaların tamamında 3 ünite eritrosit süspansiyonu kullanıldı. Hiperbarik O_2 tedavisinde ise ortalama uygulama süreleri 1,6±1 gün olarak tespit edildi. Hastaların tamamına normobarik O_2 tedavisi ve %21,2'sine hiperbarik O_2 tedavisi uygulandı (Tablo 13).

Tablo 13. Hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı

Uygulanan tedaviler	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normobarik O_2	52	100,0
Hiperbarik O_2	11	21,2
Mekanik Ventilasyon Desteği	5	9,6
Eritrosit Aferez	4	7,7
İnotrop desteği	3	5,8

Hastaların acil gözlemde geçirdikleri ortalama süre 4,9±3,6 saat olarak tespit edildi. Acil gözlemde takip edilen hastaların 34'ü (%65,4) servislere veya yoğun bakımlara yatırıldı. Hastaların %21,2'si (n=11) acil gözlemden direk olarak taburcu edilirken; %11,5'i (n=6)takip süresi tamamlanmadan, kendi istekleri ile imza karşılığı acil gözlemden ayrıldı.

Yatışı yapılan 34 hastanın ortalama yatış süreleri 3,6±6,8 gün olarak saptandı. En az yatan hastanın bir gün, en çok yatan hastanın ise 40 gün yattığı gözlendi. Yatırılan hastalardan üçü imza karşılığı servisten ayrılmış olup bir hasta izinsiz ayrıldı. Tüm süreç boyunca üç hasta hayatını kaybetti (Grafik 2).



Grafik 2. Yatış yapılan bölümlerin dağılımı

Hastaların laboratuvar bulguları Tablo 14'da özetlenmiştir.

Tablo 14. Laboratuvar bulguları

	Sayı (n)	Minimum	Maximum	Ort±SS*
COHb (Başvuru)	52	0,3	50	18,11±12,13
Ph	52	7,1	7,52	7,35±0,08
pCO_2(mmHg)	52	27	64	41,6±7,7
pO_2(mmHg)	52	15	205	50,3±45,8
sO_2 (%)	52	22	99	66±19,9
HCO_3(mEq/L)	52	12	32	22,15±4,09
WBC (µl/ml)	52	4	29	12,02±5,9
Hgb (g/dL)	52	8,3	17	13,23±2,02
Htc (%)	52	25,5	52	39,73±5,69
Plt (10^3/µl)	52	131	364	242±69
MPV (μm^3)	52	7	11,7	8,99±1,25
BUN (mg/dL)	52	5	51	18,33±9,27
Kreatinin (mg/dL)	52	0,4	2,81	0,97±0,55
AST (U/L)	52	15	145	33±24
ALT (U/L)	52	10	81	22±13
CK-MB (ng/ml)	52	0,5	296	19,44±50,4
Troponın I (ng/ml)	52	0	8920	735,15±1925,86
CK (ng/ml)	52	20	5432	427±969
Laktat (mEq/L)	52	1	16	2,33±2,3
PTZ (sn)	52	9,3	16	11,53±1,21
INR	52	0,79	1,45	1±0,1

Hastaların görüntüleme bulgusu varlığı ile başvuru anındaki COHb yüzdeleri karşılaştırıldığında görüntüleme bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir

farklılık saptanmadı (p>0,05). Nörolojik bulgu varlığı açısından başvuru anındaki COHb yüzdeleri karşılaştırıldığında nörolojik bulgu saptanan hastaların COHb düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p=0,013). Nörolojik bulgu açısından %75 duyarlılık ve %72,7 özgüllük ile COHb kesim değeri %25,5 olarak saptandı. Karboksihemoglobin düzeylerinin EKG değişiklikleri üzerine etkisi saptanmadı (p>0,05) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastanın COHb değerleri ile görüntüleme, nörolojik muayene ve EKG bulgusu varlığının karşılaştırılması

Bulgu	**Durum**	**COHb (Başvuru) Medyan (Min-Maks)**	**p***	**Kesim Değeri**	**Duyarlılık (%) Özgüllük (%)**
Görüntüleme bulguları	Var (n=20)	23,5 (0,3-50)	0,116	>17,75	%61,3
	Yok (n=31)	15,2 (0,8-33,6)			%60
Nörolojik bulgular	Var (n=11)	28 (0,3-50)	**0,013**	>25,5	%75
	Yok (n=40)	15,1 (0,8-33,6)			%72,7
EKG değişiklikleri	Var (n=22)	18,9 (0,3-41,6)	0,902	>17,45	%55,2
	Yok (n=29)	15,2 (1,2-50)			%54,5

***:Mann Whitney-U testi**

Nörolojik bulguya sahip olan hastalarda görüntüleme bulgusu saptanma oranı anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p=0,005). Altta yatan DM, hipertansiyon ve kardiyak hastalığı olanlarda görüntüleme bulgusu anlamlı seviyede yüksek olarak saptandı (p=0,005) (Tablo 16).

Tablo 16. Görüntüleme bulguları ile nörolojik bulguların karşılaştırılması

		Görüntüleme Bulgusu		p*
		Var n (%)	Yok n (%)	
Nörolojik Bulgu	Var	9 (%42,9)	3 (%9,7)	**0,005**
	Yok	12 (%57,1)	28 (%90,3)	
Ek hastalık	Var	11 (%52,4)	5 (%16,1)	**0,005**
	Yok	10 (%47,6)	26 (%83,9)	

***:Ki kare testi**

Hastaların vital bulguları ile görüntüleme bulguları karşılaştırıldığında GKS skorları görüntüleme bulgusu olmayan hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,03). Bu farkın özellikle sözel ve motor yanıt skorlarından kaynaklandığı görüldü. Görüntüleme bulgusu olan hastaların vücut sıcaklığı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,048). Görüntüleme bulgusu olan hastaların kan şekeri düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,005) (Tablo 17).

Tablo 17. Görüntüleme bulgusu ile vital bulguların karşılaştırılması

	Görüntüleme Bulgusu		p*
	Var Medyan (Min-Maks)	Yok Medyan (Min-Maks)	
GKS (Toplam)	15 (3-15)	15 (7-15)	**0,03**
GKS (Göz)	4 (1-4)	4 (1-4)	0,078
GKS (Sözel)	5 (1-5)	5 (3-5)	**0,008**
GKS (Motor)	6 (1-6)	6 (3-6)	**0,001**
Sistolik	122 (80-194)	125 (93-208)	0,643
Diyastolik (mmHg)	70 (50-97)	70 (50-105)	0,985
Nabız/dk	93 (62-134)	97 (58-136)	0,661
Solunum/dk	22 (18-28)	21 (14-32)	0,168
Vücut sıcaklığı (C^o)	36,9 (35-37,8)	36,5 (36-37,4)	**0,048**

	Görüntüleme Bulgusu		p*
	Var Medyan (Min-Maks)	Yok Medyan (Min-Maks)	
SpO_2 (%)	98 (78-100)	99 (60-100)	0,932
Kan şekeri (mg/dL)	170 (85-394)	116 (76-313)	**0,005**

***:Mann Whitney-U testi**

Laboratuvar bulguları ile görüntüleme bulguları karşılaştırıldığında serum HCO_3 değerleri görüntüleme bulgusu olan grupta anlamlı olarak düşük olarak tespit edildi (p=0,048). Kan beyaz küre (WBC) değerinin görüntüleme bulgusu olan hastalarda yükseldiği saptandı (p=0,031). Kreatinin değerlerine bakıldığında ise serum kreatinin değerlerinin görüntüleme bulgusu olan grupta anlamlı olarak yüksek çıktığı bulundu (p=0,017). Aynı şekilde CK-MB, CK ve Troponin I değerleri de görüntüleme bulgusu olan hastalarda yüksek olarak tespit edildi (p<0,05). Laktat değerleri de görüntüleme bulgusu olan hastalarda yüksek olarak kaydedildi (p=0,003) (Tablo 18).

Ancak laboratuvar bulgularının, görüntüleme bulgusu üzerine etkisini ortaya çıkarabilmek adına yapılan regresyon analizinde görüntüleme bulgusu varlığı üzerine en etkili faktörlerin serum HCO_3 ve laktat düzeyi olduğu saptandı. Elde R^2 değeri oluşturulan modelin görüntüleme bulgusunu %75 oranında tahmin edebildiğini göstermektedir ve bu durum p<0,005 olduğundan anlamlı kabul edilmektedir (Tablo 19).

