

T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

AKUT KARBONMONOKSİT
İNTOKSİKASYONUNDA DEKSMEDETOMİDİN'İN
NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ

DR. HÜSEYİN BÜYÜKKESKİN
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. GÜVENÇ DOĞAN

ÇORUM 2023

T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

AKUT KARBONMONOKSİT
İNTOKSİKASYONUNDA DEKSMEDETOMİDİN'İN
NÖROPROTEKTİF ETKİLERİ

DR. HÜSEYİN BÜYÜKKESKİN
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. GÜVENÇ DOĞAN

ÇORUM 2023

YARDIMCI DANIŐMAN

Doç. Dr. SELÇUK KAYIR

Hitit Üniversitesi Tıp Fakóltesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı



ÇORUM 2023

Hitit Üniversitesi Tıp Fakóltesi

T.C. HİTİT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Özgür Yağan

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Güvenç Doğan

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üye : Doç. Dr. Selçuk Kayır

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Mesut Sezikli

Dekan

TEŞEKKÜR

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum Tıpta Uzmanlık Tezimin tüm aşamalarında her türlü yardım ve desteğinden dolayı Prof. Dr. Özgür Yağan'a tez danışmanım Doç. Dr. Güvenç Doğan'a ve Doç.Dr. Selçuk Kayır'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresi boyunca bilgi, beceri ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Özgür Yağan, Doç. Dr. Güvenç Doğan, Doç. Dr. Yeliz Şahiner, Doç.Dr. Selçuk Kayır, Doç. Dr. Serhat Özçiftçi, Dr. Öğr. Üyesi Arzu Akdağlı Ekici, Dr. Öğr. Üyesi Hülya Topçu, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Yalvaç, Uzman Dr. Dursun Fırat Ergül, Uzman Dr. Süha Bozbay, Uzman Dr. Fatma Akyıldız, Uzman Dr. Havva Kavuş, Uzman Dr. Esra Eliaçık, Uzman Dr. Gülnaz Ateş, Uzman Dr. Derya Türkaslan, Uzman Dr. Bahar Şeker, Dr. Alperen Kısa'ya teşekkür ederim. Tez çalışmalarım sırasında Anesteziyoloji ve Reanimasyon ABD'da araştırma görevlisi olarak çalışan tüm arkadaşlarıma yardım ve desteklerinden dolayı teşekkür ediyorum. Tıpta Uzmanlık Eğitimi ve tez hazırlama süreçlerinde sabır ve desteğini gösteren sevgili eşim Canan Büyükkeskin ile hayatımıza renk katan oğlumuz Ömer'e ve kızımız Nil'e de teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
RESİM LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi	4
2.1.1. Karbonmonoksit gazının özellikleri.....	4
2.1.2. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Tarihçesi	4
2.1.3. Karbonmonoksit Kaynakları.....	5
2.1.4. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Epidemiyolojisi.....	6
2.1.5. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Patofizyolojisi	7
2.1.6. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Beyin İskemi Mekanizmaları	10
2.1.7. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Klinik Belirtileri ve Bulguları....	11
2.1.8. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Merkezi Sinir sistemi Etkileri	15
2.1.9. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tanı	15
2.1.10. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Medikal Tedavi ve Takip	16
2.1.11. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Prognoz	17

2.2. Deksmedetomidin	18
2.2.1. Deksmedetomidinin Fizyokimyasal Özellikleri	18
2.2.2. Deksmedetomidinin Farmokinetik Özellikleri	19
2.2.3. Deksmedetomidinin Farmodinamik Özellikleri	19
2.2.4. Deksmedetomidinin Santral Sinir Sistemine Etkileri	20
2.2.5. Deksmedetomidinin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	21
2.2.6. Deksmedetomidinin Solunum Sistemine Etkileri.....	21
2.2.7. Deksmedetomidinin Nöroprotektif Etkileri	21
2.2.8. Deksmedetomidinin Diğer Sistemlere Etkileri	23
2.2.9. Deksmedetomidinin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları.....	23
2.2.10. Deksmedetomidinin Kullanım Endikasyonları ve Doz	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	46
7. KAYNAKLAR	48
8. EKLER.....	59
8.1. Etik kurul onayı	59

ÖZET

Amaç: Antioksidan, antiapoptotik, antiinflamatuvar özellikleri olan Deksmetomidin'in (DEX) akut karbonmonoksit (CO) toksikasyonunda nöroprotektif etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 28 adet Wistar-Albino dişi sıçan kontrol, CO zehirlenme, CO zehirlenme + DEX ve sadece DEX olmak üzere rastgele dört gruba ayrıldı. Çalışma gruplarındaki sıçanlar 3000 ppm konsantrasyonda CO'ye 30 dakika boyunca maruz bırakıldı. DEX CO maruziyetinden yarım saat sonra uygulandı. Deney bitiminde kurban edilen sıçanlardan kan ve doku örnekleri alındı. Prefrontal ve hipokampal alanlardan alınan doku örneklerinde Bcl-2 İmmunopozitif hücre değerleri immunohistokimyasal yöntem ile elde edilen Bcl-2 antikorlarının immün ekspresyonlarının ışık mikroskobu altında incelenmesi ile skorlandı. Alınan kan ve sağ hemisfer beyin doku örneklerinden biyokimyasal yöntemlerle MDA, NO, ADMA düzeyleri ile SOD ve CAT aktivite değerleri ölçüldü.

Bulgular: Deney grupları arasında CAT, SOD, MDA, ADMA ve NO değerleri istatistiksel olarak farklı idi ($p < 0,001$). Post-hoc ikişerli karşılaştırma test sonuçlarına göre yalnız DEX grubu ve kontrol grubu arasında hiç bir parametrede istatistiksel fark yoktu ($p > 0,05$). CO grubunda CAT, SOD ve NO ve Bcl-2 immünsüpresif hücre düzeyleri kontrol grubuna göre azaldı (tamamında $p < 0,001$) ve ADMA ve MDA düzeyleri arttı (tamamında $p < 0,001$). CO + DEX grubunda CO grubuna göre CAT, SOD ve NO düzeylerini istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla $p:0,007$; $p:0,028$; $p:0,017$).

Sonuç: CO zehirlenmesinden yarım saat sonra uygulanan DEX CAT, SOD ve NO gibi antioksidan yapıları artırır. Buna bağlı olarak DEX'in CO zehirlenmesi için nöroprotektif bir etkisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Deksmetomidin, Karbonmonoksit, Nöroprotektif etki

ABSTRACT

Aim: It is aimed to evaluate the neuroprotective effects of Dexmedetomidine (DEX), which has antioxidant, antiapoptotic, anti-inflammatory properties, in acute carbon monoxide toxicity.

Material and Method: 28 Wistar-Albino female rats were randomly divided into four groups as control, CO poisoning, CO poisoning + DEX and DEX only. The rats in the study groups were exposed to 3000 ppm CO for 30 minutes. DEX was administered half an hour after the onset of CO exposure. At the end of the experiment, blood and tissue samples were taken from the sacrificed rats. Bcl-2 Immunopositive cell values in tissue samples taken from prefrontal and hippocampal areas were scored by examining immune expressions of Bcl-2 antibodies obtained by immunohistochemical method under light microscope. MDA, NO, ADMA levels, SOD and CAT activity values were measured from blood and right hemisphere brain tissue samples by biochemical methods.

Results: CAT, SOD, MDA, ADMA and NO values were statistically different between the experimental groups ($p < 0,001$). According to the post-hoc pairwise comparison test results, there was no statistical difference in any parameter between the DEX group alone and the control group ($p > 0,05$). CAT, SOD and NO and Bcl-2 immunosuppressive cell levels were decreased in the CO group compared to the control group ($p < 0,001$ in all), while ADMA and MDA levels increased ($p < 0,001$ in all). CAT, SOD and NO levels were statistically higher in the CO + DEX group compared to the CO group ($p: 0,007$; $p: 0,028$; $p: 0,017$, respectively).

Conclusion: DEX administered half an hour after CO poisoning increases antioxidant structures such as CAT, SOD and NO. Accordingly, DEX may have a neuroprotective effect for carbon monoxide poisoning.

Keywords: Dexmedetomidine, Carbon monoxide, Neuroprotective effect

KISALTMALAR

ADMA	: Asimetrik dimetil arjinin
ARDS	: Akut Respiratory Distress Sendromu
ATP	: Adenozin trifosfat
AV	: Atriyoventriküler
$\alpha 2$: Alfa 2
Bax	: B hücreli lenfoma-2 ile ilişkili X
BKA	: Beyin kan akımı
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
Ca ⁺²	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CK	: Keratin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz miyokard bandı
CN	: Siyanür
CO	: Karbonmonoksit
COHb	: Karboksihemoglobin
COX	: Sitokrom c oksidaz
DAB	: Diaminobenzidin

DEX	: Deksmetomidin
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
EKG	: Elektrokardiyografi
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
GNS	: Gecikmiş nörolojik sendrom
GPx	: Glutasyon peroksidaz
g	: Gram
g/mol	: Gram/mol
Hb	: Hemoglobin
HBO ₂	: Hiperbarik oksijen
HO ⁻	: Heme oksijenaz
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
IL-1 β	: İnterlökin 1 Beta
IL-6	: İnterlökin-6
IV	: İntravenöz
KBB	: Kan beyin bariyeri
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LC3I/II	: Hafif zincir 3I/II
LDH	: Laktat dehidrogenaz
lt/dk	: Litre/dakika

MBP	: Miyelin bazik protein
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein 1
MDA	: Malondialdehit
MR	: Manyetik Rezonans
NBO ₂	: Normobarik oksijen
NMDA	: N -metil- d – aspartat
Nrf2	: Nükleer ilişkili eritroit factor 2
NF-κB	: Nuclear Factor kappa B
MPO	: Myeloperoksidaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
ONOO ⁻	: Peroksinitrit
PBS	: Fetal bovine serum
pH	: Power of hidrojen
PPM	: Parts per million(milyon patikül)
ROS	: Serbest oksijen radikalleri
SPECT	: Single- photon-emission-computed tomography
SpO ₂	: Standart nabız oksimetresi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
SOD	: Süperoksit dismutaz

SVD	: Santral venöz direnç
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü alfa
TLR4-	: Toll benzeri reseptör 4
XD	: Ksantin dehidrojenaz
XO	: Ksantin oksidaz
°C	: Santigrat derece
$\mu\text{g}/\text{kg}$: Mikrogram/kilogram
$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{sa}$: Mikrogram/kilogram/saat
μm	: Mikrometre

TABLO LİSTESİ

Sayfa Numarası

Tablo 1: CO kaynakları	5
Tablo 2: CO zehirlenmesinde, belirtilere göre zehirlenme şiddeti dereceleri	12
Tablo 3: CO zehirlenmesinde etkilenen sistemlerdeki belirtiler ve bulgular	14
Tablo 4: Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları	17
Tablo 5: Deksmetomidin uygulama yolu ve dozajı	25
Tablo 6: Deney grupları ve sayıları	27
Tablo 7: Laboratuvar parametrelerinin sıçan gruplarına göre ANOVA testi ile karşılaştırılması	37
Tablo 8: Bcl-2 İmmunopositive cells değerlerinin sıçan gruplarına göre ANOVA testi ile karşılaştırılması	41

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa Numarası

Şekil 1: CO zehirlenmesi patofizyolojisi	9
Şekil 2: CO toksisitesinin inflamatuvar mekanizmaları	10
Şekil 3: DEX'in kimyasal yapısı	19
Şekil 4: Gruplar arasında CAT değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği	38
Şekil 5: Gruplar arasında SOD değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği	38
Şekil 6: Gruplar arasında MDA değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği	39
Şekil 7: Gruplar arasında ADMA değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği	39
Şekil 8: Gruplar arasında NO değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği	40
Şekil 9: Gruplar arasında Bcl-2 İmmunopositive cells değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği	41

RESİM LİSTESİ

Sayfa Numarası

- Resim 1: Ratlardan çıkarılan beyin dokusunun anterior görüntüsü30
- Resim 2: Ratlardan çıkarılan beyin dokusunun posterior görüntüsü31
- Resim 3: Ratlardan çıkarılan beyin dokusunun anterior görüntüsü 232
- Resim 4: Kontrol grubu beyin kesitinde anti-bcl-2 güçlü düzeyde pozitif boyanan hücreler (ok), bar 100 μ m33
- Resim 5: DEX + CO grubu beyin kesitinde anti-bcl-2 orta düzeyde pozitif boyanan hücreler (ok) ve boyanmayan (ok başı) hücrelerin olduğu alan, bar 100 μ m34

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karbonmonoksit (CO), karbon bazlı yakıtların ve maddelerin tam yanmaması sonucu meydana gelen, kokusuz, renksiz ve zehirli bir gazdır. Dünya çapında en yaygın öldürücü zehirdir ve en sık morbidite olarak nörolojik sekellere neden olmaktadır (1-3). CO'nun hemoglobin (Hb) afinitesi oksijenin yaklaşık 250 katıdır. CO, hemoglobin üzerinde bulunan demirle reversible bağlanarak karboksihemoglobin (COHb) oluşturur. Böylece kandaki oksijen taşıma kapasitesi azalır ve dokulara oksijen sunumu azalır (4, 5).

CO toksisitesinin patofizyolojik mekanizmaları, hipoksik ve hücrel teoriler olarak sınıflandırılır. CO, COHb oluşturarak ve oksijen hemoglobin disosiasyon eğrisini sola kaydırarak hipoksiye yol açar. Dokulara oksijen sunumu azaldığı için doku perfüzyonu azalır ve kardiyak fonksiyon, nöropsikolojik fonksiyon vb. tüm sistemler de olumsuz etkilenir. CO ayrıca inflamasyona da neden olur. Hipoksi ve inflamasyon oksidatif strese, peroksinitritin (ONOO) salınmasına, mitokondriyal fonksiyonun bozulmasına, serbest oksijen radikallerinin (ROS) üretimine, lipid peroksidasyonuna ve apoptosise neden olur (6-8).

CO, siyanüre (CN) benzer şekilde, mitokondriyal solunumu engelleyerek sitokrom c oksidazını (COX) bağlar ve oksidatif fosforilasyonu etkin bir şekilde durdurur (9-14). COX inhibisyonu, beyin ve kalp gibi dokularda oksidatif fosforilasyonu yavaşlatarak adenozin trifosfat (ATP) üretimini azaltır. Elektron taşıma zincirindeki diğer kompleksler, elektron taşıma işlemini sürdürürken, hücrelerin ve dokuların daha fazla zarar görmesine neden olan serbest oksijen radikalleri üretirler (15). CO nedenli oksijen sunumunda azalmalar ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun etkilenmesiyle, hayatta kalanlarda nörolojik sekellerin oluşmasına neden olarak iskemik ve anoksik beyin hasarına yol açar (16).

Deksmedetomidin (DEX), klinikte sedasyon ve anestezi uygulamalarda rutin olarak kullanılan seçici bir α_2 reseptörü agonistidir. Çoğu sedatifin aksine, DEX geri dönüşümlü sedatif etkisiyle hastalarda bilinçli sedasyona neden olur ve hastalar kolayca

uyandırılabilir (17). DEX bilinçli sedasyon sağladığından dolayı genellikle uyanık kraniyotomide kullanılır. Ayrıca bu ilacın anksiyolitik ve analjezik potansiyeli vardır (18, 19). DEX, diğer sedatiflere kıyasla solunum depresyonuna daha az neden olur, ancak kan basıncı düşmesi ve kalp atışında yavaşlama riskinde artış olabilir. Özellikle karaciğer DEX'in farmakokinetiğinde yer aldığından, bu ilaç karaciğer bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (20-22).

Bununla birlikte DEX inflamasyonu, apoptozu, otofajiyi azaltarak; kan beyin bariyerini koruyarak, beyin ödemi azaltarak ve hücrel yapının korunmasını sağlayarak nöroprotektif etkilerini gösterir (23). Bu etkiler arasında inflamatuvar yanıtın azaltılması en önemlisidir. Özellikle artan sayıda çalışmalar, DEX'in çeşitli beyin ve omurilik yaralanmalarıyla ilişkili nörolojik sonuçları iyileştirdiğini göstermiş ayrıca DEX'in deliryum ve inme gibi postoperatif nörolojik disfonksiyon oranlarını azaltmadaki etkinliğini bildirilmiştir (17, 24). DEX'in nöroprotektif etkisine ilişkin hemen hemen tüm çalışmalar, sinir sistemi inflamasyonunu azaltmasını içerir (23). DEX'in bu şekildeki etkileri gelecekteki klinik kullanım için nöroprotektif bir ajan olarak işlev görme olasılığını güçlü bir şekilde göstermektedir.

CO zehirlenmesi için güncel tedavi %100 normobarik oksijen (NBO₂) veya hiperbarik oksijen (HBO₂)'dir (2,5–3 atmosfer) (25). NBO₂ ve HBO₂ oksijenin kısmi basıncını yükselterek, CO'nun Hb'den ayrışma hızını artırır (26-29). Kandaki CO oranının azalması da semptomların hafiflemesini ve klinik olarak iyileşmeyi sağlamaktadır.

Roderique ve arkadaşları, CO'in karbondioksit (CO₂)'e dönüşümüne aracılık etmek için hidroskobalamin ve askorbik asit kullanmayı önerdiler. Bu çalışmada hidroskobalamin ve askorbik asitin kemirgenlerde Hb-CO yarı ömrünün azalttığı ve CO kaynaklı beyin hipoksisinin derinliğini azalttığı gösterilmiştir (30). Kitagishi ve arkadaşları, CO'ü Hb'nin 100 katı afinitesiyle bağlayabilen bir siklodekstrin kapsüllü porfirin kompleksi geliştirdiler. Bu kompleks sıçanlara normal atmosferik koşullarda infüze edildiğinde, endojen olarak üretilen CO₂'ye bağlanır ve idrarla atılır (31). Siklodekstrinin nefrotoksik etkisinden dolayı kullanımını sınırlıdır (32).

