

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ OLAN ÇOCUKLARDA
OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özlem TEKŞAM

**Farmasötik Toksikoloji Programı
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA
2017**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KARBONMONOKSİT ZEHİRLENMESİ OLAN ÇOCUKLARDA
OKSİDAN VE ANTIOKSİDAN PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Özlem TEKŞAM

**Farmasötik Toksikoloji Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hilal ÖZGÜNEŞ**

**ANKARA
2017**

ONAY SAYFASI

**Karbonmonoksit Zehirlenmesi Olan Çocuklarda
Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Değerlendirilmesi****Dr. Özlem TEKŞAM**

Bu çalışma 03.07.2017 tarihinde, jürimiz tarafından "Farmasötik Toksikoloji Programı"nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Belma GÜMÜŞEL

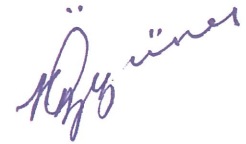
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı



Tez Danışmanı

Prof. Dr. Hilal ÖZGÜNEŞ

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı



Üye

Prof. Dr. A. Nurşen BAŞARAN

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı



Üye

Prof. Dr. Benay CAN EKE

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı



Üye

Prof. Dr. Tülay ÇOBAN

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

Tarih

17 Temmuz 2017

Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü



YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

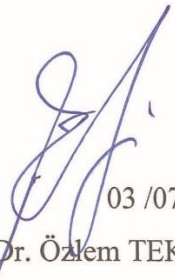
Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

o Tezimin tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir. (Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

X Tezimin 31.12.2018 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum. (Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

o Tezimin.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi


03 /07/2017
Dr. Özlem TEKŞAM

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof.Dr. Hilal ÖZGÜNEŞ danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



Dr. Özlem TEKŞAM

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında çok değerli katkısı olan ve desteğini esirgemeyen Tez Danışmanım Sayın Prof. Dr. Hilal ÖZGÜNEŞ'e,

Tez çalışmamın özellikle laboratuvar çalışmalarının yapılmasında büyük emeği olan ve yazılması aşamasında değerli katkılar veren Sayın Doç. Dr. Suna SABUNCUOĞLU'NA,

Laboratuvar çalışmalarının yapılmasında yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Gözde GİRGIN'e,

Tüm doktora eğitimim süresince destek veren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalının çok değerli öğretim üyelerine,

Tez çalışmalarım ve doktora eğitimim süresince farkında olmasalar da önemli katkıları olan sevgili asistanlarıma,

sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İyi bir pediatrist ve akademisyen olabilmem için sürekli olarak bana destek veren, yapmış olduğum yan dal eğitimlerim sırasında da desteğini, anlayışını ve sevgisini hiç esirgemeyen, doktora eğitimimde de tükenmeyen desteğine devam eden sevgili eşim Prof. Dr. Mehmet TEKŞAM'a, aslında ne büyük fedakarlık yaptıklarını farketmeyen canım kızlarım Buse ve Beste'ye sonsuz teşekkürlerimi, sevgilerimi sunarım.

Tamamlamış olduğum bu eğitimin minik hastalarımıza ve gençlerimize katkılarının olması dileğimle.....

Bu tez çalışması Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (THD-2016-8971).

Prof. Dr. Özlem TEKŞAM

Ankara, 2017

ÖZET

Tekşam Ö., Karbonmonoksit Zehirlenmesi Olan Çocuklarda Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2017. Karbonmonoksit (CO) renksiz, kokusuz toksik bir gazdır. Karbonmonoksit zehirlenmesi ise mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir. Vücutta serbest radikallerin üretimi ve antioksidan savunma sistemi arasındaki denge oldukça önemlidir. Eğer çok sayıda serbest radikal veya korunmak için daha az sayıda antioksidan var ise, oksidatif stres gelişir, kronik ve kalıcı hasara neden olur. Birçok hastalıkta olduğu gibi CO zehirlenmesinin patofizyolojisinde de oksidatif stres önemli rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı; CO zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastalarda oksidatif stresin değerlendirilmesi için idrar 8-hidroksi deoksiguanozin (8-OHdG), plazma protein karbonili (PK) ve plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri ile antioksidan savunma sisteminin değerlendirilebilmesi için eritrosit glutatyon (GSH) düzeyleri, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitelerinin ölçülmesidir. Ayrıca elde edilen sonuçların hastaların klinik, laboratuvar sonuçları ve verilen tedavi şekli ile olan ilişkisi değerlendirildi. Çalışmaya prospektif olarak Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Acil Polikliniğine CO zehirlenmesi nedeniyle başvuran 0-18 yaş arasındaki çocuklar dahil edildi. Hastaların tanı ve tedavi planında herhangi bir değişiklik yapılmadan, tedavi öncesi ve sonrasında kan ve idrar örnekleri alındı. Çalışma grubunun bazal oksidan ve antioksidan düzeyleri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında plazma MDA düzeyleri çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0,019$). Normobarik oksijen tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi (NBO) ve sonrası ile hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi verilen hastaların tedavi öncesi ve sonrası oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri karşılaştırıldığında da katalaz dışında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Normobarik oksijen tedavisi alan grupta katalaz enzim aktivitesinin tedaviden sonra anlamlı olarak azaldığı görüldü. Sonuç olarak; CO zehirlenmesinin çocuklarda erken dönemde lipid peroksidasyonunu arttırdığı, ancak verilen tedavilerin oksidan ve antioksidan parametreler üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

Anahtar Sözcükler: Karbonmonoksit zehirlenmesi, oksidatif stres, antioksidan, hiperbarik oksijen tedavisi

ABSTRACT

Özlem Tekşam, Evaluation of oxidative stress and antioxidant parameters in children with carbon monoxide poisoning, Hacettepe University Health Sciences Institute PhD Thesis in Pharmaceutical Toxicology, Ankara, 2017. Carbon monoxide (CO) is a colourless, smell-free, toxic gas. Carbon monoxide poisoning (COP) is one of the most important causes of morbidity and mortality. The balance between the production of free radicals and antioxidant defenses in the body has important health implications; if there are too many free radicals or too few antioxidants for protection, a condition of oxidative stress develops, which may cause chronic and permanent damage. As in many other diseases, in pathophysiology of COP, oxidative stress plays a certain role. In this study, we aimed that to investigate oxidative stress through the analysis of 8-hydroxy deoxyguanosine (8-OHdG), plasma protein carbonyl (PK), plasma malondialdehyde (MDA) and to evaluate antioxidant defense system by analyzing erythrocyte glutathione (GSH), superoxide dismutase (SOD), catalase and glutathione peroxidase (GPx) levels. In addition, we aimed that to study associations between these results and clinical, laboratory aspects and treatment options of patients presenting with CO poisoning. This prospective study was held in Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital, Pediatric Emergency Department. Patients, aged between 0-18 years, with acute CO poisoning were included. Without any changes in the management of these patients, blood and urine samples were collected right before and after treatment. Plasma MDA levels were found to be significantly higher in the study group when compared with the control group ($p=0.019$). No statistically significant differences between before and after treatment analysis except for catalase activity (only in group of normobaric oxygen treatment) were found in either normobaric oxygen treatment group or hyperbaric oxygen treatment group. Enzymatic activity of catalase was significantly decreased after normobaric oxygen therapy. This study showed that CO poisoning is associated with increased lipid peroxidation in children immediately after poisoning. However, treatment modalities do not have a significant effect on oxidative stress or antioxidant parameters.

Key Words: Carbon monoxide poisoning, oxidative stress, antioxidants, hyperbaric oxygen treatment

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Tarihçesi	4
2.2. Epidemiyoloji	4
2.3. Toksik Etki Mekanizmaları ve Patofizyoloji	5
2.4. Oksidatif Sistem ve Antioksidanlar	11
2.4.1. Serbest Radikaller	13
2.4.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Kaynakları	16
2.4.3. Serbest Radikallerin Hücresel Kaynakları	16
2.4.4. Hücresel Elemanların Hasarı	17
2.4.5. Serbest Radikal Hasarına Karşı Korunma Mekanizmaları	19
2.5. Karbonmonoksit ile Oksidan ve Antioksidan Sistem Arasındaki İlişki	22
2.6. Klinik Belirti ve Bulgular	24
2.7. Tanı	30
2.8. Klinik Yaklaşım	31
2.9. Tedavi	33
2.9.1. Normobarik ya da Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Oksidan ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri	36
2.9.2. Uzun süreli izlem	39
2.9.3. Üzerinde çalışılan diğer tedaviler	39
2.10. Önleme	40

3. BİREYLER VE YÖNTEM	41
3.1. Gereçler	41
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	41
3.1.2. Kullanılan Aletler	42
3.1.3. Kullanılan Çözeltiler	42
3.2. Yöntem	45
3.2.1. Çalışma Grubu	45
3.2.2. Yapılan Bazal Tetkikler ve Örneklerin Toplanması	46
Bazal tetkikler	46
3.2.3. Örneklerin Hazırlanması	48
3.2.4. Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Ölçülmesi	48
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	52
4. BULGULAR	53
4.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	55
4.2. Normobarik Oksijen Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Öncesi (T ₁) ve Tedavi Sonrası (T ₂) Oksidan ve Antioksidan Parametre Düzeylerinin Karşılaştırılması	59
4.3. Hiperbarik Oksijen Tedavi Öncesi (T ₃) ve Sonrasında (T ₄) Ölçülen Oksidan ve Antioksidan Parametre Düzeylerinin Karşılaştırılması	65
4.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Karşılaştırılması	69
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	82
7. KAYNAKLAR	85
8. EKLER	
EK 1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi Olan Çocuklarda Bilgi Toplama Formu	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

8-OHdG	: 8-hidroksi deoksiguanozin
ATA	: Absolu atmosfer
ATP	: Adenozin trifosfat
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CCO	: Sitokrom c oksidaz
CO	: Karbonmonoksit
CO₂	: Karbondioksit
COHb	: Karboksihemoglobin
ÇAP	: Çocuk Acil Polikliniği
ÇYBÜ	: Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
GKS	: Glasgow Koma Skalası
GPx	: Glutasyon peroksidaz
GR	: Glutasyon redüktaz
GSH	: Glutasyon
GSSG	: Okside glutasyon
GST	: Glutasyon S-Transferaz
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
Hb	: Hemoglobin
HBO	: Hiperbarik oksijen
HIF-1α	: Hipoksi ile indüklenebilen faktör 1 α
HNE	: 4-hidroksinonenal
HO-1	: Hem oksijenaz-1
L\cdot	: Yağ asidi radikali
L-NAME	: N-nitro L-arjinin metil ester hidroklorid
LOO\cdot	: Yağ asidi peroksi radikali
LOOH	: Lipid hidroperoksitleri

MDA	: Malondialdehit
MPO	: Miyeloperoksidaz
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NBO	: Normobarik oksijen
NMDA	: N-metil-D-aspartat
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
O₂^{-°}	: Süperoksit Radikali
O₂	: Oksijen
OD	: Optik Dansitometri
OH[°]	: Hidroksil radikali
ONOO	: Peroksinitrit
OSI	: Oksidatif stres indeksi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PK	: Protein karbonili
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PUFA	: Poliansatüre yağ asitleri
ROB	: Reaktif oksijen bileşikleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
SPACT	: Single Photon Emisyon Tomografi
TAS	: Total antioksidan kapasite
TBARS	: Tiobarbitürik asit treaktan maddeler
TOS	: Total oksidan kapasite
XD	: Ksantin dehidrogenaz
XO	: Ksantin oksidaz

ŞEKİLLER

Tablo	Sayfa
2.1. Hem katabolizması sırasında intrensek karbonmonoksit üretimi	6
2.2. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Patofizyolojisi.	7
2.3. Elektron transport zincirinde karbonmonoksitin toksik etki mekanizması	8
2.4. Maruziyet süresine ve miktarına göre karbonmonoksit zehirlenmesinin belirtileri	24
3.1. Normobarik oksijen tedavisi verilen hastalardan kan ve idrar örneği alınma zamanları.	46
3.2. Hiperbarik oksijen tedavisi verilen hastalardan kan ve idrar örneği alınma zamanları.	47
3.3. Tiobarbitürük asitin malondialdehit ile reaksiyonu ve oluşan katım ürünü.	50
4.1. Başvuru sırasında karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı semptomları olan hastalar (n=34) ile kontrol grubunun (n=29) bazal (T ₁) idrar 8-hidroksi-deoksiguanozin düzeyleri.	58
4.2. Başvurusu sırasında karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı semptomları olan hastalar (n=34) ile kontrol grubunun (n=29) bazal (T ₁) malondialdehit düzeyleri.	59
4.3. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T ₁), tedavi sonrası (T ₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T ₁) idrar 8-hidroksi- deoksiguanozin düzeyleri.	61
4.4. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T ₁), tedavi sonrası (T ₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T ₁) plazma protein karbonil düzeyleri.	62
4.5. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T ₁), tedavi sonrası (T ₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T ₁) plazma malondialdehit düzeyleri.	62
4.6. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T ₁), tedavi sonrası (T ₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T ₁) eritrosit süperoksit dismutaz enzim aktivitesi.	63

- 4.7.** Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T₁), tedavi sonrası (T₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T₁) eritrosit glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi. 63
- 4.8.** Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T₁), tedavi sonrası (T₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T₁) eritrosit katalaz enzim aktivitesi. 64
- 4.9.** Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T₁), tedavi sonrası (T₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T₁) eritrosit glutatyon düzeyi. 64
- 4.10.** Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) idrar 8-hidroksi-deoksiguanozin düzeylerinin dağılımı. 66
- 4.11.** Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) plazma protein karbonil düzeylerinin dağılımı. 66
- 4.12.** Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) plazma malondialdehit düzeylerinin dağılımı. 67
- 4.13.** Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) eritrosit süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin dağılımı. 67
- 4.14.** Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) eritrosit glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin dağılımı. 68
- 4.15.** Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) eritrosit katalaz enzim aktivitesinin dağılımları. 68
- 4.16.** Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) eritrosit glutatyon düzeyinin dağılımı. 69

TABLolar

Tablo		Sayfa
2.1.	Karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı gelişen nöropsikiyatrik bozukluklar.	26
4.1.	Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastaların demografik özellikleri.	53
4.2.	Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastaların (n=47) klinik özellikleri.	54
4.3.	Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastalar ile kontrol grubunun bazal (T ₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.	56
4.4.	Başvuru sırasında karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı semptomları olan hastalar ile semptomları olmayan hastaların bazal (T ₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.	57
4.5.	Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların (n=47) tedavi öncesi (T ₁) ve tedavi sonrası (T ₂) ölçülen oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.	60
4.6.	Hiperbarik oksijen tedavisi öncesi (T ₃) ve sonrasında (T ₄) ölçülen oksidan ve antioksidan düzeylerin karşılaştırılması.	65
4.7.	Hiperbarik oksijen tedavisi alan (n=16) ve almayan (n=31) hastaların bazal (T ₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.	70
4.8.	Normobarik oksijen tedavisi sonrasında (T ₂) (n=34) ve hiperbarik oksijen tedavisi sonrasında (T ₄) (n=13) ölçülen oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.	71

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karbonmonoksit (CO) renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Genel olarak CO kaynakları; karbonlu yakıt tüketen ısınma araçları olmakla birlikte, motorlu araçların egzoz gazları, yangınlar ve sigara da önemli kaynaklar arasında yer almaktadır. Aslında CO'nun keşfi ve kullanılması çok eski yıllara dayansa da günümüzde halen bilinmeyen yönleriyle araştırılmakta olan bir gazdır. Yapılan çalışmalarla endojen bir transmitter olduğu da uzun yıllardır bilinmektedir (1-9).

Karbonmonoksit zehirlenmeleri özgül olmayan belirtilerden, bilinç bulanıklığı, koma ve ölüme kadar gidebilen klinik durumlarla sonuçlanabilir. Karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı koymak yüksek klinik şüphe gerektirdiğinden gerçek insidansı da bilinmemektedir. Ancak tüm dünyada zehirlenmelerin önemli bir kısmını oluşturmakta ve her toplumda en sık görülen öldürücü bir zehir olarak yerini korumaktadır. Amerika'da yılda 50000'den fazla CO zehirlenmesi vakasının 2700 kadarının ölümlle sonuçlandığı, ölümcül çocukluk çağı zehirlenmelerinin de önde gelen nedenlerinden biri olduğu bildirilmektedir. Tedaviye rağmen CO zehirlenmesinden kurtulan hastaların ise önemli bir kısmında beyin hasarı kaldığı tahmin edilmektedir (10-13). Ülkemizde CO zehirlenmesinin sıklığı konusunda yapılan çalışmalar da sınırlı sayıdadır. Türkiye'de 2010 yılında toplam 10154 CO zehirlenmesi vakası olduğu ve bu vakalarının 39'unun ölümlle sonuçlandığı bildirilmekte; görülme sıklığının yaklaşık yüz binde 14, ölüm oranının ise yaklaşık on milyonda 5 olduğu bilinmektedir. Karbonmonoksit kaynaklı zehirlenme, ölümlle sonuçlanan zehirlenmeler arasında en sık görülen zehirlenme şeklidir (14). Zehirlenme sayısında 1998'den 2008'e doğru artış olduğu da dikkat çekmektedir (15). Hastanemizden yapılan 33 yıllık çocuk zehirlenme vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada ise benzer şekilde en ölümcül ilaç dışı maddenin CO olduğu gösterilmiştir (16).

Fizyolojik miktardaki CO, nörotransmitter görevi yapar ve bu nedenle inflamasyonun düzenlenmesinde, apoptozis, hücre proliferasyonu ve mitokondri oluşumunda rol alır. Artmış CO; hipoksiye ikincil olarak oksidatif stresi artırır, hücresel solunumu engeller ve reaktif oksijen bileşiklerinin (ROB) üretimine neden olur. Aynı zamanda hipoksiden bağımsız mekanizmalarla inflamasyona da neden olarak nörolojik ve kardiyak hasara katkıda bulunur. Oksijen tedavisinin ise, kanda

çözünmüş halde bulunan oksijen miktarını arttırdığı, arteriyel oksijen basıncını arttırarak CO'nun vücuttan atılmasını hızlandırdığı, ATP (adenozin trifosfat) üretimini arttırdığı ve oksidatif stres ve inflamasyonu azalttığı düşünülmektedir. Bu nedenle oksijen, hipoksiye neden olan CO zehirlenmelerinde başarıyla kullanılmaktadır (17-22).

Son yıllarda CO zehirlenmesinin patofizyolojisini aydınlatmaya yönelik çalışmalar giderek artmakta, araştırmacılar zehirlenmeye neden olan mekanizmaları daha iyi anlayarak yeni tedavi yöntemleri bulma konusunda çaba sarfetmeye devam etmektedir (19-23). Günümüzde oksijenin, CO'nun antidotu olduğu bilinmesine rağmen, normobarik oksijen (NBO) veya hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin seçilmesi kararı, bu tedavilerin kısa ve uzun süreli olumlu ya da olumsuz etkileri de halen cevap bulması gereken araştırma konuları arasındadır. Ayrıca literatürde yer alan tüm çalışmalar; CO zehirlenmesinin patofizyolojisinin aydınlatılması için araştırmalara devam edilmesi gerektiğine, HBO tedavisinin etkileri ve uzun süreli nöropsikiyatrik sonuçları belirleyen etkenlerin neler olabileceği konusunda araştırmaların yapılması gerektiğine dikkat çekmektedir. Doğaları gereği çocukların zehirlenmelere olan artmış hassasiyetleri de göz önüne alındığında CO'nun özellikle çocukluk yaş grubundaki etkilerinin daha fazla araştırılması gerekmektedir.

Karbonmonoksitin ve oksijen tedavisinin özellikle hücresel düzeyde yapmış olduğu değişiklikler, oksidan ve antioksidan sisteme ait parametrelerin düzeyleri, hayvan modelleri üzerinde yapılmış deneylerle ve yetişkinlerde yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların bir kısmında NBO ya da HBO tedavisinin oksidatif sistemi baskılayarak yararlı etkisi olduğu yönünde sonuçlar elde edilirken; lipid, protein ve DNA oksidasyonu ile hücresel hasara neden olduğu, ROB oluşumunu da arttırdığına dair kanıtlar elde edilmiştir (19,21-23).

Bu çalışmanın amacı; CO zehirlenmesi olan çocuklarda oksidatif stresin değerlendirilmesi amacıyla, idrar 8-hidroksi deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyleri, plazma protein karbonili (PK) ve plazma malondialdehit (MDA) düzeyleri ile antioksidan savunma sisteminin değerlendirilebilmesi amacıyla, plazma total glutasyon (GSH) düzeyleri, süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutasyon peroksidaz (GPx) enzim aktivitelerinin belirlenmesi; elde edilen sonuçların hastaların klinik, laboratuvar sonuçları ve verilen tedavi yöntemi ile olan ilişkisinin

değerlendirilmesidir. Çalışmamız karbonmonoksit zehirlenmesi olan çocuklarda oksidan ve antioksidan parametrelerinin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

2. GENEL BİLGİLER

Karbonmonoksit, renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Karbonmonoksit zehirlenmelerine günlük yaşam alanlarında, dış mekanlarda ya da mesleki olarak karşılaşıldığı gibi; kasırga, sel ya da kar fırtınaları gibi geniş çaplı afetlerden sonra da görülebilir. Karbonmonoksit kaynakları; genellikle hatalı yanan fırınlar, karbonlu yakıt tüketen ısınma araçları, motorlu araçların egzoz gazları (garajın evin içinde olması, yol kenarları, park alanları gibi) ve sigaradır. Ayrıca nadiren zararlı düzeylere çıksa da endojen CO kaynakları (hemolitik anemi ve sepsis gibi) da bulunmaktadır (1-7)

2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Tarihçesi

Karbonmonoksitin tarihi Antik Yunan ve Roma dönemine kadar uzanır. İki Bizans imparatorunun ölümünün, şöminedeki kömürlerin yanmasından kaynaklanan CO ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Suçluları idam etmek için de CO kullanılması bu gazın öldürücü özellikte olduğunun uzun yıllardır bilindiğini göstermektedir. (8).

Karbonmonoksit ilk kez 1776'da Fransız kimyacı Lassone tarafından bulunmuş; mavi bir iz bırakarak yandığından hidrojen olduğu düşünülmüştür. On dokuzuncu yüzyılda William Cruikshank, CO'yu karbon ve oksijen içeren; Claude Bernard ise hemoglobinle (Hb) etkileşerek hipoksiye neden olan bir madde olarak tanımlamıştır (8). On dokuzuncu yüzyılın sonlarına doğru Haldane, yüksek parsiyel basınçlı oksijenin, hemoglobin ve CO arasındaki yüksek afiniteye rağmen hemoglobin-CO bağlanmasını bozabileceğini göstermiştir. Bu bilgi daha sonra CO zehirlenmesi tedavisine yön vermiştir (8,9).

2.2. Epidemiyoloji

Karbonmonoksit zehirlenmesinin belirti ve bulguları spesifik olmadığından gerçek insidansı bilinmemektedir. Karbonmonoksit her toplumda en sık zehirlenmelere yol açan ölümcül bir gazdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 50000'den fazla CO zehirlenmesi vakasının 2700 kadarının ölümle sonuçlandığı, Avustralya'da özkıyım girişimlerinin %50'sinin, işyeri maruziyetlerinin %33'ünün CO zehirlenmesi olduğu bildirilmiştir (10,11). Literatürde çocuk hastalarda CO

zehirlenmesiyle ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Ancak CO zehirlenmesi vakalarının üçte birinin çocuk yaş grubunda olduğu bilinmektedir (12). Karbonmonoksit zehirlenmesi, çocukluk çağı zehirlenmelerinin %3,6-9,4'ünün, ölümcül çocuk zehirlenmelerinin ise %58 - 75'inin nedenidir (13). Tedaviye rağmen CO zehirlenmesinden kurtulanların %10'undan fazlasında beyin hasarı kaldığı tahmin edilmektedir (11). Bu hasarlar maruziyetten sonra günler hatta haftalar sonra ortaya çıkabilir. Mortalite ise %1 ile %3 arasında değişmektedir.

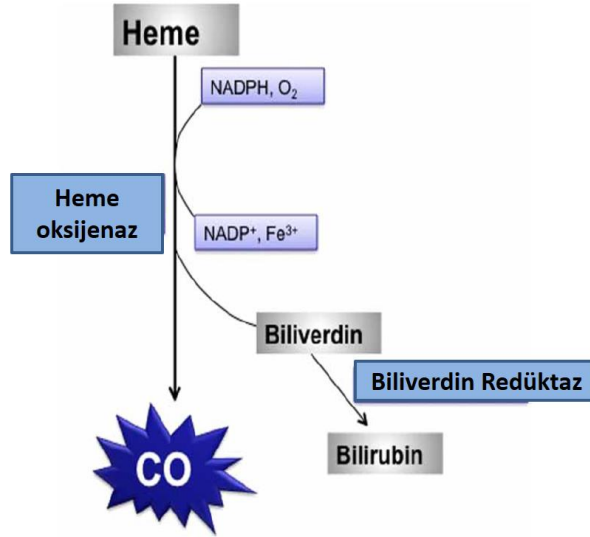
Ülkemizde CO zehirlenmesinin sıklığı konusunda yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Türkiye'de 2010 yılında toplam 10154 CO zehirlenmesi vakası olduğu ve bu vakaların 39'unun ölümlü sonuçlandığı Sağlık Bakanlığı verilerinden öğrenilmiştir. Karbonmonoksit zehirlenmesi vakalarının sıklığı yaklaşık yüz binde 14, ölüm oranı ise yaklaşık on milyonda 5 olarak saptanmıştır. Bu verilerde CO kaynaklı zehirlenmelerin en sık ölümlü sonuçlanan zehirlenme olduğu, zehirlenmelerin en sık kış aylarında ve en çok Marmara Bölgesi'nde görüldüğü göze çarpmaktadır (14). Zehirlenme sayısında 1998'den 2008'e doğru artış olduğu, en fazla zehirlenme vakasının 2007 yılında görüldüğü de yine ülkemize ait elde edilen bilgiler arasında yer almaktadır (15). Hastanemizden yapılan 33 yıllık zehirlenme vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada da, en ölümcül ilaç dışı maddenin CO olduğu gösterilmiştir (16).

2.3. Toksik Etki Mekanizmaları ve Patofizyoloji

Karbonmonoksit tehlikeli bir ekzojen zehir ve esansiyel bir endojen nörotransmitterdir (17). İlk defa Torgny Sjöstrand tarafından 1949 yılında CO'nun intrensek olarak da üretildiği bildirilmiştir (18). Daha sonra CO'nun hem metabolizmasının bir parçası olduğu ve hem bileşiğinin, safra pigmentlerine hem oksijenaz aracılı yıkımı sırasında CO'nun ortaya çıktığı saptanmıştır (Şekil 2.1) (19). Ancak endojen CO üretiminin %3'ü aşmadığı ve bu nedenle zehirlenme bulgularının görülmediği de bilinmektedir. Fizyolojik miktarda endojen olarak üretilen CO; inflamasyon, proliferasyon ve apoptoz gibi birçok hücrel fonksiyonda görev almaktadır (20).

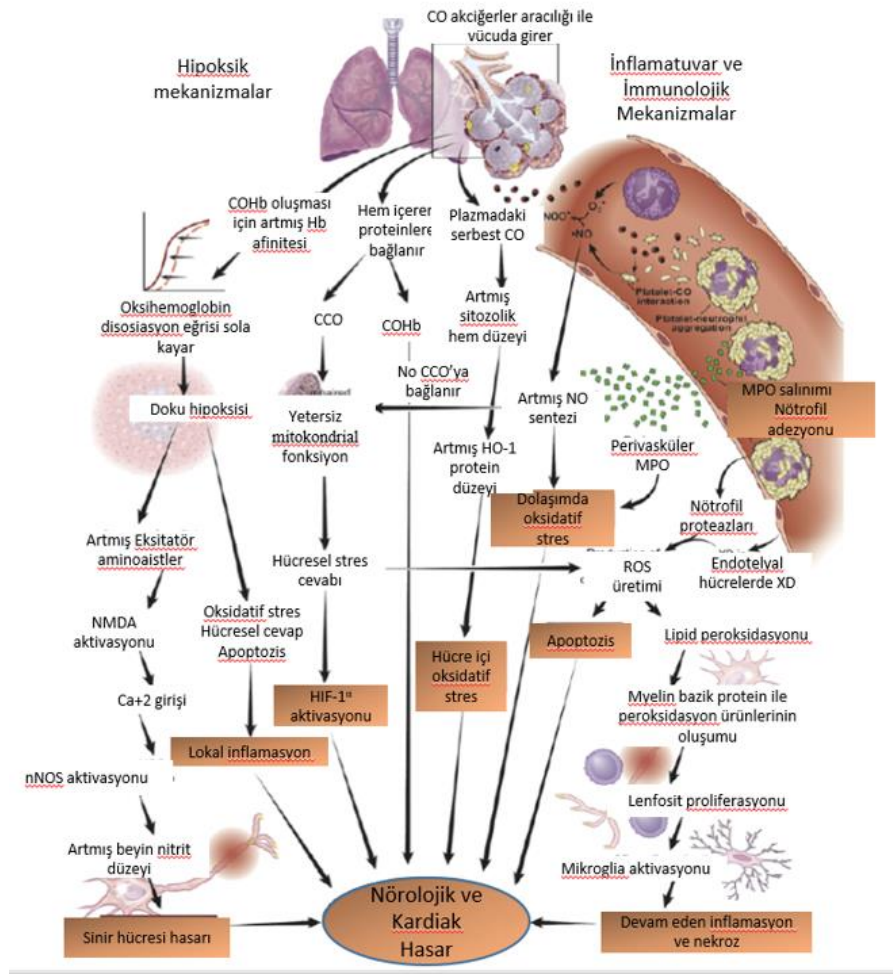
Karbonmonoksit zehirlenmesinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte; COHb oluşmasına ikincil olarak gelişen doku hipoksisi ile birlikte doğrudan

CO'nun hücresel düzeyde oluşturduğu hasara bağlı olarak zehirlenme gelişir. Oluşan karboksihemoglobin (COHb) düzeyi; CO'ya maruz kalma süresine, solunan havadaki CO miktarına ve alveolar ventilasyona bağlıdır. Şekil 2.2'de CO zehirlenmesinde görülen patofizyolojik mekanizmalar özetlenmiştir (19,21,22).



Şekil 2.1. Hem katabolizması sırasında intrinsek karbonmonoksit üretimi (19).

CO zehirlenmelerinde görülen temel mekanizmalar; hemoglobin (Hb), myoglobin, sitokrom oksidaz ve sitokrom P450 bağımlı mekanizmalar olarak sınıflandırılmaktadır. Karbonmonoksit inhale edildiği zaman akciğerden kana kolayca absorbe edilir, burada hemoglobine sıkı bağlanan yavaş ayrılan geri dönüşümlü bir kompleks oluşturur. Bu kompleks doku hipoksisine neden olan COHb'dir. Hemoglobinin oksijene afinitesi artar, COHb'ye bağlanan oksijenin periferik dokulara salınmasında yetersizlik olur (19,22,23).

