

# Akut Karbonmonoksit İntoksikasyonu Sonrası Gelişen Gecikmiş Ensefalopati

## Delayed Encephalopathy After Acute Carbonmonoxide Intoxication: Case Report

Gülten TUNALI,<sup>a</sup>  
Tuba YAZICI,<sup>a</sup>  
Nihal KUTLAR,<sup>a</sup>  
Dursun AYGÜN,<sup>a</sup>  
Lütfi İNCESU<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji AD,

<sup>b</sup>Radyoloji AD,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Samsun

Geliş Tarihi/Received: 20.06.2011

Kabul Tarihi/Accepted: 29.04.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:

Gülten TUNALI

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Nöroloji AD, Samsun,

TÜRKİYE/TURKEY

gtunali@omu.edu.tr

**ÖZET** İntoksikasyon nedenleri arasında karbonmonoksit (CO) intoksikasyonu, ilk sıralarda yer almaktadır. Fakat, CO intoksikasyonuna bağlı gecikmiş ensefalopati nadir rastlanan bir durumdur. Bu çalışmanın amacı, CO'ya bağlı gecikmiş ensefalopati tanısı ile izlediğimiz 67 yaşında bir erkek hastayı sunmak ve literatürü gözden geçirmektir. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de difüz beyaz cevher tutulumu vardı. Hastanın beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde zayıf 14.3.3 protein pozitifliği tespit edildi. On bir ay sonrasında yapılan nörolojik muayenesinde kognitif ve motor fonksiyonlarında hafif düzelme izlendi. Ancak çekilen kontrol beyin MRG'de özellikle beyaz cevherde olmak üzere yaygın serebral ve serebellar atrofi geliştiği görüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Karbonmonoksit zehirlenmesi; beyin hasarı, kronik; eko düzenli görüntüleme

**ABSTRACT** Carbonmonoxide (CO) poisoning is in the front ranks among poisonings. But, delayed encephalopathy due to carbonmonoxide poisoning is rare. The aims of this article are to present 67 years old male case with delayed CO encephalopathy diagnosis and review the literature. There was diffuse white matter involvement in brain magnetic resonance imaging (MRI). The analysis of cerebrospinal fluid revealed 14.3.3 protein with a weakly positive. After the 11-months follow-up of the patient, slight improvement was observed in cognitive and motor functions. But the diffuse cerebral, especially in the white matter and cerebellar atrophy was observed in the control brain MRI scan.

**Key Words:** Carbonmonoxide poisoning; brain damage, chronic; echo-planar imaging

Türkiye Klinikleri J Neur 2012;7(2):51-60

**K**arbonmonoksit (CO) kokusuz, renksiz, tatsız, iritasyon özelliği olmayan ve akciğerlerden kolaylıkla absorbe olan bir gazdır. Çocuklar, yaşlı hastalar ve aktif bireyler daha hızlı etkilenmekte, egzersiz, stres ve anemi intoksikasyona yatkınlığı arttırmaktadır. Yüksek oksijen ihtiyacı nedeni ile beyin ve kalp, CO intoksikasyonunun hipoksik etkilerine en hassas organlardır. İlk kez 1857 yılında Bernard doku hipoksisinin toksik etkilerini tanımlamış ve 1895 yılında Haldane, CO toksisitesinin mekanizmasını ortaya koymuştur.<sup>1,2</sup>

CO, hidrokarbon yakıtların tam olmayan yanması sonrası ortaya çıkmaktadır. Bulunduğu ortama hızla ve difüz olarak yayılır. Zehirlenme; soba, şofben, kombi, şömine gibi ısıtıcılar, motorlu taşıt egzozu, yangın, doğal gaz kullanan araçlar, kapalı ortamda bulunan jeneratörler, tiner ve sprey boyalardan kaynaklanabilir.<sup>3</sup>

Letal olmayan CO zehirlenmesinin belirtileri viral enfeksiyonları andırmakta, hem CO zehirlenmelerinin hem de viral enfeksiyonların kış aylarında zirve yapması, tanının akla gelmesini güçleştirmekte ve birtakım CO zehirlenmesi vakalarının atlanmasına yol açmaktadır. Gerçek vakaların yaklaşık üçte birinin tanınmadığı düşünüldüğünde, bir insidans belirtebilmek güç gözükmektedir. Gecikmiş ensefalopati nadir rastlanan bir durumdur. İntoksikasyon sonrası hastaneye başvuran hastaların yaklaşık %12'sinde günler, hatta haftalar süren bir asemptomatik devreden sonra, hafıza kaybı, kişilik değişiklikleri, demans, serebellar ataksi gibi gecikmiş nörolojik sekeller ortaya çıkmaktadır.<sup>4-7</sup>

Biz bu çalışmada, anamnezinde CO maruziyeti olan ve gecikmiş ensefalopati tablosu ile başvuran, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yaygın beyaz cevher tutulumu saptadığımız ve bir yıla yakın bir süre takip ettiğimiz bir CO intoksikasyonu vakasını nadir rastlanması nedeni ile sunmayı uygun bulduk. Ayrıca vakamızda beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde 14.3.3 proteinini pozitif olarak tespit ettik.

## OLGU SUNUMU

Köyde yaşayan, 67 yaşındaki erkek hasta, servisi-mize kabulünden 25 gün önce soba ile ısınan, pencereleri ve kapısı kapalı bir odada baygın halde bulunmuş. Uzun yıllardır ortalama günde bir paket sigara içme öyküsü olan hastanın daha öncesinde bilinen herhangi bir hastalığı yokmuş. Yaklaşık bir haftadan beri yattığı odada kömür sobası ile ısı-nıyormuş. Baygın halde bulunduğu, yaşadığı şehirdeki devlet hastanesine götürülmüş. Bu hastanede iki gün izlenen hastanın bilincinde dü-zelme olması üzerine taburcu edilmiş.

