

# BÖLÜM 29

## KARBON MONOKSİT ZEHİRLENMESİ

Ramazan GİDEN<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Karbon monoksit (CO), hidrokarbon yanması sonucu oluşan tahriş edici olmayan, renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. Atmosferdeki CO yoğunluğu genellikle yüzde 0.001'in altındadır, fakat şehir alanlarında veya havalandırmanın az olduğu kapalı ortamlarda bu oran daha yüksek olabilir. CO, oksijene (O<sub>2</sub>) göre daha yüksek afinite göstererek hemoglobin (Hb) ile bağ kurar ve karboksihemoglobin (COHb) oluşumuna neden olur. COHb O<sub>2</sub> taşınmasının ve kullanılmasının bozulmasına neden olur. CO ayrıca merkezi sinir sisteminde lipid peroksidasyonuna sebep olabilir ve gecikmeli nörolojik sekelle ile sonuçlanan bir inflamatuvar kaskadı tetikleyebilir (1).

### Epidemiyoloji

CO zehirlenmesi vakalarının çoğunluğundan yangına bağlı duman solunması sorumludur. Yangınla ilgili olmayan CO zehirlenmesi, yılda 50.000'e kadar acil servis başvurularından ve 1200 ölümden sorumludur. CO zehirlenmesi Amerika Birleşik Devletlerinde zehirlenmeye bağlı ölümlerin önde gelen sebeplerinden biridir (2). Yangın ile ilişkili olmayan CO zehirlenmeleri, yıllık yaklaşık olarak 400 ölüme neden olur, sonu ölüme biten kasıtlı ortak zehirlenmelerde bu sayı iki katından daha yüksektir (2). Amerika Birleşik Devletleri'nden toplu ulusal verilerin analizi, yüzde 1 ila 3'lük bir mortaliteyi desteklemektedir (3). Ölüm oranı, kasıtlı zehirlenmelerde, kazara maruz kalmaya göre daha yüksektir (4). Kasıtlı zehirlenmeden farklı olarak, istenmeyen zehirlenme mevsimsel ve bölgesel farklılıklar gösterir. En çok soğuk iklimlerde kış aylarında görülür (5). Esas olarak geç nörobilişsel bozulma ile ilişkili olan morbidite, kurbanların yüzde 40'a varan kısmında devam etmektedir (6). Yangın dışındaki potansiyel CO kaynakları, yetersiz çalışan ısıtma sistemlerini, düzgün şekilde havalandırılmamış yakıt yakan cihazları (kömür ızgaraları, gazyağı ısıtıcıları, benzinle çalışan elektrik jeneratörleri, kamp sobaları (7,8,9) ve yetersiz havalandırılan alanlarda çalışan motorlu taşıtları içerir. (örneğin, buz pistleri, depolar, otoparklar). Motorlu tekne egzozuna açık havada maruz kalmayı takiben

<sup>1</sup> Dr.Öğr.Üyesi Ramazan GİDEN, Harran Üniversitesi, dr.ramazangiden@gmail.com

CO zehirlenmeleri de bildirilmiştir (10). CO zehirlenmesi nargile kullanımından oluşabilir (11,12). Ek olarak, yeraltı elektrik kablolu yangınları, yanyana olan binalara ve dairelere sızabilen büyük miktarlarda CO üretir (13). Kasırgaların hemen ardından karbon monoksit maruziyetinde bir artış olduğu bildirilmiş (14,15). Metilen klorür (diklorometan) endüstriyel bir çözücüdür ve boya sökücülerin bir parçasıdır. Solunan ya da yutulan metilen klorür, karaciğer tarafından CO'e metabolize edilir. Devam eden metilen klorid maruziyetleri neticesinde O2 tedavisine rağmen sürekli COHb yükseklikleri görülür (16). Bu nedenle Amerika Birleşik Devletleri Mesleki Güvenlik ve Sağlık İdaresi, karboksihemoglobininin kronik etkilerinden ötürü metilen klorür için işyeri maruziyet sınırını milyonda 500 parçadan (ppm) 25'e düşürdü (17).

