



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNDE
NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED
LIPOCALIN DÜZEYİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali DÜZGÜN

KAYSERİ-2011



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNDE
NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED
LIPOCALIN DÜZEYİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ali DÜZGÜN

Danışman
Doç. Dr. Polat DURUKAN

KAYSERİ-2011

TEŞEKKÜR

Beni yetiştiren anneme ve babama, her konuda destek veren sevgili eşim Gül ve çocuklarım Kasım ve Berat'a teşekkür ederim.

Tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Polat DURUKAN'a, bana her türlü desteği veren sayın hocalarım; Doç. Dr. Ö.Levent AVŞAROĞULLARI, Doç. Dr. İbrahim İKİZCELİ, Yard. Doç. Dr. Seda ÖZKAN ve Yard. Doç. Dr. Okhan AKDUR'a, teşekkür ederim.

Asistanlık boyunca desteğini gördüğüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Anabilim Dalı sekreterimize ve beraber çalıştığımız; hemşire, sağlık memuru, hasta bakıcı, sekreter, danışma görevlisi ve güvenlik görevlisi arkadaşlara teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karbonmonoksit gazı	3
2.1.1 Özellikleri	3
2.1.2 Karbonmonoksit kaynakları	3
2.2.2. Karbonmonoksit zehirlenmesi	4
2.2.2.1. Epidemiyoloji	4
2.2.2.1. Patofizyoloji	5
2.2.3. Klinik belirti ve bulgular	7
2.2.3.1. Akut etkiler	7
2.2.3.2. Gecikmiş etkiler	10
2.2.3.3. Kronik etkiler	10
2.2.4. Tanı ve tanısal testler	10
2.2.4.1. Serum COHb seviyesi ve kan gazı analizi	10
2.2.4.2. Pulse-oksimetri	12

2.2.4.3. Biyokimyasal testler.....	12
2.2.4.4. Tam kan sayımı.....	12
2.2.4.5. İdrar analizi	12
2.2.4.6. Elektrokardiyografi (EKG)	12
2.2.4.7. Akciğer grafisi.....	12
2.2.4.8. Bilgisayarlı tomografi (BT).....	12
2.2.4.9. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)	13
2.2.4.10. Single photon emission computed tomography (SPECT)	13
2.2.4.11. Elektroensefalografi (EEG).....	13
2.2.4.12. Nöropsikometrik testler.....	13
2.2.5. Ayırıcı tanı	13
2.2.6. Tedavi.....	14
2.2.7. Prognoz	17
2.3. LAKTAT.....	18
2.3.1. Laktat ölçümü	18
2.3.2. Normal laktat metabolizması	18
2.4. NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	22
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	37
7. KAYNAKLAR	38

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CO	: Karbonmonoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
EEG	: Elektroensefalografi
EKG	: Elektrokardiyografi
Hb	: Hemoglobin
HBOT	: Hiperbarik oksijen tedavis
İV	: İntravenöz
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NBOT	: Normobarik oksijen tedavisi
NGAL	: Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
PCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PFK	: Fosfofruktokinaz
SPECT	: Single Photon Emission Computed Tomography

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Zehirlenme derecesine göre belirti ve bulgular	8
Tablo 2: CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlere göre belirti, bulgu ve komplikasyonlar	9
Tablo 3: COHb seviyesine göre belirti ve bulgular	11
Tablo 4: CO zehirlenmesinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar	14
Tablo 5: CO zehirlenmesinde HBOT endikasyonları	16
Tablo 6: Verilerin klinik durumlarına göre erkek ve kadınların yaş ortalamaları	25
Tablo 7: Verilerin klinik durumlarına göre cinsiyet.....	26
Tablo 8: Klinik durumlarına göre COHb median değerleri değişimi ve p değeri	26
Tablo 9: Klinik durumlarına göre Laktat median değerleri değişimi ve p değeri.....	28
Tablo 10: Klinik durumlarına göre NGAL median değerleri değişimi ve p değeri	29
Tablo 11: NGAL 0. saat ile kontrol grubu mean, median ve standart sapma değerleri.	30

ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1:** Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren gruplarda COHb'ın zamana göre değişimi 27
- Şekil 2:** Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren gruplarda Laktat'ın zamana göre değişimi 28
- Şekil 3:** Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren gruplarda NGAL'ın zamana göre değişimi 29

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMELERİNDE NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN DÜZEYİ

ÖZET

Amaç: Karbonmonoksit (CO) zehirlenmesinde; klinik ile COHb ve kan laktat düzeyi uyumlu olmamaktadır. CO zehirlenmesinde klinik ile uyumlu yeni bir biyokimyasal parametreye ihtiyaç vardır. Bu nedenle CO zehirlenmesi tanı ve takibinde, klinik ile uyumlu yeni bir parametre elde etmeyi amaçladık. Bu çalışma ile CO zehirlenmesinin klinik şiddeti ile Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) seviyesi arasında bir ilişki olup-olmadığı değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Acil Servise başvuran, CO zehirlenmesi tanısı konan 18-65 yaş arası, kronik hastalık öyküsü olmayan 50 hasta alındı. Kontrol grubu olarak kronik hastalık öyküsü olmayan ve fizik muayenede patolojik bulgu saptanmayan 30 sağlıklı birey alındı. Hastaların Acil Servise başvuru anı 0. saat olarak kabul edildi. Hastalardan 0. saat, 3. saat, 6. saat, 12. saat, ve 24. saatlerde COHb, laktat ve NGAL düzeyi çalışıldı. Kontrol grubundan ise sadece bir defa NGAL düzeyi çalışıldı. Klinik muayene bulgularına göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırıldı. Belirlenen saatlerde alınan parametreler ile gruplar arasında ilişki değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 50 hasta, klinik olarak değerlendirdiğimizde %18 hafif, %66 orta ve %16 ağır klinik olarak değerlendirildi. COHb düzeyi 0. saatte yüksek iken tedavi ile anlamlı olarak azalmakta olduğu görülmüştür. Ancak klinik grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Laktat düzeyi 0. saatte yüksek tespit edilmiş ve tedavi ile anlamlı düşüş görülmüştür. Ancak klinik gruplar arasında istatistiksel fark görülmemiştir ($p>0,05$). NGAL değerlendirildiğinde ise klinik gruplar ve diğer parametreler arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). NGAL düzeyi 0. saat ve takibinde anlamlı bir özellik saptanmamıştır. NGAL 0. saat ile Kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmemiştir ($p>0,05$).

Sonuç: Karbonmonoksit zehirlenmesinde COHb ve laktat düzeyi tanı ve takipte kullanılan en önemli parametrelerdir. Maruziyet sonrası uzun zaman geçmesi, oksijen tedavisi alması, COHb ve laktat düzeyini önemli oranda değiştirmektedir. COHb düzeyinin normal olması CO zehirlenmesi tanısını ekarte ettirmemektedir.

NGAL, bir akut faz reaktanıdır. Serebrovasküler hastalıkda, böbrek yetmezliğinde ve aterosklerotik damar hastalığında artmaktadır. Bu çalışmada NGAL düzeyi ile klinik durum, takipde geçen süre, COHb ve laktat düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. NGAL, CO zehirlenmesinde erken tanı ve takip biomarkırı olarak anlamlı olmamaktadır. Ancak bunun kanıtlanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Karbonmonoksit zehirlenmesi, Laktat, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

CARBONMONOXIDE POISONING GELATINASE NEUTROPHIL- ASSOCIATED LIPOCALIN LEVEL

ABSTRACT

Aim: COHb and blood lactate levels are not compatible with the clinical findings for every patient at the Carbonmonoxide (CO) poisoning. A new parameter that is compatible with the clinic is required for CO poisoning. We aimed to obtain a new parameter that is compatible with the clinical findings in the diagnosis and follow-up of CO poisoning. The purpose of this study, is to investigate whether there is a relationship between the clinical severity of CO poisoning and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin the levels.

Materials and Methods: Fifty patients who are between 18-65 years old and with no chronic disease history, who were admitted to the ED with diagnosis of CO poisoning were included in this study. Thirty patients who had no chronic disease history and no pathological findings with physical examination were included into the control group. Patients' admitting time to the ED. was accepted as the 0. hour. By the 0, 3, 6, 12, 24. hours serum COHb, lactate and NGAL levels were studied at 0, 3, 6, 12 and 24 th hour at the serum of the patients. In the control group NGAL levels was studied at one time. According to the findings of clinical examination the patients were classified as mild, moderate and serious.

Results: when we evaluated the 50 patients who were included to the study; 9 (18%) mild, 33 (66%) moderate and 8 (16%) were serious clinically. When the levels of CO were too high at the beginning of the treatment, it is seemed that there was a significant decrease after the therapy. However there was no statistical difference between the clinical groups. NGAL values in their own breaks, and other parameters were not statistically significant ($p > 0.05$). There was no statistical significant relation between 0. hour and control group at the NGAL levels.

Conclusion: COHb and lactate levels are the most important parameters used in the diagnosis and follow-up of the Carbonmonoxide poisoning. Time passed after exposure, oxygene treatment significantly changes the levels of COHb and lactate. Normal levels of COHb must not exclude the diagnosis of CO poisoning. NGAL is an acute phase reactant. NGAL level increases at Cerebrovascular disease, renal

failure and atherosclerotic vascular disease. In this study we have determined that; there was no significant relationship between the level of NGAL in the clinical situation, follow-up period between COHb and lactate levels. NGAL is not a significant biomarker, for early diagnosis and follow-up of CO poisoning. However, more studies are needed to prove it.

Keywords: Carbonmonoxide poisoning, lactate, neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Karbonmonoksit zehirlenmesi hala dünya üzerinde önemli morbidite ve mortalite nedenlerindendir. Her yıl özellikle sonbahar ve kış aylarında yüzlerce kişi karbonmonoksit zehirlenmesi nedeniyle kaybedilmektedir (1-3).

Ölümle sonuçlanan zehirlenmeler içerisinde karbonmonoksit (CO) zehirlenmeleri önemli bir yere sahiptir. Ülkemizde adli tıp kaynaklarına göre yılda yaklaşık 100-150 kişi CO zehirlenmesi sonucu hayatını kaybetmektedir (1,4). İngiltere’de bir yılda yaklaşık 1400 kişi, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ’nde ise yılda yaklaşık 4000 kişi ölmekte ve yaklaşık 10000 kişi bu zehirlenmeden ciddi bir şekilde etkilenmektedir (2,5,6). Akut zehirlenme anında ve geç dönemde gelişen etkileri nedeni ile ölümcül seyredebilir (5).

Karbonmonoksit birçok mekanizma ile toksik etkisini gösterebilir. Bunlardan en önemlisi oluşturduğu doku hipoksisidir (2,5). Bu etkisini hemoglobin (Hb), miyoglobin gibi solunum pigmentleri ve oksidatif işlemlerde görev alan bazı enzimler ile bağ oluşturarak gösterir (5,7).

Karbonmonoksit zehirlenmesi, etkilediği dokulara göre değişen belirtiler ortaya çıkarır. Belirtiler nonspesifiktir, diğer birçok hastalık ile kolaylıkla karıştırılabilir (4,5,8). En erken belirtiler oksijene bağımlılığı yüksek olan beyin ve kalbin etkilenmesi ile oluşur. Bu organlar CO’nun toksik etkilerine en duyarlı organlardır (2,6).

Organizmada kaslarda karbonhidratlardan enerji oluşması sırasında glikozun pürivik aside dönüşmesiyle yüksek düzeyde enerji açığa çıkmakta, ortamda oksijen

olmadığı zaman da pürivik asit, enzimler aracılığıyla enerji oluşturmaya devam etmektedir. Fakat enerjinin oksijensiz ortamda oluşmasının sonucunda, enerji oluşumunu olumsuz etkileyen pürivik asit ve hidrojen atomları ortamda birikmekte ve bir takım ürünlerle kimyasal reaksiyona girerek laktik asidi oluşturmaktadırlar. İskemik olaylarda kan laktat düzeyi artışı saptanmaktadır (9).

Lipokalin aile üyesi olan Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, aktive olmuş insan nötrofillerinden izole edilmiştir. Böbrek, prostat, solunum epiteli gibi diğer dokularda da düşük miktarda sentez edilmektedir. İskemik hasardan sonra kanda ve idrarda miktarı artmaktadır. NGAL geni akut böbrek hasarında en fazla regüle edilen genidir. Akut böbrek hasarı bulunan hayvan modellerinde bu proteinin üretiminin önemli ölçüde böbrekte düzenlendiği ve kolaylıkla idrar ve plazmada tespit edildiği görülmüştür. NGAL küçük moleküler yapısı nedeni ile (25kDa) yıkılıma karşı dirençlidir ve kolayca kanda ve idrarda tespit edilebilir (10).