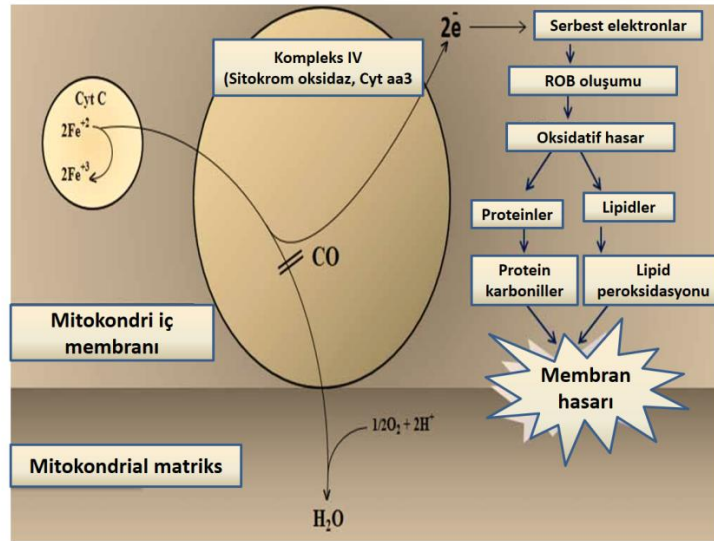


Şekil 2.2. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Patofizyolojisi. CO, akciğer yoluyla girerek hızla kana karışır. Karboksihemoglobin oluşturarak doku hipoksisine neden olur ve oksihemoglobin disosiyasyon eğrisi sola kayar. Hem içeren proteinlere bağlanır. CO sitozolik hem düzeylerini ve hem oksijenaz -1 protein düzeyini artırarak inflamasyona neden olur. Bu da intrasellüler oksidatif stresin artmasına neden olur. CO, platelet hem proteinlerine bağlanarak NO salınımına neden olur. Artmış NO, ONOO⁻ oluşturur. Bu da mitokondriyal fonksiyonları bozar ve doku hipoksisini kötüleştirir. CO, platelet-nötrofil agregasyonunu ve nötrofil degranülasyonunu hızlandırır; myeloperoksidaz, proteaz ve reaktif oksijen ürünlerinin salınımına neden olur. Böylece oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve apoptoza katkıda bulunur. Endotel hücrelerinde ksantin dehidrojenazlar ile proteazlar arasındaki ilişki ile ksantin oksidaz oluşur. Bu da oksidatif strese karşı gelen endojen mekanizmaları inhibe eder. CO: Karbonmonoksit, CCO: Sitokrom c oksidaz, HO-1: hem oksijenaz-1, NO: Nitrik oksit, ONOO⁻: Peroksinitrit, MPO: Miyeloperoksidaz, XD: Ksantin dehidrojenaz, XO: Ksantin oksidaz, HIF-1 α : Hipoksi ile indüklenebilen faktör 1 α , NMDA: N-metil-D-aspartat, nNOS: Nöronal nitrik oksit sentaz (21,22).

Santral sinir sistemine oksijen dağıtımında azalma; solunum stimülasyonuna ve CO'nun alınmasında artışa, COHb'nin yükselmesine ve respiratuvar alkalozu neden olur. Hemoglobine CO'nun afinitesi oksijenden 200 kat fazladır. Karboksihemoglobin kırmızıdır ve bu zehirlenmiş hastaların *kiraz rengi* renk değişiminin sebebidir. Karboksihemoglobin varlığında, Hb-Oksijen (O_2) ayrışma eğrisi sola kayar ve salınan O_2 miktarı daha da azalır. Yani bu durumda hemoglobinin sadece oksijen taşıma kapasitesinde azalma olmaz, aynı zamanda kısmen doymuş olan COHb, oksijene daha sıkı bağlanır. Karboksihemoglobin tarafından oksijene artmış afinite, "Haldane" etkisi olarak da bilinmektedir. Bu durum dokuların hipoksisi ile sonuçlanır (21-23).

Karboksihemoglobin oluşturmasının yanısıra CO, hücrel oksidatif süreçlerin bozulması, miyoglobin ve hepatik sitokromlara bağlanma ve beyin lipidlerinin peroksidasyonu gibi mekanizmalarla da vücuda zarar verir (19-23).

Karbonmonoksit Hb'den başka hem içeren proteinlere de bağlanır. Sitokrom c oksidaza bağlanarak mitokondriyal fonksiyonları bozar, böylece hücrel solunumu bozarak doku hipoksisini kötüleştirir. Elektron transport zincirindeki bu bozulma, ROB'un üretiminde artışa neden olur ve doku hipoksisini kötüleştiren oksidatif stresi aktive eder (Şekil 3). Yetersiz hücrel solunum, CO'nun dozuna bağlı olarak HIF-1 α 'yı da aktive eder. Oluşan COHb miktarı; CO maruziyetinin süresine, solunan havadaki CO konsantrasyonuna ve alveolar ventilasyona bağlıdır (21-23).



Şekil 2.3. Elektron transport zincirinde karbonmonoksitin toksik etki mekanizması (21).

Myoglobin de CO'ya afinitesi oksijene göre 40 kat daha fazladır. Artmış COHb nedeniyle oksijen taşıma kapasitesinde azalma perfüzyondaki bozulmayı daha da arttırır, bu da iskemiye başlatan hipoksik kardiak fonksiyon bozukluğuna ve aritmilere neden olabilir. Hipoksi ve kan akımında azalma, CO'nun sitokrom c oksidaza bağlanmasına müsaade eder, mitokondriyal düzeydeki hücre solunum bozulur (21-23).

Karbonmonoksit sitozolik hem ve HO-1 düzeylerini arttırarak inflamasyona neden olur. Trombosit hem proteinlerine bağlanarak NO salınımına yol açar. Fazla miktarda NO, ONOO⁻ oluşturur ve mitokondriyal fonksiyonları bozarak hipoksiyi derinleştirir. Karbonmonoksit aynı zamanda trombosit ve nötrofil agregasyonunu ve nötrofil degranülasyonu yoluyla MPO, proteaz ve ROB üretimi ve salınmasını arttırır. Sonuçta oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve apoptoz görülür. Proteazlar, endotel hücrelerinde ksantin dehidrojenaz ile etkileşerek ksantin oksidaz oluşturur; ksantin oksidaz da oksidatif strese karşı çalışan endojen mekanizmaları inhibe eder. Lipid peroksidasyon ürünleri miyelin bazik protein ile etkileşerek lenfositik immünolojik yanıtı tetikler, mikroglia aktivasyonunu ve aktivitesini arttırıp nöropatolojik etkilere neden olur. Beyin hipoksisinde eksitator aminoasitler ve beyin nitrit düzeyleri yükselir. Beyin hipoksisinde oksidatif stres, nekroz ve apoptoza neden olur (21-23).

Bütün bu etkiler genel hipoksi, çeşitli düzeylerde hedef organ hasarı ve ölüme sebep olur. Zehirlenmenin şiddeti; maruz kalınan CO konsantrasyonuna, maruz kalma süresine ve kişinin genel sağlık durumuna göre belirlenir. Her ne kadar tespit edildiğinde CO zehirlenmesi tanısı konması için kullanışlı olsa da başlangıç COHb düzeyleri zehirlenmenin sonucuyla her zaman ilişkili değildir (21,22).

Karbonmonoksit, sitokromlara toksik olsa da bu durum klinik CO zehirlenmesinde çok küçük bir rol oynar; çünkü sitokrom düzeylerinin zehirlenmeden etkilenmesi için gereken CO miktarı letal dozdan 1000 kat daha yüksektir. Karbonmonoksit hücre solunumunu arttırır. Hipoksi ile indüklenebilen faktör 1 α 'nın aktivasyonu gen regülasyonunu indükler. Bu gen regülasyonu CO dozuna ve kişinin altta yatan faktörlerine bağlı olarak koruyucu yanıtı veya hasara neden olabilir (21,22).

Karbonmonoksit miyokardda miyoglobine bağlanarak mitokondrinin oksijen desteğini bozduğundan, kalp kasının oksidatif fosforilasyonu ve enerji kaynağı da

bozular. Bu nedenle özellikle altta yatan kalp hastalığı olan kişiler aritmi nedeniyle ölüm riski altındadır (19, 21-23). Karbonmonoksit maruziyetinden sonra özellikle yetişkinlerde anjina atağı, aritmi ve kardiyak enzim yüksekliği sıkça görülür. Bu durum CO'nun kalp kası üzerine iskelet kasına olduğundan daha toksik olduğunu düşündürmektedir. Araştırmalarda kalp kasında genel doku hipoksisine bağlı ultramikroskopik değişiklikler görülmüştür; ancak CO toksisitesine özel değişiklikler bilinmemektedir. Karboksihemoglobinin yanı sıra CO'nun sitokromlara bağlanmasının ve sitotoksitenin kalp kası üzerine olan etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda sitokrom oksidazın önemli düzeyde azaldığının gösterilmesi doğrudan toksik etkiyi desteklemektedir (21-23).

Erişkin hastalarda yapılmış 2005 yılına ait bir çalışmada 230 hastada orta-ağır CO zehirlenmesi sonrası kardiyolojik bulgular incelenmiştir. Hastaların %30'unda iskemik elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri, %35'inde kardiyak biyobelirteçlerle ortaya çıkan miyokard hasarı olduğu görülmüştür. Hastaların mortalitesi %5 olarak saptanmıştır. Bu sonuçlarla CO zehirlenmesi sonrası kardiyak sekelin sık olduğu, hastaların EKG ve seri kardiyak biyobelirteçler ile takip edilmesi gerektiği öne sürülmüştür (24). Çocuklarda kardiyak etkilenme erişkinlere oranla daha az sıklıkta görülür. En önemli nedeni ise altta yatan kalp-damar hastalıklarının olmayışıdır. Ancak çocuklarda kardiyak etkilenmenin değerlendirildiği bir çalışmada, miyokard hasarı sıklığının %15 olduğu; başvuru sırasında Glasgow koma skalası (GKS) skoru 14 ve altında olan çocuklar ile hipotansiyonu olan çocuklarda kardiyak fonksiyon bozukluğu görülme sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür (25).

Karbonmonoksit zehirlenmesinde akut veya gecikmiş nöropsikolojik hasar görülmektedir. Karbonmonoksit zehirlenmesinin net sonucu doku hipoksisidir. Serebral korteks, beyaz cevher, bazal çekirdekler, serebellumun Purkinje hücreleri gibi bazı beyin bölgeleri hipoksik etkilenmeye duyarlıdır. Beyinde herhangi bir sebeple oluşan lezyonun yapısı ve dağılımı lezyonun sebebinden çok oksijensiz kalmanın ciddiyetine, ani olup olmasına ve mekanizmasına (hipoksik ya da iskemik) bağlıdır. Göreceli olarak zayıf damarlanması olan alanlar ve iki kan akımı arasındaki globus pallidus gibi '*watershed*' alanlar, etkilenmeye daha duyarlıdır. Lezyonların karakteri ve dağılım yeri, hipoksiye bağlıdır, ancak CO zehirlenmesi için patognomonik sayılamaz (26).

Postmortem çalışmalarda CO zehirlenmesinin nöropatolojisi tarif edilmiştir. Karbonmonoksit zehirlenmesi akut ve gecikmiş nöropsikolojik sekellere neden olur. Akut vakalarda özellikle korpus kallosumu içeren beyaz cevher alanlarında peteşial kanamalar; 48 saatten daha uzun yaşayan vakalarda globus pallidus, hipokampus, substansia nigranın pars retikularisini içeren alanlarda multifokal nekrozlar, korteksin laminar nekrozu, beyaz cevher lezyonlarıyla birlikte serebellumun Purkinje hücrelerinin kaybı görülmüştür. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile nöropatolojik değişikliklerin bir kısmı tespit edilebilir (27,28). Bunlar arasında CO zehirlenmesinden sonraki 1-3 hafta içerisinde deliryum, amnezi, idrar ve gaita inkontinensi, yürüme bozukluğu, Parkinson benzeri sendrom, depresyon ve anksiyete yer almaktadır (21-23). Karbonmonoksit zehirlenmesinin gecikmiş etkilerini açıklamak için bazı hipotezler oluşturulmuştur. Bunlardan biri 1993 yılında Thom ve arkadaşları (29) tarafından ortaya atılmıştır. Buna göre; diapedez yapan ve lipid peroksidasyonuna sebep olan polimorfonükleer lökositler (PMNL) CO tarafından aktive edilir. Karbonmonoksit, trombositlerin NO ile etkileşmesini bozar. Bu durum PMNL'lerin endotel hücrelerine bağlanmasını etkiler. Öyle ki CO ortamdan çekildikten sonra bile diapedez gerçekleşemez. Karbonmonoksit zehirlenmesinin gecikmiş nörolojik etkilerinin bu mekanizmaya bağlı olduğu öne sürülmüştür. Hiperbarik oksijen tedavisi ile gecikmiş beyin hasarının önlendiğine dair klinik yayımlarla bu hipotez desteklenmektedir. Aynı araştırmacılar tarafından CO zehirlenmesinin patofizyolojisi ve HBO tedavisinin etkileri konusunda yapılan yeni çalışmaların sonuçları da HBO tedavisinin CO zehirlenmelerinde immün aracılı gecikmiş nörolojik sekelleri önlediğini desteklemektedir (30-31).

2.4. Oksidatif Sistem ve Antioksidanlar

Moleküler oksijenden köken alan radikaller, genel olarak ROB olarak adlandırılır. Son yıllarda deneysel hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarda; CO'ya bağlı toksisite patofizyolojisinin ve/veya semptomların bazılarının, artan serbest radikaller veya ROB aracılı nöronal ve/veya hücrel (örn; eritrositler) hasarın sonucunda olabileceği gösterilmiştir (31-35). Karbonmonoksit zehirlenmesinde, oksidatif sistem ve antioksidanlar arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması ile yeni tedavi seçeneklerinin gündeme gelmesi söz konusu olmuştur. Bu kısımda oksidatif

sistem ve antioksidanlardan bahsedildikten sonra, CO zehirlenmesi ile oksidatif sistem ve antioksidanlar arasındaki ilişkiyi değerlendiren bazı çalışmalara yer verilecektir.

Canlılar için oksijenin yapısal ve işlevsel olmak üzere iki görevi vardır. Oksijenin yapısal görevi, organizmayı oluşturan moleküllerin yapısında bulunması ve besin kaynağı olan maddelerin yapısındaki ana elementlerden birisi olmasıdır. Her canlının yapısındaki 100 atomdan 25'i oksijen atomudur. İkinci temel görevi işlevsel nitelikte olup, bu görev aerobik canlılar için geçerlidir. Oksijen, aerobik canlılarda meydana gelen oksidasyon tepkimeleri ile solunum görevinde rol alır. Aerobik canlılarda elektron transport sisteminde son elektron alıcısı olarak oksijen kullanılmaktadır (32).

Ancak oksijenin yer aldığı biyokimyasal tepkimelerde bazı toksik ürünler de açığa çıkmaktadır. Toksik ürünler moleküler oksijenin kendisi değil, oksijenin tam olmayan indirgenmesi veya elektromanyetik dalgaların etkisi ile açığa çıkan oksijen radikalleridir. Bu radikaller biyolojik sistemlerin tanıdıkları en reaktif ve toksik maddeler olup oksijenin toksik etkisinin gerçek nedenidirler. Fakat aerobik canlıların oksijen radikallerini toksik etkileri ortaya çıkmadan metabolize eden korunma mekanizmaları olduğundan oksijenli ortamda yaşayabilirler (32).

Çeşitli nedenlerle hücre veya dokularda ROB oluşumunun artması “oksidatif stres” olarak adlandırılır. Temel olarak oksidatif stres, biyolojik sistemde prooksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin prooksidanlar lehine bozulması olarak tanımlanır. Oksijenin tam olmayan indirgenmesi ile oluşan toksik ürünlere karşı canlıların savunma mekanizması olmakla birlikte, bazı şartlar altında savunma mekanizmaları yetersiz kalabilmektedir (32,33).

Oksidatif strese neden olan durumlar;

1. Artmış oksijen konsantrasyonu
2. Oksidan ilaçlara maruziyetin artması
3. Anormal sayıda fagositin aktive olması
4. Normal şartlar altında oluşan ROB'a karşı koruyacak antioksidan sistemlerin herhangi bir nedenle zayıflamış ya da azalmış olmasıdır.

Hücreler hafif oksidatif stresi tek başlarına tolere edebilseler de genellikle antioksidan enzim sistemlerini aktive ederler. Ancak hücre içi savunma sistemlerinin yeterli olmadığı durumlarda, oksidatif stresin tanımında belirtildiği üzere, ROB ile

antioksidanlar arasındaki denge bozulur, dolayısıyla oksidan hasara duyarlı DNA, protein, karbonhidratlar ve lipidler gibi hücresel makromoleküller zarar görür. Bu durum hücre hasarı ve sonrasında hücre ölümüne kadar gidebilen sonuçlara yol açabilir (34-37). Serbest radikallerin oluşturduğu hasar sonucunda doku zarar görmekte ve dolayısıyla yaygın nekroz meydana gelebilmektedir. Radikal oluşumu ile dokuda antioksidan seviyesi azalmakta, bu durum oksidatif hasarın yaygınlaşmasına neden olmaktadır. Reaktif oksijen bileşikleri, kalp, karaciğer, bağırsak, deri, böbrek gibi organları içeren çoklu organ hasarına, dolayısıyla metabolik hastalıklara neden olmaktadır. Bunlar arasında ateroskleroz, diyabet gibi yaşla ilişkili patolojik durumlar sayılabilir (38,39).

2.4.1. Serbest Radikaller

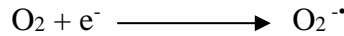
Serbest radikaller dış orbitalinde bir veya daha fazla çiftleşmemiş elektron bulduran kimyasal ürünlerdir. Hidrojen atomu, metaller ve oksijen molekülü bu tanıma dahildir (32). Eğer bir serbest radikal diğer bir radikalle reaksiyona girerse, her ikisi de uzaklaştırılmış olur; fakat eğer radikal başka radikal olmayan bir molekülle birleşirse yeni bir serbest radikal oluşur. Ancak yeni bir serbest radikalın meydana geldiği ikinci reaksiyon, serbest radikallerin neden olduğu karakteristik zincir reaksiyonlarını başlatır ki; doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu buna en belirgin örnektir. Serbest radikaller DNA, protein ve doymamış membran lipidlerini içeren hedef moleküllerin kimyasal yapısını bozabilme yeteneğine sahiptir. Beyin özellikle çoklu doymamış poliansatüre fosfolipidlerinden zengindir. Ve bu nedenle serbest radikallerin etkilerine hassastır. Serbest demir (Fe; demir proteine bağlanmamıştır) ve nitrik oksit de oksidatif hasara katkıda bulunan önemli faktörlerdir (40,41).

Serbest radikaller üç şekilde oluşur: 1- Kovalen bağlarla bağlı bir molekülün ikiye bölünmesi (bu durumda her bir molekül elektronlardan birini taşır), 2- Molekülden tek bir elektronun kaybı, 3- Moleküle tek bir elektronun eklenmesi ile oluşabilir. Serbest radikal pozitif yüklü, negatif yüklü veya elektriksel olarak nötral olabilir. En önemli serbest radikal ise oksijenin radikal türevleridir (32).

Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot -}$)

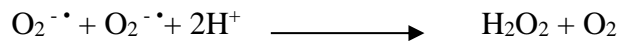
Moleküler oksijenin canlılardaki toksik etkisinin gerçek nedeni oksijenin aktif türleri olan oksijen radikalleridir. Bunlardan *süperoksit radikali* hem çevresel etkenler, hem de organizmalardaki enzimatik ve enzimatik olmayan tepkimelerle en çok ve en kolay oluşan oksijen radikalidir. Canlılarda diğer radikallerin oluşumu çoğunlukla süperoksit radikallerinin birikmesine bağlıdır ve bu radikaller biriktikten sonra, bir seri zincirleme tepkimeler sonucunda diğer radikaller oluşur (32).

Moleküler oksijende her biri farklı orbitlerde bulunan iki adet tek elektron vardır. Oksijen bu di-radikal yapısından dolayı diğer serbest radikallerle çok kolay reaksiyona girebilir. Oksijene tek elektron eklenirse (redüksiyonu ile) süperoksit radikali oluşur (32,42).



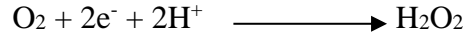
Süperoksit radikali, bir serbest radikal olmasına karşın kendisi çok zedeleyici değildir. Yapı olarak redükleyicidir ve asıl önemi hidrojen peroksit kaynağı olmasında ve metal iyonlarını redükleyici olarak rol oynamasından kaynaklanır (42).

Bazen iki süperoksit radikali hidrojenle birleşerek, biri oksitlenirken diğeri ise indirgenir ve böylece *hidrojen peroksit* ve oksijen ortaya çıkarır (42).

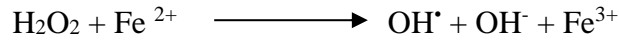


Süperoksit radikallerinin ortamdan temizlendiği bu reaksiyonlar sonucunda radikal ortaya çıkmadığından, *dismutasyon reaksiyonları* olarak bilinir. Dismutasyon reaksiyonları kendiliğinden olabileceği gibi SOD enzimi tarafından da katalizlenebilir. Süperoksit radikalleri sulu ortamda önemli ölçüde birikmezler, kendiliğinden dismutasyon ile ortamdan temizlenirler. Süperoksit radikali Pka'sı zayıf bir baz olduğundan özellikle asidik ortamda dismutasyon daha hızlıdır, oysa nötral pH ve yüksek pH'da dismutasyon zayıf çalışır (42).

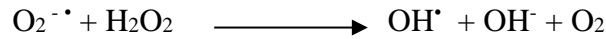
Oksijene ikinci bir elektron eklenmesi *peroksidasyona* neden olur. Oksijenin iki elektron alarak redükte olması fizyolojik pH'da hidrojen iyonları ile birleşerek *hidrojen peroksit* oluşumuna neden olur.



Özellikle metal iyonlarının varlığında hidrojen peroksit kolaylıkla en reaktif ve zedeleyici serbest oksijen radikali olan *hidroksil radikali* oluşumuna neden olur. (OH^\bullet).



Hidrojen peroksitten hidroksil radikalının oluştuğu bu reaksiyon demirin katalize ettiği ‘‘Haber-Weiss reaksiyonu’’ olarak bilinir. Katalize edilmeyen Haber-Weiss reaksiyonu süperoksidin hidrojen peroksitle reaksiyona girmesi ile oluşur. Bu reaksiyonlar nedeniyle, süperoksit radikalleri oluştukları anda uzaklaştırılmazlarsa diğer radikallerin oluşumu kaçınılmazdır.



Hidrojen peroksit (H_2O_2)

Hidrojen peroksit serbest radikal olmamakla birlikte, oksijen radikal üretiminde yer alan radikal olmayan oksijen türevlerini içerdiği için ROB türleri içinde yer alır. ‘Reaktif oksijen türleri’ sadece serbest oksijen radikallerini değil, oksijen radikal üretiminde yer alan radikal olmayan oksijen türevlerini de içerir. Hidrojen peroksit okside edicidir, fakat asıl önemi metal iyonlarının varlığında hidroksil radikal oluşturmasından kaynaklanmaktadır (42).

Hidroksil radikali (OH^\bullet)

Son derece reaktif bir oksijen radikali olması nedeniyle istenmeyen toksik etkileri olmasına rağmen, üretilmesi normal biyolojik fonsiyonlar için de gereklidir.

Yarı ömrünün kısa olması nedeniyle reaksiyona girmeden etrafa fazla yayılamaz, ancak üretim bölgesinde önemli zedelenmeye neden olur. Fagositoz ve pek çok enzimatik katalizin zorunlu bir parçası olarak OH° üretilir (42).

2.4.2. Serbest Radikallerin Biyolojik Kaynakları

İyonize radyasyonun etkisi dışında serbest radikaller hücrelerde genellikle elektron transfer reaksiyonları ile oluşur. Bu reaksiyonlar enzimatik ya da enzimatik olmayan, metal iyonları varlığında aktive edilebilirler. Bazı enzimler kataliz sırasında serbest radikalleri kullanırlar. Bu durumda serbest radikal aktivitesi spesifik bir reaksiyona yöneltilmiştir ve gerçekten serbest değildir. Aktive olmuş fagositozda da bakterisidal etkisi nedeniyle süperoksit ortaya çıkar. Normal şartlarda hücrelerde serbest radikallerin ana kaynağı elektron transport zincirinden moleküler oksijene elektron geçişidir. Ayrıca peroksizomlarda lokalize olan flavin oksidazlar da O_2^\cdot ve H_2O_2 üretebilir. Ayrıca askorbik asit, tiyol, adrenalin ve flavin koenzimlerinin otooksidasyonu ile süperoksit ortaya çıkabilir. Metal iyonlarının varlığında bu otooksidasyon artar. Hücrelerdeki serbest radikal üretimi karbontetraklorür gibi bazı toksik bileşiklerin varlığında artar (42,43).

Çok sayıda enzim katalitik reaksiyonları sırasında serbest radikal oluşturur. Ksantin oksidaz üzerinde en fazla çalışılan serbest radikal üreten enzimdir ve H_2O_2 'ye oksijenin indirgenmesi sırasında O_2^\cdot oluşur. Aldehid oksidaz yapısal olarak ksantin oksidaza benzeyen ve aynı substratların birçoğunu kullanan bir enzimdir ve O_2^\cdot oluşur. Ayrıca hiperoksi, iskemi veya antibiyotik tedavisi gibi hücrel metabolik durumlar, bazal hızın üzerinde serbest radikal üretimini sağlar (43-45).

2.4.3. Serbest Radikallerin Hücrel Kaynakları

Mitokondri - Elektron Transport Zinciri: Serbest radikallerin esas kaynağı mitokondrinin iç membranında lokalize elektron transport zinciridir. Oksidatif fosforilasyon sırasında oksijene elektron transferi olur. Respiratuvar zincirin NADH dehidrojenaz ve ubiquinon sitokrom B kompleksinde oksijen, elektron transferi ile indirgenir. Mitokondride ROB'un üretimi, oksijen basıncının yükseldiği durumlarda artar (46).

Sitozol: Tioller, hidrokinonlar, katekolaminler ve flavinler intrasellüler oksijen radikal üretiminde önemlidir. Ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, flavoprotein dehidrogenaz ve triptofan dioksijenaz gibi sitoplazmik ve mikrozomal enzimler serbest radikal üretimine neden olurlar.

Hücre zarı: Hücre zarı serbest radikal reaksiyonlarının kritik alanıdır. Ekstrasellüler üretilen serbest radikaller diğer hücre komponentleri ile reaksiyona girmeden önce plazma membranını geçerek membrandaki toksik reaksiyonları başlatabilir. Membranda bulunan doymamış yağ asitleri (fosfolipidler, glikolipidler, gliseridler ve steroller) ve okside edilebilen aminoasitleri içeren membran proteinleri serbest radikal hasarına hassastır. Yapısal olarak önemli proteinlerin oksidasyonu veya lipid peroksidasyonu membran permeabilitesinde artışa neden olur ve transmembran iyon gradientinin bozulmasına, sekreter fonksiyonların kaybına ve tamamlanmış hücre metabolik olayların inhibisyonuna neden olur. Hücre zarına bağlı siklooksijenazlar ve lipooksijenazlar da serbest radikal yapımına neden olur (46).

Peroksizomlar: Yüksek konsantrasyonda oksidaz bulunması nedeniyle hidrojen peroksit kaynağıdır. Peroksizomlarda bulunan katalaz, peroksizomal oksidazlar tarafından üretilen hidrojen peroksitin büyük kısmını metabolize ederse de H₂O₂ fazla üretildiğinde sitoplazma dışına çıkar.

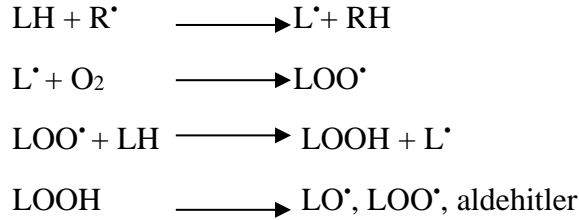
Sitokromlar: Serbest radikallerin diğer enzimatik kaynağı p-450 ve b5 sistemleridir.

Lökositler: Aktive olmuş polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar tarafından fagositozun bir parçası olarak serbest radikaller üretilir.

2.4.4. Hücresel Elemanların Hasarı

Serbest radikaller tarafından en çok etkilenen moleküllerden birisi lipidlerdir (47,48). Lipid peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin oksidatif bozunması olarak tanımlanmaktadır (49). Hücre membranları serbest radikallerden etkilenen poliansatüre yağ asitlerinden (PUFA) çok zengindir. PUFA'ların lipid peroksidasyonu ile oksidatif yıkımı çok zedeleyici bir reaksiyondur. Bu reaksiyon sırasında yağ asidi radikali (L•) ortaya çıkar, buna oksijenin eklenmesi yağ asidi peroksi radikalini (LOO•) oluşturur. Peroksi radikali zincir reaksiyonunun taşıyıcısıdır ve diğer PUFA moleküllerini okside edebilir, radikallerin ve aldehitlerin ortaya çıkmasına neden olan

lipid hidroperoksitlerin (LOOH) meydana gelmesine neden olur. Lipid hidroperoksitler yıkılırken de, hücredeki zedelenmenin daha da yayılmasına neden olan aldehitler oluşur (50).



Aldehitler serbest radikallerden farklı olarak uzun ömürlüdürler ve difüzyon yoluyla olayın olduğu bölgeden diğer yerlere gidebilir, hücre içi veya hücre dışı çeşitli yapıları etkileyebilirler (32).

Lipid peroksidasyonu sırasında ortaya çıkan çeşitli aldehitlerden en iyi bilinenleri MDA ve 4-hidroksialkenaldir (özellikle 4-hidroksinonenal, HNE) (46). İlk olarak Comporti ve arkadaşları (51) tarafından fare karaciğer mikrozomlarında lipid peroksidasyonu çalışılmış ve diffüze olabilen sitotoksik aldehitlerin varlığı gösterilmiştir. Sonuçta elde edilen en sitotoksik aldehitin HNE olduğu gösterilmiştir (51,52). Bu sitotoksik aldehitlerin ve/veya lipid peroksitlerin, makrofaj hareketini bloke etme, protein sentezini inhibe etme, proteinlerin çapraz bağlanmasına yol açma, trombin oluşturma, fagositler için kemotaksin olarak davranma, bakterilerin ölümüne yol açma gibi etkileri söz konusudur (49,53). Ayrıca bu ara ve son ürünler, organizmada yer alan protein ve enzim yapılarını bozarak, DNA ile etkileşerek DNA sarmal kırılmalarına ve DNA katım ürünlerinin oluşumuna neden olarak, membran lipidlerini parçalayarak hücre bütünlüğünü bozar ve hücre ölümüne kadar gidebilen hasara neden olabilirler (54,55).

Hücrelerde serbest radikaller nedeniyle oluşan lipid peroksidasyon reaksiyonları dışında protein ve nükleik asitler de daha az olmakla birlikte serbest radikallerden etkilenir. Serbest radikallerin proteinler üzerine olan etkisi genellikle hücrenin yaşamsal fonksiyonunu etkileyecek derecede değildir. Proteinler, serbest radikallerden sülfür gruplarının okside olması nedeniyle etkilenirler. Proteinlerin oksidasyonu ile peroksitler ve karboniller ortaya çıkabilir ve karbonillerin ölçülmesi ile proteinler üzerine olan oksidatif zedelenme değerlendirilebilir. DNA meydana

gelen radikal reaksiyonlarından etkilenebilir ve önemli bir hedefdir. Hidroksil radikali primidin ve purin bazlarını hidroksile eder. Oksidatif zedelenme sonrası DNA tamiri sırasında önemli mutasyonlar meydana gelebilir, protein sentezi inhibe olabilir (46,48,56).

2.4.5. Serbest Radikal Hasarına Karşı Korunma Mekanizmaları

Reaktif oksijen bileşiklerinin üretimi ve uzaklaştırılması arasındaki denge antioksidan madde ve enzimlerle sağlanır (48). Antioksidanlar, okside olabilen substrata kıyasla daha düşük konsantrasyonda buldukları ortamda, substratın oksidasyonunu belirgin derecede geciktirebilen veya inhibe edebilen endojen ve ekzojen maddelerdir. Hücresel bileşenleri serbest radikallerin kimyasal reaksiyonlarından korurlar.

Hücre savunmasında görevli antioksidanlar:

1. Düşük molekül ağırlığına sahip antioksidanlar
2. Antioksidan enzimler olarak sınıflandırılmaktadır.

Düşük molekül ağırlıklı antioksidanlar, doğal bileşikler olup, serbest radikaller ile reaksiyona girerek zincir reaksiyonun sona ermesine neden olurlar. Askorbik asit, E vitamini, glutatyon ve ürik asit bunların başlıca bilinenleridir. Antioksidan enzimler ise katalaz, GPx ve SOD'dur.

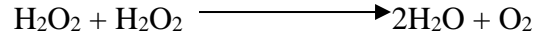
Serbest radikallerin oluşumunu engelleyenler

Metal iyonlarını bağlayanlar: Antioksidan mekanizmalardan bazıları geçici oluşan metal iyonlarına bağlanarak elektron transferini engeller. Örneğin *ferritin* veya transferrin demire sıkıca bağlanarak metal iyonlarına elektron transferini engeller. Benzer şekilde *seruloplazmin*, *hemopeksin* ve *haptoglobin* metal iyonlarını bağlayarak antioksidan etki gösterirler (57,58).

