

Karbon Monoksit Zehirlenmesi

Carbon Monoxide Intoxication: Review

Dr. Namık ÖZCAN,^a
Dr. Ayşe ÖZCAN,^a
Dr. Çetin KAYMAK^a

^a1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 23.06.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 25.08.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Namık ÖZCAN
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
1. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
namikozcan@gmail.com

ÖZET Karbon monoksit (CO), benzin, propan, gaz yağı, kömür gibi karbon içeren materyallerin yanması ile üretilen toksik bir gazdır. CO, renksiz, kokusuz, tatsız ve iritan olmayan özellikleri nedeniyle "sessiz öldürücü" olarak da tanımlanmıştır. CO, hemoglobindeki demir atomuna, oksijene göre 200-250 kat daha fazla oranda bağlanarak kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Bu nedenle CO toksisitesi, temel olarak oksijen transportunun ve kullanımının bozulmasıyla karakterize bir durumdur. CO toksisitesinin bulgu ve semptomları non-spesifik ve değişken olması nedeniyle yaklaşık % 30 zehirlenme vakasının tanı almadığı rapor edilmiştir. CO toksisitesinin kesin tanısı arter veya venöz kandaki karboksihemoglobin (COHb) konsantrasyonunun ölçümüyle konmaktadır. COHb'nin eliminasyon yarı ömrü ile inspire edilen oksijen oranı (FiO₂) tarafından oluşturulan PaO₂ arasında yakın bir ilişki gösterilmiştir. Yüksek FiO₂ düzeyleri, CO eliminasyonunu hızlandırmanın yanı sıra oksijenizasyonu da düzeltmektedir. Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi ilk kez 1890'larda tartışılmış ve ilk kez 1960'larda kullanılmıştır. İlk kullanımında CO'nin hemoglobinden ayrılmasını hızlandırmak amaçlansa da, diğer etkileri zamanla anlaşılmıştır. HBO tedavisinin mümkün olmadığı hastalara 6-12 saat süreyle yüze sıkı oturan bir maske ile yüksek akımla %100 oksijen uygulanır. HBO tedavisinin, normobarik oksijen tedavisine üstünlüğü bazı çalışmalarla desteklense de bu konuda daha çok randomize klinik deneye ihtiyaç vardır. Genel olarak, CO ile zehirlenme olgularının çoğu ölümcül değildir. CO toksisitesi gelişen hastalar orta dereceli semptomlardan başka semptomu sahip değilse, nörolojik bulgular normale ve herhangi bir medikal tedaviye gereksinim duyulmuyor ise 4-6 saat sonra taburcu edilebilirler. Fakat tedaviye rağmen CO zehirlenmesinin uzun dönem sonuçlarını öngörmek hala mümkün değildir.

Anahtar Kelimeler: Karbon monoksit zehirlenmesi; hiperbarik oksijenizasyon; tedavi

ABSTRACT Carbon monoxide (CO), is a toxic gas produced by combustion of carbon containing materials such as kerosene, gasoline, propane and coal. Because it's a colourless, odorless, tasteless and non-irritating gas, CO is described as the "silent killer". CO, binds to the iron atoms in hemoglobin, with an affinity 200-250 times that of oxygen, and impairs the oxygen carrying capacity of the blood. Hence, CO toxicity is a situation characterized by impairment of oxygen transport and consumption. It's reported that 30% of CO intoxication cases are not diagnosed since the signs and symptoms are nonspecific and variable. Certain diagnosis of CO intoxication is made by measurement of COHb concentration in arterial or venous blood. Elimination half life of COHb and partial oxygen pressure produced by inspired oxygen concentration is closely related. High inspired oxygen fractions both accelerate CO removal and improve oxygenation. Hyperbaric oxygen (HBO) treatment is first discussed in 1890's and was first used in 1960's. Although, acceleration of removal of carbon monoxide from hemoglobin was aimed at first use, other effects were recognized by time. For patients to whom HBO treatment is impossible, high flow 100% oxygen is applied via fitting face mask. Although, reported efficacy of HBO is superior to normobaric oxygen therapy in some studies, more randomized clinical trials are needed to confirm these data. In general, most of the CO intoxications are nonfatal. Cases with mild symptoms and without neurological symptoms can be discharged from hospital after 4-6 hours of treatment. But still it is impossible to foresee the long term results of CO intoxication despite the adequate therapy.

Key Words: Carbon monoxide poisoning; hyperbaric oxygenation; therapy

Karbon monoksit (CO), benzin, propan, gaz yağı, kömür gibi karbon içeren materyallerin yanması ile üretilen küçük ve polar olmayan molekül yapısına sahip toksik bir gazdır. CO, renksiz, kokusuz, tatsız ve irritan olmayan özellikleri nedeniyle “sessiz öldürücü” bir gaz olarak da tanımlanmıştır. Kapalı alan boyunca küçük dansiteli yapılar halinde kendi kendine dağılmakta ve ortamda ateş veya duman olmasa bile mevcut olabilmektedir.¹

CO zehirlenmesi mevsimseldir ve bölgesel farklılıklar göstermektedir. CO zehirlenmesinden gerçekleşen ölümlerin %80’den fazlası kapalı alanlardaki ısıtma amacıyla kullanılan kaynaklarla olmaktadır. ABD’de yangın ve diğer kaynaklar sonucu yılda 14.000 ile 40.000 arasında değişen akut CO zehirlenme vakası tespit edilmiştir. 1999-2003 yılları arasında, 1999’da 400, 2003’te 473 ölüm vakası olmak üzere yıllık ortalama 439 ölüm vakası rapor edilmiştir. Bu açıdan CO zehirlenmesi, ABD’de kaza sonucu ölümlerin 3. nedeni olarak yer almıştır.^{1,2} Fransa’da yıllık 5000 ile 8000 hasta CO zehirlenmesi ile hastaneye başvururken, bu sayı İtalya’da 1993-1994 yıllarında yıllık ortalama 6000 olarak gerçekleşmiştir. Aynı zaman aralığında İtalya’da yıllık CO zehirlenmesine bağlı ölüm 300’ün üzerindedir.³ Tüm bunların yanında CO zehirlenmelerinin üçte birinin tanı alamadığını da göz önünde tutulduğunda konunun önemi daha da iyi anlaşılacaktır.⁴

KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE PATOFİZYOLOJİ

CO, vücuda akciğer yoluyla girer ve kanda oksijen taşıyıcı komponent olan hemoglobine reverzibl olarak bağlanır. Hemoglobindeki demir atomuna, oksijene göre 200-250 kat daha fazla oranda bağlanarak kanın oksijen taşıma kapasitesini azaltmaktadır. Bu nedenle CO toksisitesi, temel olarak oksijen transportunun ve kullanımının bozulmasıyla karakterize bir durumdur. CO’in, oksijene olan güçlenmiş afinitesi ve hemoglobinin oksijen bağlama kapasitesindeki azalma “Haldane Etkisi” olarak bilinmektedir.⁵ Bu durum oksijen-Hb disosiyasyon eğrisinin sola kayması sonucu oksijen transportunun azalması ve dokuya olan oksijen sunumunun

bozulmasıyla karakterize doku hipoksisine yol açar. Aynı zamanda, CO’in myoglobine, sitokrom-C oksidaz gibi intrasellüler proteinlere bağlanması sonucu ATP üretiminin azalması ve oksidatif fosforilasyonun bozulmasına yol açan mitokondrial fonksiyon bozukluğu ve laktik asidoz ile karakterize hücre ölümüyle sonuçlanan doku toksisitesi gelişmektedir.¹ Bu açıdan, hiperbarik oksijen (HBO) tedavisi yapılmasına rağmen, CO toksisitesi gelişen vakalarda, yaşam süresini belirleyici olan mitokondria üzerindeki etkileridir.^{1,6}

CO’in, myoglobine olan afinitesi oksijeninkinden yaklaşık olarak 30-60 kez daha fazladır. Myoglobine bağlandığı zaman kalp kası gibi dokulardaki mitokondrilere oksijen sunumu bozulmaktadır. Oksijen sunumunun bozulması, oksidatif fosforilasyonu ve enerji üretimini bozmaktadır. Bu durum çizgili kaslarda rbdomyoliz, kalpte disfonksiyon ve aritmi olarak kendini gösterir.⁷⁻⁹

Sitokrom-C oksidaz, elektron transport zincirinin terminal bir enzimidir. Sitokrom oksidaz sistemine CO’in bağlanmasıyla beyni de içeren tüm dokularda oksijen kullanımı ve hücresel solunum bozulur. Enerji üretimi ve mitokondrial fonksiyon karboksi-hemoglobin (COHb) düzeylerinin düşmesinden sonra düzelir. Ancak sevindirici olarak; tüm sitokromları inhibe edecek CO miktarı lethal dozun 1000 katı kadardır. Bu nedenle, bu mekanizma hastanın kliniğinde çok önemli bir rol oynamaz.¹⁰

Akut CO zehirlenmesinde, nöronal nekroz veya apoptotik hücre ölümü gelişebilir.¹¹ Bu süreç muhtemelen bazı hastaların başlangıç nörolojik anormalliklerinden sorumludur.^{12,13} Akut CO zehirlenmesindeki nöropatolojik değişiklikler dört mekanizma tarafından açıklanmıştır. Bunlar, CO tarafından indüklenen hipoksi sonucu iskemik sinir hasarı, CO’in yüksek düzeylerine bağlı direkt periferik sinir hasarı, diğer organlarda olduğu gibi periferik sinirlerde peteşial hemorajilerin mevcudiyeti, lokal ödem ve dolaşım bozulmasıyla venöz obstrüksiyon gelişmesidir.¹⁴

CO, endotel hücreleri ve trombositlerden nitrik oksit (NO) salınımına yol açar. Peroksinitrit gibi nitrik oksit derivativesi olan oksidanların oluşumun-

daki artış sonucu endotelial hasar ve lökositlerin sekestrasyonu ile sonuçlanan proinflatuar cevap gerçekleşir. Bu mekanizmanın peroksinitrit gibi trombositler tarafından salınan ve NO ile reaksiyona giren nötrofil kökenli reaktif nitrik oksit türevlerinin (RNS) üretimiyle de ilişkili olduğu tespit edilmiştir.¹⁵ CO mevcudiyetinde, trombositlerde NO sentezi stimüle edildiği zaman “heterotipik” trombosit-nötrofil agregasyonu da stimüle edilmektedir. Böylece trombosit adezyon molekülleri, peroksinitritlerin direkt bağlanmasıyla aktive olmaktadır. Trombositler ve nötrofiller arasında fiziksel bağlantı kurulduğu zaman, nötrofiller tarafından üretilen RNS’de belirgin artış gerçekleşmesi de nötrofil degranülasyonuna katkıda bulunmaktadır.¹⁶

CO zehirlenmesinde, beyinde myeloperoksidaz (MPO) konsantrasyonunun arttığı ve vasküler hat boyunca depolanarak nitrotirozin ile kolonizasyona dayanan vasküler oksidatif strese yol açtığı rapor edilmiştir. Bu patolojiye göre MPO, nitrojen dioksitten, nitrit ve hidrojen peroksit oluşumuna yol açan reaksiyonu katalizleyerek lipid peroksidasyonuna yol açan endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu stimüle etmektedir.^{17,18} Ksantin oksidazın aktivasyonu, oksidatif radikallerin oluşması ve oksidatif hasar ve geç nörolojik sekellerin oluşumundan sorumlu tutulan beyinde lipid peroksidasyonuna neden olur.¹⁹⁻²⁶ Lipid peroksidasyon ürünleri ve myelin temel protein (MBP) arasındaki etkileşimlerin sonucunda MBP’de üç boyutlu yapısal değişikliklerin olduğu gösterilmiştir.²⁷

Sonuç olarak, trombosit ve nötrofiller arasındaki etkileşim ve nötrofil degranülasyonunun CO’ye bağlı nörotoksitenin ana bileşeni olduğu vurgulanmaktadır. CO toksisitesi, trombosit ve nötrofil aktivasyonuna neden olarak beyin ve diğer dokularda immünolojik mekanizma aracılığıyla lipid peroksidasyonunu artırarak serbest radikal oluşumuna yol açmakta ve beyin içindeki bazı alanlardaki unsatüre yağ asitlerinin dejenerasyonu, hücre ödem ve hücre ölümü gelişimiyle santral sinir sisteminde beyaz cevherin gecikmiş dejenerasyonuna neden olmaktadır.^{17,18,27}

Bu mekanizmaların da ışığında, tüm toksisite-lerde de geçerliği olduğu gibi, oluşacak hasar; CO konsantrasyonuna, maruziyetin süresine ve maruz kalanın sağlık durumuna bağlıdır.

KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE KLİNİK

CO zehirlenmesinde bulgu ve semptomları non-spesifik ve değişken olması nedeniyle yaklaşık %30 zehirlenme vakasının tanımadığı rapor edilmiştir. Düşük ve çok yüksek kan CO konsantrasyonlarının varlığında, kan seviyeleri ile klinik bulguların şiddeti korelasyon gösterir. Akut toksisite özellikle santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem tutulumuyla seyreden çoklu organ sistemlerinin fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Küçük bir hasta grubunda da tam olarak tanımlanamayan öforiye benzer nöropsikiyatrik sekeller bildirilmiştir. Öfori, akut psikozun formları ile birlikte olma eğilimindedir ve erken CO zehirlenmesindeki ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır.²⁸ Kan COHb seviyesi %15-20 düzeyinin altında baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, diyare, zayıflık ve güçsüzlük gibi non-spesifik semptomlar mevcuttur. Vasküler düz kaslarda relaksasyona yol açan bir etki aracılığıyla ekstrakranial arterlerin vazodilatasyonu sonucu CO toksisitesi ile ilgili baş ağrılarının geliştiği kabul edilmektedir.²⁹ Bu dönemdeki semptomlar, viral bir patolojiyi de işaret edebileceği için çoğunlukla CO zehirlenmesi gözden kaçabilmektedir. Ancak kan COHb düzeyinin %20-40 olduğu vakalarda, bulantı, kusma, subjektif karmaşık düşüncelerin eşlik ettiği konfüzyon tablosu, dezoriantasyon ve görme bozukluğu gibi semptomlar gözlenirken; %40-60 olan vakalarda nörolojik (ajitasyon, irritabilite, ataksi, halüsinasyon, koma), kardiyovasküler (hipotansiyon, aritmi, iskemi, şok) ve pulmoner (takipne, ödem, solunum yetmezliği) fonksiyon bozuklukları eşlik etmektedir. COHb düzeyinin %60 üzerinde olduğu vakalarda ise nöbetler, bilinç kaybı ve ölüm gözlenmiştir.³⁰ Padiyatrik hastalarda, izole nöbetlerin varlığı da bildirilmiştir.³¹⁻³³ Basit nörolojik testlerle gösterilebilen semptomların varlığında, ciddi CO zehirlenmesinde ortaya çıkabilen serebral kortikal fonksiyon bozukluğunun gözden kaçabileceği bil-

dirilmiştir.³⁴ CO zehirlenmesine bağlı nöropatik değişiklikler, globus pallidusun hemorajik nekrozu ve serebral beyaz cevherin demyelinizasyonu ile karakterizedir.³⁵ Ek olarak, uzamış maruziyeti olan ciddi vakalarda, 48 saat sonrasında bilinç kaybı ve stupor tablosunun geliştiği ve bu hastalarda “retinal hemoraji”nin uzamış maruziyete eşlik ettiği rapor edilmiştir.²⁸

CO zehirlenmesine bağlı myokardiyal hasar, myokardiyal mitokondriler üzerine toksik etkiyle ve myokardiyal hipoperfüzyondan dolayı gözlenebilir. Bu tablo CO maruziyetinden sonra hızla ilerleyerek taşikardi ve myokardiyal hasar olmaksızın ventriküler ekstrasistol ve fibrilasyonu içeren çeşitli aritmileri içerebilmektedir.³⁶ Orta ve ciddi dereceli CO zehirlenmesini takiben hastaların %37'sinde diagnostik elektrokardiyografik değişiklikler ve/veya kardiyak göstergelerde artış saptanmıştır.³⁷ Myokardiyal hasarın yüksek sıklığına rağmen mortalitesi %5 altında kalmıştır. CO zehirlenmesi tanısıyla takip edilen 230 hastanın uzun süreli mortalite takipleri yapılmıştır. 85 hastada (%37) myokardiyal (troponin-I > 0,7 ng/mL, CK-MB > 5 ng/mL, EKG değişiklikleri) hasar mevcut iken, 145 hastada myokardiyal hasar saptanmamıştır. Myokardiyal hasarlı hastaların takiplerinde ortalama 7,6 yıl içinde %38 oranında ölüm tespit edilmiştir.³⁸ Sistemik hipotansiyon varlığı ile santral sinir sisteminin yapısal hasarının derecesi arasındaki korelasyon da rapor edilmiştir.^{7,39-43}

CO zehirlenmesinin ölümcül olmayan komplikasyonları arasında psikomotor güçsüzlükle karakterize santral sinir sistemi disfonksiyonu ve nöropati tespit edilmiştir. CO zehirlenmesinin kliniğinde, işitme kaybı, hafıza kaybı, konfüzyon, ataksi, nöbetler, idrar ve gaita tutamama, labil duyu durumu, dezoryantasyon, halusinasyonlar, parkinsonizm, mutizm, kortikal körlük, psikoz ve motor bozukluklar gibi “persistan” (toksikite ile eş zamanlı) ve “gecikmiş” (akut intoksikasyonun iyileşmesini takiben 2-40. günlerde ortaya çıkan) nörolojik bulgular da mevcuttur. Bu bulgular geri dönüşümlü olabilir veya olmayabilir.^{4,44-49} Geç bulguların ortaya çıkma insidansı serilere göre farklılık göstermesine (%12-68) rağmen hospitalizasyon gerektiren olgulardan oluşan alt gruplarda insidans