Karbonmonoksit zehirlenmesinde karboksihemoglobin (COHb) ve kan laktat düzeyi, her hastada klinik ile uyumlu olmamaktadır. Bu nedenle karbonmonoksit zehirlenmesinde klinik ile uyumlu olabilecek yeni bir biyokimyasal parametre elde etmeyi amaçladık. Bu çalışma ile CO zehirlenmesinin klinik şiddeti ile NGAL seviyesi arasında bir ilişki olup, olmadığını araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonmonoksit gazı

2.1.1 Özellikleri

Karbonmonoksit, hidrokarbon içeren yakıtların tam olmayan yanması sonucunda oluşan, renksiz, kokusuz, tatsız ve irritan olmayan bir gazdır (1,2). Bu özelliği nedeniyle dünyada “sessiz ölüm”, görünmez katil, “sessiz katil” gibi isimlerle anılmaktadır. Karbonmonoksit zehirlenmeleri yüzyıllardır bilinmesine rağmen ilk kez 1857 yılında Claude Bernard tarafından doğru bir şekilde tanımlanmıştır (2). Gerçek sıklığı bilinmemekte, ancak tüm olguların sadece 1/3’ünün fark edildiği tahmin edilmektedir. Çoğu olgu ya ölü olarak bulunmakta ya da hastanelere getirilmeden kaybedilmektedir. Zehirlenmelere bağlı ölümler arasında önemli yer tutan karbonmonoksit ülkemizde ailelerin yok olmasına sebep olmaktadır. Bulguların karbonmonoksit zehirlenmesine özgü olmaması gözden kaçmasına neden olabilmektedir (2,3,11,12). Karbonmonoksitin atmosferdeki yoğunluğu yok sayılacak kadar düşüktür. Havaya göre dansitesi 0,97 olduğu için daha hafif olan bu gaz, atmosferin alt kesimlerinde yaygın olarak bulunur (1,2).

2.1.2 Karbonmonoksit kaynakları

Doğada bulunan CO’nun çoğu organik yakıtların yanması ile oluşur. Endüstride kullanılan yakıtların yanı sıra, evlerde kullanılan ısınma araçları, motorlu araçların egzozları ve orman yangınları bol miktarda CO’nun açığa çıkmasını sağlar (2,5).

Karbonmonoksit gazının diğer ekzojen kaynakları arasında yük taşıyıcılar, buz temizleme araçları gibi propan ile çalışan aletler, gazla çalışan fırınlar ve mangallar sayılabilir (5,6).

Karbonmonoksit, insan vücudunda Hb katabolizması sonucu endojen olarak da oluşabilir. Bu sebeple normal insan kanında %0-5 oranında karboksihemoglobin (COHb) saptanabilir. Hemolitik anemilerde COHb seviyesinin yükseldiği gösterilmiştir (5,6). Fakat dışarıdan inhale edilmediği sürece toksik konsantrasyonlara ulaşmaz (1,2). Sigara dumanı da önemli bir CO kaynağıdır. COHb seviyesi sigara içenlerde %10'a kadar yükselebilir (1,6). Diğer bir CO kaynağı ise, boya çıkarıcılarda bulunan bir solvent olan metilen kloriddir. Solunduktan sonra vücutta CO'ya dönüşerek toksik etkiler ortaya çıkarabilir (2,5,6).

2.2.2. Karbonmonoksit zehirlenmesi

2.2.2.1. Epidemiyoloji

Karbonmonoksit zehirlenmesi ABD'de kaza ile zehirlenmelerin en sık görülen şeklidir. Acil servislere de yılda yaklaşık 40000 hastada CO zehirlenmesi tespit edilmektedir (5,6). ABD'de ölümle sonuçlanan zehirlenmelerin en başta gelen sebebi de CO zehirlenmesidir (2,5,6). İngiltere'de bir yılda yaklaşık 1400 kişi, ABD'de ise yılda yaklaşık 4000 kişi ölmekte ve yaklaşık 10000 kişi bu zehirlenmeden ciddi bir şekilde etkilenmektedir (1,4). Ülkemizde adli tıp kaynaklarına göre yılda yaklaşık 100-150 kişi CO zehirlenmesi sonucu hayatını kaybetmektedir (1,4). Hafif vakalarda semptomların hızla düzelmesi ve genel olarak semptomların birçok hastalığı taklit etmesi sebebiyle tam bir insidans belirtmek zordur (3).

Her sosyal sınıf ve ırkı aynı oranda etkiler. Yaşları 15-74 arasında olanları eşit şekilde etkilerken, 75 yaş ve üzerinde oran artmakta, 15 yaş altında ise azalmaktadır. Erkeklerde, 65 yaş üzerinde ve alkol zehirlenmesi olan hastalarda ölüm riski daha yüksektir (6,13). Kış aylarında ve soğuk iklimlerde daha sık görülmektedir (5).

Amerika Birleşik Devletleri'nde motorlu araçlardan kaynaklanan CO zehirlenmesi daha sık görülmektedir. Ülkemizde ise en sık kömür, odun veya gaz yanmasına bağlı zehirlenmeler özellikle oda ve mutfaklarda bu yakıtların kullanılması

sonucunda, sıklıkla tıkalı bacalara bağı olarak meydana gelir (11,14). Duman inhalasyonlarında da CO zehirlenmesi öncelikle düşünölmelidir (15)

2.2.2.1. Patofizyoloji

Karbonmonoksit zehirlenmesinin patofizyolojisi karışıkır. Hemoglobin, miyoglobin gibi solunum pigmentleri ve sitokrom oksidaz, nitrik oksit sentaz gibi enzimler ile bağı oluşturması, toksik etkilerin temelini oluşturur (2, 5, 15).

Karbonmonoksit solunduktan sonra alveolo-kapiller membranı diffüzyon ile geçer ve oksijene göre 200-300 kat afinite ile hemoglobine bağlanır. Bu nedenle çok kısa zamanda kandaki CO konsantrasyonu tehlikeli oranlara ulaşabilir. CO'nun, Hb üzerindeki demir molekülü ile yaptığı bu bağı reversibledir. Kandaki konsantrasyonu dakika solunumu, yüksek solunum sayısı ile birlikte hızla COHb kompleksleri oluşmaya başlar. Maruziyet süresi ve ortamdaki CO miktarı da toksisite derecesini etkileyen diğerk faktörlerdir. Solunan havada %0.1 konsantrasyonda CO bulunması bile dakikalar içinde kan COHb seviyesini %50'ye çıkarabilir (2,3,5,12,15).

Oksijen molekülünün Hb'e bağlanmasını engelleyen CO, hemoglobinin heme gruplarına kompetitif olarak bağlanır. CO dört heme grubundan birine bağlandığında hemoglobinin tetramerik yapısı bozulur. Kalan üç heme grubunun oksijene ilgisi artar ve sonuçta dokulara oksijen sunumu bozulur, bağı olan oksijen moleküllerinin ise, periferik dolaşımda Hb'den ayrılıp dokulara geçişini güçleştirir. Böylece oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sola kayar ve metabolik olarak aktif olan dokulara oksijen bırakılması zorlaşır. Hem azalmış oksijen taşınması hem de oksijenin bırakılamaması nedeni ile hastada ani bir 'kimyasal' anemi ortaya çıkmış olur (5,6,16). Başka bir deyişle parsiyel oksijen basıncında ciddi bir düşme olana kadar oksihemoglobin, normal satürasyon aralığında kalmak için oksijeni bırakmaz. Doku hipoksisi solunum eforunu artırır. Bu ise daha fazla CO molekülünün kana geçmesine yol açar. Bu sebeple doku hipoksisi ve hasarı daha da artmış olur (16).

Absorbe olan CO'nun yaklaşık %10-15'i de ekstrasvasküler proteinlere bağlanır. CO bu yolla direkt hücresel toksisite oluşturur. Özellikle miyoglobine, sitokromlara ve guanilat siklaza bağlanarak toksik etkilerini gösterir. CO'nun miyoglobine afinitesi oksijenden 20-25 kat fazladır. CO'in, sitokrom oksidaz, guanilat siklaz ve nitrik oksit sentaz gibi enzimlerin aktivitesini değıştirdiğı gösterilmiştir (16). Oksidatif

metabolizmada görev alan bu proteinlerin işlevleri, oksihemoglobinin disosiasyonunun zorlaşması ile yavaşlar. Böylece CO zehirlenmesinin ilk birkaç saatinde elektron transport zincirinin fonksiyonu da azalır ve oksidatif fosforilasyon yapılamayıp mitokondride serbest oksijen radikalleri oluşmaya başlar (6,16).

Mitokondriyal disfonksiyon ile ilgili alternatif bir diğer hipotez ise CO'nun plateletlerden serbest radikaller ve nitrik oksit (NO) salınmasına neden olmasıdır. NO ve peroksinitrit gibi NO derivelerinin, hem grubu içeren proteinlere yüksek afinitesi vardır. Peroksinitrit, mitokondriyal enzimleri inaktif hale getirir ve elektron transportunu engeller (5,6,16).

Ancak sadece hipoksi, CO zehirlenmesine bağlı gelişen gecikmiş nörolojik sekelleri açıklayamaz. CO'nun guanilat siklazı aktive etmesi, vasküler düz kaslarda relaksasyon meydana getirir ve plateletlerdeki NO'yu aktive eder. Sonuç olarak da vazodilatasyon ve hipotansiyon ortaya çıkar. Ayrıca yüksek konsantrasyonda CO'ya maruziyet sonucunda gelişen bradikardi ve kalp debisinin düşmesi, sistemik hipotansiyona neden olur. Bu sebeple serebral kan akımı azalır ve hipoperfüzyona bağlı olarak nörolojik sekeller ortaya çıkar (16,17).

Karbonmonoksitin oluşturduğu iskemik hasar ile aynı anda hipoperfüzyonun olması, lökositlerin reperfüzyon gerçekleşene kadar endotel yüzeyine adhezyonuna neden olur. Reperfüzyon gerçekleştiğinde ise bu lökositlerden salınan serbest oksijen radikalleri, hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak reperfüzyon hasarı oluşturur, en önemli komponentini tekrar aşırı oksijenlenme sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri ve beyindeki lipid peroksidasyonu (geri dönüşümlü demiyelinizasyon) oluşturmaktadır (5,18,19). CO'nun beyinde lipid peroksidasyonuna ve lökositlere bağlı inflamatuvar değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (5).

Karbonmonoksit toksisitesinin diğer potansiyel mekanizmaları ise, glutamat ile ilişkili nöronal hasar oluşumu (eksitotoksisite), aterogenezin artması ve apoptozdur (6,20). Eksitator bir aminoasit olan glutamat, N-metil-D-aspartat reseptörlerine bağlanır ve intrasellüler kalsiyum miktarında artışa neden olur. Böylece gecikmiş hücre ölümü meydana gelir (21). Kronik CO zehirlenmesi sonucunda (kronik sigara kullanımı veya mesleki maruziyet durumlarında) salınan serbest oksijen radikalleri ve peroksinitrit, plazma lipoproteinlerini oksitleyerek vasküler hasarı daha da

büyütebilir ve bu durum ileriki dönemde aterosklerotik değişikliklere neden olabilir (17). CO zehirlenmesinin geç dönemde apoptoz ile hücre ölümüne neden olduğu gösterilmiştir (20).

Kalp dokusu CO zehirlenmesinden oldukça fazla etkilenir. Sistemik dolaşımdaki COHb komplekslerinin oluşturduğu oksidatif stresin yanında, kalpte bol miktarda bulunan miyoglobine bağlanan CO'nun toksisitesi artar. Miyoglobin, oksijen moleküllerinin depo yeridir ve intraselüler transportta rol alır (17). CO ile bağlanan miyoglobinin oksijen taşıma kapasitesi azalarak, miyokard hücrelerine yeterli oksijenin verilememesine neden olur (5,17,22). Bununla birlikte, kalpte meydana gelen herhangi bir oksidatif stres durumunda miyoglobin potansiyel bir zarar verici etki gösterir. Miyoglobin hidrojen peroksit veya lipid peroksidasyon ürünleri ile etkileşime girerek oksiferri-miyoglobin gibi potent oksidanlara dönüşebilir. Bu dönüşüm, kalpte meydana gelen iskemi-reperfüzyon injurisinin başlıca nedenini oluşturur (23).

2.2.3. Klinik belirti ve bulgular

Karbonmonoksit zehirlenmesinin akut, gecikmiş veya kronik etkileri farklı belirti ve bulgular oluşturabilir (3).

2.2.3.1. Akut etkiler

Karbonmonoksit zehirlenmesi, etkilediği dokulara göre değişen belirtiler ortaya çıkarır. Belirtiler nonspesifiktir, diğer birçok hastalık ile kolaylıkla karıştırılabilir (1,2). En erken belirtiler oksijene bağımlılığı yüksek olan beyin ve kalbin etkilenmesi ile oluşur. Bu organlar CO'nun toksik etkilerine en duyarlı organlardır (2,6). Zehirlenme derecesine göre belirtiler ve bulgular hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1).

Tablo 1: Zehirlenme derecesine göre belirti ve bulgular (24).

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

Başı ağrısı, bulantı, konsantrasyon azalması gibi erken belirtiler beynin etkilendiğini gösterir. Maruziyet süresi uzadıkça senkop, konfüzyon, epileptik nöbetler ve koma görülebilir (25). Elektroensefalografi (EEG), diffüz frontal yavaş dalgalar gösterebilir. Hasta akut inme semptomları ile de başvurabilir (8).