CO zehirlenmesinde kanda ki CO'I doğrudan ortadan kaldırmaya yönelik değişik çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla inflamasyonu azaltmak için allopürinol, kortikosteroidler+amifostin, metilprednizolon+memantin, ketamin kullanılmıştır (33-36). Oksidatif stresi azaltmak amaçlı hidrojen sülfid, fruktoz-1,6-difosfat, magnezyum sülfat kullanılmıştır (37-39). Kardiyak etkilerini azaltmak amaçlı levosimendan, atenolol, nimodipin, verapamil ile çeşitli çalışmalar yapılmıştır (36, 38, 40, 41). Ancak bu maddelerin kliniğe uygulanması için daha çok çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Bu çalışmadaki hipotezimiz CO zehirlenmesine maruz kalan ratlara DEX uygulanmasının nöroprotektif etki oluşturabileceğidir. Bu hipoteze dayanarak bu çalışmada CO'e maruz kalan ratların ve DEX verilen ratların antioksidan enzimlerden katalaz (CAT) ve süperoksit dismutaz (SOD) aktivitesi, membran lipid peroksidasyonunun son ürünü olan malondialdehit (MDA) düzeyi endotel hasarını gösteren asimetrik dimetil arjinin (ADMA) düzeyininve nitrik oksit (NO) düzeyi üzerine etkilerini, beyin dokusunda immünohistokimyasal analizleanti-apoptotik ve anti-oksidan olarak da bilinen B hücreli lenfoma geni 2 (Bcl-2), dağılımı incelenmiş karşılaştırılması yapılmıştır ve akut karbonmonoksit intoksikasyonunda DEX maddesinin nöroprotektif etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karbonmonoksit Zehirlenmesi

2.1.1. Karbonmonoksit gazının özellikleri

CO gazı, karbon bazlı yakıtların ve maddelerin tam yanmaması sonucu meydana gelen, kokusuz, renksiz ve zehirli bir gazdır. CO molekülünün kütlesi 28,01 g/mol'dür. Tatsız, renksiz, kokusuz ve rahatsız etmeyen özelliğinden dolayı CO gazı ile zehirlenmeler fark edilememektedir (42). Atmosferde genellikle % 0,001 oranında bulunmaktadır. Her insanda bazal seviyede bir CO tespit edilebilir. Hb'in vücuttaki katabolizması sırasında da CO ortaya çıkmaktadır. CO için sigara önemli bir kaynaktır. Sigara kullanan kişilerde COHb düzeyleri %10'a kadar yükselebilmektedir (43).

CO zehirlenmeleri toksikolojik ölümlerin en sık nedenleri arasındadır. CO'in oksijene oranla Hb'e afinitesi yaklaşık 250 kat daha fazladır. Bu nedenle Hb dokulara yeterli miktarda oksijen taşıyamadığından, doku hipoksisine neden olur. CO zehirlenmesinin tedavisinde, amaç dokulara oksijen sunumunu yeterli bir şekilde sağlamaktır (44).

2.1.2. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Tarihçesi

CO zehirlenmesi tarihte uzun yıllardır bilinmektedir. İnsanlar, mağaralarında ateş yaktığı andan itibaren, CO gazına maruz kalmıştır. M.Ö. 300 yılında Aristoteles'in, "kömür dumanının sersemliğe ve ölüme yol açabileceğini" belirtmesi CO zehirlenmesi için bir referanstır. Yunanlılar ve Romalılar CO'ü suçluları idam etmek için kullanmışlardır (45). CO ilk olarak 1800 yılında İngiliz kimyager William Cruikshank tarafından oksijen ve karbondan oluşan bir bileşik olarak tanımlanmıştır (46). 1857 yılında Bernard, CO'in Hb'e bağlanarak hipoksiye neden olduğunu göstermiştir (47). Haldane, 1895 yılında, farelerin CO'ya maruz kalması durumunda, oksijenli ortamda 2 atmosfer basınçta hayatta kalabileceklerini göstermiş ve CO'nun Hb'ye bağlanarak

toksik etki oluşturduğunu, toksisitenin hipoksi teorisine dayandığını belirtmiştir ve 2 atmosfer basınçta plazmada çözünmüş oksijenin hücrel solunumu sürdürebilmek için yeterli olduğu sonucuna varmıştır (48). Sendroy ve ark.ları 1929 yılında yaptıkları çalışmada CO'in Hb'ye afinitesinin oksijene göre yaklaşık 250 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (49). 1962'de Smith, ilk kez HBO tedavisini CO zehirlenmesi olan hastaların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanmıştır (50). 1975 yılında Goldbaum ve ark.ları, CO'in plazmada çözünüp hücrelere dağılabildiğini göstermiş ve CO toksisitesinde plazmada çözünmüş CO'in kan COHb seviyesinden daha önemli olduğunu belirtmiştir (51). CO gazının canlı organizmalar üzerindeki toksisitesi günümüzde üç ana nedene bağlanmaktadır: Hücrel zehirlenme, serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücrel hasar ve hipoksidir (52).

2.1.3. Karbonmonoksit Kaynakları

Gözübüyük ve ark.ları (53) CO kaynakları 7 temel başlık altında birleştirilmiştir. Tablo 1'de CO kaynakları özetlenmiştir.

Tablo 1: CO kaynakları

Hidrokarbonlar	Kömür, odun, petrol gibi karbon bileşenleri yanma sonucu CO'ya dönüşebilir. Bu durum kırsal alanlarda daha sık gözlenir.
Endojen üretim	Hemoglobin, metabolizma sürecinde oluşan bir maddedir. Nörotransmitter olarak işlev görür ve düşük seviyelerde bulunur. Bebeklerde, sigara bağımlılarında ve hemolitik anemide seviyeleri artar.
Egzoz gazları	Gelişmiş ülkelerde CO zehirlenmelerinin en önemli sebeplerindendir.
Yangın ve ateş	CO, herhangi bir malzemenin yanması sonucunda meydana gelebilir.
Propan ve metan	CO, tamamlanmayan yanmaların sonucunda oluşan bir gazdır. Bu gaz, özellikle uygun olmayan ısınma sistemlerinde ve petrokimya endüstrisinde ortaya çıkar.
Metilen klorid	Boya seyreltici olarak kullanılmaktadır, karaciğerde CO'ya dönüşmektedir.

Sigara

Sigara dumanı içinde bulunur. Sigara kullananların COHb seviyesi kullanmayanlara göre 5 kat daha fazla olabilir.

2.1.4. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Epidemiyolojisi

CO zehirlenmesi, dünya çapında intihar veya kazara zehirlenmelerin önemli bir nedeni olarak kabul edilir. Günümüzde dünya çapında tüm zehirlenmelerin yarısından fazlası CO gazına bağlıdır (54). Kaza, çevresel maruziyet ya da kasıtlı olarak CO zehirlenmesi oluşabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde acil servis başvurularına dayanılarak yapılan çalışmalarda yılda 50.000 CO zehirlenmesi (100.000 nüfus başına 16 hasta) olgusunun görüldüğü bildirilmektedir (55). Ankara ilinde yapılan bir araştırmada, 2001-2011 yılları arasında meydana gelen zehirlenme sonucu ölümlerin %61.1'inin CO zehirlenmesinden kaynaklandığı ortaya konulmuştur (56). Acil servislere başvuran hastaların sayısı havaların soğuk olduğu mevsimlerde artmaktadır. Bu dönemlerde kömür gibi yakıtlarla ısınan evlerde, rüzgarlı günlerde ve gecelerde CO zehirlenmeleri daha sık görülür. Başvuru saatleri ve hastaların öyküleri incelendiğinde, hastaların genellikle sabaha karşı CO gazına maruz kaldıkları tespit edilmiştir. CO zehirlenmelerinde, hafif etkilenmiş hastalarda belirtilerinin geçici olması, CO maruziyetinin her yerde ve farkında olmadan oluşabilecek olması ve klinik ön tanı olarak çoğu zaman düşünülmemesi küresel insidansının belirlenmesini güçleştirmektedir. Türkiye'deki otopsi sonuçlarını inceleyen bir başka çalışmada 47.523 otopside 980 olguda CO zehirlenmesi görülmüştür. Yıllar bazında analiz edildiğinde 1998 yılından 2008 yılına doğru CO zehirlenme sayısında artış olduğu, en fazla zehirlenmenin 2007 yılında görüldüğü, o yıl kuzey ve batı yönünden kuvvetli rüzgâr nedeniyle olağan dışı ve anormal kar yağışı olduğu ve bunun da insanları uygunsuz kömür sobaları kullanmaya yönelttiği bildirilmiştir (57).

Yaş ilerledikçe, CO zehirlenmesi nedeniyle ölüm oranları artar, özellikle geriatric hastalarda bu oran daha yüksektir. Ölümcül olmayan vakalar genellikle 15-34 yaş arasındaki kişilerde görülür (1). CO zehirlenmelerinde riskli gruplar arasında, koroner arter hastalığı, hipoksi ve anemi gibi durumları olanlar, akciğer hastalığı olanlar, yeni doğanlar, gebeler ve 65 yaş üzerindeki kişiler yer almaktadır (58).

2.1.5. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Patofizyolojisi

Toksik etkilerin temelini CO nun Hb, miyoglobin, COX gibi enzimlerle bağlanması oluşturur. CO solunduktan sonra alveolokapiller membranı diffüzyon yoluyla geçer ve oksijene göre yaklaşık olarak 250 kat daha yüksek bir afinite ile Hb üzerindeki demir molekülüne geri dönüşümlü olarak bağlanır. Özellikle yüksek solunum sayısı ile birlikte COHb oluşumu hızla başlar. CO maruziyet süresi ve ortamda bulunan CO miktarı, COHb oluşumunu ve toksisite derecesini etkileyen önemli faktörlerdir. 10 ppm kadar düşük CO seviyelerine maruz kalma, yaklaşık %2'lik saptanabilir COHb seviyelerine yol açabilir (54). Dünya Sağlık Örgütü, 6 ppm'den daha yüksek seviyelerde uzun süre boyunca maruziyet potansiyel olarak toksik olduğunu öne sürmüştür. COHb seviyeleri, sigara içmeyenlerde %2 veya daha fazla, sigara içenlerde ise %10 veya daha fazla olduğunda anormal kabul edilir ve semptomlara neden olabilir (26).

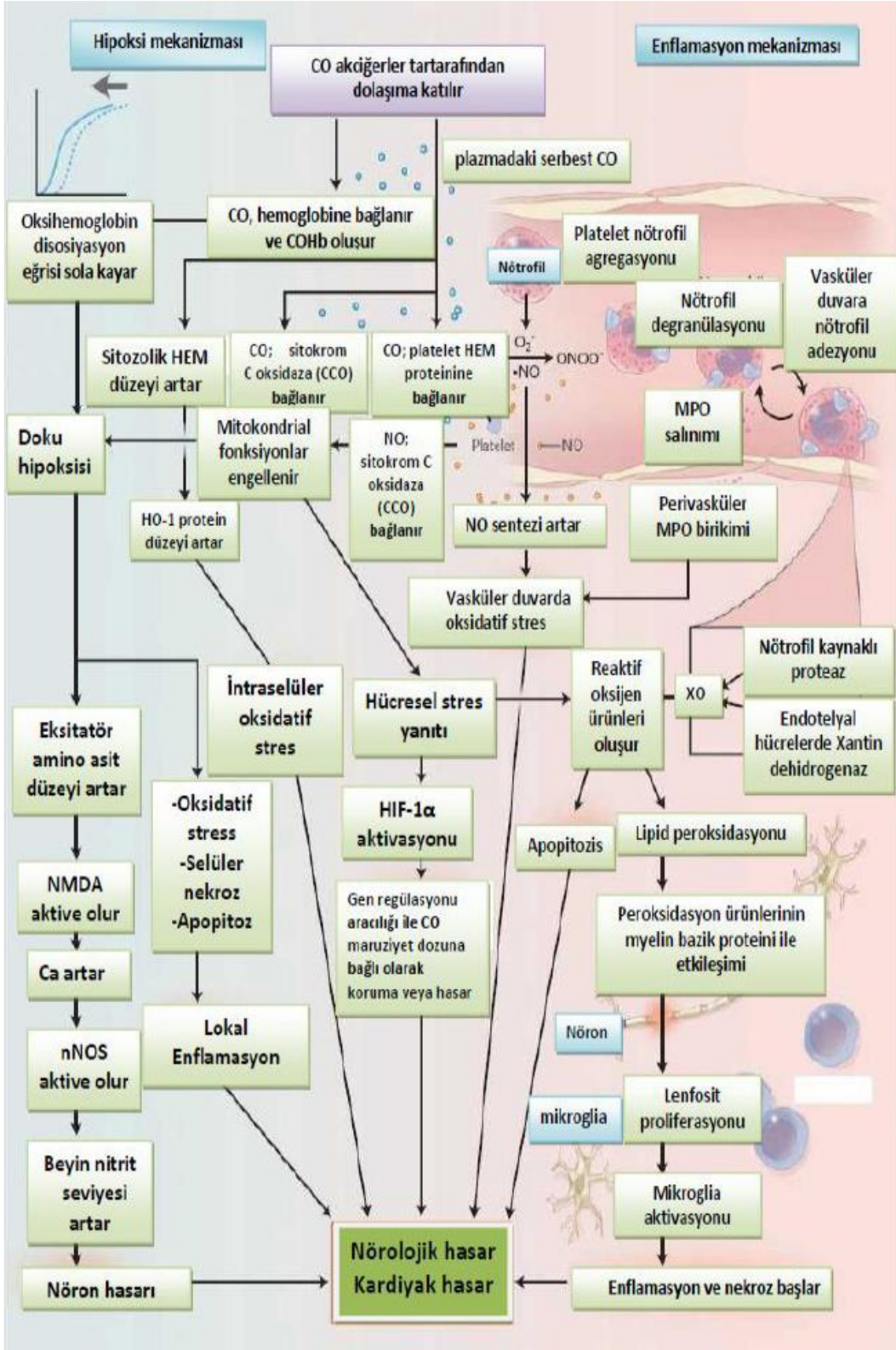
CO'in oluşturduğu hasar üç başlıkta değerlendirilebilir:

1- Hipoksi-iskemi: CO, oksijen molekülünün Hb'ye bağlanmasını engelleyerek etkisini gösterir. Ayrıca, Hb'ye bağlı olan oksijen moleküllerinin dokulara geçişini zorlaştırır. Bu etki, dokulara oksijen sunumunu zorlaştırarak Hb disosiasyon eğrisini sola kaydırır (59).

2- Hücresel toksisite: Emilen CO molekülünün yaklaşık %10-15'i, hücresel hasara neden olan damar dışı proteinlere bağlanır. Özellikle miyoglobine, guanilat siklaza ve sitokromlara bağlanarak zararlı etkilerini sergiler. COHb düzeyi normale dönmesine rağmen, komatöz hastaların klinik durumunda düzelme gözlenmez veya maruziyetten günler sonra belirtiler devam ederse, bu durum mitokondrial fonksiyon bozukluğu ile açıklanabilir. Bu hipotez, laboratuvar deneyinde %80 COHb içeren kırmızı kan hücrelerinin transfüze edildiği köpeklerde toksisite belirtileri görülmemesine rağmen, aynı COHb seviyesindeki köpeklerin %13'ü CO soluduğunda 15 dakika içinde ölmesi ile desteklenmektedir. CO plazmada çözünerek mitokondrial enzimlere bağlanır ve hücresel toksisiteye yol açar (58, 60).

3- Beyin lipid peroksidasyonu : CO zehirlenmesi sonucunda, CO'in enzim aktiviteleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Sitokrom oksidaz ve guanilat siklaz gibi

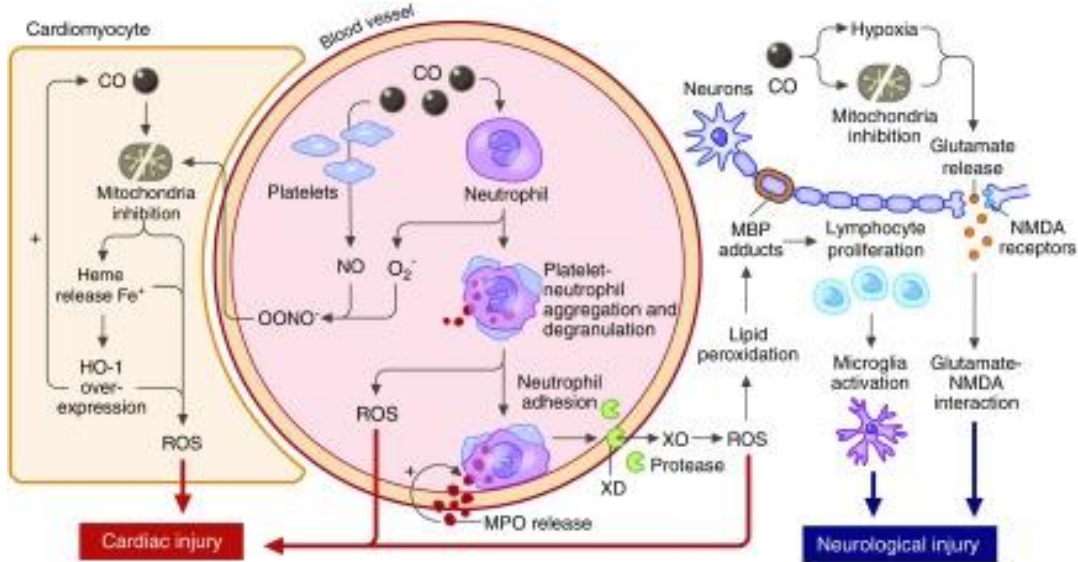
proteinlerin işlevleri zehirlenmenin ilk birkaç saat içinde yavaşlamaktadır. Böylece elektron taşıma zincirinin fonksiyonu azalır ve mitokondride oksidatif fosforilasyon yapılamaz, böylece serbest oksijen radikalleri oluşur (59). COHb düzeyinin neden olduğu nörolojik hasarın açıklaması mümkün olmadığından, bu radikallerle ilişkili olan lipid peroksidasyonu ile ilgili olabileceği de düşünülmektedir. Bu enzim fonksiyonlarının COHb düzeyinden bağımsız olarak, özellikle hipoksi ve hipotansiyon koşullarında daha belirgin bir şekilde bozulduğu da rapor edilmiştir (61). CO'nun neden olduğu iskemik hasarla birlikte kanlanmanın azalması, lökositlerin damar endotel yüzeyine yapışmasına yol açar çünkü reperfüzyon gerçekleşene kadar hareket edemezler. Reperfüzyon gerçekleştiğinde, lökositlerce salınan oksijenin serbest radikalleri hücre zarında lipid peroksidasyonuna neden olarak hasar oluşturur. Birçok çalışmada CO'nun beyinde lipid peroksidasyonuna ve lökositlerle ilgili inflamatuvar değişikliklere yol açtığı gösterilmiştir (61). CO zehirlenmesinde kalp dokusu oldukça fazla etkilediğinden, sistemik dolaşımda COHb bileşiklerinden kaynaklanan oksidatif stresin yanı sıra, miyoglobin adı verilen kalpte bol miktarda bulunan bir proteine bağlanan CO'un toksisitesi de artar. Miyoglobin, oksijen moleküllerinin depolandığı bir yerdir ve hücre içi oksijen taşımasında da görev alır (62). Miyoglobinin oksijen taşıma kapasitesi, CO ile bağlandığında azalır ve sonuçta kalp kası hücrelerine yeterli oksijen sağlanamaz (62). Ancak, herhangi bir oksidatif stres durumunda kalpte miyoglobin yıkıcı bir etki sergileyebilir. Oksiferri-miyoglobin gibi güçlü oksidanlara dönüşebilen etkileşimler, hidrojen peroksit (H₂O₂) veya lipid peroksidasyon ürünleri ile gerçekleşir. Bu dönüşüm, kalpte meydana gelen iskemik reperfüzyon hasarının önde gelen nedenlerinden biridir (63, 64).



