

T.C.
GENELKURMAY BAŐKANLIĐI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
HAYDARPAŞA EĞİTİM HASTANESİ
ANESTEZİYOLOĞI VE REANİMASYON SERVİS ŐEFLİĐİ

DENEYSEL CO ZEHİRLENMESİNDE HİPERBARİK
OKSİJEN TEDAVİSİNİN BEYİN DOKUSUNDA
ANTİOKSİDAN ENZİMLERE VE MALONDİALDEHİD
DÜZEYLERİNE OLAN ETKİLERİ

Nurten GÜDÜCÜ
Tbp.Yzb.

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Sezai ÖZKAN
Doç.Tbp.Alb.

İSTANBUL
2006

ÖNSÖZ

Bu tez konusu, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Servis Şefliğinin 12.05.05 gün ve Ane. ve Rean. Srv. 4031-02-05/336 sayılı yazısı ile verilmiş ve çalışmaya başlanmıştır.

Uzmanlık eğitimim süresi içinde mesleki bilgi, beceri ve tecrübelerini her zaman bizlerle paylaşmış olan ve asistanlarının her türlü bilgi beceriyle donatılmış, kendinden emin, kendine güvenen uzman olarak yetişmesini kendine amaç edinen değerli hocam Sayın Prof.Dr. Güner DAĞLI' ya sevgi ve saygılarımı arz ediyorum.

Asistanlığımın ilk yıllarında servis şefimiz olan, günümüzde önemli yeri olan Anestezi ve Reanimasyon branşını sevdiren ve manevi desteğini aldığım değerli Sayın Prof.Dr.Merih GÖKBEN'e teşekkür ediyorum.

Çalışmalarında ve eğitimimde büyük emekleri geçen Doç.Dr.Sezai ÖZKAN, Yrd. Doç. Dr. Ertan TEKSÖZ, Yrd. Doç. Dr. Kamer DERE , Uz. Dr. Murar ÖZSOY , Uz.Dr. Çiğdem TÜTÜNCÜ ve Uz. Dr. Tuncay ÖZGÜR'e şükranlarımı sunuyorum.

Tez çalışmam için uygun ortam ve şartları sağlayan sağlayan Deniz ve Sualtı Hekimliği Servis Şefi Doç.Dr. Şenol YILDIZ, Uzm. Dr.Tuna GÜMÜŞ, basınç operatörü teknisyeni Orkun KURT ve personel Ali KOÇ'a teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamın cerrahi işlemini gerçekleştiren Beyin Cerrahi Servisi Uzm.Dr.Öğr. Ahmet Sedat KURTAR 'a şükranlarımı sunar teşekkür ederim.

Tez çalışmamda biyokimyasal ölçümleri yapmam için gerekli ortam ve imkanı sağlayan Klinik Biyokimya Servis Şefi Prof.Ecz. Mustafa GÜLTEPE ,Yrd.Doç.Dr.Ömer ÖZCAN ,Uzm.Dr.Öğr.Burhanetin BOLAT, laborantlar Gamze İZMİRLİ, Nuri SÜRMEİİ ve Lale Özoğul'a teşekkür ediyorum.

Eğitimim süresi içinde birlikte çalışmaktan mutlu olduğum anestezi teknisyeni sağlık astsubaylarına, hemşirelere ve klinik personeline teşekkür ediyorum.

Uzmanlık eğitimim süresi içinde her zaman beni desteklemiş ve yanımda olmuş olan aileme ve Anes.ve Rean. Uz.Dr. Hatice BAKKAL' a teşekkür ediyorum.

Dr.Nurten GÜDÜCÜ

İÇİNDEKİLER

| | SAYFA |
|---|--------|
| 1. GİRİŞ..... | 2-3 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 4-39 |
| 2.1. Tarihçe..... | 4 |
| 2.2. Karbon Monoksit Kaynakları..... | 4-6 |
| 2.3. Karbon Monoksit Zehirlenme Mekanizmaları..... | 7-8 |
| 2.4. Karbon Monoksitin Sistemik Etki ve Komplikasyonları..... | 8-17 |
| 2.5. Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Tanı..... | 17-20 |
| 2.6. Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Tedavi..... | 20-20 |
| 2.7. Hiperbarik Oksijen Tedavisi..... | 20-32 |
| 2.8. Serbest Radikaller..... | 32-36 |
| 2.9. Antioksidanlar..... | 37-39. |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 40-46 |
| 4. BULGULAR..... | 47-52 |
| 5. TARTIŞMA..... | 53-58 |
| 6. ÖZET..... | 60-60 |
| 7. İNGİLİZCE ÖZET..... | 61-61 |
| 8. KAYNAKLAR..... | 62-66 |

1. GİRİŞ

Ölümlerle sonuçlanan aksidental ve suicidal zehirlenmeler içerisinde karbon monoksit (CO) en ön sırayı almaktadır. Kömür ve diğer karbonlu maddelerin tam olmayan yanmasından, motor eksozlarından ya da daha az olarak ısıtma ve aydınlanmada kullanılan doğal gazlardan (%10-30) açığa çıkan CO, hızlı bir şekilde atmosfere atılmaktadır. Atmosferdeki konsantrasyonu genellikle 0,001 den azdır. CO; çevremizde, endüstride ve işyeri havasında yaygın olarak bulunmaktadır. Sigara dumanı, önemli bir CO kaynağıdır. Ayrıca, hemoglobinin katabolizması sonucu endojen CO oluşmaktadır ve normal bir insanın kanında da düşük düzeyde karboksihemoglobin saptanabilir.

Karbon monoksit toksik etkisini, kanda hemoglobin ile birleşip kanın dokulara oksijen taşıma kapasitesini azaltarak gerçekleştirmektedir. Hemoglobinin CO'ye olan ilgisi oksijene olan ilgisinden 240 kez daha fazladır. CO potansiyel bir hücre zehiridir. Hemoglobin ve miyoglobine hızla bağlanarak oksijen blokajı oluşturur. CO hücresel solunum zincirinin son enzimi olan sitokrom a₃'e bağlanır ve intramitokondrial glutatyon tüketimi, non enzimatik salisilat hidroksilasyonu, artmış hidrojen peroksit üretimi ve lipid peroksidasyonu ile karakterize beyinde bir oksidatif stres oluşumuna yol açar.

Karbon monoksit zehirlenmesinin patofizyolojisini oksidatif stres oluşturmaktadır. Organizmada normal fizyolojik şartlarda veya dış etkenler (CO zehirlenmesi, sigara dumanı, ilaç zehirlenmeleri gibi) sonucunda oluşan serbest radikaller ile bunların koruyucusu olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin radikaller lehine kayması oksidatif stresi gösterir. Beyin oksidatif hasara en duyarlı bölgedir. Serbest radikaller, santral sinir sisteminin patolojik durumlarının çoğunda direkt olarak doku hasarı meydana getirirler. Hücre seviyesinde etkili olan enzimatik antioksidan sistemler içerisinde; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ve katalaz yer almaktadır. Malondialdehid (MDH), lipid peroksidasyonu sonucu oluşan ürünlerden biridir ve oksidatif hasarı göstermede yaygın olarak kullanılan bir parametredir.

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), bir basınç odasında tümüyle basınç altına alınan hastaya aralıklı olarak % 100 oksijen solutmak suretiyle uygulanan medikal bir tedavi yöntemidir. HBOT sırasında, plazmada maksimum düzeyde oksijen çözünür ve dokulara giden oksijen miktarı artar. Dolayısıyla doku hipoksisinin yol açtığı akut veya kronik birçok olayda tedavi edici özellik taşır. Karbon monoksit zehirlenmesine bağlı geç beyin hasarı ve nörolojik sekeller % 100 HBOT ile önlenir. HBOT'nin beyin enerji metabolizması, yani mitokondri fonksiyonları üzerindeki etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

Çalışmamızda, HBOT'nin, CO zehirlenmesinde oluşan oksidatif stresi ne derece önlediğini göstermeyi amaçladık. Bunun için, oksidatif strese en duyarlı olan beyinde; antioksidan enzimler (SOD, GSH-PX ve katalaz) ve lipid peroksidasyonu ürünü olup oksidatif hasarı göstermede yaygın olarak kullanılan MDA düzeylerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Bernard(112) , 1857 yılında ilk kez CO'in hemoglobine bağlanarak doku hipoksisine yol açtığını açıklamış ve 1895 yılında da CO toksisitesinin etkilerini ortaya koymuştur .

1895 de Haldan (113) ,atm CO'e (% 100 karboksihemoglobin seviyeleri ile sonuçlanır) ve 2 atm oksijene maruz bırakılan farelerin kolayca yorulmalarına rağmen canlı kaldıklarını saptamıştır. Bu durumdan çıkarılan sonuç, CO'in zehirleyici etkisini sadece kendisini hemoglobine bağlayarak meydana getirdiği (toksitenin hipoksi teorisi) ve 2 atm'lik oksijenin hücresel respirasyonu devam ettirmek için plazmada yeterli çözünmüş oksijen sağladığı olmuştur.

1929'da CO'in hemoglobine olan afinitesinin oksijeninkinden 210 kat daha fazla olduğunu ortaya konmuştur (22,24).

1951'de sitokrom için CO çekiminin oksijene göre 9.2 kat fazla olduğunu gösterilmiştir (24).

1976'da Goldbaum ve ark. (113), Haldane'nin toksisite-hipoksi teorisini destekler şekilde, köpekler üzerinde yaptıkları bir deneyle CO toksisitesinin hücresel düzeyde olduğunu bulmuşlardır .

Bugünkü anlayış karbon monoksitin zehirlenmeyi 3 temel mekanizma ile sağladığıdır. Bunlar; hipoksi, hücresel zehirlenme ve serbest radikal kökenli hücresel yaralanmadır.

Bugünkü anlayış karbon monoksitin zehirlenmeyi 3 temel mekanizma ile sağladığıdır. Bunlar; hipoksi, hücresel zehirlenme ve serbest radikal kökenli hücresel yaralanmadır.

2.2. KARBON MONOKSİT KAYNAKLARI

2.2.1. Çevresel Kaynaklı Karbon Monoksit

Karbon monoksidin başlıca kaynakları; araba eksoz dumanı, ateşten kaynaklanan duman, gazla çalışan makineler, şömineler ve metilen klorid içeren boyalardır. Uygun çıkışa sahip olmayan doğal gazlı bir ısıtıcı, küçük bir odayı dakikalar içerisinde solumak için güvensiz hale getirir. CO zehirlenmesi, hatalı ekipman kullanıldığında açık ortamlarda da oluşabilir.

Boyalarda bulunan solventler veya yağ sökücüler metilen klorid oluşturabilir. Metilen klorid buharı solunum yoluyla kana karışır ve karaciğerde CO'e dönüştürülür. Yeterli miktarda inhale edildiğinde maruz kalıktan belli bir süre sonra zehirlenme oluşur.

İçten yanmalı motorların egzoz gazı % 3-7 arası CO içerir. CO zehirlenmesine bağlı ölümlerin % 50'si kapalı garajda araba çalıştırma nedeniyle olmaktadır. Her çeşit yanma sonucu oluşan dumanın solunması ikinci önde gelen CO zehirlenmesi nedenidir. CO zehirlenmesi epidemileri kış ayları boyunca daha sıktır. Özellikle güç kesintileri insanları alternatif ısınma kaynakları bulmaya zorladığından, bu tür vakalar artar. Tünellerde veya kapalı büyük garajlarda egzoz gazına bağlı olarak değişen konsantrasyonlarda CO bulunabilir. CO zehirlenmesine bağlı mortalite oranlarının % 1-31 arasında değiştiği bildirilmesine karşın, non-letal vakalar bildirilmediği için gerçek oranlar bilinmemektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkeler için tam ve zamanında veri elde etme problemi vardır. Önemli sayıda vakanın da viral enfeksiyon ve depresyon tanısı konularak atlandığı sanılmaktadır.

Kapalı garajda bir arabanın 10 dk çalışması sonucu, letal CO miktarına erişilebilir. Akut CO zehirlenmesi, CO seviyesi havada % 0.1 veya 1.000 ppm'e ulaştığında oluşabilir. 1 saatlik maruziyet sonrası; bilinç kaybı, solunum yetmezliği ve ölüm gelişebilir. Kronik maruziyette, CO birikimi oluşmamasına rağmen anoksi MSS'nde hasara neden olabilir (61).

Karbon monoksit maruziyeti gebeye ve fetüse de zararlıdır. CO'e artmış maruziyeti olan kadınların hemoglobin eğrisi düşer ve daha hızlı solurlar ve CO'e daha fazla maruz kalırlar. Fetal kan CO'e çok yüksek afinite gösterir; anneye karşılaştırıldığında, COHb % 10 – 15 fazla olabilir. Annenin en yaygın CO kaynağı sigara içimidir. Sigara içen annelerin bebeklerinde prematürite ve düşük doğum ağırlığının daha sık görülmesi bununla ilişkili olabilir. Fetal Hb'e bağlanan CO'in transplental transportu çok daha yavaş olduğu için CO anneye oranla daha geç atılır. Dolayısıyla anne için fatal olmayan bir CO zehirlenmesi fetüs için fatal olabilir (33,36).

Kişiler tek bir sigara içimiyle 400 ppm CO'e maruz kalır veya 5 dk'lık sigara içimi COHb seviyelerini % 4'e çıkarır. Ağır bir sigara içici % 15 gibi yüksek COHb seviyelerine sahip olabilir. Sigara dumanının 42.000 ppm veya

% 4.2 CO içerir ve bunun da COHb seviyelerini belirgin olarak artırır. Pasif içicilerin COHb seviyelerinin normalden 2 kat (%1) fazla olduğu saptanır. Sigara içiciler bu maruziyete karşı; artmış alyuvar hacmi ve azalmış plazma hacmi gibi adaptif değişiklikler göstermektedirler (18).

Karbon monoksit ile ilgili sağlık problemleri konusunda risk altında bulunan popülasyonlar; anemi, hematolojik bozukluklar, azalmış kan akımı ve kronik kardiyopulmoner hastalıkları olanlardır .

2.2.2. Endojen Kaynaklı Karbon Monoksit Oluşumu

Eritrositler yaşlandığında dolaşımdan alınırlar ve içerdikleri "Hem" degrade edilir ve CO oluşur (61). Burada "Hem Oksijenaz" hız sınırlayıcı enzimdir. Endojen kaynaklı CO vücutta % 1 oranında COHb oluşturur. Hemotolojik anemilerde COHb oranı % 4-6'ya çıkar (88).

Myoglobin, sitokrom ve peroksidaz gibi diğer hemoproteinlerin dönüşümü de CO'le ilgilidir. Endojen CO'in % 2'si diğer hemoproteinlerin yıkılımlından elde edilir.

Karbon monoksitin küçük bir kısmı da lipid peroksidasyonu sonucunda oluşur (mikrozomal lipidlerin NADPH bağımlı oksidasyonu). Mikrozomların Fe^{+3} -askorbat katalizli oksidasyonu, membran lipidlerinin karbon tetraklorid kaynaklı degradasyonu bunlara örnektir (61).

Karbon monoksit, NO ile beraber hücre içi cGMP seviyelerini, platelet agregasyonunu ve düz kas relaksasyonunu modüle eder. CO, guanyl sikloz'a NO'den daha fazla afinite gösterir. NO, atherosklerozda azalmış üretimi veya sensitivitesi, hem oksidazın indüksiyonu, bilürubin üretimi ve vazodilatör olarak CO kullanılmasıyla kompanse edilebilir (21).

Bu gibi adaptif cevaplar, atherosklerotik damarlarda azalmış NO miktarı ve aktivitesi söz konusu olduğunda, vasküler tonüsün sağlanmasında rol oynayacaktır. Bu bulgular, düşük konsantrasyonlarda CO'in vasküler bütünlüğü koruyabileceğini göstermektedir .

2.3. KARBON MONOKSİT ZEHİRLENME MEKANİZMALARI

2.3.1. Hemoglobin (Hb)

Karbon monoksit, havaya serbest olarak difüze olur ve tabakalanma yapmaz. CO, demir ve bakır içeren bölgelere yüksek afinite gösterir ve buralar için oksijenle yarışır. CO, Hb ile COHb oluşturur. Bu molekül dokulara oksijen taşıyamaz ve doku hipoksisi gelişir. Hb'e bağlanma reversibldir ve

maruziyet ortadan kalkınca CO Hb'den ayrılır. COHb, oksijen bağlama bölgelerinde oksijene yüksek afinite gösterir ve buralara bağlanan oksijen dokulara sunulamaz. Bu artmış afiniteye Haldane etkisi denilmektedir. Haldane etkisi, oksihemoglobin disosiasyon eğrisini sola kaydırır. Aynı zamanda, eğri sigmoidal şekilden hiperbol şekline geçer. Azalmış oksijen seviyesi MSS tarafından algılanır ve daha fazla ventilasyon olur. Bu da daha fazla CO alımı ve respiratuar alkoloza yol açar. Sonuç olarak, CO toksiktir, çünkü Hb molekülünün O₂ taşıma ve salıverme fonksiyonunu bozar (27,61).

2.3.2. Myoglobin (Mb)

Karbon monoksitin myoglobine afinitesi Hb'den 40 kat fazladır. Hb gibi COMb oluşması da sola kaymış bir O₂ disosiasyonuna neden olacaktır. CO, aynı zamanda kardiak myoglobiline de normal myoglobinden 3 kat fazla bağlanır. CO semptomlarının geç düzelmesi, CO'in myoglobinden geç salınımıyla ilişkili olabilir. Artmış COHb seviyeleri nedeniyle oksijen alımı bozulur ve bozuk perfüzyon da bu olaya katkıda bulunur, hipoksik kardiak disfonksiyona ve iskemiye neden olur .

Hipoksi ve kan akımındaki azalma CO'in sitokrom-c oksidaza bağlanmasına ve mitokondriyal seviyede hücrel solunumu bozmasına neden olur (örneğin aerobik ATP sentezi) . Elektron transportunda meydana gelen bu bozukluk serbest oksijen radikallerin (SOR) oluşumuna neden olarak oksidatif stresi indükler (20). Sıçanlarda serebral oksidatif hasarın hipoksinin direkt etkisiyle değil, beyinde mitokondrilerde oluşan serbest oksijen radikaller nedeniyle olduğu gösterilmiştir (89).

Hücrel solunumun COHb'in tarafından sürekli inhibisyonu nedeniyle, enerji üretimi ve mitokondriyal fonksiyon yavaş olarak düzelir (31,61 ,66). CO zehirlenmesi ile meydana gelen geç değişiklikler, postiskemik reperfüzyon hasarındakilere (oksidatif stres dahil) benzerdir (31,66).

2.3.3. Sitokrom-c Oksidaz (SO) (Kompleks IV)

Mitokondriyal solunum zincirinde kompleks-I (suksinat–koenzimQ redüktaz) ve kompleks-IV'te (sitokrom-c oksidaz) bulunan sitokromlar "Hem" grubu içerdikleri için CO'in hedefidirler (Şekil:1) (1,58). Bunun sonucunda aerobik ATP üretimi bozulur ve önlem alınmazsa hücreler anaerob solunuma geçiş yaparlar ve bu da hücrede sonuçta laktik asidoz ve ölüme neden olur. Sitokrom-c oksidaz aktivitesinin COHb düzeylerinden çok daha sonra

normale döndüğü rapor edilmiştir. Bu nedenle sitokrom-c oksidazın geç nöronal hasar gibi olaylarda rolü olabileceği bildirilmektedir (61,64).

Mitokondrial enzimlerin inhibisyonuna bağlı lipid peroksidasyonu ve lipid membranlarında artmış hasarın, CO toksisitesinin patofizyolojisinde anahtar rol aldığı düşünülmektedir(61) .