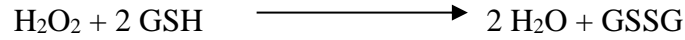
Peroksitleri ortadan kaldıranlar: Metal iyonları ile reaksiyona girebilecek olan peroksitlerin yok edilmesiyle de serbest radikal üretimi engellenebilir. Hidrojen peroksit veya lipid peroksidasyonu sırasında üretilen lipid peroksidler **katalaz ve GPx** enzimleri tarafından ayrıştırılır. Katalaz, peroksizomlarda bulunur ve hidrojen peroksit üzerine etkilidir. Glutatyon peroksidaz pek çok hücrede sitozolde bulunur, sitozol ve

mitokondride SOD tarafından yapılan H_2O_2 ve yağ asidi hidroperoksitlerini ortadan kaldırır (59).

Katalaz



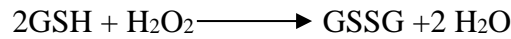
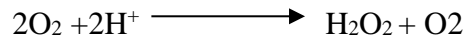
GSH peroksidaz



(glutatyon)

(okside glutatyon)

Glutatyon peroksidaz, sitozol ve mitokondride SOD tarafından oluşan hidrojen peroksidi uzaklaştırmada kullanılan esas enzimdir.



Glutatyon, ksenobiyotik metabolizmasında ve lökotrien sentezinde de önemlidir. Hidrojen peroksidi uzaklaştıran GPx aktivitesi için selenyum gereklidir (59).

Serbest radikali ortadan kaldıranlar

Enzimler: Bir bileşiğin iyi bir antioksidan olmasını sağlayan özellik kendisinin reaktif radikale dönüşmemesi ve hedefinin belirli olmasıdır (60). Bu grup antioksidanlardan en önemlisi SOD'dur. 1968 yılında daha önce alyuvarlardan saflaştırılan fakat herhangi bir enzimatik aktivitesi bulunduğu saptanamayan, bakır içeren mavi bir proteinin (erythrocuprein) ksantin oksidaz deney sistemine eklendiğinde sitokrom c'nin indirgenmesini inhibe ettiği bulundu (61). Böylece daha önce başta eritrositlerde olmak üzere çeşitli dokulardan saflaştırılan, fonksiyonu bilinmeyen ve elde edildiği dokuya göre adlandırılan proteinlerin birer enzim oldukları ve süperoksit radikallerinin dismutasyonunu katalizladıkları gösterildi ve enzim SOD olarak adlandırıldı (60,61). Süperoksit dismutaz, substrat olarak serbest radikalleri kullanır ve süperoksidi H_2O_2 'ye çevirir. Aerobik canlıların bütün hücreleri SOD ve katalaz içerir. Süperoksit dismutaz enzimi gelişmiş bütün canlılarda oksijen ve

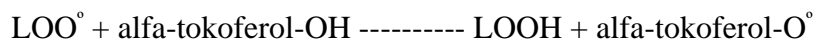
süperoksidin toksisitesine karşı koruyucu bir enzimdir. Süperoksit dismutaz enzimi kofaktör olarak içerdiği metal iyonuna göre; bakır ve çinko içeren dismutazlar, demir içeren ve mangan içeren dismutazlar olarak üç sınıfta toplanır. Bu enzimin dağılımı katalaz ile birlikte incelenmelidir, çünkü SOD ile katalizlenen tepkime sonunda oluşan ürün, oksijenin toksik türlerinden biridir ve birikimini önlemek için katalaz ile uzaklaştırılmalıdır. Katalaz, H₂O₂'nin su ve oksijene dönüşümünü katalize eder. Aerobik canlıların bütün doku, hücre ve hücre organelleri SOD ve katalaz içerirler. Bu iki enzim, karbonik anhidraz enzimi ile birlikte canlılarda bulunan en aktif enzimler olup, canlılarda kalıcı fonksiyon görürler (62,63).

Glutatyon peroksidaz, substrat olarak glutatyonu kullanır, hidroperoksitleri kullanarak (hidrojen peroksit veya diğer lipid hidroperoksit gibi türler) glutatyonun oksidasyonunu katalizler ve hidroperoksitleri alkol türevlerine redükler (63).

Glutatyon Redüktaz (GR) enzimi ise GPx'in aksine, miktarı çok yüksekleri okside glutatyonu NADPH varlığında redükte glutatyonu çevirir. Glutatyon Redüktaz, GPx'e benzer doku dağılımı gösteren ve flavin adenin dinükleotid bağımlı bir enzimdir. Selenyum bağımlı bir enzim olan GPx, aktif bölgesinde selenosistein yapısı taşımaktadır ve dört farklı tipe sahiptir (63).

Glutatyon S-Transferaz (GST), dimerik yapıda olup sitozolik, mikrozomal veya mitokondriyal olabilmektedir. Glutatyon S-transferazlar çeşitli endojen ve ekzojen bileşiklerin GSH ile konjugasyonunu katalize eder. Glutatyon S-transferazlar, -SH grupları aracılığı ile pekçok elektrofilik substratın GSH'ın konjugasyon reaksiyonlarını katalize eder (63).

2. Enzim olmayanlar: Bu grupta yer alan antioksidan maddelere 'zincir kıran antioksidanlar' da denilir. Bunlar arasında *bilirubin, ürik asid, vitamin C ve E* gelmektedir. Bunlardan *alfa tokoferol* hücre zarında bulunur ve lipid peroksidasyon zincirini kırarak antioksidan etki gösterir.



Sonuçta ortaya çıkan tokoferol radikali daha stabildir ve normal şartlarda lipid peroksidasyonunu başlatacak kadar reaktif değildir ve vitamin C ile alfa tokoferole yeniden döndürülebilir. Alfa tokoferolün ağır eksikliği nörodejenerasyona neden olur.

Antioksidan olarak davranan diğer bileşiklerden biri olan *askorbik asitin* (vitamin C), in vitro olarak tokoferol radikalinden tekrar alfa tokoferol oluşumunu sağladığı gösterilmiştir. Ancak in vivo olarak bu etki kanıtlanamamıştır.

Purin metabolizmasının son ürünü olan ve plazmada bulunan *ürük asit* ve hücre sitozolünde bulunan *glutasyon* antioksidan olarak etki gösterirler. Ürik asit, ksantin oksidazı inhibe ederek süperoksit ve hidrojen peroksit yapımını azaltır.

Bilirubin ise fizyolojik antioksidanlardan biridir. Hem yıkımının son ürünü olan bilirubin insanlarda yüksek konsantrasyonlarda biriktiğinde de toksik olabilir. Ancak bilirubinün yenidoğan döneminde ve özellikle prematürelde antioksidan koruyucu etkisinin olduğunu bildiren çalışmalar vardır.

İn vitro olarak bilirubinün, albumine bağlanmış yağ asitlerini peroksil radikalinin başlattığı oksidasyonlardan koruduğu gösterilmiştir. Lipid peroksidasyonunda zincirleme gelişen reaksiyonu engelleyici antioksidan olarak en az alfa-tokoferol kadar etkilidir. Benzer olarak konjuge bilirubinün peroksil radikallerinin etkili bir temizleyicisi olduğu ve membrana bağlı alfa-tokoferol ile sinerjistik etki gösterdiği bildirilmiştir (63).

2.5. Karbonmonoksit ile Oksidan ve Antioksidan Sistem Arasındaki İlişki

Son yıllarda hayvan çalışmaları ve klinik çalışmalarda; CO'ya bağlı toksisite patofizyolojisinin ve/veya semptomların bazılarının, artan serbest radikaller veya ROS aracılı nöronal ve/veya hücrenel (örn; eritrositler) hasarın sonucunda olabileceği gösterilmiştir (31, 64-67). Reaktif oksijen bileşikleri aracılığı ile gelişen bu patolojik mekanizmalar; melatonin, atenolol gibi antioksidan maddeler ile tedaviyi takiben lipid peroksidasyonunda azalmanın görülmesi ile de desteklenmektedir (19,68).

Karbonmonoksit zehirlenmeleri konusunda en çok çalışılan konu, özellikle yetişkin hastalarda bildirilen gecikmiş nöropsikolojik bozukluklardır. Karbonmonoksit zehirlenmelerinde temel hedef gecikmiş nöropsikolojik bozuklukların engellenmesi olduğundan, CO zehirlenmesinin patofizyolojisi kadar zehirlenme sonrası gelişen bozuklukların altında yatan nedenler de araştırılmaya devam etmektedir. Literatürde ağırlıklı olarak hayvan çalışmalarıyla gösterilmeye çalışılmakla birlikte daha az sayıda klinik çalışmalara da rastlanmaktadır. Oksidan ve

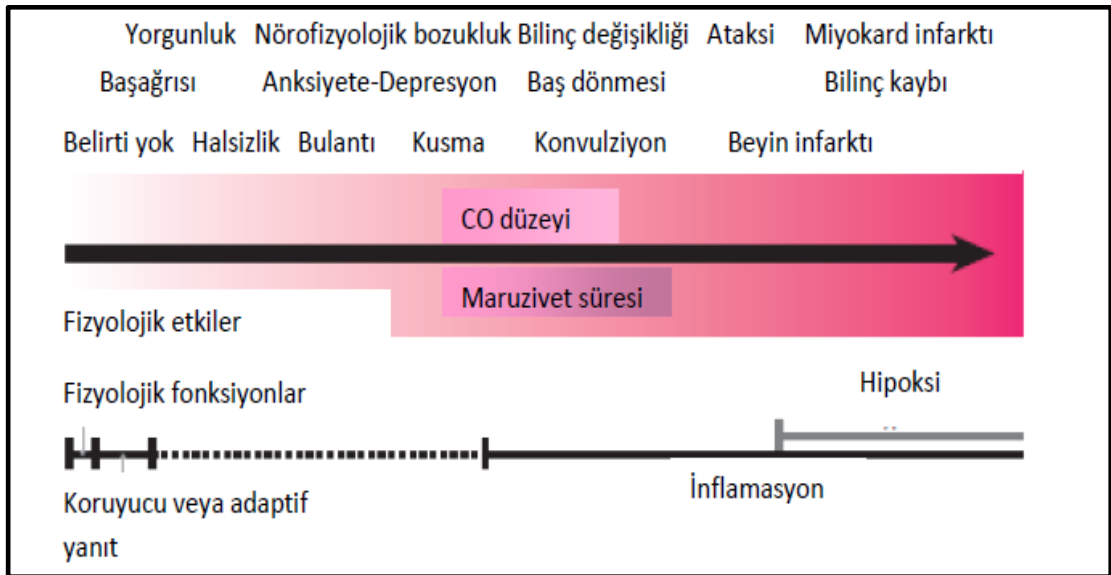
antioksidan sistemle ilgili de yapılan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak çalışmaların hemen hepsinde farklı sonuçların elde edilmesi kanıtların yeterliliğini etkilemektedir.

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde görülen gecikmiş nörolojik hasar ile lipid peroksidasyonu arasındaki ilişkiyi araştıran bir hayvan çalışmasında; erkek ratlara intraperitoneal enjeksiyon (100 ve 50 ml/kg) yapılarak CO zehirlenme modeli oluşturulmuş, daha sonra 0, 1, 3, 7, 14 ve 21. günlerde homojenize edilmiş beyin dokusunda, lipid peroksidasyonu parametreleri ile birlikte antioksidan moleküllere bakılmıştır. Bu çalışmada 0. saat düzeyi ile karşılaştırıldığında MDA düzeyinin diğer günlerde arttığı, serum ve sinir dokusunda GR ve GPx aktivitesinde, antioksidan enzim düzeylerinde azalma olduğu görülmüştür. Glutasyon düzeyinin de 1. gündeki kısa süreli artıştan sonra azaldığı görülmüştür. Çalışmada CO'ya bağlı gelişen öğrenme ve hafıza bozukluklarının, serebral kortekste, hipokampusta veya her ikisinde birlikte gelişen oksidatif hasara bağlı olduğu; bu nedenle nöronal mitokondri ve enerji metabolitlerinin, hücrelerde lipid peroksidasyonu aracılığı ile üretilen serbest radikaller tarafından zarar gördüğü ve sonuç olarak progresif hafıza bozukluğuna CO'nun neden olduğu sonucuna varılmıştır (64).

Mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonunun, CO zehirlenmesinden sonra bir kısır döngüye girmesi beklenmektedir. Akut CO zehirlenmesinden sonra hastaların dolaşımında bulunan lenfosit membranındaki oksidatif hasar da çalışılmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunda belirgin artış olduğu görülmüştür. Karbonmonoksite maruz kalan ratların kanında tiobarbitürik asit reaktan maddeleri (TBARS, lipid peroksidasyonun ürünü), okside proteinler, glutasyon ve GSSG'nin belirgin arttığı bulunmuştur. Nitrik oksit sentaz (NOS) inhibitörü, N-nitro L-arjinin metil ester hidroklorid (L-NAME) ile tedavi edilen ratlarda, GSH ve GSSG'nin artışının başarılı bir şekilde inhibe edildiği gösterilmiştir. Bu nedenle NO'nun GSH'nin yükselmesinde önemli bir rolü olabileceği, CO'ya maruziyet sırasında gelişen erken perivasküler oksidatif değişikliklerin, NO kökenli ROS'a bağlı geliştiği düşünülmüştür. Nitrik oksit aracılı değişikliklerin, CO zehirlenmesine bağlı olarak beyinde gelişen lipid peroksidasyonuna neden olan hücresel ve biyokimyasal değişiklikleri başlatan bir faktör olduğu ileri sürülmüştür (69,70).

2.6. Klinik Belirti ve Bulgular

Karbonmonoksit zehirlenmesinin klinik bulguları birçok hastalığı taklit edebilir. Klinik durumun şiddeti, hafif soğuk algınlığından koma ve ölüme kadar değişebilir. Karbonmonoksite maruz kalan kişilerin yaklaşık yarısında halsizlik, bulantı, konfüzyon ve nefes darlığı gelişebilir. Daha seyrek olarak karın ağrısı, görme değişiklikleri, göğüs ağrısı ve bilinç kaybı olur. Derinin kiraz kırmızısı renk değişimi ve siyanoz nadiren görülür. Çeşitli düzeylerde bilişsel bozukluklar bildirilmiştir. Çocuklar yüksek oksijen metabolizma hızları, yüksek kalp atım hızları ve immatür santral sinir sistemleri nedeniyle CO zehirlenmesinin etkilerine daha duyarlıdır. Karbonmonoksit zehirlenmesinde görülebilen klinik belirti ve bulgular arasında, baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluk, halsizlik, konfüzyon, hafıza kaybı, bulantı-kusma, oryantasyon bozukluğu, koordinasyon bozukluğu, nefes darlığı, göğüs ağrısı, beyin ödemi, nöbet, koma ve ölüm yer almaktadır. Şekil 2.4’de gösterildiği gibi COHb düzeyi ile semptomların şiddetinin arttığı bilirse de yapılan çalışmalarda her zaman bu ilişki gösterilememiştir. Yüksek metabolik hızları nedeniyle beyin ve kalp CO toksisitesine daha duyarlıdır (21-23).



Şekil 2.4. Maruziyet süresine ve miktarına göre karbonmonoksit zehirlenmesinin belirtileri (22).

Nörolojik Etkiler

Akut CO zehirlenmesinden sonra çok çeşitli nörolojik etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar arasında gecikmiş nörolojik etkiler diğer anoksi sebeplerine göre CO zehirlenmesinde daha karakteristiktir. Nörolojik etkiler erken ya da geç dönemde ortaya çıkabilir. Karbonmonoksit zehirlenmesinin en önemli sonucu olan hipoksi; bilinç kaybı, nöbet ve komaya yol açan intrakranial basınç artışı ve serebral ödeme yol açarak erken dönemde görülen bulguları oluşturur (71).

Gecikmiş nörolojik sekelin sebebi bilinmemektedir, ancak birçok hipotez oluşturulmuştur. 1930'lu yıllara ait bir çalışmada CO'ya maruz bırakılan köpeklerde fazla miktarda miyelin ve nöron kaybı gözlenmiştir. Postanoksik demiyelinizasyonun anoksiden zedelenmiş küçük beyin damarlarına ikincil olduğunu öne sürenler vardır. Ancak ağır vasküler hasar olmaksızın aşırı miktarda demiyelinizasyon olan hastaların gösterilmesi bu görüşten uzaklaştırmaktadır (71-73). Postanoksik demiyelinizasyonun sebebi olarak beyin ödemi öne sürülmüştür. Ancak deneysel olarak oluşturulan beyin ödemi modellerinde gecikmiş demiyelinizasyon gösterilememiştir.

Gecikmiş ensefalopatinin karakteristik triadı; mental durum değişikliği, idrar ve/veya dışkı inkontinansı ve denge bozukluğudur. Mental bulgular arasında frontal loba ait yakalama refleksi, glabella bulgusu ve retropulsiyon, serebelluma ait intansiyonel tremor vardır. Belirti ve bulgular klinik seyir boyunca dalgalanma gösterir. Gecikmiş ensefalopatinin sonucu göreceli olarak iyidir (71-73).

Akut CO maruziyetinden 3-240 gün sonraya kadar gecikmiş nöropsikiyatrik bozukluk görülebilir. Akut maruziyetten sonra nörolojik ve psikiyatrik semptomu olmayan hastalarda bile kişilik değişiklikleri ve hafif bilişsel hasarlardan ağır demans, psikoz, parkinsonizm, inkontinans gibi semptomlara kadar geniş bir yelpazede belirtiler ortaya çıkabilir. Bu belirtiler Tablo 2.1'de özetlenmiştir (71-73).

Beyin BT, MRG ve MR spektroskopisi, nöropsikiyatrik testler; CO toksisitesini ve toksisitenin ciddiyetini değerlendirmek için faydalı testlerdir. Bunlara ek olarak pozitron emisyon tomografi (PET) ve "Single Photon Emission Tomography" (SPECT) ek bilgiler sağlayabilir (72).

Karbonmonoksit ensefalopatisi birçok davranış bozukluğuna sebep olabilir. Bunlar arasında dikkat, hareket, konuşma akıcılığı, motor beceri, ince motor beceriler,

öğrenme, kısa süreli hafıza ve duygudurum bozuklukları sayılabilir. Bu bozukluklar nöropsikolojik testlerle doğrulanabilir (71).

Karbonmonoksit zehirlenmesi geçiren hastaların geç dönem nörolojik etkilenmeleri hakkında yapılan çalışmalar son zamanlarda hız kazanmıştır. Parkinson ve arkadaşlarının (73) yaptığı bir çalışmada CO zehirlenmesi olan 73 erişkin hasta nörogörüntüleme sonuçları ve bilişsel fonksiyonları açısından prospektif olarak izlenmiştir. Çalışmada hastalara zehirlenmenin birinci gününde, ikinci haftasında ve altıncı ayında MRG ve nörobilişsel test yapılmıştır. Hastaların %30'unda bilişsel sekel, %12'sinde beyaz cevher hiperintensiteleri saptanmıştır. Birinci günden altıncı aya kadar MR lezyonlarının değişmediği, sentrum semiovale hiperintensitelerinin kötü bilişsel performansla ilişkili olduğu görülmüştür. Bilinç kaybı süresinin her üç testte de bilişsel bozuklukla korele olduğu görülmüştür. Karboksihemoglobin değerlerinin bilinç kaybıyla korele olduğu, ancak MR değişikliği veya bilişsel sekelle ilişkili olmadığı görülmüştür (73,74).

Tablo 2.1. Karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı gelişen nöropsikiyatrik bozukluklar.

Psikoz	Demans, mental retardasyon, halüsinasyon, katatoni, manik-depresif durum, Korsakof sendromu, Kluver-Bucy sendromu
Psikonevroz	Depresyon, anksiyete, aşırı yorgunluk hissi, insomnia, melankoli, kişilik ve yargılama bozuklukları, amnezi, denge bozukluğu
Striatal sendrom	Parkinsonizm, korea, atetoz, ballismus, miyoklonus, tremor, distoni, Gilles de la Tourette sendromu,
Motor defisit	Hemipleji, apraksi, hiperkinetik durum
Duyusal defisit	Hemianopsi, kortikal körlük, agnozi, anosmi, işitme bozukluğu
Konuşma defisiti	Motor ve sensori afazi, anomi, agrafi
Nöbet bozukluğu	Konvülsiyon, epilepsi
Spinal kord defisiti	Siringomiyeli
Periferik sinir hasarı	Polinöropati, mononöropati, fasial paralizisi
Uzamış koma	Vejetatif durum, akinetik mutizm
Gecikmiş sekel	Gecikmiş ensefalopati (bazal ganglia bulgularıyla birlikte veya değil)

Chambers ve arkadaşlarının (75) 2008 yılında yaptıkları bir başka prospektif çalışmada ise; 256 hasta bilişsel sekel, depresyon ve anksiyete açısından bir yıl boyunca izlenmiştir. Karbonmonoksit ilişkili bilişsel sekel, depresyon ve anksiyetenin sık ve zehirlenmenin ağırlığından bağımsız olduğu öne sürülmüştür.

Karbonmonoksit zehirlenmesi geçiren bazı hastalara yapılan görüntülemelerde kalıcı MRG değişiklikleri bulunmuştur. Görüntüleme anormalliklerinin prevalansı bilinmemektedir. Çalışmalarda T2 ağırlıklı kesitlerde hiperintensiteler, bazal ganglion lezyonları, hipokampus ve diğer yapılarda atrofi, difüzyon tensör görüntülemelerde anormal sonuçlar gibi bulgular saptanmıştır. Ancak bu anormalliklerin hiçbiri CO zehirlenmesine özgül değildir. Yine CO ilişkili beyin hasarı olan bazı hastalarda beyin MRG normal olabilir (26).

Kardiyak etkiler

Kalp, yüksek oksijen ihtiyacı nedeniyle CO'nun toksik etkilerine karşı en hassas olan organlardan biridir. Hücrel hipoksiyi kompanse etmek için takipne ve taşikardi gelişir ve başta kardiyak debi artar. Kişilerin hücrel hipoksiye yanıtları, zehirlenme öncesi durumlarına bağlı olarak değişir. Altta yatan akciğer ve kalp hastalığı olan kişiler hafif hipoksiyi bile tolere edemezler. Karbonmonoksit kalp kasında miyoglobine bağlandığında oksijenin mitokondriye transferini, dolayısıyla solunum fonksiyonunu bozarak miyokardiyal disfonksiyona sebep olur (7). Elektrokardiyografi, miyokardiyal hasarı değerlendirmek için en hassas yöntemdir. Karbonmonoksit zehirlenmesinde görülen en sık EKG değişiklikleri çeşitli düzeyde T dalga inversiyonlarını takip eden T dalgalarında düzleşme ve bifazik değişikliklerdir. Atrial fibrilasyon, prematüre ventriküler kontraksiyon ve intraventriküler blok görülebilir. Akut zehirlenmelerde ventriküler fibrilasyon gibi hayatı tehdit eden aritmiler olabilir (24, 25).

Solunum sistemi üzerine etkiler

Karbonmonoksit zehirlenmesindeki akciğer hasarı alveolar CO'nun direk histotoksik etkilerinden çok, bozulmuş O₂ taşınımı ile ilgilidir. Akut CO zehirlenmesindeki pulmoner etkiler birincil olarak uzamış hipoksiye bağlanmaktadır. Bu durum kapiller geçirgenliği etkiler ve pulmoner ödeme sebep olur. İkinci patojenik

faktör, pulmoner ödeme sebep olabilecek miyokardiyal hasardır. Solunum sisteminde en sık görülen klinik durum pnömoni, ikincisi ise pulmoner ödemdir. Nadiren CO zehirlenmesini takiben akut respiratuvar distres sendromu gelişebilir (21,22,74).

Gastrointestinal sistem üzerine etkiler

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde hazımsızlık ve bulantı gibi gastrointestinal yan etkiler sıklıkla görülmektedir. Nadiren de kanama ve gastrik ülser görülebilir (21,74).

Genitoüriner sistem üzerine etkiler

Karbonmonoksit zehirlenmesinden sonra mesane irritabilitesi, noktüri, disüri, pollaküri, inkontinans; kadınlarda dismenore, menoraji, amenore ve libido azalması gibi genitoüriner belirtiler görülebilir. Ek olarak; kas nekrozuna bağlı akut böbrek yetmezliği, CO zehirlenmesinin fatal bir komplikasyonudur. Glikozüri, proteinüri, hematüri ve miyoglobinüri de görülebilir (21,74).

Hematolojik sistem üzerine etkiler

Karbonmonoksite maruz kalan kişilerde polisitemi ve anemi gelişimini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bir çalışmada Hb ve hematokritin zehirlenmenin ilk saatlerinde yükseldiği gösterilmiştir. Bunun hipoksiden çok dehidratasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Zehirlenmeden sonraki ilk günlerde görülen nötrofil ağırlıklı lökositozun da hipoksi gibi bir strese ikincil geliştiği düşünülmüştür. Trombosit sayısı da başlangıçtaki bir düşüşü takiben yükselir. Karbonmonoksinin koagülasyon, doku trombokinaz ve kırmızı küre fragilitesi üzerine etkisi olmadığı öne sürülmekle birlikte çelişkili yayınlar vardır. Karbonmonoksit zehirlenmesinin trombotik trombositopenik purpura ve pernisiyöz anemiye sebep olduğuna dair yayınlar da mevcuttur (76).

Endokrin sistem üzerine etkiler

Karbonmonoksit zehirlenmesinin birçok endokrin organa etkileri hakkında yayınlar vardır. Bunlar arasında tiroid bezi, adrenal bezler ve testisler sayılabilir. Karbonmonoksit zehirlenmesi sırasında hiperglisemi ve glukozüri sıklıkla görülür.

Hayvan deneylerinde CO maruziyetinden sonra hiperglisemi görülmüştür. On iki hastayla yapılan bir erişkin çalışmasında ise CO zehirlenmesinden sonra kan glukozu hızla yükselmiş ve sonra progresif olarak düşerek beş günde normale gelmiştir (21,74).

Deri ve iskelet sistemi

Ağır CO zehirlenmesi çok farklı cilt lezyonlarına sebep olabilir. Eritem, ödem, bülloz oluşumlar ve veziküller görülebilir. Miyoglobinin CO afinitesi Hb'den 8 kat daha düşüktür. Ayrışma katsayısı da daha düşüktür. Bu durum kasta CO birikmesiyle sonuçlanır. Karbonmonoksit varlığında miyoglobin fonksiyonları etkilenir. Karbonmonoksit zehirlenmesinden sonra ağrılı ve şiş ekstremiteler, iskelet kası nekrozu, nekrozu takiben kontraktürler ve osteomyelit bildirilmiştir (21,74).

Baş ağrısı

Baş ağrısı CO zehirlenmesinin en sık belirtisidir. Vakaların dörtte üçünde baş ağrısı bulunduğu dair yayınlar vardır. Daha önceki çalışmalarda ağrının yoğunluğu ve COHb düzeyleri arasında açık bir ilişki bulunamamıştır. Bazı çalışmalarda ise COHb düzeyi %20'nin altında olan hastalarda belirtilerin baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk ve uyku hali olduğu öne sürülmüştür. Baş ağrısı sadece akut zehirlenmelerde değil kronik maruziyette de sık görülen bir yakınma olarak klinisyenlerin karşısına çıkmaktadır. Vakaların çoğunda başağrısına baş dönmesi de eşlik etmektedir (74,77).

Halsizlik

Halsizlik, CO zehirlenmesinin sinsi belirtilerinden biridir. Soğuk algınlığı benzeri bir klinik ortaya koyabilir (74) .

Göz ve kulak

Karbonmonoksit zehirlenmesinden sonra kortikal etkilenmeye bağlı olarak çeşitli görme defektleri ortaya çıkabilir. Bunlar arasında görme alanı defektleri, parasantral skotomlar, homonim hemianopsi, geçici veya kalıcı körlük sayılabilir. Yine venöz konjesyon, retinal hemoraji, papilödem ve optik atrofi gibi retinal bozukluklar da bildirilmiştir (78).

Karbonmonoksit vestibulokohlear sinir ve beyin sapı üzerinde toksik etkilere sahiptir. Yapılan çalışmalarda CO zehirlenmesi geçiren kişilerde sensorinöral işitme kaybı gelişebildiği gösterilmiştir. Yine hiperbarik oksijen tedavisine bağlı olarak da iletim tipi işitme kayıpları görülebilir (78).

Gebelerde fetüs üzerine etkiler

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde fetal ölüm sıklıkla görülür. Plasenta sebebiyle CO zehirlenmesinin etkileri anne üzerine olan etkilerden farklıdır. Plasenta, fetal zehirlenmeyi de, detoksifikasyonu da geciktirir. Fetal Hb'nin CO'ya afinitesi erişkin Hb'den daha fazladır. Böylece fetüste CO ayrışması azalır ve hipoksi maternal dokularda olduğundan daha belirgin hale gelir. Ağır CO zehirlenmesi geçiren gebe kadınların bebeklerinde ekstremitte malformasyonları, hipotoni, arefleksi, nöbetler, mental ve motor gerilik ile mikrosefali bildirilmiştir (22, 79).

2.7. Tanı

Karbonmonoksit zehirlenmesinin belirtileri birçok klinik durumu taklit edebilir. Karbonmonoksite hafif maruziyet baş ağrısı, halsizlik veya baş dönmesine sebep olur. Ağır CO zehirlenmeleri ise bilinç bulanıklığı, bilinç kaybı veya ölüm ile sonuçlanabilir. Belirti vermeyen CO maruziyetleri ancak akut bir olaydan veya rastlantısal olarak saptanan gaz kaçağından sonra tanı alır (21,22).

Karbonmonoksit zehirlenmesi tanısını koymak için çoğu zaman yüksek şüphe gerekir. Aynı ortamda yaşayan diğer insan ve hayvanların muhtemel etkilenmeleri de gözden geçirilmelidir. Karboksihemoglobinin yarı ömrü 4-5 saat olduğundan maruziyetten sonra mümkün olan en yakın zamanda COHb düzeyine bakılmalıdır. Karbonmonoksit zehirlenmesi şüphesi olan hastalarda mutlaka yapılması gereken tek inceleme kan COHb düzeyidir. Karboksihemoglobin düzeyinin sigara içmeyen kişilerde %3'ün, içenlerde %10'un üzerinde olması CO maruziyetini gösterirken düzeyin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. Karboksihemoglobin düzeyi dışındaki diğer bütün tetkiklere hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir (21,22).

Karboksihemoglobinin normal düzeyi; sigara içmeyenlerde %2, içenlerde %5-13'tür. Dünya Sağlık Örgütü'nün uzman paneli raporuna göre %2,5-4 arasındaki COHb düzeylerinde egzersiz sürelerinde kısımla, göğüs ağrısı; %2-20 arasındaki

düzeylede görme algısı, duyu-motor fonksiyonlar ve davranışlar üzerine etkiler görülebilir. Sonuç olarak ortam havasındaki CO oranının kan COHb düzeyini %2,5'in altında tutacak düzeyde olması önerilmektedir. Karboksihemoglobin düzeyi sadece solunan havadaki CO düzeyine bağlı değildir, maruz kalma süresi de COHb düzeyi ile ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü rehberlerine göre solunan havadaki CO parsiyel basıncının 100 ppm den yüksek olması insan sağlığı için zararlıdır (80).

Karbonmonoksit zehirlenmesi vakalarıyla ilgilenen hekimler nabız oksimetrenin kolorimetrik bir yöntem olduğunun, oksihemoglobini COHb'den ayırt edemediğinin ve bu yüzden CO zehirlenmesi tanısı koymak için güvenilir bir yöntem olmadığının farkında olmalıdır. Arteriyel oksijenizasyonun tam olarak belirlenmesi ancak arteriyel kan gazının değerlendirilmesiyle yapılabilir. Karbonmonoksit maruziyeti olduğu düşünülen bütün hastalara pulse oksimetre değerlerine bakılmaksızın yüksek konsantrasyonda oksijen verilmelidir (81).

Karbonmonoksit zehirlenmesi klinik bir tanıdır. Ülkemizdeki sıklığı net olarak bilinmemekle birlikte mevcut verilerin gösterdiğinden çok daha fazla olduğu düşünülmektedir. Özellikle kış aylarında ve lodoslu havalarda uygunsuz kullanılan ısınma araçları en önemli CO kaynağını oluşturmaktadır. Kronik CO maruziyeti olan birçok hastanın baş ağrısı, halsizlik gibi özgül olmayan yakınmaları olduğu için tanı almadığı düşünülmektedir (21,22).