Şekil 1: Karbonmonoksit zehirlenmesi patofizyolojisi (8)

2.1.6. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Beyin İskemi Mekanizmaları

CO zehirlenmesi sonucu, oksijen dağıtımında ve mitokondriyal oksidatif fosforilasyonda hasar meydana gelerek, hayatta kalanlarda nörolojik hasarlara yol açarak iskemik ve hipoksik beyin hasarına neden olabilir (16). Beyin hasarı, nörotoksisite, asitlik, iyon dengesi bozukluğu, depolarizasyon, oksidatif stres, nitrik oksit stresi, inflamasyon ve hücre ölümü gibi farklı nedenlerden kaynaklanabilir (65). Azalmış oksidatif fosforilasyon ve azalan ATP sentezinden kaynaklanan plazma zarı Ca^{2+} ATPaz'ın inaktivasyonuna bağlı olarak hücre içi kalsiyum akışı beyin hasarını artırır (65). ATP'deki azalmalar, mitokondriyal membran depolarizasyonuna, hücre ölümüne ve özellikle glutamat gibi nörotransmitterlerin salınımına neden olarak hücre içindeki proteazları ve lipazları aktive eder (65, 66). CO hipoksisi sırasında ve hemen sonrasında, sıçanlarda artan glutamat salınımı ve hidroksil radikal üretimi ile ilişkili beyin hasarı gözlemlenmiştir (7). Glutamat, N-metil-d-aspartat (NMDA) reseptörlerini aktive eder ve hücre işlev bozukluğuna neden olarak apoptozu artırır (65). Farelerde CO aracılı nörodejenerasyonu iyileştirmek için NMDA antagonistleri kullanımı gösterilmiştir (67).



Şekil 2: CO toksisitesinin inflamatuvar mekanizmaları

CO, trombosit NO yüzey hemoproteinlerinden uzaklaştırarak trombositleri aktive eder. NO, serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek ONOO oluşturur, mitokondriyal fonksiyonu inhibe eder ve trombositleri ve nötrofilleri aktive eder. Mitokondrinin inhibisyonu, reaktif oksijen türlerinin daha fazla üretilmesine yol açar ve serbest heme salınımına ve ardından heme oksijenaz (HO^{\cdot})'ın artmasına neden olarak oksidatif strese neden olur. HO^{\cdot} , serbest heme'yi daha endojen CO üretmek için metabolize eder ve bir pozitif geri besleme döngüsü yaratır. Aktive edilmiş nötrofiller, miyeloperoksidazı (MPO) degranüle edecek ve serbest bırakacak, bu da daha fazla nötrofil aktivasyonunun yanı sıra endotele yapışmasına neden olur. Nötrofillerden salınan proteazlar, endotel hücre ksantin dehidrojenazını (XD) ksantin oksidaza (XO) okside ederek ROS oluşturarak hücresel hasarın yanı sıra özellikle miyelin bazik protein (MBP) üzerinde de lipid peroksidasyonuna neden olur. Perokside olduğunda, MBP, lenfosit proliferasyonu, mikroglia aktivasyonuna neden olan eklentiler oluşturur ve sonuçta nörolojik hasara neden olur. Hipoksinin yaygın etkileri ve CO toksisitesinin doğrudan mitokondri üzerindeki etkisi, glutamat salınımını uyararak NMDA reseptörlerinin aktivasyonuna neden olur ve NMDA reseptörleri nörolojik hasara yol açar.

2.1.7. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Klinik Belirtileri ve Bulguları

CO zehirlenmesi, akut, gecikmiş veya kronik etkilerle farklı semptomlar ve bulgular oluşturabilir.

2.1.7.1. Akut Etkiler

CO zehirlenmesinin klinik göstergeleri oldukça çeşitlidir. Klinik belirti ve bulgular çoğu zaman özgün olmayıp birçok hastalığı taklit edebilir. Hastalar, çoğu zaman hücresel hipoksiyi telafi etmeye çalışan taşikardi ve takipneyle karşılaşabilirler. Baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, dikkat azalması çok yaygın görülen belirtilerdir. Bu durum, hastalığın spesifik olmayan viral bir hastalık, viral gastroenterit veya gıda zehirlenmesi ile karıştırılmasına neden olabilir. Uzun süreli maruz kalma, bayılma, bilinç bulanıklığı, epileptik nöbetler ve koma gibi durumlara neden olabilir. Hastalar ani

inme semptomları ile de başvurabilirler. Zehirlenme şiddetine bağlı olarak, belirtiler ve bulgular hafif, orta ve ağır olarak kategorize edilebilir (Tablo 2).

Tablo 2: Karbonmonoksit zehirlenmesinde, belirtilere göre zehirlenme şiddeti dereceleri

Zehirlenme Derecesi	Belirti ve Bulgular
Hafif	Bulantı, kusma, yorgunluk, baş ağrısı, dikkat azalması, görme problemleri
Orta	Nefes darlığı, göğüs ağrısı, konfüzyon, bayılma, güçsüzlük, taşikardi, takipne
Ciddi	Miyokardiyal iskemi,disritmiler, hipotansiyon, nöbetler, koma nonkardiyojenik akciğer ödemi, kardiyak arrest, solunum arresti

Benzer maruziyet şartlarına rağmen, zehirlenme yaşayan bireyler farklı semptomlar gösterebilirler. Çoğu hasta, %10'dan az COHb düzeyine sahip olduğunda semptom göstermez. COHb düzeyi %2,5 asemptomatiktir. Baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon ve mide bulantısı gibi belirtiler %20 ve daha yüksek COHb düzeyinde ortaya çıkabilir. KOAH veya anjina hastalarında daha düşük konsantrasyonlarda bile klinik belirtiler görülebilir. Böbrek yetmezliği, pankreatit, iskelet kası nekrozu ve hepatoselüler hasar gibi diğer sistemik komplikasyonlar da görülebilir (68).

Merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem, CO zehirlenmesinde hayati tehlike oluşturan iki sistemdir. Zehirlenmelerde en belirgin bulgular merkezi sinir sistemi etkilenmesinden kaynaklanır. CO'dan diğer birçok sistem etkilenir ve değişik belirti ve bulgular ortaya çıkar (Tablo 3).

CO koroner kan akışını arttırsa da, kalp kasındaki miyoglobine bağlanarak ve oksihemoglobin dissosiasyon eğrisini sola çekerek hücrenin respiratuar fonksiyonunu ve mitokondriye oksijen taşınmasını bozar ve hipoksi ve miyokard disfonksiyonu meydana gelir (68). Yapılan araştırmalar, yüksek seviyelerde CO maruz kalmanın iskemik kalp hastalığı riskini arttırdığını göstermiştir (68). Koroner arter hastalığı olan kişilerde, COHb seviyeleri %10'un altında olsa bile disritmi meydana gelebilir (59).

Muayenede hipotansiyon, bradikardi, taşikardi, nabız ve ritim değışiklikleri tespit edilebilir. CO zehirlenmelerinde, mortalite için ventriküler disritmiler ve nörolojik sekeller büyük ölçüde sorumlu tutulur. En yaygın olarak bilinen ölüm nedeni, ventriküler ritim bozukluklarının neden olduğu kardiyak arresttir (69).

Solunum sisteminde en sık karşılaşılan klinik pnömonidir. Pulmoner ödem ikinci en sık görülen hastalıktır. CO zehirlenmesi sonrası nadiren Akut Respiratory Distress Sendromu (ARDS) meydana gelebilir (47). COHb %50'nin üzerine çıktığında, akciğer patolojisi belirgin hale gelir. Kompansasyon için, hafif vakalarda takipne ve respiratuvar alkaloz görülebilir. Uzun süre maruz kalındığında, artan laktik asite bağı metabolik asidoz oluşabilir.

CO zehirlenmesi sonrası, bir komplikasyon olarak böbrek yetmezliğı de gelişebilir. Miyoglobüri; hipoksi, hipotansiyon veya rabdomiyoliz nedeniyle ortaya çıkabilir. Glikoz ve protein atılımı, kanama ve miyoglobin atılımı gibi diğerkomplikasyonlar da meydana gelebilir (58).

Muskulokutanöz sistem vazodilatasyon nedeniyle kiraz rengi alabilir. Cilt nekrozu ve CO'nun doğrudan toksik etkisine bağı olarak ciltte kabarcıklara neden olabilir. Hücresel yıkım, kas kasılmaları veya ajitasyona bağı rabdomiyoliz ile sonuçlanabilir. Kas hücreleri yıkıldığında, kreatin kinaz, miyoglobin ve potasyum gibi bileşenler kan dolaşımına karışır ve serum seviyeleri yükselir (70). Kas dokusu hasar gördüğünde, etkilenen iskelet kaslarında hassasiyet artar. Özellikle bacakların alt kısmında meydana gelen kas ölümü, böbreklerde ani tübüler hasara sebep olabilir. Ayrıca, CO zehirlenmesi sonrası Volkmann kontraktürü ve osteomyelit, kas nekrozu komplikasyonları olarak gelişebilir (47).

2.1.7.2. Gecikmiş Etkiler

CO zehirlenmesinin akut etkilerinin yanı sıra, uzun süreçte noropsikiyatrik sonuçları da içeren ekstrapiramidal semptomlar, kognitif bozukluklar ve psikomotor bozukluklar bildirilmiştir (58). Zehirlenmenin 2. gününden 240. gününe kadar ortaya çıkabilen bu sonuçlar, %1-47 oranında görülebilir. Konfüzyon, hafıza kaybı,

koordinasyon bozukluğu, nöbetler, dışkı ve idrar kaçırma, duygusal dalgalanmalar, konuşma bozuklukları, ilgisizlik, zihinsel bozukluklar, iştah kaybı, yönelim bozukluğu, yanlısamalar, Parkinson hastalığına benzer hareket bozuklukları, kortikal körlük, mutizm ve psikoz bu tabloda yer alır (58).

Tablo 3:Karbonmonoksit zehirlenmesinde etkilenen sistemlerdeki belirtiler ve bulgular

Etkilenen Sistemler	Belirti Bulgu ve Komplikasyonlar
Nöropsikiyatrik	Konvülziyon, koma, serebral ödem, lökoensefalopati, davranış bozukluğu, bilişsel bozukluk, mutuzm, psikoz, fekal ve idrar inkontinansı, ataksi, muskular rijitide, parkinsonizm, periferk nöropati
Kardiyovasküler	Anjina, taşikardi, ST segment değişikliği, hipotansiyon, aritmi, kalp blokları, miyokard enfaktüsü
Pulmoner	Pulmoner hemoraji ve ödem, unilateral diafragma paralizisi
Oftalmik	Retina hemorajisi,görme bozuklukları, papil ödemi, kortikal körlük, retrobulber nörit, ışık hassasiyeti
Muskuloskeletal	Rabdomyoliz, miyonekroz, kompartman sendromu
Renal	Miyoglobüriye sekonder akut renal yetmezlik, proteinüri
Hematolojik	Dissemine intravenöz koagülasyon, trombositopeni, lokositoz
Dermatolojik	Bül, alopesi, ter bezi nekrozu, ödem, siyanoz, eritematoz lekeler, solukluk, kiraz kırmızısı rengi deri
Gastrointestinal	Kusma, daire, melena, hematokezya, hepatik nekroz,
Vestibuler	Vertigo, tinnitus, nistagmus, santral işitme kaybı
Fetüs ile ilgili Durumlar	Konvülziyon, spastisite, serebral atrofi, hiperglisemi, hipokalsemi, psikomotor retardasyon, mikrosefali, ölüm
Metabolik	Laktik asidoz , hiperglisemi

2.1.7.3. Kronik Etkiler

Uzun süre düşük seviyede CO maruziyeti olan kişilerde baş ağrısı, yorgunluk, iştah kaybı, ilgisizlik, kişilik değişiklikleri ve uykusuzluk gibi şikayetler ortaya çıkabilir (58). Sigara içenlerde kronik CO maruziyeti nedeniyle ateroskleroz hızlandığı gözlemlenirken, ayrıca CO'ya uzun süre maruz kalanların çalışma ortamında kan basıncının yükseldiği de tespit edilmiştir (71).

2.1.8. Karbonmonoksit Zehirlenmesinin Merkezi Sinir sistemi Etkileri

CO zehirlenmesi durumunda en çok karşılaşılan belirti baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Bununla birlikte, konfüzyon, nöbet, idrar kaçırma ve koma gibi belirtiler de ortaya çıkabilir (72). Hastalarda, reflekslerin sertleşmesi, hareket bozukluğu (apraksi), algılama bozukluğu (agnozi), tik bozuklukları, işitme ve denge bozukluğu (vestibüler disfonksiyon), görme kaybı ve psikoz gibi belirtiler görülebilir (51). CO zehirlenmesinin ardından 7-240 gün sonra, nörolojik sendromlar ortaya çıkabilir (26). Bu hastalarda bellek kaybı, kişilik değişiklikleri, öğrenme güçlüğü, davranış problemleri, dikkat eksikliği, konsantrasyon bozuklukları, psikoz, Parkinson hastalığı belirtileri, felç, kore, hareket bozukluğu, periferik sinir hasarı ya da idrar kaçırma gibi semptomlar gözlenebilir (57). Gecikmiş nörolojik sendromlar, başlangıç semptomları daha şiddetli olan hastalarda daha sık görülür ve ek özel tedavilere ihtiyaç duymadan hastaların %75'i iyileşir (73). İleri yaş, bilinç bozukluğu gibi faktörler ve iki günden daha uzun süren koma , serebral disfonksiyonlar için önemli risk faktörleridir.

2.1.9. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Tanı

Kronik CO zehirlenmesi teşhisi oldukça zordur ve akut CO zehirlenmesinde genellikle anlamlı bir hikayeden şüphelenilir (74). CO zehirlenmesinin tanısı, yüksek COHb seviyesinin arter kan gazı örneğinde ölçülmesi ve uyumlu bir hikaye ile fizik muayeneye dayanmaktadır. Hemodinamik durumu stabil olan hastalarda, venöz kan gazı örnekleri de sıkça kullanılır (75).

Hastanın şikayetleri; sağlık çalışanları veya hastanın yakınlarından alınan bilgiler göz önüne alınarak, kapsamlı bir öykü ve muayene yardımıyla, tanı genellikle

konulur. Akut CO zehirlenmesi genellikle şüphelenilen bir hikaye ile birlikte düşünülürken, kronik CO zehirlenmesi tanısı zor olabilir. CO maruziyetinin ölçülebilmesi için standart nabız oksimetresi (SpO2) yeterli değildir, çünkü COHb'i oksihemoglobinden ayırt edemez. Olası bir CO maruziyeti durumunda, laboratuvar testleri yapılmalıdır. Bu testler arasında arter kan gazı COHb düzeyi, laktat düzeyi, serum CK, CK-MB ve troponin düzeyleri, elektrokardiyografi (EKG), serum biyokimyasal parametreleri, tam kan sayımı, idrar tetkiki, LDH, myoglobin seviyeleri, methemoglobin ve diğer toksikoloji incelemeleri, göğüs radyografisi, BT, MR ve single-photon-emission-computed tomography (SPECT) yer alabilir.

CO zehirlenmesi, çeşitli sistemlerin hafif veya şiddetli olarak etkilenebileceği için geniş bir ayırıcı tanı listesine sahiptir. Ayırıcı tanı listesi özetle şu şekildedir;

- Grip vb. viral enfeksiyonlar
- Akut koroner sendrom, kardiyak aritmiler, miyokardit
- Yanıklar, sepsis, şok
- Alkol, ilaç intoksikasyonu
- Anemi
- Delirium, psikiyatrik ve mental bozukluklar
- Migren, menenjit, ensefalit
- Kafa travması

2.1.10. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Medikal Tedavi ve Takip

CO zehirlenmesi tedavisinde en önemli unsur oksijendir. CO zehirlenmesi şüphesi olduğunda hemen oksijen tedavisine başlanmalıdır. Geri dönüşümsüz rezervuarlı maske ile 10-15lt/dk hızında verilen %100 oksijen ile NBO₂ tedavisi uygulanabilir. Hasta genel olarak iyi durumdaysa, bilinci açıksa ve klinik ek şikayetleri

ya da hafif bulguları varsa, %100 nemlendirilmiş oksijen 4-6 saat boyunca verilmelidir. Hastanın bilinci kapalı ise, solunum yolu güvenliği sağlanmalıdır. Gerektiğinde entübe edilerek %100 oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Tedavinin devamı, hastanın şikayetleri azalana veya kan COHb seviyesi %5'in altına düşene kadar önerilir, kardiyovasküler veya pulmoner semptomlar varsa %2'nin altı önerilir (53).