Karboksihemoglobin seviyesinin artmasıyla beraber damar içi kan akışı ile miyokardın oksijen kullanımı arasında dengesizlik başlar. Miyokard ve dolaşım sisteminde lokal toksik, iskemik ve hemorajik patolojiler ortaya çıkar (6). COHb seviyesi %2-4 olduğunda bile egzersiz toleransında düşme görülür ve miyokard iskemisine benzer semptomlar ortaya çıkabilir (26). COHb %6'nın üzerinde olduğu zaman egzersiz esnasında ventriküler prematür vurular ortaya çıkabilir (27). Koroner açıdan risk gurubu teşkil etmeyen kişilerde bile miyokard enfarktüsü, ciddi aritmiler veya kardiyak arrest gelişebilir (16,28). CO zehirlenmesinin akut mortalitesinin sebebi, miyokardın içinde bulunduğu hipoksik stres nedeni ile oluşan ventriküler disritmilerdir. Koroner arter hastalığı olanlarda COHb seviyeleri %10'un altında olduğunda bile disritmiler ortaya çıkabilir (16).

Vakaların %20-30'unda nonkardiyojenik akciğer ödemi gelişebilir. Bu vakalara endotrakeal entübasyon gerekebilir. Akciğer hasarı, hipoksi, direkt toksik etki, sol ventrikül yetmezliği veya beyin hasarına bağlı nörojenik hasar sonucu meydana gelebilir (29). COHb %50'nin üzerin çıktığında akciğerde patoloji bariz hale gelir. Hafif olgularda olayın kompensasyonu için takipne ve respiratuvar alkaloz görülebilir. Uzun süre maruz kalındığı takdirde doku hipoksisine sekonder artan laktik asite bağlı metabolik asidoz gelişebilir (2, 5, 6).

Muskulokutanöz sistemde vazodilatasyona bağı olarak deri kiraz rengini alır (29). CO'nun direkt toksik etkisine bağı olarak gelişen nekroz nedeniyle ciltte büller oluşabilir. Direkt hücresel yıkım, konvülziyon veya ajitasyona bağı rabdomiyoliz ortaya çıkabilir. Kas hücre yıkımı ile kalsiyum (Ca) ve hücre komponentleri (kreatin kinaz, miyoglobin, potasyum) kana karışır. Bu maddelerin serum seviyeleri artar (6–8).

Geçici renal bozukluklar sık değildir ve genelde major bir problem oluşturmaz. Böbrek yetmezliği hipoksi ve hipotansiyona bağı olabileceği gibi rabdomiyolize sekonder miyoglobüriye bağı olarak da gelişebilir (29). CO zehirlenmesinin etkilediği sisteme göre belirti, bulgu ve komplikasyonlar değişebilir (Tablo 2).

Tablo 2: CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlere göre belirti, bulgu ve komplikasyonlar.

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

2.2.3.2. Gecikmiş etkiler

Karbonmonoksit zehirlenmesinin akut etkilerinin yanında dirençli veya gecikmiş nörolojik etkileri olduğu da bildirilmiştir (5,6,8). Zehirlenmeden 2-40 gün sonra ortaya çıkabilen nörolojik ve davranışsal bozuklukları içeren bu durum gecikmiş nörolojik sekeller olarak adlandırılır. Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte %1-47 oranında görülebilir. Hafıza kaybı, konfüzyon, ataksi, nöbetler, idrar ve gayta inkontinansı, duygusal değişkenlik, oryantasyon bozukluğu, halüsinasyonlar, parkinsonizm, mutizm, kortikal körlük ve psikoz bu tablo içinde yer alabilir (6,30).

2.2.3.3. Kronik etkiler

Uzun süre düşük seviyede CO'ya maruz kalanlarda görülen bazı belirtiler CO zehirlenmesinin kronik etkileri nedeniyledir (1,2). Baş ağrısı, halsizlik, anoreksi, apati, insomni ve kişilik değişiklikleri görülebilir. Aynı zamanda sigara içenlerde kronik CO maruziyeti sonucunda ateroskleroz hızlanabilir. Kronik hipoksi nedeni ile polisitemi ve kardiyomegali gelişebilir (17).

2.2.4. Tanı ve tanısal testler

Karbonmonoksit zehirlenmesi tanısında şüphelenmek önemlidir. Klinik olarak birçok sistem ile ilgili belirtiler vermesi nedeni ile ayrıntılı anamnez alınması faydalı olur. Evde veya işyerinde CO kaynağı olabilecek ısıtıcı veya makinelerin varlığı ile hastanın son dönemde çalıştığı işler ve aktiviteleri sorgulanmalıdır. Şüphe sonrasında tanısal testler kullanılarak kesin tanı konulabilir (5,6).

2.2.4.1. Serum COHb seviyesi ve kan gazı analizi

Karboksihemoglobin zehirlenmesinden şüphelenilen hastaların COHb seviyesine bakılması gerekir (1,5,6). CO seviyesi genellikle kanda CO ile doymuş Hb seviyesini spektrofotometrik olarak okuyan ko-oksimetre cihazları ile ölçülür. Rutin kullanılan kan gazı cihazları sadece oksihemoglobin düzeyini ölçerken, ko-oksimetrelili cihazlar deoksihemoglobin, COHb ve methemoglobin düzeylerini de ölçebilirler (5,6,8).

Belirti ve bulgular ile COHb seviyeleri arasında ilişki kurulabilir (Tablo 3). Ancak ciddi komplikasyonlar düşük COHb seviyelerinde de görülebilir. Klinik belirtilerin ciddiyeti sadece CO konsantrasyonu ile değil, maruziyet süresi ile de ilişkilidir (1,2,5,6,8).

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

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

COHb seviyesi ölçümü için arteriyel kan alınması gerekli değildir. Prospektif çalışmalar CO zehirlenmesi olan hastalarda arteriyel ve venöz COHb seviyelerinin korele olduğunu göstermiştir (31).

Zaman ve oksijen tedavisi ile COHb seviyesi düştüğü için hastada ölçülen ilk COHb seviyesi, maruziyet derecesini yansıtmayabilir (5,6,8). Olay yerinde havadaki CO seviyesi hastane öncesi ekipler tarafından ölçülerek bildirilebilir. Yine olay yerinde ekspiryum havasındaki CO seviyesini ölçebilen cihazlar ile tanı konulabilir. Ancak alkollü hastalarda yanlış sonuçlar verebilir (8).

Kan gazı analizinde metabolik asidoz saptanabilir. Hücresel solunumun inhibisyonu ve artan metabolik talep nedeni ile gelişebilir. Metabolik asidozun bulunması maruziyet süresi, belirtilerin ciddiyeti ve gecikmiş nörolojik sekeller ile ilişkilidir (30). Parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂) seviyeleri normal veya hafif düşük bulunabilir (8). Laktat seviyelerinin yüksekliği ciddi zehirlenmeyi gösterir. Ancak klinik tablo ile COHb düzeyleri arasında paralellik olmayabileceği akılda tutulmalıdır (6,8,16).

2.2.4.2. Pulse-oksimetri

Karbonmonoksit zehirlenmesinde pulseoksimetri ile ölçülen oksijen satürasyon değerleri yanlış olarak yüksek bulunabilir. Çünkü oksihemoglobini COHb'den dalga boyu ile ayırmak zordur. Pulse oksimetrideki oksijen satürasyon değerinden arteriyel kan gazındaki oksijen satürasyonu çıkarılarak ortalama COHb değeri bulunabilir. Bu fark pulse oksimetri açığı olarak tanımlanır. COHb seviyesi yükseldikçe pulse oksimetri açığı da yükselir (6,8,32).

2.2.4.3. Biyokimyasal testler

Çizgili kas ve miyokard hasarında kreatin fosfokinaz ve miyoglobin artışı olabilir. Miyokardiyal hasar nedeni ile kardiyak troponin seviyeleri yüksek bulunabilir. Miyoglobilinüri nedeniyle kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri yükselebilir. Elektrolit seviyelerinde bozukluklar görülebilir. Ciddi toksisitede hipokalemi, hiperglisemi oluşabilir. Amilaz seviyesi yüksek bulunabilir (6,8).

2.2.4.4. Tam kan sayımı

Hafif lökositoz olabilir. Dissemine intravasküler koagülasyon ve trombotik trombositopenik purpura bulguları görülebilir (8).

2.2.4.5. İdrar analizi

Rabdomiyolize bağlı olarak idrarda miyoglobin saptanabilir. Ayrıca eşzamanlı olabilecek ilaç zehirlenmeleri şüphesi varsa toksikolojik analiz yapılabilir (8).

2.2.4.6. Elektrokardiyografi (EKG)

Nonspesifik değişiklikler görülebilir. Disritmiler ve miyokardiyal iskemi ile ilişkili değişiklikler saptanabilir. Sinüs taşikardisi ensık gözlenen bulgudur (8).

2.2.4.7. Akciğer grafisi

Ciddi zehirlenmelerde nonkardiyojenik akciğer ödemi bulguları gözlenebilir. Akciğer bazallerinde, perihiler ve peribronşiyal bölgelerde infiltrasyonlar kötü prognoz işaretleri olabilirler (5).

2.2.4.8. Bilgisayarlı tomografi (BT)

CO zehirlenmesine bağlı bilinç kaybı olan hastalarda kraniyal BT'de 12 saat içinde lezyonlar görülebilir. Serebral ödem ve fokal lezyonlar belirlenebilir. BT'de

özellikle bazal ganglionlarda sıklıkla globus pallidus, putamen ve kaudat nukleusta düşük dansiteli alanlar görülebilir (6).

2.2.4.9. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Oluşabilecek fokal lezyonları, bazal gangliyon değişikliklerini ve beyaz cevherdeki demiyelinizasyonu net olarak gösterebilir (5,6).

2.2.4.10. Single photon emission computed tomography (SPECT)

Teknesyum 99m kullanılarak yapılan bu teknik CO zehirlenmesine bağlı gelişen akut iskemiye göstermede oldukça duyarlı olmakla birlikte özgül değildir (5,6).

2.2.4.11. Elektroensefalografi (EEG)

Akut zehirlenme döneminde düşük voltajlı yavaş dalgalar görülebilir. Fakat geç sekeller hakkında herhangi bir bilgi vermemektedir (30).

2.2.4.12. Nöropsikometrik testler

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde konsantrasyon azalması, ince motor hareketlerde düzensizlik ve problem çözmede yavaşlama gibi hafif ve güç algılanan bilişsel bozuklukları ortaya çıkarmada faydalı olabilir. Genel oryantasyonu, parmak hareketlerini, göz ile takibi, afazi ve parmak işaretlerini algılamayı değerlendiren bu testlerin CO zehirlenmesi olan hastalarda değişen derecelerde bozulduğu gösterilmiştir (6,8). Duyarlılığı %77, özgüllüğü %80'dir. Özellikle hiperbarik oksijen tedavisine (HBOT) alınan cevabı değerlendirmede kullanılabilir. Ayrıca ileride oluşabilecek nörolojik bozukluklar hakkında da bilgi verebilir (6).

2.2.5. Ayırıcı tanı

Karbonmonoksit zehirlenmesi, birçok sistemi hafif veya şiddetli olarak etkileyebildiği için çok geniş bir ayırıcı tanı listesi mevcuttur (Tablo 4). Özellikle santral sinir sistemi, solunum ve dolaşım sistemlerinin etkilendiği bu durumda CO zehirlenmesi ile eşzamanlı olabilecek travma, yanık ve diğer intoksikasyonlar açısından da dikkatli olunmalıdır (5,6,8)(Tablo 4).

Tablo 4: CO zehirlenmesinin ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar

KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİNİN AYIRICI TANISI
➤ Anemi ➤ Migren, Gerilim tipi baş ağrıları ➤ Psikiyatrik bozukluklar ➤ Sepsis ➤ Mental bozukluklar ➤ Menenjit, ensefalit ➤ Yanıklar ➤ Kardiyak aritmiler ➤ Metabolik hastalıklar ➤ Alkol suistimali ➤ Şok ➤ İlaç intoksikasyonları ➤ Kafa travmaları ➤ Deliryum ➤ Grip ve benzeri viral enfeksiyonlar ➤ Akut koroner sendrom ➤ Miyokardit ➤ Pulmoner tromboemboli

2.2.6. Tedavi

Karbonmonoksit zehirlenmeli hastanın tedavisi olay yerinde başlar. İlk olarak hasta, CO kaynağından uzaklaştırılmalıdır. Oksijen verilerek, havayolu yönetimi, solunumu ve kardiyovasküler durumu stabilize etmeye yönelik agresif destek tedavisi yapılması gerekir (5,6,16).

Hastaya hızlıca normobarik oksijen tedavisi (NBOT) başlanmalıdır. Tercihen rezervuarlı maskeler ile %100 oksijen solutulmalıdır. Solunum desteği gereken hastalara, spontan solunumu dönünceye veya endotrakeal entübasyon yapılincaya kadar ambu-maske ile %100 oksijen verilmelidir. Oksijen tedavisi ile COHb'nin disosiasyonu artmakta ve toksik etkileri azalmaktadır. Oda havasında ortalama 4-5 saat olan COHb yarılanma ömrü, %100 oksijen tedavisi ile ortalama 60 dakikaya, HBOT ile ise ortalama 20 dakikaya inmektedir (5-8).

