

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

AKUT KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİ İLE BAŞVURAN  
ÇOCUKLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE KARDİYAK RİTM  
BOZUKLUKLARI

Dr. Çağdaş VURAL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Birsen UÇAR

ESKİŞEHİR  
2013



T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

AKUT KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİ İLE BAŞVURAN  
ÇOCUKLARDA KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ VE KARDİYAK RİTM  
BOZUKLUKLARI

Dr. Çağdaş VURAL

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR  
2013

## TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Çağdaş VURAL'a ait "Akut karbon monoksit zehirlenmesi ile başvuran çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve kardiyak ritm bozuklukları" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 06.02.2013

Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye	Prof. Dr. Birsen UÇAR Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Üye	Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun  
Tarihli Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir YAŞAR  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Tezimin her aŐamasında bana yardımcı olan Sayın Hocam Prof. Dr. Birsen UÇAR'a, değerli gürüŐlerinden yararlandığım Prof. Dr. Zübeyir KILIÇ ve Doç. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye; çalışmamı yaparken yardımlarını esirgemeyen sağlık teknikeri Ümran SAYGI ve diğer Pediatrik Kardiyoloji Bilimdalı çalışanlarına, ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini aktaran Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki görevli sayın hocalarıma teşekkür ederim.

## ÖZET

**Vural, Ç. Akut karbon monoksit zehirlenmesi ile başvuran çocuklarda kalp hızı değişkenliği ve kardiyak ritm bozuklukları. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2013.** Karbon monoksit (CO) zehirlenmesi miyokardiyal toksisiteye ve kardiyak otonomik fonksiyon bozukluklarına yol açarak hayati tehdit eden aritmilerin gelişmesine neden olabilir. Kalbin otonomik fonksiyon bozukluklarının ölçümlerinde noninvazif ve kantitatif bir yöntem olan kalp hızı değişkenliği (*heart rate variability-HRV*) indeksleri kullanılabilir. Bu çalışmada akut CO maruziyetinin kardiyak otonomik fonksiyonu üzerine etkileri HRV ölçümleri kullanılarak araştırılmıştır. Çalışmaya acil servise akut CO zehirlenmesi tanısıyla başvuran, yaşları 1-17 yaş arasında değişen, 18 erkek 22 kız olmak üzere 40 çocuk alındı ve kontrol grubu olarak yaş-cinsiyet eşlemeli 40 sağlıklı çocuk dahil edildi. Kardiyak enzim düzeyleri başvuru sırasında; karboksihemoglobin (COHb) ise başvuruda ve taburcu olurken ölçüldü. Yirmidört saatlik Holter kayıtlarında HRV indeksleri hem zaman alanlı hem de frekans alanlı olarak analiz edildi. Hastaların başvuru sırasında ve taburcu olduğu zaman çekilen EKG'lerinde kalp hızı, P dalgası, P dispersiyonu (Pd), QT, QTc, QTd, QTcd intervalleri ölçülerek kaydedildi. Sonuçlarda çalışma grubunda kontrol grubuna göre zaman alanlı HRV indekslerinde (SDNN, SDANN, RMSSD, SDNN indeks ve NN50) ve frekans alanlı HRV indekslerinden HF ve LF değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak LF/HF oranı zehirlenme grubunda kontrol grubuna göre belirgin düşük bulundu ( $p<0,001$ ). COHb düzeyi LF/HF oranı ile negatif korele olarak tespit edildi ( $r=-0,351$ ,  $p<0,05$ ). Başvuru sırasında çekilen EKG'lerde ölçülen kalp hızı, QTd, QTcd, Pd değerleri; CO zehirlenmesi grubunda belirgin yüksek olarak tespit edildi ( $p<0,05$ ); taburcu olurken ise bakılan QTd ve QTcd değerlerinin halen yüksek seyrettiği görüldü. Başvuru sırasında ilk 5 dakikada ölçülen frekans alanlı ölçümlerinin, özellikle LF/HF oranının, kardiyak otonomik fonksiyonu değerlendirmede daha kullanışlı olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda bulunan azalmış LF/HF oranı, otonom sinir sistemi dengesinin parasempatik komponente yöneldiğini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuk, akut, karbon monoksit zehirlenmesi, kalp hızı değişkenliği, elektrokardiyografi

## ABSTRACT

**Vural, C. Heart rate variability and cardiac rhythm disorders in children with acute carbon monoxide poisoning. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Speciality Thesis in Department of Pediatrics, Eskisehir, 2013.** Carbon monoxide (CO) poisoning may cause myocardial toxicity and cardiac autonomic dysfunction which may contribute to the development of life threatening arrhythmias. Autonomic nervous system function can be measured by heart rate variability (HRV), a noninvasive and quantitative index of autonomic controls of the heart. We investigated the potential association between acute CO exposure and cardiac autonomic function as measured by HRV. This study included 40 children (18 boys and 22 girls) aged between 1-17 years admitted to the emergency department with acute CO poisoning and 40 healthy age- and sex-matched controls. Carboxyhemoglobin (COHb) and cardiac enzymes were measured at admission. Twenty-four hour Holter electrocardiographies were digitally recorded; HRV was analyzed in both the time domain and frequency domain. Mean heart rate, P wave, P dispersion (Pd), QT, QTc, QTd and QTcd intervals were measured from electrocardiogram on admission and discharge. Time domain indexes (SDNN, SDANN, RMSSD, SDNN index and NN50) and frequency indexes (LF and HF) are similar between patient and control groups ( $p>0.05$ ). LF/HF ratio was significantly lower in CO poisoning group ( $p<0.001$ ). COHb levels were negatively correlated with LF/HF ratio ( $r=-0.351$ ,  $p<0.05$ ). On admission, mean heart rate, QTd, QTcd, Pd values were higher in CO poisoning group ( $p<0.05$ ). On discharge, QTd and QTcd were still longer in CO poisoning group than the controls ( $p<0.05$ ). Frequency domain indexes recorded within the first 5 minutes on admission, especially LF/HF ratio, are useful for evaluating cardiac autonomic function. Decreased LF/HF ratio reflects a balance of autonomic nervous system which shifted to parasympathetic components.

Key Words: Child, acute, carbon monoxide poisoning, heart rate variability, electrocardiography

**İÇİNDEKİLER**

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Karbon Monoksit Zehirlenmesi	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Karbon Monoksit Kaynakları	5
2.1.3. Risk Grupları	5
2.1.4. Patofizyoloji	6
2.1.5. Karbon Monoksitin Kardiyak Etkileri	9
2.1.6. Klinik Bulgular	11
2.1.7. Karbon monoksit Zehirlenmesinde Tanı	14
2.1.8. Tedavi	17
2.2. Kalp Hızı Değişkenliği ( <i>Heart Rate Variability-HRV</i> )	19
2.2.1. Kalp hızı değişkenliği analizinde verilerin toplanması ve standardizasyonu	22
2.2.2. Kalp Hızı Değişkenliği İndeksleri	22
2.2.3 Kalp Hızı Değişkenliği Kaydı ve Analizinde Pratik Noktalar	33
2.2.4. Hastalık Tablolarında Tanımlanan Kalp Hızı Değişkenlikleri	33
2.2.5. Karbon Monoksit Zehirlenmesi ve Kalp Hızı Değişkenliği	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Zaman Alanlı (non-spektral) Ölçümler	39
3.2. Frekans Alanlı (spektral) Ölçümler	39
3.3. Elektrokardiyografik İnceleme	40



	Sayfa
3.4. Venöz Kan Örnekleme ve Kardiyak Enzimlerin Analizi	41
3.5. İstatistiksel Analiz	41
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	57
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
KAYNAKLAR	75

## SİMGELER VE KISALTMALAR

Ach	( <i>Acetylcholine</i> ) Asetilkolin
alfa-HBDH	Alpha-hidroksibutirat dehidrogenaz
ATA	( <i>Atmospheres absolute</i> ) Atmosfer basıncı birimi
c-AMP	Siklik adenozin monofosfat
CO	Karbon monoksit
CCO	( <i>Cytochrom c oxydase</i> ) Sitokrom c oksidaz
CDC	( <i>Centers for Disease Control</i> ) Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi
COHb	Karboksihemoglobin
CPK	Kreatin fosfokinaz
CPR	( <i>Cardiopulmonary resuscitation</i> ) Kardiyopulmoner resüsitasyon
BT	Bilgisayarlı tomografi
DM	Diyabetes mellitus
EEG	Elektroensefalografi
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
HbA1c	Hemoglobin A1c (Glikozillenmiş hemoglobin)
HBOT	Hiperbarik oksijen tedavisi
HF	( <i>High frequency</i> ) Yüksek frekans
HIF-1 $\alpha$	( <i>Hypoxia-inducible factor 1<math>\alpha</math></i> ) Hipoksiyle indüklenebilen faktör 1 $\alpha$
HO-1 proteini	( <i>heme oxygenase-1 protein</i> ) Hem oksijenaz-1 proteini
HR	( <i>Heart rate</i> ) Kalp hızı
HRV	( <i>Heart rate variability</i> ) Kalp hızı değişkenliği
LDH	Laktik dehidrogenaz
LF	( <i>Low frequency</i> ) Düşük frekans
MPO	( <i>Myeloperoxidase</i> ) Miyeloperoksidaz
METHb	Methemoglobin
Mİ	Miyokard infarktüsü
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
ms <sup>2</sup>	Milisaniekare
NBOT	Normobarik oksijen tedavisi

NN50	<i>(The number of interval differences of successive NN intervals greater than 50 ms)</i> Aralarındaki farkın 50 ms. 'den fazla olduğu ardışık NN intervalleri çiftlerinin sayısı
NO	Nitrik oksit
NO <sub>2</sub>	Azot dioksit
NN intervali	<i>( normal-to-normal)</i> Kalbin kasılma periyoduna karşılık gelen R dalgalarının tepe noktaları arasındaki süre
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
NMDA	N-metil-d-aspartat
n.u.	<i>(Normalised units)</i> Normalize ünite
O <sub>3</sub>	Ozon
PM <sub>2,5</sub>	Boyutu 2,5 µm'den daha küçük olan partikül
PM <sub>10</sub>	Boyutu 10 µm'den daha küçük olan partikül
Pmin.	En kısa P dalgasının saniye cinsinden değeri
Pmax.	En uzun P dalgasının saniye cinsinden değeri
pNN50	NN50 sayısının toplam NN intervalleri sayısına bölümü
PSD	<i>(Power spectral density)</i> Spektral güç yoğunluğu
ppm	<i>(Parts per million)</i> Milyonda bir anlamında derişim birimi
QTc	<i>(corrected QT)</i> Düzeltilmiş QT intervali
QTd	QT dispersiyonu
QTcd	<i>(corrected QT dispersion)</i> Düzeltilmiş QT dispersiyonu
QTmin.	En kısa QT intervalinin saniye cinsinden değeri
QTmax.	En uzun QT intervalinin saniye cinsinden değeri
RMSSD	<i>(The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals )</i> Komşu NN intervallerinin farklarının karesinin ortalamasının karekökü
SDANN	<i>(Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments of the entire recording)</i> NN intervallerinin ortalama standart sapması
SDNN	<i>(Standard deviation of all NN intervals)</i> NN intervallerinin standart sapması

SDNN indeksi	<i>(Mean of the standard deviations of all NN intervals for all 5 min segments of the entire recording)</i> Kısa süreli segmentlerde NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması
SDSD	<i>(Standard deviation of differences between adjacent NN intervals)</i> Komşu NN intervallerinin farklarının standart sapması
SEM	<i>(Standard error of mean)</i> Standart hata
SO <sub>2</sub>	Sülfür dioksit
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
TINN	<i>(Baseline width of the minimum square difference triangula interpolation of the highest peak of the histogram of all NN intervals)</i> Eşdeğer üçgen histogramında taban çizgisinin genişliği
ULF	<i>(Ultra low frequency)</i> Aşırı düşük frekans
VLF	<i>(Very low frequency)</i> Çok düşük frekans
XD	<i>(Xanthine dehydrogenase)</i> Ksantin dehidrogenaz
XO	<i>(Xanthin oxidase)</i> Ksantin oksidaz

**ŞEKİLLER**

	Sayfa
2.1. CO zehirlenmesinin patofizyolojisi	8
2.2. CO zehirlenmesindeki klinik bulgular	12
2.3. CO zehirlenmesi sonrası BT’de bilateral globus pallidus lezyonları	16
2.4. Zaman içindeki kalp hızı değişkenliği	20
2.5. Geometrik zaman alanlı parametrelerin tanımı için kullanılan histogram örneği	27
2.6. <i>Poincaré plot</i> metodu örneği	28
2.7. Farklı şekillerde <i>Poincaré plot</i> örnekleri	29
2.8. Spektral analizde frekans dağılımı	30
4.1. Olguların ilk 5 dakika LF/HF değerleri karşılaştırması	46
4.2. CO zehirlenmesi olan çocuklarda COHb düzeyleri ile LF/HF oranlarının ilişkisi	47

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. HBOT endikasyonları	18
2.2. Zaman alanlı analizler için kullanılan HRV parametreleri	24
2.3. HRV’de kullanılan spektral indeksler	31
4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları	43
4.2. CO zehirlenmesinin ağırlık derecesinin COHb düzeyine göre sınıflandırılması	44
4.3. CO zehirlenmesi olgularının başvuru sırasında gözlenen klinik bulgularına göre sınıflandırılması.	44
4.4. Olguların 24 saat süreli HRV kayıtlarında zaman alanlı (non-spektral) parametrelerin sonuçları	45
4.5. Olguların HRV kaydının ilk 5 dakikasında frekans alanlı (spektral) analiz sonuçları	46
4.6. Olguların başvurudaki EKG (1.EKG) bulguları	48
4.7. Olguların taburcu olurken çekilen EKG (2.EKG) bulguları	49
4.8. CO zehirlenmesi grubunda 1. ve 2. EKG bulguları değerlendirmesi	51
4.9. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan zehirlenme olgularında 24 saat süreli zaman alanlı (non-spektral) analiz sonuçları	52
4.10. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan zehirlenme olgularında HRV kaydının ilk 5 dakikasında frekans alanlı (spektral) analiz sonuçları	53
4.11. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan zehirlenme olgularında 1. EKG bulguları	54
4.12. CO zehirlenmesi grubunda başvuru sırasında çalışılan karboksihemoglobin (COHb) ve kardiyak enzim düzeyleri arasındaki korelasyonlar	55
4.13. CO zehirlenmesi grubunda başvuru sırasında çalışılan karboksihemoglobin (COHb) düzeyleri ile 1. EKG ve 2. EKG parametreleri arasındaki korelasyonlar	56

## 1. GİRİŞ

Karbon monoksit (CO) kokusuz, renksiz, tatsız ve kolayca fark edilemeyen bir gazdır. İnsanlarda CO zehirlenmelerinin başlıca nedeni egzoz gazları ya da odun, kömür, doğal gaz gibi yapısında karbon taşıyan bileşiklerin tam yanmaması sonucu açığa çıkan CO'dur. Akciğerlerden emilen CO'nun %85'i hemoglobine, %15'i miyoglobine bağlanır. Solunum havasında alınan CO'nun doku hipoksisine neden olan iki önemli etkisi vardır. Öncelikle CO'nun hemoglobine bağlanma yeteneği oksijenden 200-300 kat fazla olduğundan, dolaşımdaki oksijen oranı azalacaktır. İkinci olarak ise, oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin sola kayması sonucu, normal koşullarda sigmoidal olan eğri hiperbolik şekle dönüşecek, karboksihemoglobin (COHb) oluşumu dokulara oksijen sunumunun azalması ile sonuçlanacaktır. Her iki durumda da doku hipoksisine meydana gelmekte, anaerobik glikolizin artması sonucu laktik asidoz ortaya çıkmaktadır (1). Karbon monoksit zehirlenmesinin klinik bulguları değişkendir ve kendine özgü bulguları yoktur. Tipik olarak öykü yol göstermekle birlikte genel semptomlar baş ağrısı, bulantı, kusma; CO'ya maruziyetin devam etmesi durumunda öksürük, solunum sıkıntısı, stridor, çarpıntı ve bilinç bulanıklığıdır. Başlıca hedef organlar kalp dokusu ve beyindir. Kalp damar sistemi üzerine etkileri; çarpıntı, taşikardi, periferik vazodilatasyon, hipotansiyon, siyanoz, şok ve ani kalp durması şeklinde görülebilmektedir (2). Karbon monoksit zehirlenmelerinde miyokard dokusu da etkilendiği için letal aritmiler ve elektrokardiyografi (EKG) değişiklikleri de bildirilmiştir (3-9).

Kalp hızı değişkenliği (*Heart rate variability*; HRV), sinüs hızında zaman içerisindeki sıklık değişiklikleri olarak tanımlanabilir (10). Diğer bir ifadeyle ortalama kalp hızı çevresindeki kalp hızı dalgalanmalarıdır. Kalp hızında otonomik tonus ile ilişkili değişiklikler olmaktadır. Kalpte otomatisite, intrinsek olarak "*pacemaker*" dokulara bağlı olsa da kalp hızı ve ritm, otonom sinir sistemi etkisi altındadır. Sinüs nodunun otonomik innervasyonu servikal vagoempatik kompleksten ve sağ atrial ganglion kompleksinden kaynak alır. Parasempatik etki *Nervus vagus* aracılığıyla asetil kolin, sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin aracılığı ile oluşmaktadır. Parasempatik uyarılma sonucunda vagal tonus artışı ve sinüs nodu otomatisitesinde azalma meydana gelir; böylelikle sinüs bradikardisi, sinüs duraklaması, sinoatrial bloklar meydana gelebilir. Sempatik uyarılma ile ise

sinüs nodunda 4. fazda (dinlenme fazında) spontan depolarizasyon olur, sinüs nodunun otomatizitesi artar ve pozitif kronotropik etkiye neden olur (11). Vagal indeksler gece, sempatik indeksler ise gündüzleri yükselmektedir (10).

Son yıllarda otonom sinir sistemi değişiklikleri ve kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (12-15). Deneysel çalışmalarda letal aritmi ve otonomik disfonksiyon arasındaki ilişkinin araştırılması sonucunda, HRV'nin otonomik aktiviteyi değerlendirmede kantitatif bir belirteç olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir (10, 16-18). Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında kalp hızı değişkenliğinin hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanımı ile ilgili rehber yayınlanmış ve bu rehbere göre "Kalp Hızı Değişkenliği Ölçüm Standartları, Fizyolojik Yorumlaması ve Klinik Kullanımı" adında kılavuz yayınlanmıştır (10). Bu kılavuza göre HRV zaman alanlı (*time domain*) ve frekans alanlı (*frequency domain*) metotlar ile değerlendirilmektedir.

Ülkemizde önemli morbidite ve mortaliteye neden olan karbon monoksit zehirlenmesi sıklığı azımsanmayacak bir halk sağlığı problemidir ve kardiyak otonom sinir sistemi ve kardiyak iletim sistemi üzerinde etkileri bulunmaktadır. Karbon monoksit düzeylerinde yükselmenin hem COHb oluşumu ve hücresel düzeyde mitokondriyal enzimlerin fonksiyonlarının bozulmasına bağlı hipoksik etkiler ile miyokardiyal disfonksiyon meydana getirdiği; hem de kardiyak otonomik fonksiyonu etkileyerek mortalite ve morbidite üzerine etkisi olduğu görülmüştür. Kardiyak otonomik disfonksiyonun kantitatif ve noninvazif olarak değerlendirilmesinde HRV testi kullanılmıştır (19-22). Literatürde, çalışmaların çoğunluğunun yetişkinlerde, hava kirliliğinin ölçüt alındığı merkezlerde ve kronik maruziyete bağlı etkilerin değerlendirilmesine dayalı olduğu görülmektedir (19-24). Yaptığımız literatür taramasında çocuklarda akut CO zehirlenmesinin HRV üzerine etkisi ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmada akut CO zehirlenmesi olan çocuklarda kardiyak otonom sinir sistemi ve kardiyak iletim sistemindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla, EKG, 24 saatlik Holter monitörizasyonunun incelenmesi ve HRV ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi planlandı.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Karbon Monoksit Zehirlenmesi

Karbon monoksit; kokusuz, renksiz, zehirli bir gazdır ve CO zehirlenmesi; hücre hasarı, hipoksi ve hatta ölüme bile yol açabilir (25). CO düzeyi; direkt olarak kandan karboksihemoglobin (COHb) düzeyi ile ölçülür, ya da indirekt olarak ekspiryum havasında CO miktarı ile ölçülebilir. Kan COHb düzeylerindeki yükseklik, zehirlenmenin bir göstergesi olmakla birlikte maruz kalan kişilerde öykü ve klinik bulgular da yol göstericidir. CO zehirlenmesinde semptom ve bulgular genellikle nonspesifiktir. Klinik bulguların şiddeti ile COHb düzeyi arasındaki ilişki de düşük düzeydedir. Bu nedenle hafif düzeydeki maruziyetlerde çoğu zaman tanı konulamayabilir ya da gecikebilir (2, 26-28).

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Karbon monoksit zehirlenmesi dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur ve zehirlenmeye bağlı ölüm ve sekellerin en sık nedenleri arasında yer almaktadır. Tüm dünyada ölüm ile sonuçlanan zehirlenme olgularının yarısından fazlasından CO zehirlenmesinin sorumlu olduğu gösterilmiştir (29). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) acil servislere her yıl 40.000 CO zehirlenme olgusunun başvurduğu bildirilmiştir (26). Acil servise başvuran olguların büyük bölümünün üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları nedeni ile geldiği gösterilmiştir (30). ABD'de kaza sonucu gerçekleşen CO zehirlenme olgularının kış aylarında ve özellikle ev içi ısıtıcılarının kullanımının arttığı, havalandırmanın azaldığı dönemlerde arttığı gösterilmiş olup, benzer dönemde klinik bulguların benzerlik gösterdiği influenza olgularında da artış olması nedeni ile hafif semptomların görüldüğü CO zehirlenme olgularının tanı almadığı düşünülmektedir (25, 28).

Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (*Centers for Disease Control*; CDC) verilerine göre 1968-1998 yılları arasında yangın nedeni olmayan CO zehirlenmesine bağlı 116.703 kişi hayatını kaybetmiş; olguların %70,6'sı motorlu taşıtların egzoz dumanından kaynaklanmış, %29'u ise ev içi zehirlenmeler ya da diğer istenmeyen nedenler ile oluşmuştur (31). CO zehirlenmelerinin yangın nedeni olmayan grubunda, mortalite ile sonuçlanan olguların %71'i ev içi ısıtma sistemlerinden, %10'u fırın veya benzeri cihazlardan, %9'u kömür mangalından,

%6'sı kamp ocağından, %4'ü su ısıtıcılarından kaynaklanmıştır. ABD'de tahmini olarak her yıl 5000-6000 kişi CO maruziyeti nedeniyle hayatını kaybetmektedir (26). İngiltere'de 2000 yılında 521 kişi (148 kaza sonucu, 373 suisid nedeni) CO zehirlenmesi nedeniyle hayatını kaybetmiştir (25).

Türkiye'deki zehirlenmelerin sıklığını araştıran çalışmalar incelendiğinde CO zehirlenmesinin azımsanmayacak sıklığı göze çarpmaktadır. Bizim çalışmamızın da yapıldığı Eskişehir ili ve bölgesindeki zehirlenmeler incelendiğinde Kırel ve arkadaşlarının (32) yaptıkları çalışmaya göre bir yıl içinde acil servise kabul edilen çocuk hastaların %2,9'u (109 kişi) zehirlenme ile başvurmuş ve bunların %6,4'ünün inhalasyon (CO veya tüpgaz) zehirlenmesi olduğu görülmüştür. Akbay-Öntürk ve arkadaşlarının (33) yaptığı bir diğer çalışmada ise Eskişehir ili ve bölgesindeki zehirlenmeler incelendiğinde 3 yıl içinde (Ocak 1999-Aralık 2001) acil servise başvuran çocuk hastaların % 1,8'i (323 kişi) zehirlenme tanısı almış ve bunların %8,7'sinin CO ile oluştuğu görülmüştür. CO zehirlenmesinin sıklığı ilaçlar, kostik-korozif maddeler ve insektisitlerden sonra 4. sırada yer almaktadır. Yarar ve arkadaşlarının (34) yaptıkları çalışmada ise yine Eskişehir ili ve bölgesinden 2003-2005 yılları arasında acil servise zehirlenme tanısıyla kabul edilen çocuk hastaların % 13,2'si CO zehirlenmesi tanısı almıştır. Her üç çalışmada da CO zehirlenmesi olguları ağırlıklı olarak sonbahar ve kış aylarında başvurmuşlardır.

Zehirlenme etkenleri ülkelere, coğrafi bölgeye, mevsimlere ve toplumsal geleneklere göre değişiklikler gösterir (33). Türkiye'nin farklı coğrafi bölgelerinde yapılan diğer çalışmalarda ise Bursa bölgesinde Akköse ve arkadaşlarının (35) yaptıkları bir çalışmada 1996-2006 yılları arasında acil servise CO zehirlenmesi tanısı ile 305 kişi kabul edilmiş, bunların %24,3'ü (74 kişi) yoğun bakım şartlarında takip edilmiş ve bu hastaların da % 62,2'sinin (46 kişi) mekanik ventilatör ihtiyacı olmuş ve 10 hasta hayatını kaybetmiştir. Birincioğlu ve arkadaşlarının (36) yaptıkları bir çalışmada Trabzon bölgesinde bir yıl içinde yapılan otopsilerde ölümlerin %6,3'ünün (285 kişi) fatal zehirlenmelerden kaynaklandığı ve bunlarında çoğunlukla (%63) CO nedeni olduğu gösterilmiştir. Seydaoğlu ve arkadaşlarının (37) yaptıkları bir çalışmada ise altı yıl boyunca Adana bölgesinde acil servise başvuran yetişkin hastaların %1,6'sı zehirlenme tanısı almış, bunların %1,8'i CO zehirlenmesi tanısı ile izlenmiş ve mortalite oranı CO zehirlenmesinde % 10,3 olarak bulunmuştur.

### 2.1.2. Karbon Monoksit Kaynakları

Karbon monoksit, yapısında karbon içeren benzin, gaz yağı, mangal kömürü, kok kömürü ve odun gibi yakıtların tam olarak yanmaması sonucunda oluşmaktadır. CO zehirlenmesine yol açabilecek olası kaynaklar gaz ocakları, yangın, gazyağlı ısıtıcılar, kömürlü mangallar ve araba egzozlarıdır. Vücutta CO maruziyetinin etkileri, ortamda bulunma süresi, bulunulan ortamdaki oksijen ve CO düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Doğada normal koşullarda bulunan CO miktarı 0,01–0,23 mg/m<sup>3</sup> ya da 0,009–0,2 ppm (*parts per million*)’dir (38). İngiltere’deki kentsel trafikte ortalama CO miktarı >20 mg/m<sup>3</sup> (17,5 ppm) olup uzun süreli maruziyette COHb düzeyininin %3 arttığı gösterilmiştir (39). Gaz ocağında yemek pişirmek, kapalı ortamdaki CO oranını 100 ppm’ye, sigara içmek 400-500 ppm’ye, otomobil egzozu ise 100.000 ppm’ye çıkarabilmektedir (40). Yetmiş ppm CO maruziyeti COHb düzeyini 4 saat içinde %10, 350 ppm ile maruziyet ise COHb düzeyini %40 arttırabilmektedir (29). Bir diğer CO kaynağı ise metilen klorid içeren boya çıkartıcılar ve spreylerdir. Metilen klorid kolayca deriden ve akciğerlerden vücuda alınıp karaciğerde CO’ya dönüştürülür, bazı dokularda depolanır ve yavaş olarak salınır; yarılanma ömrü normal CO maruziyetinin 2 katı kadardır (26).

Endojen olarak CO oluşumu, hem katabolizmasının hemoksijenaz basamağında gerçekleşmektedir. Ancak bu CO oluşumu, COHb düzeyini %1’den fazla arttırmaz. Hemolitik anemilerde hem yıkımının artmasına bağlı olarak CO oranı %3-4 artabilir (41). Ciddi sepsis olgularında da endojen COHb düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (42).

### 2.1.3. Risk Grupları

Karbon monoksit zehirlenmesinde risk altında bulunan kişiler daha çok altta yatan koroner kalp hastalığı, anemisi olan kişiler, hamileler, yenidoğanlar, çocuklar ve yaşlılardır. Anemisi olan hastalarda oksijen taşıma kapasitesi doygun olduğu için bu kişilerin CO’ya hassasiyeti yükselmiştir. Yaşlılarda ise hipoksik durumlara azalmış uyum, kalp ve solunum sistemi hastalıklarının eşlik etmesi nedeniyle risk artmaktadır (25). Gebelikte fetus nedeniyle endojen CO üretimi artmakta, COHb düzeyi yükselmekte ve sonuç olarak oksijen taşıma kapasitesi düşmektedir. Gebelikte aynı zamanda solunum hızı artması nedeni ile CO düzeyi artmaktadır. CO

maruziyeti olan hamilelerde fetüs de etkilenebilmekte ve fetüsün ölümü ile sonuçlanabilmektedir (43). Ayrıca fetüs üzerinde CO maruziyeti serebral atrofi, mikrosefali ve daha sonra nöbetlere neden olabilir (44). Süt çocukluğu döneminde CO zehirlenmesine yanıt ve semptomlar değişkendir. Benzer düzeyde CO maruziyetinde farklı COHb düzeyleri ortaya çıkabilir ya da aynı ortamda aynı COHb düzeylerinde değişik semptomlar görülebilmektedir (25, 45, 46).