Hiperbarik oksijen tedavisi, deniz seviyesindeki hava basıncının 2-3 katı basınçta % 100 oksijen sağlanmasıdır. Bu tedavi, parsiyel arteriyel oksijen basıncını yaklaşık 2000 mmHg'ye yükseltir (22). CO zehirlenmesinde HBO₂ tedavisinin kimlerde kullanılacağı tartışmalıdır.

HBO₂ tedavisinin en sık endikasyonları tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4 : Hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonları

Kesin endikasyonlar	Göreceli endikasyonlar
Anormal nörolojik muayene veya bilinç durumunda bozulma	4 saat %100 HBO ₂ tedavisine rağmen devam eden baş ağrısı, baş dönmesi
Senkop veya near senkop	Dirençli asidoz
Nöbet , koma	Yetişkinlerde %25 den fazla COHb değeri
Uzun süreli maruziyet öyküsü	Anormal nöropsikiyatrik test sonuçları
Miyokardiyal iskemi	
Gebede COHb düzeyinin %15 ten fazla olması veya fetal distress belirtilerinin olması	

2.1.11. Karbonmonoksit Zehirlenmesinde Prognoz

CO zehirlenmesi sıkça karşılaşılan bir durum olsa da, farklı tanılar ile tedavi edilebilir. Kış aylarında hem CO zehirlenmesi hem de gribal enfeksiyonların sık görülmesi, birçok CO zehirlenmesinin yanlış teşhis edilmesine yol açabilir. Zehirlenme vakalarının çoğunun ölümcül olmaması, bu konuda en büyük teselli kaynağıdır. Ancak,

CO zehirlenmesinin uzun vadeli sonuçlarını tahmin etmek hala mümkün değildir. CO zehirlenmesi sonucu toksisite gelişen bireylerde, orta derecede semptomlar dışında diğer semptomlar yoksa, nörolojik bulgular normal ve ek tedaviye ihtiyaç duyulmuyorsa, 4-6 saat sonra hastaneden ayrılabilirler. CO zehirlenmesi sonrası ciddi intoksikasyonu olan hastalarda, gecikmiş nörokognitif defisitlerin şiddetini azaltmak için HBO tedavisinin etkileri konusunda farklı görüşler ve tartışmalar mevcuttur.

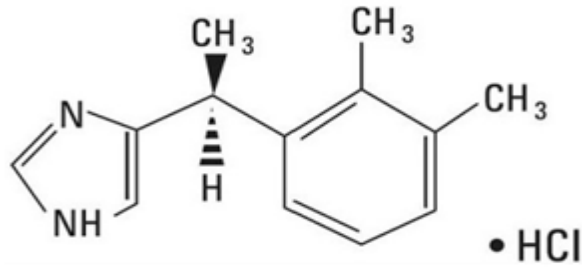
CO zehirlenmesi ile ilgili verilerin ortak kararda toplanamamasına rağmen, ciddi zehirlenme vakalarının %30'u ölümlle sonuçlanmaktadır. Mortalite ve morbidite için risk faktörleri arasında kardiyak arrest, koma, yüksek COHb düzeyleri, metabolik asidoz, ileri yaş, komorbidite ve nörolojik bulgular bulunmaktadır (76).

2.2. Deksmetomidin

DEX, anestezi uygulamalarında sıkça kullanılan ve bir alfa 2 (α_2) agonisti olan medetomidinin stereoizomeridir (77). Perioperatif dönemde görülen birçok kardiyovasküler cevabı baskılayan, yüksek seçici, spesifik ve güçlü bir α_2 adreno reseptör agonisti olan DEX'in sedatif, analjezik ve sempatotik etkileri bulunmaktadır (78, 79).

2.2.1. Deksmetomidinin Fizyokimyasal Özellikleri

DEX, medetomidinin dekstro izomeridir ve etkin formudur. Lipofilik bir ajan olan medetomidin, α_2 adreno reseptörler için selektivitesi olan bir ajandır. DEX suda tamamen çözünebilir ve pKa değeri 7,1 olan bir iyonizasyon sabitine sahiptir.



Şekil 3: DEX'in kimyasal yapısı

Kimyasal formülü $C_{13}H_{16}N_2HCl$ olan (+)-4-(S)- [1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H-imidazol monohidroklorürün kimyasal adıdır. Bu bileşik 236,7 molekül ağırlığına sahiptir.

2.2.2. Deksmetomidinin Farmokinetik Özellikleri

DEX, damar içi uygulama sonrası hızlı bir şekilde dağılır ve yarı ömrü yaklaşık 6 dakikadır. İlaç eliminasyonu yarı ömrü 1,5-2 saat aralığında değişir ve infüzyon süresine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Örneğin, 10 dakikalık infüzyon sonrası yarılanma süresi 4 dakikadır. 8 saatlik bir infüzyon sonrasında yarı ömrü 250 dakikadır (80, 81). Özellikle albumin ve $\alpha 1$ glikoprotein gibi proteinlere bağlanma oranı %94'tür. Büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilir. Konjugasyonun ardından N-metilasyon veya alifatik hidroksilasyona uğrayarak oluşan metabolitleri %95 oranında idrarla ve %5 oranında dışkıyla atılır.

2.2.3. Deksmetomidinin Farmodinamik Özellikleri

Presinaptik $\alpha 2$ -adrenoseptör stimülasyonu, sempatik sinir uçlarında norepinefrin salınımını baskılar. Postsinaptik reseptörlerin aktivasyonu, DEX gibi $\alpha 2$ agonistleri tarafından G proteine bağlanarak gerçekleştirilir. Bu nedenle, DEX kan basıncı ve kalp atış hızı azaltır (77). Santral sinir sistemindeki "lokus seruleus" gibi özellikle $\alpha 2$ reseptörlere bağlanarak yatıştırıcı ve kaygı giderici etkisi bulunur. DEX, spinal korddaki $\alpha 2$ -adrenoseptörlerine bağlanarak ağrı kesici etki gösterir (77, 80).

2.2.4. Deksmetomidinin Santral Sinir Sistemine Etkileri

Serebral vasküler yatakta oldukça yaygın olarak bulunan α_2 reseptörleri, spesifik bir vazokonstriktif yanıtı neden olan bir aktivasyona sahiptir. DEX kortikal kan damarlarında norepinefrin salınımını azaltmak için presinaptik reseptörlerin aktivasyonu kullanılırken, vasküler düz kas tonusunu arttırmak için postsinaptik reseptörlerin stimülasyonu kullanılır. Bu nedenle, DEX infüzyonu, vasküler düz kas konstriksiyonunu doğrudan artıran Ca akışında artışa neden olur. Ayrıca, dolaylı olarak santral sempatik aktivitede değişikliklere neden olur. Beyin kan akımını etkileyerek serebral metabolik hızı azaltır.

Beyindeki fokal iskemi durumunda, 9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda uygulanan DEX'in korteks infarkt hacmini %40 azalttığı ve ayrıca minimal hiperglisemi ve hipotansiyon oluşturduğu gözlenmiştir. DEX ayrıca, bilinen nöroprotektif etkisini $\alpha_2\text{A}$ adrenoreseptör alt tipine bağlanarak göstermektedir. Oklüzyon sonrasında, geçici olarak yüksek doz DEX verilen sıçanlarda (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$), infarkt hacminde (beynin korteksinde %31, striatumda ise %20 oranında) azalma tespit edilmiştir (82). 24-48 yaş arası gönüllülerde, 1 mikrogram/kg iv bolus uygulamasından sonra, düşük dozda 0.2 mikrogram/kg/sn ve yüksek dozda 0.6 mikrogram/kg/sn DEX infüzyonu ile beyin kan akımında azalma gözlemlendi. İlaç kesildikten sonra bile, beyin kan akımı 30 dakika boyunca düşmeye devam etmiştir. Bu azalmanın, serebral düz kaslardaki α_2 reseptörleri yoluyla oluşan vazokonstriksiyona veya serebral metabolik hızın azalmasına bağlı sekonder kompensatuar beyin kan akımı değişikliklerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (83).

Uyanık beyin cerrahilerinde, 0,1-0,3 mikrogram/kg/saat dozlarında DEX infüzyonunun kullanımı, ameliyat sırasında işlevsel testlerin uygulanabilmesine olanak tanımıştır (84). Santral nöradrenerjik inhibisyon yaparak, DEX'in epilepsi hastalarında nöbet sıklığını azalttığı gösterilmiş olup bu yöntem epilepsi cerrahisi ve uyanık kraniotomilerde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır (85).

2.2.5. Deksmetomidinin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Parasempatik etki bradikardiye yol açarak, DEX α_2 agonisti etkisi nedeniyle oluşur. Periferik α_2 reseptörlerindeki uyarılma ile birlikte sistemik vasküler direnç (SVD) artışı meydana gelir ve başlangıçta kan basıncında geçici bir artış oluşur. Ancak, santral sinir sistemindeki α_2 agonizm, periferik etkinin önüne geçer ve hipotansiyonla birlikte bradikardi ortaya çıkar (77-81).

2.2.6. Deksmetomidinin Solunum Sistemine Etkileri

Sedatif ve analjezik uygulamalarında sıkça karşılaşılan bir sorun olan solunum depresyonu, DEX tedavi dozlarında beklenmemektedir. Bununla birlikte, dispne, solunum seslerinde azalma, bradipne, bronkodilatasyon ve hipoventilasyon gibi belirtiler gözlemlenebilir (86).

2.2.7. Deksmetomidinin Nöroprotektif Etkileri

Yapılan bir çok çalışma, genellikle DEX'in nöroprotektif etkileri için farklı açıklamalar sunar. Son yıllardaki ilgili çalışmaları sıralayarak ve özetleyerek, DEX'in nöroprotektif etkilerinin esas olarak beş ana maddede sıralayabiliriz:

1-İnflamasyonu azaltarak: Son çalışmalar, sinir sistemindeki aşırı inflamasyonun; travmatik beyin hasarı, subaraknoid kanama, serebral iskemi ve iskemi-reperfüzyonun neden olduğu ikincil beyin hasarında temel bir faktör olduğunu göstermiştir. DEX tedavisi, hasarlı sinir dokusundaki nötrofil ve mikrogliya sayısını önemli ölçüde azaltır (87). Son zamanlarda yapılan birçok çalışma, DEX'in Toll benzeri reseptör 4 (TLR4-) veya Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) ile ilgili yolları inhibe ederek İnterlökin 1 Beta (IL-1 β), İnterlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) gibi inflamatuvar mediatörlerin salınımını azaltarak sinir sistemindeki inflamatuvar hasarı azalttığı gösterilmiştir (87).

2-Apoptozu azaltarak: Çeşitli sinir sistemi yaralanma modellerinde, yaralanma bölgesinde çok sayıda apoptotik hücre bulunduğudur ve DEX, apoptotik sinir hücrelerinin sayısını başarılı bir şekilde azalttığı ve apoptoz ile ilgili proteinlerin ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (88-90). Bcl-2 protein ailesi mitokondriyal apoptoz yolunda önemli bir rol oynar ve proapoptotik protein B hücreli lenfoma-2 ile ilişkili X (Bax) ve antiapoptotik protein Bcl-2 bunun önemli bileşenleri olan protein ailesindedir. Bu iki protein arasındaki denge, fizyolojik durumda normal apoptoz sürecini korur (91). DEX'in sinir hasarından sonra Bax'taki artışı ve Bcl-2'deki düşüşü tersine çevirebildiğini ve kaspaz-3 seviyesini inhibe ettiğini, böylece sinir hasarından sonra apoptozu hafiflettiğini göstermiştir (90, 92, 93).

3- Otofajiyi azaltarak: Travmatik beyin hasalı farelerin beyinlerinde otofajinin aşırı aktive olduğunu ve otofaji belirteçleri Beclin-1 ve hafif zincir 3I/II (LC3I/II) önemli ölçüde arttığını ve bu da kan beyin bariyerini bozduğunu, beyin ödemi ve hücre yıkımına yol açtığını gösterildi. Ancak DEX, Beclin-1 ve LC3I/II seviyelerini önemli ölçüde azaltarak otofajiyi ve hasarı hafiflettiği gösterildi. Otofaji aktivatörü rapamisin ile ön işleme tabi tutulan farelerde DEX'in otofajiyi azaltma üzerindeki nöroprotektif etkisi tersine çevrildiği ve DEX, Nrf2/ROS sinyal yolunu düzenleyerek travmatik beyin hasarı kaynaklı otofajiyi inhibe ettiği gösterildi (90).

4-Kan Beyin Bariyerini koruyarak ve beyin ödemi azaltarak: Beyin hasarından sonra aşırı inflamatuvar yanıtın kan beyin bariyerini (KBB)'nin bozulmasına ve sinir hasarına yol açabileceğini düşündürmektedir (94). Periferik nötrofiller, makrofajlar ve diğer inflamatuvar hücreler, hasarlı KBB yoluyla beyne göç edebilir ve inflamatuvar yanıtı daha da şiddetlendirebilir (95). DEX, travmatik beyin hasarından sonra beyindeki inflamatuvar araçlar olan IL-1 β , IL-6 ve TNF-a ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (87, 90, 96).

5- Hücresel yapıyı koruyarak: DEX'in sinir yaralanmasından sonra hücresel yapıların korunmasında önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (97). DEX'in astrosit zarının ve nükleer yapının bütünlüğünü koruyabildiğini ve bu hücre tipinin glial iletim, sinaptik yeniden şekillenme, boşluk bağlantıları, enerji metabolizması, bilgi iletimi ve diğer süreçler yoluyla nöronlara destek sağladığını gösterilmiştir (97, 98).

Bu etkiler arasında, inflamatuvar yanıtın azaltılması en önemlisidir. Pratik olarak tüm çalışmalar, DEX'in nöroprotektif etkisinin sinir sistemi iltihabını iyileştirdiğini göstermektedir.

2.2.8. Deksmetomidinin Diğer Sistemlere Etkileri

DEX, kortizol sentezini etomidat gibi inhibe ederek benzer bir etki gösterir. Büyüme hormonu salınımını artırarak, katekolamin sentezini de azaltarak insülin benzeri etki oluşturur (99).

DEX, gastrointestinal sistemde salgı üretimini azaltarak motiliteyi yavaşlatır, üriner sistemde serum kreatinin seviyesini düşürerek serbest su klirensini artırır ve sonuç olarak idrar çıkışını artırır (100).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, immünite üzerindeki inflamatuvar yanıtı engelleyici ve ölüm oranlarını azaltıcı etkilere sahip olduğu gösterilmiştir (101).

DEX, kaslar üzerinde benzodiazepinler gibi santral etkisi olmasına rağmen nöromusküler kavşakta etkili değildir. Ancak yüksek doz opioidlerin neden olduğu kas rijiditesini azaltabilirler (102).

DEX ve diğer α_2 agonistleri, α_2B reseptörlerindeki aktiviteleri nedeniyle titremeyi bastırdıkları düşünülen, beyindeki hipotalamik termoregülatör merkezinde etkili olurlar (103). Meperidin ile birlikte düşük doz DEX'in kullanımı, titreme eşiğini azalttığı gösterilmiştir (104).

2.2.9. Deksmetomidinin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları

DEX infüzyonu sırasında en sık rastlanan yan etkiler arasında tansiyon düşüklüğü, kalp atım hızının yavaşlaması, mide bulantısı, ağız kuruluğu ve hipoksi bulunur. Diğer bildirilen yan etkiler arasında ateş, siyanoz, kas güçsüzlüğü, kalp iletim bozuklukları, kalp durması, göğüs ağrısı, akciğer ödemi, bronkospazm, solunum

depresyonu, bayılma, sinir hasarı, yüksek kan potasyumu, yüksek kan şekeri ve laktik asidoz sayılabilir. DEX, DEX'e karşı aşırı hassasiyeti olan kişilerde kullanılmamalıdır. DEX'in 18 yaş altındaki çocuklar üzerindeki etkililiği ve güvenilirliği belirtilmemiştir (80, 82-84, 86, 105-109).

2.2.10. Deksmetomidinin Kullanım Endikasyonları ve Doz

DEX'in anestezi indüksiyon ajanı olarak tek başına kullanımı önerilmemektedir. Bunun yerine, daha çok postoperatif sedasyon ve anestezi idamesinde destekleyici bir ajan olarak kullanılır (77). Alfa-2 adrenerjik reseptör agonistleri, sedatif, anksiyolitik ve ağrı kesici özelliklere sahiptir ve önemli bir premedikasyon aracı olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla en çok klonidin ve DEX üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (101). Ayrıca, düşük doz DEX infüzyonunun amnezi özellikleri taşıdığı da gösterilmiştir (110). Endotrakeal entübasyon sırasında oluşan hemodinamik değişikliklerin azaltılması, operasyon sırasında kan dolaşımının stabilitesinin sağlanması ve anestezi ve analjezi gereksinimlerinin azaltılması, önemli avantajlar arasındadır (77, 110). Sevofluran'ın DEX ile birlikte kullanımında, anlamlı derecede düşük Minimum Alveoler Konsantrasyon (MAK) gereksinimi olduğu gösterilmiştir (111). 0,33-0,67 µg/kg DEX intravenöz olarak uygulandığında, cerrahi işlem öncesinde etkili bir sedasyon oluşur. Bu doz aralığı kullanıldığında, endotrakeal entübasyon sırasında hemodinamik yanıtı azaltır (112).