Hafif zehirlenme belirtileri olan hastalar (baş ağrısı, bulantı, halsizlik veya soğuk algınlığı belirtileri) yaklaşık 4 saat %100 oksijen ile NBOT almalıdırlar. Bu süre hastanın belirtileri kayboluncaya kadar veya COHb seviyesi normale ($< \%5$) gelinceye kadar uzatılabilir. Tüm hastalar dikkatlice gözlenmeli, özellikle kalp hastalığı olanlar COHb seviyeleri normal değerlerde olsa bile kardiyak monitörizasyon ile takip edilmelidirler (5,6,16).

Normobarik oksijen tedavisi ile belirtileri geçmeyen hafif zehirlenme olgularında, takip ve %100 oksijen verilme süresi uzatılmalı, belirtilerin diğer sebepleri araştırılmalıdır. Başka bir neden bulunamaz ise HBOT bu hastalarda da düşünülmelidir (Tablo 5).

Orta derecede zehirlenme belirtileri olan hastalar yakın takip gerektirir. Şuur kaybı hikayesi veya miyokardiyal iskemi gibi major belirtilerin olması bu hastalarda HBOT'ye başlamayı gerektirir (Tablo 5).

Kardiyak veya nörolojik hasar belirtilerinin saptandığı ciddi zehirlenmeler yoğun bakım şartlarında takip edilmelidir. Kardiyovasküler monitörizasyon ve kan gazı ile asit-baz dengesi takibi gerekmektedir. Yoğun bakımda takip ve tedaviye rağmen mortalite %30'lara çıkabilir (29).

Tablo 5: CO zehirlenmesinde HBOT endikasyonları (6).

KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE HBOT ENDİKASYONLARI

Kesin Endikasyonlar:

- Nörolojik bulguların varlığı
 - Mental durum değişikliği
 - Fokal nörolojik defisitler
 - Nöbetler
 - Koma
- COHb seviyesi >%15-20 olan gebeler
- Şuur kaybı hikayesi
- Kardiyovasküler etkilenme (iskemi, enfarkt, disritmi)

Önerilen Durumlar:

- Metabolik asidoz
 - İleri yaş
 - COHb seviyesinin >%25-40 olması
 - Anormal nöropsikometrik test sonuçları
 - NBOT'ye rağmen dirençli semptomların olması
-

Hiperbarik oksijen tedavisi %100 oksijenin yüksek basınçlı bir odada verilmesidir. Genellikle 3 atmosfer basıncında 45 dk uygulanır. HBOT'nin her yerde bulunmaması ve tamamen risksiz olmaması nedeniyle, CO zehirlenmesinde oksijenin, normal veya yüksek basınç altında verilmesi tartışma konusudur (6). HBOT'nin nörolojik sekelleri önlemede rolü olmakla birlikte sadece belirli hastalarda endikedir (Tablo 5). HBOT'nin bir sefer uygulanmasına göre iki veya üç defa uygulanmasının daha yararlı olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple tek HBOT seansı önerilmemektedir (6). İki veya üç kez uygulama ile CO zehirlenmesi nedeni ile oluşan lipid peroksidasyonunun meydana getirdiği reperfüzyon hasarı azalmaktadır (6,8). HBOT'ye bağlı çok nadir komplikasyonlar görülebilir. En sık komplikasyonları, kulak ve sinüslerde oluşturduğu ağrılı barotravma, oksijen toksisitesi, nöbetler ve akciğer ödemidir. Kesinlikle kontrendike olduğu tek durum tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Rölatif kontrendikasyonları ise; klostrofobi, orta kulakta otoskleroz ve intestinal obstrüksiyondur (6).

Karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı olarak gelişen hipotansiyon, intravenöz (İV) mayi verilerek veya inotropik ajanlarla tedavi edilmelidir. Hayatı tehdit edici disritmilerde standart ileri kardiyak yaşam desteği protokolleri uygulanmalıdır (6,33).

Metabolik asidozu olan hastalarda sodyum bikarbonat tedavisi, pH 7,15'in altına düşmedikçe, oksihemoglobin eğrisini sola kaydırıp doku hipoksisini artıracak için verilmemelidir. Asidoz genellikle oksijen tedavisi ile düzelir. Eğer düzelmiyorsa diğer toksik inhalasyonlar ve termal inhalasyon düşünölmelidir (5).

Serebral ödem saptanır ise intrakranial basınç monitörizasyonu yapılır. Başın elevasyonu, mannitol ve hiperventilasyon gerekebilir. Steroidlerin bu durumda faydası ispatlanmamıştır ancak ciddi vakalarda denenebilir (5).

Karbonmonoksit zehirlenmesine maruz kalan hasta gebe ise oksijen tedavisinin süresi uzatılmalıdır. Çünkü fetal COHb seviyesi maternal COHb'den %10-15 daha yüksektir ve disosiasyonu daha geç olur. Yirmi haftanın üzerindeki gebelikler fetal monitörizasyon için hastaneye yatırılmalıdır (6).

Dört saat süre ile %100 oksijen ile NBOT alan ve belirtileri kaybolan hastalar, şikayetleri tekrar başlarsa yeniden hastaneye başvurmaları önerilerek taburcu edilebilirler. Ancak bu hastaların 24-48 saat içinde tekrar değeriendirilmeleri gerekmektedir. Orta derecede ve ciddi zehirlenme vakaları ile belirtileri NBOT ile geçmeyen vakalar hastanede takip edilmelidirler (6).

Gecikmiş nörolojik sekellerin 2-40 gün içinde çıkabileceği taburcu edilen hasta ve yakınlarına söylenmeli, bu durumda ortaya çıkabilecek belirtiler hakkında bilgi verilmelidir. Ayrıca intihar amaçlı CO zehirlenmesi vakaları psikiyatri bölümü ile konsölte edilmelidir (6).

2.2.7. Prognoz

Zehirlenmenin seyri hastadan hastaya değışir. Maruz kalınan karbonmonoksit miktarı, ortamdaki oksijen konsantrasyonu, maruz kalınan süre, yaş, cinsiyet, metabolizma, eşlik eden durumlar, hastanın kullandığı ilaçlar gibi pek çok faktör hastanın seyrini etkileyebilmektedir. Ağır olgularda mortalite oldukça yüksektir. Ağır zehirlenme olgularının yaklaşık %30'unun fatal sonuçlandığı ileri sürölmektedir. Kardiyak arrest, koma, metabolik asidoz, yüksek COHb düzeyleri, ileri yaş, komorbid durumun varlığı, nörolojik sekellerin ortaya çıkmış olması

mortalite ve morbidite açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Literatürde gecikmiş nörolojik sekellerin, maruz kalan hastaların %3-47'sinde ortaya çıkabildiği ileri sürülmektedir. Geç nörolojik sekellerin büyük bir çoğunluğu yaklaşık bir yıl içinde iyileşebilmektedir. Bu sekeller BT ve MRG ile tespit edilebilmektedir (3,12, 34-36).

2.3. LAKTAT

Piruvat, sitoplazmada glikoliz sonucu ortaya çıkan ara metabolittir. Aerobik şartlarda piruvat, asetil koenzim A'ya (asetil CoA) dönüştürülür ve krebs siklüsüne girer. Anareobik şartlarda ise Laktat Dehidrojenaz (LDH) tarafından laktik asite çevrilir. Aköz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H⁺ iyonuna dissosiyeye olur. Laktat plazmada NaHCO₃ tarafından tamponlanır. Bazal üretilen miktar ise 0.8 mmol/kg/saat (1300 mmol/gün)'dir (37).

Günlük laktat döngüsü 1300 mmol/24 saat'dir. Laktat karaciğerde glukoneogeneze girip metabolize edilir ve bu metabolizasyonda hidrojen iyonları kullanılır, bikarbonat ise asidozu düzeltmede işe yaramaktadır. Kritik hastalarda bu metabolik yol bozulursa veya artan bikarbonatın renal atılımı etkilenirse (kritik hastaların bir kısmı zorunlu asidik idrar üretir) alkaloz ve hipokalemi gelişebilir. Diabetes mellitusda ise şeker kontrolü kötü vakalarda laktatın glukoz dönüşümü ile glukoz düzeyi artacağı için ringer laktattan kaçınılmalıdır (37,38). Laktatın hepatik metabolizması 100 mmol/saat, akut renal yetersizlikte ise bu 0.6 mmol/kg/saat'e düşebilir (37,39). Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0.3-1.3 mmol/L'dir ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade eder. Laktat, insanda L-isomeri şeklinde bulunur (37).

2.3.1. Laktat ölçümü

Laktat ölçümü için iki yöntem kullanılır: Spektrofotometrik yöntemle proteinden arınmış kanda ölçüm veya kan gazı analizörlerinde ölçüm. İkinci yöntem laktatı %13 kadar yüksek ölçer, ancak sonuç hematokrite göre düzeltilirse bu fark azalır (37).

2.3.2. Normal laktat metabolizması

Karaciğer laktatın %70'ini temizler. Karaciğerin laktatı alması hem bir monokarboksilat taşıyıcı hem de daha az olarak difüzyonla olur (>2 mmol/L düzeyindeki konsantrasyonlarda önemlidir). Periportal hepatositlerde laktat glukoneogenez ve daha az olarakda CO₂ ve suya oksidasyon şeklinde metabolize

olur. İskelet ve kalp kası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tubulus hücreleri laktatın kalanını pürivata dönüştürerek uzaklaştırır. Laktatın %5'den azı ise renal yolla atılır (37).

Hiperlaktatemi (>5 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi tüketimden fazla laktat üretimine neden olur) ve Tip B (doku hipoksisinin yeri yok) olarak ikiye ayrılır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve CO zehirlenmesi gibi durumlarda ATP miktarının azalması, AMP miktarı artışına paralel olarak fosfofruktokinaz (PFK)'ı stimüle eder (37,40).

Kronik hastalık, ekstrahepatik metabolizma azalması, renal atılımın azalması, kardiyak arrest ve resusitasyon, intestinal enfaktda laktat artmaktadır. Eğer laktat >4 mmol/L ve şokun diğer belirtileri mevcutsa (organ yetmezliği, düşük kan basıncı); metabolik hızı azaltmak gerekir (sedasyonu sağlanmalı, beslenmeyi durdurmalıdır). Laktat <4 mmol/L ise gözlemek gerekir (37).

Kan laktat düzeyleri, VO_2 'nin (mikrosirkülasyondan dokulara alınan O_2 'nin tutulum hızı) aerobik metabolizma için yeterli olup olmadığını göstermede yardımcı olabilir. Bu yüzden O_2 transport monitorizasyonuna kan laktat düzeyi de eklenmeli, O_2 balansını daha keskin ve iyi değerlendirmemize yardımcı olur (37,41). Kan laktat düzeyi tespiti, hastanın prognozunu önceden saptamak için oldukça popüler bir yöntemdir. Septik şoklu hastalarda kan laktat düzeyi kardiyak output ve O_2 alımı normal olanlarda büyük farklılıklar oluşturmamaktadır (37,42). Plazma ve arteriyel kanda ekivalen olduğu için her iki ölçüm de kan laktat düzeyi olarak kabul edilir (43). Birçok organ laktatı okside ederek enerji sağlamaktadır. Bu organlar kalp, beyin, karaciğer ve iskelet kasıdır (44).

2.4. NEUTROPHIL GELATINASE-ASSOCIATED LIPOCALIN

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, matrix metalloproteinaz-9'un (MMP-9) aktivitesinin modülatörüdür. Vasküler remodelizasyonda ve aterosklerotik plak instabilitesinde görevli önemli bir mediyatördür (45).

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, nötrofil granüllerinde bulunan 25-kDA büyüklüğünde bir glikoproteindir (46). Çeşitli patolojik durumlarda renal tubuler hücrelerden, hepatositlerden ve immün hücrelerden eksprese ve sekrete edilir. Bakteriyostatik etkileri vardır (47). Enflamasyon alanlarındaki bakteriyel ürünleri çöpçülere sunar (48). Bir enflamasyon modülatörü olan NGAL, kemotaktid peptid

fMLP bağlanır (49,50). Kanser hastalarında idrardaki yüksek moleküler ağırlıklı Matrix metalloproteinase (MMP)'ler metastatik kanserlerin bağımsız bir belirteci olarak gösterilmiştir (51). MMP-9 kompleksi ve NGAL bir yüksek moleküler ağırlıklı metalloproteinaz gibi tanımlanmıştır (52).

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin'in kararlı bir dimerik kompleks oluşturarak MMP-9'u koruduğu gösterilmiştir (53). Kendiliğinden oluşabilen kollajen sentezinin azaldığı ve MMP'ler tarafından kollajen degradasyonunun arttığı aterosklerotik plaklarda NGAL yükselmiş ve uzamış olan proteinaz aktivitesini devam ettirir (54,55).

Yapılan çalışmalarda NGAL'ın bir akut faz proteini olduğu (56,57), semptomatik kardiyovasküler hastalarında arttığı ve aterosklerotik risk faktörleri ile korele olduğu gösterilmiştir (58,59). Bunun tersine olarak plazma NGAL, asemptomatik ateroskleroz veya hastalığın progresyonu ile koreledir (59).

