

Zastrupitve z ogljikovim monoksidom

Avtor:

Davor Romih, dr. med., spec. med. dela, prometa in športa, ZVD

Ogljikov monoksid (CO) je plin brez barve, okusa ali vonja. Spada v skupino kemijskih dušljivcev, kamor sta uvrščena še cianid (HCN) in vodikov sulfid. Ima specifično težo 0,97. Zastrupitev z ogljikovim monoksidom predstavlja najpogostejše zastrupitve pri ljudeh. Pri zastrupitvah z ogljikovim monoksidom ni znanega antidota, izbira terapije je kisik. Večina preživelih bo po akutni zastrupitvi z ogljikovim monoksidom imela povečano tveganje za kardiovaskularna in nevrološka obolenja ter posledično tudi povečano smrtnost na račun omenjenih obolenj. (Rose J., 2018)

Pri zastrupitvi z ogljikovim monoksidom pride do zmanjšanja kapacitete krvi za oskrbo s kisikom, hkrati pa CO direktno zavre citokrom oksigenazo, veže se na mioglobin in poslabša kontraktilnost miokarda, zaradi vazodilatatornega učinka povzroči sistemsko hipotenzijo in s tem poslabša ishemijo organov. Klinična slika akutno izpostavljenega je odvisna od koncentracije CO v zraku, časa vdihavanja in fizične aktivnosti osebe ter zato pogosto ni v sorazmerju s koncentracijo karboksihemoglobina (COHb) v krvi. (Jamšek Marija, 2013)

ZNAKI IN SIMPTOMI ZASTRUPITVE

Klinični simptomi in znaki zastrupitve so lahko zelo različni. Lahko se pojavljajo samo v obliki glavobola in omotice ter se stopnjujejo preko nemoči, slabosti, bruhanja, motenj vida, zaspanosti do sinkope, kome in smrti posameznika. Stopnja smrtnosti pri zastrupitvah s CO je med 1 in 3 %. Večji delež posameznikov, ki preživijo akutno stopnjo zastrupitve, kasneje v življenju trpijo za nevrološkimi posledicami. Nevrološka prizadetost ne korelira nujno s koncentracijo CO v plazmi v času zastrupitve, ampak najverjetneje predstavlja učinke CO na celično dihanje, stopnjo vnetja, količino prostih radikalov (v srcu in možganih). Možganske okvare se pojavljajo v 15–40 % vseh pacientih, pri približno tretjini pa se pojavljajo kasni učinki zastrupitve na srcu (srčno popuščanje, aritmije, leva ventrikularna disfunkcija, miokardni infarkt). Dolgoročno spremljanje preživelih pacientov z magnetno resonanco možganov kaže tudi na povečano tveganje za difuzno atrofijo bele in sive možganovine.

ETIOLOGIJA IN PATOGENEZA

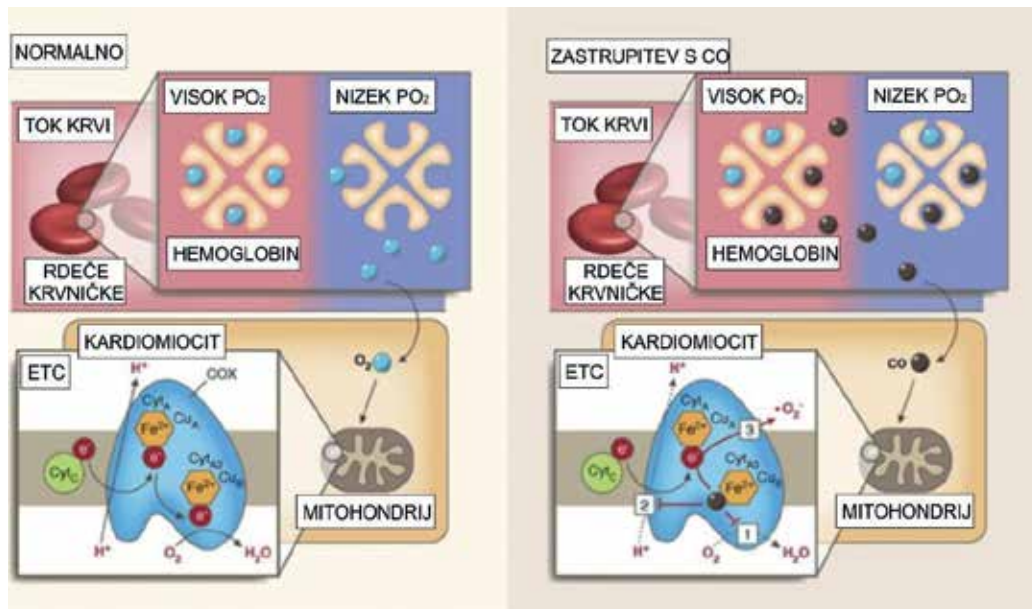
CO je plin brez barve, okusa ali vonja. Nastaja pri nepopolnem izgorevanju organskih spojin, kot na primer v primeru požarov, izpustov emisije cestnega prometa,