#### 2.1.4. Patofizyoloji

**Hemoglobine Bağlanma:** CO, hemoglobine oksijenden 200 kat fazla afinite ile bağlanmaktadır. CO oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır, dokulara oksijen salınımını önemli ölçüde azaltır ve doku hipoksisine yol açar (Şekil 2.1) (47, 48).

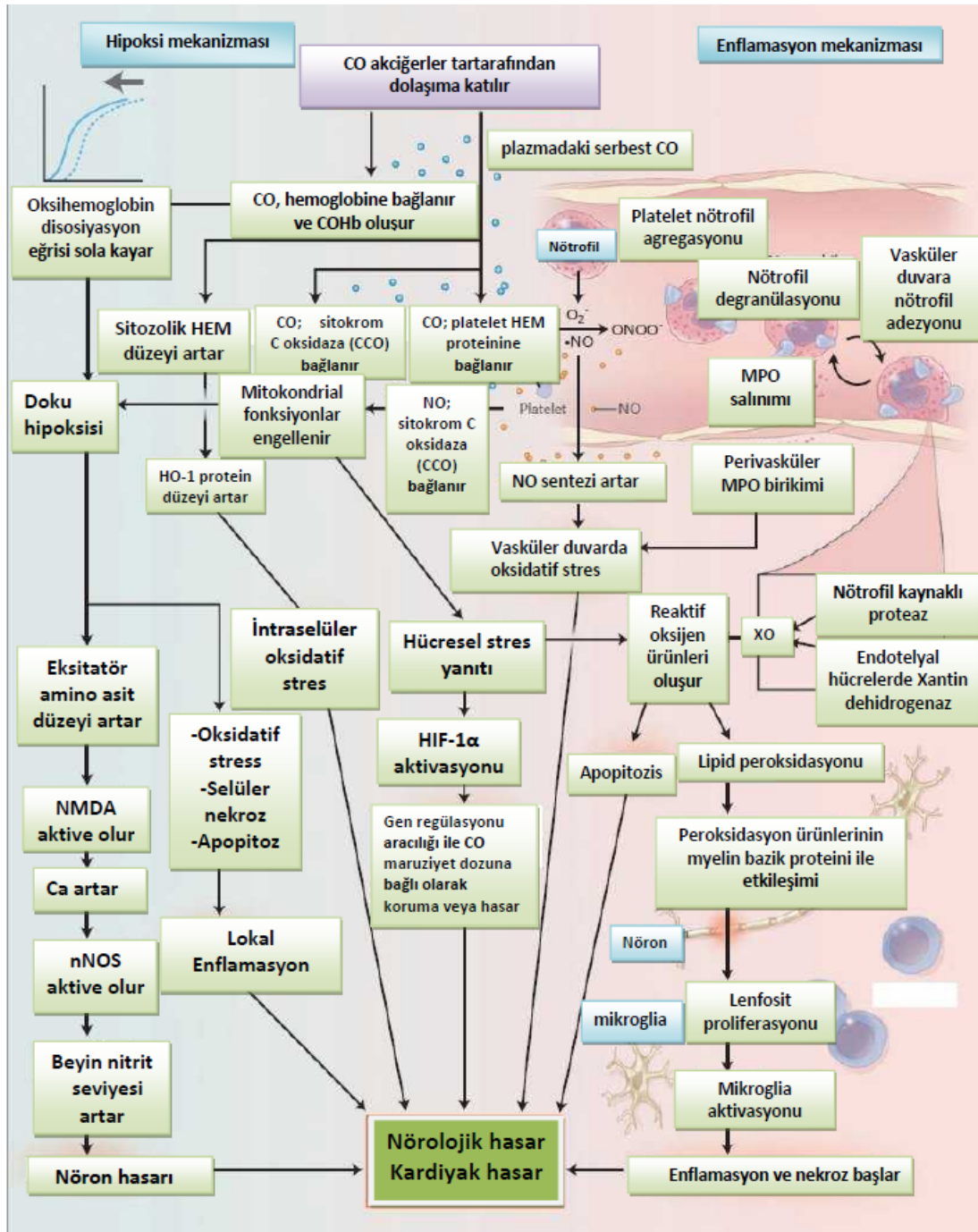
**Direkt Selüler Toksikite:** CO toksisitesi, COHb oluşumu mekanizmasından daha kompleks bir süreçtir. Goldbaum ve arkadaşları (49) köpeklerle yaptıkları bir çalışmada %13'lük CO solutulmasıyla COHb düzeyi %54-90'a ulaştığında köpeklerin 1 saat içinde öldüğü; ancak %80 COHb içerikli kan ile sağlıklı köpeklere *exchange* transfüzyon yapılması sonucunda COHb seviyesinin %57-64 düzeyine ulaşsa bile zehirlenmenin ölümle sonuçlanmadığı gösterilmiştir. Günümüzde CO toksisitesi patofizyolojisinde hem COHb oluşumu hem de direkt selüler düzeyde toksisitenin kombine etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu sayede COHb düzeyinin klinik bulguların ciddiyeti ile korele olmadığı durumların açıklanmasında da yarar sağlamıştır (26).

**Proteine Bağlanma (Sitokrom, Miyoglobin, Guanilil Siklaz) ve Hücresel Hasar:** CO hemoglobinden başka diğer hem içeren proteinler olan sitokrom, miyoglobin, guanilil siklaza da bağlanmaktadır. CO sitokrom c oksidaz (CCO) ve sitokrom aa<sub>3</sub>'e bağlanarak oksidatif metabolizmayı bozabilmektedir. CO maruziyeti ile mitokondriyal enzimlerin inaktivasyonu ve oksijen radikallerinden elektron transportunun bozulması sonucunda hücresel respiratuvar zincir bozulur (Bkz. Şekil 2.1) (26, 48). Beyinde gerçekleşen hipoksi eksitatör aminoasitlerin yükselmesine ve nitrit düzeyinin artmasına neden olur, bunu takiben gelişen oksidatif stres, nekroz ve apoptozis sonucunda beyinde hasar meydana gelir (48).

Karbon monoksit ayrıca hücre içinde sitozolik hem ve hem oksijenaz-1 proteinin (HO-1 proteini) artışına neden olarak hücre içindeki oksidatif hasarı arttırır. CO ayrıca platelet hem proteinine bağlanarak NO sentezini arttırır ve NO peroksinitrite dönüşerek mitokondriyal fonksiyonları bozar, böylece hipoksiyi arttırır. CO'nun bir başka etkisi ise nötrofil ve platelet agregasyonunu, nötrofil degranülasyonunu arttırarak miyeloperoksidaz (*myeloperoxidase*; MPO), proteaz ve reaktif oksijen radikallerini arttırmaktır. Böylece oksidatif stres, lipid peroksidasyonu ve apopitozis meydana gelir. Ortaya çıkan proteazlar endotel hücrelerinde ksantin dehidrogenaz (*Xanthine dehydrogenase*; XD) ile etkileşime girerler ve ksantin oksidaz (*Xanthine oxidase*; XO) meydana gelir; böylece hücre içi antioksidan mekanizmalar hasar görür. Lipit peroksidasyon ürünleri miyelin temel proteini ile etkileşime girerek yapısını bozar, lenfositik immünolojik yanıtı tetikler, mikroglia aktivitesini arttırır böylece nöropatolojik etkiler görülür (Şekil 2.1) (48).

Son olarak CO maruziyeti sonrasında hücrel stres cevabı olarak hipoksiyle indüklenebilen faktör 1 $\alpha$  (*Hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$* ; HIF-1 $\alpha$ ) aktive olur; bunun sonucunda meydana gelen gen regülasyonu, maruziyet derecesine ve hastaya göre değişen şekilde ya koruyucu ya da hasar verici olabilir, ancak hangi mekanizmaların devreye girdiği henüz bilinmemektedir (Şekil 2.1) (26, 48).

Hücrel enerji metabolizması COHb düzeyi normal düzeylere döndüğünde bile baskılanmış olarak kalabilmektedir. Bu bulgu da COHb düzeyinin normal olduğu ya da normale döndüğü durumlarda uzamış klinik bulguları açıklayabilmektedir. COHb'nin miyoglobine bağlanması da oksijen kullanımını azaltır, aritmilere ve kardiyak disfonksiyonlara neden olur. Miyoglobine bağlanma ile iskelet kaslarına da toksik etki ortaya çıkar ve rabdomiyoliz görülebilir (50). CO, guanilil siklazı aktive eder, böylece siklik guanozin monofosfat artar, bunun sonucunda serebral vazodilatasyona neden olabilir. Serebral vazodilatasyon bilinç bozukluklarına neden olabilir (26, 51).



Şekil 2.1. CO zehirlenmesinin patofizyolojisi-Weaver (48)'den alınmıştır. CO: karbon monoksit; CCO: *cytochrom c oxydase* (sitokrom c oksidaz); COHb: karboksihemoglobin; HO-1 protein: hem oksijenaz-1 protein; NO: nitrik oksit; nNOS: nöronal nitrik osit sentaz; NMDA: N-metil-d-aspartat; MPO: miyeloperoksidaz; XO: *xanthin oxidase* (ksantin oksidaz)

**Nitrik Oksit:** Deneysel çalışmalarda CO maruziyetinden sonra serebral vazodilatasyon ve buna bağlı bilinç değişiklikleri olduğu ve bu kişilerde NO düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (52). CO zehirlenmesinde görülen senkop tablosunun NO nedenli düşük serebral kan akımı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. NO periferik vazodilatasyon ile sistemik hipotansiyona da sebep olabilmektedir. CO zehirlenmelerindeki sistemik hipotansiyon, serebral lezyon ciddiyeti ile özellikle de bazal ganglion, beyaz cevher ve hipokampustaki perfüzyon değişiklikleri ile korelasyon göstermektedir. NO beyinde gerçekleşen oksidatif hasar sürecinde belirleyicidir ve nörolojik sekellerden de sorumludur (53). NO etkisi ile mikrovasküler yapıya adezyon olması ile ksantin oksidaz aktivitesi artar ve serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkması ile ilişkili oksidatif hasar ve beyinde lipid peroksidasyonu meydana gelir. Bu mekanizmanın uzun süren nörolojik sekellerden sorumlu olduğu düşünülmektedir (52-54). NO'nun etki mekanizması tam olarak bilinmese de vazodilatasyon ve oksidatif hasardan sorumlu tutulan NO'nun oluşumunu azaltacak NO sentaz inhibitörlerinin kullanılabildiği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (52).

### **2.1.5. Karbon Monoksitin Kardiyak Etkileri**

#### **Karbon Monoksitin Miyokard Üzerine Etki Mekanizması**

Karbon monoksit zehirlenmesinde beyin ve kalp dokusu gibi özellikle oksijene bağımlı organlar hasar görmektedir ve CO'nun kardiyak etkileri kardiyomiyopati, anjina pektoris, Mİ, aritmi, kalp yetersizliği, kardiyojenik şok ve ani kardiyak ölüm gibi klinik durumlara neden olmaktadır (26). CO maruziyeti sonrasında meydana gelen kardiyak tutulum, kontraktilite disfonksiyonu ve kalp hızı değişiklikleri ilk kez 1865 yılında ortaya konulmuştur (27). CO öncelikle oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırarak ve hemoglobine sıkı bağlanarak doku hipoksisine neden olduğu gibi ayrıca hücrel mekanizmalarla da miyokardiyal hasara neden olmaktadır. CO miyoglobindeki hem grubuna yüksek afinite ile bağlanır, böylece mitokondriyal oksidatif fosforilasyon ve miyokardın enerji kaynağı etkilenmektedir (27). Mitokondrilerdeki bu direkt toksik etki, sitokrom c oksidaz düzeyinde mitokondriyal solunum zincirinin bozulmasıyla ve glutatyon düzeyinin azalmasıyla meydana gelir (55, 56). Ayrıca kronik CO maruziyeti süperoksit

dismutaz, katalaz ve glutasyon peroksidaz gibi antioksidan enzimlerin azalmasına neden olur, böylece oksidan süreç başlar (57). Miyokard hücresindeki ATP yapımının azalması ile metabolizma anaerobik yöne kayar, hipoksi, laktik asidoz ve apoptozis meydana gelir. CO bunlara ek olarak transkapiller lökosit sekestrasyonunu tetikler, plazma düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonunu arttırır (27). CO zehirlenmesi sonrasında miyokardın hipoksik olarak etkilenmesi Adams ve arkadaşları (58) tarafından incelenmiş ve COHb'de hafif artış (%2-6) sonrası bile iskemik kardiyak hastalığı olanlarda egzersiz intoleransı geliştiği gösterilmiştir.

Satran ve arkadaşları (8) yaptıkları çalışmada CO zehirlenmesi sonrasında çekilen ekokardiyografilerde (EKO) %57 oranında sol ventrikül disfonksiyonu, %33 oranında sağ ventrikül disfonksiyonu ve %30 oranında ise bölgesel duvar kasılma anomalisi tespit edilmiştir. Betty ve arkadaşları (59) aynı kazada CO'ya maruz kalan 5 olguya yapılan EKO'da dördünde posterior endokardiyal duvar hareketlerinde azalma, anormal septal hareket ve mitral valv prolapsusu şeklinde EKO bulguları saptamışlar ve CO zehirlenmesi sonrasında miyokardiyal hasar sonucu genellikle sol ventrikülden subendokardiyal alan ve papiller kasın etkilendiğini belirtmişlerdir.

Karbon monoksit maruziyetinin miyokard üzerine olan hipoksik etkilerini belirlemek üzere kreatin fosfokinaz (CPK), kreatin kinaz –MB (CK-MB), troponin-I, troponin-T ve laktik dehidrogenaz (LDH) gibi kardiyak belirteçler de kullanılabilir (6, 60, 61).

### **Karbon Monoksitin Proaritmojenik Etkisi**

Karbon monoksit zehirlenmesinin aritmilere neden olduğu birçok çalışmaya konu olmuştur (3-9). CO maruziyeti sonrası iskemik EKG bulguları (ST segmenti ve T dalgası değişiklikleri) ve supraventriküler aritmi (sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, prematür atriyal atım, atriyal *wandering pacemaker*) ya da ventriküler aritmi (prematür ventriküler atım, ventriküler taşikardi) gibi değişik türlerde aritmiler görülebilir (27). Andre ve arkadaşlarının (57) yaptıkları bir çalışmaya göre kronik CO'ya maruz bırakılan farelerde  $Ca^{2+}$  kanallarında salınım genişliğinin azaldığı, miyofilamentlerin  $Ca^{2+}$ 'ya duyarlılığının azaldığı, sarkoplazmik retikulumdaki azalmış “sarkoplazmik retikulum  $Ca^{2+}$  -ATP'az” nedeniyle  $Ca^{2+}$  geri alımının bozulduğu ve böylece diyastolik intraselüler  $Ca^{2+}$ 'un artmış olduğu gösterilmiş, CO'ya bağlı aritmilerin CO'nun bilinen hipoksik etkilerine ek olarak bu hücre içi



Ca<sup>2+</sup> yüklenmesi ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca deneklerin kronik CO maruziyeti sonrasında sol ventriküllerinde interstisyel ve perivasküler fibrozis meydana geldiği ve sonuçta kardiyak fonksiyonların azaldığı gösterilmiştir (27, 57). Aslan ve arkadaşlarının (7) yaptıkları çalışmada ise CO zehirlenmesi sonrası %25 oranında ritim bozukluğu (%22,5 sinüs taşikardisi, %4 bigemine ventriküler erken vurular) tespit edilmiş, oksijen tedavisi ile bu ritim bozukluklarının kaybolması nedeniyle aritmilerin hipoksiye ikincil olduğu düşünülmüştür. Satran ve arkadaşlarının (8) yaptıkları geniş bir çalışmaya göre ciddi CO zehirlenmesi olan 230 hastanın %41'inde sinüs taşikardisi, %30'unda iskemik değişiklikler (ST veya T dalgası değişiklikleri) saptanmıştır.

Refrakter periyodun ve iletim hızının heterojenitesi *re-entran* aritmilerin temel mekanizmasını oluşturur. Elektrokardiyografilerden elde edilen QT intervali ve QT dispersiyonun ventriküler refrakteritenin heterojenitesini ve miyokardiyal repolarizasyonun homojenitesinin derecesini gösteren indeksler olduğu kabul edilmiş ve ciddi aritmilerin, ani ölümlerin belirleyicisi olarak görülmüştür (3, 5, 6, 62-64). Gürkan ve arkadaşlarının (3) yaptıkları çalışmaya göre CO zehirlenmesi sonrasında QT dispersiyonu ve QTc (*corrected QT*; düzeltilmiş QT) dispersiyonunun kontrol grubuna göre arttığı, QT intervallerinde kontrol grubuna göre değişiklik olmadığı görülmüş ancak ventriküler aritmiye rastlanmamıştır. Sarı ve arkadaşlarının (5) yaptıkları bir çalışmada ise kronik CO maruziyeti sonrasında COHb düzeyi ile korele olarak en uzun QT, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonunun arttığı tespit edilmiştir.

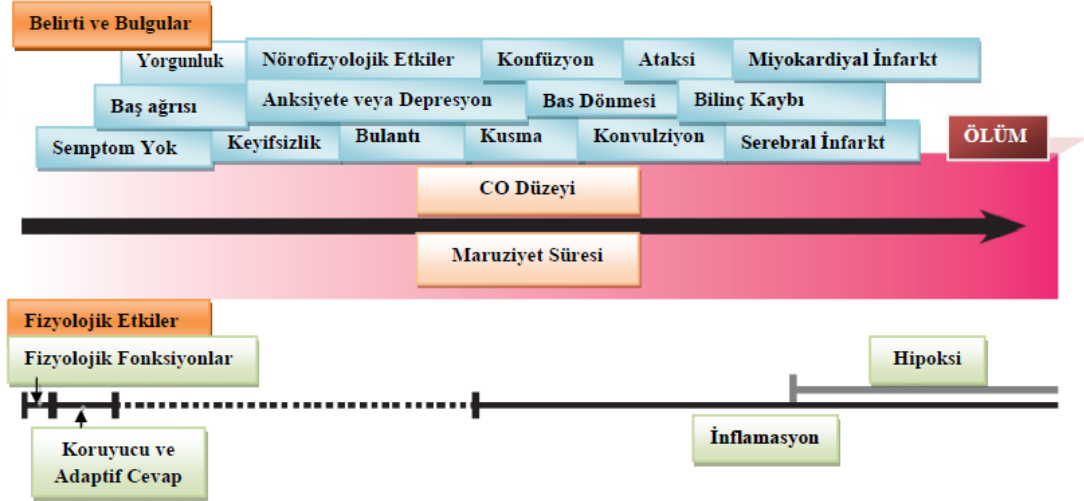
### **2.1.6. Klinik Bulgular**

CO zehirlenmesinde semptomlar genelde beyin ve kalp gibi oksijene bağımlı organların etkilenmesi ile ilgilidir.

#### **Akut Zehirlenme Bulguları**

CO zehirlenmesinin başlıca semptomları genellikle baş ağrısı, yorgunluk hissi, kırgınlık, keyifsizlik, mide bulantısı, konfüzyon, baş dönmesi, görme bozuklukları, göğüs ağrısı ve nöbet gibi çeşitli, değişken ve nonspesifiktir (Şekil 2.2). CO zehirlenmesi semptom ve bulguları nonspesifik viral enfeksiyonlar, benign baş ağrısı, çeşitli kardiyovasküler ve nörolojik sendromların bulguları ile kolaylıkla karışabilmektedir (25, 26, 65). CO'ya maruziyet süresi arttıkça daha ciddi

semptomlar görülebilir. Erken nörolojik bulgular baş dönmesi ve baş ağrısı olup daha ağır maruziyetlerde ise mental durum değişiklikleri, konfüzyon, senkop, nöbet, inme benzeri bulgular ve koma görülebilmektedir (26, 65).



Şekil 2.2. CO zehirlenmesindeki klinik bulgular- Weaver (48)'den alınmıştır.

Çocuk hastalar sadece konvülsiyon ile başvurabilmektedir (66, 67). Bu hastalarda radyolojik görüntüleme tetkiklerinde bilateral globus pallidus lezyonları görülebilmektedir (68).

CO zehirlenmesinin erken kardiyovasküler belirtileri (hipotansiyon, disritmi, iskemi, infarkt ve nadiren kardiyak arrest) hipoksi nedeniyle ortaya çıkmaktadır (69). CO maruziyeti sonrası erken ölümler genelde disritmilere bağlı olarak gelişmektedir (54). CO zehirlenmesinde meydana gelen hipotansiyon; iskemiye bağlı miyokardiyal hasar, CO'nun miyoglobine bağlanması nedeniyle oluşan direkt miyokardiyal hasar, periferik vazodilatasyon gibi birçok farklı mekanizmanın sonucu gerçekleşebilir; hatta nörolojik ve metabolik semptomlar kaybolduktan sonra bile görülebilir (26). CO zehirlenmesi altta yatan kardiyovasküler hastalığın alevlenmesine de sebep olabilmektedir. Önceden koroner arter hastalığı tanısı almış olan hastalarda deneysel olarak CO maruziyeti sonrasında COHb düzeyinin %2-6 artışı sonucunda disritmilerin oluştuğu gösterilmiştir (26, 70). Tanı almamış koroner arter hastalarında

CO zehirlenmesi, herhangi bir stres testi gibi bulguları arttırabilmektedir. Sağlıklı kişilerde de CO zehirlenmesi nonspesifik EKG değışikliklerine neden olabilmektedir (71).

CO iskelet sistemine direkt toksik etki ile rabdomiyoliz ve akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ciddi CO zehirlenmelerinde nonkardiyojenik pulmoner ödem de gösterilmiştir (26). CO fetal hemoglobine yetişkin hemoglobininin daha sıkı bağlandığından sütçocukluğu döneminde CO daha hızlı ve ciddi klinik bulgulara neden olabilmektedir. Çocuk olgular, metabolik hızlarının yüksek ve oksijen *uptake*lerinin daha fazla olması nedeni ile zehirlenme bulgularına daha duyarlıdır. Çocuk hastalarda semptomlar genellikle bulantı ve kusma gibi nonspesifiktir. Hastalar viral solunum yolu enfeksiyonu olarak yanlış tanı alabilirler. Senkop ve letarji yetişkinlere oranla çocuk olgularda daha sık görülmektedir (72). Hamilelerde CO kolayca ve hızla plasentaya geçebilmektedir. Annenin CO maruziyeti sonrasında fetal COHb düzeyi hızlı bir şekilde artmakta ve fetal COHb maternal COHb'den daha zor elimine edilebilmektedir (26). Ciddi zehirlenmelerde annede bulgular hafif seyredebilirken, fetüste ciddi anatomik malformasyon ve nörolojik hasar meydana gelebilmektedir (73).

### **Geç Dönem Bulguları**

CO zehirlenmesi, akut bulguların ortadan kalkmasından sonraki 2-40 gün içinde bile nörolojik ve davranışsal bozukluklara neden olabilmektedir. Zehirlenme olgularının %10-32'sinde geç dönem bulguları görülebilir. Nörolojik sekeller akut dönemden devam eden bulgular ya da geç ortaya çıkan bulgular şeklinde görülebilmektedir. Olguların %50-75'inde bir yıl içerisinde düzelme görülmektedir (25). Gecikmiş nörolojik sekeller ya da psikiyatrik semptomlar uzun süreli olabilmektedir (74). Bu semptomlar arasında kognitif değışiklikler, kişilik değışiklikleri, hafıza kaybı, konfüzyon, ataksi, konvülziyon, üriner ve fekal inkontinans, duygu durum bozukluğu, dezoryantasyon, halüsinasyon, Parkinsonizm, mutizm, kortikal körlük, psikoz bulunmaktadır. Semptomların görülme süresi ve şiddeti, maruziyet süresi ve yaş ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Çocuk olgularda ise genellikle görülmemektedir (26).

## **Kronik Bulgular**

Kronik düşük dozda CO maruziyeti genelde iş sahalarına yakın yerlerde yaşayanlarda görülmektedir. Olgular, baş ağrısı, baş dönmesi, anoreksi, uykusuzluk, kişilik değişiklikleri gibi ciddi semptomlar ile başvurabilmektedir (75). Kronik CO maruziyeti özellikle kronik kalp hastalığının bulgularının şiddetini arttırabilmektedir. Polisitemi ve kardiyomegali sıklıkla eşlik etmektedir (69).

### **2.1.7. Karbon Monoksit Zehirlenmesinde Tanı**

Karbon monoksit zehirlenmelerinde en önemli tanı kriteri klinik şüphedir. Acil ünitelerinde üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları ile başvuran hastaların CO düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada %3-24 oranında CO zehirlenmesi tanısı konulmuştur (65, 76). Öykü ve anamnezde ailede benzer yakınması olan kişilerin varlığı, CO kaynağı olabilecek işyeri alanlarına yakın olunması, fırın/ocak gibi yerlerde çalışılması gibi durumlarda CO maruziyetinden şüphelenilmelidir (26).

CO zehirlenmesinden şüphe edilen her hastada COHb düzeyinin çalışılması gereklidir. Hava kirliliğinin yoğun olduğu bölgelerdeki kişiler %5, sigara kullanıcıları ise %15 düzeyinde CO'yu tolere edebilmektedir. Sigara içmeyen ve kentsel yaşam alanlarından uzak olan insanlarda COHb düzeyi, genelde % 0,4-1'i geçmemektedir. Yoğun kentsel alanlarda ve endüstriyel yaşam alanlarında yaşayanlarda ise %5 düzeyine kadar normal sayılabilmektedir. COHb düzeyi, CO zehirlenmesinin ciddiyetini belirlemede ve tedaviyi planlamada yardımcıdır; ancak CO kaynağı uzaklaştırıldığında veya düzey ölçümünden önce oksijen tedavisi alındığında tanısız hatalara neden olabilmektedir. Karbon monoksit bağı hipoksik etki ön planda olan durumlarda, COHb düzeyi düşük veya normal bulunabilir (25). Literatürde farklı COHb düzeyleri ile bulgu ve belirtilerin ilişkisi gösterilmeye çalışılmış ancak net sonuçlar elde edilememiştir. CO zehirlenmesi COHb düzeyi ve klinik duruma göre hafif, orta ve ağır olarak sınıflandırılmıştır:

- Hafif CO zehirlenmesi: COHb düzeyi <%10 ve semptom yok;
- Orta derecede CO zehirlenmesi: COHb düzeyi %10-20, minor semptomlar (baş ağrısı, halsizlik, letarji)
- Ağır CO zehirlenmesi (COHb düzeyi >%20-25), konfüzyon, bilinç kaybı, kardiyak iskemi bulguları (47).

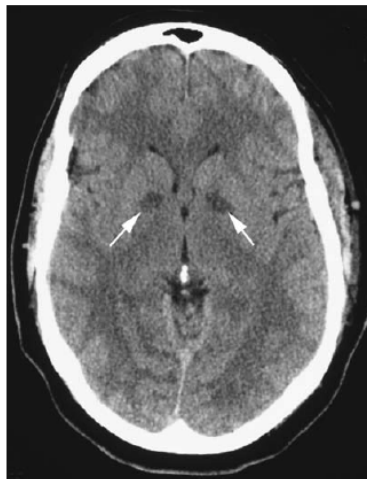
Net bir uzlaşma olmamakla birlikte değişik çalışmalarda akut CO zehirlenmesi tanısı için  $>2\%$ ,  $>5\%$  ya da sigara içenlerde ise  $>10\%$  gibi farklı COHb düzeyleri kriter olarak alınmıştır (25, 26, 34, 40, 60, 65). Ancak hastaların klinik bulgularının COHb düzeyinden daha değerli olduğunu bildirir örnekler de bulunmaktadır (77, 78). COHb düzeyi her zaman klinik ile korele olmayabilir bu yüzden tedavi kararında genellikle COHb düzeyinin kullanılması önerilmemektedir (26, 45, 54). Klinik semptomların ciddiyeti sadece COHb düzeyi ile ilgili değil, maruziyetin süresi ile de ilgilidir (77). Bir hastada yüksek düzeyde CO'ya kısa süreli maruz kalmasıyla önemli bir klinik semptom görülmezken, benzer bir CO düzeyi ile uzun süreli maruziyette önemli klinik semptomlar gözlemlenebilir (28). Standart kan gazı analizlerinde oksihemoglobin ölçmeden COHb düzeyi ölçümü yapılmakta ve anormal hemoglobinler göz ardı edilmektedir. Kan gazı ölçümlerinde arterial kan gerekli değildir, çünkü prospektif çalışmalarda arteriyel ve venöz COHb düzeyleri arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (79). COHb düzeyi CO-oksometre ile de ölçülebilmektedir ve bu ölçüm ile farklı dalga boyları sayesinde total Hb konsantrasyonu, oksihemoglobin, deoksihemoglobin, anormal Hb (COHb, MetHb) düzeyleri ölçülebilmektedir (80). Pulsoksometre ile ölçümlerde dalga boyları ile oksihb ve COHb ayrımı zor olduğundan yanlış sonuçlar bulunabilir (26).