Tablo 18. Görüntüleme bulguları ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	Görüntüleme Bulgusu		p*
	Var Medyan (Min-Maks)	Yok Medyan (Min-Maks)	
COHb (Başvuru)	23,45 (0,3-50)	15,2 (0,8-33,6)	0,116
COHb (1)	7,5 (0,2-35)	4,6 (0,2-23,2)	0,169
COHb (2)	2,6 (0,6-20)	4,5 (1,4-11,4)	0,305
COHb (3)	2,5 (0,9-3,5)	3,4 (1,3-6,1)	0,386
Ph	7,35 (7,1-7,47)	7,37 (7,23-7,52)	0,142
pCO2 (mmHg)	40 (29-64)	41 (27-60)	0,406
pO2 (mmHg)	30 (15-205)	33 (16-172)	0,675
sO2 (%)	60 (22-99)	62 (41-98)	0,926

	Görüntüleme Bulgusu		p*
	Var Medyan (Min-Maks)	Yok Medyan (Min-Maks)	
HCO_3 (mEq/L)	20 (12-32)	23 (13,3-28)	**0,048**
WBC (µl/ml)	14,9 (5,6-29)	9,1 (4-21,7)	**0,031**
Hgb (g/dL)	13,9 (8,3-17)	13 (9-16,5)	0,695
Htc (%)	40,4 (25,5-52)	38,4 (27-48,3)	0,376
PLT (10^3/µl)	235 (131-364)	245 (131-363)	0,816
MPV (μm^3)	9,2 (7-11,7)	8,6 (7,2-11,6)	0,201
Bun (mg/dL)	17 (8,23-51)	14,9 (5-44)	0,052
Kreatinin (mg/dL)	1,1 (0,4-2,81)	0,7 (0,4-2,7)	**0,017**
AST (U/L)	26 (15-145)	22 (15-62)	0,179
ALT (U/L)	18 (11-81)	15 (10-61)	0,243
CK-MB (ng/ml)	3,8 (0,6-296)	2,2 (0,5-33,5)	**0,009**
Troponın I (ng/ml)	70 (0-8920)	2,8 (0-5900)	**0,003**
CK (ng/ml)	140 (39-5432)	94 (20-1265)	**0,017**
Laktat (mEq/L)	2,4 (1,1-16)	1,5 (1-3,2)	**0,003**
PTZ (sn)	11,3 (10-16)	11,3 (9,3-14)	0,172
INR	1,01 (0,9-1,45)	0,98 (0,79-1,13)	0,221

***:Mann Whitney-U testi**

Tablo 19. Görüntüleme bulgusu varlığı ile laboratuvar bulgularının regresyon analizi

Laboratuvar bulguları	B	P	Katsayı
COHb(Başvuru)	-0,012	0,887	0,99
Ph	-4,743	0,862	0,01
pCO2	0,369	0,118	1,45
pO2	0,053	0,127	1,05
sO2	-0,197	0,052	0,82
HCO3	-1,46	**0,025**	0,23
WBC	-0,705	0,117	0,49
Hb	3,765	**0,045**	43,16
Htc	-0,93	0,124	0,40
PLT	0,008	0,672	1,01

MPV	0,443	0,664	1,56
Bun	-0,039	0,848	0,96
Kreatinin	-3,126	0,304	0,04
AST	0,108	0,48	1,11
ALT	0,099	0,517	1,10
CK-MB	-0,094	0,276	0,91
Troponın I	0,001	0,218	1,00
CK	-0,001	0,626	1,00
Laktat	-3,75	**0,009**	0,02
PTZ	-1,306	0,422	0,27
INR	19,594	0,326	323164882,46
R^2	0,750		
p	0,005		

***p>0,05**

Görüntüleme bulgusu varlığı ile ilgisi en yüksek bulunan serum laktat düzeyleri değerlendirildiğinde %64 duyarlılık ve %66 özgüllük ile 1,68 mEq/L değeri kesim değeri olarak tespit edildi. Laktat düzeyi 2'nin üzerine çıktığında nörolojik bulgu görülme ihtimali %80'in üstüne çıkmaktadır (Tablo 20).

Tablo 20. Hastanın laktat değerleri ile görüntüleme, nörolojik muayene ve EKG bulgusu varlığının karşılaştırılması

Bulgu	**Durum**	**Laktat (mEq/L) Medyan (Min-Maks)**	**p***	**Kesim Değeri**	**Duyarlılık (%) Özgüllük (%)**
Görüntüleme bulguları	Var (n=20)	2,4 (1,1-16,0)	**0,003**	>1,68	%64
	Yok (n=31)	1,5 (1,0-3,2)			%66
Nörolojik bulgular	Var (n=11)	2,45 (1,5-16,0)	**0,001**	>2,05	%80
	Yok (n=40)	1,55 (1,0-5,24)			%75

EKG değişiklikleri	Var (n=22)	1,9 (1-16)	0,072	>1,68	%65
	Yok (n=29)	1,5 (1,1-5,24)			%65

5. TARTIŞMA

Karbonmonoksit zehirlenmesi ülkemizde özellikle kış aylarında oldukça sık gözlenmektedir. Ülkemiz ile ilgili kesin veriler olmamakla beraber CO zehirlenmesinin en sık gözlenen toksik gaz zehirlenmesi olduğu bilinmektedir.[1] Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 50.000'den fazla hasta CO zehirlenmesi nedeniyle acil servislere başvuru olmaktadır.[2] Uluslararası çalışmalarla kıyaslama yapıldığında ülkemizde de benzer sayıda CO zehirlenmesi vakaları görüldüğü hesaplanırsa yılda 10.000'den fazla CO zehirlenmesi vakası görüldüğü düşünülebilir.[5,92]

Karbonmonoksit zehirlenmesi özellikle nörolojik, bilişsel ve entelektüel fonksiyonlar üzerinde etkilidir. Hem akut dönemde hem de kronik dönemde özellikle entelektüel fonksiyonlar etkilenmektedir. Kazanın üstünden onlarca yıl geçse bile bilişsel fonksiyonların zayıf kaldığı, CO zehirlenmesinin sık görülen nörolojik bir bulgusu olarak dikkat çekmektedir.[6]

Karbonmonoksit zehirlenmesi nedeniyle bir birey acil servislere çok farklı şikayetler ile başvurabilmektedir. Özellikle şuur durum değişikliği olan hastalarda tanının güç olabileceği ve ayırıcı tanıda CO zehirlenmesi düşünülmesi gerektiği mutlaka akılda tutulmalıdır. CO zehirlenmesinde erken tanı ve tedavi, ölüm oranını ve zarar görmeyi azaltmaktadır. CO zehirlenmesi sonucunda oluşan hipoksi doku düzeyinde de hipoksi yaratmakta ve hastalarda akut koroner sendroma ve nörolojik bulgulara yol açmaktadır. İleri düzeyde hipoksi ise çoklu organ yetmezliğine kadar gidebilmektedir.

Acil servise CO zehirlenmesi nedeniyle başvuran bir hastanın nörolojik fonksiyonları etkilenebileceğinden öncelikle uygulanan tetkiklerden birisi serebral görüntüleme yöntemleridir. Özellikle bilgisayarlı tomografi (BT), bu hasta grubunda sıklıkla uygulanmaktadır. CO zehirlenmesi olan hastaların BT görüntülemesinde özel bulgular mevcuttur. Acil serviste CO zehirlenmesinin erken tanı ve tedavisine katkı sağlamak amacıyla zehirlenmenin kliniğini etkileyen biyokimyasal parametrelerin ve görüntüleme bulgularının etkinliğini kıyaslayarak belirlemek amaçlandı. Bu amaçla acil servise CO zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların COHb seviyeleri, laktat düzeyleri, klinik bulguları, diğer biyokimyasal verileri ve görüntüleme yöntemi olarak BT ve MR bulguları değerlendirildi.

Türkiye'nin Eskişehir ilinde 1997-2007 yılları arasında CO zehirlenmelerinin analizinin yapıldığı Yetiş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[131] 107 hasta, CO zehirlenmesi nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Bu hastaların ortalama yaşı 35,7 yıl olup %61,7'sinin erkek cinsiyette olduğu tespit edilmiştir. Bursa ilinde yapılmış başka bir çalışmada[132] ise Türkmen ve arkadaşları CO zehirlenmesi nedeniyle hayatını kaybeden 99 vakanın verilerini derlemiştir. Çalışma sonucunda olguların ortalama yaşı 37,7 yıl olup %61,6'sının erkek olduğu bulunmuştur. İspanya'da Duenas-Leita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[133] CO zehirlenmesi tanısı konmuş 154 hastanın verileri incelenmiştir. Çalışma sonucunda ortalama yaş 32,2yıl olarak tespit edilmiştir. Hastaların %69'unun ise kadın hastalardan oluştuğu saptanmıştır. Elazığ ilinde Türkoğlu ve arkadaşları CO zehirlenmesi nedeniyle hayatını kaybeden 29 hastanın verilerini incelemişlerdir.[134] Çalışma sonucunda ortalama yaş 31,5 yıl olarak tespit edilmiş olup erkek cinsiyet oranı %65,5 olarak saptanmıştır. Salameh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada[135] 12 yıl boyunca başvuran 292 CO zehirlenmesi hastasının verilerini incelemiş olup kadın oranı %51 olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre CO zehirlenmesine maruziyet öyküsü nedeniyle acil servise başvuran hastaların ortalama yaşı 47,4 yıl olarak bulundu. Bu yaş ortalaması, literatürde elde edilen ve dünya genelinde saptanan yaş ortalamasına göre yüksektir. Kırsal alanlarda yaş ortalaması Türkiye ortalamasının bir hayli üstünde bulunmaktadır. Bir tarım bölgesi olan Çukurova'nın, kırsal alanının geniş olması ve bu nedenle daha çok kırsal bölgelerde yaşayan sosyo-ekonomik düzeyi nispeten düşük olan kişilerin kışın ısınma aracı olarak soba kullanmasının bu artışta etkili olacağı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda ise yaş ortalamasının yüksek bulunmasında Adana şehri ve çevresinin kırsal alanları nispeten fazla bir bölge olmasının önemli bir rol oynadığı düşünüldü. Cinsiyet oranlarına bakıldığında ise literatürde farklı sonuçlar gözlenmektedir.[133,134] Dünya genelinde yapılan epidemiyoloji çalışmaları bir arada değerlendirildiğinde cinsiyet faktörünün anlamlı düzeyde anlamlı olmadığı gözlenmiştir.[5] Bu durum literatürde gözlenen farklı sonuçları açıklamaktadır. Bizim çalışmamızda ise erkek cinsiyet oranı yaklaşık %55 olarak saptandı veönceki çalışmalarla benzer şekilde bulundu.