Bir haftalık dönemde hastanın herhangi bir şikâyeti yokmuş. Daha sonra hareketlerinde yavaş-lama, dalgınlık, duraksayarak konuşma, sorulara geç yanıt verme, unutkanlık ve garip davranışlar gözlenmiş. İdrar ve gaita inkontinansı başlayan hasta ile iletişim kurulmakta güçlük çekilmekteymiş. Bilincinin hızla kötüleşmesi üzerine tekrar bu-lunduğu şehirdeki devlet hastanesinin nöroloji kliniğine başvurmuş. Orada çekilen beyin MRG'de

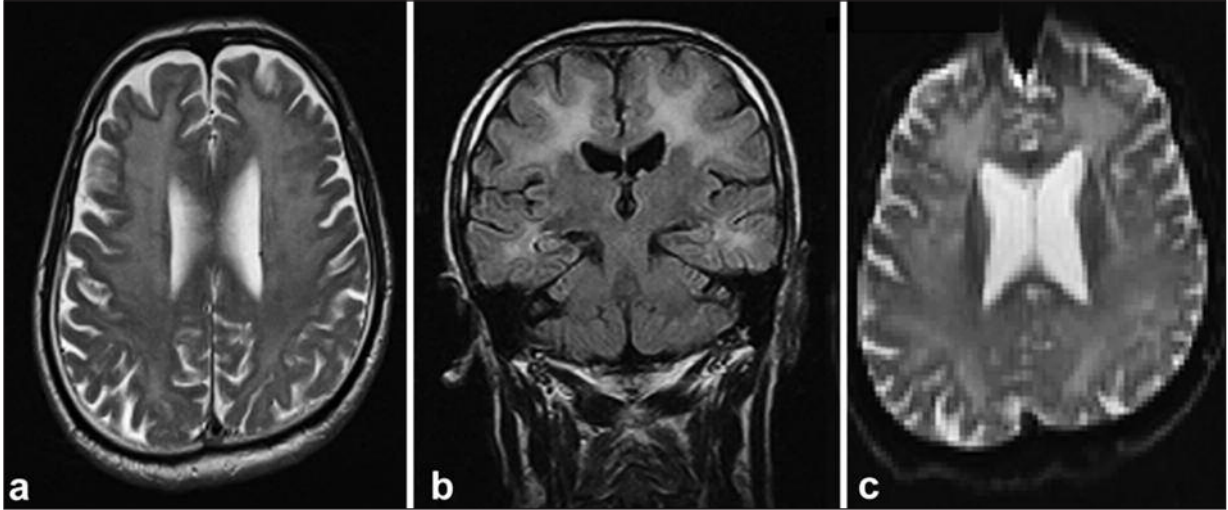
T2 ağırlıklı sekanslarda, beyaz cevherde bilateral, yaygın, hafif derecede hiperintens lezyonlar sap-tanmış. Elektroensefalografi (EEG)'de yaygın zemin aktivite bozukluğu varmış. BOS incelemesi normal imiş. Hastada HSV ensefaliti olası tanısı ile asiklovir tedavisi uygulanmış ve fakültemiz enfek-siyon hastalıkları bölümüne sevk edilmiş.

İntravenöz asiklovir tedavisinin 14 güne ta-mamlanmasına rağmen bilinç düzeyinde iyileşme ve ense sertliğinde gerileme olmaması nedeni ile hasta, ensefalopati ön tanısıyla enfeksiyon hasta-lıkları bölümünden, servisimiz yoğun bakım üni-tesine kabul edildi. Hastanın vital bulguları; vücut ısı: 38°C, TA: 140/85 mmHg, nabız: 86/dk, solu-num sayısı 23/dk olarak saptandı. Nörolojik mua-yenesinde; Glasgow koma skoru 5 idi. Ense sertliği ve ekstremitelerinde yaygın tonus artışı saptandı. İki yanlı ışık refleksi, okülosefalik refleks ve kor-nea refleksi normaldi. Ağrılı uyaranla ekstremitelerde motor yanıt yoktu. Derin tendon refleksleri simetrik ve normoaktif idi. Plantar yanıt bilateral fleksördü.

Hastaya olayın başlangıcından iki ay sonra ya-pılan beyin MRG incelemesinde; ventriküllerde di-latasyon, bilateral simetrik ve sentrum semiovale kesimlerinde daha yoğun olmak üzere periventri-küler beyaz cevher alanlarında difüz sinyal artışı dikkati çekti (Resim 1). Difüzyon MRG'de, bu hi-perintens alanlarda yer yer difüzyon kısıtlılığı gö-rüldü (Resim 2). MRG spektroskopide; NAA/Cr oranı azalmış ve Cho/Cr oranı ise artmış olarak bu-lundu.

Hasta yakınlarından onay alınarak lomber ponksiyon yapıldı. BOS örneğinin incelemesinde basınç: 15 cm H<sub>2</sub>O, BOS protein: 25 mg/dL olarak bulundu. Mikroskopik incelemesinde eritrosit, lö-kosit ve mikroorganizma görülmedi. BOS'dan gön-derilen ayrıntılı TORCH panelinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Hepatit panelinde anti-HCV ve anti-HAV IgG pozitifliği izlenen hastanın HBV paneli negatifti. BOS 14.3.3 proteini zayıf pozitif olarak geldi.

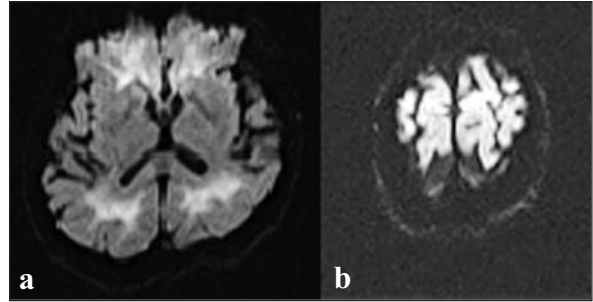
Hastanın takibi boyunca oksijen desteği sağ-landı ve sürekli monitörize edildi. Takip edildiği süre içerisinde önce aspirasyon pnömonisi ve daha



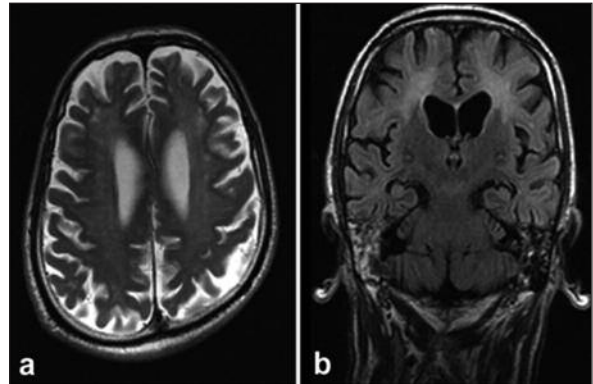
**RESİM 1:** İntoksikasyondan iki ay sonra MRG tetkikinde, sırasıyla T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarında beyin MRG kesitlerinde yaygın, difüz beyaz cevher tutulumu izlenmekte.

