



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ
ΒΑΣΙΚΕΣ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗΣ &
ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

Δηλητηρίαση από Μονοξείδιο του Άνθρακα
Προσδιορισμός Ανθρακυλαιμοσφαιρίνης σε Αίμα Ενηλίκων και Νεογνών με
Φασματοφωτομετρικές Μεθόδους

«Carbon monoxide poisoning - Determination of carboxyhemoglobin in blood of adults and newborns by spectrophotometric methods»

Ζηφκοπούλου Ελένη

Επιβλέποντες Καθηγητές:

Μπούμπα Βασιλική (Καθηγήτρια)

ΙΩΑΝΝΙΝΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2025

Table of Contents

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	2
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	2
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	3
ΠΗΓΕΣ ΕΚΠΟΜΠΗΣ ΚΑΙ ΈΚΘΕΣΗΣ ΣΕ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΆΝΘΡΑΚΑ.....	7
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	9
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	10
2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	11
3. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	12
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	12
ΔΟΜΗ	12
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	14
ΜΥΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	18
ΑΝΘΡΑΚΥΛΛΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ	19
ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΣ ΑΝΘΡΑΚΥΛΛΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ (HbCO)	19
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ CO.....	19
ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΝΘΡΑΚΥΛΛΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ ΣΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΚΑΙ ΝΕΟΓΝΑ.....	20
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΑΠΟ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΆΝΘΡΑΚΑ ..	22
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΑΠΟ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΆΝΘΡΑΚΑ.....	24
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΑΠΟ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΆΝΘΡΑΚΑ.....	27
ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΑ	27
ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ COHb	31
<i>Μέθοδος δύο μήκων κύματος</i>	<i>31</i>
<i>Αυτοματοποιημένη μέθοδος πολλαπλών μήκων κύματος</i>	<i>34</i>
ΦΑΣΜΑΤΟΦΩΤΟΜΕΤΡΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΤΗΣ COHb ΣΤΑ ΝΕΟΓΝΑ	34
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗΣ ΑΠΟ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΆΝΘΡΑΚΑ	37
ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΗ ΑΠΟ ΜΟΝΟΞΕΙΔΙΟ ΤΟΥ ΑΝΘΡΑΚΑ (CO)	40
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	42
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	42
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	43
SUMMARY.....	45
ΠΗΓΕΣ	47

1.ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Μονοξείδιο του άνθρακα (CO) - Δηλητηρίαση από Μονοξείδιο του άνθρακα

Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι ένα αέριο το οποίο στερείται οσμής, γεύσης και χρώματος. Χαρακτηρίζεται ως «Σιωπηλός Δολοφόνος». Παράγεται κυρίως από την ατελή καύση υδρογονανθράκων.

Από χημικής άποψης, το μόριο του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) είναι μια ανόργανη διατομική ένωση. Αποτελείται από ένα άτομο άνθρακα (C) και ένα άτομο οξυγόνου (O), συνδεμένα μεταξύ τους με ένα τριπλό δεσμό ($C \equiv O$).

Το ειδικό βάρος του είναι 0,97 και είναι ελάχιστα πιο ελαφρύ από τον αέρα.

Συνήθως, η συγκέντρωση CO στην ατμόσφαιρα παραμένει κάτω από 0,001%. Ωστόσο, σε πυκνοκατοικημένες αστικές περιοχές ή κλειστούς χώρους με φτωχό εξαερισμό, τα επίπεδα του CO μπορούν να αυξηθούν.

Όταν εισπνέεται, το μονοξείδιο του άνθρακα συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη στο αίμα με μεγαλύτερη συγγένεια απ' ό,τι το οξυγόνο. Με αυτή τη σύνδεση, σχηματίζεται μια ένωση που ονομάζεται ανθρακυλ-αιμοσφαιρίνη (COHB). Κατά συνέπεια, η ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο στους ιστούς μειώνεται. Ως αποτέλεσμα, τα ζωτικά όργανα, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και της καρδιάς, μπορεί να μην λαμβάνουν επαρκή παροχή οξυγόνου, οδηγώντας σε διάφορες επιπλοκές στην υγεία.

Επιπλέον, ορισμένα άτομα μπορεί να παρουσιάσουν καθυστερημένες νευρολογικές επιδράσεις ακόμη και μετά την παύση της αρχικής έκθεσης σε CO, γνωστά ως καθυστερημένα νευρολογικά επακόλουθα.

Συνοπτικά, το μονοξείδιο του άνθρακα δημιουργεί σημαντικό κίνδυνο για την υγεία καθώς παρεμβαίνει στο σύστημα μεταφοράς οξυγόνου του σώματος και μπορεί να οδηγήσει σε άμεσες και καθυστερημένες νευρολογικές επιπλοκές. [1], [2], [3]

Ιστορική Αναδρομή

Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι ένα από τα τρία βασικά στοιχεία (CO, NO, H₂S) που επικρατούσαν στην αρχέγονη γη, δηλαδή πριν ακόμα εμφανιστεί η ζωή.

Η δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα σε οργανισμούς που εξαρτώνται από το οξυγόνο, υπολογίζεται ότι υπήρχε από την ανακάλυψη της φωτιάς και της επακόλουθης εκπομπής του καπνού της (~800.000 π.Χ.)

Οι πρώτες καταγραφές για τη τοξικότητα του μονοξειδίου του άνθρακα χρονολογούνται περίπου το 350 π.Χ. όπου ο Αριστοτέλης παρατήρησε για πρώτη φορά τις επιδράσεις του καπνού μετά από φωτιά, σημειώνοντας τη συσχέτιση του με συμπτώματα όπως ζάλη και τελικά θάνατο.

Ομοίως το 275 π.Χ., ο Έρασίστρατος διαπίστωσε την πιθανή επιρροή του καπνού στην φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία.

Ο Γαληνός (150 μ.Χ.) θεώρησε ότι υπάρχει αλλαγή στη σύσταση του αέρα μετά από έκθεση σε καπνό που προκαλεί βλάβη κατά την εισπνοή του. Οι Julian the Apostate και Caelius Aurelianus (~350-400 μ.Χ.) αναφέρθηκαν στις τοξικές εκδηλώσεις υστέρα από την δηλητηρίαση μονοξειδίου του άνθρακα.

Στην αρχαία Ρώμη το μονοξείδιο του άνθρακα χρησιμοποιήθηκε ως μέθοδος αυτοκτονίας. Ο αυτοκράτορας Lucius Verus χρησιμοποιούσε τον καπνό ως μέθοδο εκτέλεσης των φυλακισμένων.

Πολλοί θάνατοι συνδέθηκαν κατά καιρούς με δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα. Μέσα σε αυτούς πιθανολογείται ότι είναι και ο θάνατος της Κλεοπάτρας.

Τον 18^ο αιώνα, είχαν μόλις ξεκινήσει οι έρευνες για την ταυτότητα του μονοξειδίου του άνθρακα (CO). Η πρώτη επιστημονική αναφορά περί της τοξικότητας του CO πραγματοποιήθηκε από τον Fredrich Hoffman (1716). Ακολούθησαν με τη σειρά ο Boerhaave (1732), ο οποίος αναγνώρισε την ναρκωτική επίδραση του μονοξειδίου του άνθρακα σε ζώα, ο Priestley (1772) κατόρθωσε να συνθέσει μονοξείδιο του άνθρακα (CO) από την αναγωγή του διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) και ο Scheele (1773) διαπίστωσε ότι η τοξικότητα που προκαλεί ο καπνός προερχόμενος από κάρβουνα αποδίδεται σε μόρια του άνθρακα.

Ο 19^{ος} αιώνας οδήγησε στην ταυτοποίηση και την ονοματολογία του μονοξειδίου του άνθρακα (CO). Το 1800 ο Cruickshank ανακάλυψε ότι η τοξικότητα του καπνού προερχόμενη από

κάρβουνα ευθύνεται σε ένα αέριο οξείδιο του άνθρακα. Στη συνέχεια το 1842 ο LeBlanc επιβεβαίωσε πως η υπεύθυνη ουσία για την τοξικότητα του καπνού ήταν το μονοξείδιο του άνθρακα. Το επόμενο βήμα ήταν η κατανόηση το μηχανισμού τοξικότητας του μονοξειδίου το άνθρακα. Έτσι το 1857 ο Claude Bernard δημοσίευσε την έρευνα του στην οποία επεξηγεί ότι το CO έχει την ικανότητα να αντικαθιστά το οξυγόνο στο αίμα. Η έλλειψη του οξυγόνου οδηγούσε τελικά σε ασφυξία. Επιπλέον τον ίδιο αιώνα και συγκεκριμένα το 1883, ο Tchirkoff παρατήρησε ότι υπήρχε μια άνοδος των επιπέδων της ανθρακυλ-αιμοσφαιρίνης (COHb) σε ασθενείς. Ο 20^{ος} αιώνας υπήρξε ιδιαίτερα βοηθητικός όσον αφορά την έρευνα, η οποία εξελίχθηκε γύρω από τον μηχανισμό του CO να προκαλεί τοξικότητα. Το 1936 οι ερευνητές Loeper, Bioy, Gilbrin, και Tonnet απέδωσαν την ενδογενή παραγωγή του CO στην ατελή καύση υδρογονανθράκων. Λίγα χρόνια αργότερα (1940) οι Binet, Strumza, και Nicolle παρατήρησαν ότι σε συνθήκες υποξίας τα επίπεδα του μονοξειδίου του άνθρακα αυξάνονται. Ιδιαίτερα σημαντικά βήματα για βαθύτερη κατανόηση του μηχανισμού αυτού, ήταν η ανακάλυψη ότι ο ενδογενής σχηματισμός του CO σχετίζεται με το καταβολισμό της αιμοσφαιρίνης από τον

Sjorstrand (1951) και η ανεύρεση του ενζύμου υπεύθυνου για τον καταβολισμό της αίμης (HMOX1) από τους Tenhunen and Schmid (1968).

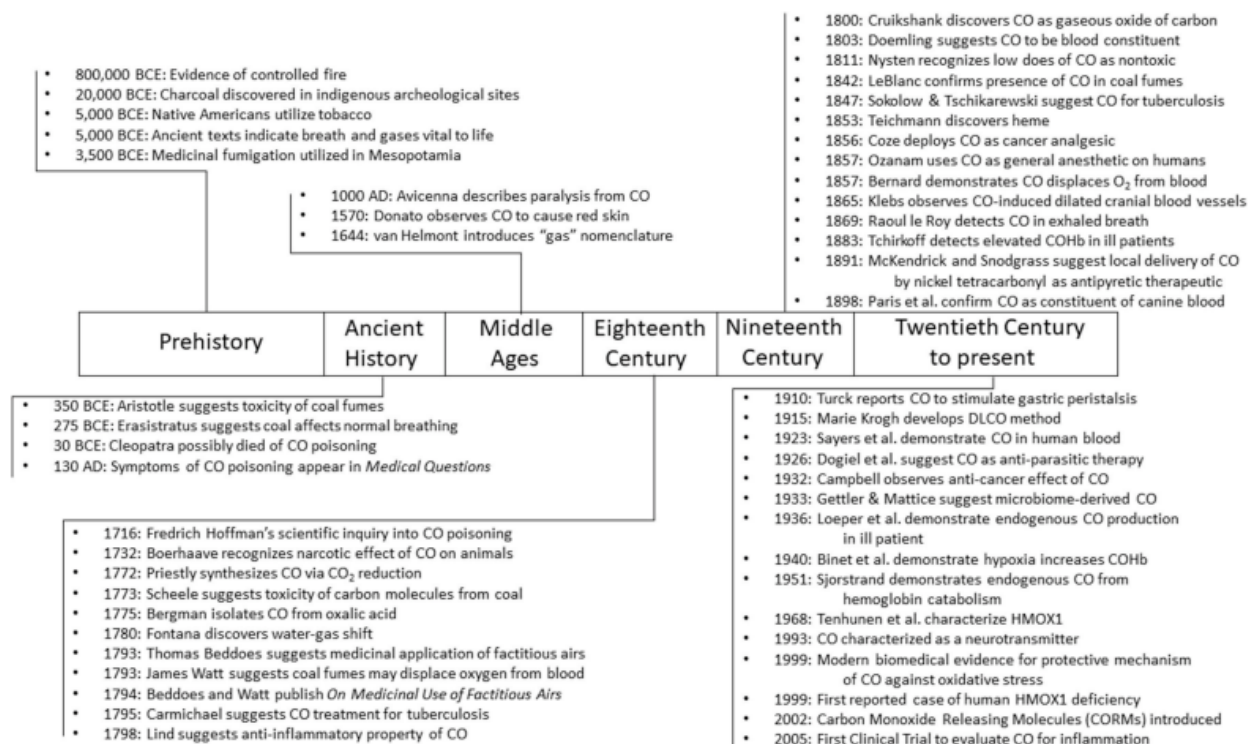


Figure 1 Χρονοδιάγραμμα που παρουσιάζει τη μακροχρόνια σχέση του ανθρώπου με το μονοξείδιο του άνθρακα (CO).

Πολλές μελέτες πραγματοποιήθηκαν κατά τον 20^ο αιώνα προκειμένου να κατανοηθούν περαιτέρω οι τοξικές εκδηλώσεις της δηλητηρίασης του CO και να βρεθεί η κατάλληλη θεραπεία.

Το 1906 δημοσιεύτηκε το πρώτο άρθρο το οποίο περιλάμβανε πειράματα σε ζώα. Σύμφωνα με το άρθρο, παρατηρήθηκε ότι το μονοξείδιο του άνθρακα εμποδίζει την φυσιολογική παροχή οξυγόνου στου ιστούς. Με αυτό τον τρόπο παρεμποδίζεται ο μεταβολισμός των κυττάρων. Η μείωση ή έλλειψη του οξυγόνου προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων. Το ίδιο συμβαίνει και σε υψηλό υψόμετρο. Από το 1945 έως το 1980, τα περιστατικά δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα μειώνονται. Παρ' όλα αυτά τα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας από δηλητηρίαση CO

είναι μεγάλα. Αυτή η διαπίστωση στρέφει την έρευνα κυρίως στην ανεύρεση θεραπευτικών επιλογών όπως η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο.

Από το 1980 έως σήμερα, είναι σημαντική και ευρέως διαδεδομένη πλέον η γνώση ότι σε περίπτωση δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα, χρειάζεται άμεση παρέμβαση, νοσηλεία και σταθεροποίηση της καρδιο-αναπνευστικής λειτουργίας. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα εστιάζει κυρίως στη βελτίωση των θεραπευτικών επιλογών. [4], [5]

Πηγές Εκπομπής και Έκθεσης σε Μονοξείδιο του Άνθρακα

1. Ενδογενής παραγωγή Μονοξειδίου του Άνθρακα (CO)

Κατά τον μεταβολισμό της Αιμοσφαιρίνης παράγεται ενδογενώς μονοξείδιο του άνθρακα (CO), το οποίο επηρεάζει την κυτταρική λειτουργία δρώντας ως νευροδιαβιβαστής στον ανθρώπινο οργανισμό. Παράγεται σε μικρές ποσότητες:

- 0-5% στους ενήλικες
- 3-7% στα νεογνά
- 5-10% στους καπνιστές και σε ασθενείς με αιμολυτική αναιμία

Παρατηρείται μεγαλύτερο ποσοστό ενδογενούς παραγωγής CO στα νεογνά, στους καπνιστές και σε ασθενείς με αιμολυτική αναιμία.

2. Υδρογονάνθρακες

Η παραγωγή του CO μπορεί να είναι αποτέλεσμα ατελούς καύσης υδρογονανθράκων πχ κάρβουνο, ξύλο, πετρέλαιο, φυσικό αέριο, λιπάσματα κ.α. Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει στην ατμόσφαιρα σε συγκέντρωση μικρότερη από 0,001%. Παρ' όλα αυτά, όταν υπάρχει ατελής καύση υδρογονανθράκων (π.χ. σε αστικό περιβάλλον) η συγκέντρωση του στην ατμόσφαιρα θα αυξηθεί.