### **Patofizyoloji**

CO zehirlenmesinin patofizyolojisinde güncel bakış; COHb oluşumu ve hücresel düzeyde direk CO toksisitesine bağlı oluşan iskemi – hipoksi kombinasyonlarının klinik etkileri ile ilişkili olduğu istikametindedir (18). CO pulmoner kapiller membranları hızlıca geçer ve Hb'in demir kısmına oksijenin yaklaşık 240 katı afinite ile bağlanır. COHb seviyesi, ortamdaki görece oksijen ve CO miktarlarına, etki süresine ve dakikada ki ventilasyonuna bağlıdır (1).

CO hemoglobinin hem grubuna bağlanarak, geriye kalan üç oksijen bağlama bölgesinde oksijeni uç dokulara boşaltma yeteneğini büyük miktarda azaltan bir allosterik değişiklik meydana gelir. Bu durum oksihemoglobin disosiyasyon eğrisinin sola kaymasına neden olur ve dokulara oksijen sunumunda bozulma ile sonuçlanır. CO bunun yanında periferik oksijen kullanımına etki eder. CO'in yaklaşık yüzde 10-15'i damar dışındadır ve sitokromlar, NADPH redüktaz ve miyoglobin gibi moleküllere bağlanır, bu da oksidatif fosforilasyonun mitokondriyal düzeyde bozulmasına neden olur (19). COHb'in yarı ömrü bu moleküllere bağlı CO'in yarı ömründen daha kısadır. Hemoglobinin aracılık etmediği bu etkiler, vücutta yeterli düzeyde oksijen dağıtımına rağmen CO'e bağlı mitokondriyal etki sonucu miyokardiyal disfonksiyona neden olur (20).

CO ve siyanür sitokrom oksidazı inaktive ederek periferik dokularda oksijen kullanımına müdahale eder. CO ve siyanür zehirlenmesi hastalarda duman inhalasyonunu takiben eşzamanlı olarak meydana gelebilir ve bunların oksijen transferi ve tüketimi üzerindeki sinerjik etkileri görülebilir (21,22).

Bununla birlikte, CO' in O2'in periferik dokulara transferi ve yine bu dokularda O2 kullanımı üzerindeki etkileri, CO zehirlenmesinden sonra ortaya çıkabilecek gecikmiş nörolojik sekelleri (GNS) açıklayamamaktadır. GNS mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, ancak muhtemelen ksantin oksidaz tarafından üre-

tilen toksik O<sub>2</sub> türleri tarafından lipid peroksidasyonunu içerir. Ksantin oksidaz, hasarlı endotel hücrelerine yapışan beyaz kan hücreleri tarafından salınan enzimler yoluyla ksantin dehidrojenazdan yerinde üretilir (23). Hasarlı endotel ve lipid peroksidasyonu nötrofilleri çeker ve inflamatuvar süreci başlatır. Bu durum nöral hücre ölümüne yol açar. Bazal ganglion bölgesi bu nörotoksik etkiye daha duyarlıdır. Bu durum beyinin Bilgisayarlı Tomografi (BT) görüntülemesinde globus pallidus lezyonları olarak karşımıza çıkar (18). CO maruziyetinden kurtulma sırasında, iskemi reperfüzyon hasarına benzer olaylar ve hiperoksiye maruz kalma, başlangıçtaki oksidatif hasarı şiddetlendirebilir (24).

CO zehirlenmesinin diğer olası mekanizmaları da; artmış ateroskleroz, sitokrom p-450, eksitotoksisite ve apoptozisi içermektedir (18).

### **Kinetik**

CO pulmoner endotelden hızlıca emilir. CO eliminasyonu oksijenlenme seviyesine ve az miktarda da bir dakika ki akciğer havalanmasına bağlıdır. Oda havasını solunurken CO'nun yarı ömrü yaklaşık 250-320 dakikadır. Geri solumayan yüz maskesi ile yüksek akış hızlı oksijen (high-flow oxygen) soluması ile CO'nun yarı ömrü yaklaşık 90 dakika ve yüzde 100 hiperbarik oksijen ile yarı ömrü yaklaşık 30 dakika kadardır (1).