sonra idrar yolu enfeksiyonu gelişti ve intravenöz antibiyoterapi uygulandı. Olayın başlangıcından yaklaşık üç buçuk ay sonra yapılan beyin MRG incelemesinde; beyaz cevher alanlarındaki difüz hiperintensite ile difüzyon kısıtlaması gösteren alanların boyutlarının da belirgin olarak azalmış olduğu görüldü (Resim 3). EEG'de; düşük amplitüdü, 3-4 Hz'lik delta dalgaları saptandı. Hastanın takibinde yüksek ateşlerle giden, intravenöz antibiyotik almasını gerektiren tekrarlayan sistemik enfeksiyonları oldu. Fizik tedavi ve rehabilitasyon bölümü ile konsülte edilen hastaya yatak içi pasif egzersiz uygulaması başlandı ve hastanın dört ekstremitelerinin spontan hareketli hale geldiği izlendi. Eksterne edilmeden önceki son nörolojik muayenesinde; gözler spontan açık olup, kooperasyon kuramıyordu. Basit emirleri algılıyordu. Glasgow koma skoru: 10 olarak değerlendirildi.

Hasta olaydan 11 ay sonra muayene ve tetkiklerinin yeniden gözden geçirilmesi amacıyla çağırıldı. Hasta günlük yaşam aktivitelerini yardımcıyla sürdürmekte olup, idrar ve gaita kontrolü yoktur. Beslenmesini gastrostomiden sürdürmektedir. Yapılan son nörolojik muayenesinde; bilinç açık, koopere, yer ve kişi oryantasyonu normal, ancak zaman oryantasyonu bozuktur. Hasta, sorulara tek kelimelik yanıtlar verebiliyordu.



**RESİM 2:** İntoksikasyondan iki ay sonra yapılan MRG tetkikinde, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) beyin MRG kesitlerinde lateral ventrikül anterior ve posterior horn komşuluğunda belirgin, beyaz cevher alanlarında yaygın difüzyon kısıtlılığı izlenmekte.



**RESİM 3:** İntoksikasyondan 3,5 ay sonra yapılan MRG tetkikinde, sırasıyla T2 ağırlıklı ve FLAIR sekanslarında, yaygın beyaz cevher tutulumunun bir önceki görüntülere göre biraz azaldığı izlenmekte.

Üst ekstremitelerde kaslarında proksimal kas güçsüzlüğünün egemen olduğu hafif derecede kuvvet azlığı saptandı. Bacaklarda diz ve ayak bileğinde eklem kontraktürü gelişmişti. Ense sertliği mevcut değildi. Derin tendon refleksleri (DTR) canlı olarak alındı, ancak patolojik refleks tespit edilmedi. Plantar yanıtlar iki taraflı fleksördü. İki taraflı destek ile ayakta durabiliyordu. Hareketlerinde ileri derecede yavaşlama mevcuttu. Üst ekstremitelerde rijidite saptandı. Son beyin MRG incelemesinde; kortikal düzeyde hafif, periventriküler beyaz cevherde daha belirgin olmak üzere difüz serebral ve serebellar atrofi geliştiği görüldü (Resim 4). Bir önceki görüntülerle karşılaştırıldığında, hipokampal bölgede de belirgin atrofi geliştiği izlendi. Difüzyon MRG'de, daha önce difüzyon kısıtlaması olan geniş alanlarda beyaz cevher volümünün azalmış olduğu ve milimetrik, punktat tarzda frontal ve periventriküler subkortikal hiperintens odakların sebat ettiği izlendi (Resim 5). MRG spektroskopisi'de; Cho/Cr ve NAA/Cr oranları önceki değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. MRG ile eş zamanlı kontrol EEG'de; hafif ve yaygın biyoelektrik aktivite bozukluğu saptandı. Yapılan kardiyak incelemelerinde elektrokardiyografi (EKG)'de sinüs aritmisi dışında herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı.

## TARTIŞMA

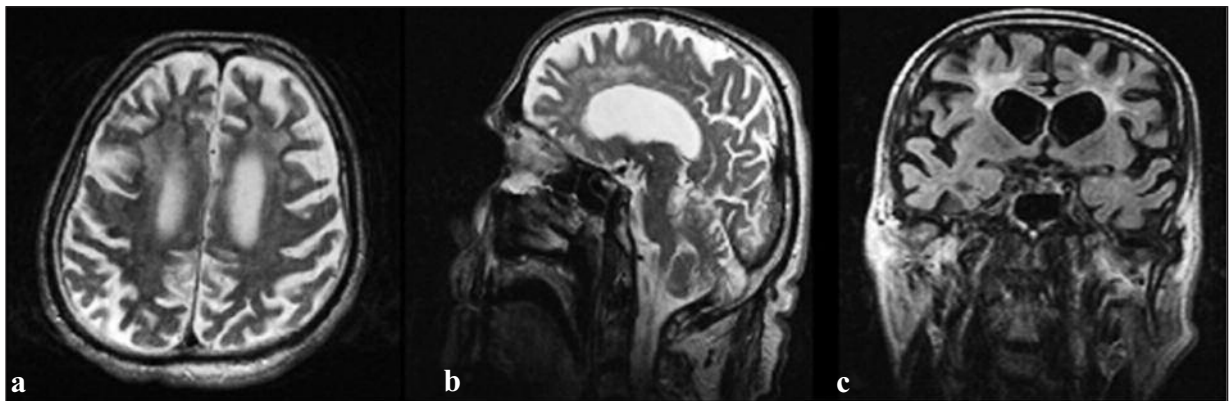
Akut CO intoksikasyonu sonucu gelişen gecikmiş ensefalopati nadir rastlanan bir durumdur. Akut in-

toksikasyondan sonra bulguların yeniden çıktığı zamana (lucid interval) kadar olgularda herhangi bir yakınma veya nörolojik bozukluk yoktur. Bu süre genellikle 1-4 hafta arasındadır.<sup>8</sup>

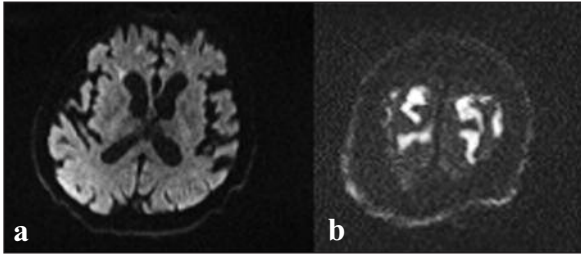
Bu durum intoksikasyon tablosunun birçok farklı hastalıkla karışabilmesine neden olmaktadır. Nitekim bizim hastamız da enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından değerlendirilmiş ve klinik tablo önce bir santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonuna bağlanmış, antiviral ajanlarla tedavi uygulanmış, ancak yanıt alınamamıştır.