DEX'in etkisi hızlı bir şekilde başlar (15 dakika) ve yarı ömrü 1,5 saat kadardır. İlaç, karaciğerde metabolize edilir ve atılımı idrar yoluyla gerçekleşen metabolitler oluşur. Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltılması gerekir. Yetişkin hastalar için, en sık kullanılan uygulama yöntemi, ortalama 10 dakika boyunca intravenöz olarak 1 mcg / kg'lık bir yükleme infüzyonu ile başlatılmalıdır, ardından 0.2-0.7 mcg / kg / saat'lik idame dozu verilmelidir (Tablo 5).

Tablo 5 : Deksmetomidin uygulama yolu ve dozajı (80)

Uygulama Yolu	Doz
İntravenöz	1 mcg/kg yükleme (10-20 dakikada) 0.2-0.7 mcg/kg/sa idame
İntramusküler	2.5 mcg/kg
Spinal	0.1-0.2 mcg/kg
İntranazal	1-2 mcg/kg
Periferik Sinir Blokları	1 mcg/kg
Epidural	1-2 mcg/kg
Bukkal	1-2 mcg/kg

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney hayvanları laboratuvarından temin edilmiş 28 dişi, ortalama 250 gr ağırlığında Wistar albino rat ile gerçekleştirilmiştir. Deneyde kullanılan CO gazı HABAŞ Sınai ve Tıbbi Gazlar Endüstrisi A.Ş. ye İzmit'te 3000 ppm konsantrasyonlarda CO içerecek şekilde hazırlandı.

Deney Gruplarının Oluşturulması

Deney hayvanları laboratuvar koşullarında tutuldu ve 12 saat boyunca aç kalması sağlandı. Sırasıyla, ratlar kura ile rastgele seçildi ve aşağıda belirtilen işlemleri uygulamak üzere gruplandırıldı.

Grup 1: Kontrol grubu (n=7); 7 adet rat, deney kabına yerleştirildi ve 30 dakika boyunca odada havalandırıldı. 30. dakikanın sonunda ötenazi uygulandı, kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 2: Deksmetomidin grubu (n=7); 7 rattan oluşan bu grup 30 dk önce intraperitoneal DEX (10 µg/kg/dk) verilip deney fanusu içerisine yerleştirildi. 30 dakika süresince oda havasında solutuldu. 30. dakikanın sonunda ötenazi uygulandı kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 3: CO zehirlenmesi grubu (n=7); 7 adet rattan oluşan grup deney fanusuna yerleştirildi. Deney fanuslarına yerleştirilen fareler, 30 dakika boyunca dakika 3 litre/dakika hızında 3000 ppm konsantrasyonunda CO gazı ile solutuldu ve CO zehirlenmesi oluşturuldu. 30. dakikanın sonunda ötenazi uygulandı kan ve doku örnekleri alındı.

Grup 4: CO zehirlenmesi+Deksmetomidin grubu (n=7); 7 adet rattan oluşan grup deney fanusuna yerleştirildi ve ardından 30 dakika boyunca 3 litre/dakika hızında 3000

ppm konsantrasyonunda CO gazı solutularak CO zehirlenmesi oluşturulduktan sonra 30 dakika boyunca intraperitoneal DEX (10 µg/kg/dk) verildi. Sonrasında ötenazi uygulanarak kan ve doku örnekleri alındı.

Deney grupları ve sayıları

Tablo 6: Deney grupları ve sayıları

Deney ve kontrol grupları	Grup başına hayvan adedi	Tekrar sayısı	Kullanılan toplam Hayvan sayısı/grup
Sham grubu	7	1	6
Deksmedetomidin grubu	7	1	6
CO zehirlenme grubu	7	1	6
CO zehirlenmesi+ Deksmedetomidin grubu	7	1	6
Kullanılan toplam hayvan sayısı			24

İmmünohistokimyasal analiz

Bu çalışmada immünohistokimyasal analiz için prefrontal ve hipokampal bölgeden alınan olan dokular formaline alınıp en az bir gün bekletildikten sonra parafin bloklama için doku takibi yapıp bloklandı. Bloklar mikrotom ile kesilip, 5 µm kalınlığında kesitler alındı. Daha sonra bu kesitler lam üzerine yerleştirildi. Bu kesitler, bir gece boyunca 54°C'lik bir etüvde inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında, kesitler iki kez 20'er dakika ksilolde yıkanarak parafinden kurtarıldı. Daha sonra, kesitler %100, %90, %80 ve %70 azalan alkol serilerinden geçirilerek rehidrate edildi. Kesitler önce

fetal buzağı serumu (PBS) ile iki kez yıkandı ve ardından taze hazırlanmış olan 250 ml sitrik asit (pH: 6,0) tamponu içinde mikrodalga ışınımına maruz bırakılarak antijenik epitoplara açığa çıkması sağlandı. Mikrodalga uygulaması sonrasında kesitler oda sıcaklığında 20 dakika soğutularak ve ardından PBS ile üç kez beşer dakika oda sıcaklığında yıkandı. Sonrasında, dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini doyumak için kesitler %3'lük H₂O₂ solüsyonunda oda sıcaklığında 20 dakika bekletildi. Kesitler üç kez beşer dakika PBS ile yıkandı ve ardından özgül olmayan bağlanmaları engellemek için bloklama solüsyonu ile oda sıcaklığında 7 dakika bekletildi. Bloklama solüsyonu kaldırıldıktan sonra, örnekler anti-bcl-2 antikoları ile inkübe edilerek gece boyu +4°C'de nemli ortamda tutuldu. Olumsuz kontrol olarak uygun izotip kontrol antikoları veya serumlar kullanıldı ve primer antikolarla aynı yoğunlukta (konsantrasyonda) olmaları sağlandı. Primer antikor inkübasyonu sonrasında, kesitler 3 kez 5 dakikalık yıkama işlemine tabi tutulduktan sonra, biotin ile işaretlenmiş sekonder antikolarla 45 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.

Sekonder antikor aşamasından sonra, doku örneklerinin üzerine streptavidin-peroksidaz kompleksi eklendi ve 30 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletildi. PBS ile yıkama aşamalarını takiben, Diaminobenzidin (DAB) solüsyonu damlatılarak antijen-antikor kompleksleri görünür hale getirildi ve suda yıkandıktan sonra Mayer'in hematoksileni ile boyandı. Örnekler daha sonra artan alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi, ksilolden geçirilerek şeffaflaştırıldı ve kapatma solüsyonu ile kapatıldı. Sonrasında çıkan kromojenik reaksiyon ışık mikroskopunda bu antikoların immunekspresyonları incelendi. Ekspresyon yoksa 0, zayıf 1, orta 2 ve güçlü ekspresyon 3 şeklinde skorlanarak semikantitatif değerlendirme gerçekleştirildi ve gruplar arasında istatistiksel bir farkın olup olmadığı Mann Whitney U testine göre değerlendirildi.

Biyokimyasal Materyal ve Analiz:

Kan ve Doku Örneklerinin toplanması ve hazırlanması:

Ratlar sakrifiye edildi ve intrakardiyak ponksiyonla kan örnekleri biyokimya tüpüne alındı. Biyokimya kanları 1500 dakika dönme hızıyla 10 dakika santrifüj edilip serumları ayrılarak porsiyonlandı.

Beyin dokuları ise çıkarıldıktan sonra serum fizyolojik ile yıkandı ve sağ hemisferleri tartıldıktan sonra hemen sıvı nitrojende dondurularak – 80 °C de saklandı.

Çalışma zamanı tüm doku örnekleri 1/6 fosfat tampon (pH: 7,4) içerisinde bıçaklı homojenizatörle homojenize edildi ve ardından 20 000 dakika dönme hızıyla santrifüj edilerek süpernatantları ayrıldı.



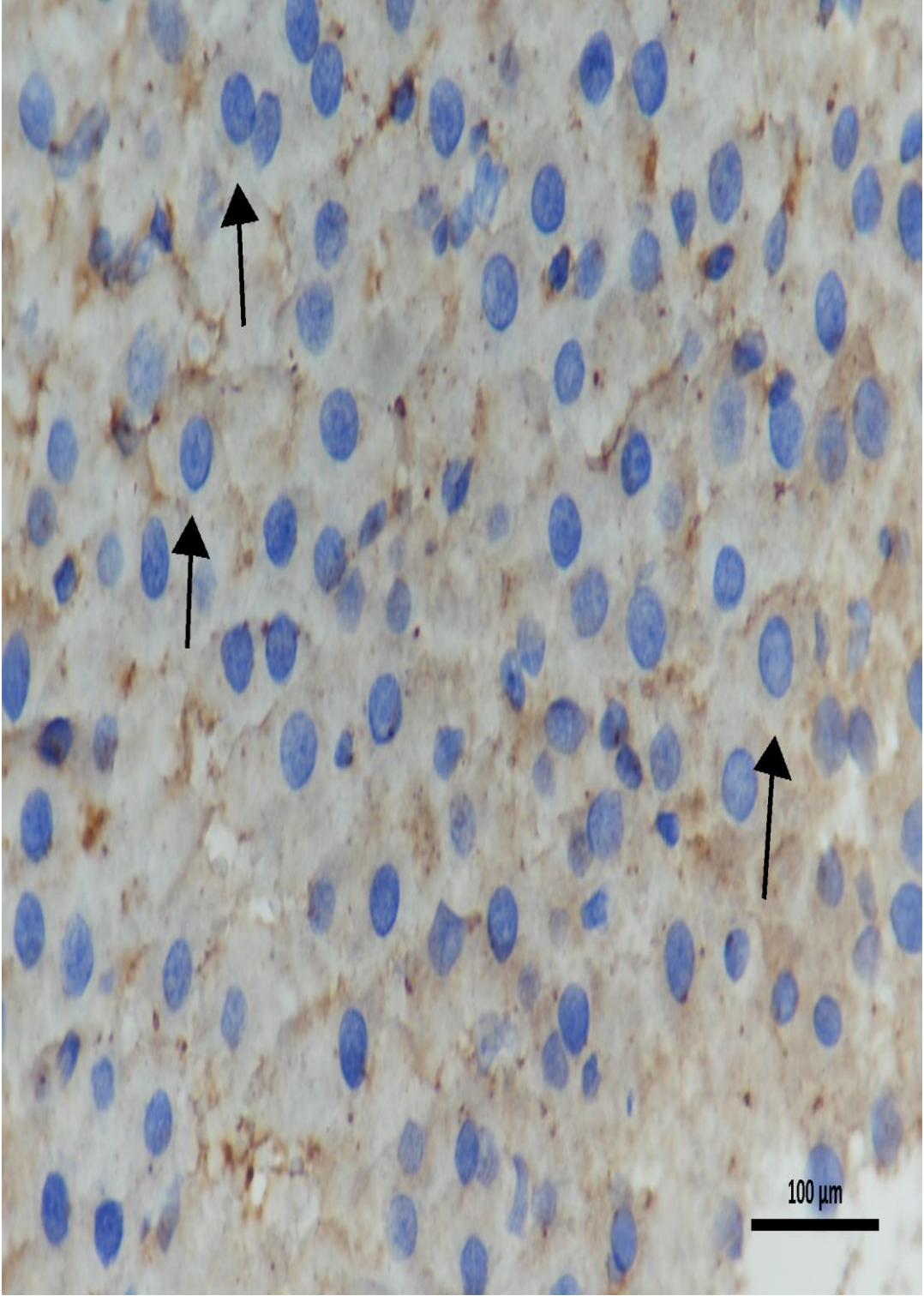
Resim 1: Ratlardan çıkarılan beyin dokusunun anterior görüntüsü



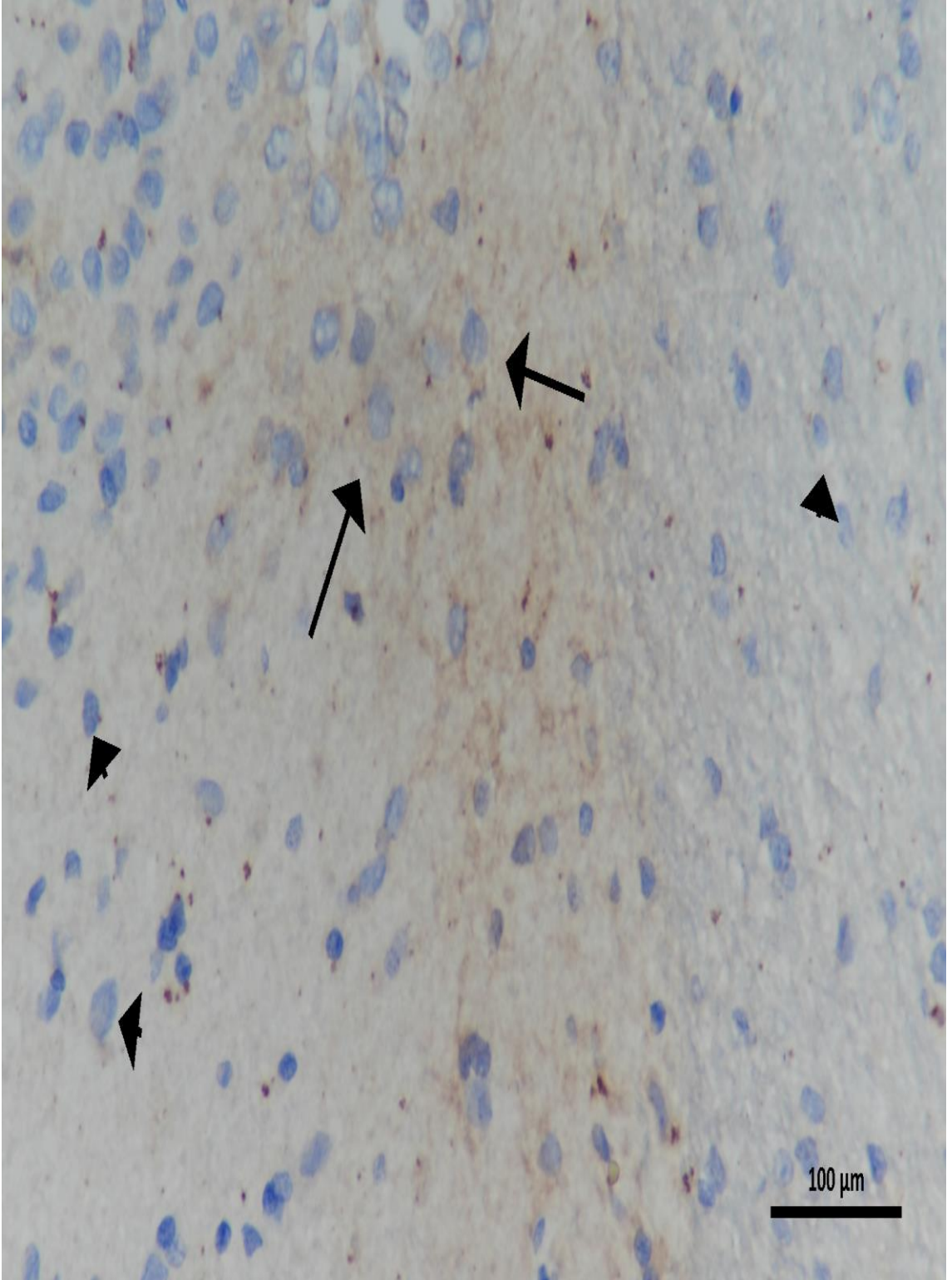
Resim 2: Ratlardan çıkarılan beyin dokusunun posterior görüntüsü



Resim 3: Ratlardan çıkarılan beyin dokusun anterior görüntüsü 2



Resim 4: Kontrol grubu beyin kesitinde anti-bcl-2 güçlü düzeyde pozitif boyanan hücreler (ok), bar 100 μm



Resim 5: DEX + CO grubu beyin kesitinde anti-bcl-2 orta düzeyde pozitif boyanan hücreler (ok) ve boyanmayan (ok başı) hücrelerin olduğu alan, bar 100 μm

Yapılacak ölçümler ve izlenecek parametreler

Biyokimyasal parametreler

Tüm homojenatlarda ve süpernatantlardaki total protein düzeyleri Bradford yöntemi ile spektrofotometrik olarak çalışıldı. Homojenatlardaki MDA düzeyleri ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Süpernatantlardaki SOD ve CAT aktivite değerleri ticari kitlerle ölçülecek ve NO ve ADMA düzeyleri ise ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Enzim aktivite değerleri süpernatantlardaki protein değerlerine bölünerek normalize edilerek hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Versiyon 22,0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma değerleri ile sunuldu. Grupların normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Bağımsız ikiden fazla grup arasında sayısal ölçümlerin istatistiksel karşılaştırması veriler normal dağıldığı için Tek yönlü Varyans analizi (ANOVA) testi kullanılarak gerçekleştirildi. ANOVA testi sonrasında hangi grupların farklılık gösterdiğini belirlemek amacıyla ikili karşılaştırmalar için post-hoc Tukey testi kullanıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

ANOVA test sonuçlarına göre deney grupları arasında CAT, SOD, MDA, ADMA ve NO değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($p < 0,001$; Tablo 7).

Post-hoc ikişerli karşılaştırma test sonuçlarına göre kontrol ve DEX grubunda CAT ve SOD değerleri CO grubundan anlamlı daha yüksekti (Tablo 7). Ayrıca DEX grubunda CAT ve SOD değerleri DEX + CO grubundan anlamlı daha yüksekti. CO grubunda CAT ve SOD değerleri DEX + CO grubundan anlamlı daha düşüktü (Tablo 1). Diğer gruplar arasında CAT ve SOD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p > 0,05$; Tablo 7). Gruplar arasında CAT değerlerinin dağılımı Şekil 4’de sunuldu. Gruplar arasında SOD değerlerinin dağılımı Şekil 5’de sunuldu.