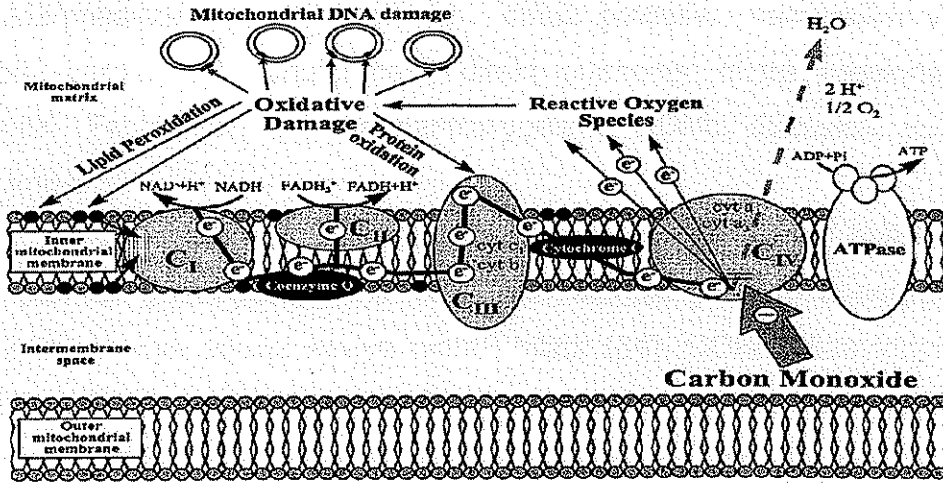
2.3.4. Sitokram P-450 (CYP-450)

Karbon monoksit, Sitokrom P-450 hemoproteinine bağlanabilir. Bu ilişki CYP-450 enzimlerinin spektroskopik özelliklerinin çalışılmasında kullanılmıştır. Bu tür proteinlerin hem grubu spektroskopik özellikleriyle beraber güçlü kromofor bunlar da ligand bağlarını oluşturur (61).

ŞEKİL-1:Karbon Monoksit Zehirlenme Mekanizması

22

Ö. Miró et al. / Toxicology Letters 110 (1999) 219–223



2.4. KARBON MONOKSİTİN SİSTEMİK ETKİ VE KOMPLİKASYONLARI

2.4.1. Genel Semptomatoloji

Karbon Monoksit Zehirlenmesinin klinik semptomları, ana olarak hemoglobine bağlanan CO'ye bağlıdır. Bununla beraber COHb düzeldikten sonra bazı klinik değişikliklerin devam etmesi sitokrom-c oksidaz gibi diğer "Hem" içeren proteinlerin bu patogeneizde rol alıyor olabileceğini düşündürmektedir (90).

CO zehirlenmesinin etkileri, konsantrasyon ve süreye bağlı olarak minör nörolojik değişikliklerden, bilinçsizlik ve ölüme varan majör değişiklikleri içerir. CO zehirlenmesinin ilk belirtisi dispnedir. Hafif maruziyette erken belirtiler; bulantı, kusma ve yorgunluktur. Orta dereceli maruziyette; taşikardi, taşipne, zayıflık ve ataksi gözlenir. Daha ciddi CO zehirlenmesinde; senkop, nöbet, hipotansiyon, koma ve ölüm kaçınılmazdır (10,22,61). CO zehirlenmesinden ölen hastalarda; diffuz peteşiler, hemorajiler ve beyin ödemi vardır. CO zehirlenmesi, direkt pulmoner hücre hasarına neden olabilir. Tablo-1'de, CO konsantrasyonları, COHb düzeyleri ve etkileri verilmiştir (11).

Hastalar benzer maruziyet koşullarında olmasına rağmen farklı semptomlar gösterebilirler. % 10 COHb altında genelde asemptomatiktir. % 2.5'lik seviye etkisiz seviye olarak bilinir (64). COHb düzeylerinin % 20 üstüne çıkması hastalarda; baş ağrısı, yorgunluk, konvülsiyon ve bulantı hissi yapar. KOAH veya anjinası olanlar, düşük COHb düzeylerinden bile etkilenirler. CO, kardiak myoglobine yüksek afiniteyle bağlanır ve hücre oksijen rezervlerini tüketir. % 20 üzerindeki COHb konsantrasyonları sağlıklı insanlarda becerinin ve nörofizyolojinin bozulmasına neden olur. % 40 üzerinde; nöbet ve koma, % 60 ve üzerinde ölüm görülür. COHb'e bağlı hipoksik stres yaşayanların % 15'inde görülen kardiyak hasar, nörolojik anormalliklerle birlikte. Olabilecek diğer sistemik komplikasyonlar; iskelet kası nekrozu, böbrek yetmezliği, pankreatit ve hepatosellüler hasardır (11).

2.4.2. Kardiyovasküler Sistem

İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalar, yüksek konsantrasyonda CO maruziyetinin iskemik kalp hastalığı riskini arttırdığını göstermektedir (61).

Karbon monoksit, kardiak kaslardaki intrasellüler myoglobine bağlandığında oksijenin mitokondriye transportunu ve dolayısıyla respiratuar fonksiyonu bozar. Bu da myokard disfonksiyonuna neden olur. 1865'de Klebs, CO zehirlenmesinde, kalbin septumunda ve papillar kaslarında nokta şeklinde hemorajiler ve nekrotik fokuslar bulmuştur (84). Spesifik myokardial tutulumun klinik delili hiç olmayabilir, çok az olabilir veya akut CO zehirlenmesinden günler sonra ortaya çıkabilir. Eğer semptomlar gelişirse bu kişi potansiyel ölümcül myokard hasarına adaydır (11).

CO zehirlenmesine bağlı EKG anormallikleri:

- 1- Aritmi, ekstrasistol, atrial fibrilasyon
- 2- Düşük voltaj
- 3- ST segmentinde depresyon
- 4- Q-T aralığında uzama
- 5- İletim hataları
- 6- Artmış P-R aralığı
- 7- A-V blok
- 8- Dal blokları

Bu vakalarda en sık rastlanan EKG bulgusu S-T segment depresyonudur. CO'e maruz kalıdıktan sonra myokard infarktüsü gelişebilir. İletim anormallikleri anoksiye veya kalbin iletim sistemine CO'nin direkt toksik etkisine bağlı olabilir (88).

Tünelerde çalışan ve 50 ppm CO'e maruz kalan işçilerde iskemik kalp hastalığından ölümlerde % 35 artış olduğu bildirilmiştir. Stabil anjinası olan erkek deneklerde COHb'in % 1.5'tan % 3'e çıkması (100 ppm CO, 1 saat) ekzersizle ortaya çıkan anjinanın daha hızlı ortaya çıkmasına neden olmaktadır (61).

2.4.3. Solunum Sistemi

Karbon monoksit zehirlenmesinde akciğer hasarı, CO'in direkt olarak alveoller üzerinde yaptığı histotoksik etkiye bağlı değil, kandaki oksijenin bozulmuş transportuna bağlıdır (11). Akut CO zehirlenmesindeki pulmoner değişiklikler, primer olarak uzamış hipoksiye bağlanmıştır. Bu da kapiller permeabiliteyi etkileyerek pulmoner ödeme neden olabilir (25). Pulmoner

lezyonlar için ikinci bir patojenik faktör ise CO zehirlenmesinde pulmoner ödeme yol açabilen myokardiyal hasardır. Solunum sisteminde en sık rastlanan klinik olay pnömonidir. Pulmoner ödem ikinci sırada yer alır. Nadiren de CO zehirlenmesi sonrası Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) görülmektedir (11). ARDS'de akciğer filmlerinde karakteristik cam görüntüsü izlenir (88).

2.4.4. Gastrointestinal Sistem

Patterson ve ark.(114), CO'e tekrarlanan maruziyetlerde gıda alımının ve gastrointestinal motilitenin bozulduğunu bildirmektedir. Walther ve ark.(115) , CO zehirlenmeli tavşanlarda gastrik sekresyonlarda bir değişme olmadığını, fakat mukozada lezyonlar, hemorajiler ve mikroskobik incelemelerde ödem gördüğünü saptamışlardır. Gastrointestinal bozukluklardan sindirim bozukluğu ve bulantı siktir. Buna karşın, kanama ve gastrik ülser çok nadir görülmektedir.

Vakaların yarısında serum aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) artar, fakat hepatomegali nadiren görülmektedir (11).

2.4.5. Genitoüriner Sistem

Deneysel bir çalışmada Patterson ve ark.(114), testislerin ağırlığında ve spermelerin sayısında azalma ve gonadotropik hormonların sekresyonunda artış olduğunu saptamışlardır. Fakat, spesifik genital organ tutulumuyla ilgili klinik deliller azdır (11).

Karbon monoksit zehirlenmesinde fetal ölüm çok sık görülür. Plasentanın varlığı nedeniyle fetal CO zehirlenmesi anneninkinden farklıdır. Plaseenta, fetal zehirlenmeyi geciktirir, fakat aynı zamanda detoksifikasyonu da geciktirmektedir (11). Fetal Hb'nin CO'e affinitesi yetişkin Hb'inden daha yüksektir. Bu nedenle, fetusta CO disosiasyonu azalmakta ve hipoksi anne dokusundakinden daha derin olmaktadır. Belirgin maruziyet sonrasında tahmin edilen fetal mortalite % 36–67 arasındadır (33,36). Ciddi CO zehirlenmesi sonrası hayatta kalan fetuslar; ekstremit malformasyonları, hipotoni, arefleksik nöbetler, mental ve motor yetersizlikler ve mikrosefaliyle doğabilmektedirler (11). CO, gebeliğin son trimesterinde fetusları daha fazla etkilemektedir (88).

Karbon monoksit zehirlenmesiyle ilgili genitoüriner olaylar ise; vezikal iritabilite, noktüri, dizüri, pollaküri, inkontinans, dismenore, amenore, menoraji ve kadınlarda azalmış libidodur (17,113). Ek olarak, kas nekrozuna bağlı akut böbrek yetmezliği CO zehirlenmesinin potansiyel ölümcül bir komplikasyonudur. Aynı zamanda, glikozüri, proteinüri, hematüri ve myoglobinüri de görülebilir (10,35).

2.4.6. Hematopoetik Sistem

Lökositoz, özellikle nötrofil artışı (ilk günlerde görülen hipoksiye bağlı olan) fizyolojik stres nedenli reaktif bir olay olarak değerlendirilmektedir. Platelet sayısı ise başlangıç olarak artmaktadır. CO'in kan koagülasyonu, doku trombokinaz aktivitesi veya eritrosit frajilitesi üzerinde bir etkisinin bulunmadığı gözlenmişti(117). CO zehirlenmesinde trombositopenik purpura ve kronik CO zehirlenmesi olan kadınlarda pernisiyöz anemi rapor edilmiştir (116). CO'e maruz kalan erkeklerde polistemi ve anemi geliştiğine dair çok fazla literatür vardır (65). Kronik etki olarak, eritrositozis, artmış plazma viskozitesi, artmış hemotokrit ve düşük eritrosit deformabilitesi gözlenir (88).

2.4.7. Endokrin ve Metabolizma

Raab, CO zehirlenmesinden sonra akut hipertroidizm geliştiğini bildirmiştir. Adrenaller ve testisler üzerinde de akut ve kronik CO zehirlenmesinin etkileri üzerine birçok rapor bulunmaktadır. CO zehirlenmesi sırasında, sıklıkla hiperglisemi ve glikozüri görülmektedir. Smith ve Penrod(118), albino farelerde gelişen hipergliseminin COHb düzeyleriyle çizgisel bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. İnsülin veya glukoz toleransında ise eşlik eden herhangi bir değişiklik bildirmemişlerdir. Schulze(119), CO'in neden olduğu hipergliseminin, farelerde karaciğerdeki glukojen deposunun tükenmesiyle beraber olduğunu ileri sürmektedir .

2.4.8. Cilt ve İskelet Kası

Ciddi CO zehirlenmesi, ciltte çeşitli lezyonlara yol açabilir. Bu lezyonlar; eritem, ödem, belirgin vezikül ve bül oluşumu olarak sıralanabilir (10). Bu lezyonlar, yanlılıkla yanık veya travma olarak değerlendirilebilir. Büllöz lezyonlar skar formasyonu ile iyileşir. Saç derisinde ödem, eritem ve alopesi oluşabilir. Bununla birlikte, ülserasyon ve gangren de bildirilmiştir.

Myoglobin, CO'e hemoglobinden yaklaşık olarak 8 kat daha az afiniteye sahiptir. Hemoglobinde olduğu gibi, CO ile myoglobin arasındaki kombinasyon hızı oksijen ve myoglobin arasında olduğundan daha azdır. Fakat disosiasyon hızı oksijenden çok daha azdır. Bu yüksek afinitenin ve düşük disosiasyonun kombinasyonu, CO'in kas dokusunda birikimine neden olur. Bu nedenle, iskelet kasında potansiyel olarak yüksek miktarda CO depo edilebilir. Myoglobinin herhangi bir fonksiyonu da CO varlığından etkilenmektedir (9).

Etkilenen kaslar ağırlı ve hasarlıdır. Özellikle alt ekstremitede olacak iskelet kas nekrozu, akut tübüler nekroza yol açabilir. Buna ek olarak, kas nekrozunun komplikasyonu olarak, Volkmann'ın iskemik kontraktürü ve osteomyelit gelişebilir (11).

2.4.9. Göz ve Kulak

Karbon monoksit zehirlenmesi sonucu meydana gelen kortikal lezyonlara bağlı görme alanı defektleri olduğu bildirilmiştir. Parasentral skatomlar, homonimus hemianopsi ve geçici veya kalıcı körlük CO zehirlenmesinin bilinen sekelleridir. Bu görme alanları defektleri, genellikle komadan uyanış sonrasında fark edilir (11). Fakat komasız körlükte rapor edilmiştir. CO zehirlenmesinin ardından meydana gelen spesifik retinal bulgular arasında; venöz konjesyon, retinal hemoraji, pupil ödemi ve optik atrofi bulunmaktadır (19).

Aynı zamanda, CO'in beyin kökü ve vestibulo-cochlear sinirlere de toksik etkiye sahip olduğu bilinmektedir (7). Kowalska(120) , meslek olarak CO'e maruz kalan 78 hasta üzerinde odiyometrik ve elektronistagmografik çalışmasında, % 66.6 vakada duyma bozukluğu geliştiğini saptamıştır. Bunların da, % 79.5'inde vestibüler değişiklikler izlenmiştir. Bu etkiler, tipik CO zehirlenmesinde maruziyetin göstergesi olarak tanımlanmıştır. Akut CO zehirlenmesinde HBO₂ tedavisi (HBOT) sırasında kondüktif işitme bozuklukları meydana gelebilir.

2.4.10. Santral Sinir Sistemi

Görülen patolojik bulgular şunlardır:

1) Globus pallidus lezyonu ve yaşama süresiyle ilgili olarak değişen derecelerde nekroz,

2) Beyaz cevher lezyonları (beyaz cevherde fokal nekrotik bölgeler ve demyelinasyon alanları),

3) Serebral lezyonlar (süngerleşme değişimleri, artmış kapiller proliferasyon, dejenerasyon ve nöronlarda azalma),

4) Hipokampal lezyonlar ve koagülasyon nekrozudur.

Beyinde globus pallidus ve substansia nigra gibi belirli alanların öncelikle etkilenmesi CO'nin hipoksik etkisine bağlanmıştır ve bu bölgeler hipoksiye en duyarlı yerlerdir. Birçok araştırmacı, CO intoksikasyonunda, nisbi iskemi nedeniyle serebral hipoksi oluştuğunu düşünmektedir. Serebral beyaz kortekste kan-beyin bariyerinin bozulduğu bildirilmiştir. % 2.5-5 arasındaki COHb düzeylerinde uygun testlerle belirlenen psikolojik bozukluklar saptanabilir (Tablo-2).

Karbon monoksit zehirlenmesini takip eden sürede çeşitli şekillerde nörolojik sekeller gelişmektedir (Tablo -3) (10,11,52). Bunların arasında, geç nörolojik sekeller ve anoksik ansefalopati diğer tiplerden daha sık izlenir (22,28 ,61 ,64).

Gecikmiş nörolojik sekelin nedeni bilinmemektedir, fakat bu konuda çeşitli hipotezler vardır. Yant ve ark.(121) , CO'e maruz kalan köpeklerde birkaç saat sonra hem myelin, hem de nöronal kayıplarda büyük artış olduğunu göstermişlerdir. Önceki araştırmacılar, CO gazının kendine has olarak direkt myelinotoksik olduğunu söylemişlerdir, fakat demyelinasyon zaten birçok anoksi tipinde meydana gelmektedir (11).

Gecikmiş CO ansefalopatileri çok nadir değildir. Gecikmiş CO ansefalopatisinin yerleşme yaşı özellikle orta yaş veya ileri yaşlardır ve gençler daha az etkilenmektedirler. 30 yaşından daha genç hastaların hiçbirinde ise gözlenmemiştir. Fakat gecikmiş CO ansefalopatisi, genellikle anoksik olaydan sonra 1 hafta veya 1 ay içinde gelişmektedir (10,11).

Gecikmiş CO ansefalopatisi, karakteristik semptomlar triadı gösterir. Bunlar; mental bozulma, ürüner ve/veya fekal inkontinans ve yürüme bozukluğudur (8). Mental işaretler arasında (frontal lobla ilgilidir), grasp

refleksi, glabella işareti ve retropulsiyon vardır. Bazal ganglionların tutulması sonucu, kısa adım yürümesi, maske yüz ve rijidite gelişir. Serebellar işaretler arasında nadiren görülen elde olmayan tremor vardır. Klinik seyir sırasında işaret ve semptomlar dalgalanmaktadır. Gecikmiş ansefalopatinin prognozu rölatif olarak iyidir. CO zehirlenmesini takiben, hafıza bozukluğu ve parkinsonizm gibi persistan sekel gelişebilir. CO zehirlenmesi sonrası gecikmiş ansefalopati için spesifik bir tedavi veya profilaksi yoktur (11).

Karbon monoksit zehirlenmesini takip eden periferel nöropati nadir değildir ve genellikle genç erişkinlerde izlenir. Özellikle alt ekstremiteler periferel nöropati gelişmeye adaydır. Genellikle kas nekrozuna bağlı lokal güç kaybı görülür ve bu da CO zehirlenmesinde nöropati gelişmesinde önemli bir faktördür. Patolojik bulgu, demyelinasyondur ve prognozu çok iyidir (9).

Akut CO zehirlenmesi sonrasında hareket bozuklukları gelişebilir. Genellikle akut olaydan haftalar sonra gelişir. Hareket bozuklukları arasında; parkinsonizm, korea, atetoz, ballizm, distoni, tremor, myoklonus ve tik izlenebilir. CO zehirlenmesinde hareket bozuklukları, genellikle gecikmiş ansefalopatinin bir parçası olarak ortaya çıkar. Nörolojik görüntülemeye, etkilenen alanlarla hareket bozukluklarının semptomatolojisi arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Prognoz iyidir. Anormal diskinezi 8 hafta içinde kaybolur ve hastalar parkinsonizmden 6 ay içinde kurtulurlar (12).