Karbon monoksit zehirlenmesinde hastanın klinik durumuna göre kullanılabilen diğer testler, kan gazı monitörizasyonu, elektrolitler, kardiyak belirteçler, kan üre azotu, kreatinin, CPK düzeyleri, akciğer grafisi, EKG, santral sinir sistemi görüntüleme teknikleri ve nöropsikiyatrik testlerdir. Metabolik asidoza (hipoksi, hücresel solunumun inhibisyonu ve artmış metabolik cevap kombinasyonuna bağlı) maruziyet süresi, klinik semptomların ciddiyeti ve CO zehirlenmesinden sonra oluşan sekeller ile korelasyon göstermektedir. Kan laktat düzeyleri de ciddi zehirlenmelerde belirteç olarak kullanılabilir. EKG'de nonspesifik değişiklikler, disritmi ve miyokardiyal iskemi bulguları görülebilir. Kardiyak enzimler ve CPK yükselebilir. Gebe hastalarda fetal monitörizasyon ve fetus durumunu gösteren diğer testler de fetal CO maruziyetinin tanımlanması açısından faydalıdır (26).

Nöropsikiyatrik testler CO zehirlenmesi sonrası kognitif fonksiyonların değerlendirilmesinde objektif fikir sağlayabilmektedir. Bunun yanında tedavi

yönetimi kararının alınmasında veya hastanın iyileşmesini izlemede yardımcı olabilmektedir. CO maruziyeti olanlarda, olmayanlara göre bu testlerde çok düşük sonuçlar alındığı görülmüştür (81). Bu testlerin hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) sonrasında uygulanması da tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabilir (82). Testler etkin olmakla birlikte uygulama metotlarındaki farklılıklar ve testlerde düşük sonuçların CO zehirlenmesi için spesifik olmaması dezavantajları oluşturmaktadır (26).

Ciddi CO zehirlenmesi olan hastalarda beyin bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde hipoksi, iskemi ve hipotansiyona ikincil bulguların olduğu gösterilmiş, özellikle bilateral globus pallidusta düşük dansiteli lezyonlar saptanmıştır ( Şekil 2.3) (26, 83). Bu lezyonlar dışında beyaz cevher lezyonları da görülebilir. Deneysel çalışmalarda; globus pallidusta lezyonların görülmesinin bu bölgenin kanlanmasının az olması, metabolik asidoz ve hipotansiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Globus pallidus lezyonları geç dönemde ortaya çıkabilmektedir, zamanla gerileyebilir ve CO zehirlenmesine spesifik değildir (26, 83-85). CO zehirlenmesi olan olgulardaki kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde, ağırlıklı olarak periventriküler bölge, sentrum semiovale, derin subkortikal beyaz cevher, talamus ve hipokampusta diffüz simetrik beyaz cevher lezyonları görülebilmektedir. MRG’de patolojik bulgu saptanan olgularda kalıcı sekeller ve mortalitenin daha sık olduğu gösterilmiştir (26, 78).



Şekil 2.3: CO zehirlenmesi sonrası BT’de bilateral globus pallidus lezyonları - Kao ve ark. (26)’ndan alınmıştır.

### **2.1.8. Tedavi**

Karbon monoksit zehirlenmesinde prognoz ile ilgili veriler çelişkilidir. Bununla birlikte CO zehirlenmesinde prognoz; maruz kalınan CO düzeyi, maruziyet süresi ve eşlik eden risk faktörlerine bağlı olduğu gösterilmiştir (15). Acil yaklaşım olarak hasta bir an önce CO kaynağından uzaklaştırılmalıdır. Hava yolunun açılması, kan basıncı takibi, kardiyovasküler stabilizasyon sağlanmalıdır. Sessiz bir CO zehirlenmesi tespit edildiğinde, diğer kişiler de taranmalı ve CO kaynağı tespit edilene kadar dikkatli olunmalıdır (26).

### **Oksijen Tedavisi**

Karbon monoksit zehirlenmelerinde, CO'nun vücuttan elimine edilmesi ve gelişen hipoksiyi düzeltmek amacıyla acil olarak yüksek akım oksijen tedavisine başlanmalıdır. Oksijen tedavisinin süresi konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmakla birlikte hafif dereceli CO zehirlenmelerinde %100 konsantrasyonlu normobarik oksijeni en az 6 saat, orta ve ciddi CO zehirlenmelerinde ise COHb düzeyi %5'in altına ininceye kadar ya da zehirlenmeye bağlı semptomlar kayboluncaya kadar verilmesi önerilmiştir (25, 27, 47). Oksijenin düşük konsantrasyonda (%28'lik oksijen) verilmesi COHb düzeylerini azaltmış olsa da yüksek konsantrasyonların COHb düzeyini düşürmede daha etkili olduğu gösterilmiştir (25). Parsiyel oksijen basıncının artırılması COHb yarı ömrünü azaltmaktadır. Normal oda oksijeni konsantrasyonunda (%21) COHb yarılanma ömrü 240-320 dakika iken, %100 oksijen verildiğinde COHb yarı ömrü 40-80 dakikaya gerilemektedir (26). Yüzde 100 oksijen içeren HBOT ile ise COHb yarı ömrü 20 dakikaya düşmektedir (47). Kapalı maske ile %100 oksijen verildiğinde COHb yarı ömrü ortalama 78 dakikaya gerilemektedir (86).

### **Hiperbarik Oksijen Tedavisi**

Karbon monoksit zehirlenmelerinde HBOT ilk kez 1960'lı yıllarda kullanılmıştır. Başlangıçta HBOT'nin yalnızca hemoglobine bağlı CO'yu azaltıcı etkisi olduğu düşünülse de zaman içerisinde deneysel çalışmalarda aynı zamanda diğer hem içeren proteinlere (sitokrom aa<sub>3</sub>, sitokrom c oksidaz) bağlı CO'yu da azalttığı gösterilmiştir (26, 87, 88). HBOT, %100 oksijen'in kabin içerisinde yüksek basınç altında verilmesi şeklinde uygulanmaktadır ve basınç 2000 mmHg'ya kadar

çıkarılabilmektedir. Deneysel çalışmalarda %100 oksijen ile uygulanan HBOT santral sinir sistemindeki etkilenmiş hücrelerde olumlu etki yapar, lipid peroksidasyonu, endotelyal lökosit migrasyonu ve diğer hipoksi sonrası etkileri azaltır. Normobarik oksijen tedavisi ile karşılaştırıldığında gecikmiş nörolojik sekelleri ve mortaliteyi azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (26, 89-91). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada HBOT'nin normobarik oksijen tedavisine göre nöropsikiyatrik bulguları daha belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (92). HBOT uygulaması ile ilgili olarak endikasyonlar belirlenmiş ancak tam bir fikir birliği elde edilememiştir. Birçok yazar HBOT endikasyonu olarak COHb düzeyinin >%25 olmasını belirtmiştir (27, 47, 93, 94). Bunun dışında CO zehirlenmesinde kısa ya da uzun süreli bilinç kaybının eşlik ettiği durumlarda, nörolojik semptomların varlığında, kardiyak disfonksiyon bulguları ya da ciddi metabolik asidoz olduğunda HBOT önerilmektedir (Tablo 2.1) (26).

Tablo 2.1 HBOT endikasyonları.

<p>Mutlak endikasyonlar:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nörolojik bulguların eşlik etmesi; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilinç değişikliği veya bilinç kaybı öyküsü</li> <li>• Koma</li> <li>• Fokal nörolojik defisit</li> <li>• Nöbet</li> </ul> </li> <li>2) Gebelikle beraber COHb düzeyinin &gt; % 15-20 olması</li> <li>3) CO'ya uzun süreli maruz kalınması</li> <li>4) Hipotansiyon bulunması</li> </ol>
<p>Göreceli endikasyonlar :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Miyokard hasarı bulguları (İskemi, infarkt, disritmi)</li> <li>2) Metabolik asidoz</li> <li>3) Çok yaşlı hastalar</li> <li>4) Yüksek COHb düzeyi (&gt; %25-40 )</li> <li>5) Anormal nöropsikometrik test sonucu</li> <li>6) Normobarik oksijen tedavisinden sonra nörolojik bulguların devam etmesi</li> </ol>

Tekrarlayan HBOT uygulamasının yararlılığı henüz net gösterilmemiş olmakla birlikte, 2,5–3 ATA (*Atmospheres absolute*) basınçta HBOT aldıktan sonra semptomların devam etmesi durumunda tekrarlayan uygulamalar önerilebilir (26). İnfant ve çocuklar için erişkinlerle benzer endikasyon kriterleri ve benzer protokoller

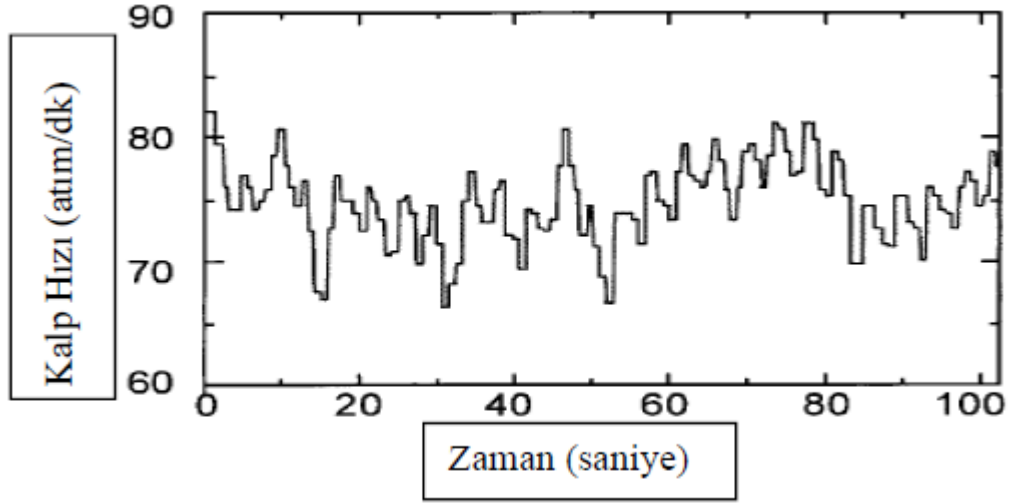


geçerlidir (95). Gebelerde HBOT'nin güvenliliği tartışmalıdır, ancak pek çok yazar anne-fetus yararlılığı ve fetusta intrauterin hipoksi riski nedeniyle HBOT uygulamasını önermektedir (26, 96, 97). HBOT'nin bilinen komplikasyonları klostrofobi, barotravma ile ilişkili timpanik membran rüptürü, sinüslerde zedelenme, nadiren pnömotoraks ve gaz embolisidir (25, 98). Solunum sistemine ait yan etkiler normobarik oksijen tedavisi ile benzerdir ancak semptomlar daha hızlı ortaya çıkmaktadır. Solunum sistemi ile ilişkili yan etkiler öksürük, konjesyon, akciğer ödemi, total ya da parsiyel akciğer kollapsı, inspirasyon derinliğinin artması, astım benzeri semptomlar ya da apne ataklarıdır (25). Kardiyovasküler sistem yan etkileri bradikardi, hipertermi, hipotermi, periferik vazokonstriksiyon ve SSS yan etkileri arasında ise duygulanım değişiklikleri, denge kaybı, mental süreçlerin yavaşlaması, parestezi, dudak ve yüzde fasikülasyon, görsel-işitsel halüsinasyonlar, vertigo, bulantı, konvülsiyonlar yer almaktadır. HBOT'de oksijen toksisitesi de görülebilir, uygulanan basınç ve tedavi süresi arttıkça oksijen toksisitesinin sıklığı artar; ancak normobarik %100 oksijen tedavisi ile 1 ATA basınç altında HBOT karşılaştırıldığında oksijen toksisitesinde fark görülmemiştir. Genel olarak %100 oksijen içeren HBOT'nin 3 ATA ile 120 dakikadan az verilmesi güvenli kabul edilmiştir (25). HBOT'nin bilinen tek mutlak kontrendikasyonu tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Diğer relatif kontrendikasyonları klostrofobi, otoskleroz ve diğer orta kulak lezyonları, barsak obstrüksiyonu, semptomatik kronik obstrüktif akciğer hastalığıdır (26). Türkiye'de 2009 itibarıyla sadece 9 ilde (İstanbul, Ankara, İzmir, Eskişehir, Kocaeli, Bursa, Antalya, Samsun, Muğla-Bodrum) HBOT hizmeti verilebilmektedir. CO zehirlenmesinde HBOT kullanılması zehirlenmeye bağlı gecikmiş sekellerin daha az görülmesini sağlasa da Türkiye'de HBOT merkezlerinin sayıca az olması nedeniyle hastaların transport sorunları ortaya çıkabilmektedir (99). CO zehirlenmesinin tedavisinde yeni tedavi seçenekleri arasında monoaminoksidaz inhibitörleri ve N-methyl-D-aspartate bloke edici ajanlar gibi serbest radikallerin temizlenmesini sağlayan yaklaşımlar üzerinde çalışılmaktadır (100).

## **2.2. Kalp Hızı Değişkenliği (*Heart Rate Variability*;HRV)**

Biyolojik sistemler içerisindeki denge, statik olmayıp belirli ritimler ile karakterize olmuş ve düzenlenmiştir. Bu denge içindeki ritim; "Homeokinezis" olarak adlandırılmış ve "organizmanın fonksiyonunun değişen dış çevreye karşı,

dengeyi korumak için belirli limitlerde değişkenlik gösterebilmesi ve organize iç çevreyi koruma kabiliyeti” olarak tanımlanmıştır (101). Kardiyovasküler sistem ve kalp belirli bir düzen içerisinde hareket etmektedir, ancak kalp atımlarının hızı metronom gibi aynı düzen içerisinde devam etmemektedir. Bir dakikalık zaman dilimi içerisindeki kalp atım sayısı sabit kalmış olsa bile atımlar arasındaki aralık (interval) sabit olmayabilir ve %10-30 değerleri arasında bir değişkenlik gösterebilmektedir (Şekil 2.4) (102).



Şekil 2.4. Zaman içindeki kalp hızı değişkenliği-Kobayashi ve ark. (102)’ndan alınmıştır.

Nabız sayısındaki bu değişimler kalp hızı değişkenliği (*Heart rate variability*, HRV) olarak tanımlanmaktadır. Kalbin normal bir işlevi olan bu durum solunum, fiziksel egzersiz, stres, hemodinamik ve metabolik değişiklikler, uyku gibi birçok çevresel ve fizyolojik değişikliklere göre ve bazı hastalıkların neden olduğu bozuklukları düzenlemek amacı ile adapte olmakta ve değişiklikler göstermektedir (10, 17, 102-105).

Kalp hızı değişkenliğinin klinik olarak kullanımı ilk kez 1965 yılında Hon ve Lee tarafından tanımlanmış ve kalp hızında değişiklik olmadan önce kalp vuruları

arasındaki intervallerdeki değişiklikler dikkati çekmiştir (10). Ewing ve arkadaşları (106) diyabetik hastalardaki otonomik nöropatiyi tanımlamada kolay kullanılabilen bir test olarak kısa zamanlı NN intervalleri değişikliklerini kullanmışlardır. Wolf ve arkadaşları (107) 1977 yılında infarktüs sonrası mortalite ile azalmış HRV arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir. Frekans alanlı çalışmalar; kalp hızı kayıtlarındaki NN interval dalgalanmalarının otonomik alt yapısının anlaşılmasına katkıda bulunmuştur (108,109). HRV'nin akut Mİ sonrası mortalite ile güçlü ve anlamlı ilişkisinin 1980'li yılların sonunda ortaya konulmasıyla HRV'nin klinik önemi artmış ve birçok hastalıkta kullanımı ile ilgili çalışmalara başlanmıştır (110).

Kalpte otomatisite intrinsek olarak '*pacemaker*' dokulara bağlı olsa da kalp hızı ve ritim, otonom sinir sistemi etkisi altındadır. Kalp hızına parasempatik etki *Nervus vagus* aracılığı ile asetilkolin (*acetylcholine*, Ach) salgısı ile oluşmaktadır. Bu salığya muskarinik Ach reseptörleri, hücre membranında K<sup>+</sup> iletimini arttırarak yanıt verir. Kalp hızına sempatik etki ise epinefrin ve norepinefrin aracılığı ile olur. Beta reseptör uyarımı ile de siklik adenzin monofosfat (c-AMP) bağımlı olarak başlayan membran fosforilasyonu yavaş diyastolik depolarizasyonun hızlanmasını sağlar (111). Dinlenme sırasında vagal tonüs hakimdir ve kalp periyodunun varyasyonları büyük oranda vagal modülasyona bağlıdır. Vagal ve sempatik aktivite sürekli etkileşim halindedir. Sinüs nodu asetilkolinesterazdan zengin olduğu için, herhangi bir vagal uyarımın etkisi asetilkolin hızlıca hidrolize olduğundan kısa sürer (10).

Kardiyovasküler sistemin kontrolü kalbe aferent ve eferent sinirler sağlayan otonom sinir sistemi tarafından gerçekleştirilir, sempatik lifler miyokard içinden, parasempatik lifler ise sinüs nodu, atrial myokard ve atriyoventriküler noddan geçer. Otonom sinir sisteminin kalp üzerine etkisi, kemoreseptörlerden, atriyal reseptörlerden, ventriküler reseptörlerden ve baroreseptörlerden gelen verilere, solunum sisteminde oluşan değişikliklere, vazomotor sisteme ve renin-anjiyotensin-aldosteron sistemine bağlıdır (105, 112). Bu sinirsel kontrol direkt olarak kalp hızı ve baroreseptör refleksi aktivite üzerinde etkilidir. Sempatik ve parasempatik iletimin sorumluluğunda stimülasyon ve inhibisyon ile kalp hızı şekillenir. Artmış kalp hızı, artmış sempatik yolağın ve azalmış parasempatik aktivitenin etkisi sonucudur ya da daha çok vagal aktivitenin baskın olmasına rağmen vagal inhibisyon ile olur (103). Genel olarak HRV ardışık kalp atımlarının aralıkları arasındaki osilasyon olarak

tanımlanır. Bu atımlar da otonom sinir sistemi tarafından etkilenen sinüs nodu tarafından kontrol edilir. HRV'nin yüksek olması sağlıklı bir bireyin efektif otonomik mekanizmasının adaptasyonunun iyi olduğunu göstermektedir. Tersine düşük HRV; otonom sinir sisteminin yetersiz ve anormal cevabını ve araştırılması gereken bir bozukluk olduğunu gösterir (113, 114).

### **2.2.1. Kalp Hızı Değişkenliği Analizinde Verilerin Toplanması ve Standardizasyonu**

Kalp hızı değişkenliği ölçümlerinde ilk basamak EKG'de ölçülen ardışık R dalgalarının analizidir. Aslında sinoatriyal etkiyi esas yansıtan P dalgaları olmasına rağmen EKG'de R dalgalarını saptamak daha kolay olduğundan HRV analizinde R dalgaları kullanılmaktadır. Günümüzde EKG kayıtları yapıldıktan sonra özel bilgisayar programları aracılığı ile istatistiksel metotların yardımıyla HRV parametreleri hesaplanabilmektedir. Analiz öncesinde anormal vuruların (parazit ve erken vurular) kayıttan temizlenmesi gereklidir. Eğer kaydedilen R dalgalarının %85'i veya daha fazlası normal R vurusu ise ölçüm kabul edilebilir olarak değerlendirilir (10). Birçok faktör kalp hızı değişkenliği ölçümünü etkileyebilmektedir. Örneğin ayakta durma ya da *head-up tilt* testi yapılması ve buna bağlı sempatik aktivite artışı ya da derin soluma ve buna bağlı solunum sayısındaki artışa bağlı HRV'nin indüklenmesi HRV değerlerini değiştirebilmektedir. Tekniklerin standardize olması için analiz sürelerinin aynı olması gerekmektedir. Farklı sürelerdeki ölçümlerin birbiriyle karşılaştırılması yanlış değerlendirmelere neden olur (104).

### **2.2.2. Kalp Hızı Değişkenliği İndeksleri**

Kalp hızı değişkenliği analizi için lineer ve non-lineer yöntemlerden elde edilen indeksler kullanılmaktadır. Lineer metot, "zaman alanlı analiz" ve "frekans alanlı analiz" olmak üzere 2 grupta toplanmaktadır (105):

### A) Zaman Alanlı (Non-spektral) Analizler

Kaydedilen EKG'lerde QRS komplekslerinin tepe noktaları arasındaki süreye karşılık gelen RR aralığı, zaman alanlı ölçümlerde esas alınan temel parametredir. Bu ardışık RR aralıkları *normal-to-normal interval* (NN intervalleri) olarak tanımlanmıştır (10). Zaman alanlı analizlerde NN intervallerinin zamanla değişimi incelenir. Belirlenen zaman aralığında her NN intervali ölçülür ve sonra istatistiksel veya geometrik metotlara göre birim zaman olarak değerlendirilir (ortalama, standart sapma, histogramdan elde edilen indeksler, NN intervallerinin kartezyen koordinat haritası gibi). Nabız değişkenliğinin değerlendirilmesinde en basit yol zaman alanlı ölçümlerdir (10, 105).

**İstatistiksel Metot:** İstatistiksel parametreler, uzun süreli bir EKG kaydı boyunca yapılan NN intervali ölçümlerine bağlı olarak hesaplanabildiği gibi, bu kaydı oluşturan daha kısa süreli segmentler boyunca yapılan NN intervali ölçümlerine bağlı olarak da hesaplanabilir. Böylece dinlenme, uyuma gibi çeşitli aktiviteler esnasında elde edilen ölçümlerden yararlanarak bu periyotlara ilişkin HRV analizleri yapılabilir ve gün içindeki çeşitli periyotlarda oluşan fizyolojik sistem davranışlarındaki değişimler karşılaştırılabilir. Kısa süreli değişimleri içeren ölçümler, nabızdaki yüksek frekanslı değişimleri hesaplamak için kullanılabilir (115). Zaman alanlı ölçümlerde seri halinde anlık kalp hızı veya siklus intervalleri uzun zamanlı, genelde 24 saat olarak kaydedilir. Bu ölçümler NN intervallerinden veya anlık kalp hızından sağlanan direkt ölçümler ya da NN intervalleri arasındaki farktan elde edilen ölçümler olmak üzere 2 gruba ayrılır. Bu metotla ya herhangi bir zaman dilimindeki kalp hızı ya da ardışık olan normal atımlar arasındaki intervaller tespit edilir (10).

HRV'nin zamansal metotta kantitatif belirleyicilerini tanımlamak için Opmeer (116) 26, Luczak ve Laurig (117) ise 8 farklı parametre önermişlerdir. Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Kuzey Amerika Elektrofizyoloji Derneği tarafından 1996 yılında yayınlanan "*Task Force*" raporunda ise 7 istatistiksel ve 4 geometrik indeks olarak bu indekslere standart getirilmiştir. Bu rapora göre, NN intervallerinin istatistiksel ve geometrik yöntemlerle değerlendirilmesi ile oluşturulan ve HRV zaman alanlı analizlerinde kullanılan parametreler Tablo 2.2'de özetlenmiştir (10).

Tablo 2.2. Zaman alanlı analizler için kullanılan HRV parametreleri (10).

<b>İstatistiksel parametreler:</b>			
<b>Parametre</b>	<b>Birim</b>	<b>Tanım</b>	<b>Tanımlandığı yer</b>
<b>SDNN</b>	Ms	NN intervallerinin standart sapması	Uzun süreli HRV üzerinde tanımlanır
<b>SDANN</b>	Ms	NN intervallerinin ortalamalarının standart sapması	Kısa segmentlere ayrılmış uzun süreli HRV üzerinde tanımlanır
<b>RMSSD</b>	Ms	Komşu NN intervallerinin farklarının karesinin ortalamasının karekökü	Uzun süreli HRV üzerinde tanımlanır
<b>SDNN indeksi</b>	Ms	Kısa süreli segmentlerde NN intervallerinin standart sapmalarının ortalaması	Kısa segmentlere ayrılmış uzun süreli HRV üzerinde tanımlanır
<b>SDSD</b>	Ms	Komşu NN intervallerinin farklarının standart sapması	Uzun ve kısa süreli HRV üzerinde tanımlanır
<b>NN50 sayısı</b>		Aralarındaki farkın 50 ms'den fazla olduğu ardışık NN intervalleri çiftlerinin sayısı	Uzun ve kısa süreli HRV üzerinde tanımlanır
<b>pNN50</b>	%	NN50 sayısının toplam NN sayısına oranı	Uzun ve kısa süreli HRV üzerinde tanımlanır
<b>Geometrik parametreler:</b>			
<b>HRV <i>triangüler</i> indeksi</b>		NN intervallerinin toplam sayısının histogram yüksekliğine oranı	Uzun süreli HRV histogramı üzerinde tanımlı
<b>TINN</b>	ms	Eşdeğer üçgen histogramında taban çizgisinin genişliği	Uzun süreli HRV histogramı üzerinde tanımlı
<b>Diferansiyel indeks</b>	Ms	Komşu NN intervalleri arasındaki farkların histogramında genişlikleri arasındaki fark	Uzun süreli HRV histogramı üzerinde tanımlı
<b>Logaritmik indeks</b>		Komşu NN intervalleri arasındaki mutlak farkların histogramı	Uzun süreli HRV histogramı üzerinde tanımlı

Bu parametrelerden bir kısmı, diğer parametrelerin hesaplanmasına da katkı sağladığından sıklıkla kullanılmaktadır: NN intervallerinin standart sapması (*Standard deviation of all NN intervals*; SDNN), HRV *triangüler* indeksi, NN

intervallerinin ortalama standart sapması (*Standard deviation of the averages of NN intervals in all 5 min segments of the entire recording*; SDANN) ve komşu NN intervallerinin farklarının karesinin ortalamasının karekökü (*The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals*; RMSSD). Bu parametrelerden SDNN ve HRV *triangüler* indeksi parametreleri, HRV'deki uzun süreli değişimleri; SDANN ve RMSSD parametreleri ise, HRV'nin uzun süreli kaydını oluşturan kısa süreli segmentlerdeki değişimleri yansıtan parametrelerdir (10, 115).

**SDNN:** NN intervallerinin serisinin standart sapması, genel olarak tüm değişkenliğin kabaca bir kantitatif değerini temsil eder. Global değişkenliğin bir ölçütü olarak, standart sapma, ölçümün süresine göre değişir; uzun seri ölçümlerinde daha büyük SDNN değerleri gözlenir. SDNN, 5 dakikalık ölçümlerde kısa zamanlı değişkenlik olarak ya da 24 saatlik periyotlarla ölçülüp uzun zamanlı değişkenlik ölçütü olarak kaydedilir. Kısa çekim EKG'de hesaplanması yanlış sonuçlar verebilir. Bununla birlikte SDNN değerlerini standardize etmek amacıyla kayıt süreleri belirlenmiştir. Değerlendirmede genellikle 24 saat kayıtları kullanılmaktadır (10, 104, 115).

**SDANN:** Bir diğer sık kullanılan ölçüm değeridir. NN intervallerinin ortalamalarının standart sapması değeridir. Uzun zamanlı değişkenlerin bir ölçütüdür; çünkü, atımdan atıma (*beat-to-beat*) değişkenliği tüm işlemin ortalamasından elde edilmektedir (10, 104, 115).

**Standart Sapma İndeksi (SDNN İndeksi):** Uzun süreli HRV kaydı içindeki kısa süreli segmentler için hesaplanan standart sapmaların ortalaması olarak tanımlanır. Beş dakikalık NN intervallerinin standart sapmasının ortalaması olarak adlandırılır, 24 saatlik süreler içinde hesaplanır (10, 115).

**RMSSD:** Komşu NN intervallerinin farklarının karesinin ortalamasının karekökünün alınması ile hesaplanır. İstatistiksel olarak diğer NN kriterleri olan pNN50 veya NN50'e göre daha çok tercih edilmektedir (10, 115).