%11,8 olarak bildirilmiştir. Yine aynı seride geç bulguların %75'i bir yıl içinde düzelmiştir. Geç bulguların ortaya çıkışının, akut zehirlenme sırasındaki bilinç kaybının süresi ve hastanın yaşı ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.^{13,28,50}

Periferik nöropati hemen tümüyle alt ekstremitelerde tipik olarak lokal ödem ve demyelinizasyonun patolojik bulguları ile karakterizedir. Periferik nöropatiye diğer bir örnek ise CO toksisitesiyle ilişkili olarak geçici ve tek taraflı diafragma paralizisi olarak tanımlanmıştır.¹⁴

CO toksisitesine maruz kalan gebelerde özellikle zor bir durum söz konusudur. CO plasenta boyunca yavaşça hareket eder, böylece hem anneden hem de fetüsten eliminasyonu yaklaşık olarak iki kat uzamaktadır. Bu nedenle fetüs, CO zehirlenmesine daha yatkındır ve bu durum CO zehirlenmesinden kaynaklanan fetal ölüm, eklem anomalileri, vertebral anomaliler ve beyin hasarı ile sonuçlanabilir.⁵¹⁻⁵³ Gebeliğin erken dönemlerindeki maruziyet, anatomik malformasyonlara neden olurken, fonksiyonel ve nörolojik bozukluklar, herhangi bir dönemdeki maruziyete bağlı gelişebilmektedir.⁵⁴⁻⁵⁷

CO, iskelet kaslarına direk toksik etki gösterdiği için, rabdomyolize neden olabilir. Çok ağır rabdomyoliz olgularında akut böbrek yetmezliği de bildirilmiştir.⁵⁸⁻⁶⁰ Kutanöz bilister oluşumu ve non-kardiyojenik pulmoner ödem, ciddi intoksikasyonlu hastalarda bildirilmiş diğer bulgulardır.⁶¹⁻⁶⁴

KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE TANI

Zehirlenmenin tanısı, bina yangınları, uygunsuz ayarlanmış petrol, odun veya gaz ocakları, kömür veya gaz ile çalışan mangalların kullanımı gibi kaynaklardan CO maruziyetinin tespit edilmesine dayanır.

Arteriyel ve venöz kandaki COHb arasında fark yoktur ve toksisitesinin kesin tanısı arter veya venöz kandaki COHb konsantrasyonunun ölçümüyle konmaktadır. Eğer hasta birkaç saattir oda havası solumaya başlamışsa COHb konsantrasyonlarının ölçümü daha az faydalıdır. Sigara içmeyenlerde %2 ve sigara içenlerde %9'un üzerin-

de yükselmiş konsantrasyonlar CO maruziyetini destekler. Ancak, COHb konsantrasyonları kullanışlı bir belirleyici olmasına rağmen her zaman klinik sonuçlar ile çok iyi bir korelasyon göstermeyebilir. Kliniği belirleyen şey, CO konsantrasyonunun yanında, maruziyetin süresi ve hastanın biyolojik durumudur. CO, hem metabolizmasının bir ürünüdür. Bu nedenle COHb düzeyleri yükselmiş hastalarda hemolitik anemi veya orak hücreli anemiden dolayı hemoliz sonucu gelişebileceği bilinmelidir. Heparinli kan örnekleri içindeki COHb konsantrasyonları 4 hafta boyunca soğuk veya oda havasında stabil kalmakta ve COHb konsantrasyonunun belirlenmesi amacıyla başka bir merkeze transfer edilebilmektedir. Fetal Hb varlığında, COHb'nin yanlılıkla artmış düzeyleri gözlenmektedir. Bu nedenle infantların ilk birkaç haftasında kanda yalancı pozitif olarak %7-8 düzeylerinde COHb konsantrasyonu tespit edildiği bildirilmiştir. CO toksisitesi düşünülen hastanın toksik çevreden ayrıldığından bu yana ne kadar zaman geçtiği de önemlidir. Diğer bir yaklaşım ise solunum yolu havasının analizi ile ekspire edilen CO ölçümlerinin dökümanite edilmesidir. Kooperasyon kurulamayan hastalarda bu ölçümler güç olabilmektedir. Sigara içmeyenlerde normal ekspiryum havasında 0-6 ppm CO bulunurken; sigara içicilerde 70 ppm üzerinde CO bulunduğu tespit edilmiştir. Ortam havasındaki CO ölçümü de diğer bir uyarıcı testtir. 50 ppm'den yüksek CO konsantrasyonları uyarıcı olmalıdır.⁶⁵

CO'e maruz kalan hastaların %37'sinde myokardiyal hasar geliştiği tespit edildiğinden, bu nedenle ciddi CO zehirlenmeli hastalarda EKG ve kan kardiyak hasar belirleyicilerinin ölçümü önemlidir. Kardiyak enzimleri yükselen ve EKG değişikliği gözlenen CO zehirlenmesi tanısı alan hastalarda agresif tedavi yapılmış olsa bile sonraki birkaç sene boyunca mortalite riskinin arttığı gösterilmiştir. Kronik anginalı hastalarda COHb düzeylerinin orta düzeyde yükselmesiyle angina ataklarının arttığı, koroner arter hastalığı olanlarda COHb düzeyleri %6'nın üzerinde artışıyla aritmilerin gözlenmesi ve ciddi CO toksisitesi gelişen vakalarda normal koroner arteri olsa bile iskemi gelişebileceği tespit edilmiştir.³⁸