nepripravnega delovanja peči. (Rose J., 2018) V industriji se uporablja kot aktivno reduktivno sredstvo pri proizvodnji kovin (železo, baker, svinec, cink). Uporablja se tudi pri proizvodnji kislin, estrov. Največjo izpostavljenost v industrijskem okolju predstavljajo metalurški procesi, kjer lahko izpusti peči predstavljajo tudi do 30 % CO. Prav tako so višjim koncentracijam izpostavljeni gasilci, gradbeni delavci in rudarji. Nižje izpostavljenosti v delovnem okolju imajo varilci, avtomehaniki, delavci na bencinskih črpalkah, poklicni vozniki, policisti in delavci na cestninskih postajah. (Šarić, 2002) Izpostavljenost 10 ppm CO predstavlja COHb koncentraciji 2 %. (Raub JA, 2000) Raziskave kažejo, da vrednosti, višje od 6 ppm, predstavljajo dolgoročno tveganje za okvare zdravja. (Penney D, 2010)

HB – SPECIFIČNI UČINKI

CO po vdihavanju preko pluč hitro difundira preko alveolarne membrane in se v eritrocitih veže na hemoglobin ter tvori kompleks karboksimeglobin (COHb). Afiniteta za vezavo na hemoglobin je kar 250-krat višja od kisika, kar preprečuje hemoglobinu izvajane osnovnih fizioloških nalog – prenos kisika do tkiv. Hkrati povzroči povišana koncentracija CO pomik disociacijske krivulje za oksihemoglobin v levo, kar dodatno zmanjšuje sproščanje kisika v tkivih. Poleg vezave na hemoglobin se CO prav tako veže na mioglobin v skeletnih mišicah in na metaloencime v srčni mišici (citokrom p-450). (Šarić, 2002) (Rose J., 2018)

Stopnja smrtnosti pri zastrupitvah s CO je med 1 in 3 %. Večji delež posameznikov, ki preživijo akutno stopnjo zastrupitve, kasneje v življenju trpijo za nevrološkimi posledicami.



Slika 1: Učinki CO na hemoglobin in mitohondrije: Fiziološko stanje: Hemoglobin veže kisik ter ga dostavi k tkivom, kjer je koncentracija kisika nizka. Zastrupitev s CO: CO se veže na Hb, zaradi česar se v tkivih zniža transport kisika, hkrati pomakne disociacijsko krivuljo v levo, zaradi česar se kisik težje sprošča v tkiva. (Rose, in drugi, 2017)