### **Klinik**

CO zehirlenmesinde klinik belirtiler oldukça değişkendir ve yüksek oranda spesifik değildir (25). Hafif veya orta derecede CO zehirlenmesi olan hastalar sıklıkla baş ağrısı (en sık görülen şikayet), bulantı, halsizlik ve baş dönmesi gibi yapısal şikayetlerle hastaneye başvururlar. Akut viral sendromlar gibi yanlış teşhisler konulabilir. Mevcut semptomlara ek olarak, doktor özellikle (hasta ve/veya varsa tanıklardan) bilinç kaybı hakkında bilgi almalıdır (24). Oksijene daha hassas organlarda yaralanmaların erken belirtileri görülebilir. Beyin ve kalp en fazla oksijen bağımlı organlar olduğundan CO'nun toksik etkilerine en fazla duyarlı olan organlardır (18). CO zehirlenmesi ile birlikte travma veya yanık olmadığında, fiziksel bulgular genellikle mental durumdaki değişmelerle sınırlıdır, bu nedenle detaylı nörolojik muayene çok önemlidir. Hastalar hafif konfüzyondan komaya kadar değişen şikayetler gösterebilir. (26).

Şiddetli CO toksisitesi olan hastalarda nöbet, senkop veya koma gibi nörolojik semptomlar görülebilir. Bunun yanında şiddetli CO toksisitesi miyokardiyal iskemiye, ventriküler aritmiye, akciğer ödeme ve derin laktik asidoz gibi kardiyovasküler ve metabolik bozukluklara neden olabilir. Akut miyokard hasarı CO zehirlenmesi olan hastalarda yaygındır ve uzun dönem mortalite artışı ile ilişki-

lidir. Bir merkezde orta veya şiddetli CO zehirlenmesi olan 230 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, tüm vakaların üçte birinde miyokard iskemisi tespit edildi (27).

Önemli düzeyde CO maruziyeti olan hastaların yüzde 40 kadarında, belirgin iyileşmeden 3 ile 240 gün sonra GNS sendromu ortaya çıkabilir (28). Değişken seviyelerde bilişsel eksiklikler, kişilik değişiklikleri, hareket bozuklukları ve fokal nörolojik defisitler ile karakterize edilen GNS, genellikle CO zehirlenmesinden sonraki 20 gün içinde ortaya çıkar. GNS olan hastaların bir çoğu akut zehirlenme sırasında bilinç kaybı ile ilişkili fakat, GNS'in ortaya çıkışı COHb seviyeleri ile kuvvetli bir şekilde ilişkili değildir. GNS insidansı ve şiddeti, CO zehirlenmesi tedavisine yönelik çalışmalarda giderek daha önemli klinik son noktalar haline gelmiştir (29).

## **TANI**

Akut CO zehirlenmesinde genellikle anemnezde düşündürücü bir öykü temelinde şüphelenilirken, kronik CO zehirlenmesi tanısının zor olduğu bilinmektedir (18). Standart nabız oksimetresi (SpO<sub>2</sub>), karboksihemoglobini oksihemoglobinden ayırt etmez. Bu nedenle nabız oksimetresi ile CO maruziyeti için tarama yapılamaz (30). Methemoglobini ve COHb ölçebilen nabız oksimetreleri geliştirilmektedir, ancak daha çok çalışma verisine ihtiyaç vardır (31).

CO zehirlenmesinin teşhisi, bir arteriyel kan gazı örneğinin kooksimetrisi ile tespit edilen yüksek seviyede COHb ile ilişkili olarak hastada uyumlu bir anamnez ve fiziksel muayeneye dayanır. Hemodinamik açıdan stabil hastalarda venöz kan gazı örnekleri doğrudur ve yaygın olarak kullanılır. Tütün ürünleri (sigara vb) kullanmayanlarda ilk etapta %3'e kadar COHb içerebilir; tütün ürünleri kullananlarda %10 ile %15 seviyelerinde COHb'e sahip olabilir. Bu değerlerin üzerindeki seviyeler CO zehirlenmesi ile uyumludur. Maruziyeti belirlemek için bir karboksihemoglobin ölçümü esastır, ancak seviyeler zehirlenme derecesi ile kesin olarak korelasyon göstermez ve gecikmiş nörolojik sekel (GNS) için öngörücü değildir. Hasta semptomları ve işaretleri, COHb seviyelerini değil, yönetimi yönlendirir. Bu nedenle, CO zehirlenmesi teşhisi konulduktan sonra, tekrar ölçümler genellikle gereksizdir. COHb düzeyini belirlemek için venöz numuneler kullanılabilir, ancak ilişkili asidozun miktarını belirlemede daha az kesindirler. Bununla birlikte, venöz numuneler, bir afet durumunda çok sayıda potansiyel CO kurbanını taramak ve tedavi sırasında bireyin COHb seviyesindeki değişiklikleri izlemek için faydalıdır (32).