COHb'nin rengi parlak kırmızıdır. Klasik olarak kanın "kiraz kırmızı" rengi çoğu hastada gözlenmez. Çünkü bu tablo yalnızca %40 üzerindeki COHb konsantrasyonlarında gözlenir. Aynı zamanda hipoksi ve siyanozun da bir arada olması nedeniyle bu tablo maskelenebilmektedir. Bu vakalarda arteriyel oksijen saturasyonunda (SaO₂) düşme tespit edilmesine rağmen pulseoksimetrenin (SpO₂) normal olması, CO toksisitesini ekarte ettirmez.⁶⁶ SpO₂, oksijen ile arteriyel hemoglobin saturasyonunun tahmininde non-invaziv bir ölçüm temin eder. Erişkin kanında oksihemoglobin (O₂Hb), redükte oksihemoglobin (RHb), methemoglobin (MetHb), karboksihemoglobin (COHb) gibi tipik olarak hemoglobinin dört türü mevcuttur. COHb'nin arttığı durumda arteriyel oksijen içeriği azalmaktadır. Deneysel hayvan çalışmalarında COHb konsantrasyonu %50'ye çıkarıldığında, FiO₂ 1,0 iken SpO₂ düzeyinin yaklaşık olarak %94 olarak ölçüldüğü bildirilmiştir. Bu durumda SpO₂ ile ölçülen arteriyel oksijen saturasyonu, COHb'deki artışın karşısında küçük bir derecede azalmaktadır. Çünkü, pulsoksimetre ile COHb ve O₂Hb benzer ışık dalga boyunu absorbe etme özelliği göstermektedir. Her ikisi de 660 nm dalga boyundaki kızıl ışığı absorbe ederken; 940 nm dalga boyundaki kızıl ötesi ışığı absorbe etmezler. Bu nedenle ölçülen SpO₂ aslında O₂Hb ve COHb'nin toplamını yansıtmaktadır.⁶⁶

CO toksisitesinin radyolojik bulguları; akciğerlerde buzlu cam görünümü, perihiler bulanıklık, peribronşial ve perivasküler dolgunluk ve interstisyel ödemdir.¹⁴ Santral sinir sisteminde, globus pallidus infarktı, subkortikal beyaz cevherde hipodansite, serebral korteks lezyonları, serebral ödem, hipokampus lezyonları ve gri-beyaz cevher ayrımının kaybını içeren lezyonlar CO zehirlenmesinin bulgularıdır.^{67,68} Bu gibi radyolojik bulguların mevcudiyeti iskemi veya hipoksiye sekonder serebral infarktın bulgularıdır ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE TEDAVİ

CO zehirlenmesinde, belirgin derecede akciğer hasarının eşlik ettiği duman inhalasyonu olmasa bile FiO₂, mümkün olan en yüksek konsantrasyonda

idame ettirilmelidir. Hasta olay yerinden hemen uzaklaştırılmalı mümkünse açık havaya çıkarılmalıdır. COHb'nin eliminasyon yarı ömrü ile FiO₂ tarafından oluşturulan PaO₂ arasında yakın bir ilişki gösterilmiştir. Hastaya mümkün olan en kısa zamanda yüksek akım ve konsantrasyonda oksijen verilmelidir. Yüksek FiO₂ düzeyleri, CO eliminasyonunu hızlandırmanın yanı sıra oksijenizasyonu da düzeltmektedir. COHb yarı ömrü, oda havasında 240-320 dakika iken, %100 oksijen desteği ile 40 ile 80 dakika arasında, %100 oksijen ile 2,5-3 atm. basınç altında ortalama 20 dakikadır.⁶⁹⁻⁷²

HBO tedavisi ilk kez 1890'larda Haldane tarafından tartışılmış ve ilk kez 1960'larda kullanılmıştır.⁷³ İlk kullanımında CO'in hemoglobinden ayrılmasını hızlandırmak amaçlansa da, diğer etkileri zamanla anlaşılmıştır. Maruziyetin herhangi bir döneminde COHb seviyesi %25 üzerinde olması, bilinç kaybını da içeren nörolojik fonksiyon bozukluklarının olması, iskemi, aritmiler, ventriküler yetmezlik gibi kardiyak fonksiyon bozuklukları ve metabolik asidoz, HBO uygulamak için gerekli kriterler arasındadır.^{10,48,49,74-80} İnfantlar ve çocuklarda, yetişkinler ile aynı kriterler kullanılır.⁸¹ CO maruziyeti olan gebeler için CO konsantrasyonları %15-20 arasında iken HBO ile ampirik tedavi için önerilen seviyeler olarak bildirilmiştir.^{52,79,82} Ayrıca gebeler, gebe olmayanlara göre daha uzun oksijen tedavisine ihtiyaç duyabilirler.⁸³⁻⁸⁷

Günümüzde HBO tedavisi yaygın olarak kullanılmasına rağmen, tedavinin süresi ve sıklığı konusunda kabul edilmiş bir standart mevcut değildir.⁸⁸ Ancak kriterleri sağlayan hastalar için 2,5-3 atm'de bir seans HBO tedavisi uygulanır.⁷⁴⁻⁸² Klinik bulgu ve semptomların gerilemesine göre ek seanslar değerlendirilir. Kriterleri karşılamayan ya da HBO mümkün olmayan hastalara 6-12 saat süreyle yüze sıkı oturan bir maske ile yüksek akımla %100 oksijen uygulanır.^{7,74,89,90}

Pek çok yazar HBO tedavisinin genel olarak güvenilir olduğunu vurgulamışlardır. HBO ile tedavi edilen bireylerde %0-80 arasında gözlenen anksiyete ve orta kulak ve sinüslere barotravma en yaygın komplikasyonları arasındadır.⁷⁸⁻⁸⁰ Nöbetler, oksijen toksisitesi, pulmoner ödem ve pulmoner

kanama, pnömotoraks ve hava embolisi ise daha nadir görülen komplikasyonlar arasındadır.^{88,91,92} HBO tedavisinin tek mutlak kontraendikasyonu tedavi edilmemiş pnömotorakstır.⁸² Kloströfobi, otoskleroz veya diğer orta kulak hastalıkları, barsak obstruksiyonu, bül formasyonu ile birlikte olan ciddi kronik obstruktif akciğer hastalığı, hastanın tedavi sırasında aspirasyon, defibrilasyon, kardiyoversiyon entübasyon gibi işlemlere ihtiyacının olması ise relatif kontraendikasyonlardır. Hastanın güvenli bir şekilde dekompresedilmesi için dakikalara gereksinim olduğu tedaviye başlanmadan önce akılda tutulmalıdır.⁹³