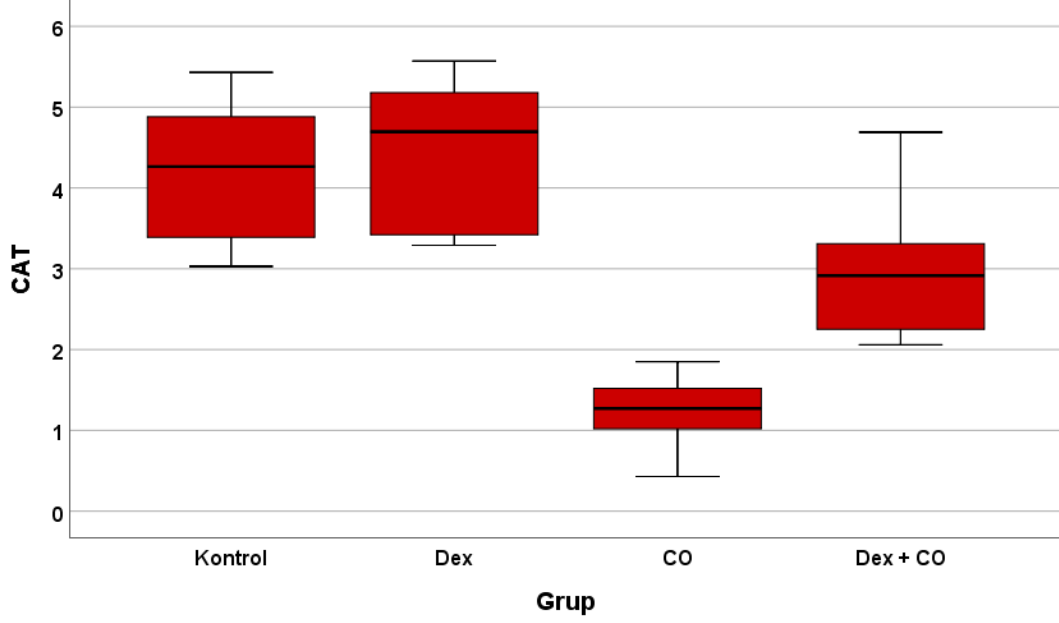
Post-hoc ikişerli karşılaştırma test sonuçlarına göre kontrol ve DEX grubunda MDA ve ADMA değerleri CO grubundan anlamlı daha düşüktü. Ayrıca DEX grubunda MDA ve ADMA değerleri DEX + CO grubundan anlamlı daha düşüktü. CO grubunda MDA ve ADMA değerleri DEX + CO grubundan anlamlı daha yüksekti (Tablo 7). Diğer gruplar arasında MDA ve ADMA değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p > 0,05$; Tablo 7). Gruplar arasında MDA değerlerinin dağılımı Şekil 6’da sunuldu. Gruplar arasında ADMA değerlerinin dağılımı Şekil 7’de sunuldu.

Post-hoc ikişerli karşılaştırma test sonuçlarına göre kontrol ve DEX grubunda NO değerleri CO grubundan anlamlı daha yüksekti. Ayrıca kontrol grubunda NO değerleri DEX + CO grubundan anlamlı daha yüksekti. CO grubunda NO değerleri DEX + CO grubundan anlamlı daha düşüktü (Tablo 7). Diğer gruplar arasında NO değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p > 0,05$; Tablo 7). Gruplar arasında NO değerlerinin dağılımı Şekil 8’de sunuldu.

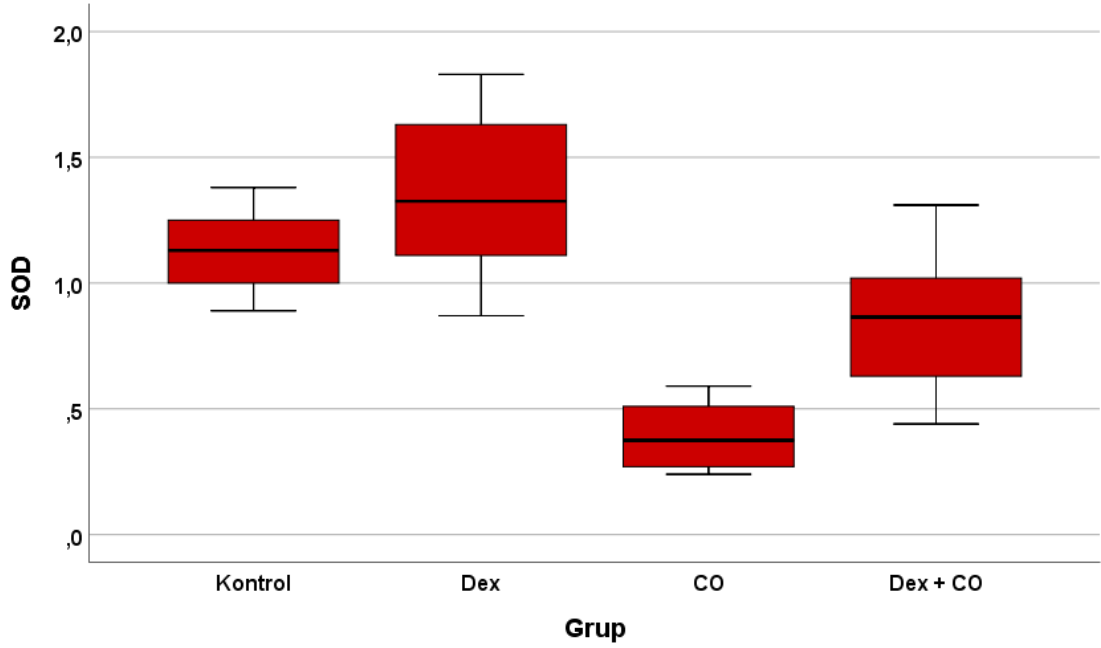
Tablo 7: Laboratuvar parametrelerinin sıçan gruplarına göre ANOVA testi ile karşılaştırılması

	Kontrol (1)	Dex (2)	CO (3)	Dex + CO (4)	P	Post-hoc P
CAT (IU/ml)	4,21±0,89	4,47±0,3	1,22±0,50	3,02±0,94	<0,001*	1-3: <0,001 2-3: <0,001 2-4: 0,033 3-4: 0,007
SOD (U/ml)	1,13±0,17	1,34±0,35	0,39±0,14	0,85±0,30	<0,001*	1-3: <0,001 2-3: <0,001 2-4: 0,018 3-4: 0,028
MDA (nmol/ml)	1,13±0,25	1,32±0,29	2,48±0,51	2±0,40	<0,001*	1-3: <0,001 1-4: 0,004 2-3: <0,001 2-4: 0,030
ADMA (µmol)	119,7±70,42	129,3±41,85	359,8±87,75	299,2±88,09	<0,001*	1-3:<0,001 1-4: 0,002 2-3<0,001 2-4: 0,004
NO (µmol/g)	52,87±8,99	47,05±9,08	24,10±8,36	39,1±3,83	<0,001*	1-3: <0,001 1-4: 0,031 2-3: <0,001 3-4: 0,017

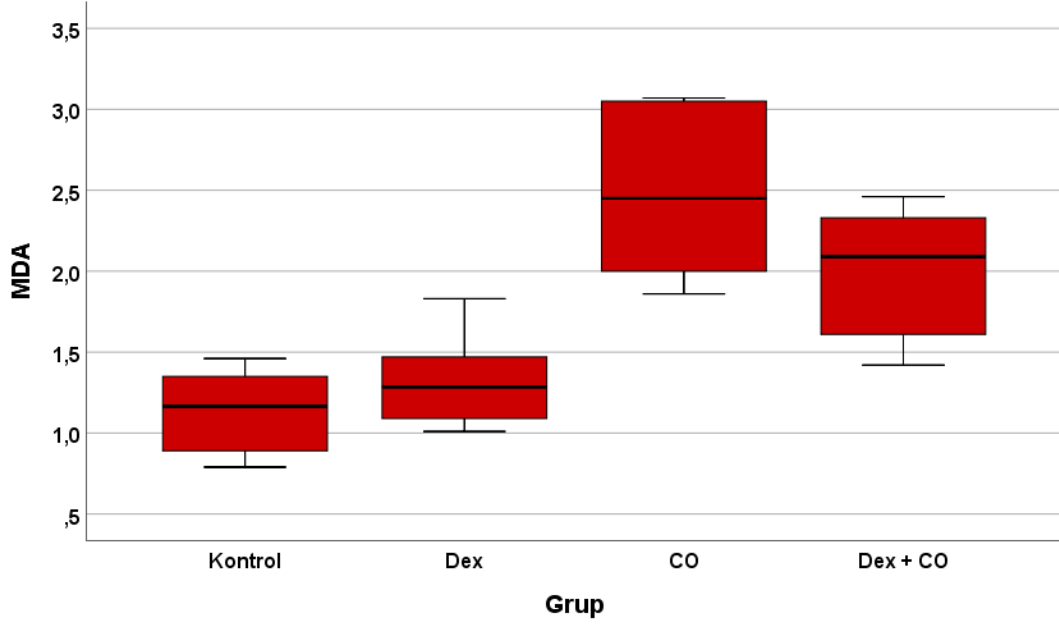
*: ANOVA ve Post-hoc Tukey testi



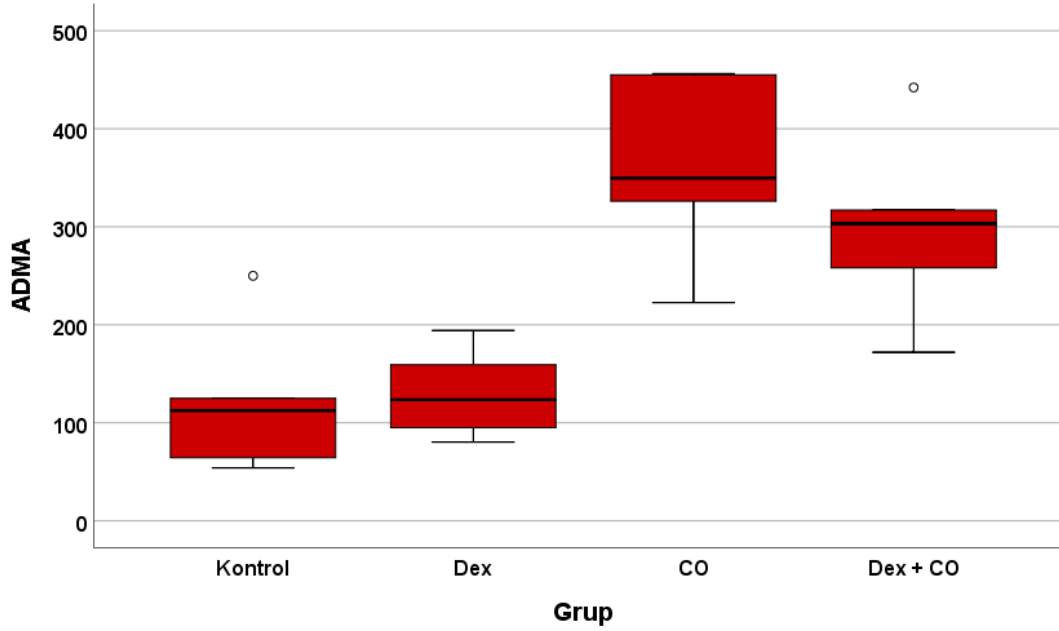
Şekil 4: Gruplar arasında CAT(IU/ml) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği



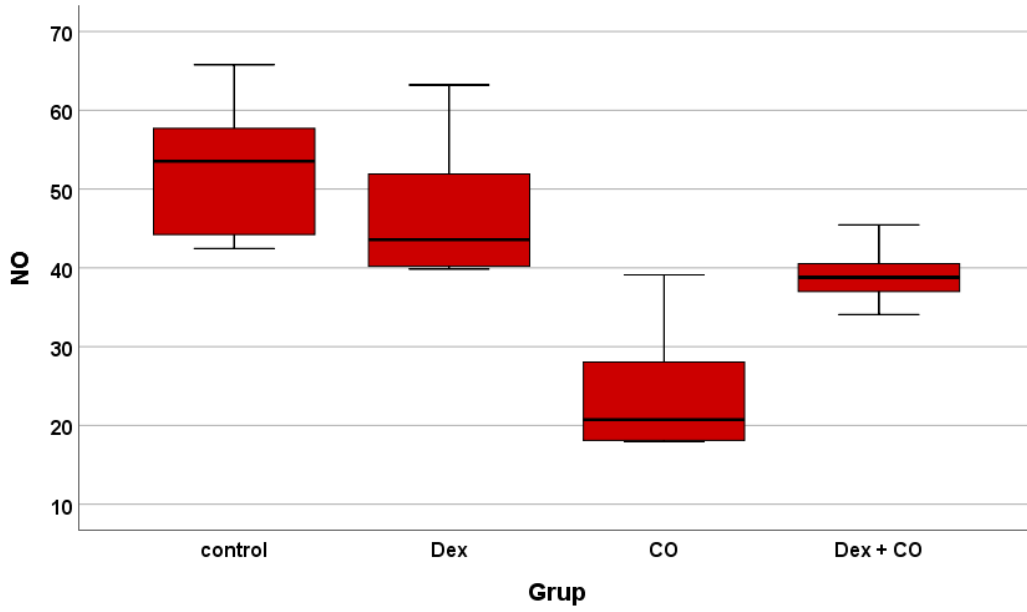
Şekil 5: Gruplar arasında SOD(U/ml) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği



Şekil 6: Gruplar arasında MDA(nmol/ml) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği



Şekil 7: Gruplar arasında ADMA(µmol) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği



Şekil 8: Gruplar arasında NO($\mu\text{mol/g}$) değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği

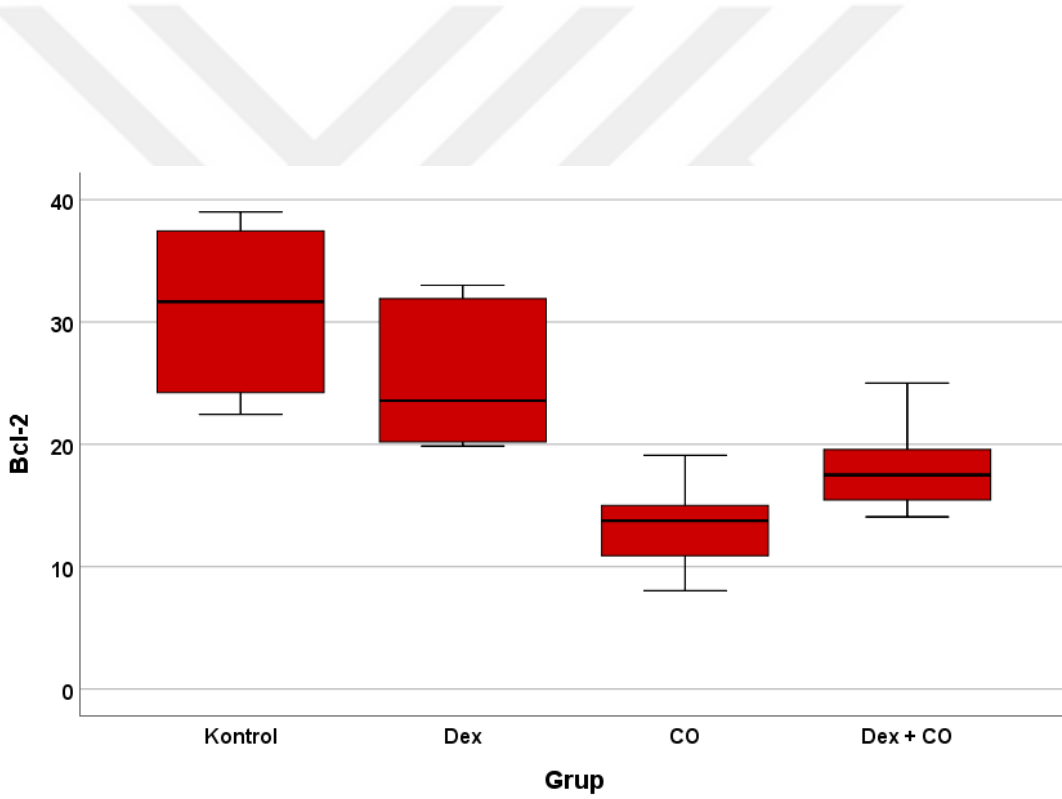
ANOVA test sonuçlarına göre deney grupları arasında Bcl-2 İmmunopositive cells değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı idi ($p < 0,001$; Tablo 8).

Post-hoc ikişerli karşılaştırma test sonuçlarına göre kontrol ve DEX grubunda Bcl-2 İmmunopositive cells değerleri CO grubundan anlamlı daha yüksekti (Tablo 8). Ayrıca kontrol grubunda Bcl-2 İmmunopositive cells değerleri DEX + CO grubundan anlamlı daha yüksekti (Tablo 8). Diğer gruplar arasında Bcl-2 İmmunopositive cells değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklı değildi ($p > 0,05$; Tablo 8). Gruplar arasında Bcl-2 İmmunopositive cells değerlerinin dağılımı Şekil 9'da sunuldu.

Tablo 8: Bcl-2 İmmunopositive cells değerlerinin sıçan gruplarına göre ANOVA testi ile karşılaştırılması

	Kontrol (1)	Dex (2)	CO (3)	Dex+ CO (4)	P	Post-hoc P
Bcl-2 İmmunopositive cells (U/ml)	31,07±6,83	25,35±5,81	13,42±3,76	18,18±3,85	<0,001*	1-3: <0,001 1-4: 0,002 2-3: 0,004

*: ANOVA ve Post-hoc Tukey testi



Şekil 9: Gruplar arasında Bcl-2(U/ml) İmmunopositive cells değerlerinin dağılımını gösteren kutu grafiği

5. TARTIŞMA

CO zehirlenmesinin sonuçlarının incelendiği bu çalışmada DEX uygulamasının nöroprotektif etkileri değerlendirildi. CO zehirlenmesi sonrası CAT, SOD ve NO düzeyleri anlamlı derecede düşerken MDA ve ADMA düzeyleri anlamlı derecede artmıştır. Buna karşın CO zehirlenmesi sonrası DEX uygulanan ratlarda CO zehirlenmesi geçiren ratlara göre CAT, SOD ve NO düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna bağlı olarak DEX'in CO intoksasyonu sonrası antioksidan yanıtta katkı sağladığı düşünülmektedir.