COHb'in foto spektroskopik ölçümlerini yapabilen noninvaziv nabız kooksimetreleri geliştirilmektedir (33). Fakat ön gözlemsel çalışmalar bunların doğruluğunu sorgulamaktadır (34). Kanda parsiyel O2 basıncı (PO2) ölçümleri normal olma eğilimindedir, çünkü PO2 değeri kanda çözünmüş O2'i gösterir ve PO2 CO'den etkilenmez. Aksine, hemoglobine bağlı O2 (normal şartlar altında arteriyel O2 içeriğinin %98'ini oluşturur) COHb miktarı arttığında büyük ölçüde azalır. CO zehirlenmesi tanısı doğrulandıktan sonra bir elektrokardiyogram (EKG) alınmasını önerilir; EKG'de iskemi bulgusu olan veya anamnezde kalp hastalığı olan hastalarda kardiyak biyobelirteçler mutlaka bakılmalı (27).

Diğer tanısal testler hastanın kliniğine bağlıdır. Arteriyel kan gazı, elektrolitler, kan üre nitrojeni ve kreatinin, kretin fosfokinaz, akciğer grafisi ve nöropsikometrik testleri içerebilir. Akciğer grafisi ciddi zehirlenmelerde kardiyojenik olamayan akciğer ödemi bulgularını gösterebilir. Metabolik asidoz varlığı; hücresel solunum blokajı, muhtemel hipoksi ve artmış metabolik ihtiyaçtan kaynaklanır. Laktat ciddi zehirlenmeler için bir belirteç olarak kullanılmıştır. Elektron transport zincirindeki blokaj neticesinde laktat artışı gerçekleşir. Gebe hastalarda CO zehirlenmesi durumunda fetal izleme ve fetal iyilik halini değerlendirmek için kullanılan testler fetal riski belirlemede yardımcı olabilir (18).

Nörolojik dekompanseasyonun diğer nedenlerini ekarte etme beyin BT yardımcı olur. Akut zehirlenmeyi takiben globus pallidus ve daha az sıklıkla derin beyaz cevherin hemorajik enfarktüsü bildirilmiştir, ancak bunlar nadirdir (35). Genellikle bilateral ve simetrik globus pallidus lezyonlarıdır ve büyük oranda ciddi CO zehirlenmelerinde görülür (36). Beyin BT , manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) dahil olmak üzere görüntüleme çalışmaları, GNS ayarında globus pallidus ve derin beyaz cevherdeki anormalliklerin görülebileceğini düşündürmektedir (37).

### **Ayırıcı Tanı**

Hafif ve orta seviyede CO zehirlenmesi olan hastaların tanısını koymak zordur. Bu hastalar benign baş ağrısı sendromu veya viral hastalık tanısı düşünülerek gözden kaçabilirler. Persistan veya tekrarlayan baş ağrısı, bir grup insanda benzer semptomların varlığı veya maruziyet bölgesine dönünce artan baş ağrısı varlığında CO zehirlenmesi ayırıcı tanıda düşünülmeli. Ciddi seviyede zehirlenme durumlarında hastalar koma veya kardiyak arrest ile getirilebilir. Her iki durumda da metabolik, enfeksiyöz, medikal, geniş toksikolojik ve travma açısından ayırıcı tanıya gidilmeli. Medikal öykü, standart laboratuvar testler veya fizik muayene ile bir çok tanı dışlanabilir (38).

## Tedavi

CO zehirlenmesi olan bir hastanın yönetimindeki en önemli müdahaleler, CO kaynağından derhal uzaklaştırma ve yüz maskesi ile yüksek akışlı oksijen (high-flow oxygen) uygulamasıdır. Komadaki hastalar veya mental durumu kötü şekilde bozulmuş olanlar ivedilikle entübe edilmeli ve %100 oksijen kullanılarak mekanik ventilasyona bağlanmalıdır. Duman solunmasından sonra CO zehirlenmesi gerçekleşen hastalarda eşlik edebilecek siyanür toksisitesi dokuların oksijen kullanımını daha da bozabileceğinden ve hücrel hipoksiyi şiddetlendirebileceğinden klinik olarak akılda tutulmalıdır (19,21).