3. Καυσαέρια

Σημαντικά θανατηφόρα πηγή CO φαίνεται ότι αποτελούν τα καυσαέρια που εκπέμπονται από μηχανοκίνητα οχήματα. Η έκθεση σε καυσαέρια που απελευθερώνονται σε κλειστό χώρο (π.χ. γκαράζ), μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του CO αρκετά ώστε οδηγήσει σε θάνατο εντός 10 λεπτών.

4. Φωτιά

Το CO απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της καύσης οποιασδήποτε ουσίας.

5. Προπάνιο - Μεθάνιο

Η παραγωγή του CO μπορεί να προέλθει και από ατελή καύση αερίων. Ένα παράδειγμα είναι τυχόν διαρροές από ανεπαρκώς διατηρημένα συστήματα θέρμανσης.

6. Χλωριούχο Μεθυλένιο

Το χλωριούχο μεθυλένιο είναι ένα αέριο συστατικό αραιωτικών και άλλων διαλυτών. Εισέρχεται στον οργανισμό μέσω του δέρματος ή με την εισπνοή.

Με την εισπνοή φτάνει στους πνεύμονες και από εκεί μεταφέρεται στο ήπαρ μέσω της κυκλοφορίας του αίματος. Στο ήπαρ μετατρέπεται τελικά σε CO.

7. Καπνός από τσιγάρο

Το CO περιέχεται στον καπνό τους τσιγάρου σε ποσοστό 3-4%. Κατά το κάπνισμα παρατηρείται αύξηση του κορεσμού της ανθρακυλ-αιμοσφαιρίνης (CO-Hb) περίπου 10-15%. [1], [20], [26]

Επιδημιολογία

Η δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι ένας από τους πιο συχνούς τύπους δηλητηριάσεων που προκαλούν θάνατο παγκοσμίως με συχνότητα έως και 31%. Το 58-75% των θανάτων προκαλούνται από εισπνοή του CO. [20]

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής υπολογίζεται ότι η ετήσια συχνότητα δηλητηριάσεων από CO είναι 50,000 (16.0 περιπτώσεις ανά 100,000 πληθυσμό). Οι θάνατοι από δηλητηρίαση CO στα μέσα του 2000 ήταν περίπου 2,700 και μέχρι το 2014 μειώθηκαν περίπου στους 1,319. [22]

Στην Ελλάδα, κατά τη περίοδο 1987 έως 2009 καταγράφηκαν 176 θάνατοι από CO (131 άνδρες, 45 γυναίκες). Το 97,2% ήταν από ατύχημα και 2,8% ήταν αυτοκτονία. [24]

Συγκεκριμένα στην Ήπειρο κατά την περίοδο 1998 έως 2010 η θνητότητα από δηλητηρίαση CO ήταν 19,8% (25/126 περιπτώσεις). Οι θάνατοι από τη δηλητηρίαση CO ήταν κυρίως από ατύχημα (92%). Οι πλειοψηφία των θανάτων αυτών συνέβη σε αγροτικές περιοχές και αφορούσε συνήθως ηλικιωμένους ανθρώπους. [25]

Σκοπός της μελέτης

Η συγκεκριμένη μελέτη εστιάζει στη διαγνωστική προσέγγιση της δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα (CO), η οποία αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες οξείας και χρόνιας τοξικότητας παγκοσμίως.

Λόγω της άοσμης και άχρωμης φύσης του CO, η άμεση και εξακρίβωση της δηλητηρίασης είναι δύσκολη διαδικασία. Επειδή τα συμπτώματα της δηλητηρίασης είναι συχνά μη ειδικά και η παρουσία του CO δύσκολα ανιχνεύσιμη, η σωστή διάγνωση είναι κρίσιμη για την πρόγνωση του ασθενούς και εξαρτάται κυρίως από την εκτίμηση συγκεκριμένων διαγνωστικών παραγόντων.

Ο κύριος στόχος της μελέτης είναι η ανάδειξη των σημαντικότερων εργαστηριακών κριτηρίων που συμβάλλουν στην άμεση και ορθή διάγνωση της δηλητηρίασης, με έμφαση στη μέτρηση της ανθρακυλαιμοσφαιρίνης (COHb) και τους παράγοντες που επηρεάζουν την ακρίβεια της.

Εξετάζονται επίσης οι παράγοντες που μπορούν να παρεμβαίνουν στην ακρίβεια των αποτελεσμάτων, όπως η παρουσία της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης στα νεογνά (HbF), που καθιστά τη διάγνωση πιο δύσκολη και μπορεί να οδηγήσει σε διαγνωστικές προκλήσεις.

Μέσω της επισκόπησης της σχετικής βιβλιογραφίας και της ανάλυσης των διαθέσιμων μεθόδων, επιδιώκεται η ανάλυση των βασικών διαγνωστικών μεθόδων, των πλεονεκτημάτων και περιορισμών τους, καθώς και της σημασίας της κλινικής υποψίας για την πρόληψη επιπλοκών και τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η τρέχουσα εργασία αποτελεί θεωρητική ανάλυση και βασίστηκε σε ανασκόπηση της σύγχρονης ελληνικής και ξενόγλωσσης βιβλιογραφίας σχετικά με τη δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα (CO), με έμφαση στη διαγνωστική της προσέγγιση.

Η συλλογή των ερευνητικών ευρημάτων πραγματοποιήθηκε μέσω ηλεκτρονικών βάσεων δεδομένων, όπως το PubMed, το ScienceDirect, το Google Scholar, καθώς και μέσω επιστημονικών βιβλίων ιατρικής τοξικολογίας.

Τα βασικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την επιλογή των πηγών ήταν:

1. η θεματολογική συνάφεια με την διάγνωση της δηλητηρίασης από CO
2. η επιστημονική αξιοπιστία και τεκμηρίωση των δημοσιεύσεων
3. η πλησιέστερη χρονική συνάφεια (με κύρια προτεραιότητα μελέτες των τελευταίων 10 ετών, εκτός εξαιρέσεων κλασικών θεωρητικών αναφορών).

Η μελέτη περιλαμβάνει τόσο κλινικά και διαγνωστικά πρωτόκολλα, όσο και πληροφορίες που αφορούν τη φυσιολογία της αιμοσφαιρίνης και τις τεχνικές μέτρησης COHb, με σκοπό την ολοκληρωμένη παρουσίαση της διαγνωστικής διαδικασίας.

Δόθηκε επίσης έμφαση στη διαφοροποίηση μεταξύ ενηλίκων και νεογνών, καθώς και στους παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων.

3.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αιμοσφαιρίνη

Δομή

Η Αιμοσφαιρίνη (Hemoglobin – Hb) είναι μια μεγάλου μοριακού βάρους τετραμερής πρωτεΐνη που εμπεριέχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Δομικά αποτελείται από 4 υπομονάδες. Η κάθε υπομονάδα περιλαμβάνει μια πολυπεπτιδική αλυσίδα και μια ομάδα Αίμης. Η Αίμη είναι μια δακτυλιοειδής χημική ένωση η οποία περιέχει Πρωτοπορφυρίνη IX + Fe^{2+} . Πάνω στο Σίδηρο (Fe^{2+}) της Αίμης προσδένεται ένα μόριο Οξυγόνου (O_2).

Η Αιμοσφαιρίνη αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες (μια σε κάθε υπομονάδα). Υπάρχουν διάφορες αλυσίδες οι οποίες αλλάζουν σε σύσταση ανάλογα με την περίοδο της ζωής του ανθρώπου. Οι αλυσίδες χωρίζονται σε 2 μεγάλες ομάδες:

Η «ομάδα των α-αλυσίδων» περιέχει τις αλυσίδες α, ζ και θ. Αυτές ελέγχονται από γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16.

Η «ομάδα β-αλυσίδων» περιέχει τις αλυσίδες β, γ, δ και ε. Αυτές ελέγχονται από γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11.

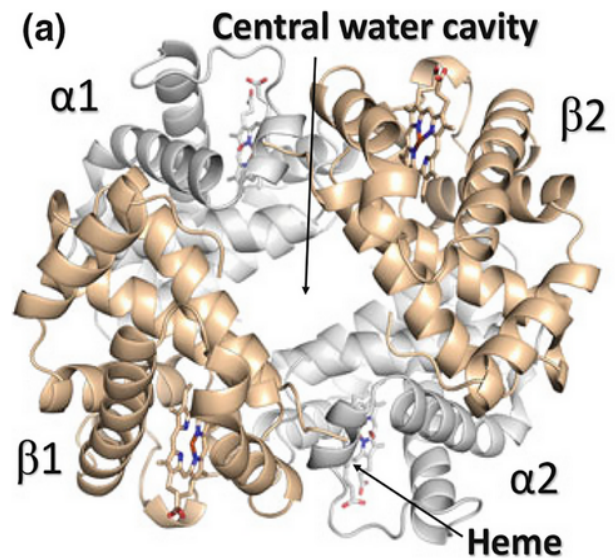
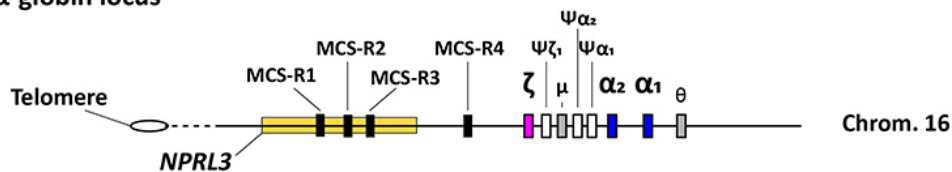


Figure 2 Σχηματική αναπαράσταση της δομής της Αιμοσφαιρίνης. Αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες και 4 μόρια Αίμης (ένα σε κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα). [10]

Επομένως, ένα μόριο Αιμοσφαιρίνης περιέχει φυσιολογικά δυο ίδια μόρια αλυσίδων της ομάδας α και δυο μόρια αλυσίδων της ομάδας β.

α-globin locus



β-globin locus



Figure 3 Στα χρωμοσώματα 16 και 11 περιέχονται γονίδια, τα οποία εκφράζουν τις πρωτεΐνες της α και β αλυσίδας αντίστοιχα. [11]

Η Αιμοσφαιρίνη αρχίζει να συντίθεται από τα αρχικά στάδια της οντογένεσης.

Από τη 4^η έως τη 14^η εβδομάδα της κύησης το έμβρυο συνθέτει τις τρεις πρώτες Αιμοσφαιρίνες, γνωστές ως «Εμβρυονικές Αιμοσφαιρίνες» (Hb Gower I – ζ2/ε2 αλυσίδες, Hb Portland – ζ2/γ2 αλυσίδες και Hb Gower II – α2/ε2 αλυσίδες).

Μετά τη 14^η εβδομάδα κύησης, οι εμβρυονικές Αιμοσφαιρίνες αντικαθίστανται πλήρως από την εμβρυική Αιμοσφαιρίνη (HbF – α2/γ2 αλυσίδες). [6]

Η HbF μετά την 8^η εβδομάδα γίνεται σταδιακά η κυρίαρχη Αιμοσφαιρίνη στο έμβρυο.

Αυξάνεται μέχρι το μέσο της κύησης και στη συνέχεια μειώνεται πάλι σταδιακά μέχρι τους πρώτους μήνες ζωής. Ένα τελειόμηνο νεογνό (37 - 41 εβδομάδων), τη στιγμή της γέννησης θα έχει 60% HbF αιμοσφαιρίνη. Μετά τους 4-6 μήνες ζωής η HbF φτάνει κάτω από 2%.

Σε περίπτωση που ένα νεογνό γεννηθεί πρόωρα (κάτω από 37 εβδομάδες), τη στιγμή της γέννησης η HbF ενδέχεται να είναι μέχρι και 90% ανάλογα το βαθμό προωρότητας. [7], [8]

Η HbA (α2/β2 αλυσίδες), γνωστή ως Αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων, υπάρχει τη στιγμή της γέννησης σε ποσοστό 40%. Στη συνέχεια αυξάνεται και μέχρι το τέλος του πρώτου εξαμήνου της εξωμήτριας ζωής φτάνει σε ποσοστό 97%.

Τέλος, η HbA2 (α2/δ2 αλυσίδες) είναι μια αιμοσφαιρίνη που αυξάνεται με πολύ βραδύ ρυθμό μετά τη γέννηση. Στους ενήλικες κυμαίνεται σε ποσοστό 2-3%. [9]

Συνεπώς, οι Αιμοσφαιρίνες που υπάρχουν στην νεογνική ηλικία είναι η HbF ($\alpha 2/\gamma 2$) σε ποσοστό 60% και η HbA ($\alpha 2/\beta 2$) σε ποσοστό 40%.

Ενώ ενήλικη ζωή είναι η HbA ($\alpha 2/\beta 2$) σε ποσοστό 97%, η HbA2 ($\alpha 2/\delta 2$) σε ποσοστό 2-3% και η HbF ($\alpha 2/\gamma 2$) σε ποσοστό <2%.

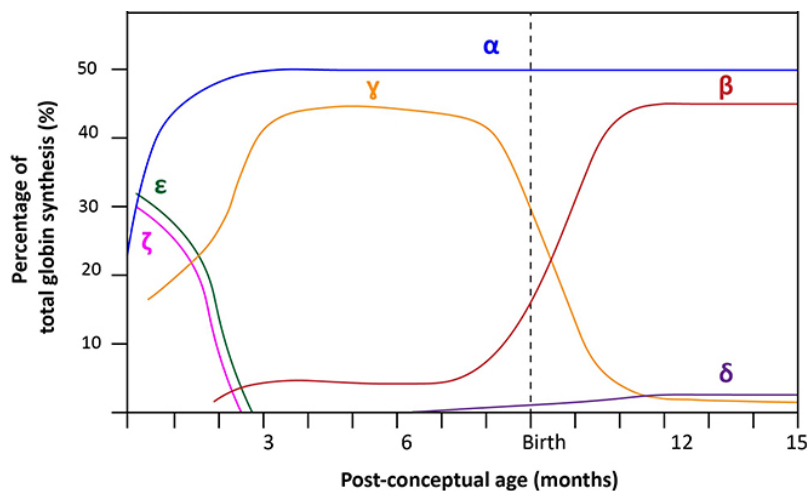


Figure 4 Σχηματική αναπαράσταση που παρουσιάζει τις αλυσίδες της Αιμοσφαιρίνης, οι οποίες εκφράζονται σε διάφορα στάδια κατά την ενδομήτριο και εξωμήτριο ζωή. [11]

Λειτουργία

Ο ρόλος της Αιμοσφαιρίνης είναι να μεταφέρει οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς. Εκτός αυτού χρησιμεύει και στην απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2). Επομένως, η αιμοσφαιρίνη στην αρτηριακή κυκλοφορία εμφανίζει μεγάλη συγγένεια σύνδεσης με το οξυγόνο, ενώ αντίθετα στη φλεβική κυκλοφορία εμφανίζει μεγάλη συγγένεια σύνδεσης με το διοξείδιο του άνθρακα. [12]

Υπάρχουν δυο διαμορφώσεις της αιμοσφαιρίνης: η οξυαιμοσφαιρίνη (Relaxed) και η δεοξυαιμοσφαιρίνη (Tense).

Οξυαιμοσφαιρίνη ονομάζεται η αιμοσφαιρίνη που είναι συνδεδεμένη με το οξυγόνο, ενώ δεοξυαιμοσφαιρίνη ονομάζεται η αιμοσφαιρίνη η οποία στερείται οξυγόνου.