MDA, enzimatik veya enzimatik olmayan yollarla ayrışan araşidonik asidin ve daha büyük çoklu doymamış yağ asitlerinin son ürünüdür. MDA, lipid peroksidasyonunun derecesiyle iyi bir ilişki gösterir. Bu molekül, 1960'lardan beri oksidatif stres seviyelerini ölçmek için in vivo ve in vitro olarak değerlendirilmiştir. MDA, bazı araştırmalara göre hem gen ekspresyonunu düzenleyici hem de haberci olarak işlev göstermektedir (113, 114). Diğer taraftan, enzimatik olmayan yöntemler kullanılarak MDA üretimi, potansiyel terapötik özelliklerine rağmen yeterli şekilde anlaşılammıştır. Zira bu ürünün proteinler veya deoksiribo nükleik asit (DNA) gibi çeşitli biyomoleküllerle reaksiyona girebilme kabiliyeti yüksektir, bu yüzden henüz tam olarak anlaşılammıştır (115). Bu nedenle gerçekleştirilen çalışmalarda, aşırı MDA üretimi, oksidatif stresin bir göstergesi olarak kabul edilmiştir ve Alzheimer hastalığı, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, karaciğer hastalıkları ve Parkinson gibi farklı patolojik durumlarla da ilişkilendirilmiştir (116-118). Çalışmamızda oksidatif stresi gösteren plazma MDA düzeyleri CO sonrası istatistiksel olarak anlamlı derecede artarken DEX uygulaması ile bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmıştır.

Antioksidanlar vücuttaki özelleşmiş savunma sistemleridir. Antioksidanlar hipoksinin neden olduğu serbest oksijen radikallerini azaltmaya ve önlemeye çalışır (119). Bir bileşiğin iyi bir antioksidan olabilmesi için, reaktif bir radikale dönüşmemesi ve belirli bir hedefi olması gerekmektedir (120). Bu grup antioksidanların en önemlisi SOD'dur. SOD, serbest radikalleri substrat olarak kullanır ve süperoksiti H₂O₂ ye

çevirir. Aerobik organizmaların tüm hücreleri SOD ve CAT içerir. SOD enzimi, oksijen ve süperoksid radikallerinin zararlı etkilerinden korunmaya yardımcı olan bir enzimdir. Bu enzimin distribüsyonu CAT ile birlikte araştırılmalıdır, çünkü SOD ile kataliz edilen reaksiyon sonrasında oluşan ürün, toksik türlerden biri olan oksijenin birikmesini önlemek için CAT ile uzaklaştırılmalıdır. Bu nedenle, bu enzimin dağılımının CAT ile birlikte incelenmesi önemlidir. SOD seviyesinin azalması, serbest radikal oluşum hızını artırır. Yaşlanma ile birlikte SOD seviyeleri azalır. Günlük SOD desteği, bağışıklık sistemini koruyarak hastalıklara yakalanma ihtimalini azaltır ve yaşlanma sürecini yavaşlatır. SOD kaynakları arasında lahanası, Brüksel lahanası, buğday çimi, arpa çimi ve brokoli sayılabilir. CAT, peroksizomlarda bulunur ve H₂O₂ üzerinde etkilidir. CAT, H₂O₂'nin su ve oksijene dönüşümünü hızlandırır. SOD ve CAT enzimleri, karbonik anhidraz enzimi ile birlikte, canlıların en aktif antioksidan enzimleri arasında sayılır ve aerobik yaşayan organizmaların tüm dokuları, hücreleri ve hücre içi organellerinde bulunur. Bu enzimler, yaşamın idamesi için önemli bir rol oynarlar (121, 122). Aurelia Magdalena Pisoschi ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada serbest oksijen radikallerinde artma ve antioksidan enzimlerdeki azalmanın hücre yıkımında önemli bir faktör olduğunu gösterilmiştir (123). Yapılan bazı çalışmalarda, CAT seviyesi düşük olan bireylerin tip 2 diyabet, yüksek tansiyon için daha yatkın oldukları, arter duvarlarının kalınlaşması ve tümör oluşumu gibi hastalıklardan etkilendiği gösterilmiştir (124). CAT, oksidasyon araştırmalarının temeline dayanan birçok farklı organizmada bulunan en çok çalışılan enzim sınıflarından biridir (125). Çalışmamızda da antioksidan enzim olan CAT ve SOD'ın CO intoksikasyonu sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ve CO intoksikasyonu sonrası DEX uygulaması ile bu enzimlerin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü.

Vazodilatasyon , inflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi önemli fonksiyonları olan ve endotel tarafından sentezlenen NO, çeşitli dokularda karmaşık fonksiyonlara sahiptir. Bu fonksiyonlar arasında immünitede, nonspesifik immünite, viral replikasyonu inhibe etme ve transplant rejeksiyonunda rol almaktadır (126, 127). Kardiyovasküler sistemde, damarların gevşemesi, kan hücrelerinin düzenlenmesi, kalp kasılması ve mikro damar geçirgenliği üzerinde etkilidir (128). NO, sinir sisteminde, hafıza, öğrenme, epilepsi, ağrı hassasiyeti ve nörodejenerasyonla ilişkilendirilir (126). Solunum sisteminde, bronkodilatasyon, astma ve ARDS patogenezinde karşımıza çıkar. Çalışmamızda CO intoksikasyonu olan ratlarda NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalırken

CO intoksikasyonu sonrası DEX verilen ratlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmaktadır.

ADMA, nitrik oksit sentaz enzimini (NOS) baskılayan bir endojen inhibitördür. ADMA seviyesi arttıkça NO üretimi azalır. ADMA'nın endotel disfonksiyonu, aterosklerozda rol oynadığı ve bir belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (129). ADMA'nın ayrıca, böbrek yetmezliği (130), ateroskleroz (131), hiperglisemi (132), hiperhomosisteinemi durumlarında da serumda yükseldiği tespit edilmiştir (129). Hastalarda yüksek ADMA düzeyinin endotel yetmezliğinin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (129). Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun erken dönemlerini gösteren bir durumdur. ADMA, kardiyovasküler hastalık riskini tahmin etmek için önemli bir endotel disfonksiyon belirteçidir (133). ADMA'nın neden olduğu endotel disfonksiyonunun mekanizması; vasküler NO üretkenliğinin azalması ve vasküler süperoksit seviyelerinin artmasıdır (134, 135). Çalışmamızda CO intoksikasyonu olan ratlarda endotel hasarını gösteren ADMA düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görülürken CO intoksikasyonu sonrası DEX uygulaması ile bu artış istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azalmıştır.

Bcl-2, hücre içi bir membran proteindir ve anti-apoptotik ve antioksidan olarak da tanımlanır. Bu proteinin dağılımı hücre tipine göre farklılık gösterir. Bcl-2'nin, yağ peroksidasyonunu azaltarak antioksidan özellikleri olduğu ve H₂O₂'nin neden olduğu apoptotik ölüme karşı direnç sağladığı bilinmektedir (136). Bcl-2'nin bu özelliği, redoks-aktif metalleri şelatlayarak veya ROS üretimini azaltarak doğrudan bir antioksidan gibi davrandığı düşünülmektedir. En yaygın kabul görenlerden biri, Bcl-2'nin antioksidan olarak hareket eden ve ROS üretimini azaltan bir madde olduğudur (137). Çünkü Bcl-2, mitokondrinin membranına yerleşik bir protein olan ROS'ların en önemli kaynağıdır ve hücrenin redoks durumundaki değişikliklere de duyarlıdır. Bcl-2 geninin aşırı artışı, nöral dokularda apoptozu önleyerek koruyucu etkilerini sergilerken; lösemi, lenfoma, kolon, mide ve prostat adenokanserleri,renal hücreli kanserler nöroblastoma, melanoma ve nöroblastoma gibi çeşitli kanserlerinde de bcl-2 ifadesinde aşırı artış gözlemlenir (138).

Beynin farklı bölgelerinde ve çeşitli organ ve dokularda bcl-2 ekspresyonu ve miktarını araştırmak için yapılan çalışmalar, doğal yaşlanma sürecinde çelişkili sonuçlar

göstermektedir. Bu durum, bcl-2'nin hücre spesifik aktivitesi ile sağkalım koşullarının farklılığına bağlı olabilir (139-141). Kaufmann ve ekibi, yaşlı sıçanların hipokampus ve serebellumunda bcl-2 seviyesinin yükseldiğini ve bu artışın yaşa bağlı artan oksidatif stres seviyesi ve bcl-2'nin antioksidan özellikleri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (141). Çalışmamızda anti-apoptotik ve anti-oksidan olarak da bilinen Bcl-2 düzeyinin CO verilen ratlarda anlamlı derecede azaldığı görülürken CO intoksikasyonu sonrası DEX uygulaması ile bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha sınırlıdır.

CO intoksikasyonu sık rastlanılan bir durum olmakla birlikte tedavisi için araştırmalar devam etmektedir. Zengin ve ark.ları (142) CO intoksikasyonu sonrası amantadin'in nöroprotektif etkilerini araştırmışlar. Çalışmalarında CO intoksikasyonu sonrası Amantadin uygulaması ile CO intoksikasyonuna göre NMDA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulmuşlar. CAT, SOD, ADMA, NO ve Bcl-2 düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise CO zehirlenmesi sonrası DEX uygulanan ratlarda CO zehirlenmesi geçiren ratlara göre CAT, SOD ve NO düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ADMA ve MDA düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DEX uygulaması sonrası artışları sınırlanmıştır.

Oksidan ve antioksidan sistemlerin araştırılması, zehirlenmenin şiddetinin belirlenmesi, zehirlenme sonrası sonuçların tahmin edilmesi ve tedavi seçiminin yapılması kadar da kullanılabilir yeni belirteçlerin aranması da toksikolojide önemli yer oluşturur. CO zehirlenmesinde gecikmiş nörolojik sorunları önlemek için yeni bir terapotik strateji olarak, akut antioksidan güçlendirmenin etkili olabileceği, CO aracılı beyin hasarının serbest radikal kaskatının bir sonucu olduğu ve antioksidan sistem ile oksidatif stres arasındaki dengenin kuvvetli bir ilişki içinde olduğu doğrultusunda kanıtlar mevcuttur (143, 144).

CO zehirlenmesi maruz kalınan süreye göre tüm organları ve sistemleri ciddi şekilde etkiler. Her ne kadar çevresel faktörler bunda etkili olsa da hücresel düzeyde etkilenmeler temel faktördür. CO zehirlenmesi temel olarak doku hipoksisi ve inflamatuvar mekanizmalardan kaynaklı hasarlardır (10, 145). Doku hipoksisi sonrası reperfüzyon hasarı da durumu daha karmaşık hale getirir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

CO zehirlenmesi olan ratlarda oksidan antioksidan ve bcl-2 parametrelerin düzeylerini ve verilen DEX ile olan ilişkisini değerlendiren bu çalışmada, CO zehirlenmesi olan ratlarda oksidatif stresi gösteren plazma MDA düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. CO zehirlenmesi sonrası DEX infüzyonu yapılan ratlarda MDA plazma düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığı görüldü. Antioksidan enzim olan CAT ve SOD un CO zehirlenmesisonrası istatistiksel anlamlı şekilde azaldığı ve CO zehirlenmesi sonrası DEX infüzyonu sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü. Endotel hasarını gösteren ADMA düzeyinin CO zehirlenmesi sonrasında istatistiksel anlamlı şekilde arttığı ve CO zehirlenmesi sonrası DEX verilen ratlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaldığı görüldü. Vazodilatasyon, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, immünitede, nonspesifik immunité, viral replikasyonun inhibisyonu gibi önemli fonksiyonları olan NO nun CO zehirlenmesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ve CO zehirlenmesi sonrası DEX infüzyonu sonrasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı görüldü. Anti-apoptotik ve aynı zamanda anti-oksidan olarak da bilinen Bcl-2 nin CO zehirlenmesi sonrası istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı ve CO zehirlenmesi sonrası DEX infüzyonu sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttığı görüldü.

Beyin mekanizmaları göz önüne alındığında CO maruziyeti sonrası hipoksi, serbest oksijen radikalleri, inflamasyon, hücre yıkımı gibi birçok nedene bağlı oluşan beyin hasarı çok karmaşıktır. CO maruziyeti sonrası Bcl-2 düzeyinde azalma özellikle hücre yıkımının arttığını ve endotel hasarını gösteren ADMA artışının da hipoksi sonrası vasküler yapıların da bozulduğunu göstermektedir. DEX uygulamasının CO zehirlenmesinde bu süreci engellemek için sınırlı bir etkiye sahiptir.

CO zehirlenmesinden yarım saat sonra uygulanan deksmedetomidin CAT, SOD ve NO gibi antioksidan yapıları arttırır. Buna bağlı olarak DEX'in CO zehirlenmesi için nöroprotektif bir etkisi olabilir.

CO zehirlenmesi ve tedavisinin daha iyi anlaşılabilmesi, DEX'in nöroprotektif etkilerinin oksidan ve antioksidan sistemin CO zehirlenmesi ve hipoksi ile ilişkisinin tam olarak değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bu sayede CO intoksikasyonu tedavisinde yeni gelişmeler olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:36-9.
2. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicology and applied pharmacology.* 2006;213:152-9.
3. Gorman D, Drewry A, Huang YL, and Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide *Toxicology.* 2003;187:25-38.
4. Prockop LD. Carbon monoxide brain toxicity: clinical, magnetic resonance imaging, magnetic resonance spectroscopy, and neuropsychological effects in 9 people. *Journal of Neuroimaging.* 2005;15:144-9.
5. O'donnell P, Buxton P, Pitkin A, Jarvis L. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clinical radiology.* 2000;55:273-80.
6. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin.* 1999;15:297-317, viii.
7. 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;147:103-14.
8. Weaver LK. Clinical practice. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 2009;360:1217-25.
9. Goldbaum LR, Orellano T, Dergal E. Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. *Ann Clin Lab Sci.* 1976;6:372-6.
10. Brown SD, Piantadosi CA. In vivo binding of carbon monoxide to cytochrome c oxidase in rat brain. *J Appl Physiol (1985).* 1990;68:604-10.
11. Brown SD, Piantadosi CA. Recovery of energy metabolism in rat brain after carbon monoxide hypoxia. *J Clin Invest.* 1992;89:666-72.
12. Turner M, Hamilton-Farrell MR, Clark RJ. Carbon monoxide poisoning: an update. *J Accid Emerg Med.* 1999;16:92-6.
13. Shiva S, Brookes PS, Patel RP, Anderson PG, Darley-Usmar VM. Nitric oxide partitioning into mitochondrial membranes and the control of respiration at cytochrome c oxidase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98:7212-7.
14. Shiva S, Huang Z, Grubina R, Sun J, Ringwood LA, MacArthur PH, et al. Deoxymyoglobin is a nitrite reductase that generates nitric oxide and regulates mitochondrial respiration. *Circ Res.* 2007;100:654-61.

15. Lo Iacono L, Boczkowski J, Zini R, Salouage I, Berdeaux A, Motterlini R, et al. A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med.* 2011;50:1556-64.
16. Geocadin RG, Koenig MA, Jia X, Stevens RD, Peberdy MA. Management of brain injury after resuscitation from cardiac arrest. *Neurol Clin.* 2008;26:487-506, ix.
17. Liaquat Z, Xu X, Zilundu PLM, Fu R, Zhou L. The Current Role of Dexmedetomidine as Neuroprotective Agent: An Updated Review. *Brain Sci.* 2021;11.
18. Lobo FA, Wagemakers M, Absalom AR. Anaesthesia for awake craniotomy. *Br J Anaesth.* 2016;116:740-4.
19. Barends CR, Absalom A, van Minnen B, Vissink A, Visser A. Dexmedetomidine versus Midazolam in Procedural Sedation. A Systematic Review of Efficacy and Safety. *PLoS One.* 2017;12:e0169525.
20. Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *Jama.* 2009;301:489-99.
21. Jakob SM, Ruokonen E, Grounds RM, Sarapohja T, Garratt C, Pocock SJ, et al. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials. *Jama.* 2012;307:1151-60.
22. Weerink MAS, Struys M, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56:893-913.
23. Hu Y, Zhou H, Zhang H, Sui Y, Zhang Z, Zou Y, et al. The neuroprotective effect of dexmedetomidine and its mechanism. *Front Pharmacol.* 2022;13:965661.
24. Liaquat Z, Xu X, Zilundu PLM, Fu R, Zhou L. The Current Role of Dexmedetomidine as Neuroprotective Agent: An Updated Review. *Brain Sciences.* 2021;11:846.
25. Kindwall EP, Hunt TK. Hyperbaric medicine practice. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 1995;96:985.
26. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:1095-101.
27. Weaver LK, Howe S, Hopkins R, Chan KJ. Carboxyhemoglobin half-life in carbon monoxide-poisoned patients treated with 100% oxygen at atmospheric pressure. *Chest.* 2000;117:801-8.
28. Weaver LK. Hyperbaric oxygen therapy for carbon monoxide poisoning. *Undersea Hyperb Med.* 2014;41:339-54.
29. Winter PM, Miller JN. Carbon monoxide poisoning. *Jama.* 1976;236:1502.