Absorbe edilen gazın miktarı, kliniği belirleyici bir unsur olmakla birlikte, dakika ventilasyonu, maruziyet süresi, ortamdaki oksijen ve CO'nun rölatif konsantrasyonları da önemlidir.<sup>9</sup> CO esas olarak akciğerlerden değişmeden atılmakta, %1'inden daha azı karbondioksit okside olmakta ve %10-15'ten azı miyogloblin ve sitokrom gibi proteinlere bağlanmaktadır.<sup>10</sup> Sıvı kompartmanda %1'den azı çözünmüş olarak bulunsa da, araştırmalar bu düşük fraksiyonun bile önemli rol oynadığını göstermektedir.<sup>11</sup>

Her bireyde mevcut olan endojen CO üretimi hemoglobin (Hb) katabolizmasının bir sonucu olup, normal biyokimyasal sürecin bir parçasıdır. Bu yüzden, her birey için ölçülebilir bazal bir CO konsantrasyonundan bahsedilebilir. Sigara içmeyen bireylerde, karboksi-hemoglobin (COHb) düzeyinin normal sınırı %5'tir. Tanı koymakta altın standart COHb düzeyi olmakla birlikte, yarılanma



**RESİM 4:** İntoksikasyondan 11 ay sonra yapılan son MRG tetkikinde, sırasıyla T2 ağırlıklı, FLAIR sekanslarda difüz serebral ve serebellar atrofi - beyaz cevher volümünde belirgin azalma nedeni ile ventriküllerde ve sulkuslarda genişleme- izlenmekte.



**RESİM 5:** Son MRG tetkikinde, difüzyon ağırlıklı (DWI) beyin MRG kesitlerinde beyaz cevher volümünün azalma ve frontal, periventriküler subkortikal milimetrik hiperintens odaklar izlenmekte.

ömrünün oldukça kısa olması nedeni ile akut dönemde tespit edilemediği takdirde daha sonra normal sınırlara geri döner.<sup>12</sup> Akut dönemde hastamızın CO Hb düzeyi hakkında bilgiye sahip değiliz. Ancak olayın 42. gününe ait COHb oranı normal sınırlarda (%0,9), ancak oksihemoglobin (O2Hb) oranı düşük (%73) olarak saptandı.

Hastamızda tespit edilen önemli bir parametre de, BOS incelemesinde 14.3.3 proteininin zayıf pozitif olması idi. Bu durumun beyin parankimindeki hipoksik yaygın hücre hasarına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmüştür. Beyine özgü proteinler düşük moleküler ağırlığa sahiptir, SSS'de yüksek konsantrasyonda bulunur ve hücre hasar oluştuğunda erken dönemde biyolojik sıvılarda saptanabilirler.<sup>13</sup> Esas itibarıyla prion hastalıklarının tanısında kullanılan bir belirteç olan 14.3.3 proteini sitoplazmik, sitozol ve nukleus arasında serbest hareket eden ve 200'den fazla sitozolik proteinle etkileşerek onların fonksiyonlarını düzenleyen, yedi izoformu bulunan bir proteindir.<sup>14,15</sup> Herpes simpleks ensefaliti, hipoksik beyin hasarı, atipik ensefalitler, bronşiyal karsinomun intraserebral metastazları, metabolik ensefalopati ve progresif demans hastalarında da pozitif olarak bulunabilmektedir.<sup>16</sup> Bu bulgu, SSS'nin inflamatuvar hastalıkları, serebral iskemik ve "Lewy body" demans gibi başka klinik durumlarda da ortaya çıkabilmektedir.<sup>17</sup>

Genellikle terminal falanksa takılarak kullanılan pulse oksimetre, kolorimetrik bir yöntemdir. COHb ve O2Hb benzer optikal absorpsiyon özelliklerine sahip olduğundan, O2Hb ile COHb'yi birbirinden ayırt edemez. Bunun da ötesinde, CO

zehirlenmesinde arteriyel oksijeni gerçek değerinin üzerinde gösterir. Bu nedenle arteriyel kan örneklerinin incelenmesi gereklidir.<sup>18</sup> Nitekim hastamızda da arteriyel kan gazı yakından takip edilmiştir. Spektrofotometrik yöntemle çalışan pulse CO oksimetre kullanımı CO intoksikasyonunun erken tanısında ve klinik durumun izleminde yararlanabileceğimiz, kullanımı kolay ve güvenilir bir ölçüm tekniğidir. Ancak günümüzde kullanımı henüz yaygın değildir.<sup>19</sup>

CO intoksikasyonundan, çocuklar, yaşlı hastalar ve aktif bireyler daha hızlı etkilenmekte, egzersiz, stres ve anemi CO intoksikasyonuna yatkınlığı arttırmaktadır. Yüksek atmosfer konsantrasyonları ve maruziyet süresinin uzunluğu göz önünde bulundurulması gereken diğer faktörlerdir. Yüksek oksijen ihtiyacı nedeni ile beyin ve kalp, CO maruziyetinin hipoksik etkilerine en hassas organlardır. SSS tutulumu CO zehirlenmesindeki semptomların çoğundan sorumlu tutulmaktadır. Miyokard iskemisi ve aritmi kardiyak tutulumun göstergelerinden sadece birkaçıdır.<sup>12</sup> Açıkalin ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, insan yağ asidi bağlayıcı proteinin (H-FABP), CO intoksikasyonu vakalarında kardiyak hasarın erken dönemde tespit edilebileceğini göstermişlerdir.<sup>20</sup> Hastamızın ileri yaşta olması, anemik olması ve bir hafta gibi uzun bir süre CO maruziyeti, kliniğini kötüleştiren nedenler olarak yorumlanmıştır. Yapılan kardiyak incelemelerinde (EKG, EKO) belirgin bir patolojik bulguya rastlanmamış olması kardiyak düzeyde tutulum olmadığını göstermiştir. On bir ay sonraki kardiyak incelemelerinde ise, sinüs aritmisi dışında patolojik bulgu saptanmadı.