Türkiye'de 2010 yılında Metin ve arkadaşlarının yaptıkları retrospektif çalışmada[14] resmi kayıtlar üzerinden CO zehirlenme oranları ortaya çıkarılmaya

çalışılmıştır. Çalışma sonucunda 10.000'den fazla vakanın kayıtlarına ulaşılmış olup en fazla zehirlenme nedeni %46,5 ile sobadan zehirlenmedir ancak bu çalışmada %48,7 hastanın zehirlenme kaynağına ulaşılamamıştır. İspanya'da Duenas-Leita ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[133] hastaların büyük bir çoğunluğunun doğal gaz nedeniyle zehirlenme yaşadığı ve en fazla görülen nedenin şofben ve kombi olduğu saptanmıştır. Salameh ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada hastaların %50'den fazlası doğalgaz ile çalışan ısıtıcılar kaynaklı zehirlenmişlerdir. Doğalgazdan sonra en fazla gözlenen neden ise yangınlardır. Yetiş ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[131] en fazla gözlenen maruziyet nedeninin %57 ile soba olduğu ardından ise hastaların %33,6'sının şofbenden etkilendiği gözlenmiştir. Hastaların %9,4'ü yangın nedeniyle CO zehirlenmesi yaşamışlardır.

Çalışmamızda elde edilen verilere göre hastaların %65,4'ü sobalar nedeniyle zehirlenmişlerdir. Soba zehirlenmesinin ardından en fazla gözlenen nedenler sırasıyla yangın (%21,2), Kömür dumanı (%9,6) ve tüp zehirlenmesidir (%3,8). Maruziyet nedenlerine göre literatür ile çalışmamızın verileri kıyaslandığında soba zehirlenmesi oranının oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir. Gelişmiş ülkelerde gözlenen doğalgaz zehirlenmeleri, ülkemizde oldukça az gözlenmektedir.[133] Doğal gaz uygulamalarının ülkemizde son birkaç yıl içinde yaygınlaşması ve özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük kırsal bölgelerde bu sistemin uygulanmasının gecikmesi geriye dönük planladığımız çalışmamız verilerinde doğal gaz zehirlenme oranlarını azaltıp, daha çok ısınma aracı olarak kullanılan sobadan zehirlenme oranlarını artırdığı görüşündeyiz. Bu nedenle ülkemizde özellikle kırsal alanlarda odun ve kömür sobası kullanımı sıklıkla gözlenmektedir. Gelişmiş ülkelerde ise soba kullanımının sınırlı olması nedeniyle yurt dışı kaynaklarıyla kıyaslandığında bizim olgularımızda soba zehirlenmesi nedenli CO zehirlenmesi daha yüksek tespit edilmiştir. Hastaların mevsimsel dağılımları incelendiğinde hastalarının yarısından fazlasının kış ayları içerisinde (%53,8) başvurduğu gözlendi. Yaz ayları içinde başvuran hasta sayısı yalnızca birdir. Baca temizliğine dikkat edilmesi, soba kullanımı konusunda halkın bilinçlendirilmesi ve bu konuda önlemler alınmasının CO zehirlenme oranlarında azalmaya neden olacağını düşünmekteyiz.

Duenas-Leita ve arkadaşlarının İspanya'da yaptıkları çalışmada[133] elde edilen hasta verilerine göre en fazla gözlenen hasta şikayeti %94 ile baş ağrısı olup ardından

sırasıyla baş dönmesi (%56) ve bulantı/kusma (%45) şikayetleri gelmektedir. Hampson ve arkadaşları CO zehirlenmesi ile şikayetlerin ilişkilerini incelemişlerdir.[136] Çalışma sonucunda %50 COHb düzeylerine kadar en fazla gözlenen şikayetin baş ağrısı olduğu ve baş ağrısı şikayetinin görülme oranının %39 ile %62 arasında değiştiği gösterilmiştir. Baş ağrısından sonra en fazla gözlenen şikayet baş dönmesi olup %29 ila %49 arasında değişen oranlarda saptanmıştır. Üçüncü en fazla gözlenen şikayet olan bulantı/kusmanın ise hastalarda %29 ila %40 arasında değişen oranlarda gözlendiği ifade edilmiştir. COHb düzeylerinin %50'nin üstüne çıkması durumunda bu şikayetlerin oranı azalmaktadır ancak bu durum hastanın bilincinin kapalı olmasıyla açıklanmaktadır. Baş ağrısının asıl nedeni ise CO seviyelerinin artması ile birlikte kan O_2 seviyelerinin düşmesi ve beyinde kemoreseptör tetik bölgesinin uyarılmasıyla serebral damarlarda vazodilatasyon gözlenmesidir.

Acil servise başvuran, CO zehirlenmesi tanısı alan ve GKS skoru düşük olan hastalarda baş ağrısı, bulantı/kusma şikayetlerinin bulunması durumunda acil BT görüntüleme istenmesi ve erken BT bulgularının saptanması tanıda önemlidir. Biz, çalışmamızda acil servise en fazla başvuru şikayetinin %59,6 ile baş ağrısı şikayeti olduğunu saptadık. Baş ağrısı şikayetinin ardından en fazla gözlenen şikayetler sırasıyla bulantı/kusma (%55,8), baş dönmesi (%40,4) ve halsizlik (%30,8) şikayetleridir. Hasta şikayeti oranları literatürde farklılık gösterse de şikayet sıralaması genel olarak benzerdir. Hasta şikayetleri aynı zamanda hastanın COHb düzeylerine göre farklılık göstermektedir. Genellikle en fazla görülen şikayetler baş ağrısı, baş dönmesi ve bulantı/kusma olarak tarif edilmiştir. Bu yönüyle çalışmamız literatür ile benzerlik göstermektedir. Acil servise şuur durum değişikliği ile gelen veya özellikle baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı/kusma şikayetleri olan hastaların CO zehirlenmesi konusunda ayırıcı tanı yapılmasının erken tanı ve tedavide önemli olduğu görüşündeyiz.

Karbonmonoksit zehirlenmesi ile başvuran hastaların tütün ürünü, alkol veya uyuşturucu madde kullanımı incelendiğinde ABD'de CO zehirlenmesine bağlı ölümlerin incelendiği Yoon ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[137] ölenlerin %42'sinin kanında alkol tespit edilmiştir. Motorlu taşıtlar nedeniyle CO zehirlenmesi olanlarda bu oran %53 iken ev içinde zehirlenme olanlarda %34 civarında tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda sigara kullananların oranı %40,4, alkol kullananların oranı ise %7,7 idi. Geriye dönük dosya kayıtlarından zehirlenme sırasında sigara

kullanım öyküsü veya alkol seviyesi konusunda bilgiye ulaşamamakla birlikte CO zehirlenmesinden etkilenme veya başvuru oranının kronik sigara kullanıcıları arasında arttığı düşünülmektedir. Ancak daha da önemlisi sigara kullanımının CO zehirlenmesine neden olabileceği konusunda uyarılarda bulunulması önemli görülmektedir. Genel olarak alkol kullananların oranı diğer çalışmalara göre düşük bulundu.

Liao ve arkadaşları CO zehirlenmesi olan hastaların tanısal faktörlerini değerlendirdikleri çalışmada[138] hastaların ek hastalıklarını da değerlendirmişlerdir. Yoğun bakım ünitesine yatırılan 140 hastadan %56'sının ek bir hastalığı mevcut değildi. En fazla gözlenen rahatsızlık psikolojik bozukluklar olup oranı %34,2 olarak tespit edilmiştir. Diyabet, altı hastada; hipertiroidizm, iki hastada; konjestif kalp yetmezliği, iki hastada; malignite,iki hastada ve kronik alkolizm yalnızca bir hastada saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise hastaların yaklaşık %54'ününaltta yatan ek hastalığının olmadığı tespit edildi. Bu oran literatür ile benzer olarak tespit edildi ancak hastalıkların dağılımlarında farklılıklar mevcuttur. Bizim çalışmamızda hipertansiyon ve diyabet oranı bilimsel kaynaklara göre daha yüksek bulundu. Bu durumun, bizim çalışmamızdaki yaş ortalamasının önceki yayınlara göre daha yüksek olması nedeniyle oluştuğu düşünüldü. Çalışmamızda diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı olan hastalarda görüntüleme bulgusu tespit edilme oranı anlamlı olarak yüksek saptandı. Veriler göz önüne alındığında altta yatan DM, HT ve KAH varlığının CO zehirlenmesine bağlı klinik bulgu ve belirtilerin ortaya çıkışını hızlandırdığını, başvuru oranını artırdığını, ayrıca klinik seyri ağırlaştırıp ve görüntüleme bulgularını netleştirdiğini söyleyebiliriz.

Liao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada[138] CO zehirlenmesinde tanısal faktörler belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışma kapsamında tüm hastaların ortalama GKS'leri 11,4 olarak tespit edilmiş olup yoğun bakıma yatırılan hastalarda bu sayı 6,5 olarak tespit edilmiştir. Jung ve arkadaşları yaptıkları çalışmada[139] kötü nörolojik sonuca sahip hastaların daha düşük GKS skorlarına sahip olduklarını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda ortalama GKS 13,3 olarak belirlendi. Ayrıca hastaların büyük bir çoğunluğunun (%82,7) GKS skoru 13'ün üzerinde idi. Görüntüleme bulguları saptanan hastaların ortalama GKS değerleri diğer gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Bu farklılığın, GKS skorunun daha çok verbal yanıt ve motor yanıt puanlarından olumsuz etkilenerek skorun düşmesinden kaynaklandığı tespit edildi.