30. Roderique JD, Josef CS, Newcomb AH, Reynolds PS, Somera LG, Spiess BD. Preclinical evaluation of injectable reduced hydroxocobalamin as an antidote to acute carbon monoxide poisoning. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79:S116-20.
31. Kitagishi H, Negi S, Kiriya A, Honbo A, Sugiura Y, Kawaguchi AT, et al. A diatomic molecule receptor that removes CO in a living organism. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2010;49:1312-5.
32. Stella VJ, He Q. Cyclodextrins. *Toxicol Pathol.* 2008;36:30-42.
33. Dong G, Ren M, Wang X, Jiang H, Yin X, Wang S, et al. Allopurinol reduces severity of delayed neurologic sequelae in experimental carbon monoxide toxicity in rats. *Neurotoxicology.* 2015;48:171-9.
34. Atalay H, Aybek H, Koseoglu M, Demir S, Erbay H, Bolaman AZ, et al. The effects of amifostine and dexamethasone on brain tissue lipid peroxidation during oxygen treatment of carbon monoxide-poisoned rats. *Adv Ther.* 2006;23:332-41.
35. Iwamoto K, Ikeda K, Mizumura S, Tachiki K, Yanagihashi M, Iwasaki Y. Combined treatment of methylprednisolone pulse and memantine hydrochloride prompts recovery from neurological dysfunction and cerebral hypoperfusion in carbon monoxide poisoning: a case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23:592-5.
36. Penney DG, Chen K. NMDA receptor-blocker ketamine protects during acute carbon monoxide poisoning, while calcium channel-blocker verapamil does not. *J Appl Toxicol.* 1996;16:297-304.
37. Zhang J, Wu H, Zhao Y, Zu H. Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide in Treating Delayed Encephalopathy After Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Am J Ther.* 2016;23:e1709-e14.
38. Yang J, Zhao X, Zhou Q, Jiang Q. Effects of nimodipine and fructose-1,6-diphosphate on cerebral damage in carbon monoxide poisoning mice. *Chin Med J (Engl).* 2003;116:1911-5.
39. Yavuz Y, Mollaoglu H, Yürümez Y, Uçok K, Duran L, Tünay K, et al. Therapeutic effect of magnesium sulphate on carbon monoxide toxicity-mediated brain lipid peroxidation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17 Suppl 1:28-33.
40. Mizrak B, Celbiş O, Parlakpınar H, Olmez E. Effect of melatonin and atenolol on carbon monoxide cardiotoxicity: an experimental study in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;98:565-8.
41. Rocco M, Carbone I, Morelli A, Palantonio P, Rossi S, Spadetta G, et al. The calcium sensitizer levosimendan improves carbon monoxide poisoning related stunned myocardium: a cardiac magnetic resonance study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50:897-8.
42. Bleecker ML. Carbon monoxide intoxication. *Handb Clin Neurol.* 2015;131:191-203.

43. Hee J, Callais F, Momas I, Laurent AM, Min S, Molinier P, et al. Smokers' behaviour and exposure according to cigarette yield and smoking experience. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995;52:195-203.
44. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci.* 2007;262:122-30.
45. Lippi G, Rastelli G, Meschi T, Borghi L, Cervellin G. Pathophysiology, clinics, diagnosis and treatment of heart involvement in carbon monoxide poisoning. *Clin Biochem.* 2012;45:1278-85.
46. Qiao L, Zhang N, Huang JL, Yang XQ. Carbon monoxide as a promising molecule to promote nerve regeneration after traumatic brain injury. *Med Gas Res.* 2017;7:45-7.
47. Choi IS. Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications. *J Korean Med Sci.* 2001;16:253-61.
48. Haldane J. The Relation of the Action of Carbonic Oxide to Oxygen Tension. *J Physiol.* 1895;18:201-17.
49. Ball EG, Strittmatter CF, Cooper O. The reaction of cytochrome oxidase with carbon monoxide. *J Biol Chem.* 1951;193:635-47.
50. Van Meter KW, Weiss L, Harch PG, Andrews LC, Jr., Simanonok JP, Staab PK, et al. Should the pressure be off or on in the use of oxygen in the treatment of carbon monoxide-poisoned patients? *Ann Emerg Med.* 1994;24:283-8.
51. Goldbaum LR, Ramirez RG, Absalon KB. What is the mechanism of carbon monoxide toxicity? *Aviat Space Environ Med.* 1975;46:1289-91.
52. Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology.* 2003;187:25-38.
53. Gozubuyuk AA, Dag H, Kacar A, Karakurt Y, Arica V. Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus. *North Clin Istanbul.* 2017;4:100-7.
54. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning--a public health perspective. *Toxicology.* 2000;145:1-14.
55. Carbon monoxide--related deaths--United States, 1999-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007;56:1309-12.
56. Uysal C, Celik S, Duzgun Altuntas A, Kandemir E, Kaya M, Karapirli M, et al. Carbon monoxide-related deaths in Ankara between 2001 and 2011. *Inhal Toxicol.* 2013;25:102-6.
57. Karapirli M, Kandemir E, Akyol S, Kantarci MN, Kaya M, Akyol O. Forensic and clinical carbon monoxide (CO) poisonings in Turkey: A detailed analysis. *J Forensic Leg Med.* 2013;20:95-101.
58. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am.* 2004;22:985-1018.

59. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32:613-29.
60. Olson KR. Carbon monoxide poisoning: mechanisms, presentation, and controversies in management. *J Emerg Med*. 1984;1:233-43.
61. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* (1985). 1990;68:997-1003.
62. Thom SR, Fisher D, Xu YA, Garner S, Ischiropoulos H. Role of nitric oxide-derived oxidants in vascular injury from carbon monoxide in the rat. *Am J Physiol*. 1999;276:H984-92.
63. Ilano AL, Raffin TA. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest*. 1990;97:165-9.
64. André L, Gouzi F, Thireau J, Meyer G, Boissiere J, Delage M, et al. Carbon monoxide exposure enhances arrhythmia after cardiac stress: involvement of oxidative stress. *Basic Res Cardiol*. 2011;106:1235-46.
65. Doyle KP, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*. 2008;55:310-8.
66. Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7:1013-30.
67. Ishimaru H, Katoh A, Suzuki H, Fukuta T, Kameyama T, Nabeshima T. Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on carbon monoxide-induced brain damage in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;261:349-52.
68. Omaye ST. Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity. *Toxicology*. 2002;180:139-50.
69. Raub JA, Benignus VA. Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26:925-40.
70. Elif D, Akgür SA, Oztürk P, Sen F. Fatal poisonings in the Aegean region of Turkey. *Vet Hum Toxicol*. 2003;45:106-8.
71. Koskela RS, Mutanen P, Sorsa JA, Klockars M. Factors predictive of ischemic heart disease mortality in foundry workers exposed to carbon monoxide. *Am J Epidemiol*. 2000;152:628-32.
72. Guzman JA. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin*. 2012;28:537-48.
73. Keleş A, Demircan A, Kurtoğlu G. Carbon monoxide poisoning: how many patients do we miss? *Eur J Emerg Med*. 2008;15:154-7.
74. Kao LW, Nañagas KA. Toxicity associated with carbon monoxide. *Clin Lab Med*. 2006;26:99-125.
75. Lopez DM, Weingarten-Arams JS, Singer LP, Conway EE, Jr. Relationship between arterial, mixed venous, and internal jugular carboxyhemoglobin concentrations at low, medium,

and high concentrations in a piglet model of carbon monoxide toxicity. *Crit Care Med.* 2000;28:1998-2001.

76. Grieb G, Simons D, Schmitz L, Piatkowski A, Grottke O, Pallua N. Glasgow Coma Scale and laboratory markers are superior to COHb in predicting CO intoxication severity. *Burns.* 2011;37:610-5.

77. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silviu EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2001;14:13-21.

78. Ma D, Rajakumaraswamy N, Maze M. alpha2-Adrenoceptor agonists: shedding light on neuroprotection? *Br Med Bull.* 2004;71:77-92.

79. Schoeler M, Loetscher PD, Rossaint R, Fahlenkamp AV, Eberhardt G, Rex S, et al. Dexmedetomidine is neuroprotective in an in vitro model for traumatic brain injury. *BMC Neurol.* 2012;12:20.

80. Naaz S, Ozair E. Dexmedetomidine in current anaesthesia practice- a review. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:1-4.

81. Cacho-Asenjo E, Honorato-Cia C, Nuñez-Cordoba JM, Fernandez-Martinez M, Gonzalez-Quarante LH, Aviles-Olmos I, et al. Factors Associated with Headache and Nausea During Magnetic Resonance-Guided Focused Ultrasound for Tremor. *Mov Disord Clin Pract.* 2021;8:701-8.

82. Jolkkonen J, Puurunen K, Koistinaho J, Kauppinen R, Haapalinna A, Nieminen L, et al. Neuroprotection by the alpha2-adrenoceptor agonist, dexmedetomidine, in rat focal cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol.* 1999;372:31-6.

83. Kuhmonen J, Haapalinna A, Sivenius J. Effects of dexmedetomidine after transient and permanent occlusion of the middle cerebral artery in the rat. *J Neural Transm (Vienna).* 2001;108:261-71.

84. Talke P, Tong C, Lee HW, Caldwell J, Eisenach JC, Richardson CA. Effect of dexmedetomidine on lumbar cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg.* 1997;85:358-64.

85. Ard JL, Jr., Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surg Neurol.* 2005;63:114-7.

86. Venn RM, Hell J, Grounds RM. Respiratory effects of dexmedetomidine in the surgical patient requiring intensive care. *Crit Care.* 2000;4:302-8.

87. Wang D, Xu X, Wu YG, Lyu L, Zhou ZW, Zhang JN. Dexmedetomidine attenuates traumatic brain injury: action pathway and mechanisms. *Neural Regen Res.* 2018;13:819-26.

88. Kose EA, Bakar B, Kasimcan O, Atilla P, Kilinc K, Muftuoglu S, et al. Effects of intracisternal and intravenous dexmedetomidine on ischemia-induced brain injury in rat: a comparative study. *Turk Neurosurg.* 2013;23:208-17.

89. Gao Y, Yin H, Zhang Y, Dong Y, Yang F, Wu X, et al. Dexmedetomidine protects hippocampal neurons against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis through activation HIF-1 α /p53 signaling. *Life Sci.* 2019;232:116611.
90. Feng X, Ma W, Zhu J, Jiao W, Wang Y. Dexmedetomidine alleviates early brain injury following traumatic brain injury by inhibiting autophagy and neuroinflammation through the ROS/Nrf2 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2021;24.
91. Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:47-59.
92. Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol.* 1999;61:243-82.
93. Huang GR, Hao FG. Dexmedetomidine Inhibits Inflammation to Alleviate Early Neuronal Injury via TLR4/NF- κ B Pathway in Rats with Traumatic Brain Injury. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2021;31:41-7.
94. Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the pathogenesis of traumatic brain injury. *Mol Neurobiol.* 2015;51:966-79.
95. Xu X, Gao W, Cheng S, Yin D, Li F, Wu Y, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory mechanisms of atorvastatin in a murine model of traumatic brain injury. *J Neuroinflammation.* 2017;14:167.
96. Li P, Shen T, Luo X, Yang J, Luo Z, Tan Y, et al. Modulation of microglial phenotypes by dexmedetomidine through TREM2 reduces neuroinflammation in heatstroke. *Sci Rep.* 2021;11:13345.
97. Sun YB, Zhao H, Mu DL, Zhang W, Cui J, Wu L, et al. Dexmedetomidine inhibits astrocyte pyroptosis and subsequently protects the brain in in vitro and in vivo models of sepsis. *Cell Death Dis.* 2019;10:167.
98. Rama Rao KV, Kielian T. Neuron-astrocyte interactions in neurodegenerative diseases: Role of neuroinflammation. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2015;6:245-63.
99. Maze M, Virtanen R, Daunt D, Banks SJ, Stover EP, Feldman D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. *Anesth Analg.* 1991;73:204-8.
100. Herr DL, Sum-Ping ST, England M. ICU sedation after coronary artery bypass graft surgery: dexmedetomidine-based versus propofol-based sedation regimens. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17:576-84.
101. Scholz J, Tonner PH. Alpha2-adrenoceptor agonists in anaesthesia: a new paradigm. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2000;13:437-42.

102. Weinger MB, Segal IS, Maze M. Dexmedetomidine, acting through central alpha-2 adrenoceptors, prevents opiate-induced muscle rigidity in the rat. *Anesthesiology*. 1989;71:242-9.
103. Takada K, Clark DJ, Davies MF, Tonner PH, Krause TK, Bertaccini E, et al. Meperidine exerts agonist activity at the alpha(2B)-adrenoceptor subtype. *Anesthesiology*. 2002;96:1420-6.
104. Doufas AG, Lin CM, Suleman MI, Liem EB, Lenhardt R, Morioka N, et al. Dexmedetomidine and meperidine additively reduce the shivering threshold in humans. *Stroke*. 2003;34:1218-23.
105. Ard JL, Jr., Bekker AY, Doyle WK. Dexmedetomidine in awake craniotomy: a technical note. *Surg Neurol*. 2005;63:114-6; discussion 6-7.
106. Bekker A, Sturaitis MK. Dexmedetomidine for neurological surgery. *Neurosurgery*. 2005;57:1-10; discussion 1-.
107. Memiş D, Hekimoğlu S, Vatan I, Yandim T, Yüksel M, Süt N. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. *Br J Anaesth*. 2007;98:550-2.
108. Kang SH, Kim YS, Hong TH, Chae MS, Cho ML, Her YM, et al. Effects of dexmedetomidine on inflammatory responses in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013;57:480-7.
109. Bhana N, Goa KL, McClellan KJ. Dexmedetomidine. *Drugs*. 2000;59:263-8; discussion 9-70.
110. Hall JE, Uhrich TD, Barney JA, Arain SR, Ebert TJ. Sedative, amnestic, and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg*. 2000;90:699-705.
111. Fragen RJ, Fitzgerald PC. Effect of dexmedetomidine on the minimum alveolar concentration (MAC) of sevoflurane in adults age 55 to 70 years. *J Clin Anesth*. 1999;11:466-70.
112. Aho M, Lehtinen AM, Erkola O, Kallio A, Korttila K. The effect of intravenously administered dexmedetomidine on perioperative hemodynamics and isoflurane requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Anesthesiology*. 1991;74:997-1002.
113. Wang X, Lei XG, Wang J. Malondialdehyde regulates glucose-stimulated insulin secretion in murine islets via TCF7L2-dependent Wnt signaling pathway. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382:8-16.
114. García-Ruiz I, de la Torre P, Díaz T, Esteban E, Fernández I, Muñoz-Yagüe T, et al. Sp1 and Sp3 transcription factors mediate malondialdehyde-induced collagen alpha 1(I) gene expression in cultured hepatic stellate cells. *J Biol Chem*. 2002;277:30551-8.
115. Blair IA. DNA adducts with lipid peroxidation products. *J Biol Chem*. 2008;283:15545-9.

116. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438.
117. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15:316-28.
118. Sanyal J, Bandyopadhyay SK, Banerjee TK, Mukherjee SC, Chakraborty DP, Ray BC, et al. Plasma levels of lipid peroxides in patients with Parkinson's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2009;13:129-32.
119. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol*. 1990;186:1-85.
120. Imlay JA, Chin SM, Linn S. Toxic DNA damage by hydrogen peroxide through the Fenton reaction in vivo and in vitro. *Science*. 1988;240:640-2.
121. Halliwell B, Gutteridge JM. The antioxidants of human extracellular fluids. *Arch Biochem Biophys*. 1990;280:1-8.
122. Young IS, Woodside JV. Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol*. 2001;54:176-86.
123. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem*. 2015;97:55-74.
124. Góth L, Rass P, Páy A. Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *Mol Diagn*. 2004;8:141-9.
125. Chelikani P, Fita I, Loewen PC. Diversity of structures and properties among catalases. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:192-208.
126. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol*. 1989;38:1709-15.
127. Raghavan SA, Dikshit M. Vascular regulation by the L-arginine metabolites, nitric oxide and agmatine. *Pharmacol Res*. 2004;49:397-414.
128. Anggård E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet*. 1994;343:1199-206.
129. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2032-7.
130. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet*. 1992;339:572-5.
131. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin Chim Acta*. 2004;348:9-17.

132. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:765-9.
133. Wang J, Sim AS, Wang XL, Salonikas C, Naidoo D, Wilcken DE. Relations between plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and risk factors for coronary disease. *Atherosclerosis*. 2006;184:383-8.
134. Richter B, Niessner A, Penka M, Grdić M, Steiner S, Strasser B, et al. Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost*. 2005;94:1306-11.
135. Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Böger SM, Tsikas D, Hornig B, et al. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e)inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovasc Res*. 2003;57:244-52.
136. Steinman HM. The Bcl-2 oncoprotein functions as a pro-oxidant. *J Biol Chem*. 1995;270:3487-90.
137. Jang JH, Surh YJ. Potentiation of cellular antioxidant capacity by Bcl-2: implications for its antiapoptotic function. *Biochem Pharmacol*. 2003;66:1371-9.
138. Martinou JC, Dubois-Dauphin M, Staple JK, Rodriguez I, Frankowski H, Missotten M, et al. Overexpression of BCL-2 in transgenic mice protects neurons from naturally occurring cell death and experimental ischemia. *Neuron*. 1994;13:1017-30.
139. Pollack M, Phaneuf S, Dirks A, Leeuwenburgh C. The role of apoptosis in the normal aging brain, skeletal muscle, and heart. *Ann N Y Acad Sci*. 2002;959:93-107.
140. Susnow N, Zeng L, Margineantu D, Hockenbery DM. Bcl-2 family proteins as regulators of oxidative stress. *Semin Cancer Biol*. 2009;19:42-9.
141. Kaufmann JA, Bickford PC, Tagliatela G. Oxidative-stress-dependent up-regulation of Bcl-2 expression in the central nervous system of aged Fisher-344 rats. *J Neurochem*. 2001;76:1099-108.
142. Zengin EN, Kayır S, Doğan G, Zengin M, Akdağlı Ekici A, Yalvaç M, et al. Neuroprotective effects of amantadine for experimental acute carbon monoxide poisoning. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022;26:6919-27.
143. Wang P, Zeng T, Zhang CL, Gao XC, Liu Z, Xie KQ, et al. Lipid peroxidation was involved in the memory impairment of carbon monoxide-induced delayed neuron damage. *Neurochem Res*. 2009;34:1293-8.
144. Fan DF, Hu HJ, Sun Q, Lv Y, Ye ZH, Sun XJ, et al. Neuroprotective effects of exogenous methane in a rat model of acute carbon monoxide poisoning. *Brain Res*. 2016;1633:62-72.

145. 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.