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin'in damarlardan ekspresyonunun indüklenmesi hakkında çok az bilgi vardır. NGAL, Lipokalin 2 olarak da bilinmekte olup Lipokalin süperailisine dahildir (60). İlk olarak SV-40 ile enfekte primer fare böbrek hücrelerinde 24p3 lokalizasyonunda tespit edilmiştir (61). Daha sonra insandaki homolog proteini nötrofillerin spesifik granüllerinde de bulunmuştur (52,62). Bu MMP-9 ile benzer aktivasyon içermektedir ve degradasyondan sonra da korunmaktadır (53,63).

Çalışmalarda NGAL'ın bakterilerden üretilen formylpeptidlere, lipopolisakkaritlere ve katekolat tip ferik sideroforlar içeren küçük lipofilik substantlara bağlanabildiği belirtilmiştir (64). Bundan dolayı doğal immun sistemin efektör moleküllerinden biri gibi fonksiyon yapabilir. Çalışmalarda NGAL'ın son zamanlarda hücre homeostazında önemli bir modülatör olduğu ortaya çıkmıştır (65,66).

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin'in kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Son zamanlarda plazmadaki NGAL düzeylerinin yüksekliğinin kandaki lökositlerin aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir ve bu durum serebrovasküler iskemi sonrası meydana gelebilecek kardiyovasküler mortaliteye karşı koruyucu etki gösterir (59,66). Yine çalışmalarda aterosklerotik plaklarda NGAL'ın varlığı tespit edilmiştir (45). Artan olasılıkla da NGAL'ın

ekspresyonu ile aterogenez esnasında vasküler hücreler indüklenmektedir. Ancak vasküler hücrelerdeki NGAL'ın indüksiyon mekanizması hala bilinmemektedir (66). Transkripsiyon faktörü, nükleer faktör vasküler enflamatuvar cevabın düzenlenmesinde önemli rol oynar (65,67). Makrofaj ve epitelyal hücrelerden NGAL ekspresyonunun regülasyonuna son zamanlarda nükleer faktör aktivasyonu da dahil edilmiştir (68,69).

Lipokalin ailesinin bir üyesi olan NGAL idrarla kolayca atılır ve saptanır. Çünkü küçük moleküler büyüklüktedir ve parçalanmaya dirençlidir. NGAL nefrotoksik ve iskemik hasarlardan sonra insan böbrek kortikal tübülleri ve idrarda birikir (70). Böylece NGAL akut renal hasar için erken sensitif ve non invaziv bir biyomarkır özelliği kazanır (71). İdrar NGAL düzeyleri kardiyopulmoner bypass sonrası iskemik renal hasar için erken belirteç olarak gösterilebilir (57).

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, böbrek, prostat, solunum epiteli gibi diğer dokularda da düşük miktarda sentez edilmektedir. İskemik hasardan sonra kanda ve idrarda miktarı artmaktadır. NGAL küçük moleküler yapısı nedeni ile (25kDa) yıkılıma karşı dirençlidir ve kolayca kanda ve idrarda tespit edilebilir (10).

Akut koroner sendromun tanısında troponin kullanılmaya başlanması, mortalitede önemli azalmaya neden olmuştur. CO zehirlenmesi ölüm ile sonuçlanan zehirlenmelerin en sık nedenlerinden biridir. CO zehirlenmesinde COHb ve kan laktat düzeyi klinik ile uyumlu olmayabilmektedir. Bu nedenle CO zehirlenmesinde klinik ile uyumlu bir belirtece ihtiyaç vardır. Bu çalışma ile CO zehirlenmesinde klinik şiddet ile NGAL seviyesi arasında bir ilişki olup olmadığını ve COHb seviyesi ile NGAL seviyesinin korelasyonuna bakmayı planladık.

Literatür taramalarımızda NGAL için belirlenen standart bir aralık tespit edilememiştir. Kullandığımız kitin önerdiği referans aralığı bulunmamaktadır. Referans aralığını çalışan laboratuvarın kendilerinin belirlemesi tavsiye edilmektedir. Bizim laboratuvarımızda daha önceden böyle bir çalışma yoktur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Araştırma Fonu desteği (proje no: TST-09-941) ve etik kurul izni (Karar No:09/134) alınarak, Aralık 2008 ile Aralık 2009 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalında yapıldı. Acil servise CO zehirlenmesi tanısı konan 18-65 yaş arası 50 hasta çalışmaya alındı. Hastalara veya hasta yakınlarına çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış onam alındı.

Olguların çalışma dışı bırakılma kriterleri:

- Koroner arter hastalığı,
- Böbrek yetmezliği,
- Karaciğer yetmezliği,
- Hematolojik hastalık,
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı,
- Diabetes mellitus,
- Serebrovasküler hastalıklar,
- Malignite,
- Gebelik.

Hastalar CO zehirlenmesinin neden olduğu semptom ve bulgulara göre řu şekilde sınıflandırıldı;

Hafif: Başağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, konsantrasyon azalması, görme bozukluğu bulunması,

Orta: Göğüs ağrısı, nefes darlığı, konfüzyon, senkop, kuvvetsizlik, taşikardi, takipne bulunması.

Ciddi: Hipotansiyon, disritmiler, miyokardiyal iskemi, nonkardiyojenik akciğer ödemi, nöbetler, koma, kardiyak arrest, solunum arresti.

Karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı alan hastalar; hava yolu, solunum ve dolaşım yönünden değerlendirildi. Hastalar rezervuarlı maske ile %100 oksijen verildi. Damar yolu açıldı, kardiyovasküler monitör ile takibe alındı. Hastalar tamamen soyularak tam fizik muayeneleri yapıldı. Hipotermi açısından gerekli önlemler alındı. Hastalardan arteriyel ve venöz kan örnekleri alındı. Hipotansiyon tespit edilen hastalara mayi desteği yapıldı. şuur bozukluğu tespit edilen hastalar kranial BT ile değerlendirildi. Entübasyon gerekliliği tespit edilen hastalar entübe edilerek mekanik ventilatör ile takibe alındı. Hastaları acil servis takiplerimiz sırasında herhangi bir hastamızda kardiyopulmoner arrest gelişmedi.

Hastaların Acil Servise başvuru anı 0. saat olarak kabul edildi. Hastalardan 0. saat, 3. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saatlerde arteriyel kan örneğinden COHb, Laktat düzeyi hemen çalışıldı. Venöz kan örnekleri alınarak 3000 devirde 5 dk. süre ile santrifüje edilmesi ile elde edilen serum örnekleri ayrıldı. Ayrılan serumlar -70°C’de saklandı. Çalışma gününde serum örnekleri oda ısısında çözöldükten sonra NGAL ölçömleri yapıldı. COHb ve Laktat, arteriyel kan gazında, Erciyes Üniversitesi Tıp Faköltei Kan Gazı Laboratuvarında çalışıldı. NGAL Erciyes Üniversitesi Tıp Faköltei Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemi ile (Human Lipocalin-2/NGAL ELISA, Biovenden-laboratomi medicina a.s. Tumova 2265/60 BMO, CZECH REPUBLIC) çalışıldı.

Kontrol grubu olarak herhangi bir hastalık öyküsü olmayan, fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan, 18-65 yaş arası cinsiyet ayırımı yapılmaksızın erişkin 30 birey alındı. Bu kişilerden bir defa kan örneği alınarak NGAL çalışıldı.

Veri Analizleri: SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 ve Sigma Stat 3.5 istatistik paket programları kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılımına

“Kolmogorov-Smirnov” testi ile bakıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişki “Spearman Korelasyon” analizi ile değerlendirildi. Gruplar arası farklar normal dağılan değişkenlerde “Tek Yönlü Varyans” analiziyle, normal dağılmayan değişkenlerde “Kruskal Wallis” analizi ile değerlendirildi. Tekrarlı ölçümlerde normal dağılım gösteren değişkenler için “Tek Yönlü Tekrarlı Varyans” analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için “Friedman” analizi kullanıldı. $P<0.05$ değeri istatiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Epidemiyolojik veriler

Çalışmaya alınan 50 hastanın 27'si kadın (%54), 23'ü erkek (%46) idi. Kadın hastalar 18-60 yaş aralığında, yaş ortalaması $37,89 \pm 12,60$ idi. Erkek hastalar 24-60 yaş aralığında, yaş ortalaması $41,78 \pm 12,62$ idi. Klinik durumlarına göre oluşturulan hasta gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak birbirlerinden anlamlı farkı yoktu ($p > 0,05$), (Tablo 6).

Tablo 6: Verilerin klinik durumlarına göre erkek ve kadınların yaş ortalamaları.

Klinik	Hafif	Orta	Ağır	Toplam
Erkek	$40,33 \pm 11,02$	$43,8 \pm 13,00$	$36,6 \pm 13,13$	$41,78 \pm 12,62$
Kadın	$38,17 \pm 17,10$	$36,72 \pm 11,21$	$44,33 \pm 13,80$	$37,89 \pm 12,60$

Hastaları klinik durumlarına göre değerlendirdiğimizde; erkek ve kadın hastalarda en fazla orta klinik durum gözlendi. Erkeklerde en az hafif klinik görülürken, kadınlarda ise en az ağır klinik görüldü. Kliniği ağır olan vakalar erkek hasta grubunda daha fazla iken, orta ve hafif klinik gösteren vakalar ise kadın hasta grubunda daha fazla bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Verilerin klinik durumlarına göre cinsiyet.

Cinsiyet	Erkek		Kadın		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Hafif						
Klinik	3	%6	6	%12	9	%18
Orta						
Klinik	15	%30	18	%36	33	%66
Ağır						
Klinik	5	%10	3	%6	8	%16
Toplam	23	%46	27	%54	50	%100

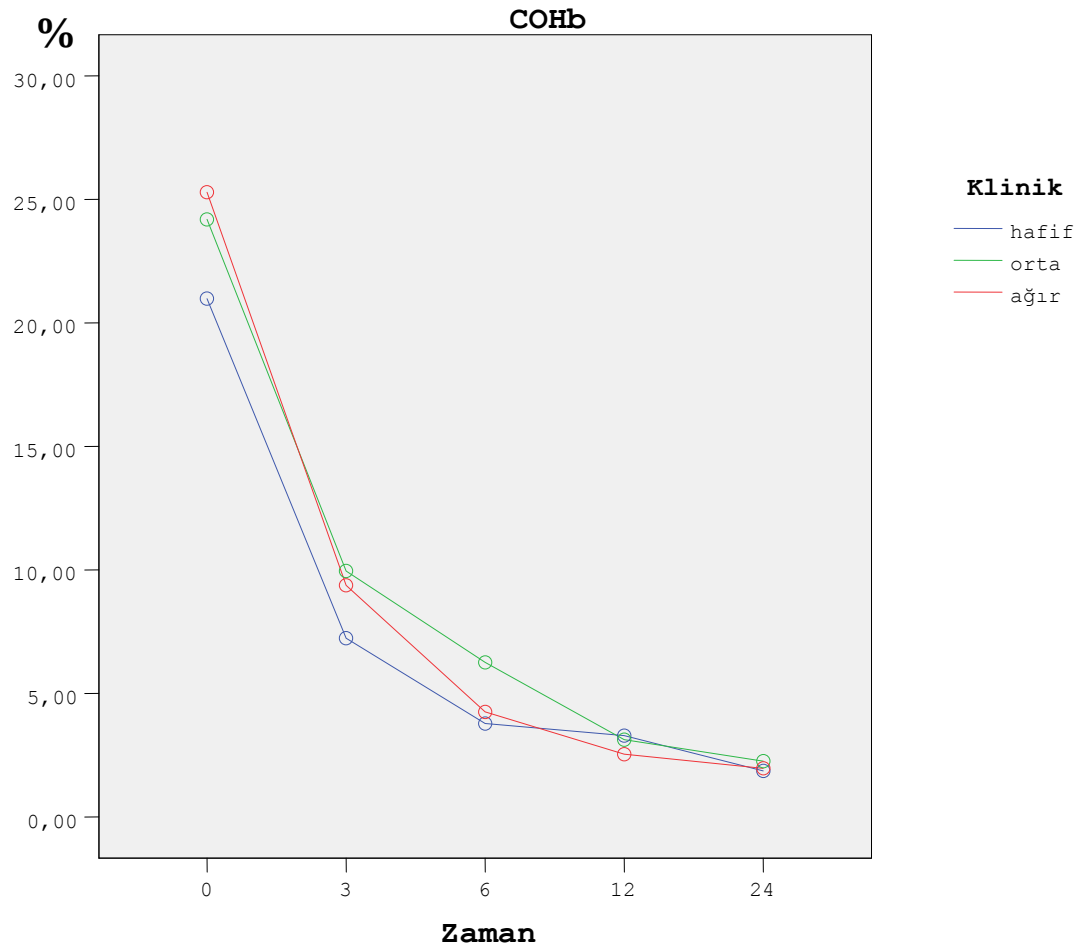
4.2. Karboksihemoglobin

Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren hasta grupları arasında median COHb 0. saat düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p>0,05$). Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren hasta grupları arasında median COHb 3. saat düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p>0,05$). Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren hasta grupları arasında median COHb 6. saat düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p>0,05$). Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren hasta grupları arasında median COHb 12. saat düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p>0,05$). Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren hasta grupları arasında median COHb 24. saat düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p>0,05$), (Tablo 8).

