

# Karbonmonoksit Zehirlenmesi

## Carbon Monoxide Poisoning

Egemen KAYA<sup>1</sup>, Serkan ERGÖZEN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Muğla

<sup>2</sup>Muğla Sıtkı Koçman Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı, Muğla

### Öz

Karbonmonoksit, hidrokarbonların tam olarak yanmaması sonucu oluşan tatsız, renksiz ve kokusuz, toksik bir gazdır. Karbonmonoksit zehirlenmesi Türkiye’de her yıl yüzlerce kişinin ölümüne sebep olan önemli bir halk sağlığı sorunudur. Karbonmonoksit zehirlenmesi tedavisinde güncel yaklaşım, hastaya %100 normobarik oksijen solutulması veya hiperbarik oksijen tedavisi uygulanmasıdır. Tedavide amaç karbonmonoksidin vücuttan eliminasyonunu sağlayarak akut etkileri ve gecikmiş nöropsikiyatrik sekel gelişimini engellemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Hiperbarik Oksijen Tedavisi, Karbonmonoksit, Zehirlenme

### Abstract

Carbon monoxide, which is produced from incomplete combustion of hydrocarbons, is a tasteless, colorless and odorless, toxic gas. Carbon monoxide poisoning is a severe public health problem that causes hundreds of deaths each year in Turkey. The current approach to the treatment of carbon monoxide intoxication is 100% normobaric oxygen inhalation or hyperbaric oxygen therapy. The aim of the treatment is to prevent the acute effects and delayed neuropsychiatric sequelae by the elimination of carbon monoxide from the body.

**Keywords:** Carbon Monoxide, Hyperbaric Oxygen Treatment, Poisoning

### Giriş

Karbonmonoksit (CO), ilk defa 1880 yılında William Cruikshank tarafından tanımlanmış, hidrokarbonların tam olarak yanmaması sonucu ortaya çıkan, bir karbon ve bir oksijen atomunun bağ yapması sonucu oluşan bir moleküldür. Öldürücü bir etkiye sahip olan CO, renksiz, kokusuz ve tatsız bir gaz olması sebebiyle sessiz katil olarak da adlandırılmaktadır. Özellikle ısınma için kullanılan odun, kömür, doğalgaz gibi yakıtların yakılması, tütün dumanı, motorlu araçlar ve fabrikalarda kullanılan enerji kaynaklarının yakılması olmak üzere, aynı zamanda gazların emisyonu, orman yangınları ve volkanik patlamalar da karbonmonoksit oluşumuna sebep olmaktadır (1). CO’nun öldürücü etkisi çok eski çağlardan beri bilinmektedir. Yunan ve Roma medeniyetlerinde suçluların infaz edilmesinde kullanıldığı, hatta iki Bizans imparatorunun ısınmak için kömür yakılmasına bağlı CO zehirlenmesine uğradığı bilinmektedir (2).

19. Yüzyılda Claude Bernard, CO’nun hemoglobinle etkileşime girerek hipoksiye sebep olduğunu ortaya koymuştur (3).

Karbonmonoksit zehirlenmesi genellikle, ısınma amacıyla, odun, kömür, havagazı gibi yakıtların soba ve ocakta yakılması sırasında oluşur. Acil servise başvuran zehirlenme olguları arasında, en sık

görülenlerden biridir. Türkiye’de karbonmonoksit zehirlenmesine bağlı 2008-2018 yılları arasındaki on yıllık dönemde, 2667 ölüm vakası bildirilmiştir (4).

### Patogenez

CO inhale edildiği zaman hızlı bir şekilde hemoglobine (Hb) bağlanarak karboksihemoglobini (COHb) oluşturmaktadır. Normal serum COHb düzeyi %0.4-0.7’dir. Hemoglobine afinitesi oksijene göre 250 kat daha fazladır (5). CO, oksijen ile yarışarak, yüksek afinite ile Hb’ye bağlanır ve Hb’nin oksijen taşıma kapasitesini düşürür (6). Oksihemoglobin oluşumunu bozarak hücrel hipoksiye sebep olur.

COHb, oksijenin Hb’den ayrılmasını bozarak oksihemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır ve oksijenin dokulara ulaşımını azaltır. CO zehirlenmesine uğrayan hastalarda, kan COHb düzeyleri direkt olarak hastanın kliniğini ve prognozunu yansıtmaz (7). COHb düzeyleri, sigara içmeyenlerde %2’nin, sigara içenlerde %10’un üzerine çıktığı zaman anormal olarak kabul edilir ve semptomlara yol açabilir (8).