CO'ya bağlı hasarın mekanizması çeşitli hipotezlerle açıklanmaya çalışılmaktadır. Hipotezlerden ilki; CO'ya bağlı doku hipoksisi sonrası SSS'de reoksijenizasyon hasarının ortaya çıkmasıdır. CO'nun HB'ye afinitesi oksijenden 200-250, miyoglobine afinitesi 60 kat daha fazladır. Bunun sonucunda O2Hb saturasyonu düşer ve kanın oksijen taşıma kapasitesi azalır. İlave olarak oksihemoglobin dissosiyasyon eğrisi sola kayar, bu durum oksijenin dokulara nüfuz etmesini güçleştirir ve doku hipoksisi oluşur. Hiperoksijenizasyon, parsiyel re-dükte oksijen radikallerine yol açmakta, bunlar

esansiyel protein ve nükleik asitleri oksidize etmekte ve tipik reperfüzyon hasarını ortaya çıkarılmaktadır.<sup>21</sup> CO'nun miyoglobine bağlanması, çizgili kasların ve kalp kasının kontraktilitesini bozarak kardiyak patolojilere neden olmaktadır. İkinci hipotez, CO maruziyetinin lipid peroksidasyonuna yol açarak (doymamış yağ asidi degradasyonu) SSS'de geri dönüşümlü demiyelinizasyona yol açmasıdır.<sup>22</sup>

Nöronal apoptoz, mitokondriyal solunum zincirinin disfonksiyonu, kimyasal olarak değişmiş olan miyelin bazal protein (MBP) otoimmün yanıt, araştırılan diğer hasar mekanizmalarıdır.<sup>23-25</sup> CO intoksikasyonu tanısı ile izlenen hastalarda yapılan bir çalışmada, gecikmiş ensefalopati olan ve olmayan iki grupta, BOS örneklerinde MBP seviyesi kıyaslanmıştır. İzlemlerinde gecikmiş ensefalopati olan grupta seviye belirgin olarak yüksek bulunurken, diğer grupta hiç yükselmediği görülmüştür. Sonuç olarak, MBP'nin gecikmiş ensefalopati gelişebileceğini öngörmede bir belirteç olarak kullanılabileceği rapor edilmiştir.<sup>26</sup>

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada, bir serum glial işaretleyici proteini olan S100B ve nöron spesifik enolaz (NSE) serum seviyelerinin CO intoksikasyonu sonucu bilinç kaybı gelişen bir grup hastada yüksek saptandığı ve bu nedenle S100B ve NSE'nin CO zehirlenmesinde klinik tablonun izlenmesinde uygun bir belirteç olabileceği ifade edilmiştir.<sup>27</sup>

Yapılan bir başka çalışmada, BOS'taki 5-hidroksitriptamin (5-HT) ve dopamin (DA) düzeylerinin tedavi öncesi ve sonrasında anlamlı dinamik değişiklikler gösterdiği, bu nedenle tanı ve tedavi etkilerinin takibinde kullanılacak önemli parametreler olduğu belirtilmiştir.<sup>28</sup>

Geç dönemde ensefalopati gelişiminin akut dönemde öngörülmesinde, interlökin-6 (IL-6) düzeyinin bir belirteç olup olamayacağının araştırıldığı bir çalışmada, erken dönemde hastaların hem serum hem de BOS örneklerinde IL-6 düzeyine bakılmış, BOS'ta IL-6 seviyesi yüksekliğinin gecikmiş ensefalopati tablosunun gelişimi ile ilişkili olduğu, ancak serum IL-6 seviyesinin ilişkili olmadığı saptanmıştır.<sup>29</sup> Yakın gelecekte bu konuda kullanıla-

bilecek önemli bir belirteç olabilir, ancak daha fazla sayıda hastayı içeren çalışmalar gerekmektedir.

CO zehirlenmesinde gözlenen serebral lezyonların tanımlanmasında MRG oldukça sensitivdir.<sup>8,30,31</sup> Hipoksik hasara en hassas alanlar serebral korteks ve hipokampustur. Ancak, CO intoksikasyonunda en sık etkilenen alanlar beyaz cevher ve globus pallidustur.<sup>10</sup> Beyaz cevher değişiklikleri geç ensefalopati olgularında daha siktir ve Parkinson benzeri nörolojik bozukluklara sebep olabilirler.<sup>32</sup> Beyaz cevher değişikliklerinin yaygınlığı ile olguların prognozları ilişkilidir. T1A kesitlerde oldukça hipointens, T2A kesitlerde oldukça hiperintens olarak ortaya çıkan beyaz cevher lezyonlarının izlenmesi, bu alanlarda geri dönüşümsüz demiyelinizasyon gelişiminin göstergesidir ve bu olgularda prognoz kötüdür.<sup>33</sup> Özellikle akut dönemde difüzyon ağırlıklı sekanslarda ödem etkisi nedeni ile akut difüzyon kısıtlılığı görülebilir.<sup>34</sup> Hastamızın beyin MRG'de yaygın beyaz cevher tutulumu izlenmiş olup, bir buçuk ay sonraki kontrol MRG'de de bu görüntü azalmakla birlikte devam etmiştir. On bir ay sonra çekilen son MRG'de, serebral ve hafif düzeyde de serebellar atrofinin geliştiği gözlenmiştir.

CO maruziyeti olan hastalarda nöropsikiyatrik bulgular olmasa da, kronik dönemde çekilen MRG'de yaygın serebral, serebellar atrofi varlığı, bazal ganglionlarda tutulum ve beyaz cevherde gliotik değişiklikler izlenebilmektedir.<sup>35</sup> Chang ve ark., kognitif bulguların özellikle sentrum semiovale bölgesi lezyonları ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>36</sup> Bizim hastamızda olduğu gibi geç dönemde belirgin hipokampal atrofi izlenen vakaların olduğu bildirilmiştir.<sup>37</sup>

Geri dönüşümü olmayan nöron hasarlarının ve ilerleyici demiyelinizasyonun gösterilmesi amacıyla MR spektroskopisi (MRS) kullanılmaktadır.<sup>38</sup>