**NN50:** Elli milisaniyeden daha büyük farka sahip ardışık NN intervalleri çiftlerinin sayısı olarak tanımlanır.

**pNN50:** NN50'nin NN intervallerinin toplam sayısına oranıdır. Bu oran, uzun süreli kayıt içindeki NN50'nin NN intervallerinin toplam sayısına bölünmesiyle hesaplanır (10, 115).

Hesaplanabilen basit zaman alanlı diğer değişkenler içinde; ortalama NN intervali, ortalama kalp hızı, en kısa ve en uzun NN intervalleri arasındaki fark, gündüz ve gece kalp hızları arasındaki fark da yer almaktadır (10, 115).

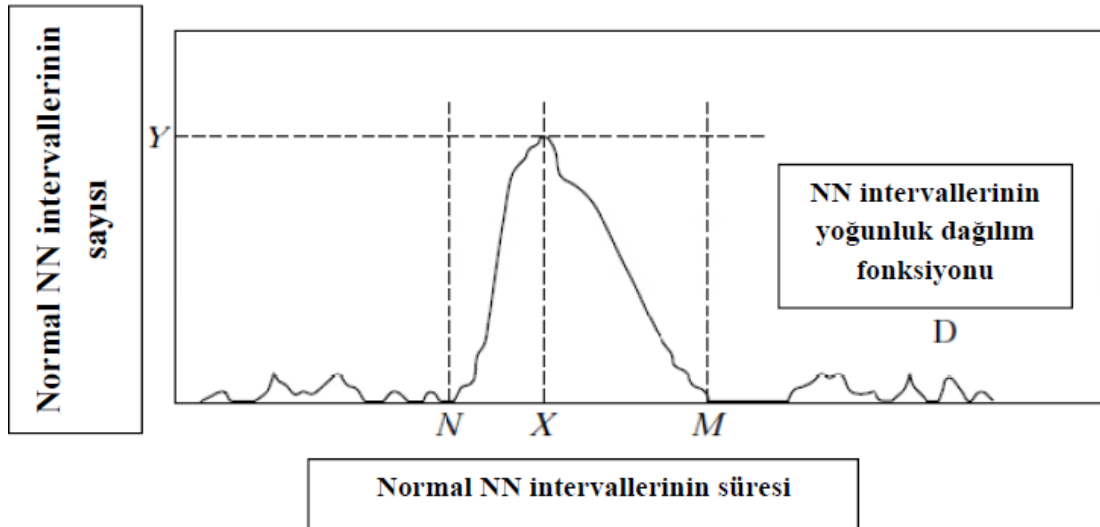
### **Geometrik Metot**

SDNN, SDANN ve SDNN indeksi uzun zamanlı kayıtlardan elde edilir, sempatik ve parasempatik aktiviteyi temsil eder ancak HRV'deki değişikliklerin sempatik tonusun artışı ile mi yoksa vagal tonusun azalması ile mi olduğu ayrımını göstermez. RMSSD ve pNN50 indeksleri parasempatik aktiviteyi temsil eder ve ardışık NN intervallerinin analizi sonucu elde edilir (113). Zaman alanlı metotta NN intervallerini değerlendirmenin bir başka yolu da geometrik yöntemdir. Bunlardan en çok bilineni *triangüler* indeks ve *Lorenz plot* yöntemidir (105). Zaman alanlı analizler için kullanılan geometrik parametreler de, istatistiksel parametrelerde olduğu gibi, doğrudan NN intervallerinin ölçülmesi ve NN intervalleri arasındaki farkların ölçülmesi ile elde edilen parametreleri esas alarak belirlenebilir. Bu parametreler, uzun süreli HRV işaretlerindeki NN intervallerinin değişimini temsil eden bir histogram gibi çeşitli geometrik modeller kullanılarak elde edilir. Buna göre, geometrik yöntemlerde kullanılan üç temel yaklaşım aşağıdaki gibi sıralanabilir (10, 115):

- a) Geometrik paternde temel ölçümlerin HRV ölçümlerine dönüştürülmesi (örneğin dağılım histogramındaki genişlik)
- b) Geometrik patern, matematiksel olarak tanımlanabilen bir şekle dönüştürülebilir (örneğin histogramdaki dağılım tahmini bir üçgen şeklinde veya diferansiyel histogramın tahmini üssel bir eğri ile ifade edilebilir) ve sonrasında bu matematiksel şeklin parametreleri kullanılabilir.
- c) Geometrik şekil, farklı HRV sınıflarını temsil eden birkaç kategoride sınıflandırılmıştır (örneğin *Lorenz plot*'taki eliptik, lineer ve üçgen şekli).



*Triangüler* indeks'in hesaplanması, normal NN intervallerinin dağılım histogramının yapısına dayanır. X aksı NN intervallerinin uzunluğunu gösterir ve Y aksı her intervalden oluşan frekansı simgeler (Şekil 2.5). Histogram kolonlarından oluşan noktaların birleşimi üçgen şeklinde bir figür oluşturur ve üçgenin tabanının genişliği NN intervallerinin değişkenliğini gösterir (105).

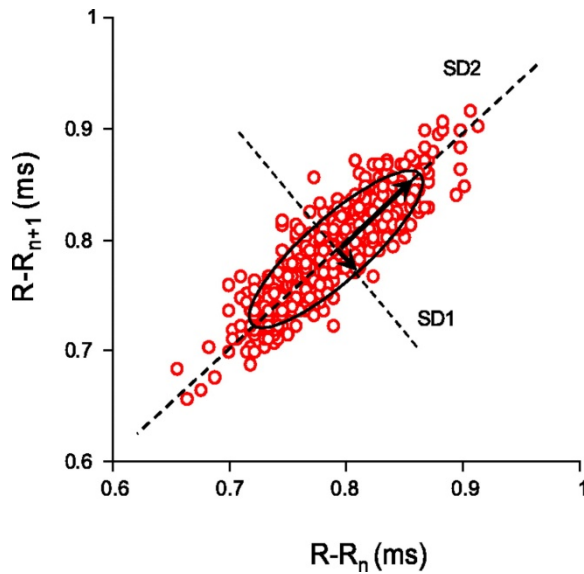


Şekil 2.5. Geometrik zaman alanlı parametrelerin tanımı için kullanılan histogram örneği (10). D: NN intervallerinin yoğunluk dağılım fonksiyonu; X : En sık görülen NN intervalinin uzunluğu; Y: Yoğunluk dağılım fonksiyonunda X'e göre maksimum değer ( $Y=D(X)$ )

*Triangüler* indeks, üçgenin alanının (şekil oluşturmak için kullanılan NN intervallerinin toplam sayısına karşılık gelen) yüksekliğe (modal frekans ile NN intervallerin sayısına karşılık gelen) bölünmesi ile hesaplanır (103). Bir başka deyişle *triangüler* indeks NN intervallerinin dağılım yoğunluğunun integralinin, maksimum dağılım yoğunluğu değerine bölünmesiyle elde edilir (Bkz. Şekil 2.5) (10). Bu indeksin tüm NN intervallerinin standart sapması ile yakın bir ilişkisi vardır ve sonuçları üçgen dışında meydana gelen ektopik atım ve parazitlerden etkilenmez (103). Bu çerçevede HRV zaman parametrelerinin ölçülmesi için en çok kullanılan geometrik şekil, NN intervalinin alabileceği değerlerin ne çok hassas ne de çok kaba olmayacak şekilde ölçeklendirilerek ayrıklaştırıldığı bir taban üzerine kurulan histogramdır (115). Temel olarak HRV *triangüler* indeksi, uzun süreli bir HRV kaydı

içerisinde yaklaşık 8 milisaniye çözünürlükle ayırık hale getirilmiş NN intervallerinin toplam sayısının, yoğunluk dağılım fonksiyonunun eşitliğiyle belirlenen en büyük değerine bölünmesiyle elde edilir. Geometrik yöntemlerle zaman alanlı parametreler belirlenirken sağlıklı verilere ulaşmak için, pratikte en az 20 dakikalık HRV kayıtlarının kullanılması tavsiye edilmektedir. Bununla beraber, HRV'deki kısa süreli değişimlerin geometrik metotlarla belirlenemeyeceği gösterilmiştir (10, 115).

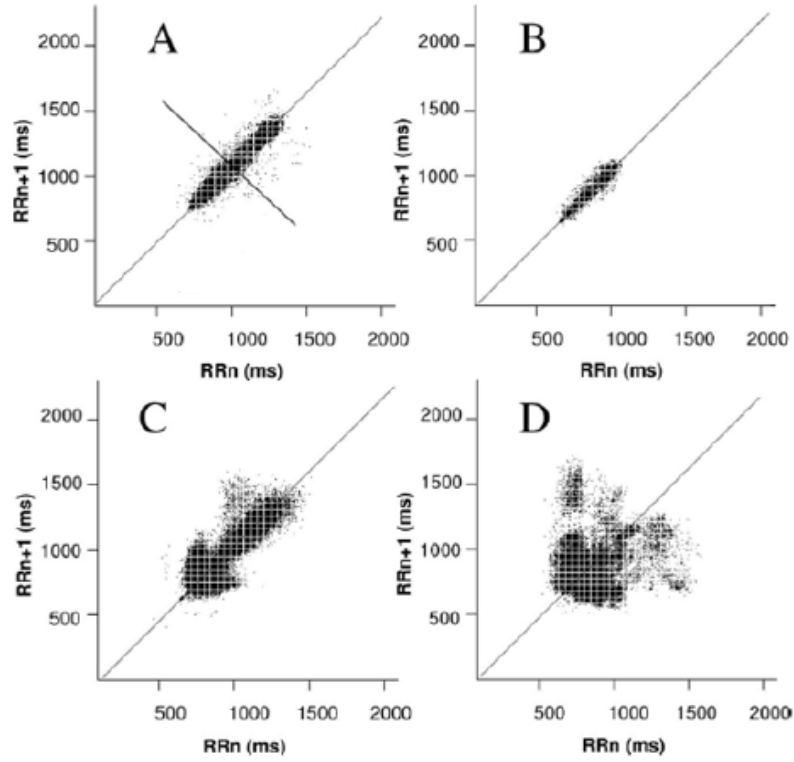
*Poincaré plot* metodu ise HRV'nin dinamik analizi için bir geometrik metottur; ardışık olarak her NN intervalinin önceki intervale korele olduğu ve matematiksel düzlem üzerinde noktasal olarak tanımlandığı bir kartezyen planı ile zamansal seriyi temsil etmektedir (105). Düzlem üzerinde ardışık NN intervalleri (RR) arasındaki ilişki geometrik olarak temsil edilir; x aksı  $R-R_n$ , y aksı ise  $R-R_{n+1}$  olarak ifade edilir (Şekil 2.6) (118).



Şekil. 2.6. *Poincaré plot* metodu örneği-Mani ve ark. (118)'ndan alınmıştır.

*Poincaré plot* metodunda SD1, SD2, SD1/SD2 oranı olarak 3 değer hesaplanır. SD1, tanımlanan hatta dik olan noktaların standart sapmasıdır; atım değişkenliğinin anlık kaydının indeksi olarak kabul edilir ve kısa zamanlı değişkenliği gösterir; vagal aktiviteyi ifade eder. SD2 ise tanımlanan hat boyunca olan noktaların standart sapmasıdır; uzun zamanlı değişkenliği gösterir ve sempatik

aktiviteyi ifade eder. SD1/SD2 oranı NN intervallerinin kısa ve uzun zamanlı varyasyonları arasındaki oranı verir (105). Bu değerler doğrultusunda Tulppo ve arkadaşlarının (119) tanımladığı figürlere göre değerlendirme yapılmaktadır. Kuyruklu yıldız şeklindeki figür, NN intervallerinin dispersiyonunda artışı ve NN intervallerinde artışı gösterir ve normal düzlemi tanımlar. Torpido şeklindeki figür, daha düşük global atım dispersiyonunu ve NN intervallerinin uzun zamanlı dispersiyonlarının artışı gösterir. Kompleks ya da parabolik figür, 2 ya da daha fazla ucu olan ve her uçta en az 3 nokta barındıran ve bunlarla ana düzlemden ayrılan şekildir (Şekil 2.7) (105, 120).

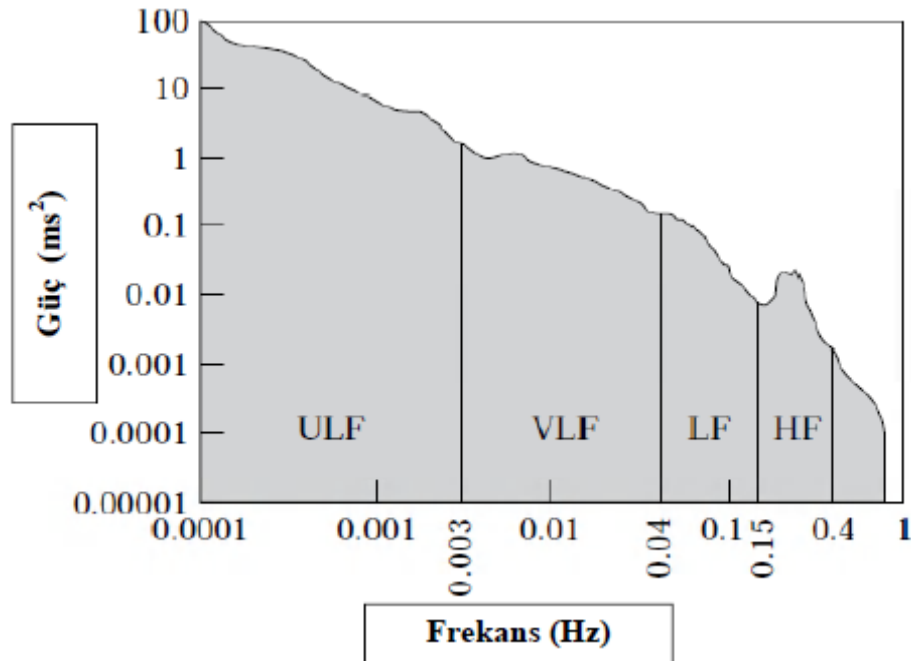


Şekil 2.7. Farklı şekillerde *Poincaré plot* örnekleri-Laitio ve ark. (120)'ndan alınmıştır. A: Kuyruklu yıldız; B: Torpido şekillerinde; C ve D: Kompleks şekilde *Poincaré plot*

## B) Frekans Alanlı (Spektral) Analizler

Kalp hızı değişkenliğinde bir diğer sık kullanılan analiz metodu frekans alanlı metottur; genellikle spektral güç dağılımı ilkesine göre sonuç vermektedir. Kalp hızının spektral analizi ilk kez Sayers (121) tarafından çalışılmıştır. Frekans analizi; kardiyovasküler sistemin kontrolünün değerlendirilmesinde sensitif, noninvazif, kantitatif bir belirteç olarak tanımlanmıştır (10, 104, 122). Kalp hızı değişkenliği araştırmalarında daha önce farklı frekansta 2 bileşen; solunumsal aritmi komponenti ve kan basıncı ile ilişkili komponent olarak ayrılmışsa da; Pagani ve arkadaşları (109) 1986'da bu frekansları düşük frekans (*low frequency*; LF) ve yüksek frekans (*high frequency*; HF) olarak kısaltmışlardır (102).

Frekans alanlı (spektral) değerlendirmede 2 ve 5 dakikalık kısa zamanlı kayıtlardan 3 temel frekans komponenti elde edilir: Çok düşük frekans (*very low frequency*; VLF), LF ve HF. Frekans alanlı HRV değerlendirilmesi ayrıca 24 saatlik uzun zaman kayıtları ile de yapılabilir ve bu uzun süreli kayıtlardan VLF, LF ve HF'ye ek olarak aşırı düşük frekans (*ultra low frequency*; ULF) komponenti de elde edilir (Şekil 2.8) (10).



Şekil 2.8. Spektral analizde frekans dağılımı (10). ULF: Aşırı düşük frekans (*ultra low frequency*); VLF: Çok düşük frekans (*very low frequency*); LF: Düşük frekans (*low frequency*); HF: Yüksek frekans (*high frequency*)

Frekans alanlı HRV değerlendirmesinde VLF, LF, HF komponentleri çoğunlukla milisaniyeye ( $ms^2$ ) birimi ile gücün mutlak değeri şeklinde ifade edilir. Ancak aynı zamanda LF ve HF normalize edilmiş ünite (*normalised units*; n.u.) birimi ile de ifade edilebilir (LF norm, HF norm); her komponentin “toplam güç-VLF’ye göre” görece değerini temsil eder (LF norm=  $LF/(Toplam\ güç-VLF) \times 100$ ; HF norm=  $HF/(Toplam\ güç-VLF) \times 100$ ) (10). HRV’de kullanılan spektral indeksler Tablo 2.3.’de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. HRV’de kullanılan spektral indeksler.

<b>Kısa süreli (2-5 dakika) HRV indekslerinin analizi için kullanılan parametreler</b>			
<b>Parametre</b>	<b>Birim</b>	<b>Tanım</b>	<b>Frekans aralığı</b>
<b>Beş dakikalık toplam güç</b>	$ms^2$	Belirli zaman kesitindeki NN intervallerindeki değişiklik	Yaklaşık < 0,04 Hz
<b>VLF</b>	$ms^2$	Çok düşük frekans (VLF) kademesindeki güç	<0,04 Hz
<b>LF</b>	$ms^2$	Düşük frekans (LF) kademesindeki güç	0,04-0,15 Hz
<b>LF norm</b>	n.u.	LF kademesindeki gücün normalize değeri	
<b>HF</b>	$ms^2$	Yüksek frekans (HF) kademesindeki güç	0,15-0,4 Hz
<b>HF norm</b>	n.u.	HF kademesindeki gücün normalize değeri	
<b>LF/HF</b>		LF ve HF güç birleşenlerinin oranı	
<b>Uzun süreli (24 saat) HRV indekslerinin analizi için kullanılan parametreler</b>			
<b>Yirmidört saatlik toplam güç</b>	$ms^2$	Tüm NN intervallerindeki değişiklik	Yaklaşık < 0,04 Hz
<b>ULF</b>	$ms^2$	Aşırı düşük frekans kademesindeki güç	< 0,003 Hz
<b>VLF</b>	$ms^2$	Düşük frekans kademesindeki güç	0,003-0,04 Hz
<b>LF</b>	$ms^2$	Düşük frekans kademesindeki güç	0,04-0,15 Hz
<b>HF</b>	$ms^2$	Yüksek frekans kademesindeki güç	0,15-0,4 Hz

**Toplam Güç (Total Power):** Spektral analizlerde tüm frekansların toplam değeridir (ULF+VLF+LF+HF).

**ULF**, < 0,003 Hz değerindedir (10, 105);

**VLF**, <0,04 Hz, siklus uzunluğu >25 saniyedir. ULF ve VLF değerlerinin toplamı, toplam gücün %95'ini kapsasa da fizyolojik anlamları henüz açıklanamamıştır (10, 105).

**LF**, 0,04 ile 0,15 Hz arasında bir aralığa sahiptir. Kalbin vagal ve sempatik komponentlerinin ortak etkilerini ifade eder, ancak sempatik etkilerin ağırlığı vardır. Siklus uzunluğu >6 saniyedir (10, 105);

**HF**, 0,15 ile 0,4 Hz arasında bir aralığa sahiptir. Solunumsal modülasyona karşılık gelir ve kalpte nervus vagusun performansının bir göstergesidir. Siklus uzunluğu 2,5-6 saniyedir (10, 105).

Klinik ve deneysel çalışmalarda HF komponentinin oluşmasında elektriksel vagal stimülasyon, muskarinik reseptör blokajı ve vagotomide eferent vagal aktivitenin etkili olduğu görülmüştür (108, 122). Bu nedenle tüm araştırmacılar HF'yi parasempatik sinir sisteminin bir göstergesi olarak tanımlamışlardır.

LF komponenti hem parasempatik hem de sempatik aktiviteyi gösteren bir indeks olarak kullanılabilir. LF'nin sempatik sistemi yansıttığı fikri, LF'nin kan basıncı dalgalanmaları ile ilgili olduğu ve ortostatik durumda LF'nin belirgin olarak arttığı sonucuna dayanmaktadır (102).

Frekans alanlı değerlendirmelerde spektral analiz için genellikle 5 dakikalık kısa kayıtlar kullanılabilir. Aynı analizler 24 saatlik olarak da kullanılabilir ancak bu analizlerden elde edilen verilerin kullanımı net olarak aydınlatılamamıştır. LF ve HF gün içerisinde değişiklikler gösterebilmektedir. Gün içinde LF değerlerinin, gece ise HF değerlerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10, 17). LF'deki artış 90 derece tilt durumunda, ayakta durma, stres, sağlıklı bireylerin orta dereceli egzersizlerinde, ılımlı hipotansiyonda, fiziksel aktivitede, koroner arter oklüzyonu durumunda gözlenebilir. HF'deki artış, kontrollü respirasyonda, yüze soğuk uygulanması ve rotasyonel stimülusta görülebilir (10, 17, 122).

Yapılan çalışmalarda tek başına LF ve HF kullanımının yanında, LF/HF oranının sempatik sistem ve vagal uyarı dengesinin en iyi göstergesi olduğu ve sempatik modülasyonu yansıttığı gösterilmiştir. LF/HF oranı otonom sinir

sistemindeki sempatik ve parasempatik komponentler arasındaki relatif ve absolü değişiklikleri ve kalpteki sempatik-vagal dengeyi gösterir (105).

Spektral analiz; artefakt veya ekstra atımlara zaman alanlı istatistiksel metotlardan daha hassastır. Kısa zamanlı ve uzun zamanlı analizler birbirlerinden ayrılmalıdırlar. Uzun zamanlı spektral analizler kısa zamanlı analizlerin ortalamasını temsil eder ancak bilgileri maskeleyebilir. Kayıt esnasında HRV'yi etkileyebileceği bilinen fizyolojik etkilerin (postürdeki değişiklikler, aktivite düzeyi ve uyku paterni) hesap edilmesi gerekir (104).

### 2.2.3. Kalp Hızı Değişkenliği Kaydı ve Analizinde Pratik Noktalar

Günümüzde HRV analizleri 24 saatlik Holter kayıtlarının paket program bilgisayar analizleri olarak yapılabilmektedir. Bu hesaplamalarda uzun süreli kayıtlarda SDNN, SDANN, RMSSD ve HRV *triangular* indeks değerlerine ulaşılabilmektedir. Deneysel çalışmalarda uzun kayıtlı HRV değerlerinin önemli bir kısmı gündüz-gece farklarından etkilenmiştir. Bu yüzden zaman alanlı değerlendirmede kayıt en az 18 saati içermelidir ve gece süresini kapsamalıdır. HRV'nin uzun süreli kayıtlarında egzersiz, emosyonel koşullar gibi çevresel etkiler de dikkate alınmalıdır ve çalışmalarda hangi çevresel etmenlerin olduğu belirtilmelidir. Bütün Holter kayıtları kaydedildikten sonra tekrar gözden geçirilmeli, manuel olarak erken atımlardan ve parazitlerden ayıklanmalıdır. Bunun dışında 5 dakikalık kayıt sistemi ile de LF ve HF değerleri hesaplanabilmekte ve LF/HF oranı bulunabilmektedir. HRV'nin HF komponentini değerlendirmek için ihtiyaç duyulan süre yaklaşık bir dakika iken LF komponentini oluşturmak için gereken süre yaklaşık 2 dakikadır, ancak standardize olması için 5'er dakikalık kayıtlar önerilmektedir (10).

### 2.2.4. Hastalık Tablolarında Tanımlanan Kalp Hızı Değişkenlikleri

Yapılan çalışmalarda HRV analizinin birçok hastalık tablosunun şiddetini belirlemede veya bazı hastalıkların subklinik teşhisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Miyokard infarktüsü, kardiyak transplantasyon, miyokard disfonksiyonu ve kalp yetersizliği, esansiyel hipertansiyonda kalp hızı değişkenliğinin baskılandığı gösterilmiştir (10, 16, 111, 114, 123-130). Reed ve arkadaşları (17) ventriküler taşikardinin de kardiyak otonomik sinir sistemi gibi

sirkadyen bir düzende seyrettiğini belirtmişlerdir. Bu, Peckova ve arkadaşlarının (131) çalışmasındaki ani kardiyak ölümün günün belirli saatlerinde artışı bulgusu ile örtüşmektedir ve kardiyak otonomik denge ile açıklanabilmektedir .

Bunun dışında diyabete bağlı otonom sinir sistemi değişiklikleri ve diyabetik nöropatinin sublinik teşhisinde yararlı olduğu gösterilmiştir (10, 106, 111, 113, 132, 133). Otonomik fonksiyonlarda bozuklukla seyreden diğer nörolojik hastalıkların (Parkinson, multipl skleroz, Guillain-Barré sendromu) erken tanısında ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde HRV'nin kullanılabileceği gösterilmiştir (10, 134-136). Ayrıca hipovolemi ve anjina pectoris sırasındaki kalp hızındaki otonomik değişikliklerde HRV kullanılmıştır (137, 138). Son yıllarda HRV'nin spektral analizi yoğun bakım ünitelerinde de sık kullanılmaya başlanmıştır. Yoğun bakım servisinde yatan hastalarda spektral HRV analizi ve kan basıncı değişkenliğinin değerlendirilmesinde; total HRV gücünün veya LF artışının hastaların sağ kalımı ile ilişkili olduğu; ayrıca HRV'deki azalmanın ise genel durumun bozulması ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Acil servisteki hastaların ya da yoğun bakım servisine kabul edilen hastaların HRV kayıtları incelendiğinde, 48. saat sonrasında total HRV, LF ve LF/HF oranlarındaki azalmanın sadece sepsis ile değil ayrıca organ disfonksiyonu, hastalığın ciddiyeti ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (104, 122, 139-141).

### **Miyokard İnfarktüsü (Mİ)**

Miyokard infarktüsü sonrası HRV'de azalma olması vagal aktivitede azalma olduğunu göstermektedir. Mİ'nin akut fazında 24 saatlik kayıtlarda SDNN'de azalma olması sol ventrikülün disfonksiyonuna bağlıdır (142). Mİ sonrası HRV parametrelerinin azalmasının mekanizması ve azalmış HRV'nin akut Mİ'yi öngörmeye nasıl bir prediktif değeri olduğu tam olarak netlik kazanmamıştır, ancak bu baskılanmanın kardiyak kaynaklı nöral aktivite düzensizliği ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (10). Mİ sonrası yaşayan olgularda spektral komponentlerde azalma olduğu görülmüştür (143). Beş dakikalık kayıtlarda LF artmış ve HF azalmış olarak saptanmıştır. Bu bulgu sempato-vagal dengenin sempatik yöne kaydığını ve vagal tonusun azaldığını göstermektedir (10).



### **Diyabetik Nöropati**

Diyabetes mellituslu hastalarda gelişen diyabetik nöropatide HRV'nin zaman alanlı parametrelerinde azalma olmaktadır ve bu azalma otonomik nöropatinin klinik belirteçidir (10, 113, 133). Otonomik nöropati olmayan diyabetli hastalarda LF ve HF'nin absöü değerlerinde azalma bildirilmiştir, ancak LF/HF oranında değişiklik görölmemiştir (10, 113). Yetmiş beş çocuk ve adölesan tip 1 DM hastasında yapılan prospektif bir çalışmada, iyi metabolik kontrole rağmen tip 1 DM'li hastalarda çalışılan tüm HRV indekslerinde azalma ve LF/HF oranında artış olduğu gösterilmiştir, aynı zamanda SDNN indeksi, pNN50 ve HF ile diyabetin süresi arasında negatif korelasyon olduğu, ancak LF/HF ile hastalığın süresi arasında pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır (132). Çalışmalarda HRV'nin tip 1 DM'li çocuklarda metabolik kontrol sağlansa da diyabetik otonomik kardiyomiyopatinin erken bir belirteci olabileceği gösterilmiştir (132, 133).

### **Kalp Transplantasyonu**

Sands ve arkadaşlarının (144) yaptıkları çalışmada kalp transplantasyonu yapılan hastalarda spektral HRV analizleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna göre HRV'nin özellikle 0.02-1.0 Hz bandında belirgin olarak baskılandığı gözlenmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda kardiyak transplantasyon sonrasında gelişen ve endokardiyal biyopsi ile doğrulanmış rejeksiyonlarda HRV'nin spektral komponentlerinde artış olduğu ve HRV'nin rejeksiyonun erken tespitinde kullanılabilir noninvazif bir yöntem olabileceği vurgulanmıştır (144). Bazı hastalarda ayrı spektral komponentlerin görülmesi kardiyak reinnervasyon olarak yorumlanmıştır. Bu reinnervasyon genellikle transplantasyondan 1-2 yıl sonra ortaya çıkar ve sempatik sistem kaynaklıdır (10).

### **Kalp Yetersizliği**

Mortara ve arkadaşları (145) ve Casolo ve arkadaşları (146) tarafından yapılan çalışmalarda konjestif kalp yetersizliği olan kişilerde toplam gücün azaldığı, HF komponentinin baskılandığı ve böylece HRV'nin azaldığı gösterilmiştir. Bu durumda dolaşımda noradrenalin düzeyinin ve sempatik aktivitenin artmış olduğu

tespit edilmiş ve HRV'deki değişikliklerin ventriküler disfonksiyonun derecesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (145).