2.8. Klinik Yaklaşım

Karbonmonoksit zehirlenmesi şüphesi olan bütün vakalar aksi ispat edilinceye kadar NBO ile tedavi edilmelidir. Normobarik oksijen %100 konsantrasyonda O₂ sağlayan geri solumasız rezervuarlı maske ile verilmelidir. Hastaların ventilasyon ve perfüzyonlarının yeterli olup olmadığı değerlendirilmelidir. Nörolojik muayeneleri yapılmalıdır. Nörolojik muayene sadece başvuru anında değil takip süresince, hatta taburculuk sonrasında da en değerli klinik bulgulardan birini oluşturmaktadır ve tedavi şeklini, süresini belirlemede önemlidir. Maruziyet süresi, CO kaynağı, başka zehirlenen kişilerin olup olmadığı sorgulanmalıdır (21,22,82).

Karboksihemoglobin düzeyinin ölçümü tanı için yeterli sayılsa da birçok faktöre bağlı olduğu akıldan çıkarılmamalıdır. Bunlar arasında maruziyetin miktarı, alveolar ventilasyonun derecesi, kan hacmi, metabolik aktivite, maruziyet süresi

sayılabilir. Sigara içmeyen kişilerde %3'ün üzerinde, içenlerde %10'un üzerindeki COHb düzeyleri, CO maruziyeti ile ilişkilidir. Ancak COHb düzeyi ile ilk semptomlar veya zehirlenmenin sonucu arasında direk ilişki yoktur. Zehirlenmenin sonucunu hipoksiden çok inflamasyonun düzeyinin belirlediği düşünülmektedir (21,22,82).

Karbonmonoksit zehirlenmesi olan bir vakanın tedavisi sadece COHb düzeylerine bağlı olmamalıdır. Klinik belirtiler, COHb düzeyleri ve hastanın tıbbi geçmişi dikkate alınmalıdır. Karbonmonoksit zehirlenme şüphesi olan hastalara maske ile %100 oksijen verilmelidir. Amaç PaO₂ düzeylerini yükseltmek, CO'nun yarı ömrünü azaltmak, CO'nun Hb'den ayrılmasını kolaylaştırmak ve Hb'ye O₂ bağlanmasını sağlamaktır. Mutlak yatak istirahati, O₂ ihtiyacını ve tüketimini azaltacağından gereklidir (21,22,82).

Karboksihemoglobin düzeyi incelemesine ek olarak yapılacak laboratuvar tetkiklerine, hastanın klinik durumuna göre karar verilmelidir. Örneğin, genel durumu kötü bir hastadan metabolik asidoz şüphesiyle kan gazı alınmalı, nöbet geçiren bir hastanın elektrolit ve kan şekeri değerleri kontrol edilmelidir (21,22,82).

Solunum zorluğu ve bilinç kaybı olan hastalar entübe edilmelidir. Bu hastalara acil serviste akciğer grafisi çekilmeli, kan laktat düzeyi ve arteriyel kan gazı analizi yapılmalıdır. Serum pH ve laktik asit düzeylerinin yakın takibi gereklidir. Çünkü doku hipoksisi olan durumlarda, anaerobik metabolizma laktik asidoza neden olur. Kan gazı analizinde pH 7.15'ten düşük olan asidoz, uygun şekilde sodyum bikarbonat ile tedavi edilmelidir. Sodyum bikarbonat verilirken dikkatli olunmalıdır. Sodyum bikarbonat metabolizması ürünü olan CO₂, respiratuar asidoza sebep olabildiğinden uygun ventilasyonla uzaklaştırılmalıdır (83).

Karbonmonoksit zehirlenmesiyle hastaneye başvuran kritik hastalara bazal EKG (Elektrokardiyografi) çekilmeli, seri kardiyak enzim ölçümü yapılmalıdır. Kardiyak fonksiyonlar, EKG ve iki boyutlu ekokardiyografi (EKO) ile yakın takip edilmelidir. Kalp; beyin gibi hipoksik etkilenmeye karşı çok hassastır. Altta yatan kardiyak hastalığı olan kişiler, sağlıklı kişilere göre daha yüksek risk altındadır. Kardiyak arrest ve ani kardiyak ölüm beklenebilir. Miyokardiyal iskemi veya infarkt sebebiyle oluşan göğüs ağrısı, kalp kasının azalmış oksijen desteğinin bir sonucudur. İskeminin nitelikleri, taşikardi, bradikardi, atrial ve ventriküler fibrilasyon, prematüre

ventriküler kontraksiyonlar, iletim anomalileri ve diğer bozukluklar EKG ile kolayca tespit edilebilir (24).

İntihar amacıyla gelişen CO zehirlenmelerinde toksikolojik incelemeler yapılmalıdır. Alkol, benzodiazepinler, narkotik madde, amfetamin ve benzer maddeler araştırılmalıdır. Hastaya psikolojik destek verecek ekiple temasa geçilmelidir (21,22).

2.9. Tedavi

Karbonmonoksit zehirlenmesi olan bir hasta öncelikle ortamdan uzaklaştırılmalıdır. Oksijen, CO'nun antidotu olduğundan derhal başlanmalıdır. Karboksihemoglobinin vücuttaki yarı ömrü (yaklaşık 320 dakikadır) atmosfer basıncında %100 oksijen uygulanmasıyla (NBO) yaklaşık olarak beş kat kısaltılır (normobarik oksijen, NBO). Atmosfer basıncından daha yüksek basınçlarda %100 oksijen uygulanması (HBO) COHb eliminasyonunu daha da hızlandırır (hiperbarik oksijen, HBO). Normobarik oksijen, COHb'nin yarı ömrünü 5 saatten (2-7 saat) 1 saate indirir. 2,5 atm basınçta verilen HBOT, COHb'nin yarı ömrünü 20 dakikaya indirir (21,22,82).

Normobarik oksijen tedavisi

Karbonmonoksit zehirlenmesinin en önemli sonucu doku hipoksisidir. Kimyasal ve patofizyolojik verilere göre doğal antidot oksijendir. Karbonmonoksit zehirlenmesinin klinik bulgu ve belirtileri özgül olmadığından, bütün şüpheli vakalar COHb düzeyi için kan alındıktan hemen sonra O₂ ile tedavi edilmeye başlanmalıdır.

Karbonmonoksit maruziyetinin kişiler üzerindeki etkileri farklılık gösterir, hafif-orta zihinsel hasardan ölüme kadar değişen sonuçlar görülebilir. Havayolu güvenliği ve ventilasyon sağlandıktan sonra hemen NBO tedavisi başlanması tedavide en önemli basamaktır.

Her ne kadar NBO tedavisi, CO eliminasyonunu hızlandırır da, NBO tedavisi verilen hastalarla hiç oksijen verilmeyenleri karşılaştıran bir çalışmada bilişsel sekellerde azalma saptanamamıştır (21,22,84,85). Normobarik oksijen tedavisi güvenli, kolay ulaşılabilir ve ucuz olduğundan COHb düzeyi %5'in altına düşene ve hasta asemptomatik olana kadar verilmeye devam edilmeli, tedavi en az altı saat sürdürülmelidir (21,22).

Hiperbarik oksijen tedavisi

Karbonmonoksit zehirlenmesinin tedavisinde HBO'nun yeri hâlâ tartışmalıdır. Hiperbarik oksijen hakkındaki fizyolojik veriler ve bazı randomize kontrollü çalışmalar avantajı olduğunu göstermektedir (86-88).

Hiperbarik oksijen, deniz seviyesindeki atmosfer basıncının 2-3 katı basınçta %100 oksijendir. Hiperbarik oksijen tedavisi ile arterlerdeki oksijen basıncı yaklaşık 2000 mmHg'ye, dokulardaki 400 mmHg'ye yükselir. Basınç, atmosferik basıncın katları şeklinde ifade edilir, atmosferik basınç deniz seviyesinde 1 atm'dir. Deniz seviyesinde kan oksijen konsantrasyonu 0.3 ml/dl'dir. Normobarik basınçta %100 oksijende kandaki çözülmüş oksijen beş kat artarak 6 ml/dl'ye ulaşır. Hiperbarik oksijen kanda hava baloncuğu oluşumunu azaltır ve inert gazları dokular tarafından hızlıca alınan ve kullanılan oksijenle değiştirir. Hiperbarik oksijen bakterisidal, bakteriyostatik ve toksin üretimini azaltma özellikleriyle enfeksiyonlara karşı doku direncini artırır. Hiperbarik oksijen kollajen yapımını ve anjiogenezi artırarak yara iyileşmesini hızlandırmada NBO'dan daha etkindir. Hiperbarik oksijen iskemik damarların duvarına nötrofil adezyonunu engelleyerek; serbest radikal üretimini, vazokonstrüksiyonu ve doku hasarını azaltır (89).

Hiperbarik oksijenin hayvan deneylerinde gösterilmiş başka avantajları da vardır. Örneğin sıçan beyinlerinde inaktif sitokrom oksidaz rejenerasyonunu artırırken, lipid peroksidasyonunu ve beyin mikrovasküler endoteline lökosit adezyonunu engeller. Hiperbarik oksijen, arteriyel ve doku oksijen basınçlarını yükseltir, CO eliminasyonunu hızlandırır. Adenozin trifosfat üretimini artırır, oksidatif stresi ve inflamasyonu azaltır (90).

Hiperbarik oksijen sıklıkla tek kişilik bir odacıkta, seyrek olarak da birçok kişinin oturabileceği kabinlerde verilir. Karbonmonoksit zehirlenmesi için bir tedavi seansının süresi yaklaşık 45 dakikadır. Üç atm basınçta HBO tedavisinin maksimum süresi 120 dakikadır. Yan etkiler geri dönüşlü miyopi, katarakt, trakeobronşiyal semptomlar, kendini sınırlayan nöbetler ile orta kulak, kranial sinüsler ve nadiren diş ve akciğerlere barotravadır. Tek kişilik odacıklarda klostrorobi bir sorun olarak ortaya çıkabilir (89).

Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları

Hangi hastalara HBO verilmesi gerektiği henüz açıklığa kavuşmamıştır. Hiperbarik oksijen tedavisi ile ilgili diğer kesin olmayan konular ideal kabin basıncı, seans sayısı/sıklığı ve zehirlenme sonrası ne kadar zaman geçtikten sonra HBO'nun hala faydası olabileceğidir. Teorik olarak NBO çok ağır olmayan zehirlenmeler için bir tedavi seçeneğidir. Hiperbarik oksijen ise daha ağır vakalar için saklanır (21,22, 82). Ancak bu yaklaşımla ilgili çeşitli sorunlar vardır:

1. Karbonmonoksit zehirlenmesinin klinik ağırlığı ile COHb düzeyleri arasında korelasyon yoktur.
2. Her ne kadar bilinç kaybı ve nörolojik defisit genellikle ağır zehirlenmeyi telkin etse de evrensel olarak kabul edilmiş bir CO zehirlenme ağırlığı ölçeği yoktur.
3. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan bütün vakalar gecikmiş nörolojik sekel için risk altındadır.

Hasta yaklaşımında şu ilkelere göre hareket etmenin uygun olacağı öne sürülmüştür:

1. Karbonmonoksit zehirlenmesi olduğundan kuşku edilen hastalara %100 O₂ verilmelidir.
2. Ağır zehirlenmesi olan hastalara NBO yerine HBO verilmelidir.
3. Hamile kadınlar belirti ve bulgulara bakılmaksızın HBO ile tedavi edilmelidir.
4. Hafif zehirlenmesi olan hastalarda 6 saat % 100 NBO tedavisinin yeterli olup olmadığına karar vermek için dikkatli değerlendirme yapılmalıdır (21,22,82,90,91).

Senkop, koma, nöbet, fokal nörolojik defisit veya COHb>%25 (gebelikte >%15) ile başvuran hastalarda genellikle 2,5-3 atm basınçta 90-120 dakika HBO tedavi seçeneği olarak görülmektedir (91). Tedavi seçenekleriyle ilgili hastane acil servisinde COHb düzeyi bakılıp bakılamaması veya HBO verilip verilememesi gibi birçok kısıtlılık olduğu da unutulmamalıdır.

Literatürdeki HBO ile NBO tedavilerini karşılaştıran çelişkili sonuçlara rağmen Tibbles ve Edelsberg (91) ağır CO zehirlenmesi olan vakaların en az bir seans 2,5-3 atm basınçta HBO tedavisi alması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Çünkü HBO tedavisi düzelme potansiyeli olan, hayatı tehdit edici etkilere karşı en hızlı tedavi yöntemidir.

Türkiye’den Yazar ve arkadaşları (92) tarafından yapılan çalışmada bilinç kaybı, nöropsikiyatrik belirtiler, kardiyak ve hemodinamik instabilite gibi ağır CO zehirlenmesi ile başvuran hastalara HBO tedavisi verilmesi önerilmektedir. Hiperbarik oksijen tedavisinden fayda görmek için tedaviye erken dönemde başlanması gerekmektedir.

Zehirlenmenin üzerinden 24 saat geçtikten sonra HBO tedavisi verilmesi hakkında uzmanlar arasında fikir birliği yoktur. Weaver ve arkadaşları (93) ilk 24 saatte başlanan HBOT’un bilişsel sekel riskini önemli ölçüde azalttığını öne sürmüştür. Hiperbarik oksijen tedavisinin CO zehirlenmesinin geç dönemleri üzerine etkileri hakkında yapılmış bir çalışma yoktur; ancak bazı HBO uzmanları hastaları zehirlenmeden sonra 4-8 haftaya kadar tedavi etmektedir. Hiperbarik oksijen, CO zehirlenmesinin geç dönem nörolojik sekellerini tedavi etmek için de kullanılır (93). Zehirlenmenin üzerinden günler geçtikten sonra HBO verildiğinde sekellerin iyileştiğine dair vaka bildirimleri olsa da birçok klinisyen zehirlenmenin üzerinden 24 saat geçtikten sonra HBO vermemektedir (94).

2.9.1. Normobarik ya da Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Oksidan ve Antioksidan Sistem Üzerine Etkileri

Fizyolojik miktardaki CO’nun, nörotransmitter görevi yaptığı ve bu nedenle inflamasyonun düzenlenmesinde, apoptozis, hücre proliferasyonu ve mitokondri oluşumunda rol aldığı daha önceki bölümlerde anlatıldı. Artmış CO; hipoksiye ikincil olarak oksidatif stresi artırır, hücre solunumu engeller ve ROB’un üretimine neden olur. Aynı zamanda hipoksiden bağımsız mekanizmalarla inflamasyona da neden olarak nörolojik ve kardiyak hasara katkıda bulunur. Günümüzde CO zehirlenmesinin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ve uygulanmakta olan NBO veya HBO tedavisinin etkileri konusunda daha fazla bilgi edinilebilmesi için çok sayıda çalışma yapılmaya devam etmektedir. Oksijen tedavisi, CO’nun antidotu olarak bilinmekle birlikte, halen HBO tedavisinin etkileri, gerekliliği, seans sayısı konusunda kanıta dayalı bilgiler bulunmamaktadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin, kanda çözülmüş halde bulunan oksijen miktarını ve arteriyel oksijen basıncını arttırarak CO’nun vücuttan atılmasını hızlandırdığı, ATP üretimini arttırdığı

ve oksidatif stres ve inflamasyonu azalttığı düşünülmektedir. Bu nedenlerle hipoksiye neden olan CO zehirlenmelerinde başarıyla kullanılmaktadır (21,22,82).

Karbonmonoksitin zararlı etkileri ve HBO tedavisinin özellikle uzun süreli olumlu etkileri, literatürde üzerinde en çok çalışılan konulardan biridir. Ancak özellikle hücresel düzeyde yapmış oldukları değişiklikler, oksidan ve antioksidan sisteme ait parametrelerin düzeyleri, hayvan modelleri üzerinde yapılmış deneylerle ve yetişkinlerde yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarla gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların bir kısmında HBO tedavisinin oksidatif sistemi baskılayarak yararlı etkisinin olduğu gösterilirken; lipid, protein ve DNA oksidasyonu ile hücresel hasara neden olduğu, reaktif oksijen ürünlerinin oluşumunu da arttırdığına dair kanıtlar elde edilmiştir (29-31,64-70). Fakat literatürde yer alan tüm çalışmalar; CO zehirlenmesinin patofizyolojisinin aydınlatılması için araştırmalara devam edilmesi gerektiğine, HBO tedavisinin etkileri ve uzun süreli nöropsikiyatrik sonuçları belirleyen etkenlerin neler olabileceği konusunda araştırmaların yapılması gerektiğine dikkat çekmektedir.

Kavaklı ve arkadaşları (67) tarafından yetişkinlerde yapılan bir çalışmada; CO zehirlenmesi olan hastaların başvurusu sırasında total oksidan kapasite (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAS) ile oksidatif stres indeksi ($OSI=TOS/TAS$) değerlendirilmiş; başvuru sırasındaki TOS, OSI ve COHb düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin arttığı, oksijen tedavisi sonrasında ise TOS ve OSI'nin azaldığı gösterilmiştir. Çalışmada TAS düzeylerinde bir değişiklik olmadığı, CO zehirlenmesinin ve oksijen tedavisinin antioksidan durumu etkilemediği görülmüştür. Bu çalışma ile OSI'nin özellikle HBO tedavi kararı verilmesinde kullanılabileceği önerilmektedir (67).

Wang ve arkadaşları (64) tarafından CO zehirlenmesine maruz kalan ratlarda zamana bağlı olarak lipid peroksidasyonu (MDA) ve antioksidan parametrelerin (GPx, glutatyon, glutatyon redüktaz ve antireaktif oksijen türleri - antiROS) serum, serebral korteks ve hipokampusdeki düzeyleri araştırılmıştır. Bu çalışmada ise CO zehirlenmesine bağlı gecikmiş nöron hasarının, lipid peroksidasyonunun artması ve antioksidan parametrelerin azalması ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (64).

Dennog ve arkadaşları (95) tarafından sağlıklı bireylere verilen tek seans HBO tedavisi öncesi ve 24 saat sonrasında bakılan antioksidan düzeyleri ve oksidatif hasara

karşı primer savunmada yer alan antioksidan düzeylerinde (Vitamin A, C, E, GSH, SOD, katalaz, GPx) değişiklik olmadığı bulunmuştur.

Benedetti ve arkadaşları (96) tarafından yapılan çalışmada, diabetik ayak, refrakter kronik osteomyelit ve aseptik nekroz olan 12 yetişkin vakaya verilen 15 seans HBO tedavisinin ilkinden önce ve sonra ayrıca 15. Seans sonrasında oksidatif stres ve antioksidan düzeyleri incelenmiş; tekrarlayan HBO tedavisine maruziyete bağlı olarak ROB ve MDA düzeylerinde artış olduğu görülmüştür. Bu çalışma ile uzamış HBO tedavisine maruziyetin oksidatif strese neden olduğu, özellikle enzimatik antioksidan savunma mekanizmasını etkilediği gösterilmiştir.

Gasier ve arkadaşları (97) 12 gönüllü dalgıçta farklı atmosfer basınçlarında verilen HBO tedavisinin plazma ve eritrosit lipid peroksidasyonu (TBARS), antioksidan enzim kapasitesi (SOD, katalaz, GPx) ve plazma NO üretimini (L-arjinin) değerlendirmiştir. Sadece eritrosit katalaz ve plazma GPx aktivitesinde ve plazma l-arjinin/ADMA (asimetrik dimetil arjinin) düzeylerinde hafif bir artış olduğu saptanmıştır.

Geç nöropsikolojik sekelin tedavisini araştıran tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da, CO zehirlenmesi olan ve geç nöropsikolojik sekel oluşturulan tavşanlarda; SOD aktivitesinde azalma, MDA düzeyinde ise artış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada serbest radikal yakalayıcısı olan edaravon verilen tavşanlarda ise tam tersi sonuçların olduğu, geç nöropsikolojik sekel bulguları olan hastalarda bu tedavinin kullanılabileceği; MR spektroskopinin geç nöropsikolojik sekelin tanısının erken dönemde tanınmasını kolaylaştırdığı gösterilmiştir (98).

Karbonmonoksit zehirlenmesine maruz bırakılan ratlarla yapılan başka bir çalışmada, beyinde OH⁻ üretiminin, ciddi CO zehirlenmesi sonrasında parsiyel oksijen basıncına bağlı olarak hem azaldığı hem de arttığı gösterilmiştir. Başka bir deyişle 1,5 ATA (Absolu atmosfer) basınçla HBO verilen hastalarda OH⁻ üretiminde azalma (sadece mitokondride); 2,5 ATA basınçla oksijen verilen hastalarda ise OH⁻ üretiminde artış olduğu (hem mitokondride, hem de sitozolde) gösterilmiş; dimetiltioüre, monoaminoksidaz inhibitörü pargilin verilen ratlarda 2,5ATA basınçta OH⁻ üretiminde azalma olduğu görülmüştür (99).

Ratlarla yapılan başka bir çalışmada CO zehirlenmesi olan ratlara farklı zaman aralıklarında verilen HBO tedavisinin apoptozisi azaltmadaki etkinliği

değerlendirilmiştir. Bu çalışmada CO'nun ganglion hücrelerinde apoptozise neden olduğu; buna karşılık 3 ve 5. saatlerde HBO tedavisine maruz kalan ratlarda, 0 ve 1. saat ile 7 ve 12. saatlerde HBO tedavisi alanlar ile karşılaştırıldığında apoptozis oranlarının daha düşük olduğu ve HBO tedavisinin zaman bağımlı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiştir (100).

Sonuç olarak CO'nun oksidan ve antioksidan sistem üzerine olan etkileri halen araştırılmaktadır. Karbonmonoksit zehirlenmesinin patofizyolojisinin yeterince anlaşılması, tedavi olanakları ve uzun süreli etkileri hakkında daha net ve kanıta dayalı bilgiler sağlayacaktır.

2.9.2. Uzun süreli izlem

Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastalar taburculuk sonrası da izlenmelidir. Zehirlenme sonrası iyileşmenin düzeyi ve süresi farklılık gösterir. İyileşme sürecinde bilişsel sekeller ortaya çıkabilir; bu sekeller kalıcı olabilir. Karbonmonoksit zehirlenmesi sonrası sekellerle ilgili özel bir tedavi yoktur. Klinik deneyimlerle hastalara semptomatik tedavi verilmesi önerilmektedir. Bunlar arasında bilişsel, psikolojik veya fiziksel rehabilitasyon sayılabilir (21,22).

2.9.3. Üzerinde çalışılan diğer tedaviler

Karbonmonoksit zehirlenmesinde inflamasyon doku hasarına neden olur. Antiinflamatuvar tedavi ya da hipotermi gibi nöroprotektif girişimlerin, zehirlenme sonrasında faydalı olup olmayacağı henüz bilinmemektedir (22).

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde nörolojik hasar mekanizmasında hipotansiyonun önemli rol oynadığı; NOS ve NO aktivitesinin engellenmesinin hipotansiyon gelişimini önleyerek, gelecekte nörolojik hasarı engelleyebileceği düşünülmektedir. Lo ve arkadaşları tarafından (101) septik, anaflaktik ve toksine bağlı şok tablosunda kardiyovasküler kollaps tedavisi olarak vermiş oldukları metilen mavisi tedavisinin de bir alternatif olabileceği öne sürülmektedir. Metilen mavisinin bu gibi klinik durumlarda guanilat siklaz ve NO sentaz ile etkileşime geçerek vazodilatasyonu engellediği ve periferik direnci arttırdığı, bu sayede kan basıncını arttırabileceği düşünülmektedir. Daha yüksek dozlarda ve siyanür varlığında, metilen mavisinin methemoglobin oluşumunu arttırarak santral sinir sistemi üzerine olan

zararlı etkileri azaltabileceği de hipotezler arasında yer almaktadır. Hidroksikobalamin de bir diğer ümit veren ajandır. Siyanür zehirlenmesinde kullanılan bu ajanın NO'ya bağlanarak ortalama arteriyel basıncı arttırdığı, bu nedenle ideal bir tedavi olabileceği düşünülmektedir (23).

Karbonmonoksit zehirlenmelerinde ölüme özellikle erişkinlerde en çok aritmiler neden olduğundan, son yıllarda iyon kanallarının aktivitesini düzenleyen tedaviler de gündeme gelmiştir. Sodyum kanal blokerleri, kalsiyum glukonat ve/veya insülin tedavilerinin fayda sağlayacağı konusunda görüşler bulunmaktadır. Ancak bu tedavilerin daha fazla araştırılması gerekmektedir (23,102).

2.10. Önleme

Karbonmonoksit maruziyetine yönelik hedef, sigara içmeyenlerde COHb düzeyini %3'ün altında tutmak olarak belirlenmiştir. Karboksihemoglobin değerinin >%3 olması yaşlılar, gebeler, fetuslar, bebekler, kardiyovasküler veya respiratuvar hastalığı olan kişiler gibi yüksek riskli kişileri olumsuz etkiler. Kazayla gerçekleşen CO zehirlenmesi önlenebilir. Karboksihemoglobin düzeyi %10'un üzerine çıktığında alarm veren cihazlar tasarlanmıştır. Kapalı alanlarda çalışanlar için ısınma ve pişirme cihazları kontrol edilmelidir (103).

Koruma en iyi tedavi olduğundan CO zehirlenmelerini önlemek için toplumda bilinçlenme ve önlem alınması sağlanmalıdır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Kimyasal Madde Adı	Firma Adı
Albumin, sığır serumu	Sigma
Asetonitril (HPLC kalitesinde)	Riedel
Bakır(II)-sülfat-5-hidrat	Merck
Dipotasyum hidrojen fosfat (K_2HPO_4)	Merck
Etanol	Riedel
Folin & Fenol Reaktifi	Sigma
Hidroklorik asit (HCl)	Merck
Hidrojen peroksit (H_2O_2)	Sigma
Metanol (HPLC kalitesinde)	Merck
Pirogallol	Sigma
Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4)	Sigma
Sodyum bikarbonat ($NaHCO_3$)	Merck
Sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4)	Merck
Sodyum hidroksit (NaOH)	Merck
Sodyum potasyum tartarat	Merck
Trikloroasetik asit (TCA)	Sigma
Tris HCl	Sigma

3.1.2. Kullanılan Aletler

Kullanılan Alet ve Gereçler	Firma Adı, Modeli
Spektrofotometre	Shimadzu UV 1600
Deiyonize su cihazı	Baunstead
pHmetre	NEL pH890
Ultrasonik banyo	Transsonic 460/H
Mikroterazi	Mettler H54, AT201
Terazi	Schimadzu Libror EB-330D
Hassas terazi	Mettler Toledo
Su banyosu	Nüve
Vorteks	Janke & Kunkel VF 2
Santrifüj	Hettich Universal 30 RF
Otomatik pipetler	Gilson, Mettler Toledo
Derin dondurucu (-80 °C)	AS-Polar 530 V
Derin dondurucu (-20 °C)	Arçelik
Buzdolabı	Beko BK 3531 T
Buz kırma makinası	Scotsman
Ultrasonik Banyo	Transsonic 460/H
Yatay çalkalayıcı	Edmund Bühler

3.1.3. Kullanılan Çözeltiler

MDA Düzeyinin Ölçülmesinde Kullanılan Çözeltiler

Ölçümde ticari ELISA kiti ve içeriği kullanılmıştır. Standart çözeltilerin hazırlanması için 500 µM konsantrasyonda kitte bulunan MDA stok solüsyonundan distile su ile 0,625-50 µM aralığında toplam 7 standart hazırlanmıştır.

Plazma Protein Karbonil Konsantrasyonunun Ölçülmesi

Ölçümde ticari ELISA kiti ve içeriği kullanılmıştır. Standart çözeltilerin hazırlanması için 640 ng/ml konsantrasyonda kitte bulunan stok solüsyondan, yine kitte bulunan diluent kullanılarak 20-320 ng/ml aralığında toplam 5 standart hazırlanmıştır.

İdrar 8-hidroksi-desoksiguanozin düzeyinin belirlenmesi

Ölçümde ticari ELISA kiti ve içeriği kullanılmıştır. Standart çözeltilerin hazırlanması için 128 ng/ml konsantrasyonda kitte bulunan stok solüsyondan, yine kitte bulunan diluent kullanılarak 4-64 ng/ml aralığında toplam 5 standart hazırlanmıştır.

Katalaz Aktivitesi Tayininde Kullanılan Çözeltiler

Fosfat Tamponu (50 mM)

Bazik formu olarak, 0.724 g Na₂HPO₄ 100 ml distile-deiyonize suda çözülerek 50 mM çözeltisi hazırlandı. Asit formu olarak, 0.680 g KH₂PO₄ 100 ml distile-deiyonize suda çözülerek 50 mM çözeltisi hazırlandı. Her iki formdan gerekli miktarlarda karıştırılarak pH'sı 7.00 olan 50 mM'lık fosfat tamponu hazırlandı.

Hidrojen Peroksit Çözeltisi (10mM)

500 µl'si 5 ml'ye distile su ile tamamlandıktan sonra 240 nm'de spektrumu alındı. Gerekli dilüsyonlar yapılarak 10 mM çözelti elde edildi.

Süperoksit Dismutaz Aktivitesi Tayininde Kullanılan Çözeltiler

Tris Tamponu (50 mM)

0.6055 g Tris ve 37.2 g disodyum etilen diamin tetra asetik asit (Na₂EDTA) 100 ml distile suda çözüldü. Çözelti pH'sı 8.2'ye derişik HCl ile ayarlandı.

Pirogallol Çözeltisi (6mM)

7.56 mg pirogallol 10 ml 10 mM HCl içinde çözülerek hazırlandı.

Glutasyon Peroksidaz Düzeyinin Ölçümü

Ölçümde ticari ELISA kiti ve içeriği kullanılmıştır.

Protein Miktar Tayininde Kullanılan Çözeltiler

Albumin Stok Çözeltisi

Stok için, 2 mg BSA distile-deiyonize su ile son hacim 5 ml olacak şekilde çözüldü (400 µg/ml). Stok çözeltiden, 50, 100, 150, 200 ve 400 µg/ml'lik standartlar hazırlandı.

Bakır Sülfat (CuSO₄)

100 mg Cu SO₄ 10 ml distile-deiyonize suda çözülerek % 1'lik çözeltisi hazırlandı.

Sodyum/Potasyum Tartarat (Na/K Tartarat)

100 mg Na/K tartarat 5 ml distile-deiyonize suda çözülerek % 2'lik çözeltisi hazırlandı.

Sodyum Karbonat (Na₂CO₃)

10 g Na₂CO₃ 100 ml 0.5 N NaOH içinde çözülerek, % 10'luk çözeltisi hazırlandı.

Sodyum Hidroksit (NaOH)

2 g NaOH, 100 ml distile-deiyonize suda çözülerek, 0.5 N NaOH çözeltisi hazırlandı.

Folin Fenol Reaktifi

5 ml folin fenol distile-deiyonize su ile 50 ml'ye tamamlanarak, 1/10 oranında seyreltilmiş çözeltisi hazırlandı.

3.2. Yöntem

3.2.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya 1 Mart 2015 - 30 Nisan 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Acil Polikliniği'ne (ÇAP) hikaye, klinik bulgular ve/veya COHb düzeyi ile CO zehirlenmesi tanısı konulan 0-18 yaş arasındaki tüm hastalar dahil edildi. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Kayıt numarası: GO 15/155-02). Çalışmanın gerçekleştirilebilmesi için gereken bütçe Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenen proje aracılığı ile sağlandı (THD-2016-8971).

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki demografik özellikleri, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, Glasgow Koma Skalası (GKS) skoru, laboratuvar sonuçları, verilen tedavi şekli (NBO veya HBO), hastanede kalış süresi ve izlendiği servis (ÇAP gözlem odası, pediatri servisi, Çocuk Yoğun Bakım Ünitesi-ÇYBÜ), klinik sonuçları ve klinik izlemleri çalışma için hazırlanan özel bir forma kaydedildi (Ek 1).

Zehirlenme üzerinden 24 saatten daha uzun süre geçmiş olan, gelmeden önce başka bir merkeze gitmiş olan, HBO tedavisi aldıktan sonra hastanemize başvuran ya da altta yatan kronik hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Karboksihemoglobin düzeyi, acil laboratuvarında bulunan kan gazı cihazı ile belirlendi. Karboksihemoglobin düzeyi %8 ve üzerinde olan hastalar klinik bulgulara bakılmaksızın CO zehirlenmesi olarak kabul edildi. Hastanın başvurusu sırasındaki fizik muayenesinde bilinç değişikliği, bilinç kaybı, nöbet, anormal nörolojik muayene bulgusunun olması "anormal nörolojik bulgu" olarak; taşikardi, hipotansiyon, dolaşım bozukluğu, nabızların zayıf alınması "anormal kardiyolojik bulgu" olarak kabul edildi. Kardiyak enzimlerden troponin-t düzeyinin yüksek ($>0,014$ mg/ml) olması "miyokard hasarı" olarak değerlendirildi. Kardiyovasküler, pulmoner, nörolojik, hematolojik, renal ve hepatik yetmezliklerin iki veya daha fazlasının bir arada görülmesi çoklu organ yetmezliği olarak tanımlandı. İnotrop tedavi veya mekanik ventilasyon desteği alan, "çoklu organ yetmezliği" olan ya da eksitus olan hastalar da kaydedildi.