Tablo-1: Karbon Monoksit Zehirlenmesi ve Klinik Semptomlar

| Atmosferdeki CO %'si | Maruziyet Süresi | Kandaki Satürasyon | İşaret ve Semptomlar |
|----------------------|------------------|--------------------|--|
| % 0,01 | belirsiz | % 0-10 | Yok |
| % 0,01-0,02 | belirsiz | % 10-20 | Alında gerginlik, hafif başağrısı, kütanöz damarlarda genişleme |
| % 0,02-0,03 | 5-6 saat | % 20-30 | Baş ağrısı ve şakaklarda atım |
| % 0,04-0,06 | 4-5 saat | % 30-40 | Ciddi baş ağrısı, zayıflık, bulantı, kusma, görme bozukluğu, halsizlik, dudaklar ve ciltte kiraz kırmızısı renk alma |
| % 0,07-0,10 | 3-4 saat | % 40-50 | Diğerlerine ek olarak; senkop, artmış nabız ve solunum hızı |
| % 0,11- 0,15 | 1,5-3 saat | % 50-60 | Taşikardi, taşipne, Cheyne-stokes koma, konvülzyon |
| % 0,16 -0,30 | %50-60 | % 60-70 | Koma, konvülzyon, azalmış kalp ve akc fonk. |
| % 0,50-1,00 | %60-70 | % 70-80 | Zayıf nabız, düzensiz solunum, solunum yetmezliği, ÖLÜM |

Tablo-2: Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Nöropsikolojik Sekeller

| Yazar - Yıl | Denek | COHb&CO/ppm | Etki |
|--------------------------|--------|--|--|
| Lilienthal-Fugitt (1946) | İnsan | COHb % 5-10 | FFT testinde bozukluk. |
| Trouton-Eysenck (1961) | İnsan | COHb % 5-%10 | Kol-bacak inkoordinasyonu |
| Schulter (1963) | İnsan | % 2-5 | Bilinç ve psikomotor kabiliyette azalma; aritmetik testlerde ve görsel testlerde hata artışı |
| Beard-Wertheim (1967) | İnsan | 50 ppm'de 90 dak. 250 ppm'de daha kısa (% 4-5 COHb) | Kısa zaman aralıklarını ayırma kabiliyetinde bozulma |
| Beard-Wertheim (1967) | Ratlar | 110 ppm.- 11 dak. | Zaman algılamasında bozulma |
| Mikulka ve ark. (1973) | İnsan | 125-250 ppm. (% 6.6 COHb.) | Zaman tahmininde etki yok |
| Gliner ve ark. (1983) | İnsan | 100 ppm.-2.5 saat | Halsizlik, ilgide azalma, performans azalması |
| Schrott ve ark. (1984) | Ratlar | 500 ppm.-90 dak. (% 40 COHb) | Ratların cevap zinciri oluşturduğu hızda bozulma |
| Schood ve ark. (1983) | İnsan | COHb % 20 | Etki yok |
| Yastrebov ve ark. (1987) | İnsan | 900 mg/m ³ 10 dak. (COHb % 10) | Mental aritmetik görevlerde ve iki boyutu izlemeye bozulma |

Tablo-3: Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Nörolojik Sekeller

| Sekeller | |
|-----------------------------------|--|
| Psikoz | Demans, mental retardasyon, halisünasyon, katatoni, Manik depresif durum ,Korsakoffs Send., Kluver- Bucy Send. |
| Psikonöroz | Depresyon, anksiyete, nöroasteni, uykusuzluk, melankoli, amnezi, astazi-abazi |
| Striatal Sendrom | Parkinsonizm, korea, atetozis, ballizm, myoklonus, tremor, distoni, Gilles de la Tourett's Sendromu |
| Motor Defektler | Hemipleji, apraksi, hiperkinetik durum |
| Duyumsal Defektler | Hemianopsi, agnozi, anozmi, işitme karışıklığı |
| Konuşma Defektleri | Motor ve duyumsal afazi, anomi, agrafi |
| Nöbetli Hastalıklar | Konvülsiyon, epilepsi |
| Spinal Kord Defisiti | Syringomiyeli |
| Periferel Sinir Defektleri | Polinöropati, mononöropati, yüz felci |
| Uzamış Koma | Bitkisel hayat, akinetik mutizm |
| Gecikmiş Hasarlar | Gecikmiş ansefalopatili ve/veya bazal ganglion hasarları |

2.5. KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE TANI

2.5.1. Karbon Monoksit Zehirlenmesinin Klinik Tanısı

%10'dan daha az olan COHb konsantrasyonlarında CO zehirlenme belirtilerinden çok azı oluşur. Semptomların varlığı ve CO'e maruziyet hikayesi CO zehirlenmesini düşündürmelidir. Laboratuar sonuçlarını beklemeden tedavi başlatılabilir. CO'nin klinik tanısı konulurken, şu hususlara dikkate alınmalıdır.

1- CO zehirlenmesinde klinik bulgu ve semptomlar her zaman COHb düzeyleriyle orantılı değildir.

2- Deri ve dokularda kiraz rengi genellikle klasik bir işaret olarak düşünülür, fakat bu bulgu COHb düzeyleri % 40'ın altında iken gözlenmez ve solunumsal depresyon nedeniyle siyanoz mevcuttur. Yani pratikte bu bulgu nadiren görülür.

3- Bazı semptomlar, önceden mevcut olan bazı hastalıklar nedeniyle (intermitant kladükasyon gibi) şiddetli izlenebilir.

4- Taşipne sıklıkla gözlenmez, çünkü karotid cisimcik O₂ içeriğinden ziyade parsiyel oksijen basıncına karşı duyarlıdır.

5- CO zehirlenmesinde yanlış olarak konulan teşhisler; psikiyatrik hastalıklar, migren, inme, akut alkol intoksikasyonu, delirium tremens, kalp hastalıkları ve gıda zehirlenmesidir.

6-Hafif CO zehirlenmesinde, baş ağrısı, halsizlik, baş dönmesi, pareteziler, göğüs ağrısı ve çarpıntı izlenir. Baş ağrısı ve baş dönmesi CO zehirlenmesinin ilk belirtileridir ve %10 ve üzeri COHb konsantrasyonlarında izlenir.

2.5.2. Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Laboratuvar Tanı

1- CO'nin kandaki miktarının belirlenmesi

-COHb düzeylerinin direkt ölçülmesi

-Kandan serbest kalan CO'in ölçülmesi

-Akciğerden dışarı verilen CO içeriğinin ölçülmesi

2- Arterial kan gazları ve laktik asit düzeyleri

3- İlaç ve alkol zehirlenmeleri için tarama testleri

4- Biyokimyasal analizler: Kreatin kinaz, LDH, SGOT, SGPT ve glukoz düzeyleri.

Laktat, pruvat ve glukoz düzeylerindeki yükselme CO'e maruz kalma süresinden etkilenir. Bu düzeyler, uzamış akut maruziyetlerde kısa süreli maruziyetlere göre daha belirgindir. Hiperglisemi hormonal strese bağlı olabilir.

5- Tam kan sayımı

6- EEG: CO'den zehirlenen hastalarda, tedaviye rağmen % 97'sinde ilk 24 saat içinde EEG anormalliği izlenir.

7- EKG

8- CT: Serebral beyaz cevherde ve globus pallidusda; simetrik, yoğun ve düşük dansiteli lezyonlar izlenir. Prognoz ve iyileşme, globus pallidus lezyonlarının değil de, serebral beyaz cevher değişikliklerindenki ciddiyet ile orantılıdır.

9- MR görüntüleme

10- Nöropsikolojik testler

Karbon monoksit zehirlenmesi, hayatta kalanlarda beyin hasarı yönünden önemli bir risk teşkil eder. Akut beyin disfonksiyonu için kanıt uygun biyokimyasal işaretleyicilerin konsantrasyonlarının ölçümü ile elde edilebilir. CO zehirlenmesi sonrası, artmış nöron-spesifik enolaz (NSE) ve S-100 β protein serum konsantrasyonlarının tespit edilebildiği ve konsantrasyonun zehirlenmenin şiddeti ile korele olduğu bildirilmiştir (67).

Karboksihemoglobin düzeylerinin klinik önemi: Kandaki COHb %10'dan fazla ise bunun tanısal değeri vardır ve %30'dan yüksek düzeyleri ciddidir. CO zehirlenmesinin derecesine karar verirken, klinik bulgular birinci öncelikle, COHb düzeyleri ise ikinci öncelikle düşünülmelidir. Hasta zehirlenme ortamından ayrıldıktan sonra 8 saat veya daha fazla süre geçtiyse COHb ölçümlerine artık gerek kalmamaktadır. COHb izlenmesi ayırıcı tanıda ve ölüm varsa esas tanıda gereklidir.

Karboksihemoglobin düzeyinin yüksek bulunması zehirlenmenin tanısına yardımcı olmasına karşın, şiddet derecesinin ve tedavi planının belirlenmesinde yeterli bir parametre değildir. Kan örneğinin alınmasına kadar geçen sürede; COHb'nin kandan elimine olması, kan düzeyi ile zehirlenmenin şiddeti arasında ilişki kurulmasını güçleştirir. Bu nedenle, sadece kan COHb düzeyi ile değerlendirme yapılması sağlıklı bir yöntem değildir. CO zehirlenmelerine bağlı olarak gelişen hipoksinin neden olduğu erken ve geç dönem nörolojik hasarların, mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesinde; 8-10013 protein, nöron spesifik enolaz (NSE), n-pentan ve MDA'nın COHb'e kıyasla daha güvenilir belirteçler olduğu bildirilmiştir (5,76).

Karbon monoksit zehirlenmesi yanında, kafa travması ve dolaşım arresti gibi olaylarda da beyin dokusu hasarının belirlenmesi, tedavinin planlanması ve prognozun değerlendirilmesinde; 8-10013 proteini, NSE, n-pentan ve MDA'nın biyokimyasal belirleyici olarak kullanılabilmesi iddia edilmektedir (5,6,72,75). Bununla beraber, CO zehirlenmesinde nörolojik hasarın değerlendirilmesi için, NSE ve S-100 β 'nin uygun bir biyokimyasal

marker olmadığını belirten çalışmalar da vardır (67).

2.6. KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE TEDAVİ

Karbon monoksit zehirlenmesinde tedavide amaç; CO eliminasyonunu hızlandırmak, hipoksiyi gidermek ve direkt doku toksisitesini önlemektir.

Karbon monoksit zehirlenmesi tedavi kılavuzu:

- 1- Hasta maruziyet alanının dışına çıkarılmalı,
- 2- Hemen sıkıca ağza uyan sistemlerle O₂ verilmeli (Scoott maskesi, anestezi maskesi, endotrakeal tüp veya CPAP maskesi),
- 3- Gerekliğinde HBOT uygulanmalı
- 4- Genel destekleyici tedavi uygulanmalıdır. HBOT'si beyin ödeminde de etkilidir, fakat steroid ve mannitol kullanımı da faydalıdır. Sıvı-elektrolit ve asit-baz dengesizliği dikkatlice düzeltilmelidir.

Karbon monoksit'e maruz kalmış bir hastanın takibi çok önemlidir. Semptomların tekrar ortaya çıkması veya anormal bulgular yakından değerlendirilmelidir.

2.7. HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİ

2.7.1. Hiperbarik Oksijen Tedavinin Tanımı

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT), izole bir basınç odasında hastaya deniz seviyesindeki atmosferik basınçtan (1 ATA [atmosfer absolute]=760 mmHg) 2-3 kat daha fazla bir basınçta % 100 oksijen solutulması ile uygulanan bir tedavi şeklidir (27). Maske, başlık veya endotrakeal tüp ile uygulanan HBOT ile, arteryel oksijen basıncı 2000 mmHg'ya, doku oksijen basıncı da 400 mmHg'ya kadar çıkabilir. Bu basınçla yapılan oksijen uygulaması biyokimyasal, hücresel ve fizyolojik birçok yarar sağlar (29).

HBOT günümüzde klinikte yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo:6).

2.7.2. Hiperbarik Oksijen Uygulamasının Fizyolojik ve Biyokimyasal Etkileri

Deniz seviyesinde, plazmada çözünmüş halde bulunan O_2 konsantrasyonu 0.3 ml.dL^{-1} 'dir. İstirahat halinde perfüze dokular, 100 mL kandan 5-6 mL O_2 çekerler. Normal atmosferik basınç altında % 100 O_2 solunması, kanda çözünmüş O_2 miktarını beş kat artırır (1.5 ml.dL^{-1}). 3 ATA basınç altında HBO_2 ise plazmada çözünmüş O_2 miktarını yaklaşık 6 ml.dL^{-1} 'ye kadar çıkarır (29,37). Bu miktar, hemoglobinden bağımsız olarak, istirahat halinde hücrelerin gereksinimi olan oksijenin sağlanması için yeterlidir.

Hiperbarik oksijen uygulaması sırasında PaO_2 'nin artmasında başlıca beş farmakolojik etki söz konusudur (29). Bunlar;

- a) Kan oksijen içeriğinin artması,
- b) Vazokonstrüksiyon,
- c) Yara iyileşmesine etki,
- d) Antibakteriyel etki ve
- e) Antitoksik etkidir.

Kanda ve dokularda ani gelişen inert gaz kabarcıkları, dekompresyon hastalığı ve hava embolisine neden olur. Boyle Kanunu'na göre, kapalı bir ortamda bulunan gazın basıncı ile hacmi arasında ters orantı vardır. % 100 HBO_2 uygulamasının gaz kabarcıkları oluşumu üzerine etkisi bu kanuna dayanılarak açıklanabilir. 2.8 ATA basınç altında kabarcıkların hacminde 2/3 oranında küçülme sağlanır. Ek olarak, %100 HBO_2 tedavisi inert gaz kabarcıklarının oksijen ile yer değiştirmesini sağlayarak çözünmesini hızlandırır ve doku tarafından süratle metabolize edilmesini sağlar. HBO_2 kullanımı yeni kabarcıkların oluşmasını da engeller (29,37 ,74).

Hiperbarik oksijen tedavisi etkinliğini, yüksek basıncın mekanik ve hiperoksinin fizyolojik etkileri olmak üzere iki yoldan gerçekleştirmektedir. Hava embolisi ve dekompresyon hastalığında azotun tekrar eriyememesiyle oluşan kabarcıkların çapları ortam basıncının artırılmasıyla mekanik yoldan azaltılmaktadır. 5 ATA basınçta kabarcıklar, asıl hacminin % 20'sine, çaplarının da % 60'ına inebilmektedir. % 100 HBO_2 tedavilerinde çoğu kez 2 veya 3 ATA'lık basınç kullanılmaktadır. HBO_2 'in önemli bir role sahip olduğu

hava embolisi veya dekompresyon hastalığında tedavi protokolü genellikle 6 ATA'dan başlamaktadır. HBO₂ ortamında kan plazmasındaki erimiş oksijenin seviyesi dereceli olarak artmaktadır. Bu hiperoksi durumu HBO₂ tedavisinin ikinci etki mekanizmasını oluşturmaktadır (76,80).

Deniz seviyesindeki hava basıncı 1 ATA yani 760 mmHg'ya eşdeğerdedir. Deniz seviyesinden her 10 metre derinlikte basınç 1 ATA artar. 10 metre su altında basınç 2 ATA, 20 metre derinlikte 3 ATA olmaktadır. Derinliğin bir başka önemli etkisi de gazların daha küçük volüme sıkıştırılmasıdır. Boyle yasasına göre, bir gazın hacmi basınçla ters orantılı olarak değişmektedir. Deniz seviyesindeki 1 lt hava 10 metre derinlikte 2 ATA basınç altında 0.5 lt'ye inmektedir. Bu fizik prensibi, akciğerler dahil vücuttaki tüm boşlukların volümünü etkilediğinden çok önemlidir (Tablo-3) (38).

Lokal hipoksi, nötrofil-ilişkili bakteri ölümünü serbest radikaller ile azaltarak yarayı enfeksiyona yatkın hale getirir (34,53). HBO₂ savunma mekanizmasını güçlendirir ve fagositoz ile bazı bakterilerin öldürülmesini sağlar (29,44,56,59). HBO₂, Clostridium perfringens gibi bazı anaeroblar üzerine bakterisidal, bazı escherichia ve pseudomonas türleri üzerine de bakteriyostatik etkiye sahiptir. Aynı zamanda clostridial alfa toksin yapımını da baskılar (29,63).

Lokal hipoksi, yara iyileşmesi üzerine olumsuz etki eder. Yeterli doku oksijen tansiyonu, angiogenezin temelini oluşturan kollajen matriks yapımında önemli rol oynar (34). Radyasyona maruz kalan dokularda, kollajen matriks yapımı ve angiogeneziste rol oynayan doku oksijen tansiyonu, normobarik oksijene kıyasla HBO₂ ile daha etkin şekilde sağlanır (57,59). Radyasyona maruz kalmamış dokularda yara iyileşmesi üzerine HBO₂'nin etkin olup olmadığı açıklık kazanmamıştır (53,82).

Reperfüzyon hasarı, crush injury ve kompartman sendromunda tabloyu ağırlaştırır ve cilt flepleri ve doku greftlerinin beslenmesini bozar. Nötrofiller reperfüzyon hasarında suçlanan önemli bir endojen faktördür. Nötrofiller, iskemik damar duvarına yapışarak proteaz ve serbest oksijen radikalleri salınımına neden olur ve buna bağlı olarak vasokonstriksiyon ve aşırı doku yıkımı ortaya çıkar (70). HBO₂, nötrofillerin yapışmasını ve iskemik dokuda oluşan postiskemik vasokonstriksiyonu engeller (76,86).

1850'de Bernard'ın çalışmalarının öncülüğünde, CO'nin hemoglobine reversibl bağlanarak hücre sel solunumu engelliyici toksik etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (29). 2.5 ATA'da HBO₂, oda havası soluyanlarda 4-5 saat olan karboksihemoglobinin yarı ömrünü 20 dakika ve altına indirir. HBO₂'nin CO zehirlenmesinde iki önemli yararı daha bulunmaktadır. İnvitro, CO elektron transport zincirine (sitokrom-c oksidaz) bağlanarak hücre sel asfiksiye neden olur. CO' in HBO₂ ile bu enzimden ayrılması, bu tedavinin etkinliğinin değerli bir göstergesidir (4). Farelerde CO'e bağlı beyin hasarı, nötrofillerin enzimatik proçesi tetiklemesi ile oluşan oksijen radikalleri ve lipid peroksidasyonu sonucu nöron ölümü ile ortaya çıkmaktadır (76). Bu hayvanlarda, HBO₂'in zamanında uygulanması, bilinmeyen bir mekanizma ile doza bağlı olarak nöronal hasardan korunmayı sağlar (77,79).

2.7.3. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Endikasyonları

Karbon Monoksit Zehirlenmesi

Duman inhalasyonu ve intihar girişimi sonucu olan CO zehirlenmesinde mortalite riski yüksektir (13,54,81). CO zehirlenmesinin şiddetini belirleyen uluslararası kabul edilmiş bir derecelendirme olmamasına karşın; bilinç kaybı (senkop, konvülsiyon ve koma), nörolojik defisit, pulmoner ödem, myokard iskemisi ve ağır metabolik asidoz şiddetli zehirlenme bulguları olarak kabul edilir. Hafif zehirlenmelerde; başağrısı, bulantı ve kusma yanında diğer semptomlar da görülür. Akut toksik etkiler yanında, CO zehirlenmesine maruz kalan hastaların hepsinde geç dönemde nörofizyolojik sekellerin ortaya çıkma riski bulunmaktadır. Karboksihemoglobin düzeyi, CO zehirlenmesinde zehirlenmenin klinik şiddetinin belirlenmesi açısından iyi bir gösterge değildir (54,59).

Hiperbarik oksijen, CO'nin sitokrom oksidazdan uzaklaştırılmasını ve enzimin yeniden fonksiyon görmesini sağlar. HBOT, beyin ödemi azaltır. CO zehirlenmesinde, HBOT'nin etkisini gösteren deneysel ve klinik çalışmalar yapılmıştır (Tablo-4 ve 5). CO zehirlenmesi yaşayan tüm hastaların ilk tedavisinde, klinik bulguların ciddiyetine bakılmaksızın HBOT'nin uygulanması gerekmektedir. HBO tedavisi geç uygulandığında bile

fayda sağlamaktadır (88).

Yapılan nonrandomize bir çalışmada, HBOT'nin, CO zehirlenmesine bağlı akut ve geç dönemdeki etkilerin ortadan kaldırılmasında yararlı olduğu bulunmuştur (64,69). Buna karşın CO zehirlenmesi olan ve bilinç kaybı görülmeyen kişilerde HBO₂ kabini dışında yapılan bir diğer araştırmada, HBO₂ ve normobarik oksijen uygulaması sonuçları tartışmalı olarak bulunmuştur (80). Bir diğer araştırmada, geçici bilinç kaybı görülen olgularda, HBO₂ uygulamasının normobarik oksijen uygulamasına kıyasla daha yararlı olduğu gösterilmiştir (23). CO zehirlenmesine maruz kalan 50 olgu üzerinde yapılan bir çalışmada, hiperbarik kabin içinde yapılan hiperbarik ve normobarik oksijen uygulaması ile, kalıcı ve geç dönemde görülen nörofizyolojik sekeller arasında her iki tedavi grubu arasında fark saptanmamıştır (71,83). Akut CO zehirlenmesinde, HBOT'si hayat kurtarıcı en hızlı yöntemdir. Ciddi CO zehirlenmesinde, en az bir seans 2.5-3.0 ATA HBOT uygulaması gereklidir ve ek olarak yapılan HBOT'si nörofizyolojik defisit düzelmesinde büyük yarar sağlar. Daha hafif zehirlenme bulguları görülen olgularda, 4-6 saat süre ile semptomlar kaybolana kadar % 100 normobarik oksijen uygulaması gerekmektedir (43).