Κατά την οξυγόνωση, πραγματοποιείται σύνδεση μεταξύ του οξυγόνου και του σιδήρου της αίμης και δημιουργείται η Οξυαιμοσφαιρίνη. Η αιμοσφαιρίνη όπως αναφέρθηκε παραπάνω είναι τετραμερής πρωτεΐνη. Η κάθε μια από τις τέσσερις υπομονάδες της συνδέεται με ένα μόριο

οξυγόνου. Άρα συνολικά υπάρχουν τέσσερις θέσεις δέσμευσης οξυγόνου στην Αιμοσφαιρίνη.
[13]

Η οξυγόνωση της αιμοσφαιρίνης μπορεί να προσδιοριστεί με μια γραφική παράσταση όπου στον άξονα του X υπάρχει η μερική πίεση του οξυγόνου και στον άξονα του Y το κλάσμα κορεσμού του οξυγόνου της Hb. Η καμπύλη δέσμευσης του οξυγόνου παρουσιάζεται ως σιγμοειδής (S) και παρουσιάζει δυο χαρακτηριστικά:

Το πρώτο χαρακτηριστικό είναι ότι η δέσμευση του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη είναι συνεργειακή διότι η σύνδεση του σε μια θέση επηρεάζει και τη σύνδεση στις υπόλοιπες ελεύθερες/κενές θέσεις. Το σιγμοειδές σχήμα της καμπύλης υποδηλώνει πως όταν το οξυγόνο δεσμεύεται σε μια από τις τέσσερις θέσεις της αιμοσφαιρίνης, αυξάνει την πιθανότητα να συνδεθεί το οξυγόνο και στις υπόλοιπες τρεις θέσεις. Το ίδιο συμβαίνει κατά την αποδέσμευση του οξυγόνου από μια θέση, βοηθώντας να απελευθερωθούν και οι υπόλοιπες κατειλημμένες (με οξυγόνο) θέσεις στην αιμοσφαιρίνη.

Το δεύτερο χαρακτηριστικό είναι η συγγένεια του οξυγόνου με την Αιμοσφαιρίνη. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που επηρεάζουν τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο και κατά συνέπεια την καμπύλη δέσμευσης του οξυγόνου. Τέτοιοι παράγοντες είναι: η μερική πίεση του οξυγόνου, το pH, το CO₂, το 2,3-BPG, η θερμοκρασία κ.α.

Σε φυσιολογικές συνθήκες, η μερική πίεση του οξυγόνου (στην οποία ο κορεσμός του οξυγόνου της Αιμοσφαιρίνης είναι 50%) θα είναι 27mmHg στους 37°C και σε pH 7,4. Εάν η μερική πίεση του οξυγόνου είναι μεγαλύτερη, ο κορεσμός του οξυγόνου της Αιμοσφαιρίνης στους πνεύμονες θα είναι μεγαλύτερος και επομένως θα υπάρχει μικρότερη συγγένεια της Αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο (δεξιά κλίση της καμπύλης στη γραφική παράσταση). Αντιστρόφως, σε μικρότερη μερική πίεση οξυγόνου, ο κορεσμός του οξυγόνου της Αιμοσφαιρίνης στους πνεύμονες θα είναι μικρότερος και επομένως θα υπάρχει μεγαλύτερη συγγένεια της Αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο (αριστερή κλίση της καμπύλης).

Η μείωση ή αύξηση του pH μπορεί να επηρεάσει τη συγγένεια της Αιμοσφαιρίνης για το οξυγόνο. Καθώς μειώνεται το pH αυξάνεται η συγκέντρωση πρωτονίων (H⁺). Τα H⁺ είναι αλλοστερικοί ρυθμιστές της Αιμοσφαιρίνης που συνδέονται σε αυτήν σε διαφορετικές θέσεις από αυτές που συνδέεται το οξυγόνο. Επίσης, έχουν ισχυρότερη σύνδεση με τη δεοξυαιμοσφαιρίνη παρά με την οξυαιμοσφαιρίνη. Συνεπώς, η μείωση του pH μειώνει τη συγγένεια της Αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο (δεξιά κλίση καμπύλης). Αυτό σημαίνει πως σε

συνθήκες όπου το pH είναι ελαττωμένο κάτω από 7,4, το οξυγόνο απελευθερώνεται πιο εύκολα από την Αιμοσφαιρίνη. Αντίθετα, εάν το pH αυξηθεί πάνω από 7,4, η συγγένεια της Αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο αυξάνεται, δηλαδή είναι πιο δύσκολο να αποδεσμευτεί το οξυγόνο από την Αιμοσφαιρίνη (αριστερή κλίση καμπύλης).

Το παραγόμενο CO₂ οδηγεί σε επιπρόσθετη αύξηση της ικανότητας της Hb για αποδέσμευση οξυγόνου. [14], [15]

Το 2,3-BPG (2,3-διφωσφογλυκερικό) είναι ένας ακόμα ρυθμιστής που επιδρά στην συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο. Υπάρχει φυσιολογικά στα ερυθροκύτταρα σε συγκέντρωση περίπου 5mmol/L και συντίθεται από το 1,3-BPG το οποίο παίρνει μέρος στον καταβολισμό της γλυκόζης. Η αύξηση του 2,3-BPG έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της συγγένειας του οξυγόνου (δεξιά κλίση καμπύλης). Με αυτό τον τρόπο πραγματοποιείται η μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς. Από την άλλη, η μείωση του 2,3-BPG προκαλεί την αύξηση της συγγένειας του οξυγόνου (αριστερή κλίση καμπύλης), με αποτέλεσμα το οξυγόνο να μην εναποτίθεται στους ιστούς. [15]

Στο έμβρυο, η εμβρυϊκή Αιμοσφαιρίνη (HbF) έχει μεγαλύτερη συγγένεια για το οξυγόνο απ' ό τι η Αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων (HbA). Η διαφορά ανάμεσα στις δυο Αιμοσφαιρίνες είναι ότι η HbF έχει μικρότερη συγγένεια σύνδεσης για την 2,3-BPG. Αυτό συμβαίνει λόγω μιας αντικατάστασης του αμινοξέος ιστιδίνης (His-143) από μια σερίνη (Ser).

Ως αποτέλεσμα στο έμβρυο, υπάρχει μεγαλύτερη συγγένεια πρόσδεσης O₂ και επομένως μικρότερη απελευθέρωση του O₂ στους ιστούς (αριστερή κλίση καμπύλης). Λόγω αυτού, παρατηρείται απόδοση της μεγαλύτερης ποσότητας του O₂ από τη μητέρα στο έμβρυο. [16]

Τέλος η θερμοκρασία επηρεάζει τη συγγένεια πρόσδεσης του οξυγόνου. Όταν αυξάνεται η θερμοκρασία μειώνεται η συγγένεια πρόσδεσης και αντίστροφα.

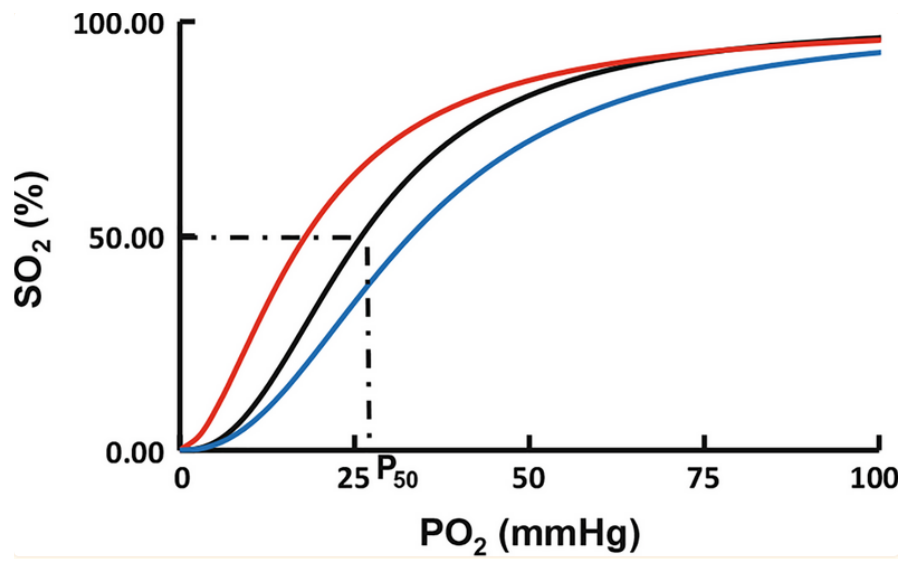


Figure 5 Καμπύλη δέσμευσης του οξυγόνου στην Αιμοσφαιρίνη (Σιγμοειδής μορφή). Με κόκκινο χρώμα απεικονίζεται η αριστερή κλίση της καμπύλης και με μπλε χρώμα η δεξιά κλίση της καμπύλης [10]

Μυοσφαιρίνη

Η Μυοσφαιρίνη (Myoglobin – Mb) είναι μια μονομερής πρωτεΐνη η οποία βρίσκεται άφθονη στον καρδιακό και στον σκελετικό μυ. Σε αντίθεση με την Αιμοσφαιρίνη, η Μυοσφαιρίνη αποτελείται από μια μόνο πολυπεπτιδική αλυσίδα και μια προσθετική ομάδα της αίμης. Η Αίμη, όπως και στην Αιμοσφαιρίνη, περιέχει Πρωτοπορφυρίνη IX + Fe^{2+} . Πάνω στο Σίδηρο (Fe^{2+}) της Αίμης προσδένεται το μόριο Οξυγόνου (O_2).

Η Mb δεν εμφανίζει συνεργειακότητα καθώς έχει μόνο μια θέση για το οξυγόνο. Επιπλέον έχει μεγαλύτερη συγγένεια με το οξυγόνο σε σχέση με την Αιμοσφαιρίνη. Αυτό σημαίνει πως η δέσμευση με το οξυγόνο είναι πιο ισχυρή και δεν μπορεί το οξυγόνο να αποδεσμευτεί στους ιστούς. Επομένως, η λειτουργία της περιορίζεται στην μεταφορά και αποθήκευση του οξυγόνου στον μυϊκό ιστό και όχι στη μεταφορά οξυγόνου μέσω της κυκλοφορίας.

Στο διάγραμμα της καμπύλης δέσμευσης του οξυγόνου, η Μυοσφαιρίνη έχει διαφορετική μορφή από την αιμοσφαιρίνη που εμφανίζεται ως «σιγμοειδής». Η καμπύλη της Mb αυξάνεται πολύ γρήγορα καθώς αυξάνει η μερική πίεση οξυγόνου και στη συνέχεια φτάνει το ασύμπτωτο. [17]

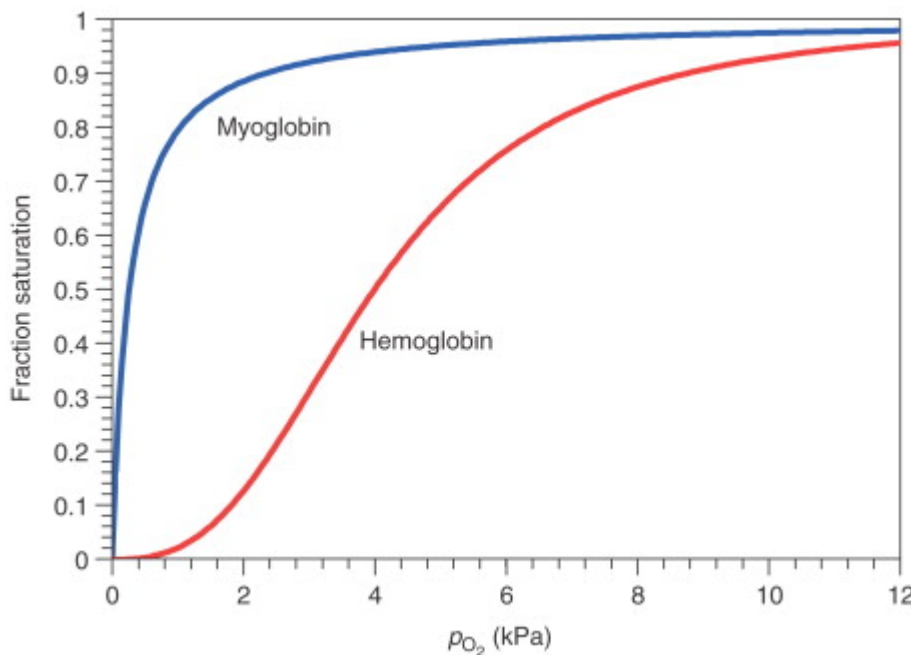


Figure 6 Διαφορετική αναπαράσταση της καμπύλης δέσμευσης οξυγόνου της Μυοσφαιρίνης και της Αιμοσφαιρίνης [17]

Ανθρακυλαιμοσφαιρίνη

Σχηματισμός Ανθρακυλαιμοσφαιρίνης (HbCO)

Η έκθεση του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) στον οργανισμό προκαλεί τη σύνδεση του CO με την αιμοσφαιρίνη. Το CO ανταγωνίζεται την ίδια θέση σύνδεσης με το O₂ στην αιμοσφαιρίνη. Δηλαδή, έχει την ικανότητα να προσδεθεί στον σίδηρο που βρίσκεται στο δακτύλιο της Αίμης σε κάθε υπομονάδα της αιμοσφαιρίνης. Η σύνδεση του CO με την αιμοσφαιρίνη είναι περίπου 240 φορές πιο ισχυρή απ' ό,τι η σύνδεση του O₂ με την αιμοσφαιρίνη.

Οπότε σε περιβάλλον με παρουσία CO, το CO θα υπερτερήσει της σύνδεσης με το οξυγόνο. Η σύνδεση του CO στην αιμοσφαιρίνη οδηγεί στο σχηματισμό Ανθρακυλαιμοσφαιρίνης ή αλλιώς Καρβοξυαιμοσφαιρίνης (HbCO).

Μηχανισμός τοξικότητας CO

Ο κύριος μηχανισμός της δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι η ιστική υποξία. Αυτό συμβαίνει λόγω του σχηματισμού της Ανθρακυλαιμοσφαιρίνης. Όταν το CO συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη, αυξάνεται η συγγένεια πρόσδεσης με το οξυγόνο και η καμπύλη μετατοπίζεται αριστερά. Συνεπώς, το O₂ προσδένεται ισχυρά και υπάρχει μικρότερη απελευθέρωση του O₂ στους περιφερικούς ιστούς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της ικανότητας του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο, την ανεπαρκή οξυγόνωση των ιστών και τελικά την υποξία.

Το CO πέρα από την αιμοσφαιρίνη, έχει υψηλή συγγένεια σύνδεσης και με άλλες πρωτεΐνες που περιέχουν αίμη ως προσθετική ομάδα στην δομή τους, όπως η Μυοσφαιρίνη και η Οξειδάση του κυτοχρώματος C.