Tablo 8: Klinik durumlarına göre COHb median değerleri değişimi ve p değeri.

	Hafif Klinik	Orta Klinik	Ağır Klinik	p
	COHb %	COHb %	COHb %	
0. saat	20,98	24,19	25,29	0,662
3. saat	7,50	9,80	8,00	0,481
6. saat	3,50	4,30	4,30	0,287
12. saat	2,30	2,20	2,05	0,886
24. saat	1,20	1,50	1,55	0,915

COHb'in zaman göre değişimine baktığımızda; her üç klinik grupta da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü (Şekil1).



Şekil 1: Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren gruplarda COHb'nin zamana göre değişimi.

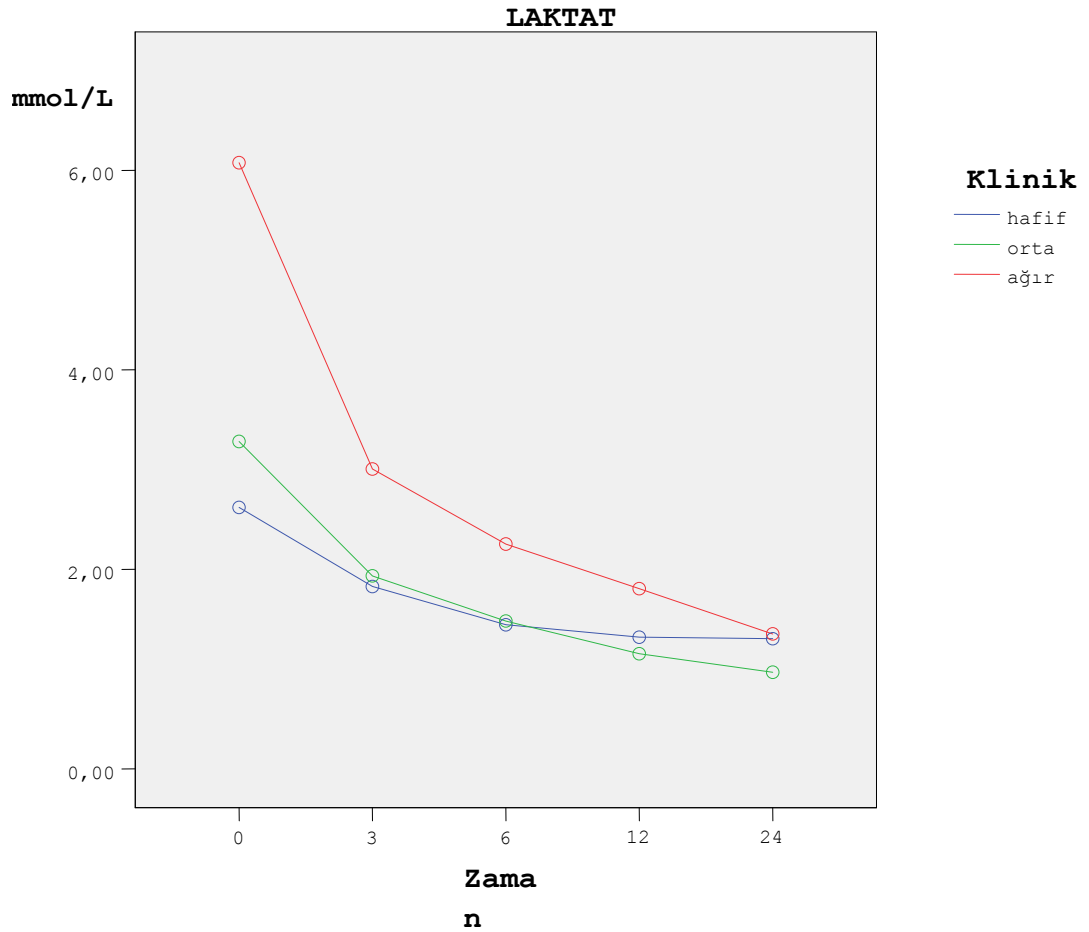
4.3. Laktat

Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren hasta grupları arasında 0. saat, 3. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat median laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Klinik durumlarına göre Laktat median değerleri değişimi ve p değeri.

	Hafif klinik	Orta klinik	Ağır klinik	p
	Laktat (mmol/L)	Laktat (mmol/L)	Laktat (mmol/L)	
0. saat	3,20	2,80	5,01	0,091
3. saat	1,98	1,50	2,75	0,082
6. saat	1,50	1,20	1,92	0,167
12. saat	1,20	1,10	1,84	0,140
24. saat	1,30	0,97	1,35	0,126

Laktat'ın zaman göre değişimine baktığımızda; her üç klinik grupta da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü ($p<0.05$) (Şekil 2).



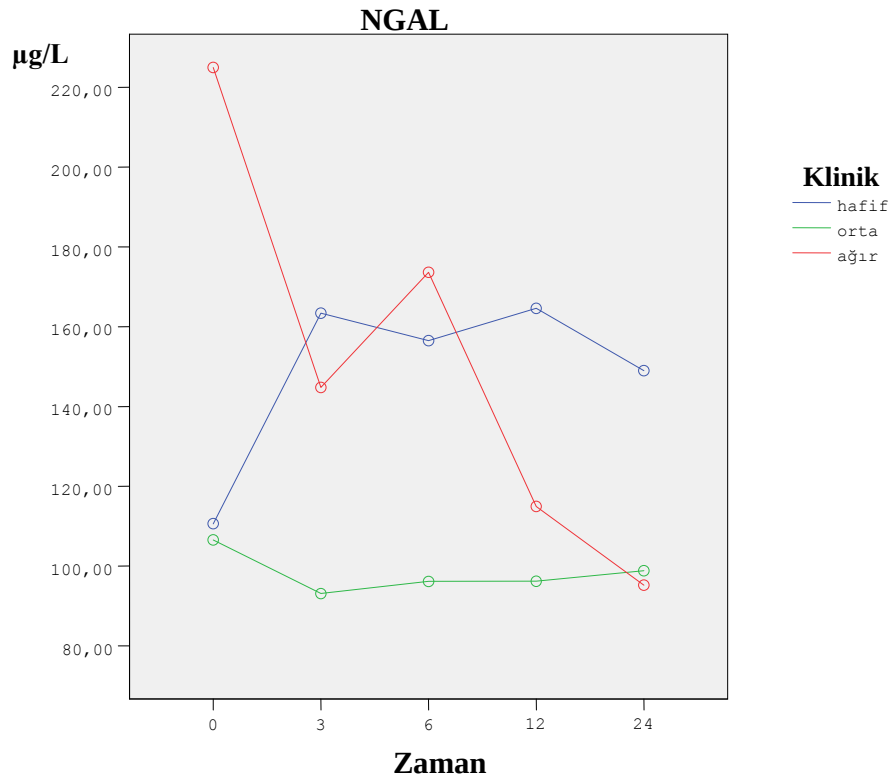
Şekil 2: Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren gruplarda Laktat'ın zamana göre değişimi.

4.4. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin

Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren hasta grupları arasında median NGAL 0. saat düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p < 0,05$). Klinik grupları; 3. saat, 6. saat, 12. saat ve 24. saat median NGAL düzeyi açısından değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel olarak fark gözlenmedi ($p > 0,05$), (Tablo 10).

Tablo 10: Klinik durumlarına göre NGAL median değerleri değişimi ve p değeri.

	Hafif Klinik	Orta Klinik	Ağır Klinik	p
	NGAL ($\mu\text{g/L}$)	NGAL ($\mu\text{g/L}$)	NGAL ($\mu\text{g/L}$)	
0. saat	87,90	70,80	251,40	0,012
3. saat	164,40	65,70	124,20	0,064
6. saat	148,20	64,50	79,20	0,170
12. saat	104,40	62,70	92,70	0,067
24. saat	119,70	54,60	88,35	0,274



Şekil 3: Hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren gruplarda NGAL'ın zamana göre değişimi.

NGAL hafif, orta ve ağır klinik seyir gösteren gruplarda zamana göre anlamlı düşüş veya yükseliş göstermemektedir (Şekil 3).

4.5. Karboksihemoglobin, Laktat ve NGAL düzeylerinin ilişkisi

Sıfırıncı saat de değerlendirilen COHb ile laktat arasında anlamlı ilişki varken ($p<0,05$), COHb ile NGAL arasında ve laktat ile NGAL arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Sıfırıncı saatte değerlendirilen parametrelerde hafif, orta ve ağır klinik gösteren gruplar arasında COHb ile laktat, COHb ile NGAL ve laktat ile NGAL arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Üçüncü saatte değerlendirilen COHb ile laktat ve COHb ile NGAL arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p>0,05$), laktat ile NGAL arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,05$). Üçüncü saatte değerlendirilen parametrelerde hafif ve orta klinik gösteren gruplar arasında COHb ile laktat, COHb ile NGAL ve laktat ile NGAL arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ağır klinik gösteren grupta COHb ile laktat arasında anlamlı ilişki saptanmazken ($p>0,05$), COHb ile NGAL arasında negatif yönde, laktat ile NGAL arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$). Altı, 12. ve 24. saatte değerlendirilen COHb ile laktat, COHb ile NGAL ve laktat ile NGAL arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Altı, 12. ve 24. saatte değerlendirilen parametrelerde hafif, orta ve ağır klinik gösteren gruplarda değerlendirilen COHb ile laktat, COHb ile NGAL ve laktat ile NGAL arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

4.6. Kontrol Grubu ile hasta grubunun 0. saat NGAL düzeyi arasındaki ilişki

Kontrol grubunda çalışılan NGAL değeri ile hasta grubunda çalışılan NGAL'ın 0. saat değeri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$), (Tablo 11). Kontrol gurubunu sağlıklı bireylerden seçmemize rağmen NGAL düzeyleri hasta guruplarından yüksek değerler tespit edildi. Kontrol gurubuna daha fazla dışlayıcı etkenler koymak gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Tablo 11: NGAL 0. saat ile kontrol grubu mean, median ve standart sapma değerleri.

NGAL	n	Mean	Median	SD
NGAL 0. saat	50	126,22	89,10	91,33
NGAL kontrol	30	99,70	74,55	63,70

5. TARTIŞMA

Karbonmonoksit, dünyada en yaygın zehirlenme sebeplerindendir ve zehirlenme ile ilişkili ölümlerin en başta gelenidir. (6,16). Kaza ile zehirlenmelerin en sık sebebi olan CO zehirlenmesinde ölümler, en sık kardiyak nedenler ile meydana gelmektedir (6, 16).

Kalp, CO zehirlenmesinin oluşturduğu oksidatif stresten en fazla etkilenen organlardan biridir. COHb seviyelerinin yükselmesiyle oluşan hipoksi ventriküler disritmilere neden olabilmekte ve böylece CO zehirlenmesine bağlı akut mortalite ortaya çıkmaktadır (52, 53).

Akut CO zehirlenmesi erken ve geç dönemde gerçekleşen etkileri nedeniyle ölümlerle sonuçlanan zehirlenmelerin başında gelmektedir (3,5). Bir miktar CO insan vücudunda fizyolojik olarak üretilirken, bir miktar da havada solunum yoluyla alınır; havadan solunarak alınan CO toksik seviyeye ulaşmadığı sürece klinik bulgu vermez (70, 71).

Karbonmonoksitten etkilenme derecesini, maruziyet süresi, ortamdaki CO miktarı, solunan hava miktarı, kişinin sağlık durumu ve kişinin kendine özgü metabolizması belirler (51). Hemoglobine (Hb) bağlanarak karboksihemoglobin oluşturan CO, başta kalp kası olmak üzere birçok organda oksijen azlığına neden olarak zehirlenme bulguları oluşturur. Bu bulgular derecesine göre CO zehirlenmesine özgün olmayan bulgulardan, komaya kadar değişkenlik gösterir (72,73). Gerek akut, gerekse kronik zehirlenmede tanıda birçok tetkik kullanılmakla beraber, kesin tanı COHb seviyesinin kanda yüksekliğinin tespitiyle mümkündür (74,75).

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de CO zehirlenmesi önemli bir sağlık sorunu olmakta ve her yıl onlarca insan CO zehirlenmesi yüzünden hayatını kaybetmektedir. Ciddi CO zehirlenmesi sıklıkla ölüm ve sakat kalmaya sebep olmakta, bulguların birçok hastalığa benzerliği tanının atlanmasına sebep olmaktadır. Ciddi CO zehirlenmesinde tanının hızlı bir şekilde konulması ve gerekli olan tedavinin hemen başlanması hayat kurtarıcıdır. Günümüz şartlarında ciddi CO zehirlenmesinin en etkili tedavisi yüksek basınçlı oksijen tedavisidir. Yüksek basınçlı oksijen tedavisi ciddi CO zehirlenmelerinde erken dönemde uygulandığında hastalara yarar sağlamış; tedavide geç kalınan vakalarda istenilen fayda elde edilememiştir. CO zehirlenmesinde adeta zaman ile bir yarış söz konusudur. Tedaviye ne kadar geç başlanırsa tedavi etkinliği o kadar düşükken, erken başlanan hastalarda ise tedavi etkinliği o kadar yüksek olmaktadır.