Tablo-4: Karbon Monoksit Zehirlenmesinde HBO Etkisini Gösteren Deneysel Çalışmalar

| Araştırmacı- Yılı | Denek | Tedavi Şekli | Sonuçlar |
|---------------------|------------------|------------------------------------|--|
| End ve Long (1942) | Köpek kobay | ve HBO 3 ATA, % 100 O ₂ | CO'nin vücuttan uzaklaştırılmasında, HBO normobarik oksijene göre daha etkilidir |
| Pace ve ark. (1950) | Gönüllü insanlar | HBO 2 ATA | CO'dan temizlenme oranı artmıştır |
| Ogawa ve ark. | Köpekler | HBO | Hemokonsantrasyon ve kan hacmindeki düşüş HBO ile önlenmiştir |
| Koyamama (1976) | Köpekler | Klasik tedavi, ve HBO | HBO, klasik tedaviye göre daha etkili, (COHb ve biyokimyasal verilere göre) |
| Sasaki | Köpekler | HBO | COHb'den temizlenmede artış. Tedavi protokolü: Ciddi CO zehirlenmesinde 20 dk 2.8 ATA, sonra 57 dk 1.9 ATA HBO; Orta CO zehirlenmesinde 20 dk 2.8 ATA sonra 46 dk 1.9 ATA HBO; Hafif CO zehirlenmesinde 20 dk 2.8 ATA, sonra 30 dk 1.9 ATA HBO |

Dekompresyon Hastalığı

Basınçlı hava soluyan dalgıçların su yüzeyine hızlı çıkışları sonucunda, doku ve kanlarında çözünmüş olarak bulunan nitrojenin parsiyel basıncı ortam basıncının üzerine çıkar. Doku ve kanda nitrojen gazı kabarcıklarının oluşması ile meydana gelen bu tabloya "Dekompresyon Hastalığı" denir. Dalgıçlarda görülen semptomlar; sınırlı cilt döküntülerinden, paralizi, konvülsyon ve gaz kabarcıklarının lenfatikler, venler ve arterleri tıkanması sonucu ortaya çıkan ani ölümlere kadar değişir. Dekompresyon hastalığı sıklıkla dalgıçlarda olmasına karşın, 5500 metre üzerine çıkan kişilerde de görülebilir (Yükseklik Dekompresyon Hastalığı) (3,40).

Dekompresyon Hastalığında, HBOT'si kabarcıkların çapının küçülmesini sağlar ve hipoksinin düzeltilmesinde yardımcı olur. Bu hastalıkta kan gazlarındaki biyokimyasal değişiklikler homeostazisi etkiler, endotel hasarı ve lökosit aktivasyonuna neden olur (20). HBOT'nin klinik tablonun düzeltilmesinde sağladığı yararlı etki, kabarcıkların çapının küçültülmesi ve hipoksinin düzeltilmesine kıyasla daha önemlidir. Son 50 yıldır, dekompresyon hastalığının erken dönem tedavisinde, HBO₂ en başta gelen tedavi yöntemidir. HBOT, 2.5-3.0 ATA basınç altında ve en az 2-4 saatlik seanslar halinde, semptomlar düzeline kadar yapılmalıdır. Semptomların görülmesini takiben ilk 6 saat içinde tedaviye alınan hastalarda sonuçlar daha yüz güldürücüdür (29,41).

Arteriyel Gaz Embolisi

Gaz embolisi; dalma sırasında akciğerlerde aşırı şişme, su yüzeyine kontrolsüz hızlı çıkma, mekanik ventilasyon, santral venöz kateter yerleştirilmesi, kardiyotorasik cerrahi ve hemodializ gibi durumlarda görülür (29). Acil olarak 2.5-3.0 ATA, 2-4 saatlik HBOT'si, arteriyel hava embolisinde hızlı düzelmeye sağlar (29,42). Bu hastalardaki tedavi, dekompresyon hastalığındaki etki mekanizması ile sağlanır.

Tablo-5: Karbon Monoksit Zehirlenmesinde HBO'nin Klinik uygulamaları

| Araştırmacı | Sayı | Basınç | SONUÇLAR |
|----------------|------|---------|---|
| Smith-1962 | 22 | 2 ATA | Tümü iyileşti |
| Sluifjer | 40 | 3 ATA | Grup I: Şuur açık-bulanık (21 hasta), Sonuç: mükemmel. Grup II: Koma+nörolojik arazlar (10 hasta), 2 hasta öldü, 7'si tamamen iyileşti, 1'inde ciddi nörolojik sekeller kaldı. Grup III: CO+Barbitürat ile intihar girişimi (9 hasta) kardiyorespiratuar depresyon ve hafif nörolojik bulgu; hepsi iyileşti |
| Goulon-1969 | 302 | 2 ATA | Tedaviye 6 saatten önce başlandığında mortalite % 13.5, 6 saatten sonra başlandığında ise % 30 |
| Heydrickx-1970 | 11 | 3 ATA | HBO ile tedavi edilen hastalarda klinik iyileşme daha iyi |
| Kienlen-1974 | 370 | 2-3ATA | Hastaların % 93.7'si iyileşti |
| Adamiec-1975 | 44 | 2.5ATA | Hastaların % 80'i iyileşti |
| Yun,Cho-1983 | 224 | ? | Hastaların % 98.2'si iyileşti |
| Mathieu-1985 | 203 | ? | Mortalite % 17; sekonder sendrom sıklığı % 4; geri kalanı iyileşti |
| Norkeol-1985 | 115 | ? | % 88'i iyileşti |
| Colignon-1986 | 111 | 3 ATA | % 5'i acil serviste öldü, % 3.3'ü yoğun bakıma gitti, gerisi iyileşti |
| Tirpits-1988 | 276 | 2.5 ATA | 4 ölüm. Geri kalanı iyileşti. Çoğu aynı gün tedavi edilip evine tahliye edildi |
| Sloan-1989 | 297 | 3 ATA | İleri derecede zehirlenenlerde mortalite % 6 idi. Geri kalanı iyileşti |

Radyasyona Bağlı Doku Hasarı

Radyasyona maruz kalan dokulardaki hücrelerin restoratif proliferasyon yetenekleri azalır , damarlanması bozulur , lokal hipoksi ve sonuçta nekroz gelişir (27,49,57) . Bu bozukluk ; klinik olarak ödem , ülserasyon , kemik nekrozu , artmış enfeksiyon riski ve yara iyileşmesinde gecikme ile ortaya çıkar ve yıllarca devam eder . 1 atmosfer basınçta , % 100 oksijen solunması , radyasyon almış dokuda , yara iyileşmesi için gerekli arteryel oksijen parsiyel basıncını sağlayamaz . HBO₂ ile yüksek arteryel oksijen basıncı sağlanır, bu da vaskülarizasyonda artma ve yara iyileşmesinde hızlanmaya neden olur (27,70). HBO₂ tedavisinin uygulanmadığı dönemlerde , özellikle orofaringeal ve baş - boyun tümörleri nedeniyle radyasyon görmüş hastalarda , iyileşme başarısızlıkla sonuçlan-

makta , olguların % 50 - 60' ında kemiklerde (mandibula gibi) osteonekroz , yumuşak doku radyonekrozu , mukozit , dermatit ve laringeal radyonekroz meydana gelmekteydi . HBO₂ tedavisi uygulamaya girdikten sonra başarı oranı % 93 'ün üzerine çıkmıştır. Radyasyon tedavisi yapılmış olanlarda , mandibular osteonekrozdan korunmada , HBO₂ tedavisi penisilin tedavisine kıyasla daha etkili bulunmuştur. Güncel protokollerde, radyoterapiye bağlı osteonekrozdan korunmak için , preoperatif dönemde 2.4 ATA , 90 dakikalık 30 seans HBO₂ uygulaması ve cerrahi sonrası bu uygulamanın 10 seans daha yapılması önerilmektedir.

Clostridial Myonekroz (Gazlı Gangren)

Clostridiumlar travmatik yaraları kontamine etmesine karşın, ilerleyici ve hayatı tehdit edici infeksiyonla birlikte olan klostridyal myonekroz nadirdir . Bu hastalıkta klostridyal toksinler, özellikle alfa toksin, geniş doku hasarı ve şoka yol açar. Klasik olarak savaş yaralanmalarında görülen klostridyal myonekroz, nadiren büyük abdominal cerrahi, arı sokması ve venöz girişimlerden sonra da görülebilir. Hastalarda yaranın görüntüsü ile uyumlu olmayan şiddetli ağrı ve dokularda gaz bulunması gazlı gangrenin tanısında yardımcıdır.

Gazlı gangrende temel tedavi, acil cerrahi dekompresyon ve tüm nekrotik dokuların eksizyonudur. Penisilin halen en etkili ilaçtır. Gazlı gangrende karşılaştırmalı yapılan deneysel bir çalışmada; HBO₂'nun cerrahi tedavi ve antibiyoterapi ile kombine edildiği deneklerde hayatta kalış oranı % 90 olup, HBO₂ uygulanmayanlarda ise bu oran % 70 bulunmuştur. Gazlı gangren tedavisinde erken dönemde 3 ATA'da 90 dakika HBO₂ uygulaması, ölü ve canlı doku sınırının belirlenmesini, dolayısıyla cerrahın daha konservatif kalmasını sağlar ve ekstremitede geniş amputasyon gereğini ortadan kaldırır. Sistemik semptomları olan olgularda 1-2 seanslık HBOT klinik tabloda düzelme sağlar (27,46) .

Nekrotizan Fasiitis

Hızlı, ilerleyici olan ve kaslar hariç deri ve derialtı tüm dokuda gelişen infeksiyon "Nekrotizan Fasiitis" olarak tanımlanır. Mortalite yüksektir. Nekrotizan fasiitis gazlı gangrene benzerlik gösterir. HBO₂, antibiyoterapi ve cerrahinin tedavi için birlikte kullanılması yararlı olup, klostridyal myonekroza kıyasla HBO₂ ile daha az hasta tedavi edilebilir. HBO₂'in olguların 1/2'sinde yararlı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (27,45).

Refrakter Osteomyelitis

Hiperbarik oksijeninin tavşanlarda deneysel osteomyelit tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır (27,56,70). HBOT, standart antibiyotik ve cerrahi tedaviye yanıt vermeyen kronik osteomyelit olgularında büyük ölçüde düzelme sağlamaktadır. 2.0-2.5 ATA, 90-120 dk'lık seanslar halinde ve debridmanı takiben antibiyoterapi ile birlikte yapılan HBOT, iyileşme üzerine olumlu etki sağlar (27).

Akut Travmatik İskemik Hasar

Crush injury ve ekstremitelerde meydana gelen diğer ciddi travmalar, büyük damarlarda yırtılma ve mikrosirkülasyonda bozulma ile sonuçlanır. Buna bağlı gelişen iskemi ve ödem, kompartman sendromu ve doku nekrozu ile sonuçlanır. Akut travmatik iskemik hasarda, halen tedavide temel yöntem cerrahidir. Ödem azaltılması, reperfüzyon hasarından korunma ve yara iyileşmesinin sağlanmasında HBO₂ destek tedavi olarak yararlıdır. Deneysel iskemi ve kompartman sendromu oluşturulan hayvanlarda, HBO₂ uygulamasının uygulanmamasına kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir. Akut travmatik iskemik hasarda, cerrahi ile birlikte, 2.0-2.8 ATA ve en az 2 saatlik HBO₂ uygulaması önerilmektedir (27). 17 Ağustos 1999 Marmara depremi sonrasında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi'ne kabul edilip crush injury nedeniyle fasiyotomi yapılan 97 hastadan 52'sine postoperatif dönemde HBO₂ tedavisi uygulanmış, 47'sinde amputasyona gerek kalmadan tam iyileşme sağlanmıştır.

Riskli Cilt Greftleri ve Flepler

Cilt greftleri ve rekonstrüktif flepler, yetersiz perfüzyon ve hipoksi nedeniyle tutmayabilir. HBOT alan hayvanlarda greft ve flep yetmezliği, tedavi almayan hayvanlara kıyasla nadirdir (29). 105 olguluk bir seride, HBOT'nin iyi vaskülarize olmayan dokulardaki distal flep iskemisinde düzelme sağladığı ve greftin viabilitesini artırdığı gösterilmiştir (30). Başarısız rekonstrüksiyon yapılmış ve yeterli kapiller dolaşım olmayan dokulara uygulanan greftler ve flepler için, 2.0-2.5 ATA ve 90-120 dk'lık seanslar halinde gerçekleştirilen HBOT'nin yararlı olduğu gösterilmiştir. Beslenme bozukluğu olan bir dokuda bulunan greft veya flep için 2.0-2.5 atmosfer, her bir seans 90-120 dk olacak şekilde HBO₂ uygulaması önerilmektedir.

Aşırı Kan Kaybına Bağlı Anemi

Hiperbarik şartlar altında, kanda çözülmüş olan oksijen, hücresel metabolik gereksinimini hemoglobinin oksijen transportuna gerek kalmadan karşılayabilir (59). HBO₂; hemorajik şok tedavisinde, grubuna uygun kan bulunamayanlarda ve dini inançları nedeni ile transfüzyonu reddeden kişilerde kullanılabilir (50).

Termal Yanıklar

Hiperbarik oksijenin termal yanıklardaki olası yararlı etkisi, hiperoksik vazokonstriksiyon sonucu ödemin azalması, kollajen yapımının artması ve bakterilerin fagositik aktivite ile yok edilmesine bağlıdır (60, 70).

Geçtiğimiz 20 yılda, solunum desteği, topikal ve parenteral uygun antibiyotiklerin kullanılması, erken debridman, enteral ve parenteral beslenme gibi yöntemler, yanık tedavisinde ilerlemelere olanak sağlamıştır. Günümüzde , yanık merkezlerinde rutin yanık tedavisi ile birlikte HBO₂ uygulamasının herhangi bir yararının olup olmadığı açıklık kazanmamıştır (48).

Problem Yaralar

Hiperbarik oksijen tedavisi; tüm dünyada ve ülkemizde, özellikle

enfekte diyabetik ayak gibi problem yaralarda ve damar yetmezliğine bağlı ülserlerin tedavisinde diğer endikasyonlara kıyasla daha sık kullanılır.

Diyabetik ülseri olan ve HBOT uygulanan olgularda amputasyon oranı, HBOT uygulanmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (59).

Transkutenöz oksijen basıncı ölçümü, periferik vasküler hastalığın derecesi ve alt ekstremitte yaralarının iyileşme potansiyelinin değerlendirilmesinde yararlıdır. 2.0-2.5 ATA ve 90-120 dk'lık seanslar halinde HBO₂ uygulaması; arteriyel yetmezliği uygun şekilde tedavi edilebilen ve maksimum antibiyotik tedavisi yapılmış olgularda, problemlili yaraların çevresindeki oksijen basıncında yükselme sağlar (47,59).

Anoksik Ansefalopati

Hipoksiye yanıt olarak beyin dokusunda vazodilatasyon ve ödem gelişmektedir. Anoksik ansefalopati tedavisindeki konvansiyonel yöntemlere (kortikosteroidler, osmotik diüretikler, hiperventilasyon, sıvı kısıtlaması, barbitüratlar ve ventrikül drenajı) ek olarak HBO₂ uygulamasının yararlı olduğu bildirilmektedir (73). Tatlı suda ve tuzlu suda boğulma sonrası gelişen anoksik ansefalopati tedavisinde de HBO₂'nin etkinliği gösterilmiştir (29).

2.7.4. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Yan Etkileri

Oksijen basıncının 3 atmosferden yüksek olmadığı ve tedavi seansının 120 dk'yı aşmadığı standart tedavi protokollerinin kullanılması halinde, HBOT emniyetlidir. Bununla beraber, bazı yan etkiler görülebilir. Reversibi myopi, oksijenin lens üzerine direkt toksik etkisi sonucu ortaya çıkan ve en sık rastlanan yan etkidir. Standart protokol uygulanan hastalarda katarakt oluşumuna rastlanmamıştır (62). Nadiren hızlı basınç değişimine bağlı barotravma etkisi ile; hafif veya şiddetli ağrı ile ortaya çıkan, orta kulak, kraniyal sinüs ve çok daha nadir olarak diş problemi ve akciğer rüptürü görülebilir. Basınç altında yüksek konsantrasyonda oksijen solunması, generalize epilepsiyi tetikler, nadir görülen bu durum kalıcı hasara yol açmaz (39). Tekrarlayan HBO₂ uygulaması, bazı hastalarda reversibl

trakeobronşiyal semptomlara yol açar. Göğüste sıkışma, sternum arkasında yanma hissi, öksürük gibi geçici pulmoner fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Yüksek konsantrasyonda uzun süreli normobarik oksijen tedavisi alan kritik hastalarda, daha sonra tekrarlayan HBOT toksik pulmoner hasar oluşmasında önemli bir risk oluşturur. Tek kişilik kabinlerde tedavi gören hastalarda klostrofobi görülmesi bir diğer problemdir.

Tablo-6: Hiperbarik Oksijen Tedavisi Endikasyonları

| Akut Endikasyonlar | Kronik Endikasyonlar |
|---------------------------------|------------------------------|
| Gaz embolisi | Sorunlu yaralar |
| Dekompresyon hastalığı | *Diyabetik |
| CO zehirlenmesi | *Nondiyabetik |
| Duman inhalasyonu | Radyonekroz |
| Gazlı gangren | *Enterit |
| Diyabetik gangren ve mikst | *Myel it |
| Yumuşak doku enfeksiyonları | *Osteoradyonekroz |
| Crush sendromu | *Yumuşak doku nekrozu |
| Kompartman sendromu | Kronik refrakter osteomyelit |
| Termal yanık | Deri greft ve flepleri |
| Anoksik ansefalopati | Kemik iyileşmesi |
| Ani işitme kaybı | |
| Santral retinal arter oklüzyonu | |

2.7.5. Hiperbarik Oksijen Tedavisinin Maliyeti

ABD'de, ortalama 90 dk'lık % 100 HBO₂ uygulaması 300-400 dolara mal olmaktadır. Radyonekroz ve problemlili yaralar gibi durumlarda, 30-40 seanslık bir HBOT 9000-16000 dolara mal olmaktadır. Osteoradyonekrozda, ilaç tedavisi, hastanede kalış süresi, ameliyat giderleri dikkate alınır, HBOT ile HBOT uygulanmayanlara kıyasla, 96000 dolarlık bir tasarruf sağlandığı gösterilmiştir (57). GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deniz ve Sualtı

Hekimliği'ndeki tek seans % 100 HBOT maliyeti ise 2006 yılı için yaklaşık 50.00 YTL'dir.

2.8. SERBEST RADİKALLER

2.8.1. Serbest Radikallerin Tanımı ve Oluşma Mekanizması

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllerdir. Bu yörüngeyi tamamlamak için başka bir molekülden bir elektronun koparıldığı zincirleme reaksiyonlara yol açar. Oksijene her defasında elektron transfer edilmesi süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil serbest radikali oluşumuna neden olur. Bunlar içerisinde hidroksil radikali lipid peroksidasyonu ve diğer toksik radikalleri oluşturduğu için şüphesiz en tehlikeli serbest radikaldir. Serbest radikaller son yıllarda birçok hastalık oluşumundaki yapısal ve fonksiyonel bozukluklardan sorumlu tutulmaktadır (20,68).

2.8.2. Hücrede Serbest Oksijen Radikallerin Kaynakları

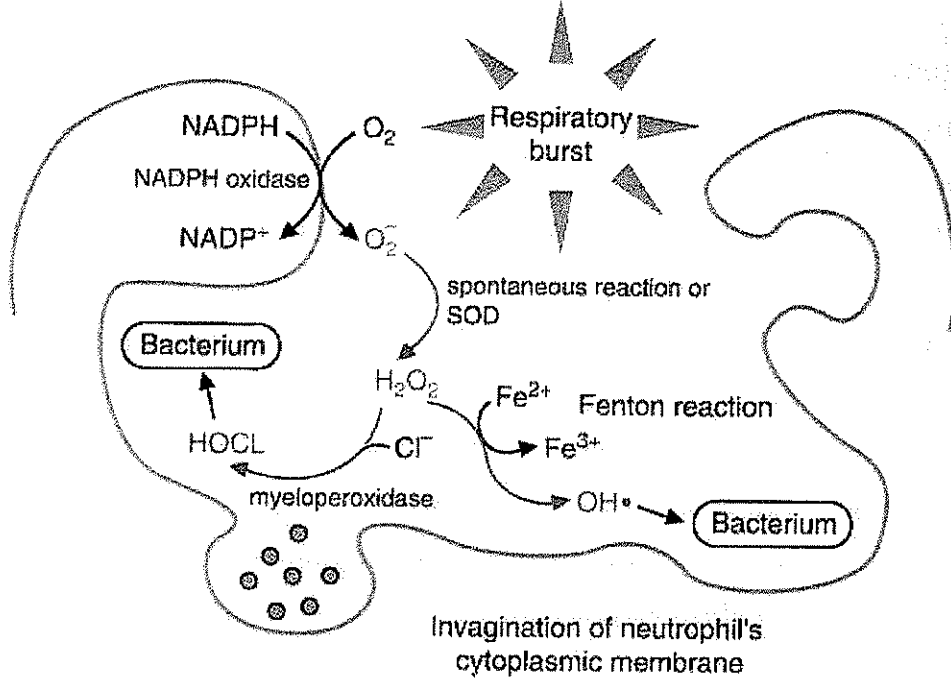
Mitokondrial Elektron Transport Zinciri

Superoksit radikalının invivo en önemli kaynağı, bir çok aerobik hücrede bulunan mitokondri ve endoplazmik retikulumdaki elektron transport zinciridir. Oksidasyon olayı, mitokondri iç membranında lokalize olmuş elektron transport zinciriyle yapılır. Oksidasyonla salınan bu enerji ATP sentezinde kullanılır (55). Bu elektron transport zincirinde başlıca O₂ oluşum kaynağı Nikotin Amid Adenindinükleotid (NADH)-koenzim Q redüktaz kompleksi ve koenzim Q'nun kendisi olarak görülmektedir(31)Serbes oksijen radikal (SOR) çoğunluğu mitokondrial aktivitesi ile oluşan superoksitin dismutasyonu ile meydana gelmektedir (30,32).