Hastaların tedavi planında ve yapılan rutin tanısal yöntemlerde herhangi bir değişiklik yapılmaksızın başvuran tüm hastalara ÇAP'da rezervuarlı oksijen maskesi ile %100 konsantrasyonda oksijen tedavisi başlandı. Hiperbarik oksijen tedavisi verilme endikasyonları; hastanemizde ya da dış merkezde bakılan COHb düzeyi \geq %25 olan hastalar ve/veya nörolojik, kardiyolojik ya da respiratuvar semptomu olan hastalar ve yenidoğanlar olarak belirlendi. Hiperbarik oksijen tedavisi verilme kararı alınan hastalar, hastanemizde HBO tedavisi verilemediğinden ilgili merkez ile görüşülerek tedavi planı yapıldıktan sonra ambulans ve doktor eşliğinde gönderildi. Hiperbarik oksijen tedavisi; 2,4 ATA basınç altında maske ile %100 oksijen olacak şekilde verildi.

3.2.2. Yapılan Bazal Tetkikler ve Örneklerin Toplanması

Bazal tetkikler

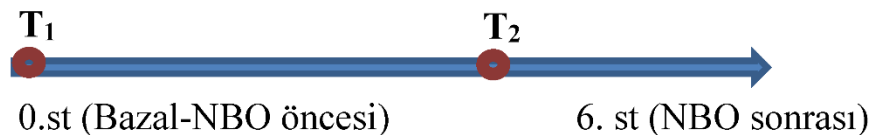
Karbonmonoksit zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastalardan acile ilk başvuru sırasında rutin olarak tam kan sayımı, COHb düzeyi için venöz kan gazı ve kardiyak enzim düzeyleri için kan alındı. Her hastaya EKG çekildi. Hastaların izleminin 6. saatinde ise sadece kan gazı alındı.

Örneklerin Toplanması

Hastalardan acile ilk başvuru sırasında rutin olarak alınan tetkiklerle birlikte 4 ml heparinli tüpe venöz kan (0. saat) örneği ve 4 ml normal idrar örneği alındı.

Normobarik oksijen tedavisi verilen hastalar

Normobarik oksijen tedavisi verilen her hastadan 6. saatte kontrol kan gazı ile birlikte tekrar 4 ml heparinli tüpe venöz kan örneği ve 4 ml idrar örneği alındı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Normobarik oksijen tedavisi verilen hastalardan kan ve idrar örneği alınma zamanları.

Hiperbarik oksijen tedavisi verilen hastalar

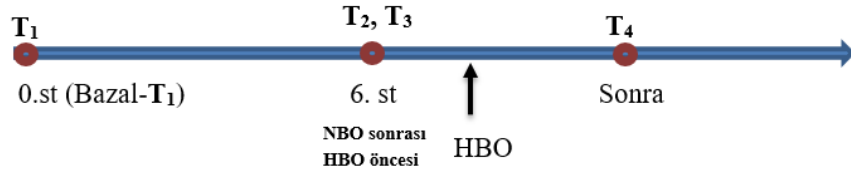
Hiperbarik oksijen tedavisi verilen hastalardan HBO tedavisi verilmeden hemen önce ve verildikten hemen sonra (en geç 1 saat içinde) heparinli tüplere venöz kan ve idrar örnekleri alındı. Eğer HBO tedavisi için başvurudan sonra 6 saatten uzun zaman geçmiş ise dört kan ve idrar örneği (0. st, 6. st, HBO tedavi öncesi ve sonrası) alındı. Eğer 6. saatte HBO tedavisi aldıysa üç kan ve idrar örneği (0. st, HBO tedavi öncesi ve sonrası) alındı. İlk 6 saat içinde HBO tedavisi aldıysa iki kan ve idrar örneği alındı. Hastalardan alınan kan ve idrar örnekleri şematik olarak verildi (Şekil 3.2).

Çalışma grubundaki bazal kan ve idrar örneklerinin (0. Saat-T₁) karşılaştırılması için kontrol grubu olarak Genel Pediatri Polikliniğine başvuran ve herhangi bir nedenle kan alınması planlanan, ateşi ya da herhangi bir ilaç kullanmakta olmayan sağlıklı hastalardan idrar ve kan örnekleri alındı. Alınan örnekler Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Laboratuvarında çalışıldı.

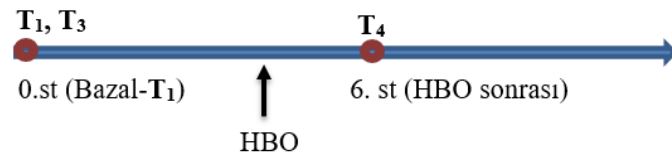
Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastalar (İlk 6 saatten sonra)



Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastalar (6. saatte)



Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastalar (ilk 6 st içinde)



Şekil 3.2. Hiperbarik oksijen tedavisi verilen hastalardan kan ve idrar örneği alınma zamanları.

3.2.3. Örneklerin Hazırlanması

Hastalardan toplanan heparinize kanlar, 3000 devir/dk'da 15 dk santrifüjlenerek plazma kısımları ayrılarak, küçük örnek tüplerine porsiyonlandı. Altta kalan eritrositler 100 mM fosfat-salin tampon çözeltisi ile yıkanarak üstte kalan beyaz hücre tabakası (buffy coat) ayrıldı ve altta kalan eritrositler küçük örnek tüpleri kullanılarak porsiyonlandı. Steril idrar kaplarına toplanan idrar örnekleri de homojen şekilde karıştırılarak kan örneklerine benzer şekilde küçük parçalara ayrıldı. Tüm örnekler analize kadar -80°C 'lik derin dondurucuda saklandı.

3.2.4. Oksidan ve Antioksidan Parametrelerin Ölçülmesi

Oksidatif stresin değerlendirilmesi amacıyla, idrar 8-OHdG düzeyleri, plazma PK ve plazma MDA düzeyleri; antioksidan sistemin değerlendirilebilmesi amacıyla, plazma total GSH düzeyleri ile SOD, katalaz ve GPx enzim aktiviteleri ölçüldü. Sonuçlar ortanca (minimum-maksimum) değerler olarak verildi.

İdrar 8-hidroksi-deoksiguanozin (8-OHdG) düzeyinin belirlenmesi

8-hidroksi-desoksiguanozin konsantrasyon ölçümü için, Eastbiopharm markalı "double-antikör sandwich enzim linked immunosorbent assay (ELISA)" kiti kullanıldı.

İnsan 8-OHdG monoklonal antikoru ile kaplanmış monoklonal antikör enzim içeren kuyucuklara 40 μl idrar örneği eklendi ve inkübe edildi. Daha sonra immun kompleks oluşturması için 10 μl biotin ile işaretlenmiş 8-OHdG antikoru ve 50 μl streptavidin-HRP eklendi. Karışım çalkalanarak, 37°C 'de 60 dk inkübe edildi. Distile su ile yıkandıktan sonra Kromojen A (50 μl) ve B (50 μl) solüsyonları eklendi, 37°C 'de 10 dk bekletildi. Reaksiyonu durdurmak için 50 μl durdurma solüsyonu eklendi. Son olarak durdurma solüsyonu eklendikten sonra 15 dk içinde 450 nm dalga boyunda optik dansite (OD) değeri ölçülmüş ve standartlar ile elde edilen kalibrasyon doğrusundan yararlanılarak, örneklerdeki 8-OHdG konsantrasyonları belirlendi.

Plazma Protein Karbonil (PK) Düzeyinin Belirlenmesi

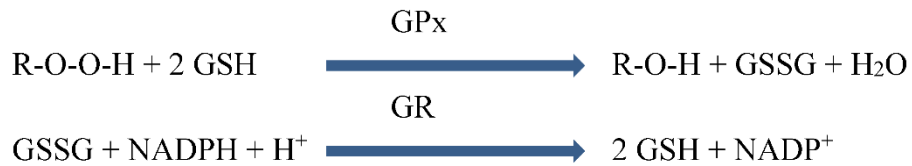
Protein karbonil düzeyinin ölçümü için, Eastbiopharm markalı “double-antikor sandwich enzim linked immunosorbent assay (ELISA)” kit yöntemi kullanıldı.

İnsan PK monoklonal antikoru ile kaplanmış monoklonal antikor enzim içeren kuyucuğa içine 40 µl örnek eklendi ve inkübe edildi. Daha sonra immun kompleks oluşturması için 10 µl biotin ile işaretli PK antikoru ve 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Karışım çalkalanarak, 37°C’de 60 dk inkübe edildi. Distile su ile yıkandıktan sonra Kromojen A (50 µl) ve B (50 µl) solüsyonları eklendi, 37°C’de 10 dk bekletildi. Reaksiyonu durdurmak için 50 µl durdurma solüsyonu eklendi. Mavi renk değişikliğinin hemen sarıya döndüğü izlendi. Stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dk içinde 450 nm dalga boyunda OD ile PK düzeyi belirlendi ve standart eğrisine bakılarak ölçülen OD değerine karşılık gelen örnek düzeyi belirlendi.

Eritrosit Glutasyon Peroksidaz (GPx) Düzeyinin Belirlenmesi

Hastalardan toplanan kandan elde edilen eritrosit örneklerinde, GPx aktivitesi spektrofotometrik yöntemle Cayman marka ticari kit kullanılarak tayin edildi.

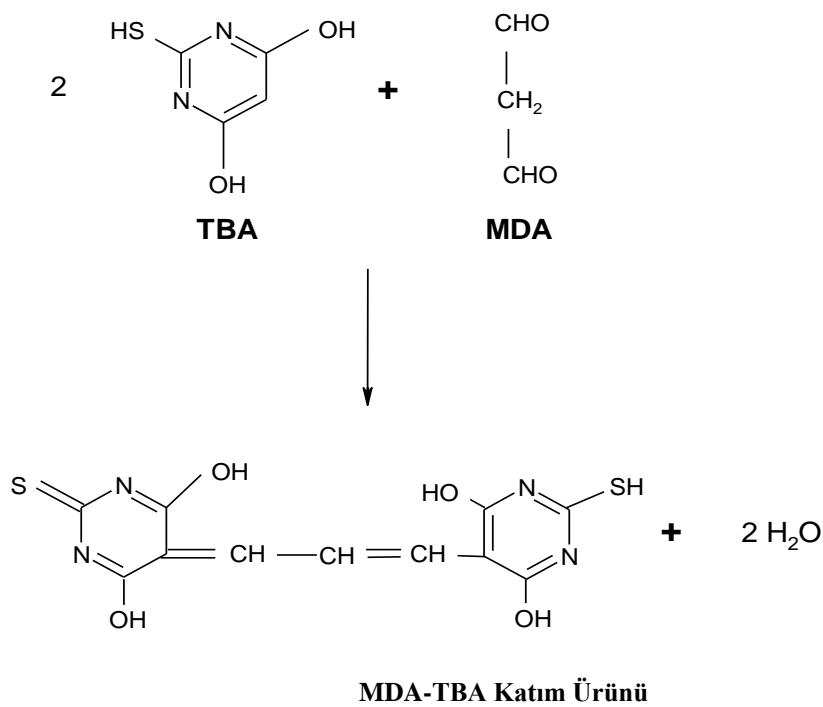
Elde edilen numunedeki GPx aktivitesi, GR’ye bağlı bir reaksiyon aracılığı ile ölçüldü. Bu reaksiyonda önce GPx ile H₂O₂’nin redüksiyonu ile GSSG oluşurken, daha sonra GR ve NADPH ile tekrar GSH oluşmaktadır. NADPH’in NADP’ye oksidasyonu, 340 nm dalga boyunda absorbansta azalma ile ilişkilidir. 1 ünite GPx aktivitesi, 25°C’de 1 dakikada 1 nmol NADPH’in NADP’ye oksidasyonuna neden olan enzim miktarıdır (104,105).



Eritrosit hemolizatının 20µl’sine 100 µl GPx assay tampon (50 mM Tris HCl, 5mM EDTA) ve 50 µl GPx Co-substrat (NADPH, Glutasyon, Glutasyon redüktaz karışımı) karışımı eklendi. Daha sonra 20 µl cumene hidroperoksit eklenerek reaksiyon başlatıldı. Birkaç dakika çalkaladıktan sonra spektrofotometrede 340 nm’de dakikada bir kez olmak üzere beş farklı zamanda absorban değişimi izlendi.

Plazma Malondialdehit (MDA) Düzeyinin Belirlenmesi

Malondialdehit doğal olarak üretilen bir lipid peroksidasyon ürünüdür. Hücre ve dokularda oksidatif stres belirteci olarak kullanılmaktadır. Tiobarbitürik asit reaktif maddelerin ölçülmesi, lipid peroksidasyonunun taranması ve takibinde kullanılan iyi tanımlanmış bir yöntemdir. MDA'nın TBA ile oluşturduğu kompleksin spektrofotometrik olarak belirlenmesi esasına dayanır. (Şekil 3.3.) Yöntemde Cayman marka TBARS Assay kit kullanıldı.



Şekil 3.3. Tiobarbitürik asitin malondialdehit ile reaksiyonu ve oluşan katım ürünü.

100 µl örneğe, 100 µl TBA - SDS solüsyonu eklenerek karıştırıldı. Daha sonra 4 ml renk reaktifi eklendi. Daha sonra kaynayan suyun içine tüpler konuldu ve bir saat süreyle kaynatıldı. Bir saat kaynatıldıktan sonra tüpler reaksiyonu durdurmak için buzlu su içine konarak 10 dk bekletildi. 1400 devirde 10 dk santrifüf edilerek oda ısısında 30 dk bekletildi. 530-540 nm dalga boyundaki absorbans okundu.

Eritrosit Süperoksit Dismutaz (SOD) Düzeyinin Belirlenmesi

Süperoksit dismutaz enzimi, bir metalloprotein olup, oksijen radikalının hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dismutasyonunu katalize eder. Böylece hücrel antioksidan savunma mekanizmasının gerekli bir bölümü oluşur.



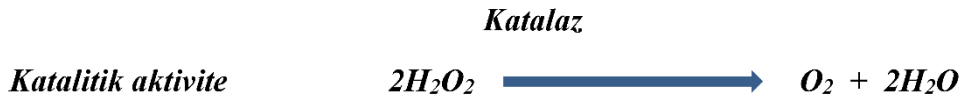
Hastalardan alınan kandan elde edilen eritrosit örneklerinde, SOD aktivitesi spektrofotometrik yöntemle tayin edilmiştir. Yöntem, ortamdaki SOD'un pirogallol oksidasyonunu inhibe etmesi esasına dayanır. 1 IU, 25°C'de 1 dakikada, pirogallol oksidasyonunu % 50 inhibe eden enzim aktivitesi olarak tanımlandı (106).

Eritrosit hemolizatının 30 µl'si 60 µl distile su eklenerek dilüe edildi. Ölçüm küvetine 2,9 ml 50 mM fosfat tamponu, 20 µl dilüe hemolizat ve 0,1 ml 6 mM pirogallol kondu ve altüst ederek 20 sn karıştırıldı. Absorbans değişimi spektrofotometrede 420 nm'de 2 dk süre ile izlendi.

Eritrosit Katalaz Düzeyinin Belirlenmesi

Katalaz, antioksidan savunma sisteminde görevli önemli bir enzimdir. Hidrojen peroksitin detoksifikasyonunda rol alır. Katalitik ve peroksidatik etkisi vardır. Katalazın aktivitesi, düşük molekül ağırlıklı alkollerin elektron vericisi olarak korunmasını sağlar.

Katalaz, H₂O₂'nin en fazla detoksifiye edildiği yerler olduğuna inanılan karaciğer, böbrek ve eritrositlerde yüksek miktarda bulunur.



Hastalardan alınan kandan elde edilen eritrosit örneklerinde, katalaz aktivitesi spektrofotometrik yöntemle tayin edildi. Yöntem, ortamdaki H₂O₂'nin H₂O ve O₂'ye yıkılması esasına dayanır. 1 IU, 25°C'de 1 dakikada, 1 µM H₂O₂'in yıkımını katalizleyen enzim aktivitesi olarak tanımlandı (107).

Hazırlanan eritrosit hemolizatının 10 µl'si 50 mM fosfat tamponu ile 5 ml'ye tamamlandı. Ölçüm küvetine 2 ml dilüe hemolizat ve 1 ml 10 mM H₂O₂ konulduktan

sonra altüst ederek karıştırıldı ve absorbans değişimi spektrofotometrede 240 nm’de 30 sn izlendi.

Eritrosit Glutasyon (GSH) düzeyinin belirlenmesi

GSH bir γ -glutamil sisteinil glisin yapısında bir tripeptid olup, ksenobiyotiklerin detoksifikasyonunda glutasyon transferazın nükleofilik ko-substratı olarak görev yapmaktadır. Antioksidan sistemin enzimatik olmayan güçlü bir üyesidir. Hidrojen peroksitin redüksiyonu sırasında GPx’e elektron sağlayıcı olarak gerekli bir moleküldür. Glutasyon kolayca disülfid dimeri oluşturarak okside formu olan GSSG’ye yükseltgenir. GSSG, H₂O₂’nin GPx ile redüksiyonu sırasında üretilir. GSSG, GR ile GSH’a indirgenir. Yöntemde total GSH düzeyi belirlendi. Bu amaçla, Eastbiopharm markalı ticari GSH kiti kullanıldı.

Yöntemde özetle, 50 μ l standart veya eritrosit lizat örneği üzerine 150 μ l assay karışımı (GSH MES tamponu, kofaktör karışımı, enzim karışımı, su ve DTNB) eklendiştir. Karanlık ortamda orbital karıştırıcı ile karıştırıldıktan sonra 405-414 nm dalga boyunda beş dakikalık aralıklarla toplam 6 okuma yapıldı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama \pm standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerler; niteliksel verilerin analizinde ise sayı ve yüzde kullanıldı. Nitel veriler arasında ilişki olup olmadığı çapraz tablo ile sayı ve yüzde verilerek, çalışma ve kontrol grubundaki cinsiyet dağılımı ki-kare testi ile değerlendirildi. Oksidan ve antioksidan parametrelerin düzeylerinin karşılaştırılmasında öncelikle Shapiro-Wilk testi ile verilerin normal dağılım gösterip göstermediği araştırıldı. Normal dağılım gösteren verilerin değerlendirilmesinde parametrik testlerden student-t test; normal dağılım göstermeyen verilerin değerlendirilmesinde nonparametrik testlerden Mann Whitney u, Wilcoxon signed rank ve Friedman testleri kullanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi ve istatistiksel analizler Windows için IBM-SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 1 Mart 2015- 30 Nisan 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi ÇAP'da CO zehirlenmesi tanısı alan 47 hasta dahil edildi. Bu süre içerisinde beş hasta uygun zamanda örnekler alınmadığından ve iki hasta dış merkezde tedavi almaya başladıktan sonra HBO tedavisi açısından değerlendirilmek üzere hastanemize gönderildiğinden çalışma dışı bırakıldı. Bazal oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması için kontrol grubu olarak 29 hasta alındı.

Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastaların demografik özellikleri, başvuru şekli ve başvuru saatleri tablo 4.1'de verildi.

Tablo 4.1. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastaların demografik özellikleri.

	n=47 (%)
Cinsiyet (Erkek)	23 (%48,9)
Yaş (ay)*	105.5 ±56.7 (13-214)
Başvuru şifti	
08 - 16	14 (29,8)
16 - 23	12 (25,5)
23 - 08	21 (44,7)
Başvuru Şekli (Ambulans)	40 (85,1)

*Ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum)

Hastaların tamamına acil servise gelir gelmez rezervuarlı oksijen maskesi ile NBO tedavisi başlandı. 16 hastaya HBO tedavisi verildi. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastaların ortalama COHb düzeyi %18,8 ± 7,2 (8,4-36,4) olarak bulundu. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların ortalama COHb düzeyi ise %24,71 ± 7,14 (9,7 - 36,4) olarak bulundu. Zehirlenmeden sonraki ilk 6 saat içinde HBO tedavisi alan hasta yoktu. Çalışma grubundaki hastaların tamamı acil servis gözlem odasında izlendi. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan 47 hastanın %10,6'sına kardiyak enzim yüksekliği olması nedeniyle EKO yapıldı ve tamamı normal olarak

değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalar arasında ÇYBÜ'ye yatışı yapılan, inotrop tedavi alan, mekanik ventilatöre bağlanan, çoklu organ yetmezliği olan ya da eksitus olan hasta olmadı. Çalışma grubundaki hastaların klinik özellikleri tablo 4.2'de gösterildi.

Tablo 4.2. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastaların (n=47) klinik özellikleri.

	n (%)
COHb düzeyi*	18,8 ± 7,2 (8,4-36,4)
Verilen Tedavi	
NBO	31 (66)
HBO	16 (34)
Zehirlenme Şekli	
Doğal Gaz	26 (55,3)
Soba	19 (40,4)
Yangın	2 (4,3)
Semptomatik hastalar**	34 (72,3)
Baş ağrısı	8 (17)
Halsizlik	9 (19,1)
Baş dönmesi	9 (19,1)
Bulantı	1 (2,1)
Bilinç değişikliği	10 (21,3)
Kusma	10 (21,3)
Nöbet	1 (2,1)
EKG (Normal)	47 (100)
Kardiak Enzim Düzeyi (Yüksek)	5 (10,6)
EKO (Normal)	5 (11,1)
Acilde izlem süresi (st)*	9,2 ± 4,1 (6-20)

*Ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum).

**Tüm hastalar içindeki sıklık verildi.

NBO (Normobarik oksijen tedavisi), HBO (Hiperbarik oksijen tedavisi), EKG (Elektrokardiyografi), EKO (Ekokardiyografi).

4.1. Çalışma ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastaların tümü çalışma grubu (n=47) olarak değerlendirildi. Çalışma grubunda 23 erkek (%48,9), kontrol grubunda 13 erkek (%44,8) hasta olup istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,72). Kontrol grubunun tamamı Genel Pediatri Polikliniğine kabızlık, iştahsızlık ve büyümenin değerlendirilmesi nedeniyle başvuran, kronik hastalığı olmayan, sürekli ilaç kullanma öyküsü olmayan çocuklardı. Çalışma grubunun yaş ortalaması $106,9 \pm 56,6$ ay (en küçük: 13 ay – en büyük 17 yıl 10 ay) ve kontrol grubunun yaş ortalaması $78 \pm 49,9$ ay (en küçük: 6 ay – en büyük 16 yıl) olup, istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,13) (Tablo 4.3).

Çalışma ve kontrol grubunun bazal (T₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri karşılaştırıldığında 8-OHdG ve MDA düzeyleri dışında tüm bazal oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05). Bazal 8-OHdG düzeyi çalışma grubunda daha düşük bulunurken (p=0,002); MDA düzeyleri çalışma grubunda daha yüksek bulundu (p=0,019) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastalar ile kontrol grubunun bazal (T₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

	Çalışma Grubu (n =47)	Kontrol Grubu (n=29)	p
Cinsiyet (Erkek) (%)	23 (48,9)	13 (44,8)	0,72
Yaş*	106,9 ±56,6 (13-214)	78 ±49,9 (6-192)	0.13
Hemoglobin* (gr/dl)	12,7 ± 1,16 (9,9-15,4)	12,6 ± 1,54 (9,5-16,9)	0,61
Lökosit (mm³)*	10655 ± 3598 (4300-18600)	7065 ± 2606 (3600-14700)	0
Trombosit* (mm³)	301085 ± 70692 (186000-574000)	331241 ± 86872 (179000-540000)	0,10
İdrar 8-OHdG (ng/ml)	22,32 (16,01-30,15)	26,49 (19,35-38,43)	0.002
Plazma PK (ng/mg protein)	2,20 (0,57 – 7,75)	1,46 (0.18 - 7.13)	0,11
Plazma MDA (nmol/ml protein)	39,45 (15,25 – 97,97)	30,65 (17,65– 55,92)	0,019
Eritrosit SOD (IU/mg protein)	27,72 (0,49 – 424,39)	33,00 (6,21 – 125,69)	0,37
Eritrosit GPx (µmol/dk/mg protein)	11,08 (2,63 – 92,04)	9,49 (5,13 – 24,74)	0,59
Eritrosit Katalaz (IU/mg protein)	1,02 (0,42 – 7,40)	1,02 (0,41 – 2,17)	0,97
Erritrosit GSH (nM/mg protein)	1645,68 (327 – 15760)	1898,49 (918 – 4732)	0,41

Yaş ile hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları; ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) olarak; oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin; PK: protein karbonili; MDA: malondialdehit; SOD: süperoksit dismutaz; GPx: glutatyon peroksidaz; GSH: Glutatyon.

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 34'ünün (%72,3) başvurusu sırasında zehirlenmeye bağlı şikayetleri vardı. En sık görülen başvuru şikayeti bilinç değişikliği (%21,3) ve kusma (%21,3) idi. Çalışma grubunda semptomatik olan ve olmayan hastaların bazal (T₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p>0,05) (Tablo 4.4).

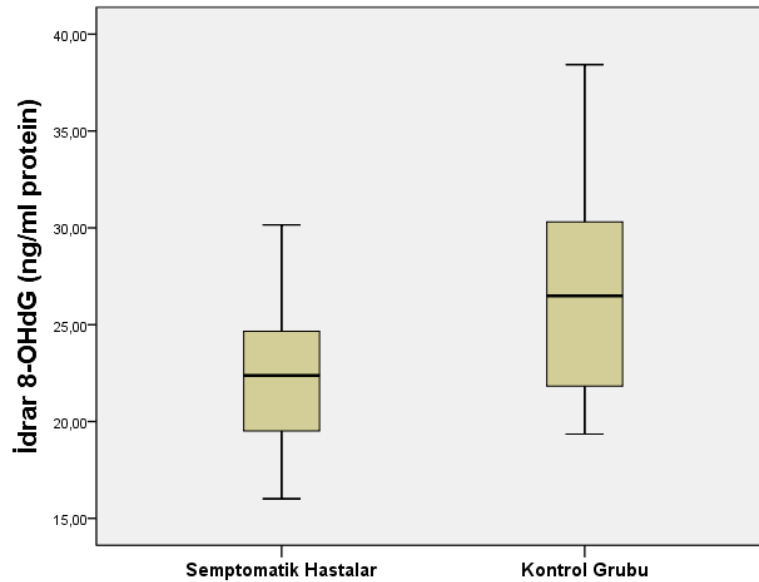
Tablo 4.4. Başvuru sırasında karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı semptomları olan hastalar ile semptomları olmayan hastaların bazal (T₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

	Semptomatik Olan Hastalar (n =34)	Semptomatik olmayan hastalar (n=13)	p
Yaş*	112 ±56,6 (18-241)	88 ±55,3 (13-168)	0,19
Cinsiyet (Erkek) (%)	15 (44)	8(65,5)	0,22
COHb*	18,1 ± 7,2 (9,6-36,4)	21,05 ± 6,4 (9,7-29,9)	0,14
Hemoglobin* (gr/dl)	12,6 ± 1,3 (9,9-15,4)	13,04 ± 0,55 (12,3-14,4)	0,23
Lökosit (mm³)*	10108 ± 3560 (4300-18600)	12084 ± 3424 (7300-17900)	0,08
Trombosit* (mm³)	288176 ± 55244 (186000-422000)	334846 ± 95167 (213000-574000)	0,09
İdrar 8-OHdG (ng/ml)	22,38 (16,01-30,15)	21,92 (18,3-29,49)	0,88
Plazma PK (ng/mg protein)	2,12 (0,75 – 7,75)	3,78 (0,57 – 6,72)	0,81
Plazma MDA (nmol/ml protein)	42,13 (17,25 – 97,97)	35,45 (15,25– 56,46)	0,12
Eritrosit SOD (IU/mg protein)	25,33 (0,49 – 156,10)	32,33 (5,31 – 41,87)	0,44
Eritrosit GPx (µmol/dk/mg protein)	10,98 (2,63 – 92,04)	12,5 (6,41 – 14,84)	0,87
Eritrosit Katalaz (IU/mg protein)	1,02 (0,46 – 7,4)	1,04 (0,42 – 1,4)	0,53
Eritrosit GSH (nM/mg protein)	1645,68 (327 – 4539,8)	1362,38 (1213,1 – 2191,9)	0,54

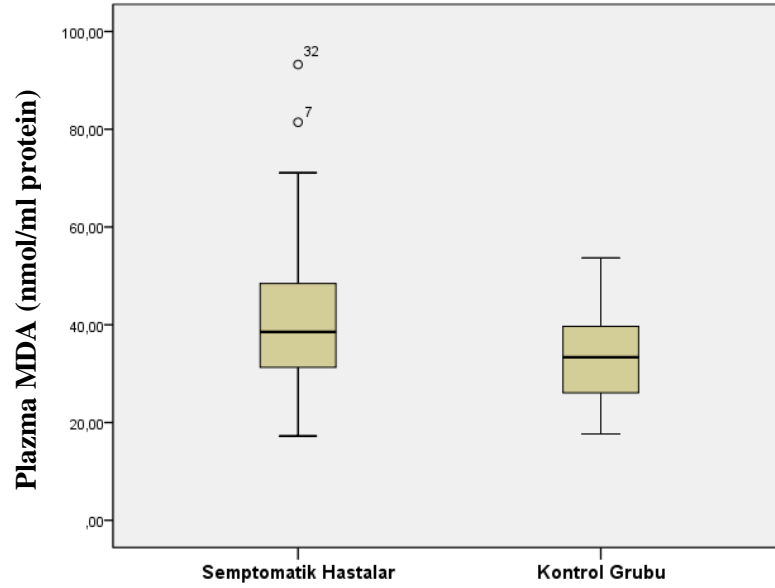
Yaş ile hemoglobin, lökosit ve trombosit sayıları; ortalama ± standart sapma (minimum-maksimum) olarak; Oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

8-OHdG: 8-hidroksi desoksiguanozin; PK: protein karbonili; MDA: malondialdehit; SOD: süperoksit dismutaz; GPx: glutatyon peroksidaz; GSH: Glutatyon.

Semptomatik olan hastaların (n=34) bazal oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri, kontrol grubunun (n=29) bazal düzeyleri ile karşılaştırıldığında ise sadece 8-OHdG ve MDA düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), diğer oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinde farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$). Semptomatik olan hastalar ile kontrol grubunun bazal 8-OHdG ve MDA düzeylerinin dağılımları şekil 4.1 ve şekil 4.2’de verildi. Semptomatik olan hastaların ortanca idrar 8-OHdG düzeyi 22,38 ng/ml protein (16,01-30,15), kontrol grubunun ortanca idrar 8-OHdG düzeyi 26,49 ng/ml protein (19,38-38,43) olarak bulundu ($p=0,009$). Semptomatik olan hastaların ortanca plazma MDA düzeyi 38,52 nmol/ml protein (17,25-93,24), kontrol grubunun ortanca plazma MDA düzeyi 33,35 nmol/ml protein (17,65-53,68) olarak bulundu ($p=0,005$).



Şekil 4.1. Başvuru sırasında karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı semptomları olan hastalar (n=34) ile kontrol grubunun (n=29) bazal (T₁) idrar 8-hidroksi-deoksiguanozin düzeyleri.



Şekil 4.2. Başvurusu sırasında karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı semptomları olan hastalar (n=34) ile kontrol grubunun (n=29) bazal (T₁) malondialdehit düzeyleri.