Eskişehir'de Yetiş ve arkadaşlarının CO zehirlenmesi nedeniyle hayatını kaybeden hastaların verileri üzerinde yaptıkları çalışmada[131] COHb düzeyleri %31 ile %83 arasında değişen oranlarda saptanmış olup ortalama değer %54 olarak bulunmuştur. Liao ve arkadaşlarının çalışmasında[138] ortalama COHb düzeyleri %20,4 olarak saptanmıştır. Hastaneye gelmeden arrest olan hastaların kan COHb ortalamaları %72,2, servis hastaların %17,6 ve yoğun bakım hastalarında ortalama %27,7 olarak bulunmuştur. COHb düzeylerinin anlamlı olarak tanısal faktör olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda ilk başvuru anında elde edilen COHb düzeylerine bakıldığında ortalama değer %18,1 olarak saptandı. Bu değer özellikle görüntüleme bulgusu olanlarda %23,5 ve olmayanlarda %15,2 bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Özellikle görüntüleme bulgusu ve EKG değişiklikleri üzerine kan COHb düzeylerinin anlamlı bir etkisi saptanmadı. Ancak nörolojik bulgu gelişmesi açısından %25,5'in üstünde kan COHb seviyelerine sahip hastaların %75 duyarlılık ile nörolojik bulgulara sahip oldukları tespit edildi. Bu durum, özellikle acil servise CO zehirlenmesi ile başvuran GKS düşük hastalarda nörolojik bulguları anlamlı olguların görüntüleme bulgularının tanıda etkin olduğunu ve klinik seyir ve tedavide önemli olduğunu düşündürmektedir. Özellikle COHb seviyesi 25,5'in üstünde olduğunda nörolojik bulgular saptanmaktadır. Ayrıca hastaların yalnızca başvuru anındaki EKG'lerine ulaşılabilmesi ve eski EKG bulgularının bilinmemesi nedeniyle EKG'de saptanan değişikliklerin CO zehirlenmesine bağlı iskemik değişiklikler olup olmadığı tespit edilemedi. EKG'de sinüs taşikardisi saptanan hastalarda hipoksiye ikincil olarak taşikardi geliştiği düşünüldü. Çalışmamızda hayatını kaybeden bir hastanın verilerini detaylı değerlendirdiğimizde başvuru anında COHb düzeyi %48 idi. Ayrıca genel durumu kötü olup görüntüleme bulgusu olarak ise periventriküler beyaz cevherde dansite kaybı gözlendi. Otopsi çalışmalarında beklenildiği üzere kan COHb düzeyleri diğer çalışmalara göre oldukça yüksek bulunmaktadır. Kan COHb düzeyleri özellikle %30'un üstüne çıktığında ölümlü vakalar gözlenmektedir. Yapılan acil servis ve yoğun bakım çalışmalarında elde edilen sonuçlar ise bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Yurtdışı çalışmalarında olay yerinde COHb seviyesinin ölçülmesi ile elde edilen veriler tanı ve tedavi açısından anlamlıdır. Ülkemizde 112 acil hizmetleri

ekiplerince COHb düzeylerinin ölçülememesi erken tanıyı zorlaştırmakta ve ilk veriler konusunda yorum yapmamızı güçleştirmektedir. Ancak çalışmamız verileri göz önüne alındığında acil servise başvuru sırasında COHb düzeyi %25,5'in üstünde olan hastalarda nörolojik bulguların olabileceği ve bu hastalara erken tedavi için öncelik tanınması gerektiğini düşünmekteyiz. Böylece nörolojik sekel olasılığının azalacağı görüşündeyiz.

Liao ve arkadaşlarının çalışmasında[138] toplam 787 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların 15'i hastane dışında kardiyak arrest geçirip ölüm gerçekleşmiştir. Geri kalan hastaların 632'si servislere yatırılmış olup 140'ı yoğun bakımlarda takip edilmiştir. Tüm hastaların ortalama yatış süresi 5,3 gün olup bu süre serviste yatan hastalarda 3,5 gün ve yoğun bakım hastalarında ise 13,9 gün olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda hastaların %65,4'ü (n=34) servislere veya yoğun bakımlara yatırılmış olup diğer hastalar ya taburcu olmuşlardır ya da acil servisi terk etmişlerdir. Yatış yapılan hastaların ortalama yatış gün sayısı 3,6 gün olarak tespit edilmiştir. Yatış yapılan hastaların %11,8'i süreç boyunca yoğun bakımlarda yatmıştır. Literatüre göre yoğun bakım yatış oranı düşük tespit edilmiştir ancak ortalama yatış süreleri benzerlik göstermektedir.

Liao ve arkadaşları CO zehirlenmesi nedeniyle hastaneye gelen hastaların tanısal faktörlerini değerlendirirken laboratuvar sonuçlarını da karşılaştırmışlardır.[138] Karşılaştırılan sonuçlar hastaların servis ve yoğun bakım yatışlarına göre yapılmıştır. Kan pH, HCO_3, düzeyleri yoğun bakıma yatırılan hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ölüm oranı üzerine etkileri değerlendirildiğinde ise aynı şekilde pH ve HCO_3 hayatını kaybeden hastalarda anlamlı olarak düşükken; pCO_2, kan glukoz düzeyleri, kreatinin değerleri, potasyum ve laktat düzeyleri hayatını kaybeden hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Jung ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada[139] nörolojik bulgular, klinik seyir ve takip açısından tanısal faktörler araştırılmıştır. İyi ve kötü nörolojik değerlendirmeye sahip hastalar karşılaştırılmıştır. Kötü nörolojik sonuçlara sahip hastaların COHb düzeyleri sınırda anlamlı yüksek bulunmuştur (p=0,048). Aynı şekilde kötü nörolojik sonuçlara sahip hastaların CKMB, CK, troponin I ve laktat düzeyleri diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Kan şekerleri açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir. İki grup arasında lojistik regresyon testi uygulandığında nörolojik bulgu görülme ihtimalini

artıran en önemli faktörün laktat olduğu tespit edilmiştir. Laktatın 5,7'nin üzerinde olmasının yaklaşık %90 duyarlılık ve özgüllük ile kötü nörolojik sonucu değerlendirebildiği saptanmıştır. Bizim çalışmamızda görüntüleme bulguları üzerine etkili faktörler araştırıldı. Bu faktörler arasında laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde kan şekeri düzeyi görüntüleme bulgusu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Görüntüleme bulgusu saptanan hastaların ortalama HCO_3 değerleri görüntüleme bulgusu saptanmayan hastalara göre düşük olarak saptandı; beyaz küre değeri, kreatinin seviyesi, CKMB, CK, troponin I ve laktat seviyeleri görüntüleme bulgusu saptanan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Bu faktörlerin özellikle görüntüleme bulgusu varlığı üzerine etkisi için yapılan regresyon analizinde laktat ve HCO_3, düzeylerinin görüntüleme bulgusu varlığını etkilediği bulundu. Laktat yüksekliği hem görüntüleme bulgusu hem de nörolojik bulgu oluşma ihtimalini COHb düzeylerinden anlamlı olarak daha fazla artırmaktadır. Laktat düzeylerinin EKG bulgusu görülme ihtimali üzerine anlamlı bir etkisi saptanmadı. Laktat düzeylerinin CO zehirlenmesi hastalarında çok önemli bir tanısal faktör olduğuna dair literatürde birçok çalışma bulunmaktadır.[140-144] Bizim çalışmamızda da önceki yayınlara paralel olarak görüntüleme bulguları ve nörolojik bulgular üzerine en anlamlı parametre laktat olarak bulundu. Bu yönüyle çalışmamız genel olarak literatürle uyumludur. Çalışma verileri göz önüne alındığında CO zehirlenmesinin tanısında biyokimyasal parametreler açısından COHb'den sonra kan laktat düzeyinin de anlamlı olduğu ve acil servis başvurularında CO zehirlenmelerine bağlı nörolojik etkilenimi belirlemede laktat seviyesinin anlamlı olduğunu düşünmekteyiz. Kan troponin, CK, CKMB düzeyleri görüntüleme bulgusu saptanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen yapılan regresyon analizinde görüntüleme bulgusu mevcudiyeti üzerine bu laboratuvar bulgularının bir etkisi saptanmadı.

Gecikmiş nörolojik hasarı tahmin etmek amacıyla yapılan bir çalışmada[145] Nah ve arkadaşları 154 hastanın verilerini derlemişlerdir. Çalışma kapsamında gecikmiş nörolojik hasarı olan ve olmayan iki grup arasında vital bulgular açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. GKS skorları gecikmiş nörolojik hasar olan grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Laktat düzeyleri gecikmiş nörolojik hasar saptanan grupta yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Çalışma sonucunda

gecikmiş nörolojik hasarı tespit etmek amacıyla kullanılabilecek klinik seyir açısından en önemli tanısal faktörün GKS skorları olduğu bulunmuştur.

Moon ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada[146] ise hastalara difüzyon MR uygulanmış olup anormallik saptanan ve saptanmayan gruplar değerlendirilmiştir. Normal MR bulguları olan 98 hasta ile anormal sonuçlar saptanan 30 hastanın verileri karşılaştırılmıştır. GKS skorları MR bulguları olan grupta anlamlı olarak daha düşük tespit edilmiştir. Serum pH değerleri açısından iki grup arasında fark bulunmasa da HCO_3 düzeyleri anormal MR bulgularına sahip olan hastalarda anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Kan beyaz küre değerleri, CRP, AST, ALT, BUN kreatinin, CK, troponin I değerleri MR görüntülerinde anormallik saptanan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Normal MR grubunda laktat düzeyi 2,6 mEq/L ve anormal MR grubunda laktat düzeyi 5,2 mEq/L bulunmasına rağmen bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak yorumlanmamıştır (p=0,109). Kan COHb yüzdeleri açısından iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Kuroda ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MR bulguları ve gecikmiş nörolojik hasarı değerlendirmek amacıyla çalışma[147] gerçekleştirmiştir. Çalışma sonucunda nörolojik hasar saptanan hastalar ile diğer grup arasında COHb düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. En önemli parametrelerden birisinin hastanın başvuru anındaki GKS skoru olduğu bulunmuştur.