Το CO συνδέεται με την Μυοσφαιρίνη στο μυοκάρδιο και στο σκελετικό μυ. Στο μυοκάρδιο, ο μηχανισμός σύνδεσης, μπορεί να προκαλέσει καρδιακή δυσλειτουργία και μυοκαρδιακή καταστολή η οποία ενισχύει την υποξία της καρδιάς. Η τοξικότητα του CO οδηγεί τελικά σε απόπτωση των μυοκαρδιακών κυττάρων και σε καρδιακή ανεπάρκεια. [1]

Σε κυτταρικό επίπεδο, το μονοξείδιο του άνθρακα οδηγεί σε ενεργοποίηση ουδετερόφιλων, σε πολλαπλασιασμό λεμφοκυττάρων, σε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και σε υπεροξειδωση λιπιδίων. [18]

Επιπλέον, το CO έχει την ικανότητα να αναστείλει ένζυμα όπως η Οξειδάση του κυτοχρώματος C στα μιτοχόνδρια (ένζυμο απαραίτητο για την κυτταρική λειτουργία) και επομένως να ενισχύσει την κυτταρική υποξία. Η αναστολή της οξειδάσης του κυτοχρώματος C προκαλεί ελάττωση της λειτουργίας της αναπνευστικής αλυσίδας, οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής ενέργειας από τα μιτοχόνδρια. Ακόμη, προκαλεί ενεργοποίηση του αναερόβιου μεταβολισμού και επομένως γαλακτική οξέωση και υποξία. Αυτό συνεπάγεται σε κυτταρική βλάβη και δυσλειτουργία του μεταβολικού ρυθμού των ιστών που έχουν εκτεθεί στο CO, όπως του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, του μυοκαρδίου και του του σκελετικού μυός. [19]

Τέλος, το CO προάγει το σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Προκαλεί υποξία, η οποία με τη σειρά της προκαλεί παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, με αποτέλεσμα την αναστρέψιμη απομυελίνωση του εγκεφάλου. [20]

Σύγκριση Ανθρακυλαιμοσφαιρίνης σε ενήλικες και νεογνά

Η τοξικότητα του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) σχετίζεται άμεσα με τη μεγάλη συγγένειά του για την αιμοσφαιρίνη (Hb), στην οποία δεσμεύεται ανταγωνιστικά έναντι του οξυγόνου. Η ανθρακυλαιμοσφαιρίνη (COHb) που σχηματίζεται είναι σταθερό σύμπλοκο, και η πρόσδεση του CO στο σίδηρο της αίμης είναι περίπου 240 φορές ισχυρότερη από αυτή του O₂. Το αποτέλεσμα είναι διπλό: αφενός, το CO εκτοπίζει το οξυγόνο από τις θέσεις πρόσδεσης στην αιμοσφαιρίνη, και αφετέρου προκαλεί μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης οξυγόνου προς τα αριστερά. Αυτό μειώνει δραστικά την ικανότητα της αιμοσφαιρίνης να αποδίδει οξυγόνο στους ιστούς, οδηγώντας σε ιστική υποξία, ακόμα και όταν τα επίπεδα οξυγόνου στο αίμα εμφανίζονται φυσιολογικά.

Στους ενήλικες, η κυρίαρχη μορφή αιμοσφαιρίνης είναι η HbA (α₂β₂), η οποία έχει σχετικά χαμηλότερη συγγένεια με το CO σε σύγκριση με την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη HbF (α₂γ₂). Η HbF υπερσχύει φυσιολογικά στα νεογνά, αποτελώντας περίπου 60–80% της συνολικής Hb κατά τη γέννηση, και υποχωρεί προοδευτικά στο <2% μέχρι την ηλικία των 4–6 μηνών. Βιοχημικά, η

HbF παρουσιάζει 10–15% μεγαλύτερη συγγένεια με το CO συγκριτικά με την HbA, κάτι που την καθιστά σημαντικό παράγοντα κινδύνου για βαρύτερη δηλητηρίαση σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Η υψηλή συγγένεια της HbF για το CO συνεπάγεται ότι το CO στα νεογνά προσδένεται ευκολότερα με την αιμοσφαιρίνη σε σύγκριση με το οξυγόνο, οδηγώντας σε εκτόπισή του από τις θέσεις δέσμευσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα μια ποιοτικά και ποσοτικά εντονότερη ιστική υποξία σε σύγκριση με τους ενήλικες, ακόμη και με ίσα επίπεδα έκθεσης στο CO.

Η ευαλωτότητα αυτή επιτείνεται από το γεγονός ότι το CO διαχέεται γρήγορα διαμέσου της κυψελιδικής και τριχοειδικής μεμβράνης, διεισδύοντας εύκολα στον πλακούντα κατά την εγκυμοσύνη. Συνεπώς, τόσο τα νεογνά όσο και τα έμβρυα εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά COHb και σοβαρότερες κλινικές εκδηλώσεις από ό,τι οι ενήλικες. Επιπλέον, η μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης της HbF ακόμα πιο αριστερά υπό την επίδραση του CO, επιδεινώνει περαιτέρω την ικανότητα οξυγόνωσης των ιστών, καθιστώντας τη δηλητηρίαση εξαιρετικά επικίνδυνη σε αυτόν τον πληθυσμό.

Η κατανόηση αυτών των διαφορών είναι κρίσιμη για την ταχεία διάγνωση και τη σωστή θεραπευτική διαχείριση των περιστατικών δηλητηρίασης από CO σε νεογνά και βρέφη. Οι ιδιαιτερότητες της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης απαιτούν αυξημένη κλινική επαγρύπνηση και, ενδεχομένως, διαφορετικά διαγνωστικά όρια και θεραπευτικά πρωτόκολλα συγκριτικά με τους ενήλικες. [21], [22], [23]

<i>Τύπος Hb</i>	<i>Σύνθεση</i>	<i>Συγγένεια με το O₂</i>	<i>Συγγένεια με το CO</i>	<i>Κατανομή στον πληθυσμό</i>
HbA (Ενήλικη)	$\alpha_2\beta_2$	Κανονική	Υψηλή	Κυρίαρχη σε ενήλικες (>95%)
HbF (Εμβρυϊκή)	$\alpha_2\gamma_2$	Αυξημένη	Πολύ υψηλή (10–15% περισσότερο από HbA)	Νεογνά (60–80% κατά τη γέννηση)

Table 1 Σύγκριση της αιμοσφαιρίνης της νεογνών (HbF) με την αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων (HbA)

Αιτιολογικοί και Προδιαθεσικοί Παράγοντες Δηλητηρίασης από Μονοξείδιο του Άνθρακα

Τα άτομα που κινδυνεύουν περισσότερο από δηλητηρίαση μονοξειδίου του άνθρακα (CO) είναι

1. Ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο (Cardiovascular disease-CVD) και ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια (Congenital heart disease-CHD)

Συγκεκριμένα σε ασθενείς με συγγενή καρδιοπάθεια, όταν τα επίπεδα της ανθρακυλ-αιμοσφαιρίνης στο αίμα φτάσουν 4,5%, παρατηρήθηκε ότι μειώθηκε η περίοδος έναρξης στηθαγχικού πόνου και αυξήθηκε η διάρκεια του πόνου.

2. Αναιμία

Η αναιμία είναι μια κατάσταση κατά την οποία δεν υπάρχουν αρκετά ερυθρά αιμοσφαίρια ή αιμοσφαιρίνη ικανή να μεταφέρει οξυγόνο στους ιστούς. Τα άτομα με αναιμία έχουν ήδη μειωμένη την ικανότητα μεταφοράς του οξυγόνου στο αίμα.

Επομένως σε πιθανή έκθεση σε περιβάλλον με αυξημένο CO, θα εμφανίσουν μεγαλύτερη ευαισθησία στις επιδράσεις του στον οργανισμό.

3. Γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και το έμβρυο

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αυξάνεται η ενδογενής παραγωγή του μονοξειδίου του άνθρακα της γυναίκας λόγω του πρόσθετου CO από το αναπτυσσόμενο έμβρυο.

Αυτή η κατάσταση οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα μεταφοράς του οξυγόνου και αυξημένη συγκέντρωση ανθρακυλ-αιμοσφαιρίνης.

Το έμβρυο διατρέχει επίσης κίνδυνο και είναι πιο ευαίσθητο στις επιδράσεις του CO λόγω ότι η εμβρυική αιμοσφαιρίνη δεσμεύεται με το CO πιο εύκολα απ' ότι η αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων.

4. Νεογνά, Βρέφη

Τα βρέφη έχουν αυξημένο κίνδυνο δηλητηρίασης CO λόγω της μεγαλύτερης κατανάλωσης οξυγόνου σε σχέση με τους ενήλικες. Επιπλέον, η ανταπόκριση τους και τα συμπτώματά τους είναι μεταβλητά.

5. Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο δηλητηρίασης CO λόγω των πολλών συνοσηροτήτων που έχουν, όπως καρδιακές και αναπνευστικές παθήσεις. Επίσης η αντισταθμιστική ανταπόκριση τους σε συνθήκες υποξίας είναι μειωμένη. [27]

Κλινική Εικόνα Δηλητηρίασης από Μονοξείδιο του

Άνθρακα

Η κλινική εικόνα του ασθενούς με δηλητηρίαση μονοξειδίου του άνθρακα (CO) ποικίλλει από κεφαλαλγία έως κώμα και θάνατο. Τα συμπτώματα είναι μη ειδικά και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την συγκέντρωση του CO στον οργανισμό και από την χρονική διάρκεια έκθεσης στο CO. Τα έμβρυα, τα νεογνά, τα παιδιά, οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς με αναιμία ή αναπνευστική νόσο και οι γυναίκες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε δηλητηρίαση CO σε σχέση με άλλους ασθενείς.

Σε οξεία δηλητηρίαση τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κόπωση, έντονη κεφαλαλγία, ίλιγγο, ναυτία, εμετός, θωρακικό άλγος, αίσθημα παλμών, δύσπνοια, έλλειψη προσοχής, έλλειψη ισορροπίας, μούδιασμα, επιληπτικές κρίσεις, κώμα, αναπνευστική ανεπάρκεια. Η κεφαλαλγία είναι το συχνότερο σύμπτωμα της οξείας δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα και περιγράφεται συνήθως ως μετωπιαία και συνεχής. Καθώς αυξάνεται η συχνότητα έκθεσης, ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει καρδιακά προβλήματα όπως ταχυκαρδία, υπόταση, καρδιακές αρρυθμίες και νευρολογικές βλάβες όπως παραλήρημα, ψευδαισθήσεις, αστάθεια, σύγχυση, σπασμοί, λιποθυμία, αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατος.

Σπανιότερες εκδηλώσεις της οξείας δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα είναι η ισχαιμία του μυοκαρδίου, η κολπική μαρμαρυγή, η πνευμονία, τα υψηλά επίπεδα σακχάρου στο αίμα, η γαλακτική οξέωση, η οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Ορισμένα συμπτώματα δεν εμφανίζονται στην οξεία φάση της δηλητηρίασης αλλά η εμφάνισή τους καθυστερεί. Η εκδήλωσή τους μπορεί να συμβεί ύστερα από 2-40 ημέρες και εμφανίζεται σε ποσοστό περίπου 50% αυτών που δηλητηριάστηκαν από CO. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται ραβδομύολυση, μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, πολύ-οργανική ανεπάρκεια, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, οξεία σωληναριακή νέκρωση, ακράτεια, καθυστερημένες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις όπως ευερεθιστότητα, ψύχωση, αμνησία, άνοια κ.α. [28], [29], [30]

Η χρόνια έκθεση σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα σε CO και προκαλεί επίμονη κεφαλαλγία, ίλιγγο, κατάθλιψη, σύγχυση, απώλεια μνήμης, ναυτία και εμετό. Συνήθως διαλύεται της

προσοχής των κλινικών Ιατρών διότι δεν παρουσιάζεται με τις κλασσικές εκδηλώσεις δηλητηρίασης όπως συμβαίνει στην οξεία δηλητηρίαση.

Έτσι, σε χρόνια δηλητηρίαση μπορεί εύκολα να υπάρξει λάθος διάγνωση με παθήσεις που παρουσιάζουν παρόμοια συμπτώματα όπως: γρίπη, κατάθλιψη, τροφική δηλητηρίαση ή γαστρεντερίτιδα (στα παιδιά). Παρόμοια συμπτώματα είναι δυνατόν να εμφανίζονται και σε άλλα μέλη της οικογένειας.

Γενικά, τα πιο κοινά συμπτώματα είναι κεφαλαλγία, ναυτία, εμετός, ίλιγγος, ληθαργικότητα και αίσθημα αδυναμίας. Τα νεογνά, επειδή συχνά εμφανίζουν άτυπη συμπτωματολογία, παρουσιάζουν ευερεθιστότητα και δεν τρέφονται επαρκώς οπότε τίθεται πιο δύσκολα η διάγνωση με βάση τη συμπτωματολογία.

Η δηλητηρίαση από CO είναι επιβλαβής για όλα τα όργανα. Παρ' όλα αυτά τα πιο συχνά επηρεαζόμενα όργανα είναι ο εγκέφαλος και η καρδιά διότι εξαρτώνται περισσότερο από τη χρήση του οξυγόνου.

Είναι πιθανό να υπάρχουν νευρολογικές εκδηλώσεις όπως σύγχυση, αποπροσανατολισμός, αταξία, άνοια, διαταραχή όρασης, συγκοπή και επιληπτικές κρίσεις. Στην οξεία δηλητηρίαση, όσον αφορά τις νευρολογικές εκδηλώσεις είναι δυνατό να υπάρχει ακαμψία δίκην οδοντωτού τροχού, οπισθότονος και σπαστικότητα.

Ασθενείς με στεφανιαία νοσήματα έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εκδηλώσουν συμπτώματα όπως στηθάγχη, αρρυθμίες και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η πιο συχνή αιτία θανάτου σε δηλητηρίαση από CO είναι η ανακοπή, ενώ δεύτερη σε συχνότητα είναι οι κοιλιακές αρρυθμίες. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να επηρεαστούν και άλλα όργανα όπως νεφροί, ήπαρ και πάγκρεας.

Συμπτώματα Δηλητηρίασης CO ανάλογα με το επίπεδο της CO-Hb

<1%	Φυσιολογικό (λόγω ενδογενούς παραγωγή της αιμοσφαιρίνης)
<10%	Ανευρίσκεται σε καπνιστές (όχι σημαντικά συμπτώματα)
10-20%	Ναυτία, Κόπωση, Ταχύπνοια, Σύγχυση
21-30%	Κεφαλαλγία, Δύσπνοια, Στηθάγχη, Διαταραχές Όρασης, Αποπροσανατολισμός, Ελαφριά Μυϊκή Αδυναμία, Μειωμένη Αισθητηριακή Αντίληψη
31-40%	Ζάλη, Σύγχυση, Ναυτία, Εμετός, Διαταραχές Όρασης, Δυσκολία στη λήψη αποφάσεων

41-50%	Λιποθυμία, Αλλαγές στην κατάσταση της συνείδησης, Αμνησία, Ταχυκαρδία, Ταχύπνοια
51-60%	Επιληπτικές κρίσεις, Κώμα, Σοβαρή οξέωση
≥ 60%	Θάνατος

Table 2 Συμπτώματα δηλητηρίασης από CO ανάλογα με το επίπεδο της CO-Hb.

[1], [20], [26], [31].

Παρακάτω παρατίθεται πίνακας όπου συγκεντρώνει τα συμπτώματα που παρουσιάζουν οι άνθρωποι που εκτέθηκαν σε μονοξείδιο του άνθρακα σε συνάρτηση με την συγκέντρωση του μονοξειδίου του άνθρακα που υπήρχε στην ατμόσφαιρα.

Συγκέντρωση	Συμπτώματα
35 ppm	Κεφαλαλγία & ίλιγγος ύστερα από συνεχή έκθεση 6-8 ωρών
100 ppm	Ήπια κεφαλαλγία σε 2-3 ώρες
200 ppm	Ήπια κεφαλαλγία σε 2-3 ώρες, απώλεια της κρίσης
400 ppm	Μετωπιαία κεφαλαλγία σε 2-3 ώρες
800 ppm	Ζάλη, ναυτία και σπασμοί εντός 45 λεπτών, λιποθυμία εντός 2 ωρών
1.600 ppm	Κεφαλαλγία, ταχυκαρδία, ίλιγγος και ναυτία εντός 20 λεπτών, θάνατος σε λιγότερο από 2 ώρες
3.200 ppm	Κεφαλαλγία, ίλιγγος και ναυτία σε 5-10 λεπτά, θάνατος σε 30 λεπτά
6.400 ppm	Κεφαλαλγία και ίλιγγος σε 1-2 λεπτά, σπασμοί, αναπνευστική ανακοπή και θάνατο σε λιγότερο από 20 λεπτά
12.800 ppm	Απώλεια των αισθήσεων μετά από 2-3 αναπνοές, θάνατος σε λιγότερο από 3 λεπτά

Table 3 Συγκεντρωτικός πίνακας που αναφέρει τα συμπτώματα ύστερα από έκθεση σε CO, τα οποία είναι ανάλογα της συγκέντρωσης του CO στην ατμόσφαιρα.