HBO, endotele nötrofil adhezyonunu azaltırken,^{94,95} serbest radikallere bağlı oksidatif hasar,^{29,96,97} ve nörolojik sekeller üzerine etkileri tartışmalıdır.^{11,25} HBO tedavisi ile hem intrasellüler bağlanma alanlarından CO'in uzaklaştırılması, hem de Hb'den CO'in eliminasyon oranının artırılması gerçekleşmektedir. Bu da akut intoksikasyon dönemindeki komanın süresinin kısaltılmasına ve erken mortalitenin azaltılmasına imkan verir. HBO tedavisinin CO zehirlenmesinde kullanımının uzun dönem etkileri değişiktir. HBO, hipoksi sonrası reoksijenasyon sırasında, plazma reaktif oksijen türlerinin (ROT) miktarını artırıp inflamasyonu artırırken,⁹⁶ beyinde lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Ayrıca HBO indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimini inhibe ederek NO sentezini azaltır. HBO'nun diğer bir etkisi de Hem-oksijenaz-1 (HO-1) enzimini aktive ederek anti-inflamatuar etkiyi artırmasıdır.⁹⁷

Juurlink'in,⁹⁸ 2005 yılında yayınlanan meta-analizinde, CO zehirlenmesi için normobarik oksijen tedavisi (NBO) ile HBO tedavisinin etkinliğinin karşılaştırıldığı 6 çalışmayı toplu değerlendirmeye almıştır. Bu 6 çalışmadan Thom¹⁶ ve Weaver⁹⁹ ait ikisi HBO tedavisinin NBO tedavisine göre daha etkin olduğunu gösterirken diğer 4 çalışma iki tedavi arasında fark göstermemiştir. Bu 6 çalışma toplu olarak değerlendirildiğinde, HBO tedavisinin daha etkili olduğu gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Ancak çalışmalar arası metodolojik ve istatistiksel değerlendirme farklılıklarına da dikkat çekilmiş,

konu ile ilgili daha geniş randomize klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir.

KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİNDE PROGNOZ

Genel olarak, CO ile zehirlenme vakalarının çoğu ölümcül değildir. CO toksisitesi gelişen hasta-

lar orta dereceli semptomlardan başka semptom mevcut değilse, nörolojik bulguları normale ve herhangi bir medikal tedaviye gereksinim duyulmuyor ise 4-6 saat sonra taburcu edilebilirler. Fakat tedaviye rağmen CO zehirlenmesinin uzun dönem sonuçlarını öngörmek hala mümkün değildir.

KAYNAKLAR

- Hampson NB. Emergency department visits for carbon monoxide poisoning in the Pacific Northwest. *J Emerg Med* 1998;16(5):695-8.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide--related deaths--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56(50):1309-12.
- Annane D, Chevret S, Jars-Guinestre C, Chillet P, Elkharrat D, Gajdos P, et al. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. *Int Care Med* 2001;27(11):1776-81.
- Thom SR, Keim LW. Carbon monoxide poisoning: a review epidemiology, pathophysiology, clinical findings, and treatment options including hyperbaric oxygen therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1989;27(3):141-56.
- Brown SD, Piantadosi CA. In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. *J Appl Physiol* 1990;68(2):604-10.
- Hampson NB, Zmaeff JL. Outcome of patients experiencing cardiac arrest with carbon monoxide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 2001;38(1):36-41.
- Olson KR. Carbon monoxide poisoning: mechanisms, presentation, and controversies in management. *J Emerg Med* 1984;1(3):233-43.
- DeBias DA, Banerjee CM, Birkhead NC, Greene CH, Scott SD, Harrer WV. Effects of carbon monoxide inhalation on ventricular fibrillation. *Arch Environ Health* 1976;31(1):42-6.
- Sangalli BC, Bidanset JH. A review of carboxyoglobin formation: a major mechanism of carbon monoxide toxicity. *Vet Hum Toxicol* 1990;32(5):449-53.
- Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 2007;262(1-2):122-30.
- Gilmer B, Kilkenny J, Tomaszewski C, Watts JA. Hyperbaric oxygen does not prevent neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning. *Acad Emerg Med* 2002;9(1):1-8.
- Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983;40(7):433-5.
- Yılmaz HL. [Carbon monoxide poisoning in children]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2006;2(5):67-71.
- Joiner TA, Sumner JR, Catchings TT. Unilateral diaphragmatic paralysis secondary to carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990;97(2):498-9.
- Brown AS, Moro MA, Masse JM, Cramer EM, Radomski M, Darley-Usmar V. Nitric oxide-dependent and independent effects on human platelets treated with peroxynitrite. *Cardiovasc Res* 1998;40(2):380-8.
- Rainger EE, Rowley AF, Nash GB. Adhesion-dependent release of elastase from human neutrophils in a novel, flow-based model: specificity of different chemotactic agents. *Blood* 1998;92(12):4819-27.
- Thom SR, Bhopale VM, Han ST, Clark JM, Hardy KR. Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1239-48.
- Sohn HY, Krotz F, Zahler S, Gloe T, Keller M, Theisen K, et al. Crucial role of local peroxynitrite formation in neutrophil-induced endothelial cell activation. *Cardiovasc Res* 2003;57(3):804-15.
- Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32(6):613-29.
- Thom SR, Ohnishi ST, Ischiropoulos H. Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophils B2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;128(1):105-10.
- Ischiropoulos H, Beers MF, Ohnishi ST, Fisher D, Garner SE, Thom SR. Nitric oxide production and perivascular tyrosine nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat. *J Clin Invest* 1996;97(10):2260-7.
- Thom SR, Kang M, Fisher D, Ischiropoulos H. Release of glutathione from erythrocytes and other markers of oxidative stress in carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 1997;82(5):1424-32.
- Thom SR. Leukocytes in carbon monoxide mediated brain oxidative injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123(2):234-47.
- Thom SR, Fisher D, Manevich Y. Roles for platelet activating factor and NO derived oxidants causing neutrophil adherence after CO poisoning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281(2):H923-30.
- Tomaszewski C, Rosenberg N, Wanthen J, Brent J, Kulig KW. Prevention of neurological sequelae from carbon monoxide by hyperbaric oxygen in rats. *Neurology* 1992;42(Suppl 3):196.
- Thom SR. Carbon monoxide mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* 1990;68(3):997-1003.
- 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.
- Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: Prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995;25(4):474-80.
- Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest* 1992;90(4):1193-9.
- MacLennan N, Heimbach DM, Cullen BF. Anesthesia for major thermal injury. *Anesthesiology* 1998;89(3):749-70.
- Herman LY. Carbon monoxide poisoning presenting as an isolated seizure. *J Emerg Med* 1998;16(3):429-32.
- Mori T, Nagai K. Carbon-monoxide poisoning presenting as an afebrile seizure. *Pediatr Neurol* 2000;22(4):330-1.
- Karaman Ozisik H. [Ischemic-hypoxic (ischemic-anoxic) encephalopathy]. *Turkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2007;3(37):49-54.
- Messier LD, Myers RA. A neuropsychological screening battery for emergency assessment of carbon-monoxide-poisoned patients. *J Clin Psychol* 1991;47(5):675-84.
- Prockop LD, Naidu KA. Brain CT and MRI findings after carbon monoxide toxicity. *J Neuroimaging* 1999;9(3):175-81.