Geriye dönük olarak dosya kayıtları ve verilerine göre değerlendirme yapılan çalışmamızda görüntüleme bulguları ve nörolojik bulgular ayrı ayrı değerlendirildi. Yapılan analizde, nörolojik bulgusu olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek düzeyde görüntüleme bulgusu gözlendiği saptandı. Toplam 21 hastada görüntüleme bulgusu saptandı. Hastaların tamamına BT uygulanırken yalnızca 2 hastaya MR görüntüleme uygulandığı gözlendi. Tomografide en fazla gözlenen izole bulgu periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı olup %7,7 hastada saptandı. Diğer bulgularla birlikte periventriküler diffüz dansite kaybı görülme oranı ise %17,3 olarak bulundu.

Başvuran hastaların kan COHb düzeyleri değerlendirildiğinde görüntüleme bulgusu görülmesi üzerine anlamlı bir etki saptanmazken nörolojik bulgu gözlenmesi üzerine kan COHb düzeyi yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı olarak etki ettiği gözlendi. Kan COHb düzeylerinin %25,5'in üstüne çıkmasının yaklaşık %75 duyarlılık ve özgüllük ile nörolojik bulgu gözlenmesini tahmin ettiği gösterildi. Görüntüleme bulgusu ile vital bulgular karşılaştırıldığında yalnızca GKS skorları açısından iki grup

arasında anlamlı bir fark saptandı. Görüntüleme bulgusu olan grupta GKS skorları anlamlı olarak düşük tespit edildi. Bu farkın ise özellikle sözel yanıt ve motor yanıttan kaynaklandığı gözlendi. Laboratuvar bulgularına bakıldığında ise beyaz küre, kreatinin, CKMB, CK, Troponin I ve laktat değerlerinin görüntüleme bulgusu olan grupta anlamlı olarak yüksek olduğu, HCO_3 değerinin ise anlamlı olarak düşük olduğu gözlendi. Regresyon analiz ile elde edilen laboratuvar bulguları tekrar analiz edildiğinde görüntüleme bulgusu gözlenmesi açısından en önemli faktörün kan laktat düzeyi olduğu saptandı. Laktat düzeyi açısından ayrıca görüntüleme bulgusu varlığı değerlendirildiğinde ise yaklaşık %65 duyarlılık ve özgüllük ile görüntüleme bulgusu varlığı tahmin edilebilmektedir. Laktat düzeyi 1,68 mEq/L seviyesinin üstüne çıktığında yüksek anlamlı düzeyde görüntüleme bulgusu tespit edilebilme ihtimali artmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız verileri göz önüne alındığında acil servise baş ağrısı, bulantı/kusma, baş dönmesi, halsizlik veya şuur durum değişikliği şikayetiyle başvuran hastalarda CO zehirlenme olasılığının araştırılması ve detaylı bir tıbbi öykü alınması hızlı tanı ve tedaviye başlanması açısından oldukça önemlidir. COHb ve laktat seviyesi ile nörolojik bulgu ve nöro-görüntüleme bulguları arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Özellikle BT'de periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybının olması CO zehirlenmesinde nörolojik etkilenim olduğunu düşündürmelidir. EKG değerlendirmesinde ise özellikle iskemik bulguların varlığı ve CK, CKMB ve troponin yüksekliğinin CO zehirlenmesine bağlı akut koroner sendrom (hipoksinin yol açtığı) tablosunu oluşturduğunu düşündürmektedir. Erken tanı ve tedavi ile CO zehirlenmesine bağlı kardiyak ve ciddi nörolojik zararları azaltılacak ve özellikle erken hiperbarik O_2 tedavisi ile aferez yapılması CO zehirlenmesine bağlı ölüm oranını ve zarar görmeyi azaltacaktır.

Ayrıca, CO zehirlenmesine bağlı başvuruların ve zararlanmaların azaltılmasında halkın soba, doğal gaz ve mangal kullanımı konusunda bilinçlendirilmesi ve kapalı alanlarda egzoz gazına maruz kalımının önlenmesi önemlidir. Özellikle altta yatan DM, HT ve koroner arter hastalığı gibi ek hastalıkları olan hastaların takibinin ve tedavisinin etkin yapılması, kronik sigara, nargile ve alkol kullanımının azaltılması ve halkın bu konuda bilinçlendirilmesi olası CO zehirlenmelerine bağlı başvuruları ve zehirlenme etkilerini azaltılacaktır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızda verileri geriye dönük olarak incelenen toplam 52 hastanın verileri değerlendirildi.
2. Hastaların %55,8'i erkek ve %44,2'si kadın cinsiyette saptandı.
3. Hastaların ortalama yaşı 47,4±18,6 yıl olarak saptandı.
4. Hastaların en fazla CO maruziyet nedeni %65,4 (n=34) ile soba zehirlenmeleri ve ardından sırasıyla yangın (n=11; %21,2) ve kömür dumanı (mangal, nargile vb.) (n=5; %9,6) zehirlenmeleridir.
5. Acil servise en fazla başvuru şikayetinin %59,6 (n=31) ile baş ağrısı şikayeti olduğu ve ardından sırasıyla %55,8 (n=29) ile bulantı kusma ve %40,4 (n=21) ile baş dönmesi şikayetinin geldiği saptandı.
6. Genel durum değerlendirildiğinde hastaların %73,1'inin (n=38) iyi durumda olduğu ve bilinci açık olan hastaların oranının %76,9 (n=40) olduğu gözlendi. Bilinci kapalı hastaların oranının ise %13,5 olduğu saptandı (n=7).
7. Hastaların %55,8'inde (n=29) normal sinüs ritmi gözlendi ve izole sinüs taşikardisi %13,5 (n=7) hastada saptandı.
8. Hastaların 40'ının (%76,9) nörolojik muayeneleri doğal olarak saptandı. Geri kalan hastalarda komaya kadar uzanan bir yelpazede nörolojik bulgular saptandı.
9. Hastaların 31'inde (%59,6) CO zehirlenmesini destekleyici patolojik görüntüleme bulgusu saptanmadı. En fazla gözlenen bulgu %7,7 (n=4) hastada gözlenen izole periventriküler beyaz cevherde diffüz dansite kaybı idi. Diğer bulgularla birlikte periventriküler diffüz dansite kaybı görülme oranı ise %17,4 olarak saptandı.
10. Hastaların acil gözlemde geçirdikleri ortalama süre 4,9±3,6 saat olarak tespit edildi. Acil gözlemde takip edilen hastaların 34'ü (%65,4) servislere veya yoğun bakımlara yatırıldı. Hastaların %21,2'si (n=11) acil gözlemden direk olarak taburcu edilirken; %11,5'i (n=6) takip süresi tamamlanmadan, kendi istekleri ile imza karşılığı hastaneden ayrıldı.
11. Yatışı yapılan 34 hastanın ortalama yatış süreleri 3,6±6,8 gün olarak saptandı. En az yatan hastanın bir gün, en çok yatan hastanın ise 40 gün yattığı

gözlendi. Yatırılan hastalardan üçü imza karşılığı servisten ayrılmış olup bir hasta izinsiz ayrıldı. Tüm süreç boyunca üç hasta hayatını kaybetti.

12. Hastaların görüntüleme bulgusu varlığı ile başvuru anındaki COHb yüzdeleri karşılaştırıldığında görüntüleme bulgusu olan hastaların COHb düzeyleri daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p>0,05$).

13. Nörolojik bulgu varlığı açısından başvuru anındaki COHb yüzdeleri karşılaştırıldığında nörolojik bulgu saptanan hastaların COHb düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,013$).

14. Nörolojik bulgu açısından %75 duyarlılık ve %72,7 özgüllük ile COHb kesim değeri %25,5 olarak saptandı. Karboksihemoglobin düzeylerinin EKG değişiklikleri üzerine etkisi saptanmadı ($p>0,05$).

15. Nörolojik bulguya sahip olan hastalarda görüntüleme bulgusu saptanma oranı anlamlı olarak yüksek tespit edildi ($p=0,005$).

16. Altta yatan DM, hipertansiyon ve kardiyak hastalığı olanlarda görüntüleme bulgusu anlamlı seviyede yüksek olarak saptandı ($p=0,005$).

17. Laboratuvar bulguları ile görüntüleme bulguları karşılaştırıldığında serum HCO3 değerleri görüntüleme bulgusu olan grupta anlamlı olarak düşük olarak tespit edildi ($p=0,048$). Kan beyaz küre (WBC) değerinin görüntüleme bulgusu olan hastalarda yükseldiği saptandı ($p=0,031$). Kreatinin değerlerine bakıldığında ise serum kreatinin değerlerinin görüntüleme bulgusu olan grupta anlamlı olarak yüksek çıktığı bulundu ($p=0,017$). Aynı şekilde CK-MB, CK ve Troponin I değerleri de görüntüleme bulgusu olan hastalarda yüksek olarak tespit edildi ($p<0,05$). Laktat değerleri de görüntüleme bulgusu olan hastalarda yüksek olarak kaydedildi ($p=0,003$) (Tablo 18).