4.2. Normobarik Oksijen Tedavisi Alan Hastaların Tedavi Öncesi (T₁) ve Tedavi Sonrası (T₂) Oksidan ve Antioksidan Parametre Düzeylerinin Karşılaştırılması

Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların (n=47) bazal (T₁-NBO tedavi öncesi) ve 6. saatte (T₂-NBO tedavi sonrası) ölçülen oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri karşılaştırıldığında, eritrosit katalaz enzim aktivitesi dışında tedavi öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05). Eritrosit katalaz enzim aktivitesinin NBO tedavisinden sonra istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü (p=0,04) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların (n=47) tedavi öncesi (T₁) ve tedavi sonrası (T₂) ölçülen oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

	NBO Tedavisi Alan Hastalar (n=47)		p
	0.saat (Tedavi Öncesi)	6. saat (Tedavi sonrası)	
İdrar 8-OHdG (ng/ml)	22,33 (16,01-30,1)	22,20 (15,1-36,4)	0,61
Plazma PK (ng/mg protein)	2,29 (0,57-7,75)	1,84 (0,52-8,22)	0,78
Plazma MDA (nmol/ml protein)	38,71 (15,25-97,97)	33,65 (11,98-100,86)	0,10
Eritrosit SOD (IU/mg protein)	27,89 (0,49-424,39)	18,61 (1,48-426,82)	0,15
Eritrosit GPx (µmol/dk/mg protein)	11,08 (2,63-92,04)	9,71 (5,32-55,82)	0,08
Eritrosit Katalaz (IU/mg protein)	1,03 (0,42-7,40)	0,91 (0,44-9)	0,04
Eritrosit GSH (nM/mg protein)	1647,72 (327,06-15760,05)	1484,79 (762,23-8036,36)	0,36

Oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

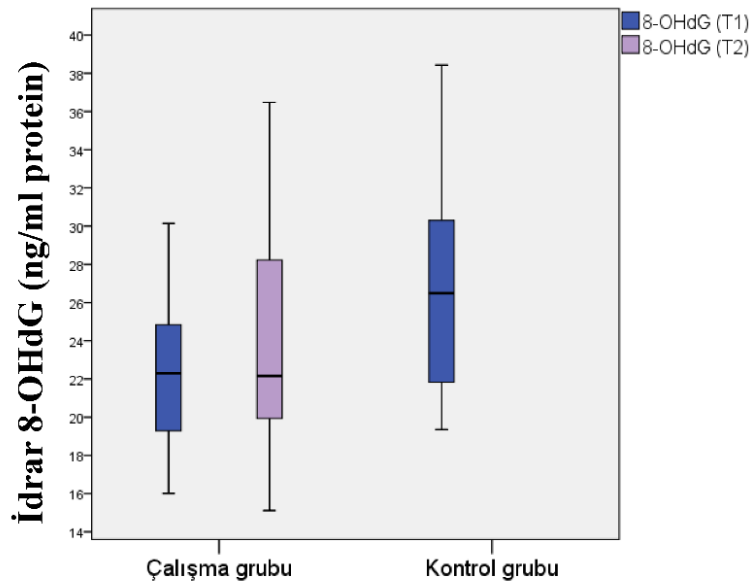
NBO: Normobarik oksijen, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin; PK: protein karbonili; MDA: malondialdehit; SOD: süperoksit dismutaz; GPx: glutatyon peroksidaz; GSH: Glutatyon.

Normobarik oksijen tedavisi verilen hastalarda tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen eritrosit GSH (2 hasta) düzeyi, eritrosit SOD (2 hasta) ve GPx (1 hasta) enzim aktivitesinde normal dağılımı en çok bozan değerlere sahip hastalar değerlendirme dışı bırakılarak istatistiksel analiz tekrarlandı. Ancak NBO tedavi öncesi ve sonrasında da GSH düzeyi, SOD ve GPx enzim aktivitesinde farklılık olmadığı görüldü ($p>0,05$).

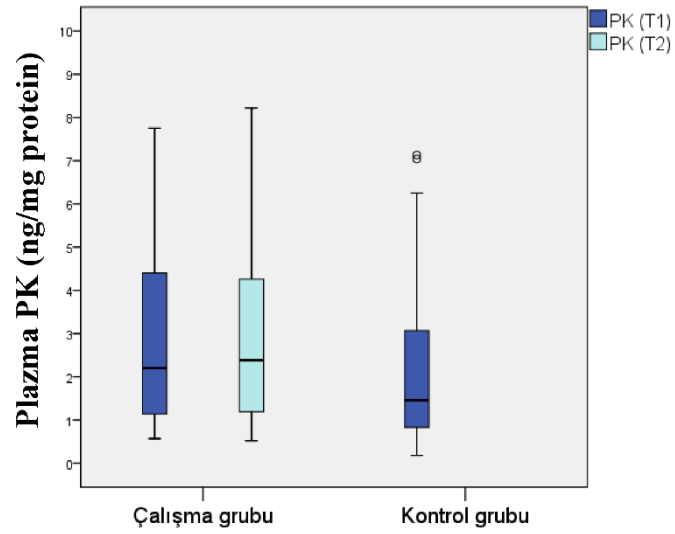
Normobarik oksijen tedavisi alan hastalardaki eritrosit katalaz enzim aktivitesinin hastalarda görülen semptomlarla olan ilişkisi değerlendirildiğinde; hastanın semptomatik olması ile katalaz enzim aktivitesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,25$). Tedavi öncesi semptomatik olan hastaların bazal

katalaz enzim aktivitesi ortanca 1,02 IU/mg protein ve semptomatik olmayan hastalardan elde edilen ortanca katalaz enzim aktivitesi 1,04 IU/mg protein ($p=0,53$); tedavi sonrası semptomatik olan hastaların bazal katalaz enzim aktivitesi ortanca 0,91 IU/mg protein ve semptomatik olmayan hastalardan elde edilen ortanca katalaz enzim aktivitesi 0,84 IU/mg protein ($p=0,62$) olarak bulundu.

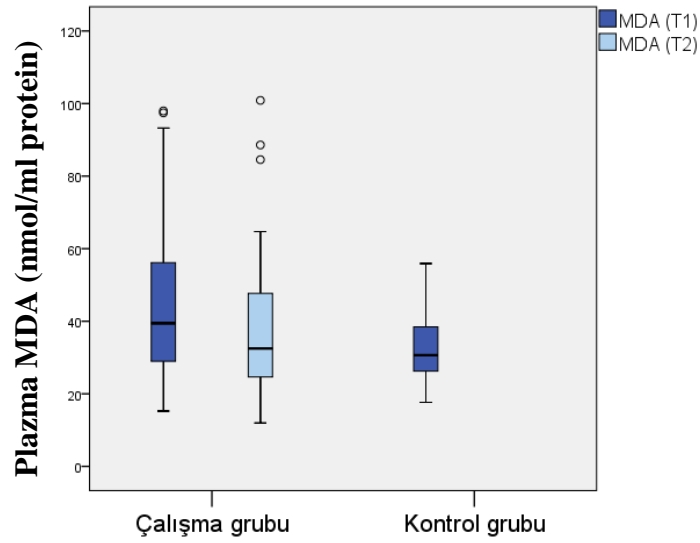
Çalışma grubunda NBO tedavisi alan hastaların ($n=47$) bazal (T_1), tedavi sonrası 6. saat (T_2) oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri ile kontrol grubu ($n=29$) düzeylerinin dağılımı kutu grafiği ile şekil 4.3 – şekil 4.9’da verildi.



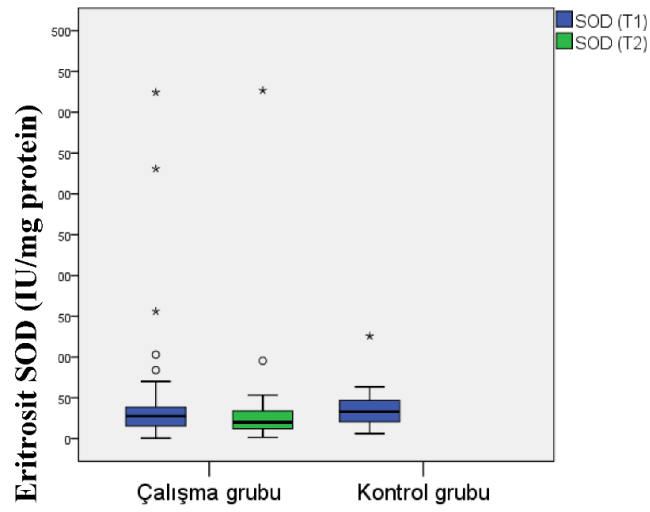
Şekil 4.3. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T_1), tedavi sonrası (T_2) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T_1) idrar 8-hidroksi-deoksiguanozin düzeyleri.



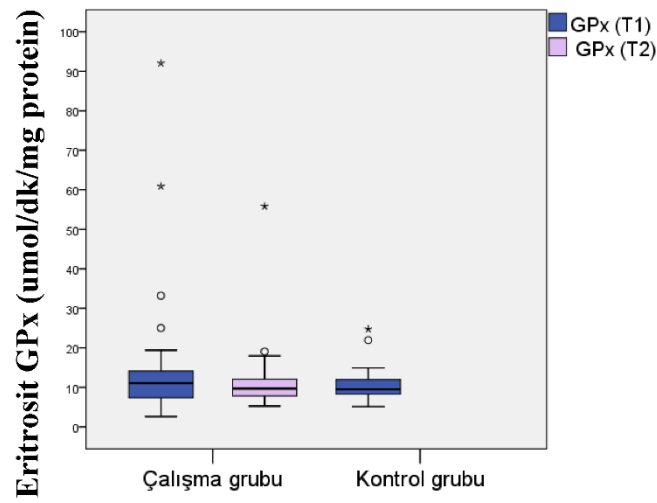
Şekil 4.4. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T₁), tedavi sonrası (T₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T₁) plazma protein karbonil düzeyleri.



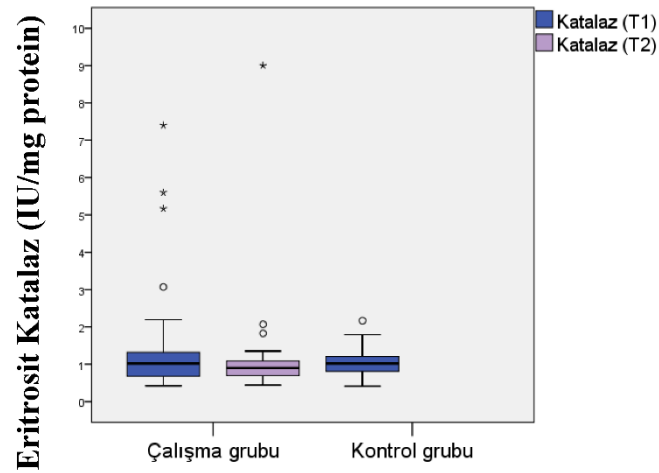
Şekil 4.5. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T₁), tedavi sonrası (T₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T₁) plazma malondialdehit düzeyleri.



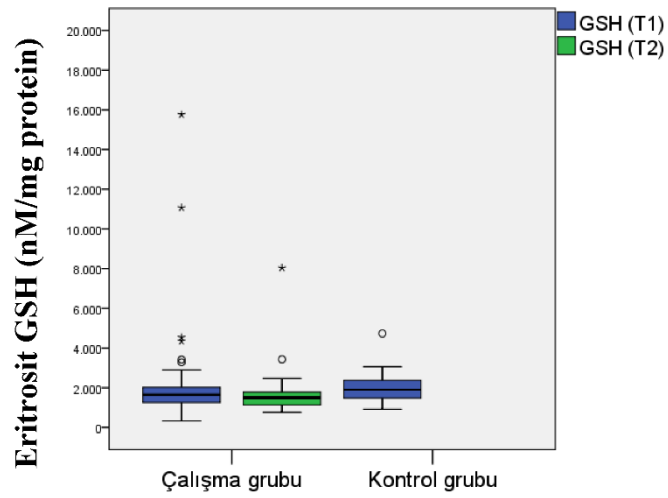
Şekil 4.6. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T₁), tedavi sonrası (T₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T₁) eritrosit süperoksit dismutaz enzim aktivitesi.



Şekil 4.7. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T₁), tedavi sonrası (T₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T₁) eritrosit glutatyon peroksidaz enzim aktivitesi.



Şekil 4.8. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T₁), tedavi sonrası (T₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T₁) eritrosit katalaz enzim aktivitesi.



Şekil 4.9. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi (T₁), tedavi sonrası (T₂) düzeyleri ile kontrol grubunun bazal (T₁) eritrosit glutatyon düzeyleri..

4.3. Hiperbarik Oksijen Tedavi Öncesi (T₃) ve Sonrasında (T₄) Ölçülen Oksidan ve Antioksidan Parametre Düzeylerinin Karşılaştırılması

Hiperbarik oksijen tedavisi alan üç hasta tedavi öncesi ve sonrası örnekleme yapılamadığından değerlendirme dışı bırakıldı. Bu üç hasta ilk 6 saat içinde HBO tedavisi almadığından NBO grubu olarak değerlendirildi. Hiperbarik oksijen tedavisi alan 11 hasta 6. saatte, 2 hasta ilk 6 saatten sonra HBO tedavisi aldı. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası örnekleme zamanları arasında geçen süre minimum 4 saat, maksimum 6 saat idi.

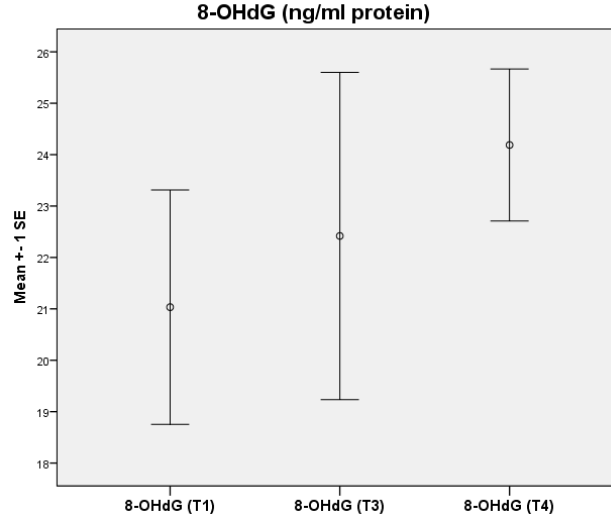
Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen oksidan ve antioksidan parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0,05$)

Tablo 4.6. Hiperbarik oksijen tedavisi öncesi (T₃) (n=13) ve sonrasında (T₄) ölçülen oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

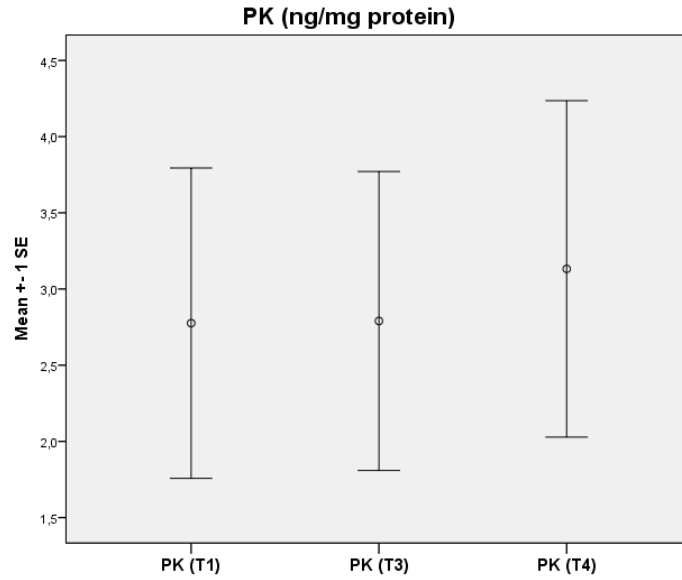
	HBO Tedavi Öncesi	HBO Tedavi Sonrası	p
İdrar 8-OHdG (ng/ml)	24,52 (16,92-31,11)	24,09 (18,71-30,18)	0,77
Plazma PK (ng/mg protein)	2,85 (0,98-5,91)	3,16 (1,03-6,87)	0,059
Plazma MDA (nmol/ml protein)	30,23 (11,98-69,51)	38,17 (16,80-57,21)	0,50
Eritrosit SOD (IU/mg protein)	27,65 (12,07-54,50)	26,76 (7,38-79,35)	0,97
Eritrosit GPx (μmol/dk/mg protein)	10,61 (5,26-16,74)	9,69 (4,92-20,38)	0,91
Eritrosit Katalaz (IU/mg protein)	0,86 (0,53-1,83)	1,03 (0,48-1,53)	0,61
Eritrosit GSH (nM/mg protein)	1701,89 (802,85-2388,55)	1529,14 (762,67-2725,72)	0,95

Oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. HBO: Hiperbarik oksijen, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin; PK: protein karbonili; MDA: malondialdehit; SOD: süperoksit dismutaz; GPx: glutatyon peroksidaz; GSH: Glutatyon.

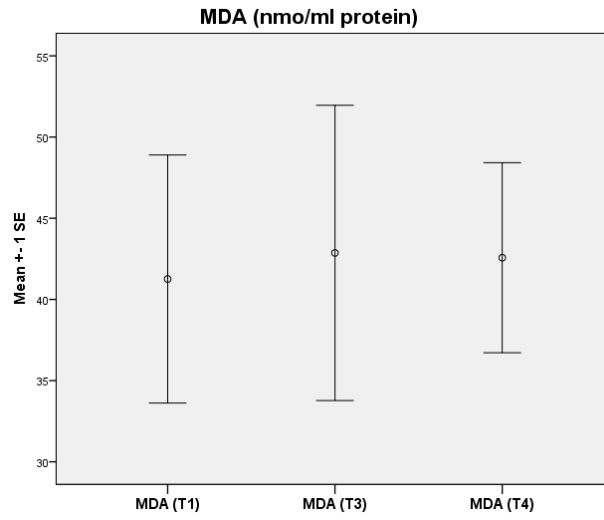
Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların (n=13) bazal (T₁), HBO tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri “error-plot” grafiği ile şekil 4.10-şekil 4.16’da verildi.



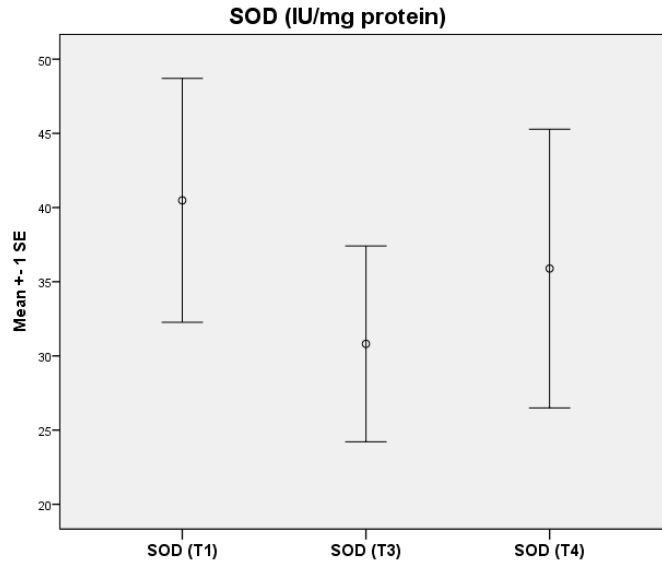
Şekil 4.10. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) idrar 8-hidroksi-deoksiguanozin düzeylerinin dağılımı. (n=4 hasta, p= 0,77)



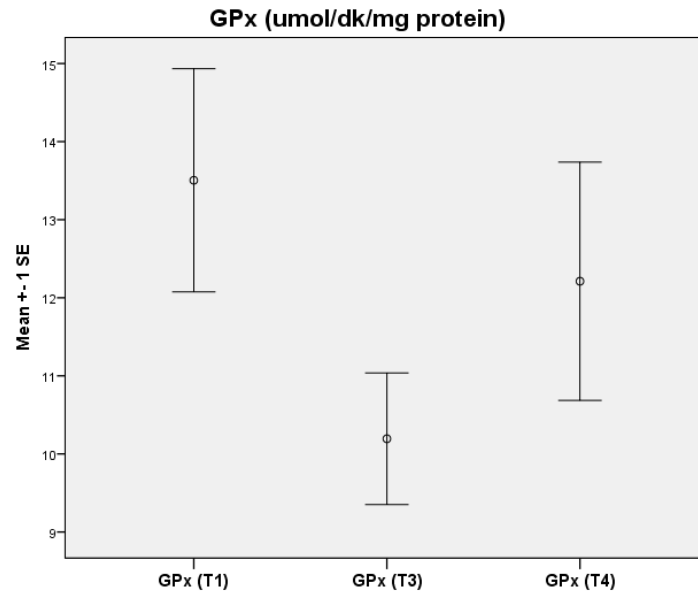
Şekil 4.11. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) plazma protein karbonil düzeylerinin dağılımı. (n=5 hasta, p=0,5)



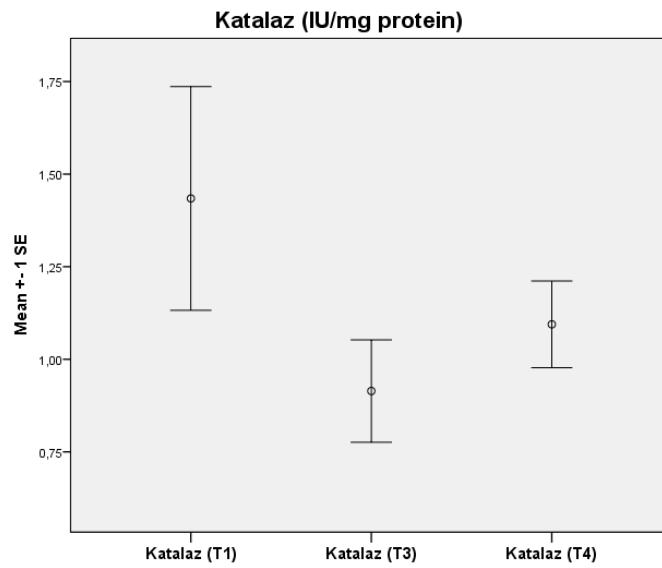
Şekil 4.12. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) plazma malondialdehit düzeylerinin dağılımı. (n=7, p=0,84)



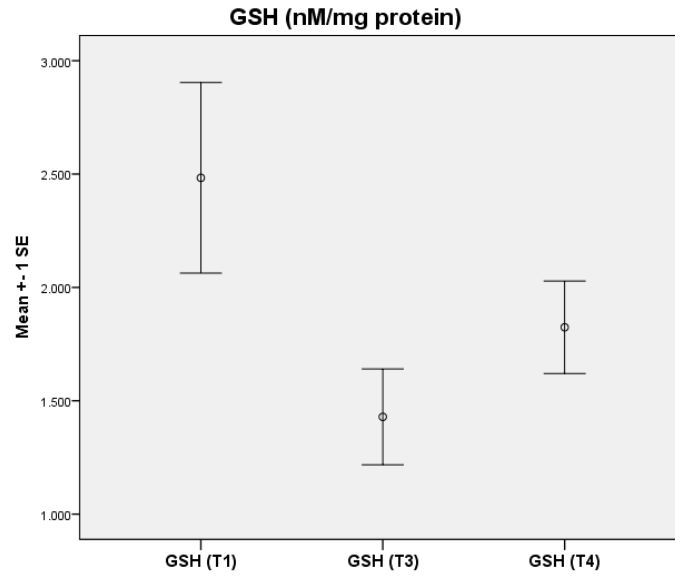
Şekil 4.13. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) eritrosit süperoksit dismutaz enzim aktivitesinin dağılımı. (n=7, p= 0,86)



Şekil 4.14. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) eritrosit glutatyon peroksidaz enzim aktivitesinin dağılımları. (n=7, p=0,36)



Şekil 4.15. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) eritrosit katalaz enzim aktivitesinin dağılımı. (n=7, p=0,1)



Şekil 4.16. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların bazal (T₁), tedavi öncesi (T₃) ve tedavi sonrası (T₄) eritrosit glutatyon düzeylerinin dağılımı. (n=7, p=0,36)

4.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisi Alan ve Almayan Hastaların Karşılaştırılması

Çocuk acil polikliniğine CO zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastalar, COHb düzeyi, klinik bulguları ve laboratuvar sonuçları (kardiak enzim yüksekliği) ile HBO tedavi planı yapıldığından başvuru anında HBO tedavisi almasına karar verilen hastalar (n=16) ile sadece NBO tedavisi alan hastaların (n=31) bazal (T₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 4.7). Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan (sadece NBO tedavisi alan hastalar) hastaların tedavi öncesi bazal (T₁) ölçülen oksidan ve antioksidan parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,05).

Ayrıca her iki tedaviden sonra bakılan oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri de (T₂-T₄) karşılaştırıldı (Tablo 4.8). Normobarik (n=34) ve HBO tedavisi alan (n=13) hastaların her iki tedaviden sonra ölçülen (T₂-T₄) oksidan ve antioksidan parametrelerinde de istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05).

Tablo 4.7. Hiperbarik oksijen tedavisi alan (n=16) ve almayan (n=31) hastaların bazal (T₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

	HBO Tedavisi Alan	HBO tedavisi* almayan	p
İdrar 8-OHdG (ng/ml)	22,22 (16,01-30,15)	23,33 (18,18-27,82)	0,84
Plazma PK (ng/mg protein)	2,22 (0,57-7,75)	2,20 (0,99-6,72)	0,73
Plazma MDA (nmol/ml protein)	40,20 (15,25-97,97)	32,48 (18,89-68,65)	0,89
Eritrosit SOD (IU/mg protein)	25,09 (0,49-424,39)	32,48 (10,28-83,91)	0,11
Eritrosit GPx (µmol/dk/mg protein)	9,7 (2,63-92,04)	13,13 (5,85-19,41)	0,16
Eritrosit Katalaz (IU/mg protein)	0,99 (0,42-7,40)	1,10 (0,46-3,07)	0,69
Eritrosit GSH (nM/mg protein)	1576,14 (327,06-15760,05)	1976,60 (953,08-4345,05)	0,27

*Sadece HBO tedavisi alan hastalardır.

Oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

HBO: Hiperbarik oksijen, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin; PK: protein karbonili; MDA: malondialdehit; SOD: süperoksit dismutaz; GPx: glutatyon peroksidaz; GSH: Glutatyon.

Tablo 4.8. Normobarik oksijen tedavisi sonrasında (T₂) (n=34) ve hiperbarik oksijen tedavisi sonrasında (T₄) (n=13) ölçülen oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması.

	NBO sonrası	HBO sonrası	p
İdrar 8-OHdG (ng/ml)	22,16 (15,11-36,48)	24,09 (18,71-30,18)	0,55
Plazma PK (ng/mg protein)	2,13 (0,52-8,22)	3,16 (1,03-6,87)	0,31
Plazma MDA (nmol/ml protein)	32,49 (13,64-100,86)	38,17 (16,80-57,21)	0,68
Eritrosit SOD (IU/mg protein)	15,10 (7,38-79,35)	26,76 (7,38-79,35)	0,11
Eritrosit GPx (µmol/dk/mg protein)	9,11 (5,32-55,82)	9,69 (4,92-20,38)	0,76
Eritrosit Katalaz (IU/mg protein)	0,92 (0,44-9)	1,03 (0,48-1,53)	0,31
Eritrosit GSH (nM/mg protein)	1497,22 (878,66-8036,36)	1529,14 (762,67-2725,72)	0,81

Oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

NBO: Normobarik oksijen, 8-OHdG: 8-hidroksi deoksiguanozin; PK: protein karbonili; MDA: malondialdehit; SOD: süperoksit dismutaz; GPx: glutatyon peroksidaz; GSH: Glutatyon.

5. TARTIŞMA

Karbonmonoksit zehirlenmesi olan çocuklarda oksidan ve antioksidan parametrelerin düzeylerini ve verilen tedavi ile olan ilişkisini değerlendiren bu çalışmada, CO zehirlenmesi olan hastalarda oksidatif stresi gösteren plazma MDA düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca NBO tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası sadece katalaz enzim aktivitesinde azalma olduğu, HBO tedavisi alan hastalarda ise tedavi sonrası oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptandı. Çalışmamızın sonuçları, çocuklarda CO zehirlenmesinin erken saatlerinde lipid peroksidasyonunun başladığını, ancak NBO ya da HBO tedavisinin oksidan ve antioksidan sistem üzerine önemli bir etkisinin olmadığını destekledi. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma, CO zehirlenmesi olan çocuklarda oksidan ve antioksidan parametrelerin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Karbonmonoksit zehirlenmesinin patofizyolojisinde oksidatif stres önemli bir rol oynar. Yapılan çalışmalarla artmış CO'nun hipoksiye ikincil olarak oksidatif stresi arttırdığı, hücrel solunumu engellediği ve ROB'un üretilmesine neden olduğu, aynı zamanda hipoksiden bağımsız mekanizmalarla inflamasyona neden olarak nörolojik ve kardiyak hasara katkıda bulunduğu bilinmektedir. Günümüze kadar yapılan çalışmaların birçoğu hayvan çalışması olup, bu çalışmaların önemli bir kısmı CO zehirlenmesinin patofizyolojik mekanizmalarının araştırılması, gecikmiş nöropsikolojik hasarı belirleyen faktörlerin saptanması ve yeni tedavi yöntemlerinin deneysel olarak etkilerinin belirlenmesi için yapılmıştır (19, 31, 68). Ancak çalışmaların birçoğunda farklı sonuçların elde edilmesi, CO'nun hücrel düzeydeki etkilerinin düşünüldüğünden daha karmaşık ve ölümcül olması, oksijen tedavisinin kısa ve uzun dönem etkileri hakkında yeterli kanıtların olmaması nedeniyle, CO'nun oksidatif strese ve antioksidan savunma sistemine olan etkileri halen araştırılmaktadır. Karbonmonoksit zehirlenmesinin oksidan ve antioksidan sistem üzerine olan etkilerini değerlendiren az sayıda erişkin çalışması olsa da, çocuklarda CO'nun oksidatif stres ve antioksidan sistem üzerine olan etkileri de tam olarak bilinmemektedir.

Kavaklı ve arkadaşları (67) tarafından yetişkinlerde yapılan bir çalışmada; CO zehirlenmesi olan 88 yetişkin hastanın başvurusu sırasında total oksidan kapasite (TOS) ve total antioksidan kapasite (TAS) ile oksidatif stres indeksi (TOS/TAS) değerlendirildi. Çalışmada hastalar acil servise başvurduğu ilk anda ve tedaviden 6

saat sonra TOS ve TAS düzeyleri için kan örnekleri alınarak sonuçlar kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Çalışmada başvuru sırasındaki TOS düzeyi ile OSI'nin CO zehirlenme grubunda belirgin arttığı, oksijen tedavisi sonrasında ise TOS düzeyleri ve OSI'nin anlamlı azaldığı gösterildi. Ayrıca çalışmada TAS düzeylerinde artış olmadığı ve verilen oksijen tedavisinin antioksidanların düzeylerini etkilemediği görüldü. Çalışmada OSI'nin COHb'ye ek olarak HBO tedavi kararı verilmesinde kullanılabileceği önerildi. Daha da önemlisi CO zehirlenmesine bağlı uzun süreli sonuçların öngörülmesinde oksidatif stres parametrelerinin erken biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceği vurgulandı (67). Ancak bu çalışmada OSI'nin ciddi zehirlenmeyi ayırt edip etmediği, klinik bulgular, COHb düzeyi ve HBO tedavisi ile olan ilişkisi değerlendirilmediğinden araştırmacıların önerileri tartışmalı olup, başka çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir. Yetişkin CO zehirlenmesi olan hastalarda yapılan bu çalışmanın sonuçları, çalışmada kullanılan yöntem aynı olmasa da bizim çalışmamızdan oldukça farklıdır. Kavaklı ve arkadaşlarının (67) çalışmasında, çalışmamızdan farklı olarak CO zehirlenmesinin oksidatif stresi arttırdığı, buna karşılık oksijen tedavisinin oksidatif stresi azalttığı görülürken; çalışmamızda olduğu gibi antioksidan sistemde herhangi bir etki yaratmadığı saptanmıştır.

Karbonmonoksit zehirlenmesinde CO'ya maruz kalma süresinin, COHb düzeyinin ve klinik bulguların zehirlenmenin ciddiyetini belirlemede önemli rolü olduğu bilinmektedir. Ancak özellikle COHb düzeyinin artması ile semptomların görülmesi arasında bir ilişki olduğu bilinse de, yapılan birçok çalışmada bu ilişkinin olmadığı dikkati çekmektedir. Daha önce yapmış olduğumuz ve kardiyak hasarı belirleyen klinik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada COHb düzeyi ile miyokard hasarı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi (25). Yakın zamanda yaptığımız ve ciddi CO zehirlenmesine işaret eden faktörlerin araştırıldığı bir başka çalışmamızda da COHb ile klinik bulgular arasında ilişki gösterilemedi. Ancak başvuru sırasındaki düşük GKS skorunun, yüksek lökosit sayısının ve artmış troponin-t düzeyinin ciddi CO zehirlenmesi ile ilişkili olduğu görüldü (108). Çalışmamızda CO zehirlenmesine bağlı semptomu olan ve olmayan hastalardaki COHb düzeyleri arasında anlamlı farklılığın olmayışı da, semptomların görülmesi ile başka bir deyişle zehirlenme şiddeti ile COHb düzeyi arasında ilişki olmadığını destekledi. Ayrıca çalışmamızda

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CO zehirlenmesi olan hastalarda lökosit sayısının anlamlı yüksek olduğu, ancak semptomatik olan hastalarla semptomu olmayan hastalar arasında bu açıdan bir farklılık olmadığı da saptandı. Myokard hasarı olan çok az sayıda hasta olduğundan bu açıdan değerlendirme yapılamadı. Ancak bu sonuçlar CO zehirlenmesinin şiddetini belirlemede başka belirteçlerin olması gerektiği düşüncesini desteklemektedir.