MRS, CO intoksikasyonunda hem beyaz hem de gri cevher fonksiyonları hakkında değerli bilgiler vermektedir. Böylece MRG ile gösterilebilen ve gösterilemeyen lezyonların ortaya konmasını mümkün kılar. Hasarlı beyin dokusundaki nörokimyasal bozuklukların gösterilmesi büyük önem

taşır. MRS kronik ve düşük doz CO maruziyetinde normal kalırken, yüksek doz maruziyette gri ve beyaz cevherde NAA/Cr, Cho/Cr ve laktat düzeylerindeki anormallikler sırasıyla nöronal fonksiyon ve membran metabolizma bozukluğu ile anaerobik enerji metabolizması göstergeleridir. En belirgin anormallik NAA/Cr azalması, Cho/Cr azalması olup, bizim olgumuzda da aynı bulgular saptanmıştır.<sup>12</sup>

Son yıllarda yapılan bir çalışmada, 3.0T ile uygulanan single-voksel proton manyetik rezonans spektroskopisi (H-MRS) ve difüzyon tensor görüntüleme (DTI) yöntemlerinin birlikte kullanılmasının diğer birçok görüntüleme yöntemine üstün olduğu gösterilmiştir.<sup>39</sup>

Son yıllarda yayımlanan başka çalışmalarda da, CO intoksikasyonunun subakut döneminde DTI kullanılarak hesaplanan median fraksiyonel anizotropi (FA) ve “apparent diffusion coefficient (ADC)” verileriyle beyin hasarının kantitatif olarak değerlendirilmesinin mümkün hale geldiği vurgulanmakta ve bu MRG yönteminin konvansiyonel MRG’ye üstünlüğü vurgulanmaktadır.<sup>6,40,41</sup>

Hiperbarik oksijen (HBO tedavisi) COHb düzeylerinin süratli biçimde düşürülmesini, doku oksijen düzeylerinin artırılmasını ve serebral ödemin gerilemesini sağlarken, CO’nun periferik bağlanma noktalarından uzaklaştırılmasına yardımcı olmaktadır. Akılda tutulması gereken önemli bir husus, eğer düşünülüyorsa HBO tedavisine geç kalınmadan karar verilmesidir. Özellikle 6 saat ve sonrası olabilecek gecikmeler HBO tedavisinin etkinliğini düşürmektedir.<sup>34</sup>

Garrabou ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, CO toksik maruziyeti sonucunda mitokondriyal kompleks IV (mtCIV)’ün inhibe olduğunu ve normobarik oksijen (NBO) tedavisine kıyasla HBO tedavisinin gelişen mitokondriyal hasarı iyileştirdiği gösterilmiştir. Ayrıca, mtCIV aktivitesinin tedavinin etkinliğini değerlendirmede oldukça iyi bir belirteç olduğu da rapor edilmiştir.<sup>42</sup>

Yakın bir tarihte yayımlanan, akut CO intoksikasyon olgularının dâhil edildiği randomize, kontrollü çalışmaların meta-analizinde, NBO ile

HBO tedavisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı 6 çalışma değerlendirilmeye alınmıştır. 1361 olguyu kapsayan bu meta-analizde, iki çalışmada HBO tedavisinin etkili olduğu, bir ay sonra nörolojik sekillerin daha az olduğu rapor edilmiştir. Buna karşın dört çalışmada iki tedavi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Ancak, çalışmalar arası metodolojik ve istatistiksel değerlendirme farklılıklarının olduğu vurgulanmaktadır. Sonuçta, tedavinin etkinliğinin kesin olmadığı, bu konunun aydınlatılabilmesi için başka çalışmalara ihtiyaç olduğu ifade edilmiştir.<sup>43</sup>

Literatür taramamızda, CO intoksikasyonuna bağlı gecikmiş ensefalopati tanısı ile izlenen ve HBO tedavisinin etkili olduğu vaka örneklerine rastladık.<sup>44-46</sup> Burada, söz edilmesi gereken iki çalışma vardır. İlki, 46 vakayı içeren bir retrospektif çalışmadır. Bu çalışmada, vakaların %50’sinin HBO tedavisinden yararlandığı rapor edilmiştir. Olgu sayısının az olması ve kontrol grubunun yer alması önemli dezavantaj olarak vurgulanmaktadır.<sup>47</sup> Dokuz hastadan oluşan prospektif ikinci çalışmada ise HBO tedavisinin EEG, minimal durum muayene (MMSE) testi, beyin MRG, olaya ilişkin potansiyel (ERP) ve beyin perfüzyon sintigrafisi (beyin SPECT) üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda HBO tedavisinin, beyin MRG dışında diğer tüm parametrelerde önemli düzelmelere neden olduğu gösterilmiştir.<sup>48</sup>

Ancak makalenin yazarları, aynen bir önceki çalışmanın yazarları gibi daha kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç olduğunu vurgulamaktadırlar.<sup>47,48</sup>

Maruziyetin herhangi bir döneminde COHg düzeyinin %25’in üzerinde olması, bilinç kaybının da eşlik ettiği nörolojik fonksiyon bozukluğunun bulunması, kardiyak iskemi, aritmi ve ventriküler yetmezlik gibi kardiyak fonksiyon bozukluğunun bulunması ve metabolik asidozun varlığı, HBO tedavisi için tanımlanan kriterlerdir. Günümüzde HBO tedavisi uygulama sıklığı ve süresi konusunda tanımlanmış standartlar mevcut değildir. Kriterleri karşılamayan ya da bu tedaviye ulaşmanın mümkün olmadığı durumlarda, 6-12 saat süreyle maske kullanılarak %100 oksijen tedavisi uygulanmalıdır.<sup>49</sup>

Tedavi konusunda yürütülen çalışmalardan biri de, nimodipin kullanımı ile ilgilidir. Farelerde, maruziyet öncesi uygulanan nimodipin tedavisinin, beyni iskemik hasardan koruyucu etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.<sup>50,51</sup>