Endoplazmik Retikulum Ve Nükleer Membranda Membrana Bağlı Sitokromların Oksidasyonu

Endoplazmik retikulumda başlıca P-450 olarak bilinen sitokromlar vardır. Bunlara P-450 adının verilmesi, indirgenmiş sitokromların CO ile bir

ŞEKİL-2: Lökositlerde Fagositik Patlama



Ekzojen Kaynaklı Toksik Maddelerin Etkisi

Alkol, uyuşturucu maddeler, nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi sitotoksik ilaçlar, sigara dumanı, kirli hava, ozon, enfeksiyon ajanları, hiperoksi, parasetamol, karbon tetraklorür gibi ilaç intoksikasyonları, iyonize ve ultraviyole radyasyon gibi ekzojen kaynaklı etkenlerle SOR oluşur (Şekil-3) (91).

2.8.3. Serbest Oksijen Radikallerin Etkileri

Serbest Oksijen Radikallerin Lipidlere Etkileri

Serbest radikallerin lipidler üzerindeki toksik etkisi lipid peroksidasyonu ile sonlanır. Bu olay biyolojik hasarla karakterize radikal reaksiyonlardan en iyi bilineni olup, membran fosfolipidlerinin yağ asidi yan zincirlerini atrake eder. Peroksidasyona en duyarlı olanlar poliansatüre (çoklu doymamış) yağ asitleridir. Önce yağ asidi yan zincirindeki karbon atomlarının birisinden bir hidrojen kopar ve karbon merkezli yeni bir radikal

oluşur. Bu radikal oksijen ile birleşerek peroksi veya peroksil radikalini oluşturur. Bunlar da başka yağ asidi yan zincirleri ile reaksiyona girerek lipid hidroperoksitlerini oluştururlar (15). Lipid hidroperoksitler yüksek derecede toksik ürünler meydana getirebilirler. Oluşturdukları ürünler arasında en toksik olanları aldehidlerdir. Lipid peroksidasyonu sonucunda oluşan aldehidlerden en önemlisi ise malondialdehid (MDA)'dır. MDA, lipid peroksidasyonu sonucunda bol miktarda ortaya çıkan bir maddedir ve membran serbest amino grubunda çapraz bağlanmalar oluşturmaktadır. Bu bağlanmalar da membran rijiditesini artırmaktadır (17).

Membran doymamış fosfolipid yağ asitlerinin peroksidasyonu, membran çift lipid katmanının yapısal bütünlüğünü bozmakta ya da özellikle selektif transmembran iyonik ve potansiyel gradyantlerini sağlayan membran proteinlerini çevreleyen lipid yapıyı değiştirmektedir. Membranda geçirgenlik değişikliklerinden başlayarak yapısal fonksiyon bozuklukları oluşur ve membran bütünlüğü bozulabilir. Membranda yer alan reseptörler ve enzimler inhibe olur. Tüm biyolojik membranlar lipid peroksidasyonuna duyarlıdır. Dolayısıyla da özellikle LDL olmak üzere plazma lipoproteinleri de lipid peroksidasyonuna uğrayabilir. Okside olan lipoproteinler de hücre fonksiyonlarının bozulmasına aracılık eder.

Lipid peroksidasyonunun membranların viskoelastik özelliklerini, dolayısıyla da eritrosit osmotik resistansını ve deformabilite kapasitesini etkilediği bilinmektedir (16). Eritrositlerde doymamış yağ asitleri ve moleküler oksijen ve demir iyonlarının bol miktarda bulunması, bu hücreleri aerobik ortamda oluşan oksijen radikallerinin zararlı etkilerine açık ve duyarlı yapmaktadır (Şekil-4) (15).

Serbest Oksijen Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest oksijen radikallerinin, proteinleri etkileme dereceleri amino asit bileşimine bağlıdır. Doymamış ve sülfür içeren moleküllerin serbest radikallere duyarlılığı daha fazladır. Buna göre en duyarlı olan amino asitler sistein, sistin, histidin, metionin, triptofan ve tirozindir. SOR, amino asitlerin oksidasyonu yanında, peptid bağlarının hidrolizi, disülfid bağları oluşumu ve çapraz bağlanmalara yol açabilirler. Bunun sonucunda çeşitli enzimler

fonksiyon kaybına uğrayabilir. Örneğin, Ca²⁺ATP'az ve Na⁺-K⁺ATP'azın, tiyol gruplarının oksidasyonu sonucu aktivite kaybına uğrar. Sonuçta iyon dağılımı bozularak ciddi hücre zedelenmesi oluşabilir. Ayrıca glutamin sentetaz, piruvat kinaz, kreatin kinaz, laktat dehidrogenaz, alkol dehidrogenaz gibi enzimlerde de aktivite kaybı ve buna bağlı metabolik ve fonksiyonel bozukluklar meydana gelebilir. Bazı ekstrasellüler proteinlerde de (oc-1-antitripsin, oc-2-makroglobulin gibi) aktivite kaybı olur. Bu ise antiproteolitik etkinin kaybı sonucu hasara yol açabilir (14).

Serbest Oksijen Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

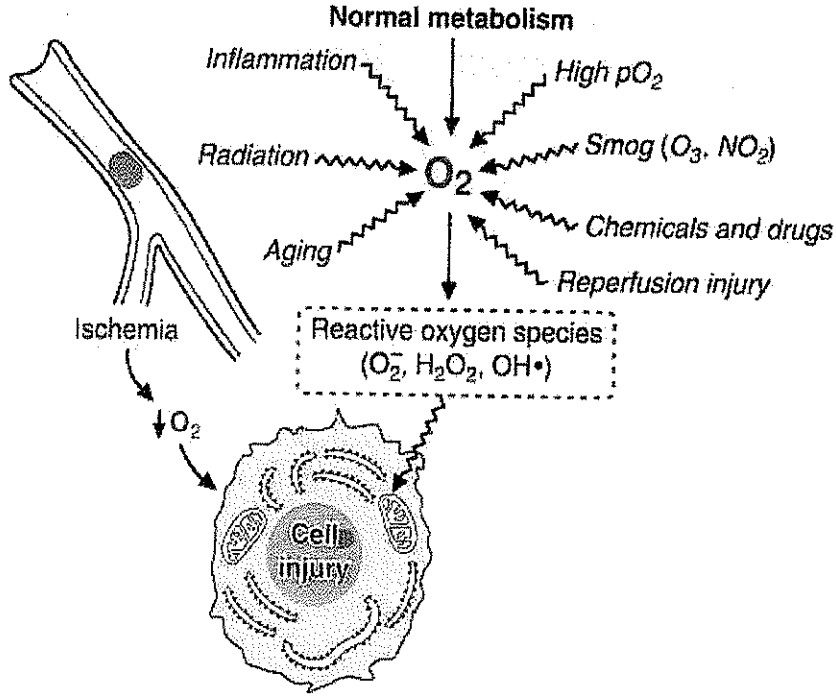
Serbest radikaller hücrede enerji sistemlerini etkileyerek ATP seviyelerinde azalmaya neden olurlar. ATP kaybı hem kullanımındaki artma, hem de oluşumundaki azalma sonucu olmaktadır. Oksidanlara maruz kalan hücrelerde gerek glikolitik, gerekse mitokondrial yol bloke olmaktadır. Ayrıca Alzheimer hastalığı, ateroskleroz, amiloidozis ve yaşlanmayla beraber ortaya çıkan bir çok dejeneratif hastalığın fizyopatolojisinde serbest oksijen radikalleri rol oynamaktadır (85).

Serbest Oksijen Radikallerin Nükleik Asitlere ve DNA'ya Etkileri

Hidroksil radikali başta olmak üzere serbest radikaller, nükleik asit bazlarının modifikasyonu ve DNA şerit kırılmasına neden olurlar. DNA polimerazı inhibe ederler. Karsinogenez, hücre yaşlanması ve hücre ölümüne kadar giden süreçleri başlatıp ilerletebilirler (85).

Oksijen radikallerinin en önemli etkisi, hem mitokondrial hem de çekirdekdeki DNA'nın hasarlanması sonucu oluşan mutasyonlardır. Ferröz iyonlarının non-spesifik olarak DNA'ya bağlanması hidroksil radikallerinin saldıracağı bölgeyi belirleyebilir ve sonuçta sarmal kopabilir. Elektron transport zinciri toksik oksijen radikallerinin en büyük kaynağı olduğundan, mitokondrial DNA, oksijen radikal hasarından daha fazla etkilenir. Nükleer DNA tamir mekanizması aktif ve etkili olan koruyucu histon tabakası yoluyla hasardan korunurlar. Mitokondrial DNA hasarı, enerji metabolizmasını etkileyen mutasyonlarla sonuçlanır (20,78).

Şekil - 3: Hücrede Serbest Oksijen Radikallerin Oluşumu



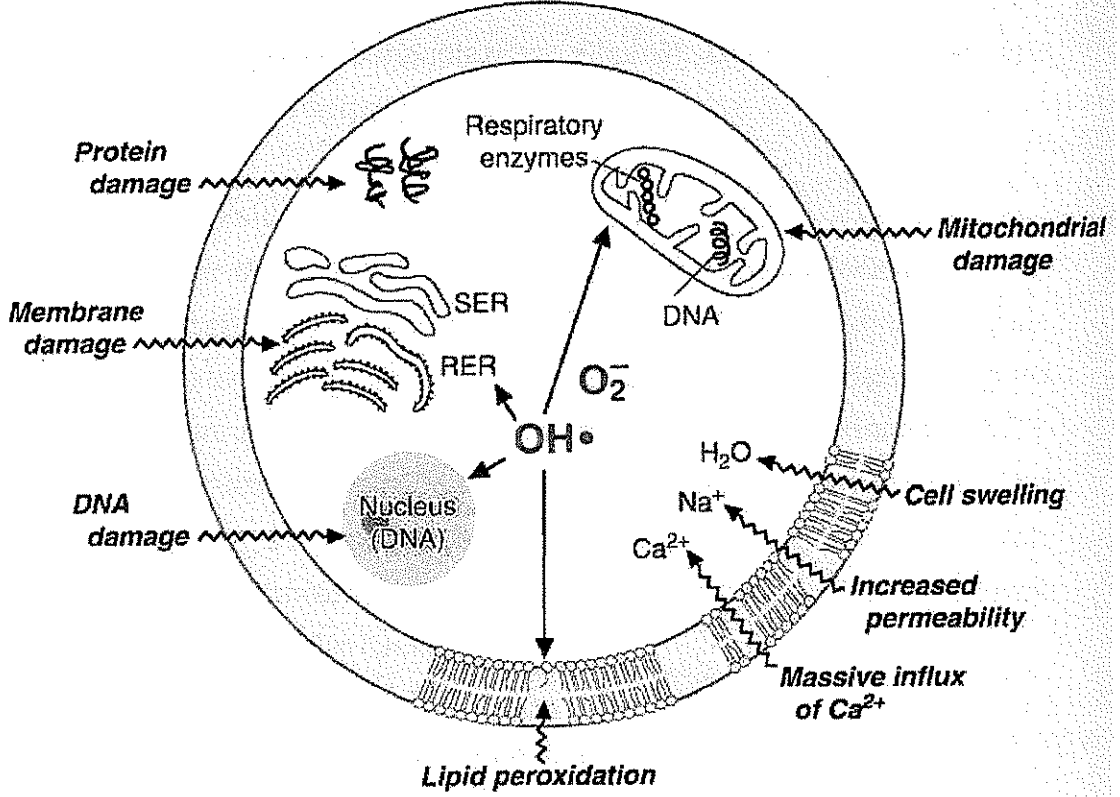
2.9. ANTIOKSİDANLAR

2.9.1. Antioksidanların Tanımı ve Etki Mekanizması

Canlı hücrelerde bulunan protein, lipid, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere antioksidanlar denir ve bu olaya antioksidan savunma denir.

Serbest oksijen radikallerine karşı korunma, bazı prensipler içinde gerçekleşmektedir. SOR düzeylerini arttırıcı etkenlerin ve risk faktörlerin iyi belirlenmesi ve bunlardan uzak durulması ilk yapılması gereken girişim olmalıdır. İkinci girişim ise, SOR'larla tetiklenen biyokimyasal reaksiyonları bir yada birkaç basamağında kırmaktır. Belirli düzeyi aşmış SOR vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilmektedir (92).

Şekil- 4: Serbest Oksijen Radikallerin Hücrede Etkileri



2.9.2. Antioksidan Savunma Mekanizmaları

Hücre İçi Ortamda Antioksidan Savunma

Superoksit dismutaz (SOD), superoksidi hidrojen peroksite ve moleküler oksijene katalizleyen enzimdir. İnsan hücrelerinde özellikle sitozolda bulunan bakır ve çinko içeren SOD ile manganaz iyonu içeren mitokondrial SOD olmak üzere iki izoenzimi vardır.

Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), hidrojen peroksidi suya dönüştürerek detoksifiye eder. Sitozolda bulunur ve tetramerik yapıdadır.

Katalaz; hidrojen peroksidi suya ve oksijene parçalar. Esas olarak peroksizomlarda daha az olarak sitozel ve mikromozel fraksiyonda bulunur.

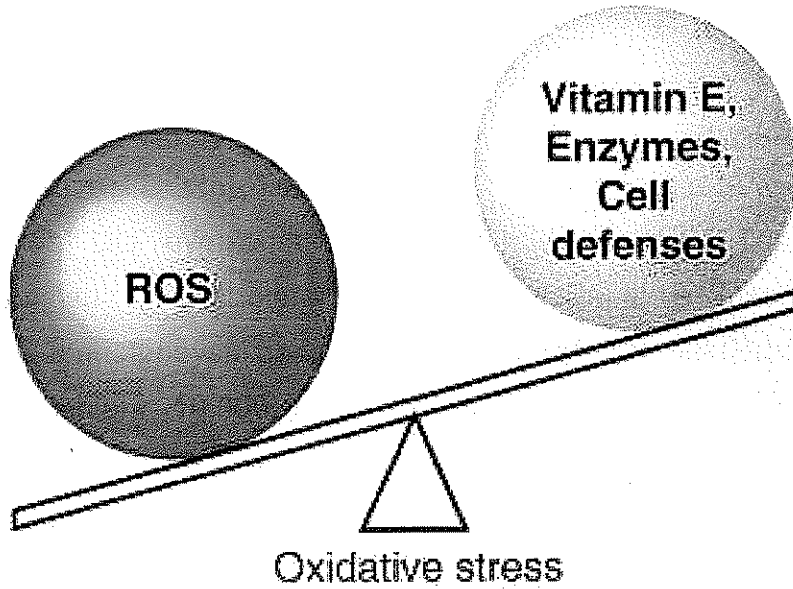
Hücre Dışı Ortamda Antioksidan Savunma

Hücre içi ortamın aksine hücre dışı sıvılarda enzimatik antioksidan sistemin aktivitesi sınırlıdır. Bu nedenle, hücre dışı ortamda antioksidan savunmadan minor olarak enzimler, major olarak olarak; E ve C vitamini, transferrin, haptoglobin, seruloplazmin, albumin, bilirubin, p-karoten, ürik asit, glukoz ve sistein sorumludur (92).

2.9.3. Oksidatif Stres Tanımı

Belirli bir düzeye kadar olabilen SOR'in artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidan moleküller tarafından etkisiz hale getirilmektedir. Böylece sağlıklı bir organizmada, oksidan düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge içindedir. SOR belirli düzeyin üzerinde oluşur veya antioksidanlar yetersiz olursa yani denge bozulursa, söz konusu SOR organizmanın yapı elamanları olan protein, lipid, karbonhidrat, nükleik asitler ve yararlı enzimleri bozarak zararlı etkilere yol açarlar (Şekil-5).

Şekil-5: Oksidatif Stresdeki SOR İle Antioksidanlar Arasındaki Dengesizlik



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu deneysel çalışma GATA Ankara Hayvan Deneyleti Etik kurulundan, 26.5.2006 tarihli, 06/62 karar sayısıyla izin alındıktan sonra yapıldı. Çalışma Helsinki bildirisindeki hayvan çalışması kurallarına uyularak GATA Haydarpaşa Hastanesi Deniz Sualtı Hekimliği Deneysel Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

Hiperbarik oksijen tedavisi, 1988 yılında Taşkızak Tersanesi'nde hayvan çalışmaları için özel olarak imal edilen ve Deniz Sualtı Hekimliği Servisi'nde bulunan deneysel oksijen basınç kabiniinde uygulandı.

Deneysel çalışmada; ağırlıkları 250-300 gr arasında değişen, 33-36 haftalık 30 adet dişi Sprague-Dawley cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanlar, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarından temin edildi. Standart sıçan kafesleri içinde, 20 ± 2 °C'lık odada, standart sıçan yemi ile beslendiler. 12 saat aydınlık, 12 saat karanlık ortam sağlanarak, su alımları serbest bırakıldı. Tüm sıçanlar rastgele üç gruba ayrıldı.

CO gazı, 10 lt su hacimli çelik tüp içinde 150 bar basınçta 10.000 ppm (per cent per milyon = %1 CO) konsantrasyonundaki CO tüpü, HABAŞ Sınai ve Tıbbi Gazlar İstihsal Endüstrisi A.Ş.'den temin edildi.

Beyin dokularının homojenize edilip supernatan elde edilmesi ve supernatanda spektrofotometrik olarak; superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz ve malondialdehid (MDA) düzeylerinin ölçülmesi GATA Haydarpaşa Hastanesi Biyokimya Servisi'nde yapıldı.

3.1. Deneysel CO İntoksikasyonu ve Tedavi Protokolü

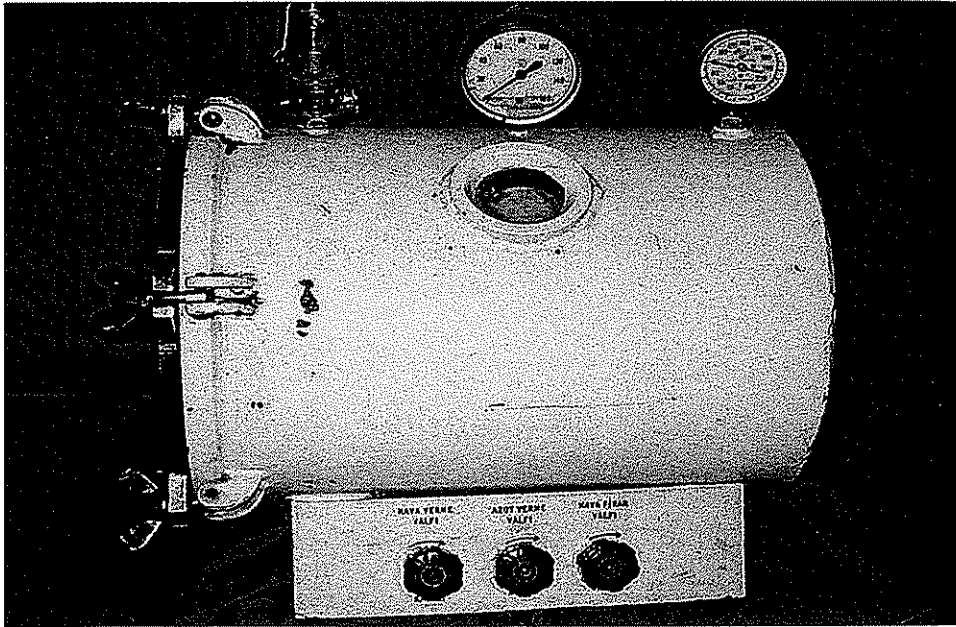
Sıçanlara CO uygulaması, 1988 yılında Taşkızak Tersanesinde hayvan çalışmaları için özel olarak imal edilen ve Deniz ve Sualtı Hekimliği Servisi'nde bulunan deneysel basınç kabiniinde gerçekleştirildi (Resim:1).