18. Laboratuvar bulgularının, görüntüleme bulgusu üzerine etkisini ortaya çıkarabilmek adına yapılan regresyon analizinde görüntüleme bulgusu varlığı üzerine en etkili faktörlerin serum HCO3 ve laktat düzeyi olduğu saptandı.

19. Görüntüleme bulgusu varlığı ile ilgisi en yüksek bulunan serum laktat düzeyleri değerlendirildiğinde %64 duyarlılık ve %66 özgüllük ile 1,68 mmol/L değeri kesim değeri olarak tespit edildi. Laktat düzeyi 2 mmol/L'nin üzerine çıktığında nörolojik bulgu görülme ihtimali %80'in üstüne çıkmaktadır.

Çalışma sonucunda elde edilen veriler değerlendirildiğinde CO zehirlenmesi olan hastalarda en fazla görülen bilgisayarlı tomografi bulgusu periventriküler alanda diffüz dansite kaybıdır. Kliniğimizde CO zehirlenme hastalarına rutin olarak MR görüntüleme yöntemi uygulanmamaktadır. Görüntüleme bulgusu ve nörolojik bulgu gözlenmesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. Görüntüleme bulgusu olanlarda COHb seviyesi yüksek olarak tespit edilmiş olmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. COHb düzeylerinin nörolojik bulgu saptanma ihtimalini artırdığı gözlendi. Laboratuvar bulguları açısından yapılan analizlerde görüntüleme bulgusunu tahmin etmede kullanılabilecek en etkili faktörün kan laktat düzeyi olduğu saptandı. Laktat düzeyi aynı zamanda nörolojik bulgu ihtimalini de göstermektedir. Çalışmamızın kısıtlılıkları değerlendirildiğinde ise çalışmamızın tek merkezli yapılması ve hastaların kayıtlarının takip edilebileceği merkezi bir sistem yokluğundan uzun dönem sonuçlarının elde edilememesi kısıtlılıklar arasında sayılabilir. Karbonmonoksit zehirlenmesi olguları üzerinde yapılacak gelecek çalışmalarda çok merkezli kohort çalışmalar planlanması, uzun vadeli görüntüleme ve nörolojik çalışmalar yapılması hastaların klinik seyrini belirlemek açısından yararlı olacaktır. Elde ettiğimiz veriler yardımıyla, görüntüleme bulguları ve elde edilen diğer bulgular karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde etmiş bulunmaktayız. Bu nedenle çalışmamız amacına ulaşmış bulunmaktadır.

CO zehirlenmesi bir halk sağlığı sorunu olarak görülmelidir ve zehirlenmeyi önleyici tedbirlerin alınması ve halkın bu konu hakkında aydınlatılması olası CO zehirlenmelerini ve zehirlenmelere bağlı gelişebilecek zararları azaltacaktır. Ayrıca CO zehirlenmesi varlığında kliniği kötüleştiren tütün ürünü (sigara, nargile vb.) veya alkol kullanımının azaltılması ve hastaların altta yatan ek hastalıklarının (DM, HT ve koroner arter hastalığı vb.) sıkı takibi ve tedavilerinin düzenlenmesi hastaların CO'nun zararlı etkileriyle karşılaştıklarında daha az ölüm ve zararlanmaya yol açacağından önemlidir.

7. KAYNAKLAR

1. **Schulte JH**. Effects of mild carbon monoxide intoxication. *Archives of Environmental Health: An International Journal.* **1963;** 7(5):524-530.

2. **Hampson NB, Weaver L**. Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. *Undersea Hyperb Med.* **2007;** 34(3):163-168.

3. **Hampson NB**. US mortality due to carbon monoxide poisoning, 1999–2014. Accidental and intentional deaths. *Annals of the American Thoracic Society.* **2016**;13(10):1768-1774.

4. **Can G, Sayılı U, Aksu Sayman Ö, et al.** Mapping of carbon monoxide related death risk in Turkey: a ten-year analysis based on news agency records. *BMC public health.* **2019;** 19(1):9.

5. **Mattiuzzi C, Lippi G**. Worldwide epidemiology of carbon monoxide poisoning. **2020;** 39(4):387-392.

6. **Mimura K, Harada M, Sumiyoshi S, et al.** Long-term follow-up study on sequelae of carbon monoxide poisoning; serial investigation 33 years after poisoning. *Seishin shinkeigaku zasshi= Psychiatria et neurologia Japonica.* **1999;** 101(7):592-618.

7. **Control CfD, Prevention**. Carbon monoxide--related deaths--United States, 1999-2004. *MMWR: Morbidity mortality weekly report.* **2007;** 56(50):1309-1312.

8. **A Hanafy K, Oh J, E Otterbein L**. Carbon monoxide and the brain: time to rethink the dogma. *Current pharmaceutical design.* **2013;** 19(15):2771-2775.

9. **Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, Ronnett GV, Snyder SH**. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science (New York, NY).* **1993;** 259(5093):381-384.

10. **Schafield R**. Joseph Priestley, natural philosopher. *Bull Hist Chem.* **2005;** 30(2):57-62.

11. **Grace AM.** *Carbon monoxide exposure to emergency medical services personnel and firefighters*, Citeseer; **2014.**

12. **Partington JR.** Joan Baptista van Helmont. In: Taylor & Francis; **1936**.

13. **Yıldız Ş**. Karbonmonoksit Zehirlenmesi ve Türkiye Verileri. *IV Ulusal Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kurultayı.* **2011**:34-41.

14. **Metin S, Yıldız Ş, Çakmak T, Demirbaş Ş**. 2010 Yılında Türkiye'de Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Sıklığı. *TAF Preventive Medicine Bulletin.* **2011;** 10(5).

15. Adana'da 5 kişi çadır içinde ölü bulundu. 2019; https://www.hurriyet.com.tr/gundem/adanada-5-kisi-cadir-icinde-olu-bulundu-41145635. Erişim tarihi 20 Mayıs, **2021**.

16. Şanlıurfa Valiliği açıkladı: Ölüm nedenleri karbonmonoksit zehirlenmesi. 2021; https://www.trthaber.com/haber/turkiye/sanliurfa-valiligi-acikladi-olum-nedenleri-karbonmonoksit-zehirlenmesi-558978.html. Erişim tarihi 20 Mayıs, **2021.**

17. Aydın'da karbonmonoksit zehirlenmesi: 5 kişi tedavi altında. 2021; Aydın'da karbonmonoksit zehirlenmesi: 5 kişi tedavi altında. Erişim tarihi 20 Mayıs, **2021**.

18. Kırıkkale'de 4 kişilik aile sobadan zehirlendi. 2021; https://www.haberturk.com/kirikkale-haberleri/85764880-kirikkalede-4-kisilik-aile-sobadan-zehirlendi. Erişim tarihi 20 Mayıs, **2021**.

19. 4 kişilik aile sobadan sızan gazdan zehirlendi. 2020; https://www.hurriyet.com.tr/gundem/4-kisilik-aile-sobadan-sizan-gazdan-zehirlendi-41677209. Erişim tarihi 20 Mayıs, **2021**.

20. **Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR**. Carbon monoxide poisoning--a public health perspective. *Toxicology.* **2000;** 145(1):1-14.

21. **Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK**. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2012;** 186(11):1095-1101.

22. **Hall JE, Hall ME.***Guyton and Hall textbook of medical physiology e-Book.* Elsevier Health Sciences, **2020**.

23. **Hampson NB, Hauff NM**. Risk factors for short-term mortality from carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Critical care medicine.* **2008;** 36(9):2523-2527.

24. **Weaver L, Hopkins R, Churchill S, Deru K**. Neurological outcomes 6 years after acute carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med.* **2008;** 35(4).

25. **Goldbaum LR, Orellano T, Dergal E**. Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. *Annals of clinical and laboratory science.* **1976;** 6(4):372-376.

26. **Goldbaum L, Orellano T, Dergal E**. Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. *Annals of Clinical Laboratory Science.* **1976;** 6(4):372-376.

27. **Brown S, Piantadosi C**. In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. *Journal of Applied Physiology.* **1990;** 68(2):604-610.

28. **Brown SD, Piantadosi CA**. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *The Journal of clinical investigation.* **1992;** 89(2):666-672.

29. **Turner M, Hamilton-Farrell M, Clark R**. Carbon monoxide poisoning: an update. *Journal of accident emergency medicine.* **1999;** 16(2):92.

30. **Shiva S, Brookes PS, Patel RP, Anderson PG, Darley-Usmar VM**. Nitric oxide partitioning into mitochondrial membranes and the control of respiration at cytochrome c oxidase. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* **2001;** 98(13):7212-7217.

31. **Shiva S, Huang Z, Grubina R, et al.** Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration. *Circulation research.* **2007;** 100(5):654-661.

32. **Gnaiger E, Lassnig B, Kuznetsov A, Rieger G, Margreiter R**. Mitochondrial oxygen affinity, respiratory flux control and excess capacity of cytochrome c oxidase. *Journal of Experimental Biology.* **1998;** 201(8):1129-1139.

33. **Wald G, Allen DW**. The equilibrium between cytochrome oxidase and carbon monoxide. *The Journal of general physiology.* **1957;** 40(4):593-608.

34. **Iacono LL, Boczkowski J, Zini R, et al.** A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species. *Free Radical Biology Medicine.* **2011;** 50(11):1556-1564.

35. **Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H**. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophil B2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. *Toxicology and applied pharmacology.* **1994;** 128(1):105-110.

36. **Thom SR, Xu YA, Ischiropoulos H**. Vascular endothelial cells generate peroxynitrite in response to carbon monoxide exposure. *Chemical research in toxicology.* **1997;** 10(9):1023-1031.

37. **Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR**. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2006;** 174(11):1239-1248.