Kendine özgü tanı koydurucu bulguları yoktur. En önemli tanı aracı hastanın öyküsüdür. Şüpheli olgularda tanı klinik bulgular ve COHb düzeylerinin ölçülmesi ile desteklenebilir. Ancak geç olgularda COHb düzeyleri düşük bulunabilir. Karbonmonoksit zehirlenmesi viral hastalıklar, ilaç zehirlenmeleri, gıda ve diğer toksik gaz zehirlenmeleri, psikiyatrik bozukluklar, serebrovasküler hastalıklar, kalp hastalıkları ve bilinç bozukluğu yapan diğer sorunların hepsi ile karışabilir (76).

Bu çalışmada hastaların %46'sı erkek, %54'ü kadındı. Hastaların cinsiyet ve yaş ortalamalı açısından anlamlı farkı yoktu ($p>0,05$). Klinik olarak değerlendirdiğimizde %18'i hafif, %66'sı orta ve %16'sı ağır olarak görüldü. Çalışmamıza alınan hastaların çoğunluğunun orta klinik gösterdiği görülmektedir. Çalışmamızı üniversite acil servisinde yapmamızdan dolayı; çevre hastanelerden klinik olarak orta ve ağır CO zehirlenmeleri sevk edilmektedir. Nadiren de hafif klinik gösteren vakalar kendi imkanları ile acilimize başvurmaktadır. Bu nedenle orta klinik gösteren vakalar daha fazla olmaktadır.

Pek çok yazar COHb seviyesinin yüksekliği ile hastanın klinik görünümünün şiddeti arasında korelasyon olmadığını savunmakta ve bu nedenle COHb seviyelerinin yüksekliğinin doğrudan olarak tedavi düzenlenmesinde göz önünde bulunmamamsı gerektiğini vurgulamaktadır (77). Piantadosi (78) yaptığı çalışmada COHb seviyeleri ile klinik defisitler arasındaki bağlantının önemsenmeyecek kadar az olduğunu belirtmiştir. Ilano ve Raffin (79) yaptıkları çalışmada kan COHb seviyeleri yüksekliği ile semptomların şiddeti arasında korelasyon olduğunu

göstermişlerdir. Neil ve ark. (77) yaptığı çalışmada COHb ile klinik arasında sıkı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Ölümle sonuçlanan COHb seviyeleri %50 ve üzerinde olduğunu ve COHb seviyesi düşük olmasına rağmen ölen hastaların büyük ihtimalle COHb seviyeleri geç ölçülmüş veya alt hastalığının olması ölümü kolaylaştırdığını belirtmişlerdir. Besli ve ark. (80) yaptığı çalışmada COHb düzeyleri ile nörolojik bulgular arasında uyum olmadığını, önceden oksijen tedavisi alıp almamasına göre COHb düzeyi değişebileceğini belirtmişlerdir. Akut CO zehirlenmelerinde COHb düzeyinin, tanı ve klinik izlem açısından önemli bir belirteç olduğunu, ancak düşük COHb düzeyleri tanıyı dışlamaması gerektiğini, tedaviye yaklaşımı ve klinik seyir açısından tek bir belirteç olarak kullanılmaması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu çalışmada 0. saat COHb median değeri yüksek iken, tedavi ile takibinde anlamlı derecede azalma olduğu görüldü. Altıncı saatten itibaren ise normal seviyelere indiği tespit edildi. Hastaların klinik durumlarına göre COHb düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların klinikleri düzelmemiş olmasına rağmen COHb düzeyinin normal olduğu görüldü. Bu da literatür bilgileri ile uyumludur. Hastalara acil servis öncesinde uygulanan oksijen tedavisi, COHb düzeyini normal seviyelere indirebilirken, klinikte anlamlı düzelme sağlamamaktadır. Bu da COHb seviyesi ile klinik arasında tam bir korelasyon olmadığını gösterir. Ayrıca acil servis öncesi tedavi gören hastalarda CO zehirlenmesi şüphesinde COHb değeri tanı için anlamlı olmayacaktır. Bu nedenle CO zehirlenmesi tanısı için yeni ve etkin bir belirteçlere ihtiyaç vardır.

Zaman ve oksijen tedavisi ile COHb seviyesinin düştüğü bilinmektedir (5, 6, 8). Bu çalışmada tüm klinik gruplarda 0. saat COHb düzeyi anlamlı derecede yüksek iken tedavi ile belirgin düşüş görüldü. Bu da literatür bilgileri ile uyumludur. Karbonmonoksit zehirlenmesi takibinde COHb düzeyleri oksijen tedavisi ile belirgin düşüş gösterir. Hastalara %100 oksijen verilmesi tedavide en önemli parametredir.

Sistemik oksijen iletimindeki yetmezliğe bağlı olarak CO zehirlenmesi olan hastalarda metabolik asidoz görülmektedir. Bunun nedeni ise COHb'nin hücresel enerji metabolizmasına blokaj etkisi yaparak asidotik ürünler oluşturması olabilir (77). Laktik asidoz CO zehirlenmelerinde sıklıkla gözlemlenmektedir (81-83). Karbonmonoksit zehirlenmesinde, doku hipoksisinin bir göstergesi olan laktat artışı ile klinik bulguların ağırlığı arasındaki ilişki tartışmalıdır (80). Sokal ve ark. (84)

yaptığı çalışma sonucu ağır CO zehirlenmelerinde laktat düzeyinin hafif zehirlenmelere göre belirgin olarak yüksek saptandığını bildirmiştir. Shigeaki ve ark. başlangıç laktat düzeyinin klinik seyir ve sonuçla ilişkili olabileceğini ve klinik seyir için iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (85).

Bu çalışmada ağır klinik gösteren hastalarda laktat düzeyi orta klinik gösteren hastalardaki laktat düzeyine göre yüksek, orta klinik gösteren hastalardaki laktat düzeyi de hafif klinik gösteren hastaların laktat düzeyine göre yüksek olduğu görüldü. Ancak ağır, orta ve hafif klinik gösteren hasta grupları arasında 0. saat laktat düzeyi arasında anlamlı fark görülmedi. Bu da laktatın, CO zehirlenmesinde yüksek bulunabileceğini gösterir. Laktat düzeyi tedavi ile takip süresince azalmakta, bu da literatür bilgileri ile uyumludur. Oksijen tedavisinin laktat düzeyini azalttığı bilinmektedir.

Besli ve ark. (80) yaptığı çalışmada, COHb ile laktat düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki saptandı. Nörolojik bulgusu olan olguların başlangıç laktat düzeyleri, nörolojik bulgusu olmayanlara göre anlamlı yüksek bulundu. Laktat'ı yüksek olan olguların ortalama CK-MB düzeyi, laktat düzeyi normal olanlardan anlamlı yüksek bulunmakla birlikte, bu ilişki klinik açıdan anlamlı bulunmadı. Karbonmonoksit zehirlenmelerinde, olguların klinik seyri açısından başlangıç COHb'nin yanı sıra doku hipoksisinin bir göstergesi olan laktat artışının da göz önünde bulundurulması gerektiğini belirtmişlerdir. Benaissa ve ark. (86) çalışmasında, nörolojik bulgu gelişen CO zehirlenmesi olgularında laktat düzeyi anlamlı yüksek saptanmış, ancak bu artışın hafif düzeyde olması nedeniyle klinik önemi tartışmalı bulundu. Bu çalışmada laktat düzeyi tüm hastalarımızda anlamlı yüksek bulunurken, klinik durumlarına göre değerlendirilen laktat düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Bu da Benaissa ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Besli ve ark. (80) yaptığı çalışmada COHb düzeyleri ile laktat düzeyleri arasında pozitif yönde ilişki saptanmış, laktat düzeyinin de COHb'de olduğu gibi zamanla ve tedavi ile düşüş gösterdiğini tespit etmişlerdir. Bu çalışmada da literatür bilgilerine uyumlu olarak tüm klinik durumlarda 0. saat değerlendirilen laktat düzeyi yüksek iken, zaman ve tedavi ile düşüş göstermiştir.

Karbonmonoksitin hemoglobine afinitesi oksijenden 200- 300 kat daha fazladır. Kanın oksijen taşıma kapasitesi azalır, dokulara oksijen sunumu bozulur, sitokrom-c

oksidaza bağlanarak mitokondriyal fonksiyonları bozar, hücrel solunumu azaltır ve miyoglobuline bağlanarak miyokard ve iskelet kası fonksiyonlarını bozar. Doku hipoksisi solunum eforunu artırır. Bu ise daha fazla karbonmonoksit molekülünün kana geçmesine yol açar. Oluşan solunumsal alkaloz oksijen-hemoglobin disosiasyon eğrisinin sola kaymasına yol açar. Karbonmonoksit hemoglobinde olduğu gibi kalp ve iskelet miyoglobine de bağlanır. Kalpteki bağlanma iskelettekinin üç katı kadardır. Karbonmonoksit zehirlenmesinde postiskemik reperfüzyon hasarına benzer değişiklikler de (reoksijenasyon) görülebilir. En önemli komponentini tekrar aşırı oksijenlenme sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri ve beyindeki lipid peroksidasyonu (geri dönüşümlü demiyelinizasyon) oluşturmaktadır (76).

Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin nötrofillerde bulunan bir proteindir. Ökaryot hücrelerde proliferasyon ve değişim sırasında sentezlenir ve epiteliyal hücrelerde hasar sonucu salınır (87, 88) NGAL bir akut faz reaktanıdır, nötrofil makrofaj ve diğer immün sistem hücrelerinden salındığını savunan hipotezler de mevcuttur (89). Bazı çalışmalarda enflamatuvar hastalıklarda NGAL'ın arttığı bildirilmiştir (48, 90, 91). Bu çalışmada NGAL'ın özellikle bu yönü de dikkate alınmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Hasta sayısı ve takip süresinin geniş tutulması ile daha anlamlı sonuçlar verecektir.

Elneihoum ve ark. (58) yapmış olduğu çalışmalarda, NGAL'ın iskemik serebrovasküler hastalığı olanlarda plazma değerinin arttığı bulundu. Bu çalışmada bütün hasta guruplarında NGAL'ın seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunmadı. NGAL'ın hipoksinin göstergesi olduğu bilinmektedir. CO zehirlenmelerinde birçok sistemin etkilenmesi, NGAL ile CO zehirlenmesi arasında uyum olmamasının sebebi olabilir.

Bu çalışmada CO zehirlenmesinin hafif, orta ve ağır klinik durumlarına rağmen hastaların akut dönemlerinde (ilk 24 saat) NGAL düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen kronik dönemde nasıl bir seyir göstereceğini görmek için daha geniş çalışmalar gerektiği görülmektedir.

Bu çalışmada CO zehirlenmeleri ile NGAL seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Tedavi sonrası ise NGAL seviyesinde anlamlı değişiklik görülmedi. Bu durum NGAL'ın CO zehirlenmesinde anlamlı olmadığını

göstermektedir. Ancak bunun kesinlik kazanması için daha geniş katılımlı, daha fazla parametrelerin değerlendirildiği, geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Karbonmonoksit zehirlenmesinde COHb ve Laktat düzeyi tanı ve takipte kullanılan en önemli parametrelerdir.
2. Maruziyet sonrası uzun zaman geçmesi veya oksijen tedavisi alması ile COHb ve Laktat düzeyi azalmakta hatta negatif olabilmektedir.
3. Karboksihemoglobin düzeyinin normal olması CO zehirlenmesi tanısını ekarte ettirmez.
4. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin, bir akut faz reaktanıdır. Serebrovasküler hastalıkta, böbrek yetmezliğinde ve aterosklerotik damar hastalığında artmaktadır.
5. Bizim çalışmamızda NGAL düzeyi ile klinik durum, takipte geçen süre, COHb ve Laktat düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
6. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin'in, CO zehirlenmesinde erken tanı ve takip belirteci olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir. Ancak bunun kanıtlanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Dökmeci İ. Toksikoloji. Nobel Tıp Kitapevi. Ankara. 2001, s 249- 255.
2. Piantadosi CA. Carbon Monoxide Poisoning. N Eng J Med. 2002; 347: 1054-1055.
3. Varon j.marik PE. Carbonmonoxide poisoning. The Internet J Emerg Intensive Care Med 1907. Vol 1
N2:<http://www.ispub.com/journals/IJEICM/Vol1N2/CO.htm>
4. Sever H, İkizceli İ, Avşaroğulları L. ve ark. Nonspesifik Semptomlarla Acil Servise Başvuran Hastalarda Karbonmonoksit Zehirlenmesi. Türkiye Acil Tıp Dergisi 2005; 5: 18- 21.
5. Van Meter KW. Carbon Monoxide Poisoning. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds), Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide (6th ed) McGraw-Hill, New York 2004, pp.1238- 1242.
6. Kao LW, Nanagas KA. Carbon Monoxide Poisoning. Emerg Med Clin N Am; 2004; 22: 985- 1018.
7. Lemke T, Wang R. Emergency Department Observation for Toxicological Exposures. Emerg Med Clin N Am 2001; 19: 163- 165.
8. Tomaszewski C. Carbonmonoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA (eds). Goldfrank's Toxicologic Emergencies, (6th ed), Appleton&Lange, ABD. 1998. pp.1552- 1563.
9. Mc Ardle WD, Katch FL, Katch VL. Exercise Physiology, Lea and Febiger, Philadelphia 1986, pp. 50- 51.
10. Gajewska HB, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Could Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict The Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? Kidney Blood Press Res 2007; 30: 408- 415.
11. Heckerling PS, Leikin JB, Maturen A. Ocult carbon monoxide poisoning: validation of a prediction model. Am J Med. 1988; 84: 251- 256.