Tüm sıçanlara 10.000 ppm (per cent per milyon = % 1 CO) konsantrasyonundaki CO tüpünden, 2 dk süreyle doğru akım şeklinde CO intoksikasyonu gerçekleştirildi (Resim:2 , Resim:3).

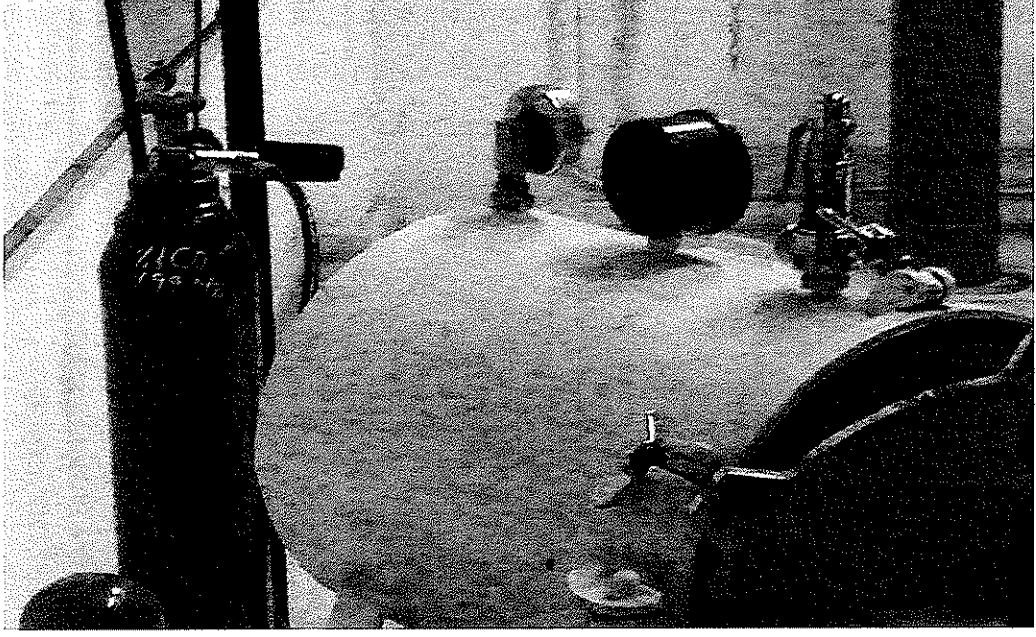
CO maruziyeti sırasında kabinde bulunan tahliye vanası sürekli açık bırakılarak CO gaz karışımının dışarı akışı sağlandı.

CO zehirlenmesine tabi tutulan tüm denekler, zehirlenme sonrasında kabin dışına alındıklarında, kabin içindeki CO gazı konsantrasyonu 0 ppm olana kadar 15 lt/dk %100 O₂ ile yıkandı.

Tüm gruplara aynı CO intoksikasyonun protokolu uygulandı. Tüm gruplar MDA'nın pik yapması ve patolojinin tam oturması için 90 dk bekletildikten sonra tedavi protokolları uygulandı. Kontrol grubuna hiçbir tedavi uygulanmadı, oda havasında 2 saat bekletildi ve tüm sıçanlar öldü. Grup 2'e HBO₂ tedavisi, CO kapalı basınç kabindeki CO konsantrasyonu 0 oluncaya kadar 15 lt/dk O₂ ile yıkandıktan sonra başlandı. 2 ATA %100 HBO₂ 90 dk süreyle uygulandı ve tüm sıçanlar yaşadı. Grup 3'e %100 NBO₂ tedavisi 90 dk uygulandı ve 4 sıçan öldü.



Resim :1



Resim:2

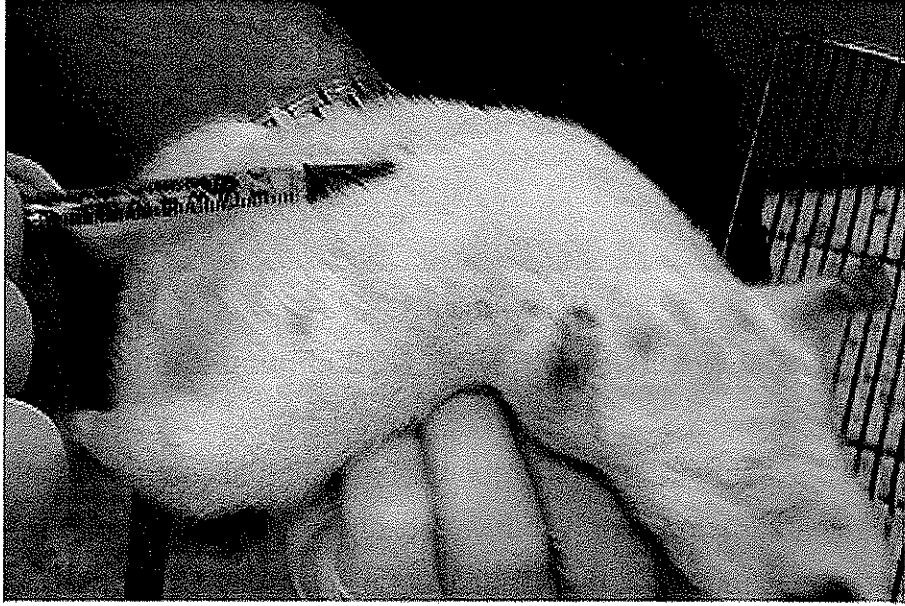


Resim :3

3.2.Cerrahi Prosedür

Grup 1'deki deneklere ve Grup 2, Grup 3 deneklerin tedavilerin tamamlanması sonrasında tüm sıçanlara kraniyektomi uygulandı. Yaşayan sıçanlara 60 mg/ kg pentotal intraperitoneal uygulanarak anestezi sağlandı (Resim:4). Tüm deneklere kraniyal cilt traşı sonrasında lokal dezenfeksiyon uygulandı. Kranial orta hat cilt insizyonunu takiben ciltaltı dokular

kalvaryumdan diseke edildi. Kalvaryal kubbe ortaya konarak sol pariyetal bölgede, orta hattın lateralinde kalacak şekilde ve 2x1 cm boyutlarında olmak üzere kraniektomi yapıldı. Kraniektomi sonrası tüm her iki hemisfer diseke edildi.



Resim:4



Resim:5



Resim:6

3.3.Beyin Dokusunda SOD, GSH-PX, Katalaz ve MDA düzeylerinin ölçülmesi

Sıçanların beyin dokuları, içlerinde 5 cc 0,15 M potasyum klorür (KCl) (Riedel–de Haen/12636) olan düz deney tüplerine konularak Klinik Biyokimya Servisi'ne getirildi. Beyin dokusu kurutma kağıdı ile kurutulduktan sonra 21 nolu bisturi ile parçalara ayrıldı (Resim:7). Beyin dokularının ağırlıkları hassas terazi (Precisa 205 A SCS) ile ölçüldü. Her bir beyin dokusu 300 mg/cc oranında, otomatik ayarlanabilir pipet (Biohit-proline 100-1000 mcl) kullanılarak 0,15 M'lık KCl ile seyreltildi. Tüm dokular homojenizatör (Ultra-Turrax T-25 ,IKA Labortechnik, Germany) ile 2 dk homojenize edildi. Homojenat 5000xg devirde 1 saat santrüfuj (Hettich Universal /320-R, Germany) edilerek süpernatant elde edildi. Süpernatantlar analiz zamanına kadar bir hafta Ultra Low Freezer cihazında (New Brunswick Scientific cfc) - 60 °C'de saklandı.

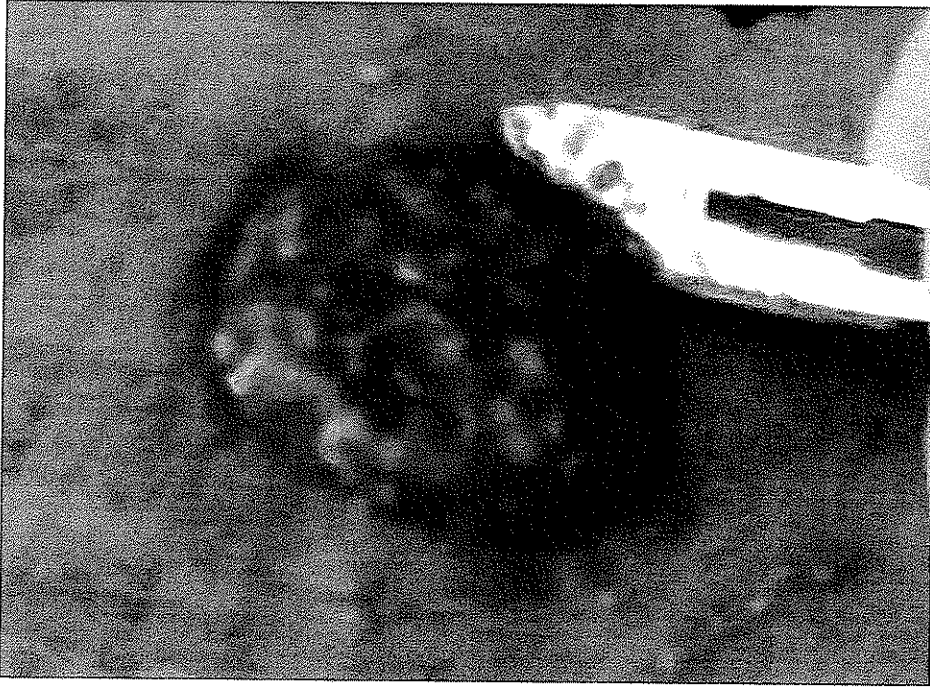
Süperoksit dizmutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), katalaz ve malondialdehit (MDA) enzim aktiviteleri süpernatanda spektrofotometrik olarak tayin edildi.

SOD Tayini: Cu/ZnSOD Assay kiti kullanılarak Elisa tekniği yöntemiyle Spectrofluorophotometer (RF-500 Simodzu) cihazında 450 nm'de senkronize flourometrik yöntemle ölçüldü.

GSH-PX Tayini: GPx Assay kiti kullanılarak, Paglia ve Valentine 1 metodlarının adaptasyonu prensibine dayanan yöntemle Spectrofluorophotometer (RF-500 Simodzu) cihazında 340 nm'de senkronize flourometrik yöntemle ölçüldü.

Katalaz Tayini :Katalaz Assay kiti kullanılarak Spectrofluorophotometer (RF-500 Simodzu) cihazında 340 nm'de senkronize flourometrik yöntemle ölçüldü.

MDA Tayini: MDA Assay, MDA'nın thiobarbituric asit (TBA) ile reaksiyona girme prensibine dayandırılmıştır. MDA-TBA2 bileşimi Spectrofluorophotometer (RF-500 Simodzu) cihazında 532 nm'de senkronize flourometrik yöntemle ölçüldü.



Resim: 7

3.4. İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin

karşılaştırılmasında SOD değerlendirmeleri Kruskal Wallis test ile, diğer enzimler ise Oneway Anova test ile değerlendirildi. Parametreler arası ilişkilerde ise Spearman ve Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4 . BULGULAR

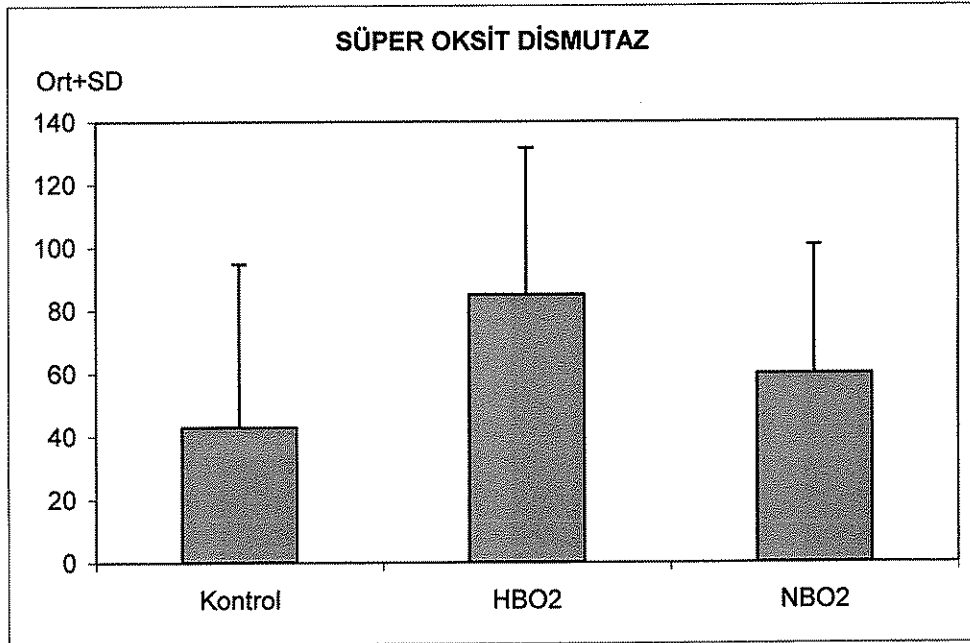
Deneklerde, gruplar arasında ağırlık ve yaş açısından herhangi farklılık mevcut değildi. Tablo 7 ve Şekil 6'da görüldüğü gibi, SOD düzeyleri, HBO₂ tedavisi uygulanan grupta NBO₂ tedavisi ve kontrol gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05).

Tablo 7: Gruplara ait süper oksit dismutaz enzim düzeyleri.

| SÜPER OKSİT DİSMUTAZ (ng/mg doku) | Ort±ss |
|---|----------------------------|
| Kontrol Grubu | 43,30±40,75 |
| HBO ₂ Grubu | 85,30±51,79 ^{a,b} |
| NBO ₂ Grubu | 60,00±46,75 ^a |

a: kontrol gruba kıyasla p<0.05

b: NBO₂ grubuna kıyasla p<0.05



Şekil 6: Gruplara ait süper oksit dismutaz enzim düzeyleri.

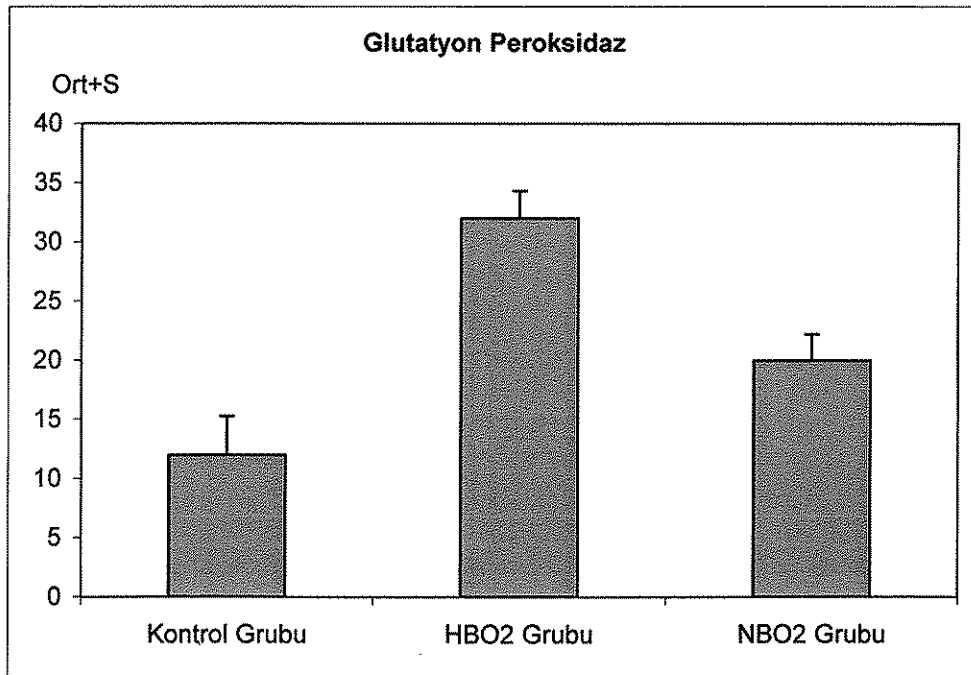
Gruplara ait GSH-PX değerleri, HBO₂ tedavisi uygulanan grupta NBO₂ tedavisi uygulanan gruba ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 8 ve Şekil 7).

Tablo 8: Gruplara ait glutatyon peroksidaz enzim düzeyleri.

| Glutatyon Peroksidaz ($\mu\text{g}/\text{mg}$ doku) | Ort \pm ss |
|---|---------------------------------|
| Kontrol Grubu | 12,83 \pm 2,31 |
| HBO ₂ Grubu | 32,58 \pm 2,22 ^{a,b} |
| NBO ₂ Grubu | 20,60 \pm 3,28 ^a |

a: kontrol gruba kıyasla $p < 0.05$

b: NBO₂ grubuna kıyasla $p < 0.05$



Şekil 7: Gruplara ait glutatyon peroksidaz enzim düzeyleri.

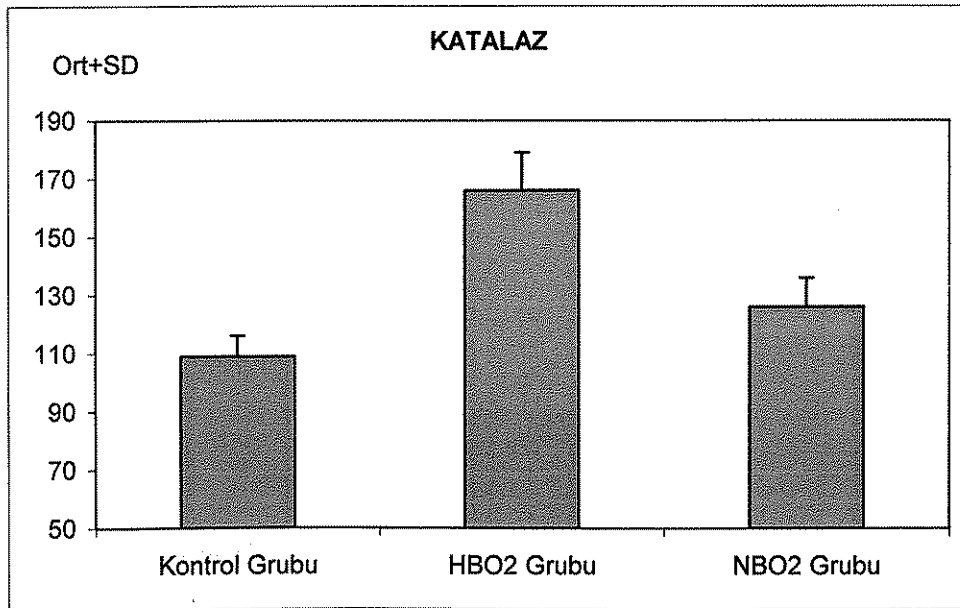
Tablo 9 ve Şekil 8'te görüldüğü gibi, katalaz enzim değerleri, HBO₂ tedavisi uygulanan grupta, NBO₂ tedavisi ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p<0,05).

Tablo 9: Gruplara ait katalaz enzim düzeyleri.

| KATALAZ (nmol/dk/gr doku) | Ort±ss |
|--------------------------------------|----------------------------|
| Kontrol Grubu | 109,43±9.89 |
| HBO₂ Grubu | 166,76±7,10 ^{a,b} |
| NBO₂ Grubu | 126,69±13,05 ^a |

a: kontrol gruba kıyasla p<0.05

b: NBO₂ grubuna kıyasla p<0.05



Şekil 8: Gruplara ait katalaz enzim düzeyleri.

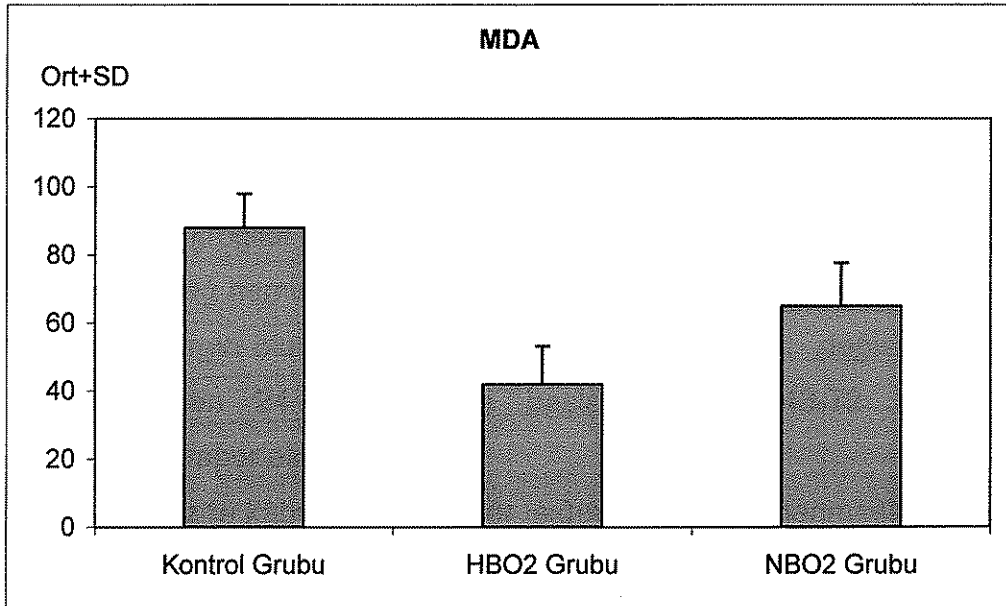
Gruplara ait MDA düzeyleri incelendiğinde ise, HBO₂ tedavisi uygulanan grupta MDA düzeylerinin, NBO₂ tedavisi ve kontrol gruba oranla göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmektedir (p<0,05) (Tablo 10 ve Şekil 9).