38. **Thom S, Tom S, Stephen R.** Carbon monoxide pathophysiology and treatment, Physiology and medicine of hyperbaric oxygen therapy. In: Philadelphia: Saunders Elsevier, **2008**.

39. **Weaver LK**. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *The New England journal of medicine.* **2009;** 360(12):1217-1225.

40. **Hirayama A, Noronha-Dutra AA, Gordge MP, Neild GH, Hothersall JS**. S-nitrosothiols are stored by platelets and released during platelet-neutrophil interactions. *Nitric oxide : biology and chemistry.* **1999;** 3(2):95-104.

41. **Thom SR, Bhopale VM, Fisher D**. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicology and applied pharmacology.* **2006;** 213(2):152-159.

42. **Kuroda H, Fujihara K, Kushimoto S, Aoki M**. Novel clinical grading of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning and factors associated with outcome. *Neurotoxicology.* **2015;** 48:35-43.

43. **Cronje FJ, Carraway MS, Freiberger JJ, Suliman HB, Piantadosi CA**. Carbon monoxide actuates O(2)-limited heme degradation in the rat brain. *Free radical biology & medicine.* **2004;** 37(11):1802-1812.

44. **Ryter SW, Tyrrell RM**. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties. *Free radical biology & medicine.* **2000;** 28(2):289-309.

45. **Ryter SW, Alam J, Choi AM**. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiological reviews.* **2006;** 86(2):583-650.

46. **Geocadin RG, Koenig MA, Jia X, Stevens RD, Peberdy MA**. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurologic clinics.* **2008;** 26(2):487-506.

47. **Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP**. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology.* **2008;** 55(3):310-318.

48. Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nature reviews Drug discovery.* **2008;** 7(12):1013-1030.

49. 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(1):103-114.

50. Ishimaru H, Katoh A, Suzuki H, Fukuta T, Kameyama T, Nabeshima T. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on carbon monoxide-induced brain damage in mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics.* **1992;** 261(1):349-352.

51. Kandiş H, Katırcı Y, Karapolat BS. Karbonmonoksit zehirlenmesi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi.* **2009;** 11(3):54-60.

52. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Critical care clinics.* **1999;** 15(2):297-317.

53. Murphy S. Carbon monoxide poisoning. *Nursing standard.* **2010;** 24(40).

54. Dziewierz A, Ciszowski K, Gawlikowski T, et al. Primary angioplasty in patient with ST-segment elevation myocardial infarction in the setting of intentional carbon monoxide poisoning. *The Journal of emergency medicine.* **2013;** 45(6):831-834.

55. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clinical biochemistry.* **2012**;45(16-17):1278-1285.

56. Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *Jama.* **2006**;295(4):398-402.

57. Kaya H, Coşkun A, Beton O, et al. COHgb levels predict the long-term development of acute myocardial infarction in CO poisoning. *The American journal of emergency medicine.* **2016;** 34(5):840-844.

58. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *Journal of the American College of Cardiology.* **2005;** 45(9):1513-1516.

59. Smithline HA, Ward KR, Chiulli DA, Blake HC, Rivers EP. Whole body oxygen consumption and critical oxygen delivery in response to prolonged and severe carbon monoxide poisoning. *Resuscitation.* **2003;** 56(1):97-104.

60. Meyer G, André L, Kleindienst A, et al. Carbon monoxide increases inducible NOS expression that mediates CO-induced myocardial damage during ischemia-reperfusion. *American Journal of Physiology-Heart Circulatory Physiology*. **2015;** 308(7):759-767.

61. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *Journal of the neurological sciences.* **2007;** 262(1):122-130.

62. Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M, et al. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Critical care medicine*. **1998;** 26(4):797-801.

63. Andre L, Boissière J, Reboul C, et al. Carbon monoxide pollution promotes cardiac remodeling and ventricular arrhythmia in healthy rats. *American journal of respiratory critical care medicine.* **2010;** 181(6):587-595.

64. MacMillan C, Wildsmith J, Hamilton W. Reversible increase in QT dispersion during carbon monoxide poisoning. *Acta anaesthesiologica scandinavica*. **2001;** 45(3):396-397.

65. Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, et al. Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na+ current. *American journal of respiratory critical care medicine.* **2012;** 186(7):648-656.

66. Hsiao C-L, Kuo H-C, Huang C-C. Delayed encephalopathy after carbon monoxide intoxication-long-term prognosis and correlation of clinical manifestations and neuroimages. *Acta Neurologica Taiwanica.* **2004;** 13:64-70.

67. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *American journal of respiratory critical care medicine.* **2007;** 176(5):491-497.

68. Chambers CA, Hopkins RO, Weaver LK, Key C. Cognitive and affective outcomes of more severe compared to less severe carbon monoxide poisoning. *Brain Injury*. **2008;** 22(5):387-395.

69. Penney DG. Chronic carbon monoxide poisoning: a case series. In: *Carbon Monoxide Poisoning.* CRC Press; **2007**:577-594.

70. Townsend CL, Maynard RL. Effects on health of prolonged exposure to low concentrations of carbon monoxide. *Occupational and environmental medicine.* **2002;** 59(10):708-711.

71. O'donnell P, Buxton P, Pitkin A, Jarvis L. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clinical radiology*. **2000;** 55(4):273-280.

72. **Lo C-P, Chen S-Y, Lee K-W, et al.** Brain injury after acute carbon monoxide poisoning: early and late complications. *American Journal of Roentgenology.* **2007;** 189(4):205-211.

73. **Barkhof F, Scheltens P**. Imaging of White Matter Lesions. *Cerebrovascular Diseases.* **2002;** 13(2):21-30.

74. **Rose JJ, Wang L, Xu Q, et al.** Carbon monoxide poisoning: pathogenesis, management, and future directions of therapy. *American journal of respiratory critical care medicine.* **2017;** 195(5):596-606.

75. **Parkinson RB, Hopkins R, Cleavinger H, et al.** White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology.* **2002;** 58(10):1525-1532.

76. **Lim PJ, Shikhare SN, Peh WC**. Clinics in diagnostic imaging (154). Carbon monoxide (CO) poisoning. *Singapore medical journal.* **2014;** 55(8):405.

77. **Chu K, Jung KH, Kim HJ, Jeong SW, Kang DW, Roh JK**. Diffusion-weighted MRI and 99mTc-HMPAO SPECT in delayed relapsing type of carbon monoxide poisoning: evidence of delayed cytotoxic edema. *European neurology.* **2004;** 51(2):98-103.

78. **Kinoshita T, Sugihara S, Matsusue E, Fujii S, Ametani M, Ogawa T**. Pallidoreticular damage in acute carbon monoxide poisoning: diffusion-weighted MR imaging findings. *American Journal of Neuroradiology.* **2005;** 26(7):1845-1848.

79. **Shprecher D, Mehta L**. The syndrome of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. *NeuroRehabilitation.* **2010;** 26(1):65-72.

80. **Kim D, Lee I, Park J, Hwang S-B, Yoo D, Song C**. Acute carbon monoxide poisoning: MR imaging findings with clinical correlation. *Diagnostic interventional imaging.* **2017;** 98(4):299-306.

81. **Durak A, Coskun A, Yikilmaz A, Erdogan F, Mavili E, Guven M**. Magnetic resonance imaging findings in chronic carbon monoxide intoxication. *Acta Radiologica.* **2005;** 46(3):322-327.

82. **Penney DG.***Carbon monoxide.* CRC Press; **2019**.

83. **Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S**. Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry: a human volunteer study. *Anesthesiology.* **2006;** 105(5):892-897.

84. Hampson NB, Weaver LK. Noninvasive CO measurement by first responders. A suggested management algorithm. *JEMS : a journal of emergency medical services.* **2006;** 31(5):10-12.

85. Hampson NB. Noninvasive pulse CO-oximetry expedites evaluation and management of patients with carbon monoxide poisoning. *The American journal of emergency medicine*. **2012;** 30(9):2021-2024.

86. Weaver LK, Churchill SK, Deru K, Cooney D. False positive rate of carbon monoxide saturation by pulse oximetry of emergency department patients. *Respiratory care.* **2013;** 58(2):232-240.

87. Coburn R, Forster R, Kane P. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *The Journal of clinical investigation.* **1965;** 44(11):1899-1910.

88. Benignus VA, Hazucha MJ, Smith M, Bromberg PA. Prediction of carboxyhemoglobin formation due to transient exposure to carbon monoxide. *Journal of Applied Physiology.* **1994;** 76(4):1739-1745.

89. Thom SR, Bhopale VM, Milovanova TM, et al. Plasma biomarkers in carbon monoxide poisoning. *Clinical toxicology.* **2010;** 48(1):47-56.

90. Ide T, Kamijo Y. The early elevation of interleukin 6 concentration in cerebrospinal fluid and delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning. *The American journal of emergency medicine.* **2009;** 27(8):992-996.

91. Ide T, Kamijo Y, Ide A, et al. Elevated S100B level in cerebrospinal fluid could predict poor outcome of carbon monoxide poisoning. *The American journal of emergency medicine.* **2012;** 30(1):222-225.

92. Yıldız Ş. Karbonmonoksit Zehirlenmesi ve Türkiye Verileri. *IV Ulusal Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Kurultayı.* **2011:**34-41.

93. Meteoroloji Genel Müdürlüğü - Baca Gazı Zehirlenmelerinden Korunma Yöntemleri. https://mgm.gov.tr/site/yardim2.aspx?=SOBA. Erişim tarihi 23 Mayıs, **2021**.

94. Brown S, Piantadosi C, Gorman D, et al. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *The Lancet.* **1989;** 334(8670):1032-1033.