Çoğu semptom yüksek akışlı oksijenle çözüldüğü için pek çok hasta acil servise yönetilebilir. Ciddi zehirlenmenin EKG veya laboratuvar bulgusu gösteren, tıbbi/sosyal nedeni olan ve semptomları çözülemeyen hastalar hastaneye yatırılmalıdır. Kasıtlı bir CO zehirlenmesinin ardından psikiyatrik değerlendirme ve intihar girişiminin belirlenmesi çok önemlidir. Karboksihemoglobin konsantrasyonlarını ölçme yeteneğinden yoksun hastanelerde olumsuz sonuçlar açısından yüksek risk altındaki hastaların (özellikle asidemi, EKG'de iskemik değişiklikler, kalıcı göğüs ağrısı veya bilinç değişikliği olan hastalarda) ivedilikle transferi düşünülmalıdır (39).

Hiperbarik oksijen tedavisi (HBOT) tedavisinden fayda görecektir hastaların belirlenmesindeki belirsizliğe rağmen, CO zehirlenmesi olan hastaların tedavisi için geniş bir dizi öneri oluşturulmuştur. HBOT, supra-atmosferik koşullar altında hastaların yüzde 100 oksijene maruz bırakılmasını içerir. Bu, COHb yarı ömründe, yüzde 100 normobarik oksijende yaklaşık 90 dakikadan HBO sırasında yaklaşık 30 dakikaya bir azalma ile sonuçlanır. Kanda çözünen oksijen miktarı da dL başına yaklaşık 0,3'ten 6,0 mL'ye yükselir, bu da hemoglobine bağlı olmayan oksijenin dokulara verilmesini önemli ölçüde artırır. Aşağıdaki durumlarda HBOT önerilir (40):

- CO seviyesinin > %25
- CO düzeyi hamile hastada > % 20
- Bilinç kaybı
- Şiddetli metabolik asidoz (pH < 7.1)
- End organ perfüzyon azalmasının kanıtı (örneğin, EKG değişiklikleri, göğüs ağrısı veya mental durum değişikliği)

HBOT tedavisine mümkün olduğu kadar erken, ideal olarak altı saat içinde başlaması durumunda yararın en fazla olduğunu öne sürülmektedir (41).

HBO almak üzere seçilen tüm hastalar, CO intoksikasyonunun erken dönem tesirlerini geri çevirmek için mümkün olan en kısa zamanda 2,5 ila 3,0 atm'de en az bir tedavi görmeli ve gecikmiş nöropsikiyatrik sendromu sınırlamaya veya önlemeye yönelik olası ek tedaviler uygulanmalıdır. CO maruziyetinden sonra 12 saatten fazla HBOT ile tedavi edilen hastalar için fayda kanıtlanmamıştır. Olumlu sonuçları olan bazı çalışmalara rağmen hafif-orta CO zehirlenmelerinde HBOT'nin rutin kullanımı önerilmez. HBOT yukarıda sıralanan yüksek risk grupları dışındaki hastalara önerilmiyor. HBOT endikasyonlarını karşılamayan hastalar, CO seviyeleri yüzde 5'in altına düşene kadar yüksek akışlı oksijen almalıdır (42). HBOT karbon monoksit zehirlenmesinden sonra daha düşük mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Retrospektif gözlemsel kanıtlar, HBOT belirgin karbon monoksit zehirlenmesi olan hastalarda, özellikle akut solunum yetmezliği olanlarda ve 20 yaşından küçük hastalarda daha düşük kısa ve uzun dönem mortalite ile ilişkili olduğunu göstermektedir (43). HBOT şiddetli CO zehirlenmesi ile ilişkili geç nörobilişsel defisitlerin önlenmesinde faydalı olabilir. HBOT kullanılıyorsa, mevcut literatür, tedavinin mümkün olduğu kadar erken, ideal olarak altı saat içinde başlaması durumunda yararın en fazla olduğunu öne sürmektedir (44). HBOT başlama kararında gebeliğin önemi, fetal hemoglobine bağlı CO'nun daha fazla afinitesi ve daha uzun yarı ömrü, plasenta perfüzyonunu önemli ölçüde artıramaması ve hipoksemi ve asidozun fetüs üzerindeki doğrudan etkilerine dayanmaktadır (45).