Tablo 10: Gruplara ait MDA enzim düzeyleri.

| MDA (mcmol/mg doku) | Ort±ss |
|------------------------|----------------------------|
| Kontrol Grubu | 88,34±9,94 |
| HBO ₂ Grubu | 42,15±11,20 ^{a,b} |
| NBO ₂ Grubu | 65,13±12,58 ^a |

a: kontrol gruba kıyasla p<0.05

b: NBO₂ grubuna kıyasla p<0.05



Şekil 9: Gruplara ait MDA enzim düzeyleri.

5. TARTIŞMA

Karbon monoksit zehirlenmesi yüksek mortaliteye sahiptir ve hayatta kalanlar da, beyin hasarı yönünden önemli bir risk teşkil eder.

Karbon monoksit gazı renksiz, kokusuz ve insan duyuları tarafından algılanamayan bir gazdır. CO zehirlenmesinde, CO'in Hb'e affinitesinin oksijene kıyasla 200 kat daha fazla olması nedeniyle, meydana gelen COHb dokulara oksijen sunumunu ciddi şekilde azaltarak oksihemoglobin eğrisini sola kaydırır. Sonuç olarak, kalp ve beyin gibi O₂'e doğrudan bağımlı organlarda hipoksi ve lipid peroksidasyonu ile hücre hasarlanması meydana gelir. Bunların yanında, CO ayrıca, sitokrom a₃ enzim sistemine bağlanarak hücre solunumu durdurur (61).

Karbon monoksit zehirlenmesi sonrası meydana gelen belirti ve semptomlar, nonspesifik ve değişkendir. En sık rastlanan semptomlar; baş ağrısı, bulantı-kusma ve grip benzeri şikayetlerdir. CO konsantrasyonu ve maruziyet süresi arttıkça konfüzyondan komaya kadar giden bulgular ortaya çıkabilir. CO zehirlenmesi sonrası olguların %3-20'sinde gecikmiş nörolojik sekeller (GNS) gözlenir (64). CO zehirlenmesi sonrası klinik ve radyolojik olarak postanoksik ensefalopati tanısı konmuş vaka bildirilmiştir (93).

Thom ve ark. (96), sıçanlar üzerinde oluşturduğu deneysel CO zehirlenmesi modelinde; beyin dokusunda izole beyaz cevher hasarından, apoptozis ve diffüz kortikal atrofiye kadar değişen bulgular gözlemlemişlerdir.

Ward ve ark. (94), ratlarda deneysel CO zehirlenmesi oluşturarak beyinlerinde mikrogial hücrelerdeki değişiklikleri immünohistokimyasal olarak incelemişler. Sağ hemisferde hipokampus ve bazal ganglionlardaki mikrogial hücrelerde belirgin olan dallanma ve ameboid morfolojik değişikliklerin CO zehirlenmesinden 24 saat sonra başladığını ve 48-72 saatleri pik oluşturduğunu rapor etmişlerdir.

Günümüzde kabul gören bilgiler ışığında, CO zehirlenmesinde beyinde meydana gelen olaylar zincirinin; mikrovasküler yatakta lökosit birikimi, lökositlerin B2 integrin bağımlı adhezyonu, aktive olan proteaz aracılığıyla ksantin dehidrogenazın ksantin oksidaza dönüşmesi ve oksijen radikal bağımlı lipid peroksidasyonu olduğu yönündedir (28,78). CO zehirlenmesi

sonrası artan serbest oksijen radikalleri, beyin lipid peroksidasyonunun artmasına, bu da nörolojik hasarlanmanın ortaya çıkmasına neden olur.

Thom ve ark. (76), sıçanlar üzerinde oluşturduğu deneysel CO zehirlenme modelinde, beyin dokusunda lipid peroksidasyon ürünü olan MDA'nın, CO maruziyeti sonlandırıldıktan 90 dk sonra pik yaptığı, maruziyet sonrası 90. dk'daki COHb konsantrasyonlarının ise kontrol değerlerine yakın olduğunu bulmuştur.

Karbon monoksit zehirlenmesi tedavisinde oksijen uygulaması 1860'lı yıllardan beri kullanılmaktadır (24,75). CO zehirlenmesinde sıklıkla uygulanan tedavi yöntemi %100 NBO₂ tedavisi idi. CO zehirlenmesinde, HBO₂ tedavisi 1942 yılında klinik kullanıma girmiştir. 1960'lı yıllardan sonra da 2-3 ATA, % 100 HBO₂ tedavileri, CO zehirlenmelerinde güvenle ve artan sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (75).

%100 HBO₂ tedavisinin teorik olarak faydaları şöyle sıralayabiliriz; CoHb seviyesinde azalma, oksijenin intrasellüler alımının artırılması, azalmış nötrofil aktivasyonu ve adezyonu, serbest radikal oluşumunun sınırlandırılması, lipid peroksidasyonunun azaltılması, doku Hem proteinlerinden CO'in elimine edilmesi ve serebral ödemin azaltılmasıdır (64).

HBO₂ tedavisi son yıllarda ülkemizde de oldukça popülerite kazanmış bu tedavi modalitesi günümüzde artık bir çok hastalık için kullanılan ve kabul edilmiş bir tedavi şekli olmuştur.

Kurtar ve ark. (102), deneysel olarak ratlarda kraniektomi defekt onarımında demineralize kemik matriksin füzyonunun ve ossifikasyonunun HBO₂ tedavi ile daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Özden ve ark. (103), ratlarda HBO₂ tedavisinin karaciğer dokusunda rejenerasyonuna artırdığını bulmuşlar ve bunu karaciğer dokusunda MDA düzeyinde azalma; GSH-PX, SOD ve çinko düzeylerinde artış ile ilişkilendirmişlerdir.

Karbon monoksit zehirlenmesinde %100 HBO₂ tedavisinin kullanılmaya başlanmasının temel mantığı, COHb eliminasyonunu hızlandırmaktır (64). %100 HBO₂ tedavisinin daha başka fizyolojik yararlarının da olduğu deneysel çalışmalar ve klinik çalışmalarla araştırılmaktadır. Devam eden hücresel enerji açığını geri döndürmek, bir dizi

ardışık mekanizmalar tarafından hücre ölümünü engellemek ve geç nörolojik sekellerin oranını sıfıra indirmek %100 HBO₂ tedavisinin günümüzdeki en büyük iddiasıdır (64,69).

Öter ve ark. (110), farelerde değişik ATA'da %100 HBO₂ tedavi protokoleri uygulayıp akciğer, beyin ve kanda MDA ve SOD düzeylerini belirlemişler. Yüksek ATA değerlerinde HBO₂'nin oksidatif hasara yol açtığını bildirmişlerdir. Oksijen basıncının 3 atmosferden yüksek olmadığı ve tedavi seansının 120 dk'yı aşmadığı standart tedavi protokollerinin kullanılması halinde, HBOT emniyetlidir. Bununla beraber, bazı yan etkiler görülebilir. Reversibi myopi, oksijenin lens üzerine direkt toksik etkisi sonucu ortaya çıkan ve en sık rastlanan yan etkidir (62).

Thom ve ark. (77), ratlarda deneysel CO zehirlenmesinin beyinde mikrovasküler yatakta PMNL (polimorf nüveli lökosit) diapedezine neden olduğunu, CO'in indüklediği bu durumun da gecikmiş beyin hasarı sonucunu doğurabileceğini ve PMNL diapedezinin invivo olarak % 100 NBO₂ ile engellenmediğini, buna karşın %100 HBO₂ tedavisiyle engellendiğini göstermiştir. Thom ve ark. bir diğer çalışmalarında ise (95), ratlarda yaptığı deneysel CO zehirlenmesi sonrası HBO₂ tedavisi sonrası myelin basic protein (MBP) markırını baz alarak alarak HBO₂'nin immün mediyatörlere bağlı nöropatolojiyi geriletmediği sonucuna varmışlardır .

Jiang ve ark. (101), CO zehirlenmesi sonrası 3 ATA %100 HBO₂ tedavisinin %100 NBO₂'e kıyasla serebrospinal basıncı düşürdüğü, beyin ödemi azalttığı tespit edilmiştir. İskemiye bağlı hipoksi sonrası erken beyin hasarından korunmada 2,5-2,8-3 ATA %100 HBO₂ uygulamasının yararlı olduğu gösterilmiştir (97).

Dean ve ark.ları (98), ciddi CO zehirlenmesi görülen bir olguda; (COHb % 46,7; Glaskow koma skalası 3) 3 gün süre ile 90 dk'lık seanslar ile 2,4 ATA %100 HBO₂ uygulanması sonrası 7. günde hastanın komadan çıktığını ve 1 ay sonra yapılan nörolojik muayenede anlamlı nörolojik sekelin olmadığını bulmuşlardır. Bu araştırmacılar, akut ciddi CO zehirlenmesinde %100 HBO₂ tedavisinin mutlak yararı olduğunu bildirmişlerdir.

Rogatsky ve ark. (69), yaptıkları deneysel çalışmada; oluşturdukları

3000 ppm CO'e maruziyetten sonra, beyin enerji metabolizmasının göstergesi olan nikotinamid adenin dinükleotidin (NADH), zehirlenmeden sonra oda havasında bırakılan sıçanlarda belirgin olarak azaldığını, 30 dakika 3 ATA %100 HBO₂ uygulanan grupta ise azalmanın minimal olduğu gösterilmiştir.

Rasmussen ve ark. (99), CO zehirlenmesi sonrası HBO₂ tedavi sonrası uygulanan 20 hastanın serumlarında, serebral hasarı gösteren biyokimyasal marker olan nöron-spesifik enolaz (NSE) ve S-100β proteinlerin konsantrasyonlarını tesbit etmişler; konsantrasyonların intoksikasyonun şiddeti ile korele edilebileceğini ve HBO₂ tedavinin etkinliğini değerlendirmede biyokimyasal marker olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir.

Brvar ve ark. (67), CO zehirlenmeli hastaların klinik değerlendirmesinde, prognoz ve tedavilerinde S-100β proteinin bir biyokimyasal işaret olabileceğini belirtmişlerdir. Bununla beraber, CO zehirlenmesinde nörolojik hasarın değerlendirilmesi için, NSE ve S-100β proteinlerin uygun bir biokimyasal marker olmadığını belirten çalışmalar da vardır.

Rogatsky ve ark. (100), ratlarda deneysel CO zehirlenmesi sonrası HBO₂ tedavisinin serebral enerji metabolizması üzerinde etkilerini araştırmışlar; yeterli HBO₂ dozajı ile serebral enerji metabolizmasının restore edilebileceği sonucuna varmışlardır.

Birçok araştırmacının yaptığı klinik çalışmalarda, CO zehirlenmesi sonrası uygulanan 2,8-3 ATA %100 HBO₂ tedavilerinin geç nörolojik sekelleri önlemede %100 HBO₂ tedavilerinden belirgin olarak üstün olduğunu bulmuşlardır (23,28).

Yukarıda belirttiğimiz gibi bir çok araştırmacı yaptığı deneysel CO zehirlenmesi sonrası HBO₂'nin etkinliğini histolojik ve kanda çeşitli biyokimyasal markerleri dikkate alarak göstermişlerdir. Biz de deneysel CO zehirlenmesinde HBO₂'nin etkinliğini göstermek için beyin dokusu düzeyinde antioksidan enzimleri SOD, GSH-PX, Katalaz ve oksidatif stresi düzeyini yansıtan MDA düzeylerini inceledik.

Karbon monoksit zehirlenmesine bağlı hipoksi sonrası lipid peroksidasyonun son ürünü olan MDA düzeylerinde artış görülür. CO zehirlenmesi dışında doku ve hücre hipoksisine yol açan bir çok etken de MDA artışına neden olur (104).

Demir ve ark. (18), yaptıkları klinik çalışmada 24-48 yaşları arasında günde bir paket sigara içenlerin kan MDA düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu bulgular sonucunda, sigaranın oksidatif stres kaynağı olduğunu bildirmişlerdir.

Özkılıç ve ark. (105), deneysel CO zehirlenmesinde HBO₂ tedavisinin serum MDA düzeylerine olan etkilerini içeren çalışmasında elde ettikleri sonuç; HBO₂ tedavisinin serum MDA düzeyinin düşürülmesinde etkili olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda, deneysel CO zehirlenmesine bağlı hipoksi sonrası oluşan lipid peroksidasyonunun son ürünü olan MDA düzeylerini tedavi sonrası beyin dokusunda ölçtük. Kontrol grubuna hiçbir tedavi uygulanmadı diğer iki gruba sırasıyla 2 ATA %100 HBO₂ ve %100 NBO₂ 90 dk süreyle tedavi protokolu uygulandı. HBO₂ tedavisi uygulanan grupta NBO₂ tedavisi ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (p<0,05). Özkılıç ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde bizde HBO₂ tedavisinin MDA düzeyini düşürdüğünü saptadık.

Shimizu ve ark. (106), doku düzeyinde super oksit radikallerden (SOR)'den kaynaklanan hasarı önlemede antioksidan enzimlerden olan SOD düzeyinin artışının önemli olduğunu belirtmişlerdir. Biz de beyin dokusunda CO zehirlenmesi sonucu oluşan SOR bağlı hücre hasarını önlemede %100 HBO₂ tedavinin etkinliğini SOD düzeyini ölçerek göstermek istedik. Süper oksit dismutaz düzeylerini, HBO₂ tedavisi uygulanan grupta, NBO₂ tedavisi uygulanan gruba ve kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk (p<0,05).

Çeşitli deneysel hayvan çalışmalarında endojen veya ekzojen kaynaklı etmenlere bağlı olarak oksidatif stres yaratılarak bu durumda koruyucu olarak GSH-PX enzim düzeyinin yükselerek adapte olduğu gösterilmiştir (107,108). Purucker ve ark. (109), deneysel bir çalışmada, ekzojen kaynaklı

akciğer dokusunda SOR oluşturarak; HBO₂ tedavi ile GSH-PX düzeyinin artığını göstermişlerdir. Biz de deneysel CO zehirlenmesi sonrası NBO₂ ve HBO₂ tedavi yanıtlarını beyin dokusunda GSH-PX düzeylerini tayin ederek belirlemeye amaçladık. Biz de Puruker ve ark. ile benzer sonuçlar elde ettik. HBO₂ tedavi uygulanan grupta glutatyon peroksidaz (GSH-PX) ölçümleri HBO₂ tedavisi uygulanan grupta, NBO₂ tedavisi uygulanan gruba ve kontrol gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk (p<0,05).

Şahin ve ark. (111), deneysel çalışmasında soğuk stres nedenli SOR oluşumunu sağlayıp HBO₂ tedavi uygulamışlar ve beyin, karaciğer ve böbrek antioksidan enzim (SOD, GSH-PX ve katalaz) düzeylerini belirlemişler ve HBO₂ tedavisinin antioksidan enzim düzeylerini artırdığı sonucuna varmışlardır. Bizim sonuçlarımız, Şahin ve ark.'nın sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

Sonuç olarak; CO zehirlenmesinde oluşan oksidatif stresi önlemede HBO₂ tedavisi etkili olmakta, oksidatif strese en duyarlı doku olan beyin dokusunda antioksidan enzim düzeylerinde artışa neden olmaktadır. HBO₂ tedavisinin antioksidan enzim düzeylerinde artışı hangi mekanizma ile sağladığı konusu henüz aydınlatılamamış olup, bu konuda ileri çalışmalara gerek vardır.

ÖZET

DENEYSSEL CO ZEHİRLENMESİNDE HİPERBARİK OKSİJEN TEDAVİSİNİN BEYİN DOKUSUNDA ANTİOKSİDAN ENZİMLERE VE MALONDİALDEHİD DÜZEYLERİNE OLAN ETKİLERİ

Çalışmamızda, deneysel akut karbon monoksit (CO) zehirlenmesinde HBO₂ tedavisinin beyin dokusunda SOD, GSH-PX, katalaz ve MDA düzeyindeki etkilerini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda 30 adet, 33-36 haftalık, 250-300 gr ağırlığında, Sprague-Dawley cinsi sağlıklı erişkin dişi sıçan kullanıldı. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Deniz Sualtı Hekimliği'ndeki deneysel araştırma laboratuvarında, tamamen kapalı ortamda, tüm sıçanlara 10.000 ppm (per cent per milyon=%1CO) konsantrasyonundaki CO tüpünden, 2 dk süreyle doğru akım şeklinde CO zehirlenme protokolünü uygulandı. Denekler rastgele 3 gruba ayrıldı. Grup 1 deneklere (n=10) tedavi uygulanmadı oda havasında bekletildi, Grup 2 deneklere (n=10) %100 2 ATA (atmosfer absolute) hiperbarik oksijen (HBO₂) 90 dk süreyle ve Grup 3 deneklere (n=10) %100 normobarik oksijen (NBO₂) 90 dk süreyle uygulandı.

Tedavi protokolleri sonrası tüm sıçanların beyin dokuları çıkarıldı. Dokulardan supernatan elde edildi. Supernatanda SOD, GSH-PX, katalaz ve MDA ölçümleri, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Klinik Biyokimya Labortuvarında yapıldı.

Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanan grupta diğer gruplara oranla, antioksidan enzim (SOD, GSH-PX ve katalaz) düzeyleri daha yüksek (p<0.05) ve oksidatif stres düzeyini gösteren MDA düzeyi ise daha düşük bulundu (p<0.05).

Sonuç olarak; CO zehirlenmesinde oluşan oksidatif stresi önlemede HBO₂ tedavisi etkili olmakta, oksidatif strese en duyarlı doku olan beyin dokusunda antioksidan enzim düzeylerinde artışa neden olmaktadır. HBO₂ tedavisinin antioksidan enzim düzeylerinde artışı hangi mekanizma ile sağladığı konusunda ise ileri çalışmalara gerek vardır.

SUMMARY

THE EFFECTS OF HYPERBARIC OXYGEN TREATMENT AFTER EXPERIMENTAL CARBOMONOXIDE POISONING ON ANTIOXIDANT ENZYME AND MALONYLDIALDEHYDE LEVELS

In our study we investigated the effects of HBO treatment after acute CO poisoning on levels of SOD, GSH-PX, catalase and MDA in brain tissue.

We performed the study in GATA Haydarpaşa Training Hospital, Sea and Underwater Medicine Department Laboratories. We used 30; 33-36 weeks old, 250-300 gr mature, healthy, Sprague-Dawley rats.

In an airtight chamber the rats were exposed to CO of 10000 ppm concentration for two minutes. Rats were randomly allocated into three groups. Group 1 (n=10) was given no treatment (room air). Group 2 (n=10) was treated with %100 O₂ at 2 ATA for 90 minutes. Group 3 (n=10)) was treated with %100 normobaric O₂ at for 90 minutes.

After treatment protocols in GATA Haydarpaşa Training Hospital Clinical Biochemistry laboratories the brain tissues of of all rats were extracted and the levels of SOD, GSH-PX, catalase and MDA were measured in a supernatant form of the tissues.

In group 2 the levels of antioxidant enzyme were high and levels of MDA showing the level of oxidative stres were low.

In conclusion, we biochemically proved the efficacy of HBO treatment in preventing the early and late sequels of CO poisoning. But further investigation is needed to understand the relationships between antioxidant enzymes. Further investigation is required to clarify how HBO₂ treatment increases antioxidant enzymes.