CO sitokrom oksidazın aktif bölgesindeki hem<sub>a3</sub>’e bağlanarak mitokondriyal solunumu inhibe eder ve oksidatif fosforilasyonu durdurur (9,10). Dokulardaki ATP üretimi azalarak hücrelerin ve dokuların yıkımına sebep olur.

CO, toksik düzeylerde iken, tromboz sıklığını arttırmaktadır. İndüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunu arttırarak, iskemi reperfüzyon sırasında oluşan nitrik oksit (NO) ilişkili miyokard hasarını arttırmakta (11); hücre yüzeyinden NO’yu uzaklaştırarak, trombositlerin aktive olmasına sebep olmaktadır (12). Aktive trombositler nötrofilleri uyarak miyeloperoksidaz (MPO) salımına, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumuna ve de inflamasyona yol açar (13). MPO ve ROS, lipid peroksidasyonunu

ORCID No  
Egemen KAYA 0000-0003-0466-7294  
Serkan ERGÖZEN 0000-0003-1171-3703

Başvuru Tarihi / Received: 07.03.2019  
Kabul Tarihi / Accepted : 11.03.2019

Adres / Correspondence : Egemen KAYA  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji  
Anabilim Dalı, Muğla  
e-posta / e-mail : egemenky@gmail.com

katalize ederek miyelin bazik protein (MBP) oluşumuna yol açar. Yapılan çalışmalarda CO zehirlenmesine bağlı nörolojik sekel kalan hastalarda MBP oranlarının, ciddi semptom gelişmeyen hastalarla kıyaslandığında, daha yüksek olduğu saptanmıştır (14).

CO zehirlenmesine bağlı, oksijen iletiminde ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda görülen azalmalar iskemik, anoksik beyin hasarına ve bilişsel fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ) ATPaz'ın inaktivasyonuna bağlı görülen hücre içi  $Ca^{+2}$  artışı, ATP'nin düşmesi nedeniyle aktive olan hücre içi lipaz ve proteazlar nedeniyle glutamat salımının artması, glutamatın aktive ettiği N-metil-D-aspartat reseptörlerinin hücre fonksiyonlarının bozulmasına ve apoptoza sebep olması beyin hasarını arttırır (15,16).

### Tanı ve Klinik

CO zehirlenme tanısı, kesin bir kriter olmamakla birlikte, bir triad oluşturmaktadır (8):

1. CO zehirlenme belirtilerinin görülmesi
2. CO'ya maruziyet hikayesi
3. COHb düzeylerinin yükselmesi

Hastalarda baş ağrısı, yorgunluk, bulantı-kusma, göğüs ağrısı, nefes darlığı, bilinç değişikliği ve kaybı gibi semptomlar görülür. Hastalar çoğunlukla bilinç kaybı halinde, bir başkası tarafından olay yerinde fark edilmeleri ile bulunurlar. Bu şekilde acil servise getirildikleri için imkanlar dahilinde birçok hastaya bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) uygulanır (17-19). En sık saptanan MRG bulgusu T2'de beyaz cevher hiperintensitesidir, BT'de ise genellikle bilateral simetrik hipotenuasyon görülür. CO'nun sebep olduğu endotel disfonksiyonu ve serbest radikal üretimi artışı koroner vazospazma sebep olmaktadır (20). CO'nun yol açtığı, en sık görülen elektrofizyolojik bulgu uzamış QT intervalidir, aritmi riski de artmaktadır (21). Hastaların bir kısmında miyokard hasarı görülürken, COHb seviyelerinin yüksekliği ile ilişkili olarak miyokard enfarktüsü de görülebilmektedir (22,23). Ciddi akut CO zehirlenme vakalarında, progresif bir şekilde beyin hasarına ve ödemine giden bilişsel işlev bozukluğu tablosu görülür (24). pH değerinin 7.2'nin altında olması, CO kaynağının yangın olması, bilinç kaybı, yüksek COHb düzeyleri, tedavi sırasında endotrakeal entübasyona gereksinim yüksek ölüm riski ile ilişkilidir (25). CO zehirlenmesinden sağ kurtulanlarda, beyin hasarına bağlı olarak hafıza bozukluğu, depresyon, anksiyete, vestibüler ve motor yetmezlik gibi nörobilişsel sekeller görülmektedir (8).

### Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Tedavisi

CO zehirlenmesi tedavisinde güncel yaklaşım, hastaya %100 normobarik oksijen solutulması veya Hiperbarik Oksijen Tedavisi (HBOT) uygulanmasıdır. Tedavide asıl amaç CO'nun vücuttan eliminasyonunu sağlayarak akut etkileri ve gecikmiş nöropsikiyatrik sekel gelişimini engellemektir (26). CO'nun Hb disosiyasyon hızı, solunan  $O_2$ 'nin parsiyel basıncı ( $pO_2$ ) ile doğru orantılıdır (26,27). CO yarılma ömrü temiz hava solunması ile 320 dakika, %100  $O_2$  solunumu ile 74 dakika ve 2.5-3 mutlak atmosferde (ATA) HBOT ile 20-23 dakika olarak bildirilmektedir (26-30). Bu nedenle, CO zehirlenmesinin tedavisi zehirlenmenin olduğu yerde başlamalıdır. Hasta hızla, zehirlenmeye sebep olan kaynaktan uzaklaştırılmalı ve temiz hava soluyabileceği bir ortama kavuşturulmalıdır (28). Hastanın kan ve dokularındaki CO, toksik gaz maruziyetin kesilmesi ile birlikte vücuttan elimine olmaya başlar (30). Bundan sonra, en erken sürede hastaya %100  $O_2$  solutulmaya başlanmalı ve gerekiyorsa diğer destekleyici tedaviler uygulanmalıdır (26,28). Hastaya yüksek konsantrasyonlarda  $O_2$  sağlayabilmek için tercihen demand valfli maske veya rezervuarlı  $O_2$  maskesiyle ve yüksek akım hızlarında  $O_2$  solutulmalıdır (15 L/dk) (26,31). Tedavi COHb seviyeleri normal değerlere düşene (<%3-5) veya hastanın semptomları tam olarak kaybolana kadar sürdürülmelidir (26,28).

HBOT, seçilmiş vakalarda CO zehirlenmesinin tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır. HBOT, normal atmosferik basınçtan (1 ATA) daha yüksek basınçlarda ve bahsedilen yüksek basınçlara ulaşabilmek için özel olarak imal edilen tek kişilik veya çok kişilik basınç odaları içerisinde uygulanan bir tedavi yöntemidir. Hastalar basınç odası içerisinde oluşturulan yüksek basınçta, yüzlerine tam oturan maske sistemi, başlık, endotrakeal tüp aracılığı ile veya tek kişilik basınç odalarında ortamdaki  $O_2$ 'yi tedavi süresi boyunca sürekli veya aralıklı olarak solurlar. Henry Kanunu gereği, oluşturulan yüksek basınçta %100  $O_2$  solunması ile plazmada daha fazla  $O_2$  çözünmekte ve yüksek  $pO_2$  değerlerine ulaşılmaktadır. Oluşturulan yüksek  $pO_2$  düzeyleri ile Hb, miyoglobin ve hücre içinde mitokondriyal sitokrom proteinlerine bağlanan ve enerji metabolizmasını bozan CO'nin disosiyasyonu hızlanmaktadır. Ayrıca plazmada çözünen yüksek miktarda  $O_2$  ile doku ve hücreler Hb'den bağımsız olarak ihtiyaç duydukları  $O_2$ 'yi plazmadan sağlayabilmektedir (31). HBOT' nin bir diğer etkisi nötrofillerin beyindeki hasarlı endotele bağlanmasını azaltarak doku ödemi ve lipid peroksidasyonunu azaltmasıdır (31).

Literatürdeki çalışmaların heterojenitesinden dolayı, akut CO zehirlenmelerinde HBOT endikasyonları net ve kesinleşmiş değildir; ancak genel kabul görmüş bazı öneriler mevcuttur (26). Bunlardan bazıları aşağıdaki gibidir (26-31).

1. Kan gazında COHb seviyesinin >%25 veya >%40 olması,
2. Gebelerde COHb seviyesinin >%15 veya >%20 olması, fetal stress bulgularının bulunması
3. Bilinç kaybı hikayesi, konfüzyon, koma, nörolojik muayenede patoloji saptanması,
4. EKG’de iskemiye bağlı değişiklikler
5. Ciddi metabolik asidoz (pH < 7.1)

Hastalara sadece COHb seviyesi dikkate alınarak HBOT endikasyonu konması yerine, başta hastanın kliniği olmak üzere diğer maddelerin de birlikte bir bütün olarak değerlendirilmesi gerekir (26,28,31). HBOT sonrası COHb seviyeleri normal seviyeye inmiş olsa bile, hastanın klinik durumuna göre tekrarlayan HBOT seansları gerekebilir.

Duman inhalasyonu nedeniyle gelişen ciddi zehirlenme durumlarında ise kombine CO ve siyanid zehirlenmesi düşünülmeli ve hidroksikobalamin gibi siyanid antidotları uygulanmalıdır (26,28). Deney hayvanlarında yapılan bazı çalışmalar ümit verici olsa da, siyanid antidotunun aksine CO için ortaya konmuş herhangi bir farmakolojik antidot yoktur (26–28).