### **2.2.5. Karbon Monoksit Zehirlenmesi ve Kalp Hızı Değişkenliği**

Yaptığımız literatür taramasında çocuklarda akut CO zehirlenmesinin HRV üzerine etkisi hakkında çalışmaya rastlayamadık. Erişkinlerde yapılan çalışmalar ise akut zehirlenme olgularından çok, çevresel CO düzeyi ile ilişkilidir. Bu çalışmalarda CO maruziyetinin derecesini belirlemek için invivo olarak COHb düzeyinin çalışılması yerine invitro olarak havadaki CO düzeyini ppm cinsinden ölçebilen taşınabilir cihazlar kullanılmıştır (19-21, 23, 24, 147). Bu çalışmalarda sadece çevresel CO düzeyine bakılmamış, ayrıca çevresel ozon (O<sub>3</sub>), azot dioksit (NO<sub>2</sub>), sülfür dioksit (SO<sub>2</sub>) ve PM<sub>2,5</sub> (boyutu 2,5 µm'den daha küçük olan partikül) gibi diğer hava kirliliği etkenlerinin düzeyleri taşınabilir cihazlar ile çalışılmıştır (19, 22-24)

Tarkiainen ve arkadaşlarının (21) yaptıkları bir çalışmada yaşları 55-68 arasında değişen 6 koroner arter hastasının maruz kaldığı CO düzeyi eksternal aparat ile ölçülmüş ve eş zamanlı olarak HRV parametreleri kaydedilmiştir. CO düzeyleri 2,7 ppm'nin üzerinde olduğu sırada RMSSD değerlerinde belirgin artış saptanmış, bu da CO maruziyeti sırasında vagal tonusun arttığı yönünde açıklanmıştır. Dales ve arkadaşlarının (147) yaptıkları çalışmada ise iskemik kalp hastalığı kanıtlanmış, yaşları 51-88 arasında değişen 36 hastanın çevresel CO maruziyeti karşısında kalp hızı değişkenliği indeksleri incelenmiş; anjinası olan hastalarda CO düzeyi ile SDNN arasında negatif ilişki olduğu ve statin alanlarda CO düzeyi ile SDNN arasında pozitif ilişki olduğu tespit edilmiştir. Min ve arkadaşlarının (19) yaptıkları çalışmada CO maruziyetinin kalp hızı değişkenliği üzerine olan etkileri metabolik sendromu olan (n=367) ve olmayan (n=619) iki ayrı grupta incelenmiş, metabolik sendromlu grupta özellikle açlık kan şekeri ve trigliserid düzeylerinin yüksek olduğu hastalarda ilk 24 saatte SDNN'de azalma, ikinci 24 saatte ise hem HF hem de SDNN'de azalma tespit edilmiş ve bu sonuçlar doğrultusunda CO maruziyeti sonrasında enflamatuvar reaksiyonun tetiklendiği ve HRV'nin baskılanarak kardiyak otonomik sistemi etkilediği belirtilmiştir. Holguín ve arkadaşlarının (23) yaptıkları çalışmada Meksika'da huzurevinde yaşayan, yaşları 60 ile 96 arasında değişen 34 hastanın PM<sub>2,5</sub>, CO, O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> maruziyetleri karşısında spektral HRV parametreleri

(LF, HF, LF/HF oranı) çalışılmış; ancak diğer çalışmalardan farklı olarak O<sub>3</sub> ve PM<sub>2,5</sub> ile HRV arasında ilişki bulunsa da CO, NO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> ile HRV arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Kalp hızı değişkenliği, noninvazif bir yöntem olması, veri toplama kolaylığı sağlaması ve otonom sinir sisteminin kantitatif bir ölçütü olması nedeniyle geniş kullanım olanağı olan bir yöntemdir ve daha birçok yeni sahada kullanılmaya başlanmıştır. Çocuklarda HRV kullanımı birçok çalışmaya ilham kaynağı olmuştur; bunlar arasında obstrüktif uyku apnesi, dilate kardiyomyopati, Hashimoto tiroiditi, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozuklukları, Asperger sendromu, büyüme-gelişme geriliği, talasemi major, obezite, Duchenne kaslar distrofisi, tip 1 DM ve astım sayılabilir (18, 148-157).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Çocuk Acil Birimine CO zehirlenmesi ön tanısı ile başvuran ya da nakil edilen hastalar içerisinde CO zehirlenmesi tanısı alan 40 olgu alındı. Kontrol grubu, çalışma grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer, altta yatan bir hastalığı bulunmayan 40 olgudan oluşturuldu. Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 30 Temmuz 2010 tarih ve 2010/3 sayılı etik kurul onayı alındı.

Zehirlenme belirti ve bulguları çeşitlilik gösterebileceğinden dolayı çalışmaya acil ünitesinde çalışılan kan gazı değerlendirmesinde COHb düzeyi %2'nin üzerinde olan olgular dahil edildi. CO zehirlenmesi ile birlikte öyküde ilaç alım öyküsü bulunan olgular ya da laboratuvar testleri ile başka ilaç zehirlenmesi gösterilen hastalar çalışma dışında bırakıldı. Aynı zamanda altta yatan hastalığı olan olgular, fizik muayene ve antropometrik ölçümleri ile obezitesi saptanan (yaş ve cinsiyete göre vücut kitle indeksi  $>95$  olan) çocuklar HRV etkilenebileceği için çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara, klinik durumunun ve COHb düzeyinin gösterdiği endikasyonlar doğrultusunda (bilinç değişiklikleri, senkop, konvülsiyon, kardiyak iskemik bulguları olanlar ve COHb düzeyi  $>25$  olanlar) hiperbarik oksijen tedavisi gerekli görüldüğünde, Türk Silahlı Kuvvetleri Eskişehir Asker Hastanesi'nde hiperbarik oksijen tankında hiperbarik oksijen tedavisi uygulandıktan sonra kliniğimizde normobarik oksijen tedavisine maske ile devam edildi.

Hastalarda HRV analizinin yapılabilmesi için, hastanın servise yatışının ilk yarım saatinde Holter EKG kaydına başlandı. Holter kayıtları Rozinn marka RZ153+12 model dijital Holter kayıt cihazı (Rozinn Electronics Inc., New York, ABD) ile yapıldı. Tüm kayıtlar gece ve gündüz değerlerini kapsayacak şekilde 24 saat süre ile yapıldı. Hiperbarik oksijen tedavisi alan hastalarda bu tedavi sırasında ara verilen Holter kayıtlarına HBOT sonrasında devam edildi. Hastaların Holter kayıtları değerlendirildiğinde, parazitler el ile ayıklandıktan sonra normal R-R atımları %85'in üzerinde olan kayıtlar çalışma için kabul edildi, 8 Holter kaydı aşırı parazit nedeniyle dışlandı. Tüm hastalarda ve kontrol grubunda zaman alanlı (non-spektral) ve frekans alanlı (spektral) analizler değerlendirildi.

### 3.1. Zaman Alanlı (Non-spektral) Ölçümler

Çalışmamızda CO zehirlenmesi grubu ve kontrol grubunun 24 saat boyunca Holter kaydı alındı. Holter kayıtları değerlendirildiğinde HRV parametrelerinden zaman-alanlı yöntemde geometrik olmayan indeksler (SDNN, SDANN, SDNN indeksi, RMSSD, NN50, pNN50) hesaplandı.

**SDNN (ms):** Ardışık normal QRS kompleksleri arasındaki sürenin (NN aralığı) standart sapmasıdır. Kayıt süresi SDNN değerlerinde değişikliklere neden olacağından sağlıklı değerlendirme yapılabilmesi amacıyla 24 saatlik kayıtlar değerlendirildi.

**SDANN (ms):** Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların ortalamalarının standart sapmasıdır. Kalp hızındaki 5 dakikalık kısa segmentler üzerinden uzun süreli değişkenliği temsil eder.

**SDNN indeksi (ms):** Yirmi dört saat süresince beşer dakikalık kayıtların NN intervallerinin standart sapmalarının aritmetik ortalamasıdır. Kalp hızında beş dakikadan daha uzun süreli olan değişiklikleri belirler.

**RMSSD (ms):** Yirmi dört saatlik kayıta komşu NN intervallerinin farklarının karelerinin ortalamasının kareköküdür.

**NN50:** Ardışık NN intervalleri arasındaki farkın 50 ms'nin üzerinde olduğu interval sayısıdır.

**pNN50 (%):** NN50 sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır (10).

### 3.2. Frekans Alanlı (Spektral) Ölçümler

Frekans-alanlı ölçümler gücün hangi frekanslarda dağıldığı ile ilgili bilgiler verir. Hastalarımızda ve kontrol grubunda 24 saatlik kayıtlarda CO zehirlenmesinin en yoğun etkisinin görüldüğü ilk 5 dakikalık sürenin frekans alanlı ölçüm analizi yapıldı. Kısa kayıt frekans-alanlı ölçüm amacı ile 24 saatlik kaydın ilk 5 dakika kaydından düşük frekans (LF; 0,04-0,15 Hz) yüksek frekans (HF; 0,15-0,4 Hz) parametreleri ve LF/HF oranı olmak üzere 3 değer not edildi.

**LF (n.u.) (Düşük Frekans Bandı):** Sempatik ve parasempatik tonüsü yansıtır. Termoregülasyon ve periferik vazomotor aktivite ile ilgilidir.

**HF (n.u.) (Yüksek Frekans Bandı):** Parasempatik aktivasyon göstergesidir, solunumdan etkilenir.

LF veya HF güçlerinin, total güçten VLF gücünün çıkartılmasıyla elde edilen değere bölünmesinden çıkan sonuca normalize edilmiş ünite (*normalised units*; n.u.) denir ( $LF \text{ norm} = LF / (\text{Toplam güç} - VLF) \times 100$ ;  $HF \text{ norm} = HF / (\text{Toplam güç} - VLF) \times 100$ ). Normalizasyon ile total güçteki değişikliklerin ve çevresel etkilerin LF ve HF üzerine etkisi minimuma indirilmiş olmakta ve sonuçlar daha sağlıklı bir şekilde yorumlanabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda frekans alanlı ölçümlerde normalize edilmiş değerler kullanıldı.

**LF/HF oranı:** LF/HF oranı otonom sinir sistemindeki sempatik ve parasempatik komponentler arasındaki relatif ve absöü değişiklikleri ve kalpteki sempatik-vagal dengeyi gösterir (10).

### 3.3. Elektrokardiyografik İnceleme

Karbon monoksit zehirlenmesi tanısıyla acil servise getirilen ya da başvuran hastaların ilk başvuru anında (1.EKG) ve taburcu olurken (2.EKG) Nihon Kohden marka Cardiofax M ECG 1350K model EKG cihazı (Nihon Kohden Europa GmbH, Rosbach, Almanya) ile 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. Kontrol grubundaki çocukların da EKG kayıtları alındı. Tüm EKG'lerde QT intervalleri (en uzun ve en kısa), P dalgaları (en uzun ve en kısa), kalp atım hızları ve PR aralığı ölçülerek kaydedildi. QT dispersiyonu (en uzun ve en kısa QT intervallerinin farkı), en uzun ve en kısa QTc ve QTc dispersiyon (EKG'deki en uzun ve en kısa QTc farkı), P dispersiyonu (en uzun ve en kısa P dalgasının farkı) hesaplandı.

**QT intervali:** QRS kompleksinin başından T dalgasının sonuna kadar olan aralığın saniye cinsinden değeri;

**QTmin.:** En kısa QT intervalinin saniye cinsinden değeri;

**QTmax.:** En uzun QT intervalinin saniye cinsinden değeri;

**QT dispersiyonu:** EKG’de bulunan en kısa ve en uzun QT intervali süresinin farkının saniye cinsinden değeri;

**QTc (*corrected QT*; düzeltilmiş QT intervali):** Bazett formülüne göre QT intervalinin bir önceki RR aralığının kareköküne bölümünün saniye cinsinden değeri ( $QT/\sqrt{RR}$ ) (158).

**QTc dispersiyonu:** EKG’deki en kısa ve en uzun QTc farkı;

**P dalgası:** P dalgasının izoelektrik hattan pozitif artışı ve tekrar izoelektrik hatta dönüşü arasındaki sürenin saniye cinsinden değeri;

**Pmin.:** En kısa P dalgasının saniye cinsinden değeri;

**Pmax.:** En uzun P dalgasının saniye cinsinden değeri;

**P dispersiyonu:** EKG’deki en uzun ve en kısa P dalgası süresinin farkının saniye cinsinden değeri;

**PR aralığı:** P dalgasının başlangıcından Q dalgasına kadar olan aralığın saniye cinsinden değeri;

**Ortalama kalp atım hızı:** Dakikadaki ortalama kalp atım sayısı olarak tanımlandı.

### 3.4. Venöz Kan Örneklemesi ve Kardiyak Enzimlerin Analizi

Karbon monoksit zehirlenmesi tanısıyla acil servise başvuran hastalardan başvuru anında ve taburcu olurken venöz kan örnekleri alındı. Bu venöz kan örneklerinden kan gazı analizi yapılarak COHb düzeyleri kaydedildi, ayrıca kardiyak enzim (kütle CK-MB, troponin-I, miyogloblin, LDH) düzeyleri çalışıldı; yüksek değerler görülmedikçe kardiyak enzimlerinin kontrolü alınmadı. Hastaların taburcu olurken kontrol venöz kan gazında COHb düzeyi tekrar edildi.

### 3.5. İstatistiksel Analizler

Çalışma verilerinin istatistiksel analizi SPSS 16.0 paket programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart hata

(*Standard error of mean*; SEM) olarak; nitel veriler ise n, ortanca değer, 25'inci ve 75'inci yüzdelik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ikili grupların karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerden oluşan veriler ise Mann-Whitney U testi ile analiz edilmiştir. Bağımlı değişkenlerde normalite testleri sonucuna göre *Wilcoxon Signed Rank Test* uygulanmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkiyi gösterebilmek için normal dağılım gösteren veriler için Paerson, normal dağılım göstermeyen veriler için Spearman korelasyon testlerinden yararlanılmıştır. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise ki-kare testi uygulanmıştır. Olasılık değerleri  $p < 0.05$  olanlar anlamlı olarak kabul edilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Kasım-2010 ile Nisan-2012 ayları arasında Pediatri Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen ve kan COHb düzeyi %2'nin üzerinde olan, yaşları 1-17 arasında değişen 40 çocuk (18 erkek, 22 kız) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan zehirlenme olguları ile yaş ve cinsiyet yönünden benzer 40 sağlıklı çocuk (17 erkek, 23 kız) kontrol grubunu oluşturdu. CO zehirlenmesi grubu ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı yönünden fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Hasta grubunun yaş ortalaması  $9,74 \pm 4,4$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $9,65 \pm 4,2$  yıldır ve her iki grup arasında yaş dağılımı yönünden istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyete göre dağılımları\*.

	CO zehirlenmesi grubu (n=40)*	Kontrol grubu (n=40)*
Erkek [n(%)]	18 (%45)	17 (%42,5)
Kız [n(%)]	22 (%55)	23 (%57,5)
Yaş (yıl) **	9,74±4,4	9,65±4,2

\*Tüm gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

\*\* Değerler ortalama± standart sapma olarak verilmiştir.

Karbon monoksit zehirlenmesi olan hasta grubunda kan gazı analizinde COHb düzeyi %2,9 ile %43 arasında değişmekte idi (ortalama  $\%23,3 \pm 9,2$ ). Zehirlenme grubundaki olgular COHb düzeyine göre sınıflandırıldığında 3 hastanın hafif, 14 hastanın orta, 23 hastanın ise ağır (bunların 8'inde COHb düzeyi  $>\%30$ ) CO zehirlenmesi olduğu görüldü (Tablo 4.2). Olguların sadece birinde (COHb düzeyi %43,1) mekanik ventilasyon uygulandı; çekilen EKO'da kalp kontraksiyonlarında azalma (ejeksiyon fraksiyonu %51) ve mitral yetersizlik tespit edildi; takibinde konvülsiyon gözlenen ve 3 kez HBOT tedavisi sonrasında genel durumu düzelen hasta şifa ile taburcu edildi. Zehirlenme grubundaki olguların %50'sinde (n=20) hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı, takipte tüm hastalar şifa ile

taburcu edildi. CO zehirlenmesi olgularının başvuru sırasında gözlenen klinik bulgularına göre sınıflandırılması Tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.2. CO zehirlenmesinin ağırlık derecesinin COHb düzeyine göre sınıflandırılması.

<b>Klinik Sınıflama</b>	<b>COHb düzeyi (%)</b>	<b>CO zehirlenmesi (n)</b>
Hafif	<%10	3
Orta	%10-25	14
Ağır	>%25	23

Tablo 4.3. CO zehirlenmesi olgularının başvuru sırasında gözlenen klinik bulgularına göre sınıflandırılması.

<b>Semptomlar</b>	<b>Olgu sayısı [n (%)]</b>
Baş ağrısı	13 (%33)
Bulantı/kusma	13 (%33)
Hafif bilinç değişiklikleri (Uykuya meyil, gözlerde karama, presenkop, letarji)	19 (%48)
Senkop	7 (%18)
Konvülziyon	6 (%15)

### Kalp Hızı Değişkenliği Analiz Sonuçları

Hastaların tümünde ve kontrol grubunda 24 saat süre ile zaman alanlı (non-spektral) parametreler değerlendirildi. CO zehirlenmesi olan hastalarla kontrol grubu arasında zaman alanlı parametrelerin hiçbiri (SDNN, RMSSD, SDANN, SDNN indeksi, NN50 ve pNN50 değerleri) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Olguların 24 saat süreli HRV kayıtlarında zaman alanlı (non-spektral) parametrelerin sonuçları.

	<b>CO zehirlenmesi</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p***</b>
<b>SDNN (ms)*</b>	143,80±5,71	146,18±7,09	0,795
<b>SDANN (ms) **</b>	47,50 (35,25-63,00)	43,00 (28,50-53,50)	0,173
<b>RMSSD (ms) **</b>	118,50 (86,25-144,75)	106,50 (72,25-122,75)	0,074
<b>SDNN indeksi (ms) *</b>	94,67±4,85	89,25±4,94	0,436
<b>NN50**</b>	28559,50 (18808,00-39151,75)	31676,50 (17020,50-40520,50)	0,900
<b>pNN50 (%)**</b>	23,89 (14,30-33,30)	27,92 (14,16-34,74)	0,939

\* Değerler ortalama ± SEM şeklinde verilmiştir.

\*\* Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

\*\*\* Tüm parametreler için gruplar arası karşılaştırmalarda  $p>0,05$ .

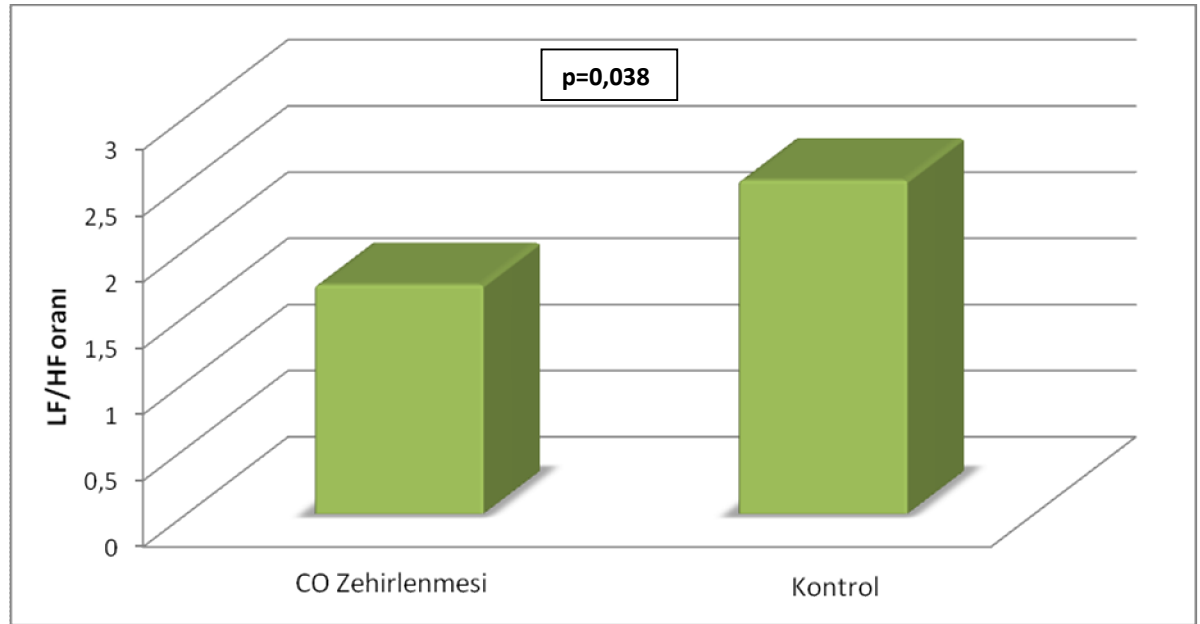
Hastaların başvuru sırasında yapılan ilk 5 dakikalık kayıtlarından oluşturulan frekans alanlı (spektral) analizlerde CO zehirlenmesi olan grup ile kontrol grubundaki çocuklar arasında LF ve HF değerleri yönünden istatistiksel olarak

önemli fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). LF/HF oranı ise CO zehirlenmesi olan grupta belirgin olarak düşük olarak saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Olguların HRV kaydının ilk 5 dakikasında frekans alanlı (spektral) analiz sonuçları.

	<b>CO Zehirlenmesi</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
<b>LF (n.u.) *</b>	35,46 (26,19-56,74)	42,18 (23,12-65,65)	0,637
<b>HF (n.u.) *</b>	34,46 (19,54-56,77)	37,58 (9,92-52,44)	0,244
<b>LF/HF*</b>	0,97 (0,77-1,96)	1,91 (0,83-3,72)	<b>0,038</b>

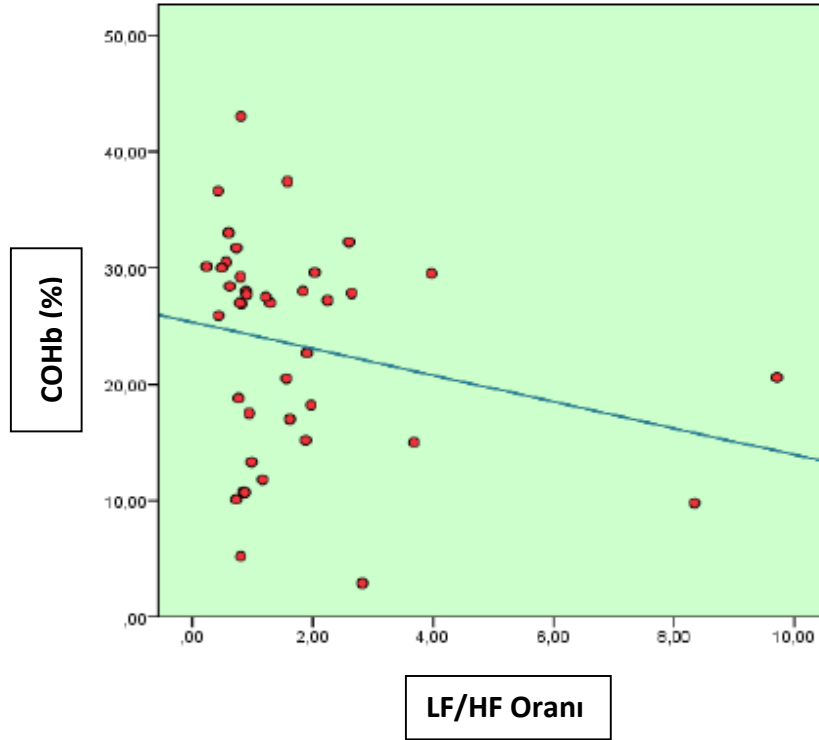
\*Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.



Şekil 4.1. Olguların ilk 5 dakika LF/HF oranlarının karşılaştırması.

Karbon monoksit zehirlenmesi olan grupta kan gazı COHb düzeyleri ile kalp hızı değişkenliği parametreleri arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde; COHb düzeylerinin zaman alanlı HRV analizi parametrelerinden hiçbiri (SDNN, RMSSD, SDNN indeksi, NN50 ve pNN50 değerleri) ile korelasyon göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ). Çalışmada COHb düzeyleri ile ilk 5 dakikadaki spektral analiz

parametreleri arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde LF ve HF değerleri ile herhangi bir korelasyon saptanmazken, COHb düzeyleri ile LF/HF oranları arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,351$ ,  $p<0,05$ ).



Şekil 4.2. CO zehirlenmesi olan çocuklarda COHb düzeyleri ile LF/HF oranlarının ilişkisi.

### Elektrokardiyografi Bulgularının Değerlendirilmesi

Karbon monoksit zehirlenmesi ile başvuran olguların başvuru anında çekilen EKG bulguları kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hastaların ilk EKG'lerinden ölçülen minimum QT değeri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük tespit edildi ( $p<0,05$ ), QT dispersiyonu, maksimum QTc mesafesi, QTc dispersiyonu, maksimum P dalgası süresi, P dispersiyonu ve ortalama kalp hızı ise kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ); ancak maksimum QT mesafesi, minimum QTc mesafesi, minimum P dalgası süresi ve PR aralığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Olguların başvurudaki EKG (1.EKG) bulguları.

	<b>CO zehirlenmesi</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
<b>QT min. (sn) **</b>	0,28 (0,28-0,32)	0,32 (0,32-0,36)	<b>&lt;0,001</b>
<b>QT max. (sn) **</b>	0,36 (0,32-0,40)	0,36 (0,32-0,40)	0,713
<b>QT dispersiyonu (sn) **</b>	0,08 (0,04- 0,08)	0,04 (0,00-0,04)	<b>&lt;0,001</b>
<b>QTc min. (sn) *</b>	0,38±0,005	0,38±0,004	0,793
<b>QTc max. (sn) *</b>	0,47±0,005	0,44±0,004	<b>&lt;0,001</b>
<b>QTc dispersiyonu (sn) **</b>	0,09 (0,07-0,12)	0,07 (0,04-0,10)	<b>0,004</b>
<b>P max. (sn) **</b>	0,08 (0,08-0,12)	0,08 (0,08-0,08)	<b>0,002</b>
<b>P min. (sn) *</b>	0,04±0,004	0,04±0,003	0,320
<b>P dispersiyonu (sn) **</b>	0,04 (0,04-0,08)	0,04 (0,04-0,04)	<b>0,001</b>
<b>Hız (atım/dk) *</b>	107,28±3,58	88,75±3,20	<b>&lt;0,001</b>
<b>PR intervali (sn) **</b>	0,16 (0,16-0,16)	0,16 (0,13-0,16)	0,492

\*Değerler ortalama ± SEM şeklinde verilmiştir.

\*\* Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

Karbon monoksit zehirlenmesi ile başvuran olguların taburcu olurken çekilen EKG (2. EKG) bulguları kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Hastaların taburcu olurken çekilen EKG'lerinden ölçülen QT dispersiyonu, maksimum QTc mesafesi, QTc dispersiyonu ve minimum P dalgası süresi kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0,05$ ); ancak minimum ve maksimum QT mesafesi, minimum QTc mesafesi,

maksimum P dalgası süresi, P dispersiyonu, kalp hızı ve PR aralığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Olguların taburcu olurken çekilen EKG (2. EKG) bulguları.

	CO zehirlenmesi	Kontrol	P
<b>QT min. (sn) **</b>	0,32 (0,32-0,32)	0,32 (0,32-0,36)	0,117
<b>QT max. (sn) **</b>	0,38 (0,33-0,40)	0,36 (0,32-0,40)	0,079
<b>QT dispersiyonu (sn) **</b>	0,04 (0,04-0,08)	0,04 (0,00-0,04)	<b>&lt;0,001</b>
<b>QTc min. (sn) *</b>	0,38±0,005	0,38±0,004	0,562
<b>QTc max. (sn) *</b>	0,47±0,005	0,44±0,004	<b>&lt;0,001</b>
<b>QTc dispersiyonu (sn) *</b>	0,09±0,006	0,07±0,005	<b>0,018</b>
<b>P max. (sn) **</b>	0,08 (0,08-0,10)	0,08 (0,08-0,08)	0,305
<b>P min. (sn) *</b>	0,04±0,005	0,04±0,003	<b>0,041</b>
<b>P dispersiyonu (sn) **</b>	0,04 (0,04-0,04)	0,04 (0,04-0,04)	0,942
<b>Hız (atım/dk) **</b>	88,00 (75,00-100,00)	88,00 (72,00-100,00)	0,794
<b>PR intervali (sn) **</b>	0,16 (0,16-0,16)	0,16 (0,13-0,16)	0,255

\*Değerler ortalama ± SEM şeklinde verilmiştir.