[32], [33].

Διαγνωστική Προσέγγιση της Δηλητηρίασης από Μονοξείδιο του Άνθρακα

Η διάγνωση της δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα βασίζεται σε τρία χαρακτηριστικά στοιχεία (κλινική τριάδα):

1. Επίμονα συμπτώματα συμβατά με δηλητηρίαση μονοξειδίου του άνθρακα
2. Ιστορικό πρόσφατης έκθεσης σε περιβάλλον όπου υπήρχε μονοξείδιο του άνθρακα
3. Αυξημένα επίπεδα της COHb

Έχουν αναπτυχθεί αρκετές μέθοδοι για την ανίχνευση του μονοξειδίου του άνθρακα και τον προσδιορισμό της COHb. Οι μέθοδοι μπορούν να ποικίλλουν από μηχανικές (αυτόματες ή μη αυτόματες) μέθοδοι έως και χειροκίνητες (ημιποσοτικές ή ποσοτικές) μέθοδοι που χρησιμοποιούν σωλήνες ανίχνευσης.

Οι μέθοδοι βασίζονται κυρίως

- στη χρωματομετρία
- στη μη διαχεόμενη υπέρυθρη φασματοσκοπία
- στην φασματοφωτομετρία και
- στην αέριο χρωματογραφία

Οι αρχικές μέθοδοι που αναπτύχθηκαν, βασίστηκαν κυρίως στην χρωματομετρία. Η χρωματομετρία είναι μια τεχνική που χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης ενός άχρωμου διαλύματος. Υπολογίζεται η ένταση του χρώματος η οποία είναι ανάλογη της συγκέντρωσης του δείγματος. Είναι μια απλή ημιποσοτική μέθοδος.

Πλέον, οι πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες μέθοδοι βασίζονται στη φασματοφωτομετρία και στην αέριο χρωματογραφία. [34]

Φασματοφωτομετρία

Η φασματοφωτομετρία χαρακτηρίζεται ως ποσοτική μέθοδος. Αυτό σημαίνει ότι προσδιορίζει την ποσότητα του υλικού που υπάρχει σε ένα δείγμα. Η ποσότητα μιας χημικής ουσίας που απορροφά το φως υπολογίζεται μετρώντας την ένταση του φωτός, καθώς μια δέσμη φωτός

περνά μέσα από ένα διάλυμα δείγματος. Το όργανο που χρησιμοποιείται για αυτή τη μέθοδο ονομάζεται φασματοφωτόμετρο και αποτελείται από δύο στοιχεία, ένα φασματόμετρο και ένα φωτόμετρο. Το φασματόμετρο δημιουργεί φως συγκεκριμένης απόχρωσης και το φωτόμετρο μετράει την ένταση του φωτός.



Figure 7 Εικόνα ενός φασματοφωτόμετρου

Ένα φασματοφωτόμετρο αποτελείται από:

1. **Πηγή ακτινοβολίας:** Η περιοχή ηλεκτρομαγνητικού φάσματος που θα χρησιμοποιηθεί καθορίζει το είδος της πηγής ακτινοβολίας του φασματοφωτόμετρου:
 - i. Για την υπεριώδη περιοχή μπορεί να χρησιμοποιηθεί η λυχνία υδρογόνου ή η λυχνία ξένου υψηλής πίεσης.
 - ii. Για την ορατή περιοχή χρησιμοποιείται η λυχνία πυρακτώσεως βολφραμίου.
2. **Μονοχρωμάτορα:** Με αυτή τη μέθοδο γίνεται δυνατή η απομόνωση μονοχρωματικής ακτινοβολίας από ένα σύνολο του φάσματος που εκπέμπει η πηγή ακτινοβολίας.
3. **Κυψελίδες:** Στην κυψελίδα τοποθετείται το προς μέτρηση διάλυμα και αυτή τοποθετείται σε ειδική υποδοχή του οργάνου. Οι κυψελίδες μπορεί να είναι, είτε κυλινδρικής, είτε τετράγωνης κατασκευής. Το υλικό κατασκευής των κυψελίδων διαφέρει ανάλογα τη περιοχή του ηλεκτρομαγνητικού φάσματος, διότι πρέπει να επιτρέπει τη δίοδο της αντίστοιχης ακτινοβολίας.
 - i. Για την περιοχή του ορατού χρησιμοποιούνται κυψελίδες από κοινό γυαλί.

- ii. Για την μέτρηση υπεριώδεις χρησιμοποιούνται κυψελίδες χαλάζια ή από ειδικό πλαστικό.
4. **Ανιχνευτές:** Οι ανιχνευτές μετατρέπουν, το εξερχόμενο από τη κυψελίδα, μονοχρωματικό φως σε ηλεκτρικό ρεύμα. Οι ανιχνευτές μπορεί να είναι είτε φωτοβολταϊκά κύτταρα, είτε σωλήνες κενού, είτε φωτοπολλαπλασιαστές (πιο κοινοί).
- i. Οι φωτοπολλαπλασιαστές ανιχνεύουν πολύ μικρές ποσότητες φωτεινής ενέργειας που προσπίπτουν σε μία φωτοευαίσθητη επιφάνεια, από την οποία απελευθερώνονται ηλεκτρόνια. Τα ηλεκτρόνια αυτά επιταχύνονται προς την άνοδο μέσω της εφαρμογής εξωτερικής ηλεκτρικής τάσης. Το αρχικά ασθενές ηλεκτρικό ρεύμα που παράγεται ενισχύεται στη συνέχεια έως και 100.000 φορές.
5. **Όργανο ανάγνωσης και καταγραφής των μετρήσεων:** Στα φασματοφωτόμετρα υπάρχει οθόνη, η οποία εμφανίζει τις μετρήσεις της απορρόφησης ή διαπερατότητας. Πλέον, τα τελευταίας τεχνολογίας φασματοφωτόμετρα είναι συνδεδεμένα ή έχουν ενσωματωμένους ηλεκτρονικούς υπολογιστές.

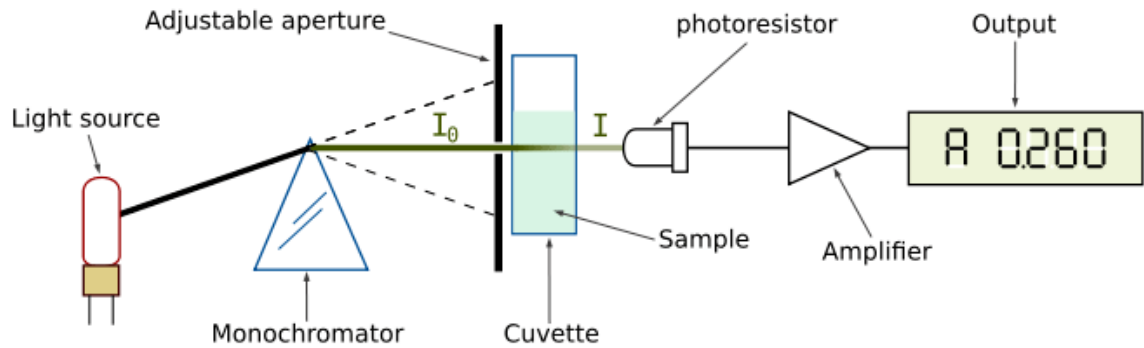


Figure 8 Βασικά μέρη που αποτελείται ένα φασματοφωτόμετρο

Για το φασματοφωτομετρικό προσδιορισμό της συγκέντρωσης ενός διαλύματος ακολουθείται η εξής διαδικασία:

Εισάγεται το υγρό δείγμα σε μία κυψελίδα. Το υγρό δείγμα περιέχει χρώμα και καθώς μια δέσμη φωτός περνά μέσα από αυτό απορροφά τη συμπληρωματική απόχρωση. Για το προσδιορισμό της συγκέντρωσης ενός διαλύματος χρησιμοποιείται ο νόμος του Lambert-Beer ($A=\epsilon lc$) όπου

- $A = H$ απορρόφηση της χημικής ουσίας που υπάρχει στο διάλυμα
- ϵ = Ο συντελεστής απορρόφησης
- L = Το μήκος κύματος
- C = Η συγκέντρωση της χημικής ουσίας που υπάρχει στο διάλυμα.

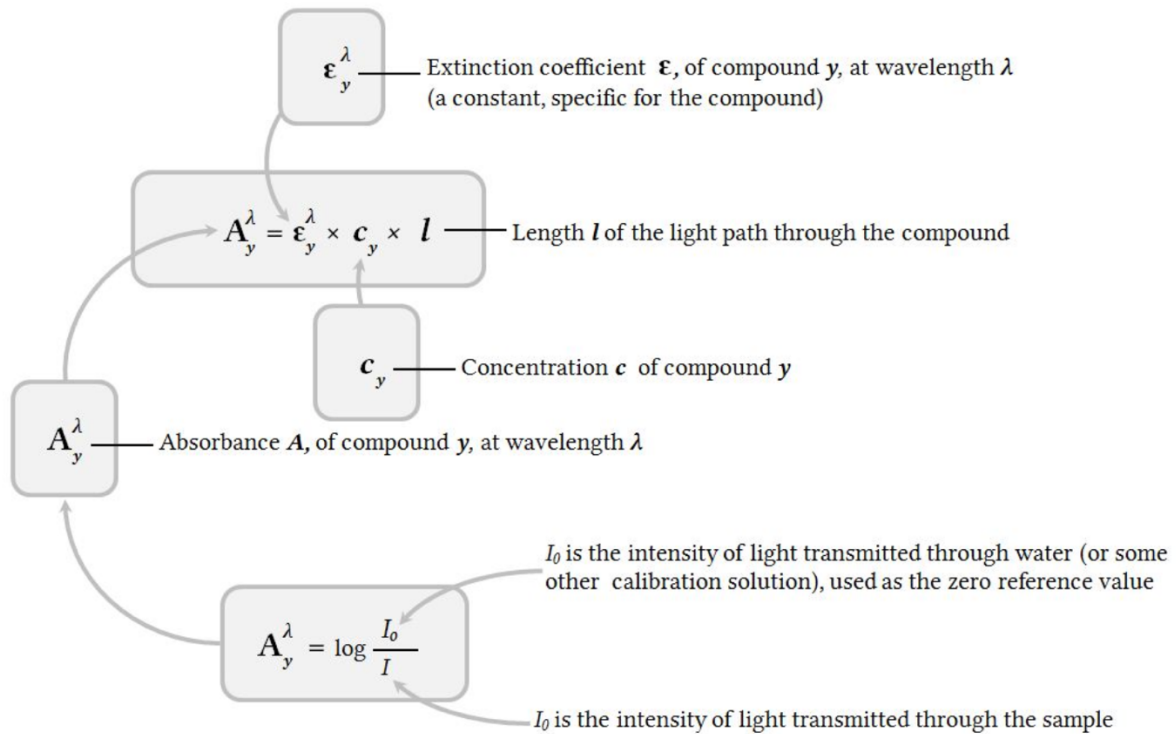


Figure 9 Νόμος Lambert-Beer ($A=\epsilon lc$)

Σύμφωνα με τον νόμο του Lambert-Beer, η απορρόφηση μίας χημικής ουσίας σε ένα διάλυμα, όταν σε αυτό προσπέσει μονοχρωματική ακτινοβολία, είναι ανάλογη της συγκέντρωσης της. Η συγκέντρωση της χημικής ουσίας στο δείγμα είναι ανάλογη της έντασης χρώματος του δείγματος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η ποσότητα του φωτός που απορροφάται σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της συγκέντρωσης της ουσίας που ψάχνουμε.

Είναι σημαντικό να ειπωθεί ότι κάθε παράγωγο αιμοσφαιρίνης έχει διαφορετικό συντελεστή απορρόφησης.

[35]

Φασματοφωτομετρικός προσδιορισμός της COHb

Έχουν αναπτυχθεί δυο κύριες φασματοφωτομετρικές μέθοδοι για τον προσδιορισμό της COHb.

Η πρώτη, είναι μια μέθοδος δυο μήκων κύματος, η οποία χρησιμοποιεί απλά φασματοφωτόμετρα.

Η δεύτερη είναι μια αυτοματοποιημένη μέθοδος πολλαπλών μήκων κύματος. Η δεύτερη μέθοδος χρησιμοποιεί συγκεκριμένης τεχνολογίας φασματοφωτόμετρα που ονομάζονται CO-οξύμετρα. Αυτά αποτελούν εξειδικευμένα φασματοφωτόμετρα και χρησιμοποιούν ένα σύνολο σταθερών μήκων κύματος.

Μέθοδος δύο μήκων κύματος

Αυτή η μέθοδος βασίζεται κυρίως στην αρχή ότι τα διάφορα παράγωγα αιμοσφαιρίνης φέρουν διαφορετικά φάσματα απορρόφησης.

Τα παράγωγα αιμοσφαιρίνης είναι η δεοξυαιμοσφαιρίνη (HHb), η οξυαιμοσφαιρίνη (O₂Hb), η μεθαιμοσφαιρίνη (MetHb), η ανθρακυλαιμοσφαιρίνη (COHb) κ.α.

Οξυαιμοσφαιρίνη ονομάζεται η αιμοσφαιρίνη που είναι συνδεδεμένη με το οξυγόνο, ενώ δεοξυαιμοσφαιρίνη ονομάζεται η αιμοσφαιρίνη η οποία στερείται οξυγόνου.

Στη μεθαιμοσφαιρίνη, ο σίδηρος της αίμης είναι σε μορφή Fe³⁺ (όχι στη Fe²⁺ όπου υπάρχει φυσιολογικά στην αιμοσφαιρίνη). Οπότε η μεθαιμοσφαιρίνη δεν μπορεί να συνδεθεί με το οξυγόνο, το οποίο σημαίνει ότι δεν μπορεί να μεταφέρει οξυγόνο στους ιστούς.

Αρχικά, το προς ανάλυση δείγμα αίματος πρέπει να μετατραπεί σε ένα σύστημα «2 συστατικών/παραγώγων αιμοσφαιρίνης» (συνήθως επιλέγονται COHb/HHb). Για την μετατροπή χρησιμοποιείται η χημική ένωση διθειονώδες ή υδροθειώδες νάτριο (ισχυρή αναγωγική ουσία), η οποία μειώνει τον σίδηρο της αιμοσφαιρίνης τροποποιώντας την δομή της από οξυαιμοσφαιρίνη ή μεθαιμοσφαιρίνη σε δεοξυαιμοσφαιρίνη (HHb). Αντίθετα, η ανθρακυλαιμοσφαιρίνη δεν μπορεί να τροποποιηθεί σε δεοξυαιμοσφαιρίνη.

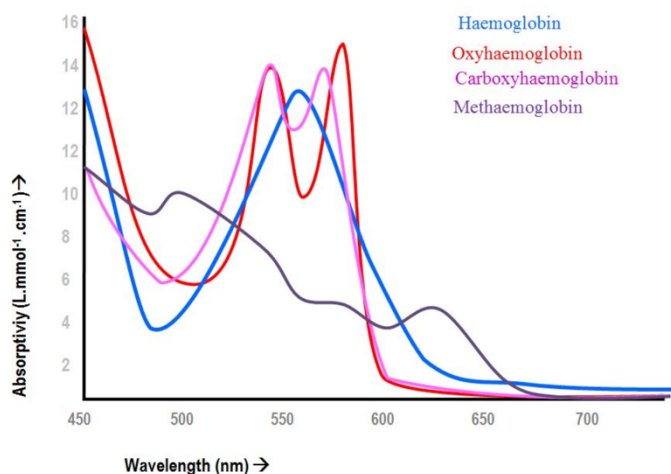
Στη συνέχεια, τα δύο παράγωγα της αιμοσφαιρίνης (COHb/HHb) αναλύονται σε δύο επιλεγμένα διαφορετικά μήκη κύματος. Οι μετρήσεις πραγματοποιούνται πριν και μετά την μετατροπή της αιμοσφαιρίνης στην ανηγμένη της μορφή (Δεοξυαιμοσφαιρίνη – HHb) στα ήδη επιλεγμένα

μήκη κύματος και με κάποιες σχετικά απλές μαθηματικές εξισώσεις, υπολογίζεται το ποσοστό του κορεσμού της COHb σε ένα δείγμα αίματος (% COHb). Πιο αναλυτικά είναι ο λόγος της COHb προς την ολική αιμοσφαιρίνη x100.