95. Kindwall EP.*Hyperbaric medicine practice.* Best Publishing Company; **1999**.

96. Weaver LK, Howe S, Hopkins R, Chan KJ. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100%oxygen at atmospheric pressure. *Chest.* **2000;** 117(3):801-808.

97. Winter PM, Miller JN. Carbon monoxide poisoning. *Jama.* **1976;** 236(13):1502-1504.

98. Weaver LK. Hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Undersea hyperbaric medicine: journal of the Undersea Hyperbaric Medical Society, Inc.* **2014;** 41(4):339-354.

99. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *New England journal of medicine.* **1998;** 339(22):1603-1608.

100. Pace N, Strajman E, Walker EL. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science (New York, NY).* **1950;** 111(2894):652-654.

101. Myers R, Jones D, Britten J. Carbon monoxide half-life study. Paper presented at: Proceedings of the Eighth International Congress on Hyperbaric Medicine. Flagstaff, AZ: Best Publishing; **1987**.

102. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, et al. Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *Journal of environmental science and health Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews.* **2011;** 29(1):32-51.

103. Jurič DM, Finderle Ž, Šuput D, Brvar M. The effectiveness of oxygen therapy in carbon monoxide poisoning is pressure- and time-dependent: a study on cultured astrocytes. *Toxicology letters.* **2015;** 233(1):16-23.

104. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine.* **2002;** 347(14):1057-1067.

105. Hopkins R, Weaver L. Cognitive outcomes 6 years after acute carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med.* **2008;** 35(4).

106. Raphael J-C, Elkharrat D, Jars-Guincestre M-C, et al. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. *The Lancet.* **1989;** 334(8660):414-419.

107. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Annals of emergency medicine.* **1995;** 25(4):474-480.

108. Thom SR, Taber RL, Mendiguren, II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Annals of emergency medicine.* **1995;** 25(4):474-480.

109. Scheinkestel CD, Myles PS, Cooper DJ, et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomised controlled clinical trial. *Medical journal of Australia.* **1999;** 170(5):203-210.

110. Annane D, Chadda K, Gajdos P, Jars-Guincestre M-C, Chevret S, Raphael J-C. Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. *Intensive care medicine.* **2011;** 37(3):486-492.

111. Ducasse J, Celsis P, Marc-Vergnes J. Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea hyperbaric medicine: journal of the Undersea Hyperbaric Medical Society, Inc.* **1995;** 22(1):9-15.

112. Juurlink DN, Buckley N, Stanbrook MB, Isbister G, Bennett MH, McGuigan M. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane database of systematic reviews.* **2005;** 1.

113. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS. Clinical policy: critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Journal of Emergency Nursing.* **2008;** 34(2):19-32.

114. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Medical Clinics.* **2005;** 89(6):1161-1194.

115. Gawdi R, Cooper JS. Hyperbaric Contraindications. *StatPearls.* **2021**.

116. Takeuchi A, Vesely A, Rucker J, et al. A simple "new" method to accelerate clearance of carbon monoxide. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2000;** 161(6):1816-1819.

117. Fisher JA, Iscoe S, Fedorko L, Duffin J. Rapid elimination of CO through the lungs: coming full circle 100 years on. *Experimental physiology.* **2011;** 96(12):1262-1269.

118. Fisher JA, Iscoe S, Duffin J. Sequential gas delivery provides precise control of alveolar gas exchange. *Respiratory physiology & neurobiology.* **2016;** 225:60-69.

119. Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK, et al. Concentration of carbon monoxide (CO) in postmortem human tissues: effect of environmental CO exposure. *Journal of forensic sciences.* **2006;** 51(5):1182-1190.

120. Vreman HJ, Wong RJ, Kadotani T, Stevenson DK. Determination of carbon monoxide (CO) in rodent tissue: effect of heme administration and environmental CO exposure. *Analytical biochemistry.* **2005;** 341(2):280-289.

121. McCunn M, Reynolds HN, Cottingham CA, Scalea TM, Habashi NM. Extracorporeal support in an adult with severe carbon monoxide poisoning and shock following smoke inhalation: a case report. *Perfusion.* **2000;** 15(2):169-173.

122. Zazzeron L, Liu C, Franco W, et al. Pulmonary Phototherapy for Treating Carbon Monoxide Poisoning. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2015;** 192(10):1191-1199.

123. Rose JJ, Xu Q, Wang L, Gladwin MT. Shining a Light on Carbon Monoxide Poisoning. *American journal of respiratory and critical care medicine.* **2015;** 192(10):1145-1147.

124. Roderique JD, Josef CS, Newcomb AH, Reynolds PS, Somera LG, Spiess BD. Preclinical evaluation of injectable reduced hydroxocobalamin as an antidote to acute carbon monoxide poisoning. *The journal of trauma and acute care surgery.* **2015;** 79(4):116-120.

125. Kitagishi H, Negi S, Kiriyama A, et al. A diatomic molecule receptor that removes CO in a living organism. *Angewandte Chemie (International ed in English).* **2010;** 49(7):1312-1315.

126. Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. *Toxicologic pathology.* **2008;** 36(1):30-42.

127. Feldman J, Renda N, Markovitz GH, Chin W, Sprau SE. Treatment of carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen and therapeutic hypothermia. *Age.* **2013;** 18(54):32.

128. Oh S, Park EJ, Choi SC. Targeted temperature management after cardiac arrest. *The New England journal of medicine.* **2014;** 370(14):1357.

129. Bavarsad S, Harrigan M, Alexandrov A. N-acetylcysteine (NAC) in neurological disorders: mechanisms of action and therapeutic opportunities. *Brain Behav. Přejít k původnímu zdroji Přejít na PubMed.,* **2014;** 4:108-122.

130. Pang L, Bian M, Zang XX, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin in patients with carbon monoxide poisoning. *Journal of biochemical molecular toxicology.* **2013;** 27(5):266-271.

131. Yetiş Y, Karbeyaz K, Güneş A. Eskişehirde karbonmonoksit zehirlenmelerine bağlı ölümlerin 20 yıllık analizi. *Adıyaman Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* **2017;** 3(1):396-406.

132. Türkmen İnanır N, Akgöz S. Bursa'da otopsisi yapılan karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı ölümler. *Adli Tıp Dergisi.* **2005;** 19(2):20-25.

133. Dueñas-Laita A, Ruiz-Mambrilla M, Gandía F, et al. Epidemiology of Acute Carbon Monoxide Poisoning in a Spanish Region. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology.* **2001;** 39(1):53-57.

134. Türkoğlu A, Tokdemir M, Şen M, Börk T, Tunçez FT, Yaprak B. Elazığ'da 2006-2012 Yılları Arasında Otopsisi Yapılan Karbonmonoksit Zehirlenmesine Bağlı Ölümlerin Değerlendirilmesi. *Adli Tıp Bülteni.* **2012;** 17(1):21-26.

135. Salameh S, Amitai Y, Antopolsky M, Rott D, Stalnicowicz R. Carbon monoxide poisoning in Jerusalem: epidemiology and risk factors. *Clinical toxicology.* **2009;** 47(2):137-141.

136. Hampson NB, CHRN SLD. Symptoms of carbon monoxide poisoning do not correlate with the initial carboxyhemoglobin level. *Undersea Hyperbaric Medicine.* **2012;** 39(2):657.

137. Yoon SS, Macdonald SC, Parrish RGJJ. Deaths from unintentional carbon monoxide poisoning and potential for prevention with carbon monoxide detectors. **1998;** 279(9):685-687.

138. Liao W-C, Cheng W-C, Wu B-R, et al. Outcome and prognostic factors of patients treated in the intensive care unit for carbon monoxide poisoning. *Journal of the Formosan Medical Association.* **2019;** 118(4):821-827.

139. Jung JW, Lee JH. Serum lactate as a predictor of neurologic outcome in ED patients with acute carbon monoxide poisoning. *The American Journal of Emergency Medicine.* **2019;** 37(5):823-827.

140. Benaissa ML, Mégarbane B, Borron SW, Baud FJJIcm. Is elevated plasma lactate a useful marker in the evaluation of pure carbon monoxide poisoning? **2003;** 29(8):1372-1375.

141. Jung JW, Lee JHJTAjoem. Serum lactate as a predictor of neurologic outcome in ED patients with acute carbon monoxide poisoning. **2019;** 37(5):823-827.

142. Inoue S, Saito T, Tsuji T, et al. Lactate as a prognostic factor in carbon monoxide poisoning: a case report. **2008;** 26(8):961-966.

143. Cervellin G, Comelli I, Rastelli G, Picanza A, Lippi GJCb. Initial blood lactate correlates with carboxyhemoglobin and clinical severity in carbon monoxide poisoned patients. **2014;** 47(18):298-301.

144. **Doğan N, Savrun A, Levent S, et al.** Can initial lactate levels predict the severity of unintentional carbon monoxide poisoning? **2015;** 34(3):324-329.

145. **Nah S, Choi S, Kim HB, et al.** Cerebral white matter lesions on diffusion-weighted images and delayed neurological sequelae after carbon monoxide poisoning: a prospective observational study. **2020;** 10(9):698.

146. **Moon J, Chun B, Baek B, Hong YJCT**. Initial diffusion-weighted MRI and long-term neurologic outcomes in charcoal-burning carbon monoxide poisoning. **2018;** 56(3):161-169.

147. **Kuroda H, Fujihara K, Mugikura S, Takahashi S, Kushimoto S, Aoki M**. Altered white matter metabolism in delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning: A proton magnetic resonance spectroscopic study. *Journal of the Neurological Sciences.* **2016;** 360:161-169.