HBOT'inde kulak ve sinüslerde barotravma, pulmoner emboli, pulmoner hemoraji, pnömotoraks, gaz embolisi ve oksijen toksisitesine bağlı nöbet komplikasyonları arasındadır. HBOT'da tek mutlak kontrendikasyon tedavi edilmemiş pnömotorakstır. Nispi kontrendikasyonlar ise; otoskleroz, KOAH hastaları ( özellikle büllöz oluşumları olan hastalar), kloströfobi, tek kişilik odalarda hasta bakımı sağlanamayacak durumda olan hastalar ( defibrilasyon, trakeal tüp aspirasyonu vb.) ve intestinal tıkanıklığı olan hastalardır (18).

## **SONUÇ**

CO zehirlenmesi yaygındır, potansiyel olarak ölümcüldür ve spesifik olmayan klinik görünümü nedeniyle muhtemelen yetersiz teşhis edilir. CO zehirlenmesi en çok kış aylarında soğuk iklimlerde görülür, fakat her mevsim ve ortamda ortaya çıkabilir. Kasıtlı olmayan vakaların çoğu duman inhalasyonu bağlıdır. COHb derecesi ortamdaki nispi CO ve oksijen miktarlarının, maruz kalma süresinin ve dakika ventilasyonunun bir fonksiyonudur. CO zehirlenmesinin teşhisi, yüksek bir COHb seviyesi ile birlikte uyumlu bir öykü ve fizik muayeneye dayanır. Standart nabız oksimetresi (SpO2) oksihemoglobin ve COHb arasında ayırım yapamaz. Hafif semptomları olan birçok hasta acil serviste tedavi edilebilir ve güvenle



taburcu edilebilir. CO zehirlenmesi olan bir hastanın yönetimindeki en önemli müdahaleler, CO kaynağından derhal uzaklaştırma ve geri solumayan yüz maskesi veya endotrakeal tüp ile %100 oksijenin yerleştirilmesidir. Şiddetli intoksikasyonu olan hastalarda HBOT CO zehirlenmesini takiben gecikmiş GNS ve şiddetini azaltma kabiliyeti konusunda tartışmalar vardır. HBOT'in makul kullanımına ilişkin kılavuzları yayınlanmıştır

## **KAYNAKLAR**

1. Carbon monoxide poisoning. Jun 06, 2018. <http://www.uptodate.com/contents/carbon-monoxide-poisoning>.
2. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med* 1998; 339:1603.
3. Tibbles PM, Perrotta PL. Treatment of carbon monoxide poisoning: a critical review of human outcome studies comparing normobaric oxygen with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1994; 24:269.
4. Hampson NB. U.S. Mortality Due to Carbon Monoxide Poisoning, 1999-2014. Accidental and Intentional Deaths. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13:1768.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Unintentional non-fire-related carbon monoxide exposures--United States, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:36.
6. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32:613.
7. Thomassen Ø, Brattebø G, Rostrup M. Carbon monoxide poisoning while using a small cooking stove in a tent. *Am J Emerg Med* 2004; 22:204.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide poisoning from hurricane-associated use of portable generators--Florida, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54:697. (11)
9. Hampson NB, Dunn SL. Carbon Monoxide Poisoning from Portable Electrical Generators. *J Emerg Med* 2015; 49:125.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide poisonings resulting from open air exposures to operating motorboats--Lake Havasu City, Arizona, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:314.
11. Retzky SS. Carbon Monoxide Poisoning from Hookah Smoking: An Emerging Public Health Problem. *J Med Toxicol* 2017; 13:193.
12. Nguyen V, Salama M, Fernandez D, et al. Comparison between carbon monoxide poisoning from hookah smoking versus other sources. *Clin Toxicol (Phila)* 2020; 58:1320.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Carbon monoxide releases and poisonings attributed to underground utility cable fires--New York, January 2000-June 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:920.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Monitoring poison control center data to detect health hazards during hurricane season--Florida, 2003-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:426.
15. Cukor J, Restuccia M. Carbon monoxide poisoning during natural disasters: the Hurricane Rita experience. *J Emerg Med* 2007; 33:261.
16. Chang YL, Yang CC, Deng JF, et al. Diverse manifestations of oral methylene chloride poisoning: report of 6 cases. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37:497.
17. Amsel J, Soden KJ, Sielken RL Jr, Valdez-Flora C. Observed versus predicted carboxyhemoglobin levels in cellulose triacetate workers exposed to methylene chloride. *Am J Ind Med* 2001; 40:180.
18. Kao LW, Nanagas AK. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am* 2004; 22: 985-1018.