Έχουν δημοσιευτεί διάφορες μέθοδοι «δύο μήκων κύματος» στις οποίες χρησιμοποιούνται διαφορετικά μήκη κύματος. Συνήθως τα δύο μήκη κύματος που επιλέγονται είναι τα 558nm και τα 532nm. Η μέτρηση στα 558nm αντιπροσωπεύει το σημείο της μέγιστης διαφοράς μεταξύ της COHb και της HHb στο φάσμα απορρόφησης. Η μέτρηση στα 532nm αποτελεί το ισοσβεστικό σημείο, δηλαδή το σημείο στο οποίο η συνολική απορρόφηση δεν μεταβάλλεται με το χρόνο. Υπολογίζοντας τον λόγο 558/532 των μήκων κύματος που επιλέχθηκαν, το αποτέλεσμα αντιστοιχεί στην %COHb.

Μια εναλλακτική επιλογή για τον συνδυασμό των δυο μήκων κύματος είναι στα 430nm και στα 418nm αντίστοιχα. Αυτή η μέθοδος αξιολογεί τα αποτελέσματα μέσα σε μικρότερο εύρος μεταξύ των επιλεγμένων μήκων κύματος, με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφορετικές απορροφήσεις μεταξύ των παραγώγων αιμοσφαιρίνης και το σήμα στο φασματοφωτόμετρο τείνει να είναι πιο έντονο.

Η γραφικές παραστάσεις, ύστερα από μέτρηση της απορρόφησης σε συγκεκριμένα μήκη κύματος, δίνονται παρακάτω:



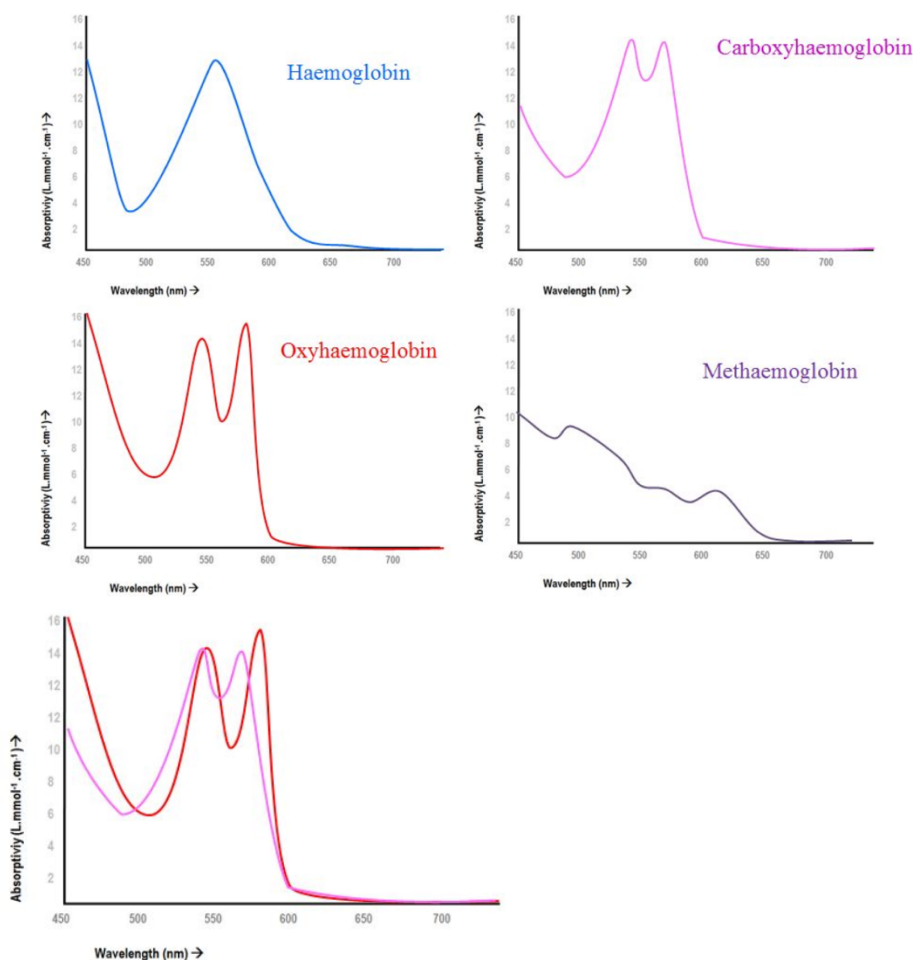


Figure 10 Γραφική αναπαράσταση των διαφόρων ειδών αιμοσφαιρίνης.

Παρατηρείται η διαφορά των γραφικών παραστάσεων μεταξύ των διαφόρων παραγώγων της αιμοσφαιρίνης. Ιδιαίτερα μπορεί να γίνει μια αδρή σύγκριση ανάμεσα στην ανθρακυλαιμοσφαιρίνη και στην οξυαιμοσφαιρίνη. Ενώ, οι παραστάσεις αυτών των δύο παραγώγων αιμοσφαιρίνης μοιάζουν μεταξύ τους, μπορούν να βρεθούν σχετικά εύκολα οι διαφορές τους καθώς σε ορισμένα μήκη κύματος η απορρόφηση της ανθρακυλαιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη ενώ σε άλλα μήκη κύματος υπερέχει η οξυαιμοσφαιρίνη. Από τις διαφορές στα φάσματα απορρόφησης είναι πιθανό να υπολογιστεί η συγκέντρωση της ανθρακυλαιμοσφαιρίνης.

Αυτοματοποιημένη μέθοδος πολλαπλών μήκων κύματος

Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί ειδικά, αυτόματα φασματοφωτόμετρα τα οποία ονομάζονται αλλιώς CO-οξύμετρα.

Η διαδικασία που ακολουθούν τα CO-οξύμετρα είναι σχετικά εύκολη, γρήγορη, μη-επεμβατική και δεν απαιτεί προετοιμασία του δείγματος. Γίνεται μέτρηση της ολικής αιμοσφαιρίνης (tHb), της COHb και άλλων παραγώγων της αιμοσφαιρίνης ταυτόχρονα σε λιγότερο από ένα λεπτό. Στη συνέχεια εμφανίζεται σε ψηφιακή οθόνη το ποσοστό της οξυαιμοσφαιρίνης και τη COHb. Ωστόσο η αυτοματοποιημένη μέθοδος έχει ένα μειονέκτημα. Υπάρχουν πολλές ουσίες και καταστάσεις που είναι ικανές να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της COHb όταν η μέτρηση πραγματοποιείται από τα CO-οξύμετρα.

Η HbF, η αλλαγή θερμοκρασίας και η χολερυθρίνη μπορούν να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της COHb. Άλλες πιθανές καταστάσεις που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα είναι η μεθαιμοσφαιρίνη και η οξυαιμοσφαιρίνη, μεταλλικά ιόντα, οργανικές ενώσεις και θολερότητα του δείγματος π.χ. λόγω υπερλιπιδαιμίας (επειδή στα μηχανήματα που είναι αυτοματοποιημένα δεν υπάρχει η δυνατότητα προσαρμογής στα διάφορα δείγματα, συγκριτικά με τα χειροκίνητα μηχανήματα). Γενικά ο κύριος ρόλος των CO-οξύμετρων θα έπρεπε να είναι ο ακριβής προσδιορισμός των παραγώγων αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με οξεία δηλητηρίαση από CO. Ωστόσο, σε χαμηλά επίπεδα της COHb η ακρίβεια της εξέτασης είναι περιορισμένη.

[34], [36], [37]

Φασματοφωτομετρικός προσδιορισμός της COHb στα νεογνά

Οι φασματοφωτομετρικές μέθοδοι είναι ευρέως δημοφιλείς γιατί είναι απλές, ακριβείς, γρήγορες και προσιτές. Ωστόσο έχει αναφερθεί πως οι φασματοφωτομετρικές μέθοδοι προσδιορισμού της HbCO μπορεί να έχουν λανθασμένο αποτέλεσμα όταν η προς μέτρηση αιμοσφαιρίνη είναι η HbF. Η HbF (αιμοσφαιρίνη των νεογνών) είναι παρόμοια σε δομή με την HbA (αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων), όμως έχει μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με το οξυγόνο.

Κατά τη γέννηση η HbF υπολογίζεται περίπου 75% της συνολικής αιμοσφαιρίνης και συνεχίζει να είναι η κυρίαρχη αιμοσφαιρίνη έως την ηλικία των 4 μηνών. Ύστερα από τους 4 μήνες ζωής μειώνεται δραστικά και φτάνει σε επίπεδα κοντά στο 0 κατά την ενήλικη ζωή.

Το φάσμα απορρόφησης της HbF αιμοσφαιρίνης είναι παρόμοιο με την HbA, όμως οι συντελεστές απορρόφησης διαφέρουν λόγω της αλλαγής στην κλίση της καμπύλης της HbF συγκριτικά με την αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων.

Αυτές οι μικρές διαφορές πιθανόν να προκαλέσουν ανακριβή αποτελέσματα όσον αφορά τον φασματοφωτομετρικό προσδιορισμό της HbCO στα νεογνά. Διάφορες μελέτες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα για αυτό το θέμα. Σε ορισμένες μελέτες όπως οι Vreman et al. και Mehrotra et al. υποστηρίζεται ότι τα αποτελέσματα από τον φασματοφωτομετρικό προσδιορισμό της HbCO είναι ψευδώς αυξημένα κατά την παρουσία της HbF αιμοσφαιρίνης. Έτσι λοιπόν, το ποσοστό των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων όταν χρησιμοποιούνται CO-οξύμετρα φτάνει έως και 8%. Ενώ άλλες μελέτες όπως οι Zwart et al. και Variend et al. αναφέρουν πως χρησιμοποιώντας διθειονώδες νάτριο και προκαλώντας αναγωγή στην αιμοσφαιρίνη του αίματος, μπορεί να μειώσει τα ποσοστά παρέμβασης της HbF και επομένως να μην υπάρχουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

Συγκεκριμένα στην μελέτη Lucie Vaillancourt et al. αναλύονται ορισμένα από τα παραπάνω θέματα. Για την ποσοτικοποίηση της HbCO στα νεογνά, στο προς ανάλυση δείγμα αίματος προστίθεται διθειονώδες νάτριο και ύστερα υδροξείδιο του νατρίου (NaOH). Το διθειονώδες νάτριο μετατρέπει τις περισσότερες μορφές αιμοσφαιρίνης (πχ οξυαιμοσφαιρίνη, μεθαιμοσφαιρίνη κ.α.) στην δεοξυαιμοσφαιρίνη (HHb). Η μοναδική αιμοσφαιρίνη που δεν μπορεί να μετατραπεί σε δεοξυαιμοσφαιρίνη είναι η ανθρακυλαιμοσφαιρίνη (HbCO). Έτσι αρχικά υπάρχει ένα ομοιόμορφο σύστημα από HbCO και HHb. Στη συνέχεια, το NaOH καθαρίζει το δείγμα και επιτρέπει ένα καλύτερο φασματοφωτομετρικό διαχωρισμό ανάμεσα στις HbCO και HHb. Τα φάσματα απορρόφησης των δύο μορφών αιμοσφαιρινών συνδυάζονται ώστε να σχηματιστούν δύο διαφορετικές κορυφές, η μια στα 530 nm και η άλλη στα 560 nm. Το φάσμα απορρόφησης των δύο κορυφών αλλάζει γραμμικά όταν υπάρχει περισσότερη συγκέντρωση της HbCO στο δείγμα.

Για την μέτρηση της HbCO χρησιμοποιείται η εξίσωση $HbCO (\%) = (2.21 - A_{560}/A_{530}) \times 79$.

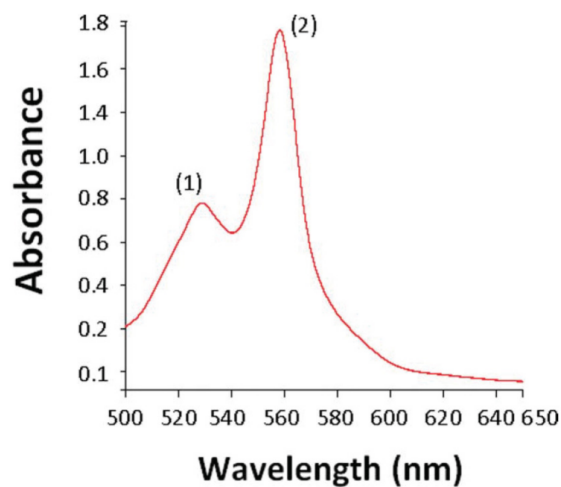


Figure 11 Φάσμα απορρόφησης της αιμοσφαιρίνης σε δείγμα αίματος νεογνού. (1) Μέγιστη απορρόφηση της HbCO στα 530 nm. (2) Μέγιστη απορρόφηση της HHb στα 560 nm

Όσον αφορά την επιρροή του διθειονώδους νατρίου στην HbF αιμοσφαιρίνη, στην μελέτη των Variend et al. αναφέρεται πως μπορεί να μειώσει τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ωστόσο σε πιο σύγχρονη μελέτη των Lucie Vaillancourt et al. η εκδοχή αυτή απορρίφθηκε διότι δεν εξαλείφεται απολύτως το ποσοστό παρέμβασης τη HbF στο τελικό αποτέλεσμα.

Για να επιβεβαιωθεί αυτή η άποψη εργαστηριακά, η ποσότητα που χρησιμοποιήθηκε για το διθειονώδες νάτριο τριπλασιάστηκε και ο χρόνος επώασης αυξήθηκε. Δεν υπήρχε καμία αλλαγή του αποτελέσματος ύστερα από τις τροποποιήσεις. Έτσι το συμπέρασμα ήταν πως το διθειονώδες νάτριο δεν εξαλείφει τα λάθος αποτελέσματα που προκύπτουν από την HbF.

[38], [39], [40]

Αντιμετώπιση της Δηλητηρίασης από Μονοξείδιο του Άνθρακα

Σε περιπτώσεις οξείας δηλητηρίασης, το πρώτο βήμα για την αντιμετώπιση της δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα είναι η απομάκρυνση του ασθενούς από το μολυσμένο περιβάλλον το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να εφαρμοστούν πρώτες βοήθειες στον ασθενή.

Ο κύριος στόχος είναι η εξάλειψη του μονοξειδίου του άνθρακα, προκειμένου να αποφευχθούν οι άμεσες αλλά και οι μακροπρόθεσμες συνέπειες στον οργανισμό. Δεν υπάρχει κάποιο φαρμακολογικό αντίδοτο για το μονοξείδιο του άνθρακα. Η θεραπεία της δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι το Οξυγόνο.

Υπάρχουν τρεις επιλογές που μπορεί να χορηγηθεί το οξυγόνο:

1. Με φυσιολογική αναπνοή σε αέρα δωματίου
2. Τοποθέτηση μάσκας με 100% οξυγόνο (νορμοβαρική θεραπεία)
3. 100% οξυγόνο στις 3 ατμόσφαιρες (υπερβαρική θεραπεία).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής του CO (δηλαδή ο χρόνος που απαιτείται ώστε να μειωθεί η συγκέντρωση του CO κατά 50%), ύστερα από φυσιολογική αναπνοή σε αέρα δωματίου υπολογίζεται περίπου στα 320 λεπτά. Η χορήγηση 100% οξυγόνου (νορμοβαρική θεραπεία) στον ασθενή μειώνει τον χρόνο ημίσειας ζωής στα 74 +/- 25 λεπτά. Ενώ η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο μπορεί να επιτύχει μείωση του χρόνου ημίσειας ζωής του CO σε περίπου 20 λεπτά.