KAYNAKLAR

1. Alonso, JR., Cardellach, F., Lopez, S., Casademont, J., Miro, O., CO specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain, *Pharm. Toxicol.*, 93(3), 142-6, 2003.
2. Badwey, JA., Karnowsky, ML., Active Oxygen Species and the Function of Phagocytic Leukocytes, *Ann. Rev. Biochem.*, 49,695-726,1980.
3. Blumen, IJ., Abemethy, MK., Dunne, MJ., Flight Physiology: Clinical Considerations, *Crit. Care Clin.*, 8,597-619,1992.
4. Brown, SD., Piantodosi, CA., In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain, *J. Appl. Physiol.*, 60,604-10,1990.
5. Böttiger, BW., Möbes, S., Glatzer, R., Bauer, H., Gries, A., Bartsch, P., Motsch, J., Martin, E., Astroglial Protein S-100 is an early and sensitive marker of hypoxic brain damage and outcome after cardiac arrest in humans, *Circulation.*, 103,2694 , 2001.
6. Brvar, M., Hugon, M., Osredkar, J., Martin, M., Brucan, A., Bunc, M., The potential value of the protein S-100 level as a criterion for hyperbaric oxygen treatment and prognostic marker in CO poisoned patients, *Resuscitation.*, 56,105-109,2003.
7. Choi, IS., Brainstem auditory evoked potential in a case of severe carbon monoxide intoxication, *Yonsei Med. J.*, 24, 149-52,1983.
8. Choi, IS., Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication, *Arch. Neuro.*, 40, 433- 5, 1983.
9. Choi, IS., Peripheral neuropathy following acute carbon monoxide poisoning, *Muscle Nerve.*, 9,265-6,1986.
10. Choi, SA., Choi, LS., Clinical manifestations and complications in carbon monoxide intoxication, *J.Korean Neurol.Assoc.*, 16,500-5, 1998.
11. Choi, IS., CO poisoning: systemic manifestations and complications, *J.Korean Med. Sci.*, 16(3),253-261, 2001.
12. Choi, IS., Parkinsonism after carbon monoxide poisoning, *Eur. Neurol.*, 48(1), 30,2002.
13. Cobb and Etzel, Unintentional CO-related deaths in the United States 1979 -1988, *J.Am.Med.Assoc.*, 266,659-663,1991.
14. Cochrane, CG., Cellular injury by oxidants, *Am J Med.*, 91,23-30,1991.
15. Dargel, R., Lipid Peroxidation: A Common Pathogenetic Mechanism, *Exp. Toxicol. Pathol.*, 44(4), 169-181, 1992.
16. Debouzy, JC., Fauvelle, F., Vezin, H., Brasme, B., Chancerelle, Y.,

Interaction of The Malonyldialdehyde Molecule With Membranes, *Biochem. Pharmacol.*, 44,1787-1793, 1992.

17. De Flora, S., Izzotti, A., D'Agostini, F., Cesarone, CF., Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer, *Am. J. Med.*,91(3C),122S-130S, 1991.

18. Demir, S., Özkurt, S., Köseoğlu, M., Enli, Y., Aslan, D., Gümüşsu, N., Sigara içenlerde plazma lipid peroksidasyonu, *Solunum* ,3,57-59, 2001.

19. Dempsey, LC., O'Donnell, JJ., Hoff, JT., Carbon monoxide retinopathy, *Am.J. Ophthalmol.*, 82, 692-3,1976.

20. Devlin, MT., *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. ROS.* Wiley-Liss Inc. Publication: NewYork., 590-593, 2002.

21. Devlin, MT., *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. Hem catabolism,* Wiley - Liss Inc. Publication: NewYork., 1071, 2002.

22. Doherty, S., History, pathophysiology, clinical presentation and role of hyperbaricoxygen in acute CO poisoning, *Emergency Medicine*,12,55-61, 2000.

23. Ducas, JL., Celsis, P., Marc-Vergnes, JP., Non-comatose patients with acute CO poisoning:Hyperbaric or normobaric oxygenation?, *USHM.*,22(1), 9-15,1995.

24. Ernst, A., Zibrak, JD., CO poisoning, *The New Engl.J. Med.*,339(22),1603-6.,1998.

25. Fein, A., Grossman, RF., Jones, JG., Hoeffel, J., Mekay, D., Carbon monoxide effect on alveolar epithelial permeability, *Chest.*, 78, 726-31,1980.

26. GATA , *Ayın Kitabı.*, Sayı:20, sayfa:9, Kasım 2001.

27. Gill and Bell., Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes, *Association of Physicians QJM.*, 97,385-95, 2004.

28. Gorman, D., Drewry, A., Huang, YL., Sames, C., The clinical toxicology of carbon monoxide, *Toxicology*, 187,25-38, 2003.

29. Gökben, M., Hiperbarik oksijen tedavisi, *Anestezi Dergisi*, 9(4), 237-244, 2001.

30. Green, T., Bennett, SR., Nelson, VM., Specificity and properties of Propofol as An antioxidant free radical scavenger, *Toxicology and App. Pharma.*,129,163-69, 1994.

31. Halliwell, B., Reactive Oxygen Speciein Livin Systems: Source, Biochemistry, and role in hman Diseases, *The American Journal of Medicine*,91 (3C),14-22,1991.

32. Hendrik, JV., Wong, RJ., Stevenson, DK., Carbon monoxide in breath, blood and other tissues. In: Penney. D.G. (Ed.), *Carbon Monoxide Toxicity.*, CRC Press. Boca Raton, pp. 2000.

33. Henry, TR.,Wallace, KB., Differential Mechanisms of Cell Killing by Redox Cyclic and Arylating Quinones,Arch.Toxicol., 70,482-489,1996.
34. Hill, EP., Hill, JR., Power, GG., Longo, LD.,Carbon monoxide exchanges between the human fetus and mother:a mathematical model, Am.J.Physiol., 232,311-23, 1977.
35. Hunt, TK., The physiology of wound healing, Ann Emerg Med., 17(12),1265-73, 1988.
36. Hwang, SH., Choi, IS., Clinical and laboratory analysis in acute carbon monoxide intoxication,J.Korean Med. Assos., 33,997-1005,1990.
37. Jaeger, K., Ruschulte, H., Heine, J., Piepenbrock, S., Carbon monoxide poisoning, Anaesthesiol.Reanim.,25(3), 74-5, 2000.
- 38.Jain, KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine, 2ndi Revised Ed., Pg:14,1996.
- 39.Jain, KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed.,Pg:19 ,1996.
- 40.Jain,KK.,Textboo of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed.,Pg:70-72,1996.
- 41.Jain,KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed.,Pg:116, 1996.
- 42.Jain, KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed., Pg:116-135, 1996.
- 43.Jain,KK.,Textbookof Hyperbaric Medicine, 2ndi Revised Ed.,Pg:136-145, 1996.
- 44.Jain,KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed., Pg:167-170, 1996.
45. Jain,KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine. 2ndi Revised Ed. 1996Pg:178
- 46.Jain,KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed., Pg:183 73, 1996.
- 47.Jain,KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed.,Pg: 184,1996.
- 48.Jain, KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed., Pg:207-212,1996.
- 49.Jain, KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed., Pg:217-218, 1996.
- 50.Jain,KK.,Textbook of Hyperbaric Medicine,2ndi Revised Ed., Pg:224,1996.

51. Jain, KK., Textbook of Hyperbaric Medicine, 2nd Revised Ed., Pg:349-350, 1996.
52. Jaeger, JJ., McGrath JJ., Hematological and biochemical effect of chronic CO exposure on the Japanese quail, *Respir. Physiol.*, 24,365-72, 1975.
53. Jefferson, JW., Subtle neuropsychiatric sequelae of carbon monoxide intoxication: two case reports, *Am J Psychiatry*, 133,961-4, 1976.
54. Knighton, DR., Halliday, B., Hunt, TK., Oxygen as an antibiotic. A comparison of the effects of inspired oxygen concentration and antibiotic administration on in vivo bacterial clearance, *Arch. Surg.*, 121(2),191-5, 1986.
55. Lindel, K., Weaver, MD., Howe, S., Hopkins, R., Chan, KJ., COHb half-life in CO poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure, *Chest.*, 117,801-8, 2000.
56. Lippincott's illustrated reviews series, Biochemistry, Copyright, J.B. Lippincott Company., Pg:68-71, 1994.
57. Mader, JT., Brown, GL., Guckian, JC., Wells, CH., Reinartz, JA., A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits, *J. Infect Dis.*, 142(6),915-22, 1980.
58. Marx, RE., Ehler, WJ., Tayapongsak, P., Pierce, LW., Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue, *Am J Surg.*, 160(5),519-24, 1990.
59. Miro, O., Alonso, JP., Lopez, S., Beato, A., Casademont, J., Cardellach, F., Ex vivo analysis of mitochondrial function in patients attended in an emergency department due to CO poisoning, *Med. Clin(Barc.)*, 122(11),401-6, 2004.
60. Neumeister, M., Hyperbaric oxygen therapy, *E. Medicine*, 2003.
61. Nylander, G., Nordstrom, H., Ericsson, E., Effects of hyperbaric oxygen on oedema formation after a scald burn, *Burns*, 10, 193-61, 1984.
62. Palmquist, BM., Philipson, B., Barr, PO., Nuclear cataract and myopia during hyperbaric oxygen therapy, *Br. J. Ophthalmol.*, 68,113-7, 1984.
63. Park, MK., Muhvich, KH., Myers, RA., Marzella, L., Hyperoxia prolongs the aminoglycoside-induced postantibiotic effect in *Pseudomonas aeruginosa*, *Antimicrob Agents Chemother.*, 35(4),691-5, 1991.
64. Piantadosi, CA., Carbon monoxide poisoning, *USHM.*, 31(1):1, 2004.
65. Penney, DG., Bishop, PA., Hematologic changes in the rat during and after exposure to carbon monoxide, *J. Environ Pathol. Toxicol.*, 2,407-15, 1978.
66. Penney, DG., Carbon monoxide toxicity, CRC Pres, Boca Raton, 2000.

67. Rasmussen, LS., Poulsen, MG., Christiansen, M., Jansen, EC., Biochemical markers for brain damage after CO poisoning, *Acta Anaesthesiol.Scand.*, 48,469 2004.
68. Reddy, KK., Ramachandraiah, T., Reddanna, P., Thyagaraju, K., Serum lipid peroxides and lipids in urban and rural men, *Arch Environ Health*, 49(2),123-7, 1994.
69. Rogatsky, GG., Meilin, S., Zarchin, N., Thom, SR., Mayevsky, A., Hyperbaric oxygenation affects rat brain function after CO exposure, *USHM.*, 29(1), 50,2002.
70. Saunders, Pj., Hyperbaric oxygen therapy in the management of CO poisoning, osteoradionecrosis, burns, skin graft and crush injury, *Int.J.Tecol.Assess Health Care.*, 19(3),521-5,2003;
71. Scheinkestel, CD., Jones, K., Myles, PS., Cooper, DJ., Millar, IL., Tuxen, DV., Where to now with CO poisoning, *Emerg.Med.Australas.*, 16(2),151-4, 2004.
72. Scholpp, J., Schubert, JK., Miekisch, W., Noeldge-Schomburg, GF., Lipid peroxidation early after brain injury, *J.Neurotrauma.*, 21(6), 667-77, 2004.
73. Sukoff, MH., Ragatz, RE., Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema, *Neurosurgery*, 10, 29,1982.
74. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Contraindications, Hyperbaric Oxygen Therapy Topics, Special Subjects Chapter., 292, 2004.
75. Thom, SR., Antagonism of CO-mediated brain lipid peroxidation by hyperbaric oxygen, *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 105,340-4,1990.
76. Thom, SR., Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after CO poisoning, *J.Appl.Physiol.*, 73(4),1584-89, 1992.
77. Thom, SR., Functional inhibition of leukocyte beta2 -integrins by hyperbaric oxygen in CO mediated brain injury in rats, *Toxicol.Appl.Pharmacol.*, 123,248-56, 1993.
78. Thom, SR., Leukocytes in Carbon monoxide-mediated brain oxidative injury, *Toxicol.Appl. Pharmacology.*, 123,234-247, 1993.
79. Thom, SR., Ohnishi, ST., Ischiropoulos, H., NO released by platelets inhibits neutrophil beta2-integrin function following acute CO poisoning, *Toxicol.Appl. Pharmacol.*, 128(1), 105-101,1994.
80. Thom, SR., Taber, RL., Mendigüren, II., Clark, JM., Hardy, KR., Fisher, AB., Delayed neuropsychologic sequelae after CO poisoning: Prevention by treatment with hyperbaric oxygen, *Ann.Emerg. Med.*, 25(4),474-80,1995.

81. Thom, SR., CO-induced deficit in cognitive performance of mice and lack of effect of hyperbaric oxygen treatment, *Acad. Emerg. Med.*, 9,1, 2002.
82. Uhl, E., Sirsjo, A., Haapaniemi, T., Nilsson, G., Nylander, G., Hyperbaric oxygen improves wound healing in normal and ischemic skin tissue, *Plast. Reconstr. Surg.*, 93(4), 835, 1994 .
83. Weaver, LK., Hopkins, RO., Chan, KJ., Churchill, S., Elliott, CG., Clemmer, TP., Orme, JF., Thomas, FO., Morris, AH., Hyperbaric oxygen for acute CO poisoning, *N. Eng. J. Med.* , 347(14), 1057-67, 2002.
84. Wittenberg, BA., Wittenberg, JB., Myoglobin-mediated oxygen delivery to mitochondrial of isolated cardiac myocytes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 34, 678-87, 2004.
85. Yagi, K., Lipid Peroxides and Related Radicals in Clinical Medicine .In: *Free Radicals in Diagnostic Medicine* , Plenum Press., 1994.
86. Zamboni, WA., Roth, AC., Russell, RC., Morphologic analysis of the microcirculation during reperfusion of ischemic skeletal muscle and the effect of hyperbaric oxygen, *Plast. Reconstr. Surg.*, 91, 1110-23, 1993.
87. Zangar, RC., Davydov, DR., Verma, S., Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450, *Toxicol Appl Pharmacol.*, 199(3), 316-31, 2004.
88. Jain, KK., *Textbook of hyperbaric medicine*, 4th Revised Ed, Pg: 109-133, 2005.
89. Zhang, P., Piantadosi, CA., Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain, *J. Clin. Invest.*, 90, 1193-1199, 1992.
90. Miro, O., Casademont, J., *Pharmacol Tox.*, 82(4), 199-202, 1998 .
91. Mercan, U., *YYÜ Vet. Fak. Derg.*, 15(1-5) , 91-96, 2004.
92. Çavdar, C., Sifil, A., Çamsarı, T., Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma, *Türk Nef. Diy. ve Trans. Der.*, 3(4), 92-95, 1997.
93. Kwon, O., Chung, S, Kim, S., Case Report, *Emergency Medicine.*, 5, 301-721, 2004.
94. Kevin, R., Ward, L., Michael C., Carbon Monoxide Poisoning Causes Microglial Transformation, *Toxicol Emergencies.*, 6, 5394, 1999.
95. Thom, SR., Bhopale, VM., Fisher, D., Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity, *Toxicol Appl Pharmacol.* , 213(2), 152-9, 2006.
96. Thom, SR., Fisher, D., Xu, Y., Notarfrancesco, K., Isehiropoulos, H., Adaptive responses and apoptosis in endothelial cells exposed to

carbonmonoxide,Proc.Natl.Acad.Sci., USA. 97(3),1305-10,2000.

97. Gilmer, B., Kilkenny, J., Tomaszewski, C., Watts, JA., Hyperbaric oxygen does not prevent neurologic sequelae afer CO poisoning, Acad.Emerg.Med., 9(1),18, 2002.

98. Dean, BS., Verdile, VP., Krenzelo, EP., Coma reversal with cerebral dysfunction recovery after repetitive hyperbaric oxygen therapy for severe CO poisoning,Am.J.Emerg.Med., 11 (6),616-8, 1993.

99. Rasmussen,LS., Poulsen, MG.,Christiansen,M.,Jansen,EC.,Biochemical markers for brain damage after CO poisoning, Acta Anaesthesiol Scand., 48(4),469-73, 2004 .

100. Rogatsky, GG., Meilin, S., Zarchin, N., Thom, SR.,Mayevsky, A., Hyperbaric oxygenation affects rat brain function after carbon monoxide exposure, Undersea Hyperb Med., 29(1),50-8,2002.

101. Jiang, J., Tyssebotn, I. ,Cerebrospinal fluid pressure changes after acute carbon monoxide poisoning and therapeutic effects of normobaric and hyperbaric oxygen in conscious rats, Undersea Hyperb Med. ,24(4),245-54, 1997.

102. Kurtar, S., Kraniektomi defekt onarımında demineralize kemik matriksi kullanılması ve hiperbarik oksijen tedavisinin füzyon üzerine etkileri, Bey.Cer.Ser.Tıp.Uzm.Tezi., GATA Haydarpaşa., 2006.

103. Ozden, TA., Uzun, H., Bohloli, M., Toklu, AS., Paksoy, M., Simsek, G., Durak, H., Issever, H., Ipek, T., The effects of hyperbaric oxygen treatment on oxidant and antioxidants levels during liver regeneration in rats, J. Exp. Med. , 203(4),253-65,2004 .

104. Davydov, W., Zakharchenko, IV., Ovsyannikov, VG., Free radical processes in the liver of adult and old rats during stres, Bull.Exp.Biol.Med., 137(2), 139-42, 2004.

105. Özkılıç, T.T., "Deneysel CO zehirlenmesinde hiperbarik oksijen tedavisinin serum malondialdehid düzeylerine olan etkileri, Anes.Rean.Ser.Tıp.Uzm.Tez. GATA Haydarpaşa., 2004.

106. Shimizu, H.,Miyazaki, M.,Yoshioka, S., Changes in hepatic venous oxygen saturation related to the extend of regeneration after partial hepatectomy in rats, Am. J. Surg., 178, 428-431, 1999.

107. Shang, F.,Gong, X.,Egtesadi, S., Vitamin C prevent hyperbaric oxygen-induced growth retardation and lipid peroxidation and attenuates the oxidation-induced up-regulation of glutathione in guinea pigs, J.Nutr.Biochem., 3,307-313. 2002.

108. Thornalley, P., Possible role for metallothionein in protection against radiation induced oxidative stress, *Biochim.Biophys.Acta.*, 827,36-44,1985.
109. Purucker, E., Lutz, J., Effect of hyperbaric oxygen treatment and perflurochemical administration on glutathione status of the lung,*Adv.Exp.Med.Biol.* 317, 131-136,1992.
- 110.Öter, Ş., Korkmaz, A.,Topal, T.,Özcan, Ö.,Correlation between hyperbaric oxygen exposure pressures and oxidative parameters in rat lung, brain, and erythrocytes, *Clin.Biochem.*, 38,706-711,2005.
- 111.Şahin, E.,Gümüşlü, S., Cold stress induced modulation of antioxidant defence:Effect of hyperbaric oxygen treatment in rat brain,lung and kidney,*Int J Biometeorol.*, 48,161-71, 2004. 112.Jackson DL,Menges H.Accidental carbon monoxide poisoning.*JAMA* 243,772-4,1980.
113. Haldane, J.,The relation of the action of carbonic oxide to oxygen tension, *J Physiol.* ,18,201-17,1895.
114. Patterson, CA.,Smith, E., Hale, MB.,Food intake and gastrointestinal motility in albino rat during chronic CO asphyxia, *Proc. Soc .Exp. Biol. Me.*,39,509-11,1938.
- 115.Walther, M., Kohlenmonoxydvergiftung und Magensaftsekretion, *Arch Exp Pathol Pharmakol.*, 192,361-71,1939.
- 116.Bergen, W.,Grill. H., Perniciosa durch chronische Kohlenoxydvergiftung, *Folia Haematologica* ,54,398-9,1936.
117. Forbes, HS.,Home, L.,Carbon monoxide, illuminating gas and benzol : their effect on blood coagulation time ,*J Indust Hyg Toxicol.*,3,213-21,1921.
118. Smith, E.,Penrod, KE.,Blood sugar, insulin and dextro tolerance in albino rat treated with carbon monoxide, *Proc.Soc. Exp. Biol. Med*,45,222-4,1940.
- 119.Sculze,E.,Kohlenoxyd und Schilddrüse,*Arch Exp Pathol Pharmakol.*,180,639-48,1936.
- 120.Penney, GD.,Chronic carbon monoxide poisoning,*Car.Mon.Tox.*,2,393-437,2000.
- 121.Yant, WP.,Chornyak, J.,Schrenk, HH.,Panty, FA.,Studies in asphyxia,*US Public Health Bull*, 211,1-16,1934.