## Sonuç

CO zehirlenmesi en sık rastlanan zehirlenme türlerindedir. Öncelikle CO zehirlenmesine neden olan durumların önlenmesi hedeflenmelidir. Böyle bir durum oluştuğunda ise erken tanı ve tedavi, zehirlenmenin akut etkileri ve gecikmiş nörolojik sekel riskinin azaltılabilmesi açısından son derece önemlidir. Farmakolojik antidot tedavisi bulunmayan CO zehirlenmesinde kullanılan ana tedavi hastaya %100 O<sub>2</sub> solutulmasıdır. Bu nedenle CO zehirlenmesi şüphesi olan hasta, zehirlenmenin yaşandığı bölgeden uzaklaştırılmalı ve en erken sürede %100 O<sub>2</sub> solutulmaya başlanmalıdır. Seçilmiş ciddi vakalarda HBOT uygulanması zehirlenmenin akut etkilerini tedavi etmede ve gecikmiş nöropsikiyatrik sekel olasılığını azaltmada etkin bir yöntemdir.

## Kaynaklar

1. Gupta RC. Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents, 2nd edn. Elsevier Inc, 2015.
2. Lascaratos JG, Marketos SG. The carbon monoxide poisoning of two Byzantine Emperors. J Toxicol - Clin Toxicol. 1998;36(1-2):103-7.
3. Dobbs MR. Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments. Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments. Elsevier Inc, 2009.
4. Can G, Sayılı U, Aksu Sayman Ö, et al. Mapping of carbon monoxide related death risk in Turkey: A ten-year analysis based on news agency records. BMC Public Health. 2019;19(1):9.
5. Guyton AC, Hall E J. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th edn. Elsevier, 2016.
6. Wald G. The equilibrium between cytochrome oxidase and carbon monoxide. J Gen Physiol. 2004;40(4):593-608.

7. Hampson NB, Rudd RA, Hauff NM. Increased long-term mortality among survivors of acute carbon monoxide poisoning. Crit Care Med. 2009;37(6):1941-47.
8. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. Diving Hyperb Med. 2013;186(11):1095-101.
9. Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. J Clin Invest. 1992;89(2):666-72.
10. Shiva S, Huang Z, Grubina R, et al. Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration. Circ Res. 2007;100(5):654-61.
11. Meyer G, Andre L, Kleindienst A, et al. Carbon monoxide increases inducible NOS expression that mediates CO-induced myocardial damage during ischemia-reperfusion. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015;308(7): 759-67.
12. Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophil b2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. Toxicol Appl Pharmacol. 1994;128(1):105-10.
13. Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174(11):1239-48.
14. Kuroda H, Fujihara K, Kushimoto S, Aoki M. Novel clinical grading of delayed neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning and factors associated with outcome. Neurotoxicology. 2015;48:35-43.
15. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. Neuropharmacology. 2008;55(3):310-18.
16. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. Exp Neurol. 1997;147(1): 103-14.
17. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, et al. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. Neurology. 2002;58(10):1525-32.
18. Lim PJ, Shikhare SN, Peh WC. Clinics in diagnostic imaging (154). Carbon monoxide (CO) poisoning. Singapore Med J. 2014;55(8):405-10.
19. O’donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. Clin Radiol. 2000;55(4): 273-80.
20. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. Clinical Biochemistry. 2012;45(16-17):1278-85.
21. Dallas ML, Yang Z, Boyle JP, et al. Carbon monoxide induces cardiac arrhythmia via induction of the late Na<sup>+</sup> current. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(7):648-56.
22. Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. J Am Med Assoc. 2006;295(4):398-402.
23. Kaya H, Coşkun A, Beton O, et al. COHb levels predict the long-term development of acute myocardial infarction in CO poisoning. Am J Emerg Med. 2016;34(5):840-44.
24. Weaver LK. Clinical practice carbon monoxide poisoning. N Engl J Med. 2009; 360(12):1217-25.
25. Hampson NB, Hauff NM. Risk factors for short-term mortality from carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. Crit Care Med. 2008;36(9):2523-27.
26. Eichhorn L, Thudium M, Jüttner B. The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(51-52):863-70.
27. Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, et al. Carbon monoxide poisoning: Pathogenesis, management, and future directions of therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2017;195(5):596-606.
28. Lin C-H, Wong CS, Ong J-R, et al. Treatment with normobaric or hyperbaric oxygen and its effect on

- neuropsychometric dysfunction after carbon monoxide poisoning. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(39):e12456.
29. Jain KK. *Textbook of Hyperbaric Medicine*, 6th edn. Springer International Publishing, 2016.
30. Mathieu D. *Handbook on hyperbaric medicine*. Springer Netherlands, 2006.
31. Jerome B. Buboltz; Marc Robins *Hyperbaric, Carbon Monoxide Toxicity*, Statpearls Publishing, 2018.