36. Fiorista F, Casazza F, Comolatti G. [Silent myocardial infarction caused by acute carbon monoxide poisoning]. [Article in Italian]. *G Ital Cardiol* 1993;23(6):583-7.
37. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(9):1513-6.
38. Henry CR, Satran D, Lindgren B, Adkinson C, Nicholson CI, Henry TD. Myocardial injury and longterm mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA* 2006;295(4):398-402.
39. Okeda R, Funata N, Takano T, Miyazaki Y, Higashino F, Yokoyama K, et al. The pathogenesis of carbon monoxide encephalopathy in the acute phase--physiological and morphological correlation. *Acta Neuropathol* 1981;54(1):1-10.
40. Ginsberg MD, Myers RE, McDonagh BF. Experimental carbon monoxide encephalopathy in the primate. II. Clinical aspects, neuropathology, and physiologic correlation. *Arch Neurol* 1974;30(3):209-16.
41. Koehler RC, Jones MD Jr, Traystman RJ. Cerebral circulatory response to carbon monoxide and hypoxic hypoxia in the lamb. *Am J Physiol* 1982;243(1):H27-32.
42. Okeda R, Funata N, Song SJ, Higashino F, Takano T, Yokoyama K. Comparative study on pathogenesis of selective cerebral lesions in carbon monoxide poisoning and nitrogen hypoxia in cats. *Acta Neuropathol* 1982;56(4):265-72.
43. Song SY, Okeda R, Funata N, Higashino F. An experimental study of the pathogenesis of the selective lesion of the globus pallidus in acute carbon monoxide poisoning in cats. With special reference to the chronologic change in the cerebral local blood flow. *Acta Neuropathol* 1983;61(3-4):232-8.
44. Garland H, Pearce J. Neurological complications of carbon monoxide poisoning. *Q J Med* 1967;36(144):445-55.
45. Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Acta Psychiatr Scand* 1986;73(1):80-6.
46. Myers RA, Snyder SK, Emhoff TA. Subacute sequelae of carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1985;14(12):1163-7.
47. Lee MS, Marsden CD. Neurological sequelae following carbon monoxide poisoning clinical course and outcome according to the clinical types and brain computed tomography scan findings. *Mov Disord* 1994;9(5):550-8.
48. Thom SR. Hyperbaric-oxygen therapy for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347(14):1105-6.
49. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998;339(22):1603-8.
50. Mathieu D, Wattel F, Mathieu-Nolf M, Durak C, Tempe JP, Bouachour G, et al. Randomized prospective study comparing the effect of HBO versus 12 hours of NBO in non comatose CO poisoned patients: results of the interim analysis. *Undersea Hyperb Med* 1996;23:7-8.
51. Koren G, Sharav T, Pastuszak A, Garrettson LK, Hill K, Samson I, et al. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol* 1991;5(5):397-403.
52. Van Hoesen KB, Camporesi EM, Moon RE, Hage ML, Piantadosi CA. Should hyperbaric oxygen be used to treat the pregnant patient for acute carbon monoxide poisoning? A case report and literature review. *JAMA* 1989;261(7):1039-43.
53. Longo LD. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129(1):69-103.
54. Norman CA, Halton DM. Is carbon monoxide a workplace teratogen? A review and evaluation of the literature. *Ann Occup Hyg* 1990;34(4):335-47.
55. Caravati EM, Adams CJ, Joyce SM, Schafer NC. Fetal toxicity associated with maternal carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1988;17(7):714-7.
56. Woody RC, Brewster MA. Telencephalic dysgenesis associated with presumptive maternal carbon monoxide intoxication in the first trimester of pregnancy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;28(4):467-75.
57. Elkharrat D, Raphael JC, Korach JM, Jars-Guincestre MC, Chastang C, Harboun C, et al. Acute carbon monoxide intoxication and hyperbaric oxygen in pregnancy. *Intensive Care Med* 1991;17(5):289-92.
58. Florkowski CM, Rossi ML, Carey MP, Poulton K, Dickson GR, Ferner RE. Rhabdomyolysis and acute renal failure following carbon monoxide poisoning: two case reports with muscle histopathology and enzyme activities. *J Toxicol Clin Toxicol* 1992;30(3):443-54.
59. Wolff E. Carbon monoxide poisoning with severe myonecrosis and acute renal failure. *Am J Emerg Med* 1994;12(3):347-9.
60. Herman GD, Shapiro AB, Leikin J. Myonecrosis in carbon monoxide poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1988;30(1):28-30.
61. Myers RA, Snyder SK, Majerus TC. Cutaneous blisters and carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1985;14(6):603-6.
62. Thom SR. Smoke inhalation. *Emerg Med Clin North Am* 1989;7(2):371-87.
63. Goulon M, Barois A, Rapin M, Nouailhat F, Grosbuis S, Labrousse J. Carbon monoxide poisoning and acute anoxia due to breathing coal tar gas and hydrocarbons. *J Hyperb Med* 1986;1:23-41.
64. Krantz T, Thisted B, Strøm J, Sørensen MB. Acute carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988;32(4):278-82.
65. Clarke SFJ, Crosby S, Kumar D. Early carbon monoxide intoxication: happy to be poisoned. *Emerg Med J* 2005;22:754-5.
66. Hampson NB. Pulse oximetry in severe carbon monoxide poisoning. *Chest* 1998;114(4):1036-41.
67. Jones JS, Lagasse J, Zimmerman G. Computed tomographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med* 1994;12(4):448-51.
68. Silver DA, Cross M, Fox B, Paxton RM. Computed tomography of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol* 1996;51(7):480-3.
69. Ilano AL, Raffin TA. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990;97(1):165-9.
70. Pace N, Strajman E, Walker EL. Acceleration of carbon monoxide elimination in man by high pressure oxygen. *Science* 1950;111(2894):652-4.
71. Jay GD, McKindley DS. Alterations in pharmacokinetics of carboxyhemoglobin produced by oxygen under pressure. *Undersea Hyperb Med* 1997;24(3):165-73.
72. Araki R, Nashimoto I, Takano T. The effect of hyperbaric oxygen on cerebral hemoglobin oxygenation and dissociation rate of carboxyhemoglobin in anesthetized rats: spectroscopic approach. *Adv Exp Med Biol* 1988;222:375-81.
73. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 2004;22(4):985-1018.
74. Hampson NB, Mathieu D, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: interpretation of randomized clinical trials and unresolved treatment issues. *Undersea Hyperb Med* 2001;28(3):157-64.
75. Jones AL, Flanagan RJ. Hyperbaric oxygen. In: Dart RC, ed. *Medical Toxicology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams & Wilkins; 2004. p.217-20.
76. Moon RE, Camporesi EM. Clinical care at altered environmental pressure. In: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2000. p.2271-301.
77. Thom SR. Carbon monoxide poisoning. In: Brent J, Wallace KL, Burkhart KK, et al eds. *Critical Care Toxicology: Diagnosis and Management of the Critically Poisoned Patient*. Philadelphia, PA: Elsevier/Mosby; 2005. p.975-85.