Oksidan ve antioksidan sistemin araştırılmasının önemli bir nedeni de; zehirlenmenin ciddiyetinin belirlenmesinde, zehirlenme sonrası sonuçların tahmin edilmesinde ve tedavi seçiminde kullanılacak yeni bir belirteç arayışıdır. Çalışmamızda CO zehirlenmesine bağlı semptomatik olan ve olmayan hastaların oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri karşılaştırıldığında belirgin bir farklılık olmadığı; benzer şekilde semptomatik olan hastalarda plazma MDA düzeyleri dışında kontrol grubu arasında da farklılık olmadığı görüldü. Verilen tedavi şekline göre hastalar ayrıca değerlendirildiğinde de HBO ve NBO tedavisi verilen hastaların bazal oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinde de anlamlı farklılık olmadığı saptandı. Çalışmamızda plazma MDA düzeyi dışında oksidan ve antioksidan parametrelerde anlamlı farklılığın olmayışı, zehirlenmenin ciddiyetine karar vermek için ya da oksijen tedavisi seçiminde oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin yeterli kriter olamayacağını düşündürdü. Ancak zehirlenmeden sonraki ilk saatlerde yükselen plazma MDA düzeyleri, CO'ya bağlı oksidatif stresin başladığını gösterse de, semptomatik olan hastalarda bu yüksekliğin gösterilemeyişi düşündürücüdür. Çocuklarda plazma MDA düzeyinin zehirlenmenin ciddiyeti ile ilişkisinin olup olmadığına daha fazla sayıda hasta ve çalışma ile desteklenmesi gerekmektedir.

Karbonmonoksit zehirlenmesi beyinde interstisyel glutamat birikime ve OH• aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda CO zehirlenmesine bağlı hipoksiden sonra enzimatik olmayan hidroksilasyonun gösterilmesi, oksidatif stresin arttığını desteklemektedir. Reaktif oksijen bileşiklerinin üretiminde artış, antioksidan savunma sisteminde yetersizlik olması, lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarının artışına neden olur. Ancak CO zehirlenmesine bağlı gecikmiş nöronal hasara oksidatif stresin etkisinin olup olmadığı açıklığa kavuşmamıştır (109-111). Çalışmamızda CO zehirlenmesi olan çocuklarda artmış bulunan plazma MDA düzeylerinin zehirlenme

sonrası görülen muhtemel nöropsikolojik bozukluklarla olan ilişkisinin de daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Yetişkinlerde nöropsikolojik bozuklukların sık görüldüğünü gösteren çok sayıda çalışma olduğundan, CO zehirlenmesinde tedavinin temel amacı gecikmiş nöropsikolojik bozuklukların önlenmesidir. Ancak şimdiye kadar bu bozukluklara neden olan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılammıştır. Zehirlenme sonrası iyileşme tamamlandıktan sonraki haftalar içinde gelişen gecikmiş nöropsikolojik bozuklukların sıklığı kabul edilmiş tanısal kriterlerin olmaması nedeniyle %3 ile %40 arasında değişmektedir. En sıklıkla görülen bozukluklar nörolojik defisitler, bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve duygu-durum bozukluklarıdır. Yapılan çalışmalarda gecikmiş nöropsikolojik bozuklukların büyük bir kısmının ilk bir ay içinde düzeldiği, ancak %25 kadarının kalıcı olduğu bildirilmiştir (112). Ancak CO zehirlenmesinden sonra çocuklarda gecikmiş nöropsikolojik bozuklukların görülme sıklığı konusunda da yeterli çalışma yoktur. Özellikle hafıza sorunlarına neden olması ve gelişim basamaklarına göre uygulanacak testlerin karmaşıklığı nedeniyle çocuklarda nöropsikolojik bozuklukların tesbit edilmesi oldukça zordur (109). Gecikmiş nöropsikolojik bozuklukların temel klinik semptomu hafıza sorunlarıdır. Ando ve arkadaşları (113) tarafından, CO'nun hafıza fonksiyonunda bozulmalara neden olduğu ve hafıza sorunlarının insanlarda CO zehirlenmesinden sonraki günler içinde sinsi bir şekilde geliştiği rapor edildi. Yapılan çalışmalarda gecikmiş nöropsikolojik sorunların lipid peroksidasyonu ile ilişkisi olduğu, özellikle beyin dokusunun lipidlerden zengin oluşu nedeniyle CO'nun etkilerine daha hassas olmasının bu bozuklukların görülme olasılığını arttırdığı üzerinde durulmaktadır (113,114). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda artmış MDA düzeyleri, CO zehirlenmelerinde lipid peroksidasyonunun çocukluk yaş grubunda da önemli olduğunu göstermektedir. Ancak zehirlenme sonrasındaki günlerde hastalar tekrar değerlendirilmediği ve geç nörolojik hasar açısından takip edilmediği için MDA düzeylerindeki artışın uzun dönem etkileri konusunda yorum yapmak zordur.

Garrabou ve arkadaşlarının (115) yakın zamanda yaptığı bir çalışmada CO zehirlenmesi olan hastalarda serum lipid peroksidasyon ürünleri ölçülerek, klinik bulgularla olan ilişkisi değerlendirildi. Serum lipid peroksidasyon ürünlerinin düzeyleri orta ve ağır şiddette zehirlenmesi olan hastalarda benzer bulundu. Tedavi

öncesi lipid peroksidasyon ürün düzeyleri ile 3 ay süreli izlem sırasında görülen semptom sayısı arasında güçlü bir ilişkinin olduğu; ayrıca gecikmiş nörolojik sekeli olan hastalarda tedavi öncesi lipid peroksidasyon düzeyinin, nörolojik sekeli olmayanlardan daha yüksek olduğu gösterildi (115). Karbonmonoksit aracılı beyin hasarının serbest radikal kaskatının bir sonucu olduğu ve antioksidan sistem ile oksidatif stres arasındaki denge ile kuvvetli ilişkisi olduğunun gösterilmesi ile ilgili kanıtlar doğrultusunda akut antioksidan güçlendirmenin, CO zehirlenmesinde gecikmiş nörolojik sekelleri önlemek için yeni terapötik strateji olabileceği de düşünülmektedir (64, 116).

Karbonmonoksit zehirlenmesinde CO zehirlenmesi olan ratlarda magnezyum sülfatın beyinde lipid peroksidasyonunu azaltıp azaltmadığı ya da önleyip önlemediğini gösteren bir çalışmada 40 adet rat 5 gruba ayrılarak (her grupta 8 adet rat) çalışma ve tedavi grubu oluşturuldu. Oksidatif stres ve antioksidan enzim düzeyleri zehirlenmeden 6 st sonra ve 24 saat sonra değerlendirildi. Çalışmanın sonuçlarına göre zehirlenmeden sonraki 6. Saatte NO düzeyinde farklılık olmadığı, zehirlenme grubunda MDA düzeyinde artma, SOD düzeyinin zehirlenme grubunda azaldığı, katalaz aktivitesinin arttığı; GPx'in zehirlenme grubunda 24. saatte azaldığı gösterildi. Çalışmanın sonuçlarına göre; CO'nun ilk 6 saat içinde belirgin hasara neden olduğu, magnezyum sülfatın da CO'nun etkilerine karşı koruyucu etkisi olduğu gösterildi (117).

Çalışmamızda NBO tedavisinden 6 saat sonra değerlendirilen oksidan ve antioksidan parametrelerde katalaz dışında anlamlı bir değişiklik gösterilemedi. Eritrosit katalaz enzim aktivitesinde oksijen tedavisi ile azalma izlendi. Ancak HBO tedavisi alan hastalarda böyle bir azalmanın gösterilemeyişi, hiperoksinin katalaz üzerine olumsuz etkisi olduğu sonucunu desteklemedi. Normobarik oksijen tedavisi alan hastalarda başlangıçta gösterilen artmış plazma MDA düzeylerinin de daha fazla artmaması, hastaların oksijen desteğinden fayda gördüğünü düşündürdü.

Akut CO zehirlenmesinden sonra hastaların dolaşımında bulunan lenfosit membranındaki oksidatif hasarın araştırıldığı bir çalışmada ise kontrol grubu ile karşılaştırıldığında lipid peroksidasyonunda belirgin artış olduğu görüldü. Lipid peroksidasyonu dışında CO'ya maruz kalan ratların kanında TBARS- lipid peroksidasyonun ürünleri, okside proteinler, GSH ve GSSG'nin belirgin arttığı

bulundu. Nitrik oksit sentaz inhibitörü, N-nitro L-arjinin metil ester hidroklorid (L-NAME) ile tedavi edilen ratlarda, GSH ve GSSG'nin artışının başarılı bir şekilde inhibe edildiği de gösterildi. Bu nedenle NO'nun GSH'ın yükselmesinde önemli bir rolü olabileceği, CO'ya maruziyet sırasında gelişen erken perivasküler oksidatif değişikliklerin, NO kökenli ROB'a bağlı geliştiği sonucuna varıldı. Nitrik oksit aracılı değişikliklerin, CO zehirlenmesine bağlı olarak beyinde gelişen lipid peroksidasyonuna neden olan hücresel ve biyokimyasal değişiklikleri başlatan bir faktör olduğu ileri sürüldü (69,70).

Glutasyon beyinde bulunan önemli bir antioksidan moleküldür ve GPx'in oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde substrat olarak rol alır. Antioksidan enzimlerin aktivitesi, diğer dokulara göre beyinde daha düşük olduğundan, CO zehirlenmesinden hemen sonra mitokondriyal GSH/GSSG oranlarında azalma ile kendini gösteren oksidatif stres sırasında oluşan ROB'un beyindeki detoksifikasyonunda GSH önemli rol oynar. Thom ve arkadaşlarının (70) yaptığı çalışmada ratlarda bakılan plazma TBARS, protein karbonilleri, GSH ve GSSG düzeylerinde CO zehirlenmesinden sonra belirgin artış olduğu gösterildi (70).

Gecikmiş nöropsikolojik sekelin tedavisinin araştırıldığı tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada da, CO zehirlenmesi olan ve gecikmiş nöropsikolojik sekel oluşturulan tavşanlarda; SOD aktivitesinde azalma, MDA düzeyinde ise artış olduğu gösterildi. Aynı çalışmada serbest radikal yakalayıcısı olan edaravon verilen tavşanlarda ise tam tersi sonuçların elde edilmesi nedeniyle geç nöropsikolojik sekel bulguları olan hastalarda bu tedavinin kullanılabileceği ileri sürüldü (98).

Karbonmonoksit zehirlenmesi ile oksidan-antioksidan sistem ilişkisinin araştırıldığı tüm çalışmalarda genel olarak oksidatif stresin arttığı, antioksidan enzim aktivitesi ya da madde düzeylerinin değişmediği ya da azaldığı izlenimi olsa da görülüyor ki çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir. Ancak en önemli faktörün lipid peroksidasyonu olduğu konusunda daha fazla kanıt bulunmaktadır. Çalışmamızda zehirlenme grubunda MDA düzeyinin yüksek bulunması, bu konunun üzerine gidilmesi, daha fazla çalışmanın yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın önemli hedeflerinden biri de HBO tedavisinin oksidan ve antioksidan parametreleri nasıl etkilediğinin belirlenmesiydi. Ancak hem HBO tedavisi verilmeden önce ve sonra bakılan oksidan ve antioksidan parametre

düzeylerinde, hem de NBO ve HBO tedavisi alan hastaların bazal ve tedavi sonrasındaki oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı görüldü. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların klinik olarak daha ciddi, COHb düzeyleri daha yüksek ve çalışma grubunda ÇYBÜ'ne yatan hasta olmasa da az sayıdaki myokard hasarı olan hastaların bu grubu oluşturduğu düşünüldüğünde, hiçbir durumda oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinde anlamlı bir değişiklik saptanmaması düşündürücüdür. Bu sonuçlara göre en azından tek seans HBO tedavisinin oksidatif stresi arttırmadığı, antioksidan sistemi etkilemediği söylenebilir. Ancak çalışmamızda oksidan ve antioksidan parametreler çocukluk yaş grubunda ilk defa değerlendirildiğinden ve hasta sayısının nisbeten az olması nedeniyle daha fazla sayıda hasta ile bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir.

Hiperbarik oksijen tedavisi kanda çözülmüş halde bulunan oksijen miktarını ve arteriyel oksijen basıncının artmasına, COHb'nin yarılanma ömrünün kısılmasına ve sitokrom oksidaz enzimine CO'nun bağlanmasının engellenmesine neden olduğundan CO zehirlenmelerinde önerilen bir tedavidir (21,22,82). Akut CO zehirlenmesi dışında hava embolisi, yumuşak doku enfeksiyonları, radyasyon nekrozu, yetersiz yara iyileşmesi gibi klinik durumlarda da kullanılmaktadır (118). Hiperbarik oksijen tedavisinin etkileri hakkında yapılmış çok sayıda çalışma bulunsa da halen yaşam oranlarını artırıp artırmadığı ya da nöropsikolojik defisit görülme ihtimalini azaltıp azaltmadığı konusunda kesin bir görüş bulunmamaktadır. Ancak günümüzde HBO tedavisinin CO zehirlenmesinde etkili olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.

Hiperbarik oksijenin özellikle hücresel düzeyde yapmış olduğu değişiklikler de, oksidan ve antioksidan sisteme ait parametrelerin düzeyleri, hayvan modelleri üzerinde yapılmış deneylerle ve yetişkinlerde yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında HBO tedavisinin ROB üretiminde artışa neden olarak lipid, protein ve DNA oksidasyonu yolu ile hücresel hasara neden olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Bu nedenle genel olarak HBO tedavisinin oksidatif stres ve onun biyolojik sonuçlarının değerlendirilmesinde mükemmel bir model olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (119, 120). Buna karşılık çalışmaların bir kısmında ise HBO tedavisinin oksidatif sistemi baskılayarak yararlı etkisinin olduğu gösterilmiştir (29-31,64-70).

Dennog ve arkadaşları (95), yaşları 20-39 arasında değişen sağlıklı yetişkinlere verilen tek seans HBO tedavisi sonrasında antioksidan özellikteki vitamin ve enzim düzeylerini değerlendirdi. Çalışmada HBO tedavisi öncesinde ve tedaviden 24 saat sonra bakılan plazma vitamin A, C ve E, GSH düzeyleri ile eritrosit SOD, GPx, katalaz düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı rapor edildi. Ancak oksidatif strese karşı hücrel savunmada rol oynayan ve lenfositlerde bakılan HSP-170 (heat shock protein) düzeyinde artış oluştu görüldü. Ayrıca çalışmada üç hastada antioksidan desteği verilmesinin HBO tedavisine bağlı DNA hasarına karşı koruyuculuğunun olup olmadığı araştırıldığında, vitamin E (7 gün süreyle 800 mg) ya da N-asetilsistein tedavisinin (HBO tedavisinden bir saat önce 400 mg) bu antioksidan enzimlere herhangi bir etkisinin olmadığı da gösterildi. Bu çalışmada eritrosit SOD, katalaz ve GPx antioksidan enzim düzeylerinde artış olmamasının, bu enzimlerin insanlarda HBO sonrası artmış oksidatif strese karşı savunmada rol almadıklarını düşündürdüğü, buna karşılık tedavi sonrasında artan HSP-170'in ise HBO tedavisi sonrasında oksidan hasara karşı hücrel savunmada önemli rolü olduğu ileri sürüldü. Çalışmada araştırmacılar bu enzimlerin aktivitesindeki değişikliklerin kanda gösterilmesinin uygun olmadığını, daha önce yapılan çalışmalarda bu enzimlerin beyinde ve akciğerde hiperoksi sonrası arttığının gösterilmesi nedeniyle kanın, enzim düzeylerinin gösterilmesinde uygun olmadığını da bildirdiler. Nedeninin ise eritrositlerde bulunan yüksek konsantrasyondaki diğer enzimlerin sonuçları maskeleyiş olabileceği düşünüldü (121-123).

Hiperbarik oksijen tedavisi verilme kararı alındığında maruz kalınan HBO tedavi sayısı (seans), süresi ve de hangi atmosfer basınçta verilmesi gerektiği konusunda da yeterli kanıt bulunmamaktadır. Benedetti ve arkadaşlarının (96) uzamış HBO tedavisi alan hastalardaki oksidatif stresi değerlendirmek için yaptıkları çalışmada; HBO tedavisi verilen hipoksi ile ilişkili farklı endikasyonlardaki patolojik durumlar (diabetik ayak, refrakter kronik osteomyelit ve aseptik nekroz) için 15 seans HBO tedavisine maruz kalan ve antioksidan tedavi almayan 12 hastada oksidatif stres ve antioksidan enzim düzeyleri belirlendi. Plazma ve eritrositteki oksidatif stres belirteçleri 1. st ve 15. HBO seansında bakıldı. Çalışmada artan HBO seanslarının, plazma ROB ve MDA düzeylerinde anlamlı artışa neden olduğu gösterildi. Plazma redükte glutatyon, alfa-tokoferol ve retinol düzeylerinde 15 seans HBO tedavisi

sonrasında belirgin değişiklik olmadığı, ancak eritrosit SOD ve katalaz aktivitesinde ilk HBO tedavisi ile karşılaştırıldığında belirgin azalma olduğu, GPx aktivitesinin ise değişmediği görüldü. Bu çalışma ile uzamış HBO tedavisine maruziyetin oksidatif strese neden olduğu, özellikle enzimatik antioksidan savunma mekanizmasını olumsuz etkilediği gösterildi.

Gasier ve arkadaşları (97) tarafından 12 gönüllü dalgıçta farklı atmosfer basınçlarında verilen HBO tedavisinin plazma ve eritrosit lipid peroksidasyonu (TBARS-thiobarbitürik asit reaktif maddesi), antioksidan enzim kapasitesi (SOD, katalaz, GPx) ve plazma NO üretimi (L-arjinin) üzerine olan etkileri değerlendirildi. Sadece eritrosit katalaz ve plazma GPx aktivitesinde ve plazma l-arjinin/ADMA (asimetrik dimetil arjinin) düzeylerinde hafif bir atış olduğu saptandı (97). Karbonmonoksit zehirlenmesine maruz bırakılan ratlarla yapılan başka bir çalışmada, 1,5 ATA basınçla HBO verilen hastalarda OH- üretiminde azalma (sadece mitokondride); 2,5 ATA basınçla oksijen verilen hastalarda ise OH- üretiminde artış olduğu (hem mitokondride, hem de sitozolde) gösterildi. Dimetiltioüre (DMTU), MAO inhibitörü pargilin verilen ratlarda 2,5ATA basınçta OH- üretiminde azalma olduğu gösterildi (99).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamızın sonuçlarını karşılaştırabileceğimiz deneysel olmayan ve insanlarda yapılan çok az sayıda çalışmanın olması, sonuçların yorumlanmasında zorluklara neden olmaktadır. Yapılan çalışmaların yöntemlerinin ve değerlendirilen parametrelerin farklılığı çalışmamızın bu çalışmalarla sağlıklı karşılaştırma yapılmasını da engellemektedir. Özellikle deneysel çalışmalarda zehirlenmeden sonraki ilk saatlerin zehirlenmenin etkilerinin en çok görüldüğü saatler olduğu gösterilmiş olsa da tedavi öncesi ve sonrası alınan örnekleme saatlerinin farklılığı da sonuçların karşılaştırılmasını engelleyen diğer önemli bir sorundur. Ayrıca hastaların kısa ve uzun süreli takibi yapılmadığından, oksidan ve antioksidan parametrelerin uzun süreli sorunlarla ilişkisi de değerlendirilemedi. Bu nedenle çocukluk yaş grubunda daha fazla sayıda CO zehirlenmesi olan ve/veya HBO tedavisi verilen hastanın değerlendirildiği daha kapsamlı çalışmalarla bu sonuçların desteklenmesi gerekmektedir. Bu sayede çocukların bu konuda da erişkinlerden farklılık gösterip göstermediği, hiperoksinin olumlu ya da olumsuz etkilerinin olup olmadığı sorularına yanıt alınabilir. Yapılan

yeni alışmalar CO zehirlenmesinin patofizyolojisinin yeterince anlaşılması, tedavi olanakları ve uzun süreli etkileri hakkında da daha net ve kanıta dayalı bilgiler sağlayacaktır.

Sonuç olarak; bu çalışmada CO'nun zehirlenmeden hemen sonra lipid peroksidasyonunu arttırdığı, NBO veya HBO tedavisinin oksidan ve antioksidan sisteme anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Başka bir deyişle CO zehirlenmesinin çocuklarda erken dönemde lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'yı arttırdığı, tek seans HBO tedavisinin CO zehirlenmesi olan çocuklarda oksidatif stresi ve antioksidan sistemi etkilemediği düşünöldü. Ancak ocuklarda CO ve HBO tedavisinin kısa ve uzun süreli etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi, oksidan ve antioksidan sistemin zehirlenme ve hiperoksi ile ilişkisinin tam olarak değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Karbonmonoksit zehirlenmesi olan çocuklarda oksidan ve antioksidan parametrelerin düzeylerini ve verilen tedavi ile olan ilişkisini değerlendiren bu çalışmada, CO zehirlenmesi olan hastalarda oksidatif stresi gösteren plazma MDA düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca NBO tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası sadece katalaz enzim aktivitesinde azalma olduğu, HBO tedavisi alan hastalarda ise tedavi sonrası oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı saptandı. Çalışma, CO zehirlenmesi olan çocuklarda oksidan ve antioksidan parametrelerin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmaya, 1 Mart 2015- 30 Nisan 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi ÇAP'da CO zehirlenmesi tanısı alan 47 hasta dahil edildi. 16 hastaya HBO tedavisi verildi. Bazal oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinin karşılaştırılması için kontrol grubu olarak 29 hasta alındı.

1. Çalışma grubundaki hastaların yaş ortalaması 105.5 ± 56.7 ay idi. %48,9'u erkekti.
2. Hastalar en sık doğal gaz (%55,3) bağlı zehirlenme ile başvurdu.
3. Hastaların %72,3'ü semptomatikti. En sık görülen başvuru şikayeti bilinç değişikliği (%21,3) ve kusma (%21,3) idi.
4. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastaların ortalama COHb düzeyi $\%18,8 \pm 7,2$ (8,4-36,4) olarak bulundu. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların ortalama COHb düzeyi ise $\%24,71 \pm 7,14$ (9,7 - 36,4) olarak bulundu.
5. Karbonmonoksit zehirlenmesi olan hastaların tümü çalışma grubu (n=47) olarak değerlendirildi. Çalışma grubunda 23 erkek (%48,9), kontrol grubunda 13 erkek (%44,8) hasta olup istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,72).
6. Çalışma grubunun yaş ortalaması $106,9 \pm 56,6$ ay ve kontrol grubunun yaş ortalaması $78 \pm 49,9$ ay olup, istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,13).
7. Çalışma ve kontrol grubunun bazal (T₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri karşılaştırıldığında 8-OHdG ve MDA düzeyleri dışında tüm bazal oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05). Bazal 8-OHdG düzeyi çalışma grubunda daha düşük bulunurken (p=0,002); MDA düzeyleri çalışma grubunda daha yüksek bulundu (p=0,019).

8. Çalışma grubunda semptomatik olan ve olmayan hastaların bazal (T₁) oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı saptandı (p>0,05).
9. Semptomatik olan hastaların (n=34) bazal oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri, kontrol grubunun (n=29) bazal düzeyleri ile karşılaştırıldığında sadece 8-OHdG ve MDA düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık olduğu (p<0,05), diğer oksidan ve antioksidan parametre düzeylerinde farklılık olmadığı görüldü (p>0,05).
10. Normobarik oksijen tedavisi alan hastaların (n=47) bazal (T₁-NBO tedavi öncesi) ve 6. saatte (T₂-NBO tedavi sonrası) ölçülen oksidan ve antioksidan parametre düzeyleri karşılaştırıldığında, eritrosit katalaz enzim aktivitesi dışında tedavi öncesi ve sonrası dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05). Eritrosit katalaz enzim aktivitesinin NBO tedavisinden sonra istatistiksel olarak anlamlı azaldığı görüldü (p=0,04).
11. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında ölçülen oksidan ve antioksidan parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05).
12. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan (sadece NBO tedavisi alan hastalar) hastaların tedavi öncesi bazal (T₁) ölçülen oksidan ve antioksidan parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05).
13. Normobarik (n=34) ve HBO tedavisi alan (n=13) hastaların her iki tedaviden sonra ölçülen (T₂ -T₄) oksidan ve antioksidan parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı (p>0,05).

Çalışmada CO'nun zehirlenmeden sonra erken saatler içinde lipid peroksidasyonunu arttırdığı, NBO veya HBO tedavisinin oksidan ve antioksidan sisteme anlamlı bir etkisinin olmadığı görüldü. Ancak gerek çalışmamızın sonuçlarının daha önce yapılan çalışmalarla karşılaştırılmasındaki güçlükler, gerek çocuklarda yapılan çalışmaların eksikliği, gerekse çalışmamız da dahil bu konuda yapılan çalışmalarda elde edilen farklı ve çelişkili sonuçlar; CO ve hiperoksinin, oksidan ve antioksidan sistemle ilişkisinin daha fazla araştırılması gerektiğini gösterdi. Çocuklarda CO ve HBO tedavisinin kısa ve uzun süreli etkilerinin daha iyi anlaşılabilmesi,

oksidan ve antioksidan sistemin CO zehirlenmesi ve hiperoksi ile ilişkisinin tam olarak değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu sayede tedavide de yeni gelişmeler beklenmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide poisoning after hurricane Katrina—Alabama, Louisiana, and Mississippi, August-September 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 996–8.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Public health consequences of a flood disaster—Iowa, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 653–6.
3. Broder J, Mehrotra A, Tintinalli J. Injuries from the 2002 North Carolina ice storm, and strategies for prevention. *Injury* 2005;36: 21–6.
4. Daley WR, Smith A, Paz-Argandona E, et al. An outbreak of carbon monoxide poisoning after a major ice storm in Maine. *J Emerg Med* 2000;18: 87–93.
5. US Environmental Protection Agency. Carbon monoxide. An introduction to indoor air quality (IAQ). Available at: <http://www.epa.gov/iaq/co.html#area>. Accessed December 28, 2011.
6. Kao LW, Nanagas KA. Toxicity associated with carbon monoxide. *Clin Lab Med* 2006; 26: 99–125.
7. Bauer I, Pannen BH. Bench-to-bedside review: Carbon monoxide—from mitochondrial poisoning to therapeutic use. *Crit Care* 2009;13: 220.
8. Lascaratos JG, Marketos SG. The carbon monoxide poisoning of two Byzantine emperors. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998;36: 103-107.
9. Tvedt B, Kjuus H. [Chronic CO poisoning. Use of generator gas during the second world war and recent research]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1997; 117: 2454-2457.
10. Weaver LK. Hyperbaric oxygen in carbon monoxide poisoning. *BMJ* 1999; 319: 1083-1084.
11. Juurlink, DN., Stanbrook, M.B.,McGuigan, M.A. (2000) Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* (2), CD002041.
12. Flanagan RJ, Rooney C, Griffiths C. Fatal poisoning in childhood, England & Wales 1968-2000. *Forensic Sci Int* 2005; 148: 121-129.
13. Marchi AG, Renier S, Mess G, Barbone F. Childhood poisoning: a population study in Trieste, Italy, 1975-1994. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 687-695.
14. Metin S, Yıldız Ş, Çakmak T, Demirbaş Ş. Frequency of Carbon Monoxide Poisoning in Turkey in 2010. *TAF Prev Med Bull* 2011;10: 587-592.

15. Karapirli M, Kandemir E, Akyol S, Kantarcı MN, Kaya M, Akyol O. Forensic and clinical carbon monoxide (CO) poisonings in Turkey: A detailed analysis. *J Forensic Leg Med*, 20 (2), 95-101.
16. Ozdemir R, Bayrakci B, Tekşam O, Yalçın B, Kale G. Thirty-three-year experience on childhood poisoning. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 251-9.
17. Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* 2003; 187: 25-38.
18. Sjöstrand T. Endogenous formation of carbon monoxide in man. *Nature* 1949;164:580.
19. Akyol S, Erdogan S, Idiz N ve arkadaşları. The role of reactive oxygen species and oxidative stress in carbon monoxide toxicity: An in-depth analysis. *Redox Report* 2014; 19: 180-189.
20. Ryter SW, Alam J, Choi AM. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to therapeutic applications. *Physiol Rev* 2006; 86: 583-650.
21. Guzman JA. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 2012; 28: 537–548.
22. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2009; 360: 1217–25.
23. Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, Spiess BD. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology* 2015; 334: 45–58.
24. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardio* 2005; 45: 1513-1516.
25. Teksam O, Gumus P, Bayrakci B, Erdogan I, Kale G. Acute cardiac effects of carbon monoxide poisoning in children. *Eur J Emerg Med* 2010; 17: 192-196.
26. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 2000; 55: 273-280.
27. Lapresle J, Fardeau M. The central nervous system and carbon monoxide poisoning. II. Anatomical study of brain lesions following intoxication with carbon monoxide (22 cases). *Prog Brain Res* 1967; 24: 31-74.
28. Prockop LD. Carbon monoxide brain toxicity: clinical, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, and neuropsychological effects in 9 people. *J Neuroimaging* 2005; 15: 144-149.
29. Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide-mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 123: 234-247.

30. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 1239-1248.
31. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 213: 152-159.
32. Warner BB, Wispe JR. Free radical mediated diseases in pediatrics. *Semin Perinatol* 1992; 16: 47-57.
33. Halliwell B, Gutteridge JMC (1989). *Free radicals in Biology and Medicine*. Oxford: University Press.
34. Gutteridge JMC. Biological origin of free radicals and mechanisms of antioxidant protection. *Chemico-Biological Interactions* 1994; 91: 133-140.
35. Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, Hronek M, Fikrova P, Rathouska J, Hrcniarikova D, Stetina R. Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiological Research* 2009; 58 (Suppl 1): 13-17.
36. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clinical Nutrition* 2005; 24: 172-183.
37. Halliwell B, Whiteman M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *British Journal of Pharmacology* 2004; 142: 231-255.
38. Neely MD, Zimmerman L, Picklo MJ, OU JJ, Morales CR, Montine KS ve arkadaşları. Congeners of N-acetyl-L-cysteine but not aminoguanidine act as neuroprotectants from the lipid peroxidation product 4-hydroxy-2-nonenal. *Free Radical Biology and Medicine* 2000; 29: 1028-1036.
39. Wei W, Liu Q, Tan Y, Liu L, Cai L. Oxidative stress, diabetes and diabetic complications. *Hemoglobin* 2009; 33: 370-377.
40. Beckman JS, et al. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: Implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 1620.
41. Reilly PM, et al. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991; 161: 488.
42. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993; 49: 481-493.
43. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence ?. *Lancet* 1994; 344: 721-724.