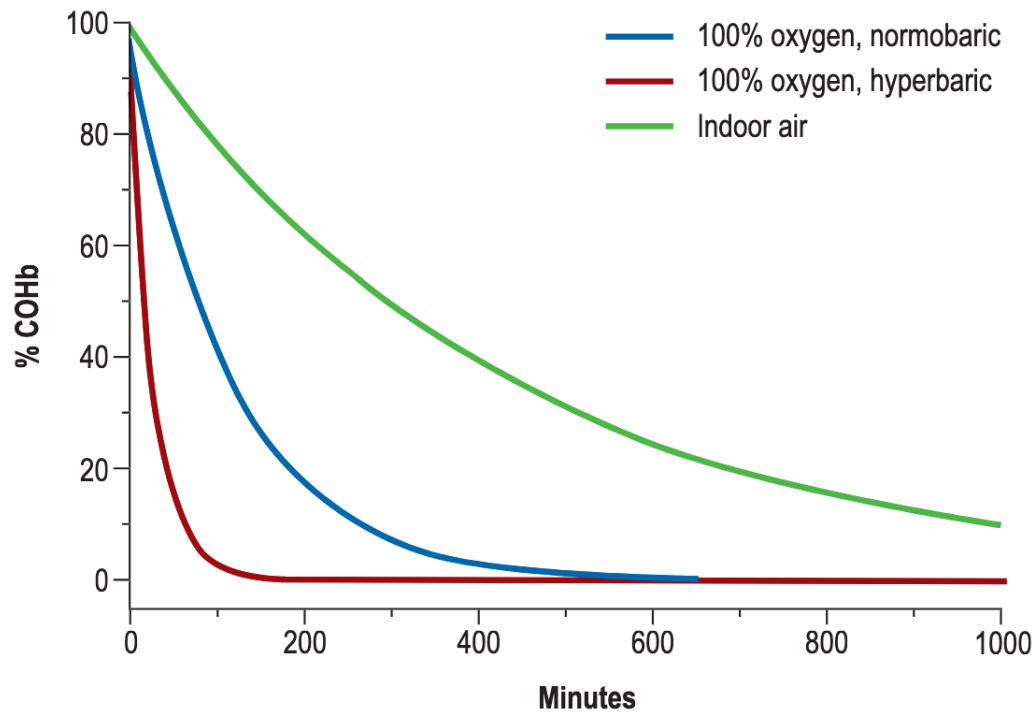


Figure 12 Γραφική παράσταση η οποία δείχνει τον χρόνο που χρειάζεται ώστε να μειωθεί το ποσοστό της ανθρακυλαιμοσφαιρίνης στον οργανισμό ύστερα από (α) υπερβαρική θεραπεία με 100% οξυγόνο, (β) νορμοβαρική θεραπεία με 100% οξυγόνο και (γ) φυσιολογική αναπνοή σε αέρα δωματίου

Η δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα επηρεάζει όργανα ζωτικής σημασίας όπως ο εγκέφαλος και η καρδιά. Γι' αυτό είναι πολύ σημαντικό να βρεθεί η πιο γρήγορη μορφή θεραπείας ώστε να αποφευχθεί ο περαιτέρω τραυματισμός των οργάνων αυτών.

Έχει βρεθεί ότι όσο πιο μεγάλη είναι η μερική πίεση του οξυγόνου (pO_2), τόσο πιο γρήγορα μπορεί να μειωθεί το CO. Έτσι στην θεωρία, η καλύτερη μορφή θεραπείας είναι το υπερβαρικό οξυγόνο διότι μπορεί να πετύχει το μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής του CO. Ωστόσο στην πράξη είναι αμφιλεγόμενο εάν τελικά πλεονεκτεί έναντι της νορμοβαρικής θεραπείας όσον αφορά τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα ή την αύξηση της επιβίωσης.

Ορισμένες μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο μπορεί να μειώσει την φλεγμονώδη διαδικασία, την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και την υπεροξειδωση λιπιδίων.

Η χορήγηση υπερβαρικού οξυγόνου ενδείκνυται κυρίως σε περιπτώσεις δηλητηρίασης με CO όπου ο ασθενής παρουσιάζεται με μειωμένη συνείδηση, κώμα, μυοκαρδιακή ισχαιμία, νευρολογικά ελλείμματα, εγκυμοσύνη ή πολύ αυξημένη συγκέντρωση COHb (>25-30%). Όσον αφορά την εγκυμοσύνη, δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. Οι ενδείξεις θεραπείας βασίζονται κυρίως σε θεωρητικές μελέτες και μελέτες σε ζώα. Ο λόγος που προτείνεται συνήθως η θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο είναι ότι κατά την εγκυμοσύνη, στο έμβρυο είναι πιο αργή η διαδικασία της εξάλειψης του CO από τον οργανισμό συγκριτικά με την μητέρα. Ειδικά σε παρατεταμένη έκθεση σε CO, η μέτρηση της εμβρυικής COHb είναι δυνατόν να ξεπεράσει τα επίπεδα της μητέρας. Συγκεκριμένα σε ένα case report που μελετήθηκε η διαφορά COHb ανάμεσα σε μητέρα και έμβρυο έδειξε πως η μέτρηση της COHb του εμβρύου ήταν 61% ενώ της μητέρας ήταν 7% μετά από μια ώρα θεραπείας με οξυγόνο. Αυτή η διαφορά οφείλεται κυρίως στην επικράτηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (HbF) στο έμβρυο. Το ίδιο ισχύει και στα νεογνά. Τα νεογνά - όπως και τα έμβρυα - έχουν πολύ αυξημένη την HbF αιμοσφαιρίνη. Επομένως, το CO συσσωρεύεται περισσότερο στον οργανισμό τους, αργεί να εξαλειφθεί τελείως και η COHb είναι πολύ πιο αυξημένη συγκριτικά με τους ενήλικες. Η θεραπεία με οξυγόνο θα πρέπει να συνεχιστεί έως ότου η μέτρηση COHb έχει μειωθεί σε κανονικές τιμές (<3%) και ο ασθενής είναι απαλλαγμένος από τα συμπτώματα.

[26], [31], [41]

Πρόγνωση και Επιπλοκές ασθενών με δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα (CO)

Η πρόγνωση των ασθενών που έχουν υποστεί δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, όπως η βαρύτητα της δηλητηρίασης, η ύπαρξη συνοσηροτήτων και τα ευρήματα από τον εργαστηριακό και απεικονιστικό έλεγχο.

Ασθενείς με παθολογικά ευρήματα σε απεικονιστικές μεθόδους όπως η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η αξονική τομογραφία (CT) παρουσιάζουν συνήθως δυσμενέστερη πρόγνωση. Επιπλέον, η εμμένουσα παρουσία νευρολογικών ελλειμμάτων, ιδίως μετά την οξεία φάση της δηλητηρίασης, σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα μόνιμης αναπηρίας. Η Κλίμακα της Γλασκώβης (GCS), ως δείκτης της νευρολογικής κατάστασης κατά την αρχική εκτίμηση, συσχετίζεται ισχυρά με την έκβαση: χαμηλές τιμές της κλίμακας αντανακλούν χειρότερη πρόγνωση.

Από εργαστηριακής άποψης, αρκετές μελέτες αναδεικνύουν θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων COHb και της βαρύτητας της κλινικής εικόνας. Υψηλότερες συγκεντρώσεις COHb συχνά αντανακλούν σοβαρότερη τοξική επίδραση και συνεπώς φτωχότερη πρόγνωση. Παράλληλα, έχει αναφερθεί ότι η αύξηση του λόγου γλυκόζης/καλίου (glucose/potassium ratio) δύναται να συνδέεται με την εμφάνιση καθυστερημένων νευροψυχιατρικών διαταραχών. Η παρουσία υπογλυκαιμίας ή υπεργλυκαιμίας μετά την έκθεση σε CO έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένη θνητότητα και δυσμενή έκβαση. Επιπλέον, η οξέωση θεωρείται αρνητικός προγνωστικός δείκτης.

Οι επιπλοκές είναι συχνές σε ασθενείς με κακή πρόγνωση και αντικατοπτρίζουν τη βαρύτητα της συστηματικής βλάβης. Σε αυτές περιλαμβάνονται: καταπληξία (shock), πνευμονία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, ραβδομυόλυση, καθώς και γνωσιακές διαταραχές όπως απώλεια μνήμης, άνοια, αμνησία, ψύχωση, ευερεθιστότητα, αφασίες, νόσος του Parkinson, φλοιώδης τύφλωση και καταθλιπτικές διαταραχές.

Η έκθεση στο CO ενδέχεται να μειώσει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής, κυρίως λόγω καρδιοτοξικότητας. Η χρόνια έκθεση μπορεί να επιδεινώσει ήδη υπάρχοντα καρδιολογικά νοσήματα και να προάγει την επιτάχυνση της αθηροσκλήρωσης. Ιδιαίτερα ευάλωτες ομάδες είναι τα άτομα με στεφανιαία νόσο και οι γυναίκες κατά την εγκυμοσύνη, οι οποίες διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο μακροχρόνιων επιπλοκών. [42], [43], [44], [45], [46]

4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συμπεράσματα

- Η δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα (CO) αποτελεί μια από τις συχνότερες και πλέον παραπλανητικές μορφές τοξικότητας, με υψηλή συχνότητα εμφάνισης και σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία.
- Η παθογένειά της εκτείνεται πέραν της απλής υποξίας, επηρεάζοντας δομικά και λειτουργικά ζωτικά όργανα μέσω σύνθετων κυτταρικών και μεταβολικών μηχανισμών.
- Ιδιαίτερα οι ευάλωτες ομάδες του πληθυσμού (νεογνά, ηλικιωμένοι, άτομα με προϋπάρχουσες καρδιοπνευμονικές παθήσεις) χρήζουν ιδιαίτερης προσοχής τόσο σε επίπεδο πρόληψης όσο και θεραπευτικής διαχείρισης.
- Η έγκαιρη διάγνωση είναι ζωτικής σημασίας και στηρίζεται σε μια τριάδα κριτηρίων: την αναγνώριση συμβατών συμπτωμάτων, την τεκμηριωμένη έκθεση σε πιθανή πηγή CO και τη μέτρηση αυξημένων επιπέδων COHb.
- Η αξιοποίηση σύγχρονων φασματοφωτομετρικών μεθόδων, παρά τις περιοριστικές παραμέτρους (όπως η παρουσία HbF στα νεογνά), επιτρέπει την ταχεία επιβεβαίωση της διάγνωσης και την άμεση θεραπευτική παρέμβαση.
- Σε μια εποχή όπου η τεχνολογική πρόοδος συνυπάρχει με αυξημένες περιβαλλοντικές και οικιακές πηγές κινδύνου, η ευαισθητοποίηση, η εκπαίδευση του πληθυσμού και η ενίσχυση των διαγνωστικών δυνατοτήτων οφείλουν να αποτελούν προτεραιότητες.
- Η κατανόηση της φυσιολογίας της αιμοσφαιρίνης, των μηχανισμών τοξικότητας και των παραγόντων που επηρεάζουν την πρόγνωση, είναι καθοριστικής σημασίας για την αποτελεσματική αντιμετώπιση ενός «σιωπηλού» αλλά εν δυνάμει θανατηφόρου κινδύνου.

Περίληψη

Το μονοξείδιο του άνθρακα (CO) είναι ένα άχρωμο, άοσμο και άγευστο αέριο που παράγεται από την ατελή καύση υδρογονανθράκων. Χαρακτηρίζεται ως «σιωπηλός δολοφόνος» λόγω της δυσκολίας ανίχνευσής του. Όταν εισπνέεται, δεσμεύεται ισχυρά από την αιμοσφαιρίνη (Hb), σχηματίζοντας την ανθρακυλαιμοσφαιρίνη (COHb), η οποία μειώνει την ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο, προκαλώντας ιστική υποξία και πιθανές νευρολογικές ή καρδιακές επιπλοκές.

Ιστορικά, η τοξικότητα του CO ήταν γνωστή από την αρχαιότητα. Από τον Αριστοτέλη έως τον Claude Bernard τον 19^ο αιώνα, η γνώση για τη δράση και τον μηχανισμό του CO εξελίχθηκε, ενώ τον 20^ο αιώνα εστιάστηκε στη θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο και στην κατανόηση της κυτταρικής του τοξικότητας.

Η αιμοσφαιρίνη, πρωτεΐνη μεταφοράς οξυγόνου στο αίμα, εμφανίζεται σε διάφορες μορφές καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του ανθρώπου. Η HbA ($\alpha_2\beta_2$) είναι η επικρατούσα μορφή στους ενήλικες. Κατά την εμβρυική και νεογνική ηλικία κυριαρχεί η HbF ($\alpha_2\gamma_2$), η οποία παρουσιάζει σημαντικά αυξημένη συγγένεια με το οξυγόνο αλλά και με το CO, γεγονός που καθιστά τα νεογνά ιδιαίτερα ευάλωτα σε υποξία σε περίπτωση δηλητηρίασης. Η HbF υποχωρεί σταδιακά στους πρώτους μήνες ζωής, και αντικαθίσταται από HbA.

Η μυοσφαιρίνη, που βρίσκεται στους μύες, επίσης δεσμεύει το CO και ενισχύει τις καρδιακές βλάβες.

Ο κύριος μηχανισμός τοξικότητας του CO περιλαμβάνει την αντικατάσταση του O₂ από το CO στην αιμοσφαιρίνη και τη δυσλειτουργία μιτοχονδρίων λόγω αναστολής της κυτοχρωμικής οξειδάσης, οδηγώντας σε γαλακτική οξέωση και παραγωγή ελευθέρων ριζών.

Επιδημιολογικά, η δηλητηρίαση από CO αποτελεί μία από τις πιο συχνές θανατηφόρες δηλητηριάσεις παγκοσμίως. Κύριες πηγές περιλαμβάνουν καυσάερια, φωτιές, συσκευές θέρμανσης και καπνό από τσιγάρα.

Τα συμπτώματα δηλητηρίασης ποικίλουν ανάλογα με τα επίπεδα COHb, και κυμαίνονται από πονοκέφαλο και ζάλη έως σπασμούς, κώμα και θάνατο. Ειδικά οι ευάλωτες ομάδες (βρέφη, ηλικιωμένοι, έγκυες, ασθενείς με καρδιοπάθειες ή αναιμία) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο.

Η διάγνωση της δηλητηρίασης βασίζεται σε τρία θεμελιώδη στοιχεία: την παρουσία συμβατών συμπτωμάτων (π.χ. κεφαλαλγία, ίλιγγο, διαταραχές συνείδησης), την ύπαρξη ιστορικού έκθεσης σε CO, και την ανίχνευση αυξημένων επιπέδων COHb.

Η μέτρηση των επιπέδων COHb γίνεται κυρίως μέσω φασματοφωτομετρικών μεθόδων, που βασίζονται στη διαφορετική απορρόφηση φωτός από τα παράγωγα της αιμοσφαιρίνης. Δύο κύριες μέθοδοι χρησιμοποιούνται: η παραδοσιακή μέθοδος δύο μηκών κύματος και η πιο σύγχρονη αυτοματοποιημένη μέθοδος πολλαπλών μηκών (με CO-οξύμετρα). Οι μέθοδοι αυτές έχουν υψηλή ακρίβεια, ωστόσο η παρουσία της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF), ιδιαίτερα στα νεογνά, ενδέχεται να επηρεάσει την ακρίβεια των μετρήσεων, οδηγώντας σε ψευδώς αυξημένες τιμές COHb.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση επικεντρώνεται στην απομάκρυνση του ασθενούς από την πηγή του CO, στη χορήγηση υψηλών ροών οξυγόνου και, σε σοβαρές περιπτώσεις, στη χρήση υπερβαρικής οξυγονοθεραπείας.