78. Tomaszewski CA. Carbon monoxide. In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, et al, eds. *Clinical Toxicology*. 1st ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2001. p.657-67.
79. Tomaszewski CA. Carbon monoxide. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al, eds. *Goldfrank's Toxicological Emergencies*. 8thed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006. p.1689-704.
80. Weaver LK. Carbon monoxide. In: Dart RC. *Medical Toxicology*. 3rded. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 1146-54.
81. Rudge FW. Carbon monoxide poisoning in infants: treatment with hyperbaric oxygen. *South Med J* 1993;86(3):334-7.
82. Tomaszewski CA, Thom SR. Use of hyperbaric oxygen in toxicology. *Emerg Med Clin North Am* 1994;12(2):437-59.
83. Longo LD, Hill EP. Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep. *Am J Physiol* 1977;232(3):H324-30.
84. Longo LD. Carbon monoxide in the pregnant mother and fetus and its exchange across the placenta. *Ann N Y Acad Sci* 1970;174(1):312-41.
85. Farrow JR, Davis GJ, Roy TM, McCloud LC, Nichols GR 2nd. Fetal death due to nonlethal maternal carbon monoxide poisoning. *J Forensic Sci* 1990;35(6):1448-52.
86. Margulies JL. Acute carbon monoxide poisoning during pregnancy. *Am J Emerg Med* 1986;4(6):516-9.
87. Hill EP, Hill JR, Power GG, Longo LD. Carbon monoxide exchanges between the human fetus and mother: a mathematical model. *Am J Physiol* 1977;232(3):H311-23.
88. Kealey GP. Carbon monoxide toxicity. *J Burn Care Res* 2009;30(1):146-7.
89. Scheinkestel CD, Tuxen DV, Bailey M, Myles PS, Jones K, Cooper DJ. Hyperbaric oxygen in carbon monoxide poisoning. Authors of study clarify points that they made. *BMJ* 2000;321(7253):109-1.
90. Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric oxygen therapy. *N Engl J Med* 1996;334(25):1642-8.
91. Gabb G, Robin ED. Hyperbaric oxygen: a therapy in search of diseases. *Chest* 1987;92(6):1074-82.
92. Hampson NB, Simonson SG, Kramer CC, Piantadosi CA. Central nervous system oxygen toxicity during hyperbaric treatment of patients with carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med* 1996;23(4):215-9.
93. Thom SR. Antidotes in depth: hyperbaric oxygen. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, eds. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 7thed. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 1492-7.
94. Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993;123(2):248-56.
95. Thom SR, Mendiguren I, Nebelon M. Temporary inhibition of human neutrophil B2 integrin function by hyperbaric oxygen. *Clin Res* 1994;42:130A.
96. Benedetti S, Lamorgese A, Piersantelli M, Pagliarani S, Benvenuti F, Canestrari F. Oxidative stress and antioxidant status in patients undergoing prolonged exposure to hyperbaric oxygen. *Clin Biochem* 2004;37(4):312-7.
97. Huang TY, Tsai PS, Wang TY, Huang CL, Huang CJ. Hyperbaric oxygen attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury involves heme oxygenase-1. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(9):1293-301.
98. Juurlink DN, Buckley N, Stanbrook MB, Isbister G, Bennett MH, McGuigan M. Hyperbaric oxygen for carbon monoxide poisoning. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2005, Issue 1 Art. No: CD002041.
99. Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, et al. Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 2002;347(14):1057-67.