44. Saran M, Michel C, Bors W. Reactions of NO with O₂⁻. Implications for action of endothelium-derived relaxing factor. *Free Radic Res Commun* 1989; 83: 1705-1715.
45. Badwey JA, Karnowsky ML. Active oxygen species and functions of phagocytic leukocytes. *Ann Rev Biochem* 1980; 49: 695-726.
46. Freeman BA, Crapo JD. Biology of Disease: Free radicals and Tissue injury. *Lab Invest* 1982; 47: 412-426.
47. Stubbe J. Ribonucleotide reductase: amazing and confusing. *J Biol Chem* 1990; 265: 5329-5332.
48. Saugstad OD. Mechanisms of tissue injury by oxygen radicals: implications for neonatal disease. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1-4.
49. Özgüneş H, Tuncer S. İnflamatuvar eklem hastalıkları ve oksijen radikalleri. *Yeni Tıp Dergisi* 1993; 10: 47-50.
50. Babior BM. Oxygen-dependent microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 1978; 298: 659-668.
51. Comporti M. Three models of free radical-induced cell injury. *Chem Biol Interact* 1989; 72: 1-56.
52. Benedetti A, Casini AF, Ferrali M, Comporti M. Effects of diffusible products of peroxidation of rat liver microsomal lipids. *Biochem J* 1979; 180: 303-312.
53. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico Biological Interactions* 2006; 160: 1-40.
54. Burcham PC, Kaminskas LM, Fontaine FR, Petersen DR, Pyke SM. Aldehyde-sequestering drugs: tools for studying protein damage by lipid peroxidation products. *Toxicology* 2002; 181-182: 229-236.
55. Chirino YI, Pedraza-Chaverri J. Role of oxidative and nitrosative stress in cisplatin-induced nephrotoxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology* 2009; 61: 223-242.
56. Comporti M. Biology of disease. Lipid peroxidation and cellular damage in toxic liver injury. *Lab Invest* 1985; 53: 599-623.
57. Yoshino K, Matsuura T, Sano M, Saito S, Tomita I. Fluorimetric liquid chromatographic determination of aliphatic aldehydes arising from lipid peroxides. *Chem Pharm Bull* 1986; 34: 1694-1700.
58. Weitberg AB, Weitzman SA, Destrempe M, Latt SA, Stossel TP. Stimulated human phagocytes produce cytogenetic changes in cultured mammalian cells. *N Engl J Med* 1983; 308: 26-30.

59. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991; 11: 81-128.
60. Imlay JA, Chin SM, Linn S. Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science* 1988; 240: 640-642.
61. Halliwell B, Gutteridge JMC. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219: 1-14.
62. Halliwell B, Gutteridge JMC. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys* 1990; 280: 1-8.
63. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology* 2001; 54: 176-186.
64. Wang P, Zeng T, Zhang CL, Gao XC, Liu Z, Xie KQ, et al. Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. *Neurochem Res* 2009;34:1293–1298.
65. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Felz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* 1997;147:103–14.
66. Lopez IA, Acuna D, Beltran-Parrazal L, Lopez IE, Amarnani A, Cortes M, et al. Evidence for oxidative stress in the developing cerebellum of the rat after chronic mild carbon monoxide. exposure (0.0025% in air). *BMC Neurosci* 2009;10:53–71.
67. Kavakli HS, Erel O, Delice O, Gormez G, Isikoglu S, Tanriverdi F. Oxidative stress increases in carbon monoxide poisoning patients. *Hum Exp Toxicol* 2011;30:160–164.
68. Mizrak B, Celbis O, Parlakpınar H, Olmez E. Effect of melatonin and atenolol on carbon monoxide cardiotoxicity: an experimental study in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98: 565–568.
69. Ischiropoulos H, Beers MF, Ohnishi ST, Fisher D, Garner SE, Thom SR. Nitric oxide production and perivascular nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat. *J Clin Invest* 1996;97:2260–2267.
70. Thom SR, Kang M, Fisher D, Ischiropoulos H. Release of glutathione from erythrocytes and other markers of oxidative stress in carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 1997;82:1424–1432.
71. Betterman K, Patel S. Neurologic complications of carbon monoxide intoxication. *Handbook Clin Neurol* 2014; 120: 971-79.

72. Tengvar C, Johansson B, Sorensen J. Frontal lobe and cingulate cortical metabolic dysfunction in acquired akinetic mutism: a PET study of the interval form of carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 2004; 18: 615-625.
73. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, Weaver LK, Victoroff J, Foley JF. et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology* 2002; 58: 1525-1532.
74. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 253-261.
75. Chambers CA, Hopkins RO, Weaver LK, Key C. Cognitive and affective outcomes of more severe compared to less severe carbon monoxide poisoning. *Brain Inj* 2008;22: 387-395.
76. Lee SS, Choi IS, Song KS. Hematologic changes in acute carbon monoxide intoxication. *Yonsei Med J* 1994;35: 245-251.
77. Hampson NB, Hampson LA. Characteristics of headache associated with acute carbon monoxide poisoning. *Headache* 2002;42: 220-223.
78. Dempsey LC, O'Donnell JJ, Hoff JT. Carbon monoxide retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1976;82: 692-693.
79. Caravati EM, Adams CJ, Joyce SM, Schafer NC. Fetal toxicity associated with maternal carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1988;17: 714-717.
80. Penney D, Benignus V, Kephelopoulos S, Kotzias D, Kleinman M, Verrier A. (2010). Carbon monoxide. Z. Jakab (Ed.) WHO Guidelines for Indoor Air Quality: Selected Pollutants (s. 55-102). Bonn: World Health Organization.
81. Bozeman WP. Pulse oximetry gap in carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1998;31: 656.
82. Ewald MB, Baum CR. Environmental Emergencies. Fleisher GR, Ludwig S. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2010.
83. Varon J, Marik PE, Fromm RE, Jr, Gueler A. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians. *J Emerg Med* 1999; 17: 87-93.
84. Jay GD, McKindley DS. Alterations in pharmacokinetics of carboxyhemoglobin produced by oxygen under pressure. *Undersea Hyperb Med* 1997;24: 165-173.
85. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 491-497.

86. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1057-1067.
87. 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. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 474-480.
88. Ducasse JL, Celsis P, Marc-Vergnes JP. Non-comatose patients with acute carbon monoxide poisoning: hyperbaric or normobaric oxygenation? *Undersea Hyperb Med* 1995; 22: 9-15.
89. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 2007;262: 122-130.
90. Rogatsky GG, Meilin S, Zarchin N, Thom SR, Mayevsky A. Hyperbaric oxygenation affects rat brain function after carbon monoxide exposure. *Undersea Hyperb Med* 2002; 29: 50-58.
91. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996; 334: 1642-1648.
92. Yarar C, Yakut A, Akin A, Yildiz B, Dinleyici EC. Analysis of the features of acute carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy in children. *Turk J Pediatr* 2008; 50: 235-241.
93. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002; 347: 1057-1067.
94. Bayrakçı B, Ertuğrul İ. Çoklu Organ Yetmezliği Sendromu. *Katkı Pediatri Dergisi* 2009; 31: 233-241.
95. Dennog C, Radermacher P, Barnett YA, Speit G. Antioxidant status in humans after exposure to hyperbaric oxygen. *Mutat Res* 1999; 428: 83-99.
96. Benedetti S, Lamorgese A, Piersantelli M, Pagliarani, Benvenuti F, Canestrari F. Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen. *Clin Biochemistry* 2004; 37: 312-317.
97. Gasier HG, Fothergill DM. Oxidative stress, antioxidant defenses and nitric oxide production following hyperoxic exposures. *Undersea Hyperb Med* 2013; 40: 125-134.
98. Qingsong W, Yemin G, Xuechun L, et al. The free radical scavenger, edaravone, ameliorates delayed neuropsychological sequel after acute carbon monoxide poisoning in rabbits. *Undersea Hyperb Med* 2013; 40: 223-9.
99. Piantadosi et al. Hydroxyl radical production in the brain after CO hypoxia in rats. *Free Radic Biol Med* 1995; 18: 603-609.

100. Brvar M, Luzar B, Finderle Z, et al. The time dependent protective effect of hyperbaric oxygen on neuronal cell apoptosis in carbon monoxide poisoning. *Inhalation Toxicol* 2010; 22: 1026-31.
101. Lo JC, Darracq MA, Clark RF. A review of methylene blue treatment for cardiovascular collapse. *J Emerg Med* 2014; 46: 670-9.
102. Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, et al. Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na⁺ current. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 648-56.
103. Ikeda R. Carbon Monoxide Poisoning, 2014, Ağ Sitesi: <http://www.cdc.gov/co/>
104. Ursini F, Maiorino M, Gregolin C. The selenoenzyme phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta* 1985;839:62-70.
105. Forstrom JW, Zakowski JJ, Tappel AL. Identification of the catalytic site of rat liver glutathione peroxidase as selenocysteine. *Biochemistry* 1978; 17: 2639-2644.
106. Marklund S, Marklund G, Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autooxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. *Eur J Biochem* 1974; 47: 469-74.
107. Aebi, H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984; 105:121-26.
108. Yıldız LA. Karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı alan hastaların değerlendirilmesi (Uzmanlık Tezi). Hacettepe Üniversitesi; 2014).
109. Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest* 1992; 89: 666–672.
110. Jenkins A. Introduction: oxidative stress, aging, and exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1993; 25: 210–212.
111. Butterfield DA. Amyloid beta-peptide (1–42)-induced oxidative stress and neurotoxicity: implications for neurodegeneration in Alzheimer's disease brain. *Free Radic Res* 2002; 36: 1307– 1313.
112. Pepe G, Castelli M, Nazerian P, Vanni S, Panta MD, Gambassi F, et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. A retrospective study. *Scand J Trauma, Res Emerg Med* 2011; 19:16.
113. Ando S, Kametani H, Osada HM. Delayed memory dysfunction by transient hypoxia, and its prevention with forskolin. *Brain Res* 1987; 405: 371–374.

114. Bunnell DE, Horvath SM. Neractive effects of physical work and carbon monoxide on cognitive task performance. *Aviat Space Environ Med* 1988; 59: 1133–1138.
115. Garrabou G, Inoriza JM, More'n C, Oliu G, Miro' O' , Marti' MJ, et al. Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2011; 29: 32–51.
116. Fana D, Hua H, Sunb Q, Lvb Y, Yea Z, Suna X, Panb S. Neuroprotective effects of exogenous methane in a rat model of acute carbon monoxide poisoning. *Brain Res* 2016; 1633:62-72.
117. Yavuz Y, Mollaoglu H, Yürümez Y, Ücok K, Duran K, Tünay K, et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17 (1 Suppl): 28-33.
118. Bakker DJ. Hyperbaric oxygen therapy: past, present and future indications. *Adv Exp Med Biol* 1992;317:95– 105.
119. Jamieson D, Chance B, Cadenas E, Boveris A. The relation of free radical production to hyperoxia. *Annu Rev Physiol* 1986; 48: 703–19.
120. Narkowicz CH, Vial JH, McCartney P. Hyperbaric oxygen therapy increases free radical levels in the blood of humans. *Free Radic Res Commun* 1993; 19: 71–80.
121. Quinlan T, Spivack B, Mossman BT. Regulation of antioxidant enzymes in lung after oxidant injury. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 79–87.
122. Harabin AL, Bristed JC, Flynn ET. Response of antioxidant enzymes to intermittent and continuous hyperbaric oxy- gen. *J Appl Physiol* 1990; 69: 328–335.
123. Boadi WY, Thaire L, Kerem D, Yannai S. Effects of dietary factors on antioxidant enzymes in rats exposed to hyperbaric oxygen. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33: 105–109.

8. EKLER

EK 1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi Olan Çocuklarda Bilgi Toplama Formu

Başvuru Tarihi : İlk Başvuru Evet Hayır

Hasta Adı-Soyadı: **Dosya No:** **Telefon No:**

Başvuru Saati : 08-16 16-23 23-08

Hastanın Yaşı : **Cinsiyeti** Erkek Kız

Geliş Şekli : 112 Kendisi

Zehirlenme Şekli : Soba Doğalgaz Şofben

Tesbitten oksijen alıncaya kadar geçen süre:.....

Hastaneye olaydan sonra geliş süresi:.....

Ailede başka zehirlenme var mı?:

Sigara içiyor Evet Hayır

Altta yatan kronik hastalık:

Başvuru Şikayeti : Başağrısı Baş dönmesi Bayılma

Nöbet Koma Huzursuzluk Halsizlik

Bilinç değişikliği öyküsü Varsa bilinç kaybı süresi:.....

Fizik Muayene Bulguları :

TA: **GKS :**

Laboratuvar Sonuçları:

Kan sayımı : Hb:..... BK:.....

Kan şekeri:

Kardiyak Enzimler : CK-MB :..... Troponin T :.....

Miyoglobin:..... CK:....

Kan gazı : pH: HCO3: Laktat:

COHb düzeyi (0. saat):

COHb düzeyi (...saat):

COHb düzeyi (...saat):

EKG bulguları : Taşikardi ST yükselmesi

EKO (varsa) EF:.....

Sonuç:.....

İzlem : Çocuk Acilde (.....saat) Yoğun bakımda (.....saat)

Verilen Tedaviler

Organ yetmezliği Evet Hayır

HBO verilmiş mi? Evet Hayır

Nerede?: GATA Özel merkez

Kaç Seans verilmiş? :

İnotrop tedavi : Evet Hayır

Mekanik ventilatör desteği: Evet Hayır

Sonuç : Taburcu Eksitus

9. ÖZGEÇMİŞ

Prof. Dr. Özlem Tekşam

Akademik Ünvanlar

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp	Gazi Üniversitesi	1989-1995
Doktora/S.Yeterlik/ Tıpta Uzmanlık	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi	1997-2001
Yan Dal Uzmanlığı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji Ünitesi	Hacettepe Üniversitesi	2001-2004
Öğretim Görevlisi	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi	2004-2009
Yardımcı Doçent	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi	2010
Doçent	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi	2010-2015
Yan Dal Uzmanlığı	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Acil	Hacettepe Üniversitesi	2011
Doktora (Farmasötik Toksikoloji)	Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı	Hacettepe Üniversitesi	2013-
Profesör	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Hacettepe Üniversitesi	2015-

Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri

1. Dr.Yalçın Mirzeyev. minör kafa travması olan çocuklara yaklaşımda PECARN (pediatric emergency care applied research network) ve NICE (national institute for health and care excellence) kafa travması rehberlerinin karşılaştırılması (2017; Tez Danışmanı: **Doç.Dr.Özlem Tekşam**)
2. Dr.Leman Akcan. Karbonmonoksit zehirlenmesi tanısı alan hastaların değerlendirilmesi (2014; Tez Danışmanı: **Doç.Dr.Özlem Tekşam**)
3. Dr.Laden Jaferi. Ventriküloperitoneal şanti olan hastaların çocuk acil polikliniği başvurularının değerlendirilmesi (2014; Tez Danışmanı: **Doç.Dr.Özlem Tekşam**)
4. Dr.Murat Tekgüç. Riskli travma mekanizması nedeniyle çocuk acil servisine başvuran hastaların klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi (2014; Tez Danışmanı: **Doç. Dr. Özlem Tekşam**)
5. Dr.Tuba Serdar. Fokal konvülsiyonla çocuk acil ünitesine başvuran hastaların değerlendirilmesi (2012; Tez Danışmanı: **Doç.Dr.Özlem Tekşam**)
6. Dr.Muhammed Kasem. Zehirlenme nedeni ile çocuk acil ünitesine başvuran hastaların değerlendirilmesi ve risk faktörlerinin belirlenmesi (2010; Tez Danışmanı: **Doç.Dr.Özlem Tekşam**)

YAYINLAR

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Gültekingil Keser A, Ertuğrul İ, **Tekşam Ö**, Konuşkan B, Özkutlu S, Özen S. Unusual Presentations of Childhood Systemic Lupus Erythematosus to Emergency Department. *Pediatr Emerg Care*. 2016 Dec 13. (in print)
2. Ünal E, Göçmen R, Işıkkay Aİ, **Tekşam Ö**. A Rare Hydrocephalus Complication: Cortical Blindness. *Turk J Pediatr* 2015; 57:525-8.
3. Sag E, Gocmen R, Yildiz FG, Ozturk Z, Temucin C, **Teksam O**, Utine E. Congenital Mirror Movements in Gorlin Syndrome: A Case Report With DTI and Functional MRI Features. *Pediatrics*. 2016;137: e20151771.
4. **Teksam O**, Keser AG, Konuskan B, Haliloglu G, Oguz KK, Yalnızoğlu D. Acute Abducens Nerve Paralysis in the Pediatric Emergency Department: Analysis of 14 Patients. *Ped Emerg Care* 2015; 32: 307-311.
5. Selçuk SN, Gülhan B, Düzova A, Tekşam Ö. Acute tubulointerstitial nephritis due to large amount of sorrel (*Rumex acetosa*) intake. *Clin Toxicol (Phila)* 2015; 53: 497.
6. Batu ED, Yeni S, **Teksam O**, “The Factors Affecting Neonatal Presentations to the Pediatric Emergency Department,” Jan 31 pii: S0736-4679(14)01418-8. doi: 10.1016/j.jemermed.2014.12.031 (2015).
7. Foto-Özdemir D, Ozmert E, Balseven-Odabaşı A, Evinç SG, **Teksam O**, Gökler B, Yalçın S, Kanbur N, Tümer AR, Derman O, Atik H, Karadağ F, Yurdakök K, Kale G, “The analysis of child abuse and neglect cases assessed by a multidisciplinary study group between 2005-2008,” *Turkish Journal of Pediatrics*, 54, 333-43 (2012)
8. Özdemir R, Bayrakçı B, **Teksam O**, Yalçın B, Kale G, “Thirty three-year experience on childhood poisoning,” *The Turkish Journal of Pediatrics*, 54, 251-259 (2012).
9. Korkmaz A, **Teksam O**, Yurdakök M, Yigit S, Tekinalp G, “Fetal malnutrition and its impacts on neonatal outcome in preterm infants,” *The Turkish Journal of Pediatrics*, 53, 261-268 (2011).
10. Özdemir R, Bayrakçı B, **Teksam O**, “Fatal poisoning in children: Acute colchicine intoxication and new treatment approaches,” *Clin Toxicol (Phila)*, 49, 739-48 (2011).
11. Foto-OzdemirD, Yalcin SS, Akgül S, Evinc SG, Karhan A, Karadag F, Balseven-Odabaşı A,**Teksam O**, Yıldız İ, Kanbur N, Ozmert E, Derman O, Tümer AR, Atik H, İnce T, Yurdakök K, Gokler B, Kale G, “Munchausen by proxy syndrome; A case series study from Turkey,” *J Family Violence*, Apr 14, DOI 10.1007/s10896-015-9700-3 (2015).
12. Cavkaytar O, Duzova A, **Teksam O**, Karabulut E, Derman O, Kale G, Ozen S, “Final Diagnoses of Children and Adolescents with Musculoskeletal Complaints,” *Minerva Pediatrica* 2017; 69: 50-58.
13. Selcuk SN, Gulhan B, Duzova A, **Teksam O**, “Acute tubulointerstitial nephritis due to large amount of sorrel (*Rumex acetosa*) intake,” *Clin Toxicol*, DOI: 10.3109/15563650.2015.1033061 (2015).

14. Shah B, Yavuz ST, **Tekşam Ö**, “Scalp edema: don’t forget sunburn in children,” *The Turkish Journal of Pediatrics*, 54, 251-59 (2012)
15. Tezer H, Erkoçoğlu M, Kara A, Bayrakci B, Düzova A, **Tekşam Ö**, Aysun S, “Household poisoning cases from mercury brought from school,” *Eur J Pediatr*, 170, 397-400 (2011).
16. **Teksam O**, Gumus P, Bayrakci B, Erdogan I ve Kale G, “Acute cardiac effects of carbon monoxide poisoning in children,” *European J Emerg Med*, 17, 192-6 (2010).
17. Soyer T, **Tekşam Ö**, Türkmen F, Çakmak A ve Çakmak M, “Physicians attitudes and perception of pediatric trauma cost,” *The Turkish Journal of Pediatrics*, 51, 582-6 (2009).
18. Sivaslı E, **Tekşam Ö**, Haliloğlu M, Güçer Ş, Orhan D, Gürgey A ve Tekinalp G, “Hydrops fetalis associated with chorioangioma and thrombosis of umbilical vein,” *The Turkish Journal of Pediatrics*, 2009, 51, 515-8, (2009).
19. Agirtan CA, Akar T, Akbas S, Akdur R, Aydin C, Aytar G, Ayyildiz S, Baskan S, Belgemen T, Bezirci O, Beyazova U, Beyaztas FY, Buken B, Buken E, Camurdan AD, Can D, Canbaz S, Cantürk G, Ceyhan M, Coskun A, Celik A, Cetin FC, Coskun AG, Dağçınar A, Dallar Y, Demirel B, Demirogullari B, Derman O, Dilli D, Ersahin Y, Eşiyok B, Evinc G, Gencer O, Gökler B, Hanci H, Iseri E, Isir AB, Isiten N, Kale G, Karadag F, Kanbur N, Kiliç B, Kultur E, Kurtay D, Kuruoglu A, Miral S, Odabasi AB, Oral R, Orhon FS, Ozbesler C, Ozdemir DF, Ozkok MS, Ozmert E, Oztop DB, Ozyürek H, Pasli F, Peksen Y, Polat O, Sahin F, Rifat Sahin A, Salacin S, Suskan E, Tander B, Tekin D, **Teksam O**, Tiras U, Tomak Y, Tumer AR, Turla A, Ulukol B, Uslu R, Tas FV, Vatandas N, Velipasaoglu S, Yagmur F, Yağmurlu A, Yalcin S, Yavuz S ve Yurdakok K; Contributing Multidisciplinary Teams (MDT), “Establishment of interdisciplinary child protection teams in Turkey 2002-2006: Identifying the strongest link can make a difference!,” *Child Abuse Negl*, 33, 247-255 (2009).
20. **Teksam O**, “Can the proposed dose of epinephrine for severe croup be changed?,” *J Emerg Med*, 39, 101-102 (2010)
21. **Teksam O** ve Kale G, “The effects of surfactant and antenatal corticosteroid treatment on the pulmonary pathology of preterm infants with respiratory distress syndrome,” *Pathol Res and Pract*, 205, 35-41 (2009).
22. **Teksam O**, Haliloglu M ve Karagöz T, “Horseshoe lung associated with cardiac-type total anomalous pulmonary venous return in a newborn,” *Pediatr Cardiol*, 29, 1124-1125 (2008).
23. **Teksam O**, Tekinalp G, Yurdakök M, Yigit S, Korkmaz A ve Guc D, “Vascular endothelial growth factor levels in newborns with meconium stained amniotic fluid,” *Indian J Pediatr*, 75, 1015-1017 (2008).
24. Gumus P, **Teksam O**, Boztepe G ve Kara A, “Gianotti-Crosti syndrome caused by primary Ebstein Barr virus infection: A case report,” *Turk J Pediatr*, 50, 302-304 (2008).
25. Saygan-Karamursel B, **Teksam O**, Aksu T, Yurdakok M ve Onderoğlu L, “Perinatal outcomes of spontaneous twins compared with twins conceived through intracytoplasmic sperm injection,” *J Perinat Med*, 34,132-138 (2006).
26. Bulun A, Sarici SU, Soyer OU, **Teksam O**, Yurdakok M ve Çağlar M, “The triad of nesidioblastosis, congenital neuroblastoma and glomerulocystic disease of the newborn: a case report,” *Turk J of Pediatr*, 47, 298-302 (2005).

27. **Teksam O**, Yurdakok M ve Coskun T, "Molybdenum cofactor deficiency presenting with severe metabolic acidosis and intracranial hemorrhage," J Child Neurol, 20, 155-157 (2005).
28. Kupeli S, **Teksam O**, Dogru D ve Yurdakok M, "Use of recombinant human DNase in a premature infant with recurrent atelectasis," Pediatr Int, 45, 584-586 (2003).
29. Onderoglu L, Saygan-Karamursel B, Deren O, Bozdog G, **Teksam O** ve Tekinalp G, "Prenatal diagnosis of ranula at 21 weeks of gestation," Ultrasound Obstet Gynecol, 22, 399-401 (2003).
30. Durukan T, Önderoğlu L, Deren Ö, Saygan-Karamürsel B, Erdem G, Oran O, Yurdakök M, Tekinalp G, Yiğit Ş, Korkmaz A, **Tekşam Ö**, Özkutlu S, Çeliker A, Kale G, Çağlar M, Güçer S, Bulun A, Talim B, Büyükpamukçu N, Çiftçi A, Tunçbilek E, Balcı S ve Alanay Y (Perinatal Mortality Study Group), "Perinatal mortality rate- Hospital based study during 1998-2001 at Hacettepe University," J Perinat Med, 31, 435-440 (2003).
31. Balcı S, **Teksam O** ve Gedik S, "Megalocornea, macrocephaly, mental and motor retardation: MMMM syndrome (Neuhauser syndrome) in two sisters with hypoplastic corpus callosum," Turk J Pediatr, 44, 274-277 (2002).
32. Avcı Z, Turul T, Çatal F, Olgar Ş, Baykan A ve **Teksam O**, "Thrombocytopenia and emperipolesis in a patient with hepatitis A infection," Pediatr Hematol and Oncol, 19, 67-70 (2002).

Yazılan uluslararası kitaplar veya kitaplarda bölümler

Teksam O, Bayrakci B. Non-invasive mechanical ventilation in patients with high risk i infections and mass casualties in acute respiratory failure: pediatric perspective in Noninvasive Ventilation in High-Risk Infections and Mass Casualty Events (Ed. Esquinas AM.) . Springer-Verlag Vien 2013; 255-265.

Türkçe kitap veya kitap bölümü yazarlığı.

1. **Tekşam Ö**, Bölüm 17, "Yenidoğan Acilleri: Giriş ve Öykü," Çocuk Acil Tıp: Kapsamlı ve Kolay Yaklaşım, Editörler: Prof.Dr.Metin Karaböcüoğlu, Prof.Dr.Hayri Levent Yılmaz, Prof.Dr.Murat Duman, 1397-1398, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2012.
2. **Tekşam Ö**, Bölüm 17, "Göz ve göbekte akıntı," Çocuk Acil Tıp: Kapsamlı ve Kolay Yaklaşım, Editörler: Prof.Dr.Metin Karaböcüoğlu, Prof.Dr.Hayri Levent Yılmaz, Rof.Dr.Murat Duman, 1587-1588, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2012.
3. **Tekşam Ö**, Bölüm 20, "Akut Kolşisin Zehirlenmesi," Pediatrik Zehirlenmeler, Editörler: Prof.Dr.Agop Çıtak, Prof.Dr.H.Levent Yılmaz, 189-193, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2011.
4. **Tekşam Ö**, Bölüm 6, "Toksik Sendromlar," Pediatrik Zehirlenmeler, Editörler: Prof.Dr.Agop Çıtak, Prof.Dr.H.Levent Yılmaz, 47-55, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 2011.

5. Karakılıç E, Şahin G, Tekşam Ö, Ündeğer Ü, “Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçların Toksikolojisi: Erişkin ve Çocukluk Çağı Zehirlenmeleri ve Tedavi Yaklaşımları,” Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 2010.
6. **Tekşam Ö**, Çam H, Bölüm XXVIII, “Acil Tıp: Isı Kazaları- Elektrik ve Yıldırım Çarpması”, Türkiye Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri Kitabı, Editörler: Prof.Dr.Enver Hasanoğlu, Prof.Dr.Ruhan Düşünsel, Prof.Dr.Aysun Bideci, 1675-1677, Güneş Kitabevi, Ankara, 2010.
7. **Tekşam Ö**, Boşnak M, Bölüm XXVIII, “Acil Tıp: Ağlayan, Huzursuz Çocuğa Yaklaşım”, Türkiye Milli Pediatri Derneği Temel Pediatri Kitabı, Editörler: Prof.Dr.Enver Hasanoğlu, Prof.Dr.Ruhan Düşünsel, Prof.Dr.Aysun Bideci, 1682-1684, Güneş Kitabevi, Ankara, 2010.
8. **Tekşam Ö** ve Yurdakök M, Bölüm 5, “Pozitif Basıncılı-Basınç-Sınırlı, Zaman-Döngülü Ventilasyon,” Yenidoğanda Solunum Desteği, Editörler: Prof. Dr. Murat Yurdakök, Prof. Dr. Şule Yiğit, Prof. Dr. Gülsevin Tekinalp, 75-90, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005.
9. **Tekşam Ö** ve Yurdakök M, Bölüm 19, “Ventilatöre Bağlı Bebeğin Nakli,” Yenidoğanda Solunum Desteği, Editörler: Prof. Dr. Murat Yurdakök, Prof. Dr. Şule Yiğit, Prof. Dr. Gülsevin Tekinalp, 305-318, Güneş Kitabevi, Ankara, 2005.

Kitap veya kitap bölümü çevirmenliği.

1. **Tekşam Ö**, “Bölüm 12: Girişimsel Sedasyon ve Analjezi,” Advanced Pediatric Life Support Course Textbook, Çeviri Editörü: Prof.Dr.H.Levent Yılmaz, APLS, 2014.
2. Gültekingil Keser A, **Tekşam Ö**, “Bölüm 23: Tıbbi-Yasal Konular,” Advanced Pediatric Life Support Course Textbook, Çeviri Editörü: Prof.Dr.H.Levent Yılmaz, APLS, 2014.
3. Özdemir R, **Tekşam Ö**, Kısım 8, “Toksin Alımı ve Maruziyeti,” Rudolph Pediatri, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Murat Yurdakök, 22. Baskı, Güneş Kitabevi, 455-469, 2013.
4. **Tekşam Ö**, Kısım 1, “Pediatriğin rolü,” Rudolph Pediatri, Kitap Çeviri Editörü: Prof. Dr. Murat Yurdakök, 22. Baskı, Güneş Kitabevi, Sayfa 1-3, 2013.
5. Ezgi Deniz Batu, **Tekşam Ö**, Kısım 2, “Karar verme: Kanıta Dayalı Tıbbi kullanma,” Fundamentals of Pediatrics ,” Rudolph Pediatri, Kitap Çeviri Editörü: Prof. Dr. Murat Yurdakök, 22. Baskı, Güneş Kitabevi, Sayfa 3-5, 2013.
6. Turan Bayhan, **Tekşam Ö**, Kısım 8, “Afet Hazırlığı,” Rudolph Pediatri, Kitap Çeviri Editörü: Prof. Dr. Murat Yurdakök, 22. Baskı, Güneş Kitabevi, Sayfa 21-24, 2013.
7. Tuba Serdar, **Tekşam Ö**, Kısım 9, “Hukuk, Etik ve Klinik Karar Verme,” Rudolph Pediatri, Kitap Çeviri Editörü: Prof. Dr. Murat Yurdakök, 22. Baskı, Güneş Kitabevi, Sayfa 24-26, 2013.

8. **Tekşam Ö**, Bölüm 6, “Acil ve Yoğun Bakım Tıbbı,” *Pediatride Yeterlilik (First Aid for the Pediatric Boards)*, Çeviri editörü: Prof.Dr.Murat Yurdakök, Birinci baskı, Güneş Kitapevi, 139-173, 2011.
9. **Tekşam Ö**, Bölüm 16, “Yenidoğan,” *Resimli Doğum Bilgisi*, Çeviri editörü: Prof.Dr.Serdar Günalp, Beşinci baskı, Güneş Kitapevi, 353-392, 2003.
10. **Tekşam Ö**, Bölüm 1, “Maternal-Fetal Tıp,” *Avery’nin Yenidoğan Hastalıkları El Kitabı*, Çeviri editörü: Prof.Dr.Murat Yurdakök, Yedinci baskı, Güneş Kitapevi, 1-33, 2004.
11. **Tekşam Ö**, Bölüm 2, “Genetik ve Metabolizma,” *Avery’nin Yenidoğan Hastalıkları El Kitabı*, Çeviri editörü: Prof.Dr.Murat Yurdakök, Yedinci baskı, Güneş Kitapevi, 34-120, 2004.
12. **Tekşam Ö**, Bölüm 3, “Yenidoğanın Stabilizasyonu ve İlk Değerdirmesi,” *Avery’nin Yenidoğan Hastalıkları El Kitabı*, Çeviri editörü: Prof.Dr.Murat Yurdakök, Yedinci baskı, Güneş Kitapevi, 121-137, 2004.
13. **Tekşam Ö**, Bölüm 4, “Yenidoğan Genel Bakım İlkeleri,” *Avery’nin Yenidoğan Hastalıkları El Kitabı*, Çeviri editörü: Prof.Dr.Murat Yurdakök, Yedinci baskı, Güneş Kitapevi, 138-163, 2004.
14. **Tekşam Ö**, Bölüm 5, “Enfeksiyonlar ve Yenidoğanın İmmun Savunma Mekanizmaları,” *Avery’nin Yenidoğan Hastalıkları El Kitabı*, Çeviri editörü: Prof.Dr.Murat Yurdakök, Yedinci baskı, Güneş Kitapevi, 164-237, 2004.
15. **Tekşam Ö**, Bölüm 6, “Solunum Sistemi,” *Avery’nin Yenidoğan Hastalıkları El Kitabı*, Çeviri editörü: Prof.Dr.Murat Yurdakök, Yedinci baskı, Güneş Kitapevi, 238-298, 2004.