\*\*Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir

Karbon monoksit zehirlenmesi ile başvuran olguların başvuru anında çekilen EKG (1.EKG) bulguları, hastaların taburcu olurken çekilen EKG (2.EKG) bulguları ile karşılaştırıldı. Hastaların taburcu olurken çekilen EKG'lerinden ölçülen QTmin. ve QTmax. değerleri başvuru sırasında çekilen EKG'deki değerlere göre belirgin

olarak yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Hastaların taburcu olurken çekilen EKG'lerinden ölçülen Pmax. dalgası, P dispersiyonu ve kalp hızı 1. EKG'deki değerlere göre belirgin olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ); ancak QT dispersiyonu, minimum ve maximum QTc, QTc dispersiyonu, minimum P dalgası süresi ve PR aralığı ölçümlerinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.8).



Tablo 4.8. CO zehirlenmesi grubunda 1. ve 2. EKG bulguları değerlendirilmesi.

	CO zehirlenmesi 1. EKG	CO zehirlenmesi 2. EKG	p
<b>QT min. (sn) **</b>	0,28 (0,28-0,32)	0,32 (0,32-0,32)	<b>&lt;0,001</b>
<b>QT max. (sn) **</b>	0,36 (0,32-0,40)	0,38 (0,33-0,40)	<b>&lt;0,001</b>
<b>QT dispersiyonu (sn) **</b>	0,08 (0,04- 0,08)	0,04 (0,04-0,08)	0,168
<b>QTc min. (sn) *</b>	0,38±0,005	0,38±0,005	0,731
<b>QTc max. (sn) **</b>	0,47 (0,45-0,50)	0,47 (0,44-0,50)	0,506
<b>QTc dispersiyonu (sn) **</b>	0,09 (0,07-0,12)	0,09 (0,06-0,11)	0,422
<b>P max. (sn) **</b>	0,08 (0,08-0,12)	0,08 (0,08-0,10)	<b>0,005</b>
<b>P min. (sn) *</b>	0,04±0,004	0,04±0,003	0,083
<b>P dispersiyonu (sn) **</b>	0,04 (0,04-0,08)	0,04 (0,04-0,04)	<b>0,002</b>
<b>Hız (atım/dk) **</b>	100,00 (25,00-88,00)	88,00 (75,00-100,00)	<b>&lt;0,001</b>
<b>PR intervali**</b>	0,16 (0,16-0,16)	0,16 (0,16-0,16)	0,527

\*Değerler ortalama ± SEM şeklinde verilmiştir.

\*\* Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan hasta grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında HRV indeksleri (24 saat süreli zaman alanlı ve 5 dakikalık kısa süreli frekans alanlı analizler) ve 1. EKG bulguları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.9; Tablo 4.10; Tablo 4.11).

Tablo 4.9. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan zehirlenme olgularında 24 saat süreli zaman alanlı (non-spektral) analiz sonuçları\*\*\*.

	<b>HBOT(+)</b> <b>(n=20)</b>	<b>HBOT(-)</b> <b>(n=20)</b>	<b>p</b>
<b>SDNN (ms) *</b>	146,35±6,08	141,25±9,82	0,661
<b>SDANN (ms) **</b>	49,50 (38,25-62,00)	41,50 (31,25-63,75)	0,417
<b>RMSSD (ms) **</b>	128,50 (91,50-149,00)	100,00 (78,50-143,00)	0,144
<b>SDNN indeksi (ms) *</b>	95,60±4,19	93,75±8,89	0,852
<b>NN50**</b>	31738,00 (17607,00-44250,25)	26174,50 (18926,25-37733,00)	0,417
<b>pNN50 (%)*</b>	26,62±3,03	23,78±3,39	0,536

\*Değerler ortalama ± SEM şeklinde verilmiştir.

\*\* Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

\*\*\*p>0,05.

HBOT (+): Hiperbarik oksijen tedavisi alan grup.

HBOT(-): Hiperbarik oksijen tedavisi almayan grup.

Tablo 4.10. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan zehirlenme olgularında HRV kaydının ilk 5 dakikasında frekans alanlı (spektral) analiz sonuçları\*\*\*.

	<b>HBOT(+)</b> <b>(n=20)</b>	<b>HBOT(-)</b> <b>(n=20)</b>	<b>p</b>
<b>LF (n.u.) **</b>	35,00 (25,97-53,53)	36,32 (26,65-73,23)	0,626
<b>HF (n.u.) *</b>	43,81±6,49	35,01±4,83	0,283
<b>LF/HF**</b>	1,08 (0,65-1,89)	0,92 (0,81-2,02)	0,358

\*Değerler ortalama ± SEM şeklinde verilmiştir.

\*\* Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

\*\*\* p>0,05

HBOT (+): Hiperbarik oksijen tedavisi alan grup.

HBOT(-): Hiperbarik oksijen tedavisi almayan grup.

Tablo 4.11. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan zehirlenme olgularında 1. EKG bulguları.

	<b>HBOT (+)</b> <b>(n=20)</b>	<b>HBOT (-)</b> <b>(n=20)</b>	<b>p</b>
<b>QT min. (sn) **</b>	0,28 (0,28-0,32)	0,30 (0,28-0,32)	0,703
<b>QT max. (sn) **</b>	0,36 (0,32-0,40)	0,36 (0,32-0,39)	0,855
<b>QT dispersiyonu (sn) **</b>	0,08 (0,04-0,08)	0,08 (0,04-0,08)	0,881
<b>QTc min. (sn) *</b>	0,37±0,007	0,38±0,007	0,528
<b>QTc max. (sn) *</b>	0,48±0,009	0,47±0,006	0,523
<b>QTc dispersiyonu (sn) *</b>	0,10±0,012	0,09±0,007	0,261
<b>P max. (sn) **</b>	0,10 (0,08-0,12)	0,08 (0,08-0,12)	0,755
<b>P min. (sn) **</b>	0,04 (0,04-0,04)	0,04 (0,04-0,04)	0,324
<b>P dispersiyonu (sn) **</b>	0,04 (0,04-0,04)	0,04 (0,04-0,08)	0,989
<b>Hız (atım/dk) *</b>	105,25±4,29	109,30±5,82	0,579
<b>PR intervali (sn) **</b>	0,16 (0,12-0,16)	0,16 (0,16-0,16)	0,465

\*Değerler ortalama ± SEM şeklinde verilmiştir.

\*\* Değerler median (%25-%75) şeklinde verilmiştir.

\*\*\* p>0,05

HBOT (+): Hiperbarik oksijen tedavisi alan grup.

HBOT(-): Hiperbarik oksijen tedavisi almayan grup.

Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan olgular arasında CK-MB, troponin-I, miyoglobin ve LDH değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Kütle CK-MB düzeyinin 4 hastada; troponin-I düzeyinin 3 hastada; miyoglobin düzeyinin ise 3 hastada belirlenen sınırın üzerinde olduğu gözlemlendi.

Karbon monoksit zehirlenmesi grubunda başvuru sırasında ölçülen COHb düzeyleri ile kardiyak enzim düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. CO zehirlenmesi grubunda başvuru sırasında çalışılan karboksihemoglobin (COHb) ve kardiyak enzim düzeyleri arasındaki korelasyonlar.

<b>Kardiyak Enzimler</b>	<b>COHb</b>
<b>CK-MB **</b>	r: 0,195 p:0,228
<b>Troponin-I **</b>	r:-0,096 p:0,555
<b>Miyoglobin **</b>	r:0,205 p:0,204
<b>LDH *</b>	r:0,195 p:0,227

\*Değerler Pearson korelasyon testi ile hesaplanmıştır.

\*\* Değerler Spearman korelasyon testi ile hesaplanmıştır.

Karbon monoksit zehirlenmesi ve kontrol gruplarındaki hastaların hiçbirinde Holter monitörizasyon kayıtlarının incelenmesinde aritmiye rastlanmamıştır.

Karbon monoksit zehirlenmesi grubunda başvuru sırasında ölçülen COHb düzeyleri ile başvuru sırasında ve taburcu olurken çekilen EKG parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. CO zehirlenmesi grubunda başvuru sırasında çalışılan karboksihemoglobin (COHb) düzeyleri ile 1. EKG ve 2. EKG parametreleri arasındaki korelasyonlar.

<b>EKG parametreleri</b>	<b>1. EKG ile COHb</b>	<b>2. EKG ile COHb</b>
<b>QT min. (sn)</b>	r: -0,038 p: 0,814**	r:0,141 p:0,385*
<b>QT max. (sn)</b>	r: -0,181 p: 0,264**	r:0,157 p:0,332**
<b>QT dispersiyonu (sn)</b>	r:-0,186 p:0,249**	r:-0,049 p:0,765**
<b>QTc min. (sn)</b>	r: 0,073 p: 0,652*	r:0,193 p:0,233**
<b>QTc max. (sn)</b>	r:-0,012 p: 0,940*	r:0,184 p:0,255*
<b>QTc dispersiyonu (sn)</b>	r:-0,088 p: 0,591**	r:-0,011 p:0,944*
<b>P max. (sn)</b>	r:-0,20 p:0,905**	r:-0,108 p:0,507**
<b>P min. (sn)</b>	r:0,083 p:0,610**	r:0,180 p:0,265**
<b>P dispersiyonu (sn)</b>	r:-0,046 p:0,779**	r:-0,242 p:0,132**
<b>Hız (atım/dk)</b>	r:0,236 p:0,143*	r:-0,141 p:0,384**
<b>PR intervali (sn)</b>	r: 0,021 p:0,897**	r:0,197 p:0,223**

\*Değerler Pearson korelasyon testi ile hesaplanmıştır.

\*\* Değerler Spearman korelasyon testi ile hesaplanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

Karbon monoksit kokusuz, renksiz, tatsız, rahatsız edici olmayan; dolayısıyla kolay fark edilemeyen bir gazdır. CO zehirlenmesi hücre hasarı, hipoksi ve hatta ölüme bile yol açabilir. Başlıca hedef organlar oksijene en çok ihtiyaç duyan kalp dokusu ve beyindir. Kalp-damar sistemi üzerine etkileri; çarpıntı, taşikardi, periferik vazodilatasyon, hipotansiyon, siyanoz, şok ve kalp durması şeklinde gerçekleşebilir (2, 25, 26). Akut karbonmonoksit zehirlenmelerinde miyokard dokusu da etkilendiği için miyokard disfonksiyonu, iskemi, miyokardiyal infarkt, ölümcül aritmiler ve EKG değişiklikleri ve hatta kardiyak arrest olguları bildirilmiştir (8, 27, 159-164).

Hava kirliliğine kısa süreli ve kronik maruziyet sonrası kardiyopulmoner mortalitede artış olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (21, 165-167). Ancak bunun nasıl bir patofizyoloji sonucu meydana geldiği sorusu uzun bir süre yanıtlanamamıştır.

Kardiyovasküler mortalite ve otonomik sinir sistemi arasındaki ilişki anlaşıldıktan sonra kardiyak otonomik fonksiyonları kantitatif bir şekilde ölçebilen kalp hızı değişkenliği yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Kardiyak otonomik imbalansın belirlenmesinde HRV'nin kullanılması noninvazif, kantitatif, kolay ve etkin bir yöntemdir (10, 114). Yapılan çalışmalarda HRV analizinin birçok hastalık tablosunun şiddetini belirlemede veya bazı hastalıkların subklinik teşhisinde kullanılabileceği gösterilmiştir. Miyokard infarktüsü, kardiyak transplantasyon, miyokard disfonksiyonu, kalp yetersizliği ve esansiyel hipertansiyonda kalp hızı değişkenliğinin baskılandığı gösterilmiştir (10, 16, 114, 123-130). Reed ve arkadaşları (17) ventriküler taşikardinin de kardiyak otonomik sinir sistemi gibi sirkadyen bir düzende seyrettiğini belirtmişlerdir; bu da Peckova ve arkadaşlarının (131) çalışmasındaki ani kardiyak ölümün günün belirli saatlerinde artışı bulgusu ile örtüşmektedir ve kardiyak otonomik imbalans ile açıklanabilmektedir.

Çalışmamızda akut CO maruziyetinin kardiyak otonom sinir sistemi ve kardiyak iletim sistemi üzerine olan etkilerinin EKG, 24 saatlik Holter monitörizasyonunun incelenmesi ve kalp hızı değişkenliği ile ilgili parametrelerin değerlendirilmesi suretiyle araştırılması amaçlanmıştır.

Konu ile ilgili literatür incelendiğinde çalışmaların çoğunluğunun yetişkinler üzerinde, çevresel genel hava kirliliğinin dikkate alındığı ve çevresel CO maruziyetine bağlı etkilerin araştırıldığı görülmüştür (19-24, 147).

Liao ve arkadaşlarının (22) yaptığı bir çalışmada kısa zamanlı kalp hızı değişkenliğinin yaşlı bireylerde ev içi artmış partiküler hava kirliliği (PM<sub>2,5</sub>) ile baskılandığı; Gold ve arkadaşlarının (20) yaptıkları çalışmada kardiyovasküler hastalığı olan ve olmayan yaşlı bireylerde partiküllü hava kirliliği ve ozona maruziyet ile HRV'nin baskılandığı, benzer bir çalışmada ise Pope ve arkadaşları (165) yaşlı bireylerde artan partiküllü hava kirliliğinde (PM<sub>10</sub>) HRV'nin baskılandığını gösterilmiştir. Bu çalışmaların ortak bulgusu olarak HRV indekslerinden kalp hızı ve RMSSD'nin artması, SDNN'nin azalması yönünde olmuştur.

Tarkiainen ve arkadaşlarının (21) yaptıkları bir çalışmada koroner arter hastalığı olan hastalarda akut karbon monoksitin HRV üzerine etkileri araştırılmıştır. Yaşları 55-68 arasında değişen 6 koroner arter hastasının 1 hafta aralıklarla 3 kez 24 saat Holter monitörizasyonu esnasında maruz kaldıkları CO düzeyi kişisel monitörlerle ölçülmüş; ayrıca CO düzeylerinin pik yaptığı zamanlar belirlenerek pik öncesi 7.-2. dk arasındaki ve pik sonrası 2.-7. dakikalar arasındaki 5 dakikalık HRV indeksleri (SDNN, RMSSD, R-R intervallerinin ortalaması) değerlendirilmiştir. Hastalarda; kişisel CO monitörleri ile ölçülen CO düzeyi 2,7 ppm'nin üzerinde olduğunda 2,7 ppm'in altında olanlara göre RMSSD'de belirgin artış saptanmış, bu da CO maruziyeti sırasında vagal tonusun artışı olarak açıklanmıştır. Yirmi dört saatlik Holter kayıtlarında SDNN'de istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmada CO maruziyeti sonrasındaki kalp hızı değişkenliğinin baskılanması; CO'nun koroner arter endoteli üzerine olan enflamatuvar etkileri ve santral solunum regülasyonu üzerindeki etkileri ile açıklanmıştır.

Dales ve arkadaşlarının (147) yaptığı çalışmada Kanada'nın Toronto kentinde daha önceden iskemik kardiyak hastalığı belirlenmiş olan, yaşları 51-88 arasında değişen, statin ya da beta-blokör tedavisi alan 36 kişide çevresel hava kirliliğinin HRV üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla 10 hafta boyunca her hafta, haftada 1 gün normal aktivite esnasında 24 saatlik Holter kaydı alınmış ve kalp hızı değişkenliğine yönelik zaman ve frekans alanlı ölçümler (SDNN, LF, HF, LF/HF



oranı) kaydedilmiştir. Holter kaydı boyunca 24 saat süresince taşınabilir aygıtlarla çevresel partiküller kirlilik oranı ve CO miktarı da ölçülmüştür. Anjinalı olan hastalarda CO ile SDNN arasında negatif ilişki olduğu ( $p=0,02$ ), anjinalı olmayanlarda bu ilişkinin pozitif yönde olduğu görülmüştür ( $p<0.01$ ). Statin alanlarda CO-SDNN ilişkisinin pozitif yönde olduğu izlenmiş ( $p=0.04$ ), statin almayanlarda ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Frekans alanlı indekslerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu çalışmada çevresel CO maruziyetinin özellikle koroner arter hastalığı olan kişileri etkilediği, ayrıca HRV'nin beta-blokör kullanımı ile modifiye olduğu sonucuna varılmıştır.

Min ve arkadaşlarının (19) yaptıkları bir çalışmada Güney Kore kıyısındaki Tae adasında CO maruziyetinin kalp hızı değişkenliği üzerine olan etkileri metabolik sendromu olan ( $n=367$ ) ve olmayan ( $n=619$ ) iki ayrı grupta incelenmiş; mevcut çevresel hava kirliliği belirli bir merkezden periodik olarak CO, partiküler hava kirliliği ( $PM_{10}$ ; boyutu  $10 \mu m$ 'den küçük partiküller),  $SO_2$ ,  $NO_2$  oranları ölçülerek değerlendirilmiştir. Metabolik sendromlu grupta ilk 24 saatte SDNN'de azalma gözlenmiş, ikinci 24 saatte hem HF hem de SDNN'deki azalma özellikle açlık kan şekeri ve trigliserid düzeyi yüksek olan kişilerde daha belirgin seyretmiştir. Bu çalışmada CO maruziyetinin kardiyak otonomik sistemdeki değişiklikleri tetikleyebileceği ve metabolik sendrom veya kardiyovasküler hastalığı bulunan yüksek riskli hastaların CO maruziyetine daha duyarlı olabilecekleri bildirilmiştir. Ancak bu çalışmada mevcut olan çevresel hava kirliliği düzeyleri ölçülmüş; ancak bireylerin yaşam alanlarındaki mikroçevre CO düzeyleri ve kişisel maruziyet hesaba katılmamıştır. Görüldüğü gibi birçok çalışmada çevresel CO düzeyi ppm olarak hesaplanmış, bizim çalışmamızda ise CO düzeyini *invivo* olarak hesaba katmak amacı ile kan COHb düzeyi çalışılarak değerlendirme yapılmıştır.

Holguín ve arkadaşları (23) tarafından Meksika'da huzurevinde yaşayan, yaşları 60 ile 96 arasında değişen 34 hastanın hava kirliliği maruziyeti sonucu kalp hızı değişkenliği parametreleri incelenmiştir. Bu çalışmada da çevresel hava kirliliği belirlenen bir merkezden ölçülerek hesaba katılmış, CO'nun yanısıra diğer parametrelerin ( $O_3$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2$ ) etkileri de değerlendirilmiş ve dışarı çevre ve iç yaşam alanı olarak ayrı ayrı ölçüm yapılmıştır. Kalp hızı değişkenliği indeksleri gün aşırı olarak 3 ay boyunca 8:00 ile 13:00 saatleri arasında çalışılmış ve HF, LF,

LF/HF oranı ölçülmüştür. Hastalarda hipertansiyon olması otonomik sinir sisteminin regülasyonunu bozabileceği ve kalp hızı değişkenliğini etkileyebileceği için hastalar hipertansiyonu olan ve olmayan 2 ayrı gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Partiküllü hava kirliliği (PM<sub>2,5</sub>) oranı arttıkça HF'nin, yani vagal komponentin baskılandığı; bu azalmanın dış çevrede, ev içi ölçümlerden daha fazla ve hipertansiyonu olanlarda olmayanlara göre daha fazla olduğu gözlenmişse de LF ile PM<sub>2,5</sub> arasında negatif ilişki ve LF/HF oranı ile PM<sub>2,5</sub> arasında pozitif bir ilişki kaydedilmiştir. Ozon düzeyleri artışında özellikle hipertansiyonlu bireylerde HF ve LF sonuçları daha fazla baskılanmış olarak bulunmuştur. İn hale edilen çok küçük boyutlu partiküllerin sistemik dolaşıma geçerek plazma viskozitesini arttırabileceği, aynı zamanda pulmoner irritan reseptörleri uyararak parasempatik yolağı aktive edebileceği ve enflamatuvar yanıt ile kardiyak otonomik sistem üzerine etki edebileceği düşünülmüştür. Diğer çalışmalardan ve bizim çalışmamızdan farklı olan sonuç ise HRV indekslerinin CO, NO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> ile ilişkisinin görülmemesidir. Bu çalışmada sadece kısa zamanlı spektral alanlı kalp hızı değişkenliği indeksleri (LF, HF, LF/HF oranı) kullanılmış, otonomik regülasyondaki diüurnal değişiklikler gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda kısa süreli spektral analizlerin yanısıra 24 saatlik zaman alanlı indeksler de kullanılmıştır.

Riojas-Rodríguez ve arkadaşlarının (24) yapmış oldukları çalışmada ise Meksika'da Mİ öyküsü olup 6 aylık bir stabil zaman geçiren, diyabet olmayan ve sigara içmeyen, yaşları 25 ile 76 arasında değişen hastalarda kişisel monitör ile CO ve PM<sub>2,5</sub> ölçümü ve ortalama 11 saat süreyle Holter kaydı yapılmış, katılımcıların bu esnadaki günlük aktiviteleri ve iç mekan ve dış çevrede kalma süreleri de kayıt edilmiştir. Bu çalışmada, kişisel PM<sub>2,5</sub> maruziyeti, maruziyet süresi, dış çevrede geçirilen süre ve aktivite arttıkça HF'nin baskılandığı, beta blokör alan kişilerde ise HF'nin yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca kişisel PM<sub>2,5</sub> ve CO düzeyi, maruziyet süresi ve aktivite arttıkça LF'nin baskılandığı gösterilmiştir. Tek başına PM<sub>2,5</sub> arttığında HF'nin baskılandığı, ama LF ve VLF'de değişiklik olmadığı, CO arttığında ise HF'de bir değişikliğin olmadığı ancak LF ve VLF'nin negatif yönde değiştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada kalp hızı değişkenliğindeki bu farkların aslında kalp hızı ile yakından ilişkili olduğu ifade edilmiştir. Bu nedenle kardiyak otonom sisteminin etkilenmesinde 2 ayrı hipotez öne sürülmüştür: Direkt etki (hava kirliliğinin HRV'yi

etkilemesi) ve indirekt etki (hava kirliliğinin önce kalp hızını sonra da dolaylı olarak HRV'yi etkilemesi).

Bizim çalışmamızda Çocuk Acil servisine CO zehirlenmesi nedeniyle getirilen ve kan COHb düzeyi %2'nin üzerinde olan 1-17 yaş arasındaki 40 çocukta ve kontrol grubunda 24 saat süre ile Holter monitörizasyonu yapılarak zaman alanlı ve frekans alanlı parametreler değerlendirildi. Çalışmamızda CO zehirlenmesi olan hastalar ile kontrol grubu arasında zaman alanlı parametrelerden SDNN, RMSSD, SDANN, SDNN indeks değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Bu bulgumuz, zaman alanlı değerlerde akut CO maruziyeti artışı sırasında RMSSD'de artış tespit eden Tarkianien ve arkadaşlarının (21) çalışması ile uyumsuzdur. Ayrıca Min ve arkadaşlarının (19) yaptıkları çalışmada metabolik sendromlu kişilerin kronik CO maruziyeti sırasında SDNN'de azalma olmasına ve Dales ve arkadaşlarının (147) çalışmasında anjinalı hastalarda gözlenen CO ile SDNN arasında negatif ilişki ve statin alanlarda gözlenen CO ile SDNN arasında pozitif ilişki gözlenmesine karşın bizim çalışmamızda Tarkianien ve arkadaşlarının (21) çalışmasındaki gibi CO maruziyeti sonrasında SDNN'de istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Frekans alanlı (spektral) HRV analizleri de otonomik sinir sistemini değerlendirmede kullanılan noninvazif belirteçlerdendir. Spektral analizde frekanslar yoğunluklarına göre ayrılır. Bu frekans bantlarından en sık LH, HF ve bunların oranı (LF/HF) kullanılmaktadır. Frekans analizlerinden HF'nin esas olarak parasempatik aktivite için başlıca belirleyici olduğu, LF nin ise hem sempatik hem de parasempatik sistemi yansıttığı düşünülmektedir. LF/HF oranı ise LF ve HF'deki değişimlere bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte, LF/HF oranındaki artışın sempatik aktivite egemenliğini gösterdiği bilinmektedir. VLF ve ULF bileşenleri ile fizyolojik olaylar arasındaki ilişkiler ise net olarak bilinmemektedir.

Çalışmamızda hastaların başvuru sırasında kaydedilen 5 dakikalık Holter kayıtlarından yapılan spektral analizlerinde CO zehirlenmesi olan grup ile kontrol grubundaki çocuklar arasında LF ve HF değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ); LF/HF oranının ise CO zehirlenmesi olan grupta belirgin olarak baskılanmış olduğu saptandı ( $p<0.05$ ). Benzer çalışmalar

incelendiğinde Dales ve arkadaşlarının (147) yaptıkları çalışmada çevresel CO düzeyi artışı durumunda frekans alanlı indekslerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Aynı zamanda Holguín ve arkadaşları (23) tarafından yapılan çalışmada solunan havada PM<sub>2,5</sub> ve ozon artışı sonrasında LF ve HF belirgin olarak baskılansa da CO, NO<sub>2</sub> ve SO<sub>2</sub> artışı ile HRV indeksleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Min ve arkadaşlarının (19) yaptıkları çalışmada ise metabolik sendromlu hastalarda yapılan Holter kayıtlarında bizim çalışmamızdan farklı olarak CO maruziyeti sonrası HF'de azalma olduğu görülmüştür. Riojas-Rodríguez ve arkadaşlarının (24) yaptıkları çalışmada ise maruz kalınan çevresel CO düzeyi arttıkça HF'de anlamlı değişiklik olmadığı, ancak LF ve VLF'nin azaldığı görülmüştür.

Azalmış parasempatik aktivite ve artmış sempatik aktivitenin kardiyak mortalite ve morbidite üzerine etkisi bilinmektedir. Kardiyak mortalite ve morbiditenin belirgin nedenlerinden olan fiziksel aktivite azlığı, hipertansiyon, tütün ve alkol kullanımı parasempatik aktivitenin azalmasına ve otonomik dengenin bozulmasına; aksi yönde sigara ve alkolün azaltılması, tansiyonun regüle olması ve fiziksel aktivitenin artışı ile otonomik denge parasempatik yöne kaymakta, mortalite ve morbidite azalmaktadır (168-171). Christensen ve arkadaşlarının (172) çalışmasında total kolesterol ve LDL arttıkça HRV'nin azaldığı gösterilmiştir. Hayano ve arkadaşları (173) ise akut ve kronik sigara kullanımının vagal tonüsü azalttığını bildirmişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda bu bulgulardan farklı olarak LF/HF oranının daha çok sempatik aktiviteyi yansıttığı düşünülürse akut CO zehirlenmesi sonrasında başvuru sırasındaki 5 dakikalık periyotta parasempatik aktivitenin arttığı ve sempatik aktivitenin azalmış olduğu görülmektedir. Akut CO maruziyeti sonrasında LF/HF oranının azalması ile tespit ettiğimiz parasempatik aktivite artışı, Tarkiainen ve arkadaşlarının (21) çalışmasındaki RMSSD artışı ile gösterdikleri parasempatik artışını desteklemektedir. Ayrıca otonom sinir sisteminin kardiyak elektrofizyoloji üzerindeki etkileri incelendiğinde artmış parasempatik aktivitenin atriyal refraktör periyodu kısaltarak prematür ekstra uyarılar ile atriyal fibrilasyonu indükleyebildiği bilinmektedir ve parasempatik aktivite artışı ile paroksizmal atriyal aritmilerin tetiklenebileceği gösterilmiştir (174).

Çalışmamızda COHb düzeyleri ile ilk 5 dakikaki spektral analiz parametreleri olan LF ve HF değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanmazken, COHb düzeyleri ile LF/HF oranı arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0.351$ ,  $p<0.05$ ). Bu da maruz kalınan CO düzeyi arttıkça sempatik aktivitenin azaldığı anlamına gelmektedir. Mevcut diğer çalışmalarda CO *invivo* olarak COHb düzeyi şeklinde ölçülmeyip maruz kalınan CO düzeyi eksternal bir aygıt ile *invitro* olarak ppm değeri ile verilmiş ve ortam havasındaki CO düzeyi ile HRV parametreleri arasındaki ilişki araştırılmıştır (19, 21-24, 147). Bizim çalışmamızda bu parametreler ilk kez *invivo* CO düzeyini yansıtan kan COHb düzeyi ile ilişkilendirilmiştir.

Hava kirliliğinin nasıl bir patofizyoloji ile kardiyak etkilere neden olduğu uzun bir süre yanıt bekleyen bir soru olmuştur. Daha önceki çalışmalarda karbon monoksitin yanında diğer çevresel hava kirliliği faktörlerinin ( $PM_{2.5}$ ,  $O_3$ ,  $NO_2$ ,  $SO_2$ ) kalp hızı değişkenliğine olan etkileri bildirilmiş ve otonomik sinir sistemine nasıl bir etkisi olduğu aydınlatılmaya çalışılmıştır (22-24, 175).