12. Thom S, Keim L. Carbon monoxide poisoning: A review. Epidemiology, pathophysiology, clinical findings and treatment options including hyperbaric therapy. Clin Toxicol 1989; 27: 141- 156.
13. Yoon SS, Mc Donald SC, Parrish RG. Deaths from unintentional carbon monoxide poisoning and potential for prevention with carbon monoxide detectors. JAMA 1998; 279: 685- 687.
14. Hampson NB, Norkool DM. Carbon monoxide poisoning in children riding in the back of pickup trucks. JAMA 1992; 267: 538- 540.
15. Cobb N, Etzel RA. Unintentional carbon monoxide-related deaths in the United States, 1979 through 1988. JAMA 1991; 266: 659- 663.
16. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. Journal of Toxicology: Clinical Toxicology. 1994; 32: 613- 617.
17. Thom SR, Fisher D, Anne Y, et al. Role of nitric oxide-derived oxidant in vascular injury from CO in the rat. Am J Physiol 1999; 276: 984- 992.
18. Thom SR, Elbuen ME. Oxygen-dependent antagonism of lipid peroxidation. Free Radic Biol Med 1991;10: 413- 415.
19. Okeda RN, Funata SJ, Song F, et al. Comparative study pathogenesis of selective cerebral lesions in carbon monoxide poisoning and nitrogen hypoxia in cats. Acta Neuropathol 1982; 56: 265- 272.
20. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED et al. Apoptosis delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. Exp Neurol 1997; 147: 103- 114.
21. Ishimaru B, Katoh A, Suzuki H, et al. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on carbon monoxide-induced brain damage in mice. J Pharmacol Exp Ther 1992; 261: 349- 352.
22. Ilano AL, Rafin TA. Management of carbon monoxide poisoning. Chest 1990; 97: 165- 169.
23. Maulik N, Engelman DT, Watanabe M, et.al. Nitric oxide/carbon monoxide: A molecular switch for myocardial preservation during ischemia. Circulation 1996; 94: 398- 406.
24. Kekeç Z. Karbonmonoksit Zehirlenmesi, Tüm Yönleriyle Acil Tıp.Adana. 2010. s 477- 483.

25. Durnin C. Carbon monoxide poisoning presenting with focal epileptiform seizures. *Lancet*.1987; 6: 1319- 1322.
26. Allred N, Bleecker ER, Chaitman BR, et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1989; 23: 1426- 1432.
27. Sheps DS, Herbst MC, Hinderliter AL, et al. Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patient with coronary artery disease. *Ann Int Med* 1990; 113: 343- 351.
28. Marius AL. Myocardial infarction with normal coronary arteries after acute exposure to carbon monoxide. *Chest*. 1990; 97: 491- 494.
29. Krantz T, Thisted B, Strom J, et. al. Acute carbon monoxide poisoning. *Acta. Anaesthesiol Scand*. 1988; 32: 278- 283.
30. Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1986; 73: 80- 86.
31. Touger M, Gallagher GJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 481- 483.
32. Vegfors M, Lennmarken C. Carboxyhaemoglobinaemia and pulse oximetry. *British J Anaesth* 1991; 66: 625- 626.
33. Nolan JP, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council guidelines for resuscitation 2005. Section 4. Adult advanced life support. *Resuscitation* 2005; 67: 39- 86.
34. Kekec Z, Gunay N, Sozuer EM, ve ark. An analysis of 682 adult poisonings in Central Anatolia of Turkey. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46: 335- 336.
35. Guven M, Sungur M, Tanrıverdi F, ve ark. Evaluation of the patients with acute intoxication. *Turk J Med Sci* 2002; 32: 169- 72.
36. Smith JS, Brandon S. M from acute carbon monoxide poisoning at three-year follow-up. *Br Med J* 1973; 1: 318- 321.
37. Griffiths J. Lactic Acidosis – physiology and management *Anaesthesia UK*. URL:<http://www.frca.co.uk/printfriendly.aspx?articleid=100918>

38. Nguyen HB, Rivers MS, Emanuel P. et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Critical Care&Pain* 2005; 5: 1637- 1642.
39. Stephen RT. Carbon Monoxide. *Critical Care Toxicology*. Elsevier Mosby. 1999, pp. 975- 986.
40. De Backer D. Lactic acidosis. *Intensive Care Med* 2003; 29: 699- 702.
41. Shoemaker WC, Apel PI, Krom HB. Role of the oxygen debt in the development of organ failure, sepsis, and in high risk surgical patients: *Chest*. 1992; 102: 208- 215.
42. Brooks GA. Lactate Production and Shuttles during rest and exercise. *Fed proc*. 1986; 45: 2924- 2929 under fully aerobic Conditions: The lactate.
43. Maynard N, Bilhari D, Beale R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure: *JAMA*. 1993; 270: 1203- 1210.
44. Maran A, Cranston I, Lomas J, et al. Protection by lactate of Cerebral function during hypoglycemia: *Lancet* 1994; 34: 16- 20.
45. Hemdahl AL, Gabrielsen A, Zhu C, et al. Expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in atherosclerosis and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 136– 142.
46. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425– 10432.
47. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407- 413.
48. Nielsen BS, Borregaard N, Bundgaard JR, et al. Induction of NGAL synthesis in epithelial cells of human colorectal neoplasia and inflammatory bowel diseases. *Gut* 1996; 38: 414– 420.
49. Allen RA, Erickson RW, Jesaitis AJ. Identification of a human neutrophil protein of Mr 24 000 that binds N-formyl peptides: co-sedimentation with specific granules. *Biochim Biophys Acta* 1989; 991: 123– 133.

50. Sengelov H, Boulay F, Kjeldsen L, et al. Subcellular localization and translocation of the receptor for N-formylmethionyl leucylphenylalanine in human neutrophils. *Biochem J* 1994; 299: 473– 479.
51. Moses MA, Wiederschain D, Loughlin KR, et al. Increased incidence of matrix metallo proteinases in urine of cancer patients. *Cancer Res* 1999; 58: 1395- 1399.
52. Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengelov H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem* 1993; 268: 10425– 10432.
53. Yan L, Borregaard N, Kjeldsen L, et al. The high molecular weight urinary matrix metalloproteinase (MMP) activity is a complex of gelatinase B/MMP-9 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL). Modulation of MMP-9 activity by NGAL. *J Biol Chem* 2001; 276: 37258– 37265.
54. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, et al. Cytokines and growth factors positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1223– 1230.
55. Bond M, Fabunmi RP, Baker AH, et al. Synergistic upregulation of metalloproteinase-9 by growth factors and inflammatory cytokines: an absolute requirement for transcription factor NF-kappa B. *FEBS Lett* 1998; 435: 29 – 34.
56. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem* 1995; 270: 22565– 22570.
57. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005; 365: 1231– 1238.
58. Elneihoum AM, Falke P, Hedblad B, et al. Leukocyte activation in atherosclerosis: correlation with risk factors. *Atherosclerosis* 1997; 131: 79– 84.
59. Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L, et al. Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke* 1996; 27: 1734– 1738.

60. De-xiu BU, Hemdahl AL, Gabrielsen A, et al. Induction of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Vascular Injury via Activation of Nuclear Factor- κ B Am J Pathol 2006 ; 169: 2245–2253.
61. Hraba-Renevey S, Turler H, Kress M, et al. SV40-induced expression of mouse gene 24p3 involves a post-transcriptional mechanism. Oncogene 1989; 4: 601– 608.
62. Triebel S, Blaser J, Reinke H, et al. 25 kDa alpha 2-microglobulinrelated protein is a component of the 125 kDa form of human gelatinase. FEBS Lett 1992; 314: 386– 388.
63. Tschesche H, Zolzer V, Triebel S, et al. The human neutrophil lipocalin supports the allosteric activation of matrix metalloproteinases. Eur J Biochem 2001; 268: 1918– 1928.
64. Flo TH, Smith KD, Sato S, et al. Lipocalin 2 mediates an innate immune response to bacterial infection by sequestering iron. Nature 2004; 432: 917– 921.
65. Gwira JA, Wei F, Ishibe S, et al. Expression of neutrophil gelatinaseassociated lipocalin regulates epithelial morphogenesis in vitro. J Biol Chem 2005; 280: 7875– 7882.
66. Falke P, Elneihoum AM, Ohlsson K. Leukocyte activation: relation to cardiovascular mortality after cerebrovascular ischemia. Cerebrovasc Dis 2000; 10: 97–101.
67. Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system. Annu Rev Immunol 1994; 12: 141– 179.
68. Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. Genomics 1997; 45: 17- 23.
69. Cowland JB, Muta T, Borregaard N. IL-1beta-specific up- regulaneutrophil gelatinase-associated lipocalin is controlled by IkappaB-zeta. J Immunol 2006; 176: 5559– 5566.
70. Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalinsiderophore- iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. J Clin Invest 2005; 115: 610- 621.

71. Mishra J, Ma Q, Kell C, et al. Kidney NGAL is a novel early marker of acute renal injury following transplantation. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 856- 863.
72. Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1513- 1516.
73. Neubauer RA, Neubauer V, Ko Chi Nu A, et al. Treatment of Late Neurologic Sequelae of Carbon Monoxide Poisoning with Hyperbaric Oxygenation: a Case Series. *J. Am. Physicians and Surgeons* 2006; 11: 56- 65.
74. Hampson NB, Scott KL, Zmaeff JL. Carboxyhemoglobin measurement by hospitals: implications for diagnosis of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med* 2006; 31: 13- 16.
75. oşkun A, Yıkılmaz A, Güven M, Erdoğan F. Karbon monoksit zehirlenmesi geiren kronik dnem asemptomatik olgularda kranyal MRG bulguları. *Tanısal ve girişimsel Radyoloji* 2003; 9: 146- 151.
76. Güven M. Karbonmonoksit Zehirlenmesi: Görünmez Kaza. *Yoğun Bakım Dergisi* 2005; 5: 221- 226.
77. Neil B. Hampson MD, Niels M, Hauff BE. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *AJEM* 2008; 26: 665–669.
78. Piantadosi CA. Diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Resp Care Clin N Am* 1999; 5: 183- 202.
79. Ilano AL, Raffin TA. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest*. 1990; 97: 165- 169.
80. Besli GE, Ergüven M, Karadoğın M, ve ark. ocuklarda Karbon Monoksit Zehirlenmesi. *Akademik Acil Tıp Derg* 2010; 9: 26- 30.
81. Sokal JA, Kralkowska E. The relationship between exposure duration, carboxyhemoglobin, blood glucose, pyruvate and lactate and the severity of intoxication in 39 cases of acute carbon monoxide poisoning in man. *Arch Toxicol*. 1989; 57: 196– 199.
82. Sokal JA. The effect of Exposure duration on the blood level of glucose pyruvate and lactate in acute carbon monoxide intoxication in man. *J Toxicol* 1985; 5: 395– 397.

83. Buehler JH, Berns AS, Webster JR, et al. Lactic acidosis from carboxyhemoglobinemia after smoke inhalation. *Ann Intern Med* 1975; 82: 803– 805.
84. Sokal JA, Kralkowska E. The relationship between exposure duration, carboxyhemoglobin, blood glucose, pyruvate and lactate and the severity of intoxication in 39 cases of acute carbon monoxide poisoning in man. *Arch Toxicol*. 1985; 57: 196- 199.
85. Shigeaki I, Takeshi S, Tomoatsu T, et al. Lactate as a prognostic factor in carbon monoxide poisoning: a case report. *Am J of Em Med* 2008; 26: 966.
86. Benaissa ML, Megarbane B, Borron SW, et al. Is elevated plasma lactate a useful marker in the evaluation of pure carbon monoxide poisoning? *Intensive Care Med*. 2003; 29: 1372– 1375.
87. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3073- 3082.
88. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Am Soc Nephrol* 2007; 18: 407- 413.
89. Liu Q, Nilsen-Hamilton M. Identification of a new acute phase protein. *J Biol Chem*. 1995; 270: 22565- 22570.
90. Axelsson L, Bergenfelt M, Ohlsson K. Studies of the release and turnover of a human neutrophil lipocalin. *Scand J Clin Lab Invest*. 1995; 55: 577- 588.
91. Westerlund U, Ingman T, Lukinmaa PL et al. Human neutrophil gelatinase and associated lipocalin in adult and localized juvenile periodontitis. *J Dent Res*. 1996; 75: 1553- 1563.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ali DÜZGÜN'e ait “**Karbonmonoksit Zehirlenmelerinde Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Düzeyi**” adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : **25 / 01 / 2011**

İmza

Başkan : Prof. Dr. Murat SUNGUR

Üye :Doç. Dr. Ö. Levent AVŞAROĞULLARI

Üye : Doç. Dr. Polat DURUKAN

Üye : Doç. Dr. Fuat DUYGULU

Üye : Yard. Doç. Dr. Seda ÖZKAN