19. Vogel SN, Sultan TR, Ten Eyck RP. Cyanide poisoning. *Clin Toxicol* 1981; 18:367. (22)
20. Tritapepe L, Macchiarelli G, Rocco M, et al. Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning. *Crit Care Med* 1998; 26:797.
21. *Ellenhorn's Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*, 2nd ed, Ellenhorn MJ, Schonwald S, Ordog G, Wasserberger J (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1997.
22. Norris JC, Moore SJ, Hume AS. Synergistic lethality induced by the combination of carbon monoxide and cyanide. *Toxicology* 1986; 40:121.
23. Thom SR, Bhopale VM, Fisher D, et al. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101:13660.
24. Tomaszewski C. Carbon monoxide poisoning. Early awareness and intervention can save lives. *Postgrad Med* 1999; 105:39.
25. Harper A, Croft-Baker J. Carbon monoxide poisoning: undetected by both patients and their doctors. *Age Ageing* 2004; 33:105.
26. Thom SR. Carbon monoxide-mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J Appl Physiol* (1985) 1990; 68:997.
27. Satran D, Henry CR, Adkinson C, et al. Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1513.
28. Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al. Delayed neuropsychologic sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1995; 25:474.
29. Seger D, Welch L. Carbon monoxide controversies: neuropsychologic testing, mechanism of toxicity, and hyperbaric oxygen. *Ann Emerg Med* 1994; 24:242.
30. Bozeman WP, Myers RA, Barish RA. Confirmation of the pulse oximetry gap in carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 1997; 30:608.
31. Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S. Measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin by pulse oximetry: a human volunteer study. *Anesthesiology* 2006; 105:892.
32. 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.
33. Plante T, Harris D, Savitt J, et al. Carboxyhemoglobin monitored by bedside continuous CO-oximetry. *J Trauma* 2007; 63:1187.
34. Touger M, Birnbaum A, Wang J, et al. Performance of the RAD-57 pulse CO-oximeter compared with standard laboratory carboxyhemoglobin measurement. *Ann Emerg Med* 2010; 56:382.
35. Finelli PF, DiMario FJ Jr. Hemorrhagic infarction in white matter following acute carbon monoxide poisoning. *Neurology* 2004; 63:1102.
36. Kao LW, Nanagas AK. Carbon monoxide poisoning. *Med Clin N Am* 89(2005) 1161-1194.
37. Zagami AS, Lethlean AK, Mellick R. Delayed neurological deterioration following carbon monoxide poisoning: MRI findings. *J Neurol* 1993; 240:113.
38. Lewis S, Nelson, Robert S. Hoffman. Part IV Environment and Toxicology, Section 2 Toxicology, Chapter 153 Inhaled Toxins, 1926-1933. *Rosen's Emergency Medicine – Concepts and Clinical Practice*, 9th Edition.
39. Hampson NB, Scott KL, Zmaeff JL. Carboxyhemoglobin measurement by hospitals: implications for the diagnosis of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med* 2006; 31:13.
40. Hampson NB, Dunford RG, Kramer CC, Norkool DM. Selection criteria utilized for hyperbaric oxygen treatment of carbon monoxide poisoning. *J Emerg Med* 1995; 13:227.
41. Ziser A, Shupak A, Halpern P, et al. Delayed hyperbaric oxygen treatment for acute carbon monoxide poisoning. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289:960.
42. Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P. Hyperbaric oxygen therapy. *BMJ* 1998; 317:1140. (67)
43. Huang CC, Ho CH, Chen YC, et al. Hyperbaric Oxygen Therapy Is Associated With Lower Short – and Long-Term Mortality in Patients With Carbon Monoxide Poisoning. *Chest* 2017; 152:943.
44. Goulon M, Barois, Rapin M, et al. Carbon monoxide poisoning and acute anoxia due to breathing coal gas and hydrocarbons. *J Hyperbar Med* 1986; 1:23. <http://archive.rubicon-foundation.org/xmlui/handle/123456789/4302> (Accessed on October 06, 2011).
45. Koren G, Sharav T, Pastuszak A, et al. A multicenter, prospective study of fetal outcome following accidental carbon monoxide poisoning in pregnancy. *Reprod Toxicol* 1991; 5:397.