Hava kirliliğinin kardiyak otonomik sistem üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalarda kardiyovasküler patolojilerin ortaya çıkmasında, inhale edilen partiküllerin sistemik dolaşıma geçebilmesi, plazma viskozitesinin artışı, bazı enflamatuvar mediyatörlerin artışı, pulmoner iritan reseptörlerin uyarılması, parasempatik yolağın aktive olması ve kalp hızı değişkenliğinin baskılanması sorumlu tutulmuştur (176-178). Aynı zamanda asit aerosol partiküllerin solunum yolundaki iritan etkisi akut bronkospazm, pulmoner ödem ve hipoksemiye yol açabilir (179). Solunum yolunda bulunan hassas reseptörlerin uyarılması ile vagal cevap oluşabilir ve kalp hızı değişkenliğinde baskılanmaya yol açabilir. Sonuç olarak otonomik sinir sistemindeki dalgalanmalar kardiyak aritmi riskini de beraberinde getirir (184).

Yapılan birçok çalışmada partiküllü hava kirliliğine veya CO'ya artmış maruziyet ile HRV parametreleri baskılanmış olarak bulunmuş ve bu maddelerin maruziyeti ile kardiyak otonomik dengenin değişebildiği ve böylece yüksek riskli hastalarda kardiyak yan etkilerden sorumlu tutulabileceği gösterilmiştir (19, 21, 22, 24, 147). Holguín ve arkadaşları (23) ise CO,  $NO_2$  ve  $SO_2$  ile HRV arasında herhangi bir ilişkiye rastlamamışlardır.

Karbon monoksit maruziyeti sonrasında meydana gelen kardiyak tutulum, kontraktilite disfonksiyonu ve kalp hızı değişiklikleri ilk kez 1865 yılında ortaya konulmuştur (27). CO zehirlenmesinin aritmilere neden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3-9). CO, hemoglobine oksijenden 200 kat fazla afinite ile bağlanmaktadır. CO oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisini sola kaydırır, dokulara oksijen salınımını önemli ölçüde azaltır ve doku hipoksisine yol açar (47, 48). Karbon monoksit ayrıca hücre içinde sitozolik hem ve hem oksijenaz-1 proteinin (HO-1 proteini) artışına neden olarak hücre içindeki oksidatif hasarı artırır. CO ayrıca platelet hem proteinine bağlanarak NO sentezini artırır ve NO peroksinitrite dönüşerek mitokondriyal fonksiyonları bozar, böylece hipoksiyi artırır (48). CO kardiyak miyogloblin ile bağlandığı için miyokardiyal oksijen depoları hızlıca azalmaktadır. Böylece CO papiller kas disfonksiyonuna, anormal ventrikül duvarı hareketlerine ve mitral valv prolapsusuna neden olabilir. Ayrıca CO'nun proaritmijenik etkisine miyofilamentlerin  $Ca^{2+}$ 'ya duyarlılığının azalması, sarkoplazmik retikulumdaki azalmış "sarkoplazmik retikulum  $Ca^{2+}$ -ATP'az" nedeniyle  $Ca^{2+}$  geri alımının bozulması ve böylece diyastolik intraselüler  $Ca^{2+}$  artması katkıda bulunur (57). CO maruziyeti sonrası iskemik EKG bulguları (ST segmenti ve T dalgası değişiklikleri) ve supraventriküler aritmi (sinüs taşikardisi, atriyal fibrilasyon, prematür atriyal atım, atriyal *wandering pacemaker*) ya da ventriküler aritmi (prematür ventriküler atım, ventriküler taşikardi) gibi değişik türlerde aritmiler görülebilir (27). Karbon monoksitin fibrinojen konsantrasyonu ve plazma viskozitesi gibi enflamatuvar belirteçlerin artışına neden olduğu ve böylece kardiyak otonom sinir sistemini etkilediği de gösterilmiştir (181, 182). Ancak bizim çalışmamızda CO maruziyeti sonrası enflamatuvar belirteçler çalışılmamıştır. Ayrıca Hava kirliliğine yol açan  $PM_{2,5}$ ,  $NO_2$  ve CO gibi maddeler, havayolu epitelini aşarak, damar içine geçer ve proenflamatuvar sitokinlerin ve reaktif oksijen ürünlerinin artışına neden olur; böylece hipertansif yanıt gelişir ve kardiyak otonomik sinir sistemi değişiklikleri olur (183).

Yelken ve arkadaşları (6) tarafından yapılan bir çalışmada CO zehirlenmesi sonrasındaki EKG değişiklikleri ve miyokardiyal hasarın göstergesi olarak CO'nun kardiyak enzim düzeyleri üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya acil servise CO zehirlenmesi tanısı ile başvuran 104 erişkin hasta alınmış, hastaların 12 derivasyonlu

EKG'leri başvuru esnasında, 24 saat ve 72 saat sonrasında çekilmiş; herbir EKG'de QT, QT dispersiyonu, QTc ve QTc dispersiyonu hesaplanmıştır. Hastaların başvuru esnasında ve 24. ve 48. saatlerde kardiyak enzim (troponin-T, CK, CK-MB) ve LDH düzeyleri çalışılmıştır. Çalışmada; 24. saatteki QT interval değerlerinin başvuru anındaki QT intervali değerlerinden belirgin yüksek olduğu ( $p<0,001$ ); buna ek olarak 24. ve 48. saatlerdeki QTc değerlerinin başvuru değerlerinden belirgin düşük olduğu gözlenmiştir ( $p<0,001$ ). Diğer EKG parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Ayrıca COHb düzeylerinin QT intervali değerleri ( $p=0,019$ ); troponin-T ( $p=0,007$ ) ve CK-MB ile ( $p=0,020$ ) korele olduğu gözlenmiştir; LDH ile COHb düzeyleri arasında ise istatistiksel bir ilişki gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Yazarlar gözlenen kardiyak enzim ve EKG değişikliklerini, CO'nun iskemik etkileri ile ilişkilendirmiş, kardiyovasküler hastalık yönünden riskli kişilerin CO'ya maruz kalmaları durumunda ventriküler aritmi yönünden QT, QTc, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu monitörizasyonunun yapılmasını ve QT uzamasına yol açabilecek ilaçlardan kaçınılmasını önermişlerdir.

Sarı ve arkadaşlarının (5) yaptıkları çalışmada ise Gaziantep'teki restoranlarda çalışan 48 fırıncının kronik CO maruziyetinin EKG üzerindeki etkileri incelenmiştir. Hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri çekildikten sonra hepsinde Pmin., Pmax., QTmin., QTmax. değerleri ölçülmüş ve P dalga dispersiyonu (Pd); QT dispersiyonu, QTc ve QTc dispersiyonu hesaplanmıştır. Pmax., Pd, QTmax., QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ayrıca bizim çalışmamızdan farklı olarak kronik CO maruziyeti sonrasında artan COHb düzeyi ile QTmax., QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. CO maruziyeti sonrasında Pd, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonunda artış olmasını CO'nun miyokard üzerindeki hipoksik etkileri ve bunun sonucundaki atriyal ve ventriküler iletinin homojenizasyonundaki bozulma ile ilişkilendirmişlerdir.

Benzer bir çalışmada Hancı ve arkadaşları (184) acil servise CO zehirlenmesi tanısıyla kabul edilen, 30 erişkin hastanın EKG bulgularını incelemiş, 4 hastada sinüs taşikardisi tespit etmişlerdir. Hasta grubunun ortalama kalp hızı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p<0,001$ ); QT intervali ve PR mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). QTc, QT

dispersiyonu ve QTc dispersiyonunun ( $p<0,001$ ); ve en kısa ve en uzun P dalgası ile P dalgası dispersiyonunun ( $p<0,05$ ) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak belirgin yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca hastaların COHb düzeyi ile QTc, QT dispersiyonu, P dalgası dispersiyonu ve kalp hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,01$ ).

Gürkan ve arkadaşlarının (3) yaptıkları bir çalışmada acil servise başvuran ve CO zehirlenmesi tanısı almış, yaşları 5-46 arasında değişen 20 hastanın EKG değerleri başvuru sırasında (1. EKG) ve taburcu olduktan 1 hafta sonra (2. EKG) kaydedilmiştir. Hastaların başvuru sırasındaki CK, CK-MB, ALT, AST ve elektrolit düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Başvuru sırasındaki QT değerlerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmasa da QTc değerleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmış, taburcu olduktan 1 hafta sonra çekilen EKG'lerde ise QT ve QTc değerlerinin her ikisinin de azaldığı gözlenmiştir. Başvuru sırasındaki QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda belirgin olarak yüksek olduğu tespit edilmiş ve heriki değer de taburcu olduktan 1 hafta sonraki EKG'lerde belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışmada COHb düzeyi ile QT dispersiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Başvuru sırasında hastaların dördünde sinüs taşikardisi, bir kişide sinüs bradikardisi, bir kişide ise ST depresyonu tespit edilmiş, 2. EKG'lerde bu patolojik bulgular kaybolmuştur. Bu çalışmada CO maruziyeti sonrasında yükselen QT dispersiyonu değerlerine rağmen ventriküler aritmiye rastlanmaması, genç yaşta olan ve koroner kalp hastalık riski bulunmayan kişilerde CO'nun aritmojenik etkisinin daha az görülebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Macmillan ve arkadaşları (185) ise bir olguda akut CO maruziyeti sonrası QTc dispersiyonunun geçici olarak yükseldiğini ve COHb düzeyi azalınca QTc dispersiyonunun da gerilediğini göstermişlerdir. Onvlee-Dekker ve arkadaşları (4) ise senkop gelişen bir olguda akut CO'nun sorumlu olduğunu ve CO maruziyeti sonrası beliren uzun QT, QTc ve QTc dispersiyonunun uzun QT sendromu nedenli senkopu taklit edebileceğini belirtmişlerdir. Bu olguda oksijen tedavisi sonrasında QT, QTc ve QTc dispersiyonunun normal sınırlara gerilediği görülmüştür.



Çalışmamızda hastaların başvuru sırasındaki EKG'lerinden ölçülen QTmin. değeri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük ( $p<0,05$ ); QT dispersiyonu, QTcmax., QTc dispersiyonu, Pmax. dalgası, P dispersiyonu ve kalp hızı ise kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak QTmax., QTcmin., Pmin. dalgası ve PR aralığında kontrol grubuna göre istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Mevcut bulgular, CO zehirlenmesi grubunda kontrol grubuna göre Pmax., P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu değerlerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulan Sarı ve arkadaşlarının (4) çalışması ile; yine kontrol grubuna göre Pmax., P dispersiyonu, QT dispersiyonu, QTc dispersiyonu, kalp hızı değerlerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulan Hancı ve arkadaşlarının (184) çalışması ile; aynı zamanda zehirlenme grubunda QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu değerlerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulan Gürkan ve arkadaşlarının (3) yaptıkları çalışma ile uygunluk gösteriyordu.

Çalışmamızdaki hastaların 2. EKG'lerinden ölçülen QT dispersiyonu, QTcmax., QTc dispersiyonu, Pmin. dalgası kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak QTmin., QTmax., QTcmin., Pmax. dalgası, P dispersiyonu, kalp hızı ve PR aralığında kontrol grubuna göre istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hastaların taburcu olurken (2. EKG) çekilen EKG'lerinden ölçülen QTmin. ve QTmax. değerleri başvuru sırasında çekilen EKG'deki (1. EKG) değerlere göre belirgin olarak yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Hastaların taburcu olurken çekilen EKG'lerinden ölçülen Pmax. dalgası, P dispersiyonu ve kalp hızı 1. EKG'deki değerlere göre belirgin olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ); ancak QT dispersiyonu, minimum ve maximum QTc, QTc dispersiyonu, minimum P dalgası ve PR aralığı ölçümlerinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). CO zehirlenmesi grubunda başvuru sırasındaki EKG'de maksimum QTc, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiştir; ayrıca ilk EKG ve 2. EKG'deki değerler gösteriyor ki oksijen tedavisi ile COHb düzeyi normal sınırlara gerilese bile QT dispersiyonu, maksimum QTc, QTc dispersiyonu halen yüksekliğini korumaktadır. Yelken ve arkadaşlarının (6) yaptıkları çalışmada 24. saatteki QT intervali değerlerinin başvuru anındaki QT düzeylerinden belirgin yüksek olduğu; 24. ve 48. saatlerdeki QTc değerlerinin ise

başvurudaki değerlerden belirgin düşük olduğu gözlenmiştir. Gürkan ve arkadaşlarının (3) çalışmasında ise başvuru sırasında yüksek olan QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonunun taburcu olduktan 1 hafta sonra çekilen EKG'de azalmış olduğu gözlenmiştir. Onvlee-Dekker ve arkadaşları (4) tarafından bildirilen olguda ise CO maruziyeti sonrası beliren uzun QT, QTc ve QTc dispersiyonunun oksijen tedavisi sonrasında normal düzeylere gerilediği görülmüştür. Aynı zamanda Aslan ve arkadaşlarının (7) çalışma bulgularında CO zehirlenmesi sonucu gelişen taşikardi ve bigemine ventriküler erken vuruların oksijen tedavisi ile düzelmesi olayın hipoksiye sekonder gelişebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda başvuru sırasında çalışılan COHb düzeyi ile 1. EKG parametreleri ve 2. EKG parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyona rastlanmadı ( $p>0,05$ ). Bu sonuçlar COHb ile QT intervali arasındaki pozitif korelasyon bulan Yelken ve arkadaşlarının (6) çalışmasına ve COHb ile QTc, QT dispersiyonu, P dalgası dispersiyonu ve kalp hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptayan Hancı ve arkadaşlarının (184) çalışmasına uymamaktadır; ancak COHb ile QT dispersiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulmayan Gürkan ve arkadaşlarının (3) çalışmasına benzemektedir.

Birçok çalışmada miyokardiyal ventriküler repolarizasyonun homojen olmamasının ventriküler aritmiler için önemli olduğu vurgulanmıştır (5, 184, 186-188). Elektrokardiyografideki QT ve QTc intervalleri ventriküler repolarizasyonunun göstergesidir ve uzamış QT ve QTc aritmilere, polimorfik ventriküler taşikardiye, ventriküler fibrilasyona, *torsades de pointes*'e ve ani kardiyak ölüme neden olabilir (4, 171). Aynı zamanda QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu bölgesel ventriküler repolarizasyonunun heterojenitesini yansıtır; yüksek QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonu ventriküler ileti heterojenitesinin noninvazif bir belirteçidir ve aritmi ve ani kardiyak ölüm için önemli belirteç olarak kabul edilmiştir (186-188).

P dispersiyonu, derivasyonlar arası P dalgasının değişkenliğini gösterir; ayrıca paroksizmal ve postoperatif atrial fibrilasyon için belirteç olarak rol oynar. Artan P dalgası dispersiyonu değerlerinin atriyal aritmiler ve atriyal fibrilasyon için belirgin bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (189-191). Çalışmamızda CO zehirlenmesi grubunda başvuru sırasındaki EKG'deki P dispersiyonunun kontrol grubuna göre yüksek bulunması; taburcu olurken çekilen EKG ile kontrol grubu

arasında ise anlamlı bir fark olmaması, P dispersiyonundaki geçici yüksekliğin hipoksiye sekonder olup oksijen tedavisi ile düzeldiğini düşündürebilir.

Aslan ve arkadaşlarının (7) yaptıkları bir çalışmada acil servise CO zehirlenmesi ile başvuran, yaşları 15 ile 56 arasında değişen 40 olguda başvuru sırasında COHb düzeyi ve kardiyak enzim düzeyleri (troponin-T, CK ve CK-MB) çalışılmış, 12 derivasyonlu EKG kayıtları alınmış; başvurudan 6 saat ve 12 saat sonra kardiyak enzim düzeyleri ve EKG kayıtları tekrarlanmıştır. Bu çalışmada olguların başvuru sırasında çekilen EKG'lerinde toplam 10 olguda patoloji tespit edildiği (9 olgu sinüs taşikardisi, 1 olgu bigemine ventriküler erken vurular); altıncı saatteki EKG'lerde tüm hastalardaki ritm bozukluklarının tamamen düzeldiği bildirilmiştir. Sinüs taşikardisinin bulunması ile COHb düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). On iki hastada CK, 15 hastada CK-MB, ve 1 hastada troponin-T normal sınırın üstünde tespit edilmiş ve CK ve CK-MB değerleri ile COHb düzeyleri arasında anlamlı derecede korelasyon saptanmamıştır. Glasgow koma skoru ile COHb düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur ( $r=-0.625$ ,  $p<0.001$ ). Kreatin kinaz seviyesi yüksek saptanan olguların hiçbirinde troponin-T'nin yüksek olmaması CK'nın beyin, rektum, mide, mesane, kolon, uterus, prostat, ince bağırsak gibi diğer dokulardan kaynaklanan iskemik hasardan dolayı yükselmiş olabileceği, benzer şekilde CK ve CK-MB'si yüksek olan 2 hastada da miyokardiyal perfüzyon SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) çalışmasının normal olması CK ve CK-MB kaynağının miyokard olmadığı yönünde yorumlanmıştır. CK-MB seviyesi yüksek olan hastalarda kardiyak troponin-T'in negatif olması nedeniyle CK-MB'nin kaynağının dil, diyafragma, uterus, prostat gibi kardiyak olmayan dokular olduğu düşünülmüştür (181). Yine CO zehirlenmesi sonucu gelişen taşikardi ve bigemine ventriküler erken vuruların oksijen tedavisiyle düzelmesi ve ritmin süratle normale dönmesi; aritmilerin hipoksiye sekonder gelişebileceği yönünde yorumlanmıştır.

Tai ve arkadaşları (61) daha önce sağlıklı olan 20 yaşındaki bir olguda ciddi akut CO zehirlenmesinden (COHb düzeyi %26,2) sonraki 24 saat içinde ardışık olarak ölçülen troponin-I düzeyinin yaklaşık 3 katına, CK-MB'nin ise yaklaşık 10 katına kadar yükseldiğini bildirmişlerdir. Yazarlar bu olgu nedeniyle CO'nun hem mitokondriyal hem de kapiller düzeyde oksijen transportunun bozulmasına neden

olduğunu ve ciddi miyokardiyal zedelenmenin göstergesi olan hücre içi kardiyak enzimlerin artışına yol açabileceğini belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda hastaların CO maruziyetinden hemen sonra alınan kardiyak enzim (CK-MB, troponin-I, miyoglobin, LDH) düzeylerinde kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan olgular arasında da CK-MB, troponin-I, miyoglobin ve LDH değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ayrıca çalışmamızda COHb düzeyleri ile kardiyak enzimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyona rastlayamadık. Bu sonuçlar COHb ile CK ve CK-MB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyonun olmadığı Aslan ve arkadaşlarının (7) çalışmasına benzemektedir. Yelken ve arkadaşlarının (6) çalışmasında ise COHb ile troponin-T ve CK-MB arasında anlamlı korelasyon tespit edilse de COHb ve LDH düzeyleri arasında bizim çalışmamızdaki gibi anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Yelken ve arkadaşlarının (6) çalışmasındaki troponin-T ve CK-MB düzeylerinin, COHb'nin %31'den daha yüksek olduğunda artış gösterdiği, Aslan ve arkadaşlarının (7) çalışmasında troponin-T düzeyindeki artışın ise sadece COHb'nin %61,3 olduğu bir olguda tespit edildiği, ayrıca Tai ve arkadaşlarının (61) rapor ettikleri akut CO zehirlenmesi sonrası CK-MB ve troponin-I düzeylerinde belirgin artış görülen olguda COHb düzeyinin %26,2 olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise başvuru sırasında ölçülen COHb düzeyleri ortalama  $23,3\pm 9,2$  olup sadece 8 kişide %30'un üzerinde idi. Çalışmamızdaki CO zehirlenmesi olgularından sadece 8'inde daha önce Yelken ve arkadaşları (6) tarafından tanımlanan *cut-off* değerinin üzerinde COHb düzeyinin bulunması ve oksijen tedavisinin erken verilmesi ile olgularımızda kardiyak enzim düzeylerinde hipoksiye bağlı değişikliklerin önlenebileceği düşünülebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda; başvuru sırasında ilk 5 dakikada kaydedilen kalp hızı değişkenliğinin frekans alanlı ölçümlerinin, özellikle LF/HF oranının, kardiyak otonomik fonksiyonu değerlendirmede 24 saatlik Holter kaydı analizinden daha kullanışlı olduğu görülmüştür. Çalışmamızın sonucunda bulunan azalmış LF/HF oranı, otonom sinir sistemi dengesinin parasempatik komponente yöneldiğini göstermektedir. CO maruziyeti sonrasında P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonunda artış olması ve oksijen tedavisi sonrasında COHb düzeylerinde

azalmaya rağmen maksimum QTc, QT dispersiyonu ve QTc dispersiyonunun halen yüksekliğini koruması, CO'nun miyokard üzerinde hipoksik etkilerinin ve bunun sonucundaki atriyal ve ventriküler iletinin homojenizasyonundaki bozulmanın olduğunu gösterebilir. Buna rağmen CO zehirlenmesi grubundaki hastaların hiçbirinde Holter monitörizasyon kayıtlarının incelenmesinde aritmiye rastlanmamıştır. Çalışmamızdaki CO maruziyeti sonrasında yükselen QT dispersiyonu değerlerine rağmen ventriküler aritmiye rastlanmaması, genç yaşta olan ve koroner kalp hastalığı riski bulunmayan kişilerde CO'nun aritmojenik etkisinin daha az görülebilmeye bağlı olabilir.

Daha önceki çalışmalarda hastaların maruz kaldıkları CO düzeyinin ppm cinsinden ölçülebilmeye karşın çalışmamızda CO düzeyinin invivo olarak kan COHb düzeyi ile değerlendirilmesi diğer çalışmalara göre farklılık getirmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kasım-2010 ile Nisan-2012 ayları arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Acil Servisine CO zehirlenmesi nedeni ile başvuran ve kan COHb düzeyi %2'nin üzerinde olan, yaşları 1-17 arasında değişen 40 çocuk (18 erkek, 22 kız) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan zehirlenme olguları ile yaş ve cinsiyet yönünden benzer 40 sağlıklı çocuk (17 erkek, 23 kız) kontrol grubunu oluşturdu. Akut CO zehirlenmesi olan çocuklarda kardiyak otonom sinir sistemi ve kardiyak iletim sistemindeki değişikliklerin değerlendirilmesi amacıyla EKG ve 24 saatlik Holter monitörizasyonunda HRV ile ilgili parametrelerin değerlendirildiği ve CO maruziyeti düzeyinin kardiyak enzim ve EKG üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmada aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. Karbon monoksit zehirlenmesi olan hasta grubunda kan gazı analizinde ortalama COHb düzeyi %2,9 ile %43 arasında değişmekte idi ( $\%23,3 \pm 9,2$ ).
2. Zehirlenme grubundaki olgular COHb düzeyine göre sınıflandırıldığında 3 hastanın hafif, 14 hastanın orta, 23 hastanın ise ağır CO zehirlenmesi olduğu görüldü.
3. CO zehirlenmesi olan hastalarla kontrol grubu arasında HRV analizlerinde zaman alanlı parametrelerin hiçbiri (SDNN, RMSSD, SDANN, SDNN indeksi, NN50 ve pNN50 değerleri) yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
4. Hastaların başvuru sırasında yapılan ilk 5 dakikalık kayıtlarından oluşturulan frekans alanlı (spektral) analizlerde CO zehirlenmesi olan grup ile kontrol grubundaki çocuklar arasında LF ve HF değerleri yönünden istatistiksel olarak önemli fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
5. CO zehirlenmesi olan grupta LF/HF oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük saptandı ( $p<0,05$ ).
6. CO zehirlenmesi olan grupta COHb düzeylerinin zaman alanlı HRV analizi parametrelerinden hiçbiri (SDNN, RMSSD, SDNN indeksi, NN50 ve pNN50 değerleri) ile korelasyon göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ).
7. COHb düzeyleri ile ilk 5 dakikadaki spektral analiz parametreleri arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde LF ve HF değerleri ile herhangi bir korelasyon

saptanmazken, COHb düzeyleri ile LF/HF oranları arasında negatif korelasyon saptandı ( $r=-0,351$ ,  $p<0,05$ ).

8. Hastaların başvuru sırasında çekilen EKG'lerinden ölçülen minimum QT değeri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük tespit edildi ( $p<0,05$ ), QT dispersiyonu, maksimum QTc mesafesi, QTc dispersiyonu, maksimum P dalgası süresi, P dispersiyonu ve ortalama kalp hızı ise kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ); ancak maksimum QT mesafesi, minimum QTc mesafesi, minimum P dalgası süresi ve PR aralığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
9. Hastaların taburcu olurken çekilen EKG'lerinden ölçülen QT dispersiyonu, maksimum QTc mesafesi, QTc dispersiyonu ve minimum P dalgası süresi kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0,05$ ); ancak minimum ve maksimum QT mesafesi, minimum QTc mesafesi, maksimum P dalgası süresi, P dispersiyonu, kalp hızı ve PR aralığında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
10. Hastaların taburcu olurken çekilen EKG'lerinden ölçülen QTmin. ve QTmax. değerleri başvuru sırasında çekilen EKG'deki değerlere göre belirgin olarak yüksek tespit edildi ( $p<0,05$ ). Hastaların taburcu olurken çekilen EKG'lerinden ölçülen Pmax., P dispersiyonu ve kalp hızı 1. EKG'deki değerlere göre belirgin olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ); ancak QT dispersiyonu, minimum ve maksimum QTc, QTc dispersiyonu, minimum P dalgası süresi ve PR aralığı ölçümlerinde anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
11. Karbon monoksit zehirlenmesi grubunda başvuru sırasında ölçülen COHb düzeyleri ile başvuru sırasında ve taburcu olurken çekilen EKG parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ).
12. Karbon monoksit zehirlenmesi grubunda başvuru sırasında ölçülen COHb düzeyleri ile kardiyak enzim düzeyleri arasında korelasyon bulunmadı ( $p>0,05$ ).
13. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan hasta grupları birbirleri ile karşılaştırıldığında; HRV indeksleri (24 saat süreli zaman alanlı ve 5

dakikalık kısa süreli frekans alanlı analizler) ve 1. EKG bulguları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

14. Hiperbarik oksijen tedavisi alan ve almayan olgular arasında CK-MB, troponin-I, miyoglobin ve LDH değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).
15. Karbon monoksit zehirlenmesi ve kontrol gruplarındaki hastaların hiçbirinde Holter monitörizasyon kayıtlarının incelenmesinde aritmiye rastlanmadı.

Çalışmamızda CO maruziyeti sonrasında LF/HF oranı kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azalmıştır.



### KAYNAKLAR

1. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci.* 2007;262(1-2):122-130.
2. Rodgers CG Jr., Condurache T, Reed DM. Poisonings. In:Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18 th ed. Philadelphia:WB Saunders;2007.p.355-357.
3. Gürkan Y, Canatay H, Toprak A, Ural E, Toker K. Carbon monoxide poisoning- a cause of increased QT dispersion. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46(2):180–183.
4. Onvlee-Dekker IM, De Vries ACH, Harkel ADJT. Carbon monoxide poisoning mimicking long-QT induced syncope. *Arch Dis Child.* 2007;92(3):244–245.
5. Sarı İ, Zengin S, Özer O, Davutoğlu V, Yıldırım C, Aksoy M. Chronic Carbon Monoxide Exposure Increases Electrocardiographic P-wave and QT Dispersion. *Inhalation Toxicology.* 2008;20:879–884.
6. Yelken B, Tanrıverdi B, Çetinbaş F, Memiş D, Süt N. The assessment of QT intervals in acute carbon monoxide poisoning. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009; 9(5):397-400.
7. Aslan Ş, Erol MK, Karcıoğlu Ö. Karbon monoksit zehirlenmeli hastalarda iskemik miyokardiyal hasarın araştırılması. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005;5: 189-193.
8. Satran D, Henry CR, Adkinson C, Nicholson CI, Bracha Y, Henry TD. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(9):1513-1516.
9. Sheps DS, Herbst MC, Hinderliter AL, Adams KF, Ekelund LG, O'Neil JJ, Goldstein GM, Bromberg PA, Dalton JL, Ballenger MN. Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1990;113(5):343-351.
10. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93(5):1043-1065.