Akut dönemde HBO ve antitoksik tedavi uygulanan, ancak anlamlı yanıt alınamayan, belirgin kognitif disfonksiyonu ve idrar inkontinansı olan bir CO intoksikasyonu olgusunda, kolinesteraz enzim inhibitörü olan donepezil tedavisi denenmiştir. İki aylık bir tedavi sonrası mini mental durum testinde belirgin bir düzelme gözlenmiştir.<sup>52</sup> Ancak, etkinlik konusunda klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) gazının toksik olduğu bilinmekte idi. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar, SSS'de önemli bir nöromodülatör görevi olduğu ve nöronları, kardiyomiyositleri, pankreas beta hücrelerini ve vasküler kas hücrelerini koruyucu antioksidan ve antiapoptotik etkileri olduğunu göstermiştir. Yu ve ark.nın yaptığı deneysel bir çalışmada, akut CO zehirlenmesi sonucu gelişen beyin hasarının ya da nitrik oksite bağlı gelişen hasarın tedavisinde H<sub>2</sub>S gazının kullanılabileceğine dair deliller öne sürülmüştür.<sup>53</sup> Ancak bu konuda başka çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çelikdemir ve ark.nın 17 CO intoksikasyonlu vaka ile yaptığı bir çalışmada, terapötik amaçla uygulanan eritrositoferez tedavisinin mortaliteyi ve morbiditeyi azaltıcı etkin bir tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir.<sup>54</sup>

Yakın zamanda yapılan deneysel bir çalışmada ise N-asetilsistein (NAC) ve melatonin tedavisinin, CO intoksikasyonu geliştirilen ratlarda etkinliği araştırılmıştır. Hem NAC'nin hem de melatoninin beyin ve karaciğer dokusu hasarını azalttığı gösterilmiştir. Ancak NAC'ye bağlı bazı biyokimyasal parametrelerde (CK, ALT, laktat ve MDA) olumsuz etkilenmeler gözlenmiştir.<sup>55</sup>

Gecikmiş tip ensefalopatinin görülme sıklığının tüm olgular için %0,06-2,8 arasında olduğu, hastane tedavisi gerektirenlerde ise bu oranın %12'ye kadar çıkabileceği bildirilmiştir.<sup>8</sup> CO intoksikasyonuna bağlı gecikmiş ensefalopatinin prognozu konusunda farklı oranlar telaffuz edilmektedir. En iyimser oranlar, %50-75 civarındadır.<sup>56-58</sup> Bizim hastamızda da, izlediğimiz bir yıla yakın süre içerisinde kognitif ve motor fonksiyonlarda kısmi düzelme gözlenmiştir.

Sonuç olarak, CO intoksikasyonları da dâhil olmak üzere gecikmiş post hipoksik lökoensafalopati anamnez, laboratuvar bulguları ve nöro görüntüleme özelliklerine dayanılarak teşhis edilir. Erken ve doğru tanı, gereksiz hatta invaziv tetkikleri (beyin biyopsisi gibi) ve başarısız tedavi denemelerini engeller. CO'ya bağlı gecikmiş postanoksik ensefalopatinin tedavisi henüz bilinmemektedir. Şimdilik uygulanan tedavi, destek tedavisi ve rehabilitasyondan ibarettir. CO intoksikasyonunda geç dönemde ortaya çıkan Parkinsonizm tablosunda amantadin tedavisinin etkili olabileceği bildirilmiştir.<sup>59</sup> Nitekim, biz de bu olguda amantadin tedavisine başladık.

## KAYNAKLAR

1. Varon J, Marik PE, Fromm RE, Gueler A. Carbon monoxide poisoning: a review for clinicians. *J Emerg Med* 1999;17(1):87-93.
2. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J Korean Med Sci* 2001;16(3):253-61.
3. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339(22):1603-6.
4. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22(4):985-1018.
5. Harper A, Croft-Baker J. Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age Ageing* 2004;33(2):105-9.
6. Lo CP, Chen SY, Chou MC, Wang CY, Lee KW, Hsueh CJ, et al. Diffusion-tensor MR imaging for evaluation of the efficacy of hyperbaric oxygen therapy in patients with delayed neuropsychiatric syndrome caused by carbon monoxide inhalation. *Eur J Neurol* 2007;14(7):777-82.
7. Mokhlesi B, Corbridge T. Toxicology in the critically ill patient. *Clin Chest Med* 2003;24(4):689-711.
8. Chang KH, Han MH, Kim HS, Wie BA, Han MC. Delayed encephalopathy after acute carbon monoxide intoxication: MR imaging features and distribution of cerebral white matter lesions. *Radiology* 1992;184(1):117-22.
9. Forbes WH, Sargent F, Roughton FJW. The rate of carbon monoxide uptake by normal men. *Am J Physiol* 1945;143(4):594-608.