Η έγκαιρη διάγνωση και παρέμβαση είναι καθοριστικής σημασίας για την αποτροπή μακροχρόνιων νευρολογικών επιπλοκών και τη βελτίωση της πρόγνωσης.

Summary

Carbon monoxide (CO) is a colorless, odorless, and tasteless gas produced by the incomplete combustion of hydrocarbons. It is often referred to as a "silent killer" due to the difficulty of detecting its presence. When inhaled, CO binds strongly to hemoglobin (Hb), forming carboxyhemoglobin (COHb), which significantly reduces the blood's oxygen-carrying capacity, leading to tissue hypoxia and potential neurological or cardiac complications.

Historically, the toxicity of CO has been recognized since antiquity. From Aristotle to Claude Bernard in the 19th century, the understanding of CO's action and toxic mechanisms evolved. During the 20th century, research focused on hyperbaric oxygen therapy and the cellular toxicity of CO.

Hemoglobin, an oxygen-carrying protein in red blood cells, consists of various forms throughout human development. HbA ($\alpha_2\beta_2$) is the predominant form in adults. During fetal and neonatal life, HbF ($\alpha_2\gamma_2$) prevails, exhibiting significantly higher affinity for both oxygen and CO. This makes neonates particularly vulnerable to hypoxia in cases of CO poisoning. HbF is gradually replaced by HbA in the first few months after birth.

Myoglobin, a protein found in muscle tissue, also binds CO, further contributing to cardiac damage.

The main toxic mechanism of CO involves the displacement of O₂ from hemoglobin and mitochondrial dysfunction due to inhibition of cytochrome oxidase, leading to lactic acidosis and free radical production.

Epidemiologically, CO poisoning is among the most common fatal poisonings worldwide. Major sources include vehicle exhaust, fires, heating systems, and tobacco smoke.

Symptoms vary depending on COHb levels and may range from headache and dizziness to seizures, coma, or death. Vulnerable populations include infants, the elderly, pregnant women, and individuals with cardiac or hematological conditions.

Diagnosis is based on three key elements: compatible symptoms (e.g., headache, dizziness, altered consciousness), a history of possible exposure to CO, and elevated COHb levels.

Measurement is primarily performed using spectrophotometric methods, based on the differential light absorption of hemoglobin derivatives. Two main approaches are used: the traditional two-wavelength method and modern automated multi-wavelength techniques (CO-oximeters). In neonates, the presence of HbF may interfere with accuracy, leading to falsely elevated COHb readings.

Treatment focuses on immediate removal from the source, administration of high-flow oxygen, and in severe cases, hyperbaric oxygen therapy. Timely diagnosis and intervention are crucial to prevent long-term neurological complications and improve clinical outcomes.

Πηγές

1. Hiroshi Kinoshita, Hülya Türkan, Slavica Vucinic, Shahab Naqvi, Rafik Bedair, Ramin Rezaee, and Aristides Tsatsakis “**Carbon monoxide poisoning**” *Toxicol Rep.* 2020; 7: 169–173., Published online 2020 Jan 20., doi: 10.1016/j.toxrep.2020.01.005, PMCID: PMC6992844, PMID: 32015960
2. Bierhals, Jürgen (2001). “**Carbon Monoxide**”. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH. doi:10.1002/14356007.a05_203. ISBN 978-3527306732
3. Lars Eichhorn, Marcus Thudium, Björn Jüttner “**The Diagnosis and Treatment of Carbon Monoxide Poisoning**” 2018 Dec; 115(51-52): 863–870.
4. Christopher P. Hopper, Paige N. Zambrana, Ulrich Goebel, Jakob Wollborn “**A brief history of carbon monoxide and its therapeutic origins**” Available online 7 April 2021
5. Ioannis-Fivos Megas, Justus P. Beier and Gerrit Grieb, “**The History of Carbon Monoxide Intoxication**”, *Medicina (Kaunas)*. 2021 May; 57(5): 400., Published online 2021 Apr 21., doi: 10.3390/medicina57050400, PMCID: PMC8143000.
6. O Hofmann, R Mould, T Brittain “**Allosteric modulation of oxygen binding to the three human embryonic haemoglobins**”, PMID: 7887890, PMCID: PMC1136530, DOI: 10.1042/bj3060367
7. Blanche P Alter, Philip S Rosenberg, Thomas Day, Stephan Menzel, Neelam Giri, Sharon A Savage, Swee Lay Thein, “**Genetic regulation of fetal haemoglobin in inherited bone marrow failure syndromes**”, PMID: 23713742, PMCID: PMC3720816, DOI: 10.1111/bjh.12399
8. Swee Lay Thein, Stephan Menzel, Mark Lathrop, Chad Garner, “**Control of fetal hemoglobin: new insights emerging from genomics and clinical implications**”, PMID: 19808799, PMCID: PMC2758709, DOI: 10.1093/hmg/ddp401
9. M R Busch, J E Mace, N T Ho, C Ho “**Roles of the beta 146 histidyl residue in the molecular basis of the Bohr effect of hemoglobin: a proton nuclear magnetic resonance study**”, PMID: 1993201, DOI: 10.1021/bi00221a020
10. Mostafa H. Ahmed, Mohini S. Ghatge, Martin K. Safo “**Hemoglobin: Structure, Function and Allostery**” *Subcell Biochem.* Author manuscript; available in PMC 2020

- Jul 20., Published in final edited form as: *Subcell Biochem.* 2020; 94: 345–382.
doi: 10.1007/978-3-030-41769-7_14
11. Hidde A. Zittersteijn, Cornelis L. Harteveld, Stefanie Klaver-Flores, Arjan C. Lankester, Rob C. Hoeben, Frank J. T. Staal, Manuel A. F. V. Gonçalves “**A Small Key for a Heavy Door: Genetic Therapies for the Treatment of Hemoglobinopathies**”, *Front. Genome Ed.*, 04 February 2021, Sec. Genome Editing in Blood Disorders, Volume 2 - 2020 | <https://doi.org/10.3389/fgeed.2020.617780>
 12. Alain J. Marengo-Rowe, MD “**Structure-function relations of human hemoglobins**” *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2006 Jul; 19(3): 239–245.,
doi: 10.1080/08998280.2006.11928171, PMCID: PMC1484532, PMID: 17252042
 13. Naoya Shibayama, “**Allosteric transitions in hemoglobin**”, February 2020, 129335
 14. David A. Gell, “**Structure and function of haemoglobins**”, May 2018, Pages 13-42
 15. Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko, Gregory J. Gatto, Jr., Lubert Stryer “**Biochemistry**” 8th edition, ISBN-13: 978-1-4641-2610-9, ISBN-10: 1-4641-2610-0
 16. K Adachi, P Konitzer, J Pang, K S Reddy, S Surrey, “**Amino acids responsible for decreased 2,3-biphosphoglycerate binding to fetal hemoglobin**”, 1997 Oct 15;90(8):2916-20., PMID: 9376571
 17. M.T. Wilson, B.J. Reeder “**MYOGLOBIN**”, University of Essex, Colchester, UK
Available online 13 May 2006, *Encyclopedia of Respiratory Medicine*, 2006, Pages 73-76
 18. Culnan DM, Craft-Coffman B, Bitz GH, et al. **Carbon monoxide and cyanide poisoning in the burned pregnant patient: an indication for hyperbaric oxygen therapy.** *Ann Plast Surg.* 2018;80(2)(3):106–112.
 19. Jose-Ramon Alonso, Francesc Cardellach, Sònia López, Jordi Casademont, Òscar Miró “**Carbon Monoxide Specifically Inhibits Cytochrome C Oxidase of Human Mitochondrial Respiratory Chain**” First published: 08 September 2003
 20. Atilla Alp Gozubuyuk, Huseyin Dag, Alper Kacar, Yakup Karakurt, and Vefik Arica “**Epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation, and treatment of carbon monoxide poisoning in child, infant, and fetus**” *North Clin Istanbul.* 2017; 4(1): 100–107.
Published online 2017 May 10. doi: 10.14744/nci.2017.49368

21. Venning H, Robertson D, Milner AD. **Carbon monoxide poisoning in an infant.** *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284:651.
22. Jason J. Rose, Ling Wang, Qinzi Xu, Charles F. McTiernan, Sruti Shiva, Jesus Tejero, and Mark T. Gladwin **“Carbon Monoxide Poisoning: Pathogenesis, Management, and Future Directions of Therapy”** *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar 1; 195(5): 596–606. Published online 2017 Mar 1. doi: 10.1164/rccm.201606-1275CI
23. Omaye ST. **«Metabolic modulation of carbon monoxide toxicity».** *Toxicology*, November 2002, 180 (2): 139–50. doi:10.1016/S0300-483X(02)00387-6. PMID 12324190
24. Stefanidou, Maria E. PharmD, PhD; Maravelias, Constantine P. BiolD, PhD; Dona, Artemis A. PharmD, PhD; Pistos, Constantine M. PharmD, PhD; Spiliopoulou, Chara A. MD, PhD; Athanaselis, Sotirios A. PharmD, PhD **“Carbon Monoxide–Related Deaths in Greece-A 23-Year Survey”** *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology* 33(2):p 128-131, June 2012. | DOI: 10.1097/PAF.0b013e318252eca9
25. Vassiliki A. Boumba, I Ph.D.; Minas Georgiadis, I M.D.; Nikolae Mirescu, I M.D.; and Theodore Vougiouklakis, I M.D. **“Fatal Intoxications in a Forensic Autopsy Material from Epirus, Greece, During the Period 1998-2010”**, *J Forensic Sci*, March 2013, Vol. 58, No. 2 doi: 10.1111/1556-4029.12014
26. Blumenthal I. **“Carbon monoxide poisoning”.** *J R Soc Med*. 2001 Jun;94(6):270-2. doi: 10.1177/014107680109400604. PMID: 11387414; PMCID: PMC1281520.
27. Kent Olson, MD, FACEP, FACMT, FACCT, Medical Director and Clinical Professor of Medicine & Pharmacy and Craig Smollin, MD, Assistant Medical Director and Clinical Professor of Medicine **“Carbon monoxide poisoning (acute)”** *BMJ Clin Evid*. 2008; 2008: 2103. Published online 2008 Jul 23.
28. Choi IS. **«Carbon monoxide poisoning: systemic manifestations and complications».** *Journal of Korean Medical Science* (2001) 16 (3): 253–261. PMID 11410684. PMC 3054741
29. Tritapepe L; Macchiarelli G; Rocco M; Scopinaro F; Schillaci O; Martuscelli E; Motta PM. **«Functional and ultrastructural evidence of myocardial stunning after acute carbon monoxide poisoning».** *Critical Care Medicine* 1998, 26 (4): 797–801.

30. Nelson, LH· Flomenbaum N· Goldfrank LR· Hoffman RL· Howland MD· Neal AL (2002). **«Carbon Monoxide»**. Goldfrank's toxicologic emergencies, New York: McGraw-Hill. Pages 1689–1704. ISBN 0-07-136001-8.
31. Eichhorn L, Thudium M, Jüttner B. **“The Diagnosis and Treatment of Carbon Monoxide Poisoning”**. Dtsch Arztebl Int. 2018 Dec 24;115(51-52):863-870. doi: 10.3238/arztebl.2018.0863. PMID: 30765023; PMCID: PMC6381775.
32. Goldstein M (December 2008). **«Carbon monoxide poisoning»**. Journal of Emergency Nursing: JEN: Official Publication of the Emergency Department Nurses Association 34 (6): 538–542. doi:10.1016/j.jen.2007.11.014. PMID 19022078
33. Struttman T, Scheerer A, Prince TS, Goldstein LA. **«Unintentional carbon monoxide poisoning from an unlikely source»**. The Journal of the American Board of Family Practice 11 (6): 481–484. PMID 9876005
34. Boumba VA, Vougiouklakis T. **“Evaluation of the methods used for carboxyhemoglobin analysis in postmortem blood”**. International Journal of Toxicology 2005; 24(4): 275–281. doi: 10.1080/10915810591007256
35. BATRA, S. (2022). **“SPECTROPHOTOMETER – Principle, Components, Working & Application”** BIOCHEMISTRY PRACTICALS. Paramedics World. Retrieved 6 June 2022
36. Jacob M Samuel, Joseph Kahl, Mary Elizabeth Zaney, George Hime **“Comparison of Spectrophotometric Methods for the Determination of Carboxyhemoglobin in Postmortem Blood”** June 2021 Journal of Analytical Toxicology 45(8), DOI:10.1093/jat/bkab065
37. Klendshoj, Niels C., Milton Feldstein, and Alice L. Sprague. **“The spectrophotometric determination of carbon monoxide.”** Journal of Biological Chemistry 183.1 (1950): 297-303.
38. Lucie Vaillancourt | Brigitte Desharnais | Nathalie Goudreau | Pascal Mireault **“Interference of fetal hemoglobin in the determination of carboxyhemoglobin by spectrophotometry”** CANADIAN SOCIETY OF FORENSIC SCIENCE JOURNAL POST-PRINT, Received 16 April 2015 / Accepted 14 August 2015 / Published 30 November 2015, DOI: 10.1016/j.forsciint.2012.06.017

39. Katsumata Y, Aoki M, Sato K, Suzuki O, Oya M, Yada S. **"A simple spectrophotometry for determination of carboxyhemoglobin in blood."** *Journal of Forensic Science* 1982; 27(4): 928–934. doi: 10.1520/JFS12212J
40. Vreman H, Ronquillo R, Ariagno R, Schwartz H, Stevenson D. **"Interference of fetal hemoglobin with the spectrophotometric measurement of carboxyhemoglobin."** *Clinical Chemistry* 1988; 34(4): 975–977. doi: 10.1093/clinchem/34.5.975
41. Savioli G, Gri N, Ceresa IF, Piccioni A, Zanza C, Longhitano Y, Ricevuti G, Daccò M, Esposito C, Candura SM. **"Carbon Monoxide Poisoning: From Occupational Health to Emergency Medicine"**. *J Clin Med*. 2024 Apr 23;13(9):2466. doi: 10.3390/jcm13092466. PMID: 38730995; PMCID: PMC11084260.
42. Huang CC, Chung MH, Weng SF, Chien CC, Lin SJ, Lin HJ, Guo HR, Su SB, Hsu CC, Juan CW. **Long-term prognosis of patients with carbon monoxide poisoning: a nationwide cohort study.** *PLoS One*. 2014 Aug 28;9(8):e105503. doi: 10.1371/journal.pone.0105503. PMID: 25167083; PMCID: PMC4148326.
43. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. **Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen.** *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 01;176(5):491-7.
44. E. Demirtaş, İ. Korkmaz, Y.K. Tekin, E. Demirtaş, İ. Çaltekin **"Assessment of serum glucose/potassium ratio as a predictor for delayed neuropsychiatric syndrome of carbon monoxide poisoning"** *Hum Exp Toxicol*, 40 (2) (2021), pp. 207-213
45. J.A. Sokal, E. Kralkowska **The relationship between exposure duration, carboxyhemoglobin, blood glucose, pyruvate and lactate and the severity of intoxication in 39 cases of acute carbon monoxide poisoning in man** *Arch Toxicol*, 57 (3) (1985), pp. 196-199, 10.1007/bf00290887
46. D.G. Penney, C.C. Helfman, J.C. Dunbar Jr., L.E. McCoy **Acute severe carbon monoxide exposure in the rat: effects of hyperglycemia and hypoglycemia on mortality, recovery, and neurologic deficit** *Can J Physiol Pharmacol*, 69 (8) (1991), pp. 1168-1177, 10.1139/y91-171