11. Fishberger SB. Sinus node dysfunction. In: Walsh EP, Saul JP, Triedman JK, editors. Cardiac arrhythmias in children and young adults with congenital heart disease. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 273.
12. Billman GE. Cardiac autonomic neural remodeling and susceptibility to sudden cardiac death: effect of endurance exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(4):H 1171-1193.
13. Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *JACC.* 1996;27(5):1053-1060.
14. Verrier RL, Tan A. Heart rate, autonomic markers, and cardiac mortality. *Heart Rhythm.* 2009;6(11):68-75.
15. Malpas SC. Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev.* 2010;90(2):513-557.
16. Günther A, Witte OW, Hoyer D. Autonomic dysfunction and risk stratification assessed from heart rate. *The Open Neurology Journal.* 2010; 4:39-49.
17. Reed MJ, Robertson CE, Addison PS. Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM.* 2005;98(2):87-95.
18. Grutter G, Giordano U, Alfieri S, Iodice F, Drago F, Ravà L, Silvetti MS. Heart rate variability abnormalities in young patients with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2012;33(7):1171-1174.
19. Min JY, Paek D, Cho SI, Min KB. Exposure to environmental carbon monoxide may have a greater negative effect on cardiac autonomic function in people with metabolic syndrome. *Sci Total Environ.* 2009; 407(17):4807-4811.
20. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, Allen G, Verrier M, Cherry R, Verrier R. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation.* 2000;101(11):1267-1273
21. Tarkiainen TH, Timonen KL, Vanninen EJ, Alm S, Hartikainen JE, Pekkanen J. Effect of acute carbon monoxide exposure on heart rate variability in patients with coronary artery disease. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003; 23(2):98-102.
22. Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect.* 1999;107: 521–525.

23. Holguín F, Téllez-Rojo MM, Hernández M, Cortez M, Chow JC, Watson JG, Mannino D, Romieu I. Air pollution and heart rate variability among the elderly in Mexico City. *Epidemiology*. 2003;14(5):521-527.
24. Riojas-Rodríguez H, Escamilla-Cejudo JA, González-Hermosillo JA, Téllez-Rojo MM, Vallejo M, Santos-Burgoa C, Rojas-Bracho L. Personal PM<sub>2.5</sub> and CO exposures and heart rate variability in subjects with known ischemic heart disease in Mexico City. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;16(2):131-137.
25. Olson K, Smollin C. Carbon monoxide poisoning (acute). *Clin Evid*. 2008; pii: 2103.
26. Kao LW, Nañagas KA. Carbon monoxide poisoning. *Med Clin North Am*. 2005;89(6):1161-1194.
27. 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
28. Keleş A, Demircan A, Kurtoğlu G. Carbon monoxide poisoning: how many patients do we miss?. *Eur J Emerg Med*. 2008;15(3):154-157.
29. Raub JA, Mathieu Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning – a public health perspective. *Toxicology*. 2000;145:1–14.
30. Hampson NB. Emergency department visits for carbon monoxide poisoning in the Pacific Northwest. *J Emerg Med*. 1998;16:695–698.
31. Mott JA, Wolfe MI, Alverson CJ, Macdonald SC, Bailey CR, Ball LB, Moorman JE, Somers JH, Mannino DM, Redd SC. National vehicle emissions policies and practices and declining US carbon monoxide-related mortality. *JAMA*. 2002;288:988–995.
32. Kırel B, Ünlüoğlu İ, Doğruel N, Koçak K. Eskişehir Bölgesi'nde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif analizi. *T Klin Pediatri*. 2000; 9:158-163.
33. Akbay-Öntürk Y, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46:103-113.
34. Yarar C, Yakut A, Akın A, Yıldız B, Dinleyici EC. Analysis of the features of acute carbon monoxide poisoning and hyperbaric oxygen therapy in children. *Turk J Pediatr*. 2008;50(3):235-241.

35. Akköse S, Türkmen N, Bulut M, Akgöz S, İççimen R, Eren B. An analysis of carbon monoxide poisoning cases in Bursa, Turkey. *East Mediterr Health J.* 2010;16(1):101-106.
36. Birincioğlu İ, Karadeniz H, Teke HY. Fatal poisonings in Trabzon (Turkey). *J Forensic Sci.* 2011;56(3):660-663.
37. Şeydaoğlu G, Satar S, Alparslan N. Frequency and mortality risk factors of acute adult poisoning in Adana, Turkey, 1997-2002. *Mt Sinai J Med.* 2005;72(6):393-401.
38. WHO. Air quality guidelines for Europe. Copenhagen, Denmark; World Health Organization Regional Office for Europe, 1994.
39. Department of the Environment Expert Panel on Air Quality Standards. Carbon monoxide. London. HMSO, 1994.
40. Abelsohn A, Sanborn MD, Jessiman BJ, Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 6. carbon monoxide poisoning. *Can Med Assoc J.* 2002;166:1685–1690.
41. Naik JS, O'Donoghue TL, Walker BR. Endogenous carbon monoxide is an endothelial-derived vasodilator factor in the mesenteric circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284(3):H838-845.
42. Zegdi R, Perrin D, Burdin M, Boiteau R, Tenailon A. Increased endogenous carbon monoxide production in severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2002; 28:793–796.
43. Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *BJOG.* 2000; 107(7):833-838.
44. Stoll BJ, Chapman IA. Maternal Medication and Toxin Exposure and the Fetus. In:Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 18 th ed. Philadelphia:WB Saunders;2007.p.692.
45. Sanchez R, Fosarelli P, Felt B, Greene M, Lacovara J, Hackett F. Carbon monoxide poisoning due to automobile exposure: disparity between carboxyhemoglobin levels and symptoms of victims. *Pediatrics.* 1988;82(4):663-666.
46. Dolan MC. Carbon monoxide poisoning. *CMAJ.* 1993;149(10):1382.

47. Ilano AL, Raffin TA. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest*. 1990;97:165–169.
48. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*. 2009;360:1217-25.
49. Goldbaum LR, Ramirez RG, Absalon KB. What is the mechanism of carbon monoxide toxicity?. *Aviat Space Environ Med*. 1975;46:1289–1291.
50. Richardson RS, Noyszewski EA, Saltin B, Gonzalez-Alonso J. Effect of mild carboxyhemoglobin on exercising skeletal muscle: intravascular and intracellular evidence. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283(5):R1131-1139.
51. Verma A, Hirsch DJ, Glatt CE, Ronnett GV, Snyder SH. Carbon monoxide: a putative neural messenger. *Science*. 1993;259:381–384.
52. Ischiropoulos H, Beers MF, Ohnishi ST, Fisher D, Garner SE, Thom SR. Nitric oxide production and perivascular tyrosine nitration in brain after carbon monoxide poisoning in the rat. *J Clin Invest*. 1996;97(10):2260-2267.
53. Thom SR, Kang M, Fisher D, Ischiropoulos H. Release of glutathione from erythrocytes and other markers of oxidative stress in carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol*. 1997;82(5):1424-1232.
54. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1994;32:613–629.
55. Alonso JR, Cardellach F, López S, Casademont J, Miró O. Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome c oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol*. 2003;93(3):142-146.
56. Taşkıran D, Nesil T, Alkan K. Mitochondrial oxidative stress in female and male rat brain after ex vivo carbon monoxide treatment. *Hum Exp Toxicol*. 2007;26(8):645-651.
57. Andre L, Boissière J, Reboul C, Perrier R, Zalvidea S, Meyer G, Thireau J, Tanguy S, Bideaux P, Hayot M, Boucher F, Obert P, Cazorla O, Richard S. Carbon monoxide pollution promotes cardiac remodeling and ventricular arrhythmia in healthy rats. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(6):587-595.
58. Adams KF, Koch G, Chatterjee B, Goldstein GM, O'Neil JJ, Bromberg PA, Sheps DS. Acute elevation of blood carboxyhemoglobin to 6% impairs

- exercise performance and aggravates symptoms in patients with ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12(4):900-909.
59. Corya BC, Black MJ, McHenry PL. Echocardiographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *British Heart Journal.* 1976;38:712-717.
  60. Teksam O, Gümuş P, Bayrakçı B, Erdoğan I, Kale G. Acute cardiac effects of carbon monoxide poisoning in children. *Eur J Emerg Med.* 2010;17(4):192-196.
  61. Tai ST, Lo CY, Sun TH, Chen SH. Increased troponin-I as an indicator of myocardium injury in a patient with severe carbon monoxide poisoning-a case report. *Taiwan Society of Internal Med.* 2008;19:355-359.
  62. Çağlı K, Ergün K, Lafçı G, Gedik HS, Ulaş MM. QT and P wave dispersion. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2005;58:42-46.
  63. Priori SG, Napolitano C, Diehl L, Schwartz PJ. Dispersion of the QT interval. A marker of therapeutic efficacy in the idiopathic long QT syndrome. *Circulation.* 1994;89:1681-1689.
  64. Higham PD, Campbell RW. QT dispersion. *Br Heart J.* 1994;71(6):508-510.
  65. Huang CYC, Wang TL. Carbon Monoxide Intoxication. *Ann Disaster Med.* 2005;4(1):8-17.
  66. Herman LY. Carbon monoxide poisoning presenting as an isolated seizure. *J Emerg Med.* 1998;16:429-432.
  67. Mori T, Nagai K. Carbon monoxide poisoning presenting as an afebrile seizure. *Pediatr Neurol.* 2000;22:330-331.
  68. Jones JS, Lagasse J, Zimmerman G. Computed tomographic findings after acute carbon monoxide poisoning. *Am J Emerg Med.* 1994;12:448-451.
  69. Penney DG. Hemodynamic response to carbon monoxide. *Environ Health Perspec.* 1988;77:121-130.
  70. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD. Short-term effects of carbon monoxide exposure on the exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1989;321:1426-1432.
  71. Stewart RD, Peterson JE, Fisher TN, Hosko MJ, Baretta ED, Dodd HC, Herrmann AA. Experimental human exposure to high concentrations of carbon monoxide. *Arch Environ Health.* 1973;26(1):1-7.

72. Crocker PJ, Walker JS. Pediatric carbon monoxide toxicity. *J Emerg Med.* 1985;3(6):443-448.
73. Norman CA, Halton DM. Is carbon monoxide a workplace teratogen. *Ann Occup Hyg.* 1990;34:335-347.
74. Smith JS, Brandon S. Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at three year follow up. *BMJ.* 1973;1:318-321.
75. Myers RA, DeFazio A, Kelly MP. Chronic carbon monoxide exposure: a clinical syndrome detected by neuropsychological tests. *J Clin Psychol.* 1998;54:555-567.
76. Dolan MC, Haltom TL, Barrows GH, Short CS, Ferriell KM. Carboxyhemoglobin levels in patients with flu-like symptoms. *Ann Emerg Med.* 1987;16(7):782-786.
77. Piantadosi CA. Diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Respir Care Clin N Am.* 1999;5:183-202.
78. Parkinson RB, Hopkins RO, Cleavinger HB, Weaver LK, Victoroff J, Foley JF, Bigler ED. White matter hyperintensities and neuropsychological outcome following carbon monoxide poisoning. *Neurology.* 2002;58(10):1525-1532.
79. Touger M, Gallagher EJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med.* 1995;25:481-483.
80. Widdop B. Analysis of carbon monoxide. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(pt4):378-391.
81. Amitai Y, Zlotogorski Z, Golan-Katzav V, Wexler A, Gross D. Neuropsychological impairment from acute low level exposure to carbon monoxide. *Arch Neurol.* 1998;55:845-848.
82. Hampson NB, Dunford RG, Kramer CC, Norkool DM. Selection criteria utilized for hyperbaric oxygen treatment of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med* 1995;13(2):227-231.
83. Silver DA, Cross M, Fox B, Paxton RM. Computed tomography of the brain in acute carbon monoxide poisoning. *Clin Radiol.* 1996;51:480-483.

84. Hart IK, Kennedy PG, Adams JH, Cunningham NE. Neurological manifestation of carbon monoxide poisoning. *Postgrad Med J.* 1988;64:213–216.
85. Choi IS, Kim SK, Choi YC, Lee SS, Lee MS. Evaluation of outcome after acute carbon monoxide poisoning by brain CT. *J Korean Med Sci.* 1993;8(1):78-83.
86. Li CK, Tsui KL, Hung CY. A retrospective study on carboxyhaemoglobin half life in acute carbon monoxide poisoning in patients treated with normobaric high flow oxygen. *Hong Kong J Emerg Med.* 2006;13:205–211.
87. Hill BC. The pathway of CO binding to cytochrome c oxidase: can the gateway be closed?. *FEBS Lett.* 1994;354:284–288.
88. Brown SD, Piantadosi CA. Reversal of carbon monoxide-cytochrome c oxidase binding by hyperbaric oxygen in vivo. *Adv Exp Med Biol.* 1989;248:747-754.
89. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, Clark JM, Hardy KR, Fisher AB. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med.* 1995;25(4):474-480.
90. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D. Hyperbaric oxygen reduces delayed immune-mediated neuropathology in experimental carbon monoxide toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2006;213(2):152-159.
91. Jiang J, Tyssebotn I. Normobaric and hyperbaric oxygen treatment of acute carbon monoxide poisoning in rats. *Undersea Hyperb Med.* 1997;24(2):107-116.
92. Myers RA, Snyder SK, Emhoff TA. Subacute sequelae of carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med.* 1985;14:1163–1167.
93. Coric V, Oren DA, Wolkenberg FA, Kravitz RE. Carbon monoxide poisoning and treatment with hyperbaric oxygen in the subacute phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998;65(2):245-247.
94. Hampson NB, Mathieu D, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: interpretation of randomized clinical trials and unresolved treatment issues. *Undersea Hyperb Med.* 2001;28:157–164.



95. Rudge FW. Carbon monoxide poisoning in infants: treatment with hyperbaric oxygen. *South Med J*. 1993;86:334–337.
96. Koren G, Sharav T, Pastuszak A, Garrettson LK, Hill K, Samson I, Rorem M, King A, Dolgin JE. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 1991;5(5):397-403.
97. Waisman D, Shupak A, Weisz G, Melamed Y. Hyperbaric oxygen therapy in the pediatric patient: the experience of the Israel Naval Medical Institute. *Pediatrics*. 1998;102(5):E53.
98. Mortensen CR. Hyperbaric oxygen therapy. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2008;19:333–337.
99. Uzun G, Sen H, Mutluoğlu M, Kul M, Şenol MG. Hyperbaric oxygen therapy for pediatric patients with carbon monoxide poisoning. *Turk J Pediatr*. 2009;51(4):403-404.
100. 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;261:349–352.
101. Que CL, Kenyon CM, Olivenstein R, Macklem PT, Maksym GN. Homeokinesis and short term variability of human airway caliber. *J Appl Physiol*. 2001;91:1131-1141.
102. Kobayashi H, Ishibashi K, Noguchi H. Heart rate variability; an index for monitoring and analyzing human autonomic activities. *Appl Human Sci*. 1999;18(2):53-59.
103. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput*. 2006;44(12):1031-1051.
104. Seely AJ, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Crit Care*. 2004;8(6):R367-384.
105. Vanderlei LC, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-217.

106. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetic Care*. 1985; 8:491–498.
107. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2(2):52-53.
108. Pomeranz M, Macaulay RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248: H151–153.
109. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59: 178–193.
110. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85:164–171.
111. Kayıkçioğlu M, Payzın S. Kalp Hızı Değişkenliği. *Arch Turk Soc Cardiol*. 2001;29:238-245.
112. Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames JE 4th, Hoag JB, Seidel H, Eckberg DL. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol*. 1998;274(2 Pt 2):H709-718.
113. Pumprla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1-14.
114. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):122-131.
115. Kalkan YS. Nabız değişkenliğinin (HRV) kaydı ve sayısal analizi için bir Holter sisteminin tasarımı. *Elektronik-Bilgisayar Eğitimi Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi*. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul, 2007.
116. Opmeer CH. The information content of successive RR-interval times in the ECG. Preliminary results using factor analysis and frequency analysis. *Ergonomics* 1973;16(1):105-112

117. Luczak H, Laurig W. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16(1):85-97
118. Mani AR, Montagnese S, Jackson CD, Jenkins CW, Head IM, Stephens RC, Moore KP, Morgan MY. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(2):G330-338.
119. Tulppo MP, Mäkikallio TH, Seppänen T, Laukkanen RT, Huikuri HV. Vagal modulation of heart rate during exercise: effects of age and physical fitness. *Am J Physiol*. 1998;274(2 Pt 2):H424-429.
120. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg*. 2007;105(6):1548-1560.
121. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 1973;16:17-32.
122. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84:1482–1492.
123. Mussalo H, Vanninen E, Ikaheimo R, Laitinen T, Laakso M, Lansimies E, Hartikainen J. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol*. 2001;21:594-604.
124. Galinier M, Pathak A, Fourcade J, Androdias C, Curnier D, Varnous S, Boveda S, Massabuau P, Fauvel M, Senard JM, Bounhoure JP. Depressed low frequency power of heart rate variability as an independent predictor of sudden death in chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2000;21(6):475-482.
125. Mostarda C, Rodrigues B, Vane M, Moreira ED, Rosa KT, Moraes-Silva IC, Lacchini S, Casarini DE, De Angelis K, Irigoyen MC. Autonomic impairment after myocardial infarction: role in cardiac remodelling and mortality. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2010;37(4):447-452.
126. Huikuri HV, Stein PK. Clinical application of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Front Physiol*. 2012;3:41.
127. Acampa M, Franchi M, Guideri F, Lamberti I, Bruni F, Pastorelli M, Bova G, Pasqui AL, Puccetti L, Auteri A. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertensives. *Auton Neurosci*. 2009;146(1-2):102-105.

128. Pal GK, Pal P, Nanda N, Amudharaj D, Karthik S. Spectral analysis of heart rate variability (HRV) may predict the future development of essential hypertension. *Med Hypotheses*. 2009;72(2):183-185.
129. Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 1998;32(2):293-297.
130. Weber F, Schneider H, von Arnim T, Urbaszek W. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J*. 1999;20(1):38-50.
131. Peckova M, Fahrenbruch CE, Cobb LA, Hallstrom AP. Circadian variations in the occurrence of cardiac arrests: initial and repeat episodes. *Circulation*. 1998;98(1):31-39.
132. Massin MM, Derkenne B, Tallsund M, Rocour-Brumioul D, Ernould C, Lebrethon MC, Bourguignon JP. Cardiac autonomic dysfunction in diabetic children. *Diabetes Care*. 1999; 22(11):1845-1850.
133. Schönauer M, Thomas A, Morbach S, Niebauer J, Schönauer U, Thiele H. Cardiac autonomic diabetic neuropathy. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):336-344.
134. Buob A, Winter H, Kindermann M, Becker G, Möller JC, Oertel WH, Böhm M. Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(11):701-706.
135. Flachenecker P, Wolf A, Krauser M, Hartung HP, Reiners K. Cardiovascular autonomic dysfunction in multiple sclerosis: correlation with orthostatic intolerance. *J Neurol*. 1999;246(7):578-586.
136. Flachenecker P, Hartung HP, Reiners K. Power spectrum analysis of heart rate variability in Guillain-Barré syndrome. A longitudinal study. *Brain*. 1997;120 (Pt 10):1885-1894.
137. Triedman JK, Cohen RJ, Saul JP. Mild hypovolemic stress alters autonomic modulation of heart rate. *Hypertension*. 1993;21:236-247.

138. Huang J, Sopher SM, Leatham E, Redwood S, Camm AJ, Kaski JC. Heart rate variability depression in patients with unstable angina. *Am Heart J.* 1995;130:772-779.
139. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability and clinical cardiology. *Br Heart J.* 1994;71:3-6.
140. Barnaby D, Ferrick K, Kaplan DT, Shah S, Bijur P, Gallagher EJ. Heart rate variability in emergency department patients with sepsis. *Acad Emerg Med.* 2002;9:661-670.
141. Korach M, Sharshar T, Jarrin I, Fouillot JP, Raphael JC, Gajdos P, Annane D. Cardiac variability in critically ill adults: influence of sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29:1380-1385.
142. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, Calzolari F, Zucchini M, Balli E, Sulla A, Lazzarini S. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation.* 1992;85:2073-2079.
143. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, Steinman RC, Schneider WJ. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18(7):1643-1649.
144. Sands KE, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH Jr, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate variability in human cardiac transplant recipients. *Circulation.* 1989;79:76-82.
145. Mortara A, La Rovere MT, Signorini MG, Pantaleo P, Pinna G, Martinelli L, Ceconi C, Cerutti S, Tavazzi L. Can power spectral analysis of heart rate variability identify a high risk subgroup of congestive heart failure patients with excessive sympathetic activation? A pilot study before and after heart transplantation. *Br Heart J.* 1994;71(5):422-430.
146. Casolo G, Balli E, Taddei T, Amuhasi J, Gori C. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1989;64:1162-1167.
147. Dales R, Air Pollution-Cardiac Health Research Group. Ambient carbon monoxide may influence heart rate variability in subjects with coronary artery disease. *J Occup Environ Med.* 2004;46(12):1217-1221.
148. Gil E, Vergara JM, Bianchi AM, Laguna P. Obstructive sleep apnea syndrome analysis in children by decreases in the amplitude fluctuations of pulse

- photoplethysmography: role of recording duration and heart rate variability. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:6090-6093.
149. Kılıç A, Gülgün M, Taşçılar ME, Sarı E, Yokuşoğlu M. Cardiac autonomic regulation is disturbed in children with euthyroid Hashimoto thyroiditis. *Tohoku J Exp Med.* 2012;226(3):191-195.
  150. Tonhajzerova I, Ondrejka I, Adamik P, Hruby R, Javorka M, Trunkvalterova Z, Mokra D, Javorka K. Changes in the cardiac autonomic regulation in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Indian J Med Res.* 2009;130(1):44-50.
  151. Tiinanen S, Määttä A, Silfverhuth M, Suominen K, Jansson-Verkasalo E, Seppänen T. HRV and EEG based indicators of stress in children with Asperger syndrome in audio-visual stimulus test. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:2021-2024.
  152. Kardelen F, Tezcan G, Akçurin G, Ertuğ H, Yeşilipek A. Heart rate variability in patients with thalassemia major. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(5):935-939.
  153. Aziz W, Schlindwein FS, Wailoo M, Biala T, Rocha FC. Heart rate variability analysis of normal and growth restricted children. *Clin Auton Res.* 2012;22(2):91-97.
  154. Taşçılar ME, Yokuşoğlu M, Boyraz M, Baysan O, Köz C, Dündaröz R. Cardiac autonomic functions in obese children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(2):60-64.
  155. Boysen A, Lewin MA, Hecker W, Leichter HE, Uhlemann F. Autonomic function testing in children and adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2007;8(5):261-264.
  156. Emin O, Esra G, Ayşegül D, Ufuk E, Ayhan S, Ruşen DM. Autonomic nervous system dysfunction and their relationship with disease severity in children with atopic asthma. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012;183(3):206-210.
  157. Inoue M, Mori K, Hayabuchi Y, Tatara K, Kagami S. Autonomic function in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Int.* 2009;51(1):33-40.
  158. Roguin A. Henry Cuthbert Bazett (1885-1950)--the man behind the QT interval correction formula. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34(3):384-288.

159. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med.* 1998;339(22):1603-1608.
160. Kalay N, Özdoğru I, Çetinkaya Y, Eryol NK, Doğan A, Gül I, İnanç T, İkizceli I, Oğuzhan A, Abacı A. Cardiovascular effects of carbon monoxide poisoning. *Am J Cardiol.* 2007;99(3):322-324.
161. Davutoğlu V, Günay N, Koçoğlu H, Günay N E, Yıldırım C, Çavdar M, Tarakçıoğlu M. Serum levels of NT-ProBNP as an early cardiac marker of carbon monoxide poisoning. *Inhal Toxicol.* 18:155–158.
162. Aslan S, Uzkeser M, Seven B, Gündoğdu F, Acemoğlu H, Aksakal E, Varoğlu E. The evaluation of myocardial damage in 83 young adults with carbon monoxide poisoning in the East Anatolia region in Turkey. *Hum Exp Toxicol.* 25:439–446.
163. Yıldırım C, Günay N, Büyükaslan H, Küçükdurmaz Z, Bozkurt S. A case of carbon monoxide poisoning with thrombus in the heart: A case report. *Inhal Toxicol.* 17:797–801.
164. Wellenius GA, Coull BA, Batalha JRF, Diaz E A, Lawrence J, Godleski JJ. Effects of ambient particles and carbon monoxide on supraventricular arrhythmias in a rat model of myocardial infarction. *Inhal Toxicol.* 18:1077–1082.
165. Pope CA III, Dockery WD, Schwartz J. Review of epidemiological evidence of health effects of particulate air pollution. *Inhal Toxicol* (1995);7:1–18.
166. Burnett RT, Cakmak S, Raizenne ME, Stieb D, Vincent R, Krewski D. The association between ambient carbon monoxide levels and daily mortality in Toronto, Canada. *J Air Waste Manage Assoc.* 1998;48:689–700.
167. Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, Herry M, Horak F Jr, Puybonnieux-Textier V, Quénel P, Schneider J, Seethaler R, Vergnaud JC, Sommer H. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet.* 2000;356(9232):795-801.
168. Thayer JF, Lane RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol.* 2007;74(2):224-242.
169. Reed SW, Porges SW, Newlin DB. Effect of alcohol on vagal regulation of cardiovascular function: contributions of the polyvagal theory to the

- psychophysiology of alcohol. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1999;7(4):484–492.
170. Nabors-Oberg R, Sollers JJ, Niaura R, Thayer JF. The effects of controlled smoking on heart period variability. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine* 2002;21:65–70.
  171. Rossy LA, Thayer JF. Fitness and gender-related differences in heart period variability. *Psychosomatic Medicine* 1998;60:773–781.
  172. Christensen JH, Toft E, Christensen MS, Schmidt EB. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1999;145(1):181–186.
  173. Hayano J, Yamada M, Sakakibara Y, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K. Short-and-long term effects of cigarette smoking on heart rate variability. *American Journal of Cardiology* 1990;65(1):84–88.
  174. Chen PS, Tan AY. Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007;4(3):S61-64.
  175. Magari SR, Schwartz J, Williams PL, Hauser R, Smith TJ, Christiani DC. The association between personal measurements of environmental exposure to particulates and heart rate variability. *Epidemiology*. 2002;13(3):305–310.
  176. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*. 2002;105(4):411-414.
  177. Watkinson WP, Campen MJ, Nolan JP, Costa DL. Cardiovascular and systemic responses to inhaled pollutants in rodents: effects of ozone and particulate matter. *Environ Health Perspect*. 2001;109(4):539–545.
  178. Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ Health Perspect*. 2001;109(3):405–409.
  179. Yeates D, Mussatto D, Hameister M, Daza A, Chandra T, Wong L. Cardiovascular consequences of inhaled irritants and allergens bronchial, alveolar, and vascular-induced anaphylaxis and irritant-induced cardiovascular and pulmonary responses. *Environ Health Perspect*. 2001;109(4):513–522.



180. Utell MJ, Frampton MW, Zareba W, Devlin RB, Cascio WE. Cardiovascular effects associated with air pollution: potential mechanisms and methods of testing. *Inhal Toxicol.* 2002;14(12):1231–1247.
181. Wu AHB. Creatine kinase isoforms in ischemic heart disease. *Clin Chem* 1989; 35:7-13.
182. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, Tiittanen P, Atkinson RW. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup EnvironMed* 2000;57:818–822.
183. Huang W, Zhu T, Pan X, Hu M, Lu SE, Lin Y, Wang T, Zhang Y, Tang X. Air pollution and autonomic and vascular dysfunction in patients with cardiovascular disease: interactions of systemic inflammation, overweight, and gender. *Am J Epidemiol* 2012;176(2):117-126.
184. Hancı V, Ayoğlu H, Yurtlu S, Yıldırım N, Okyay D, Erdoğan G, Abduşoğlu M, Yılmaz M, Özkoçak I. Effects of acute carbon monoxide poisoning on the P-wave and QT interval dispersions. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;1:48-52.
185. Macmillan CS, Wildsmith JA, Hamilton WF. Reversible increase in QT dispersion during carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45(3):396-397.
186. Kułakowski P, Karczmarewicz S, Czepiel A, Makowska E, Soszyńska M, Ceremuzyński L. QT interval dispersion in ventricular beats: a noninvasive marker of susceptibility to sustained ventricular arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2001;24(3):352-357.
187. Shimizu H, Ohnishi Y, Inoue T, Yokoyama M. QT and JT dispersion in patients with monomorphic or polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. *J. Electrocardiol.* 2001;34:119–125.
188. Stoletniy LN, Pai SM, Platt ML, Torres VI, Pai RG. QT dispersion as a noninvasive predictor of inducible ventricular tachycardia. *J. Electrocardiol.* 1999;32:173–177.
189. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialofos JE, Toutouzas PK. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 1998;135:733–738.

190. Doğan SM, BüyüKateş M, Kandemir O, Aydın M, Gürsürer M, Açıkgoz S, Yavuzer R, Cam F, Dursun A. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coronary Artery Dis.* 2007;18:327–331.
191. Li Z, Hertervig E, Carlson J, Johansson C, Olsson SB, Yuan S. Dispersion of refractoriness in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Evaluation with simultaneous endocardial recordings from both atria. *J. Electrocardiol.* 2002;35:227–234.