10. Coburn RF, Ann NY. The CO body stores. *Ann NY Acad Sci* 1970;174(1):11-22.
11. Coburn RF, Forman HJ. Carbon Monoxide toxicity. In: Farhi LE, Tenney SM, eds. *Comprehensive Physiology; (Suppl 13) Handbook of physiology, The Respiratory System, gas exchange*. Bethesda, Md: American Physiological Society Book Series; 1987. p.439-56.
12. Kondziella D, Danielsen ER, Hansen K, Thomsen C, Jansen EC, Arlien-Soeborg P. 1H MRI spectroscopy of gray and white matter in CO poisoning. *J Neurol* 2009;256(6):970-9.
13. Oytun P, Özgür D. [Brain specific proteins in diagnosis]. *Hacettepe Medical Journal* 2010;41(3):135-41.
14. Fu H, Subramanian RR, Masters SC. 14-3-3 proteins: structure, function and regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40:617-47.
15. Pozuelo Rubio M, Geraghty KM, Wong BH, Wood NT, Campbell DG, Morrice N, et al. 14-3-3-affinity purification of over 200 human phosphoproteins reveals new links to regulation of cellular metabolism, proliferation, and trafficking. *Biochem J* 2004;379(Pt 2):395-408.
16. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998;43(1):32-40.
17. Collins S, Boyd A, Fletcher A, Gonzales M, McLean CA, Byron K, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic utility of 14-3-3 protein immunodetection in cerebrospinal fluid. *J Clin Neurosci* 2000;7(3):203-8.
18. Mak TW, Kam CW, Lai JP, Tang CM. Management of carbon monoxide poisoning using oxygen therapy. *Hong Kong Med J* 2000;6(1):113-5.
19. Piatkowski A, Ulrich D, Grieb G, Pallua N. A new tool for the early diagnosis of carbon monoxide intoxication. *Inhal Toxicol* 2009;21(13):1144-7.
20. Açıkalın A, Satar S, Sebe A, Köse A, Akpınar O. H-FABP in cases of carbon monoxide intoxication admitted to the emergency room. *Hum Exp Toxicol* 2011;30(6):443-7.
21. Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest* 1992;90(4):1193-9.
22. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 1990;68(3):997-1003.
23. Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Dehydrogenase conversion to oxydase and lipid peroxydation in brain after CO poisoning. *Idem. J Appl Physiol* 1992; 73(4):1584-9.
24. Alonso JR, Cardellach F, López S, Casademont J, Miró O. Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome C-oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol* 2003;93(3):142-6.
25. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, Zhang J, Gimmoty P. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(37):13660-5.
26. Ide T, Kamijo Y. Myelin basic protein in cerebrospinal fluid: a predictive marker of delayed encephalopathy from carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2008;26(8):908-12.
27. Yardan T, Cevik Y, Donderici O, Kavalci C, Yilmaz FM, Yilmaz G, et al. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2009;27(7):838-42.
28. Gu RJ, Li WQ, Wang JK, Shi TY, Zhang P, Li SG, et al. [Clinical significance of 5-HT and DA levels in serum and cerebrospinal fluid of the patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2011;29(2):121-4.
29. Ide T, Kamijo Y. The early elevation of interleukin 6 concentration in cerebrospinal fluid and delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 2009;27(8):992-6.
30. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning-a public health perspective. *Toxicology* 2000;145(1):1-14.
31. Pach J, Groszek B, Urbanik A, Chojnacka I, Herman-Sucharska I, Szczepańska L. [Neurologic sequelae in severe carbon monoxide poisoning--case report]. *Przegl Lek* 1998;55(10):554-7.
32. Sohn YH, Jeong Y, Kim HS, Im JH, Kim JS. The brain lesion responsible for Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *Arch Neurol* 2000;57(8):1214-8.
33. 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.
34. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 2007;262(1-2):122-30.
35. Durak AC, Coskun A, Yikilmaz A, Erdogan F, Mavili E, Guven M. Magnetic resonance imaging findings in chronic carbon monoxide intoxication. *Acta Radiol* 2005;46(3):322-7.
36. Chang C, Chang W, Lui C, Wang J, Chen C, Lee YC, et al. Longitudinal study of carbon monoxide intoxication by diffusion tensor imaging with neuropsychiatric correlation. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35(2):115-25.
37. Kwon OD, Youn SW. Hippocampal atrophy as late sequela of carbon monoxide poisoning. *Eur Neurol* 2011;66(6):331.
38. Murata T, Itoh S, Koshino Y, Omori M, Murata I, Sakamoto K, et al. Serial proton magnetic resonance spectroscopy in a patient with the interval form of carbon monoxide poisoning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(1):100-3.
39. Terajima K, Igarashi H, Hirose M, Matsuzawa H, Nishizawa M, Nakada T. Serial assessments of delayed encephalopathy after carbon monoxide poisoning using magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging on 3.0T system. *Eur Neurol* 2008;59(1-2):55-61.
40. Beppu T, Nishimoto H, Ishigaki D, Fujiwara S, Yoshida T, Oikawa H, et al. Assessment of damage to cerebral white matter fiber in the subacute phase after carbon monoxide poisoning using fractional anisotropy in diffusion tensor imaging. *Neuroradiology* 2010;52(8):735-43.
41. Lin WC, Lu CH, Lee YC, Wang HC, Lui CC, Cheng YF, et al. White matter damage in carbon monoxide intoxication assessed in vivo using diffusion tensor MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30(6):1248-55.
42. Garrabou G, Inoriza JM, Morén C, Oliu G, Miró O, Martí MJ, et al. Mitochondrial injury in human acute carbon monoxide poisoning: the effect of oxygen treatment. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2011;29(1):32-51.
43. Buckley NA, Juurlink DN, Isbister G, Bennett MH, Lavonas EJ. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(4):CD002041.
44. Spagnolo F, Costa M, Impellizzeri M, Cardamone R, Falautano M, Martinelli V, et al. Delayed hyperbaric oxygen treatment after acute carbon monoxide poisoning. *J Neurol* 2011; 258(8):1553-4.
45. Yamazaki Y, Yamada A. Delayed encephalopathy after carbon monoxide intoxication. *Intern Med* 2008;47(11):1071-2.
46. Inoue S, Saito T, Tsuji T, Tamura K, Ohama S, Morita S, et al. Lactate as a prognostic factor in carbon monoxide poisoning :a case report. *Am J Emerg Med* 2008;26(8):966.e1-3.
47. Hu H, Pan X, Wan Y, Zhang Q, Liang W. Factors affecting the prognosis of patients with delayed encephalopathy after acute carbon monoxide Am J Emerg Med 2011;29(3):261-4.
48. Chang DC, Lee JT, Lo CP, Fan YM, Huang KL, Kang BH, et al. Hyperbaric oxygen ameliorates delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 2010;37(1):23-33.
49. Özcan N, Özcan A. Kaymak Ç. [Carbon monoxide intoxication: review]. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim* 2009;7(3):156-64.
50. Yang JQ, Zhou QX. Protective effect of nimodipine against cerebral injury induced by sub-acute carbon monoxide intoxication in mice. *Acta Pharmacol Sin* 2001;22(5):423-7.

51. Cocito L, Biagioli M, Fontana P, Inglese ML, Pizzorno M, Spigno E, et al. Cognitive recovery after delayed carbon monoxide encephalopathy: a case report. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(4):347-50.
52. Wang P, Zeng T, Chi Z. Recovery of cognitive dysfunction in a case of delayed encephalopathy of carbon monoxide poisoning after treatment with donepezil hydrochloride. *Neurol India* 2009;57(4):481-2.
53. Yu YP, Li ZG, Wang DZ, Zhan X, Shao JH. Hydrogen sulfide as an effective and specific novel therapy for acute carbon monoxide poisoning. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404(1):6-9.
54. Celikdemir A, Gokel Y, Guvenc B, Tekinturan F. Treatment of acute carbon-monoxide poisoning with therapeutic erythrocytapheresis: clinical effects and results in 17 victims. *Transfus Apher Sci* 2010;43(3):327-9.
55. Kekec Z, Seydaoglu G, Sever H, Ozturk F. The effect of antioxidants (N-acetylcysteine and melatonin) on hypoxia due to carbon-monoxide poisoning. *Bratisl Lek Listy* 2010;111(4):189-93.
56. Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73(1):80-6.
57. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983;40(7):433-5.
58. Custodio CM, Basford JR. Delayed postanoxic encephalopathy: a case report and literature review. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(3): 502-5.
59. Shprecher D, Mehta L. The syndrome of delayed post-hypoxic leukoencephalopathy. *Neuro Rehabilitation* 2010;26(1):65-72.