INHIBICIJA MITOHONDRIJA IN NASTANEK PROSTIH RADIKALOV

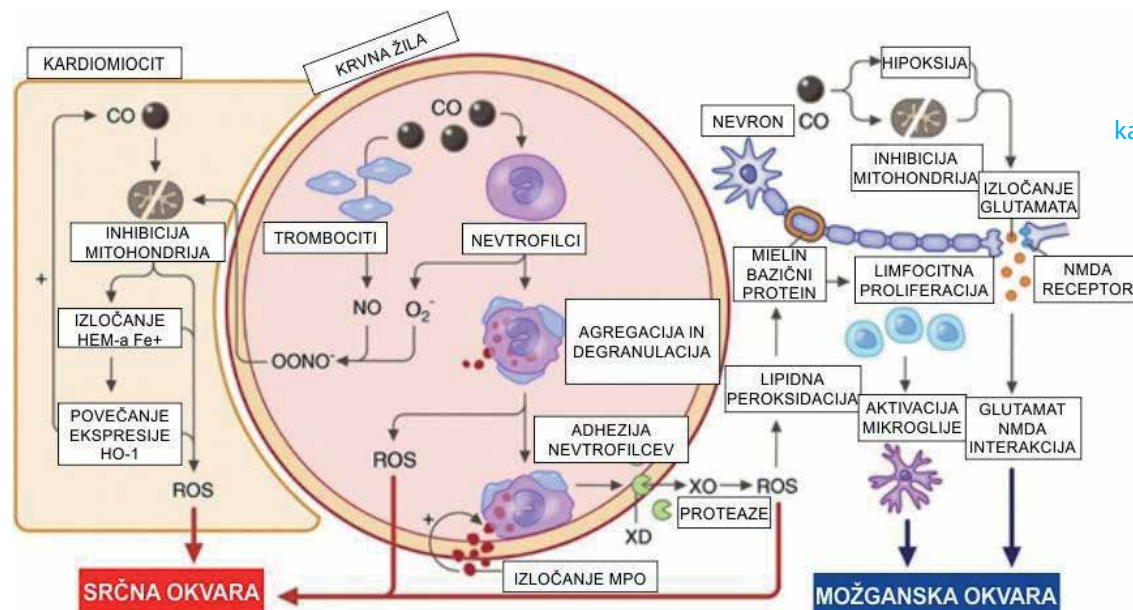
CO inhibira celično dihanje v mitohondrijih z vezavo na hem α_3 (aktivno mesto), kar posledično zavre oksidativno fosforilacijo. (Goldbaum LR, 1976) Z inhibirano ciklooksigenazo se oksidativna fosforilacija upočasni, zaradi česar upade količina ATP v tkivih (srce, možgani, ...). Ostali kompleksi v dihalni verigi posledično proizvajajo superoksidi, kar povzroča dodatne okvare na celičnem in tkivnem nivoju. (Lo Iacono L, 2011)

PROINFLAMATORNI (VNETNI) UČINKI

CO aktivira trombocite k sproščanju NO iz hemoproteinov, ki se nahajajo na površini trombocitov. (Thom SR, 1994) Prosti NO lahko nato reagira s superoksidi v peroksinitrite, ki dodatno okvarjajo delovanje mitohondrijev. Hkrati se poveča aktivacija trombocitov. Slednji nato stimulirajo degranulacijo

nevtrofilcev, ki izločajo mieloperoksidaze (MPO). (Thom SR B. V., 2006) Slednji prav tako povečajo vnetni odgovor z aktivacijo, adhezijo in degranulacijo nevtrofilcev. (Thom SR B. V., 2006) V tej kaskadi se tvorijo reaktivne kisikove spojine (ROS), ki skupaj s MPO katalizirajo lipidno peroksidacijo. Tako se v možganovini sprožita limfocitni odgovor ter aktivacija mikroglije. (Neuman T, 2008) Slednje kažejo raziskave na cerebrospinalni tekočini s CO-zastrupljenimi pacienti, ki so imeli dolgoročne nevrološke posledice. Pri teh pacientih so odkrili povečano vnetno aktivnost še dolgo po koncu izpostavljenosti CO. Okvare najverjetneje ne korelirajo z nivojem COHb v času zastrupitve. (Thom SR B. V., 2006) (Kuroda H, 2015) Vnetna kaskada povzročena z NO in ROS tako pripomore k tkivni poškodbi srca in možganov.

Ishemična okvara možganov lahko nastane zaradi ekscitotoksičnosti, acidoze, elektrolitskega neravnovesja, depolarizacije celic, oksidativnega stresa, vnetja in apoptoze celic. (Doyle KP, 2008)



Slika 2: Vnetna kaskada, povzročena z NO in ROS

ZNAKI IN SIMPTOMI ZASTRUPITVE

Zastrupitev s CO klinično dokazujemo s triado:

- » Simptomi in znaki bolezni značilni za zastrupitev s CO.
- » Anamneza izpostavljenosti CO.
- » Povišan COHb. (Hampson NB, 2012)

Najpogostejši simptomi zastrupitve se kažejo kot glavobol, omotica, vrtoglavica, slabost, bruhanje, bolečina v prsnem košu, izguba zavesti. (Hampson NB, 2012) Pri kronični zastrupitvi s CO simptome in znake bolezni težje prepoznamo. Najpogosteje se kronična zastrupitev kaže z znižano kognitivno funkcijo ter nevrološkimi okvarami. (Penney D, 2010) Za kronično zastrupitev s CO so znani tudi kronična utrujenost, omotica, parastezije, policitemija, bolečina v trebušni votlini, diareja in pogosta vnetna obolenja. (Weaver, 2009) (Penney, 2008)

Tabela 1: Simptomi in znaki zastrupitve (v odvisnosti od koncentracije s CO nasičenega hemoglobina) (Šarić, 2002)

| Koncentracija COHb | Simptomi in znaki zastrupitve |
|--------------------|--|
| < 1 % | Asimptomatski potek |
| 2,5–5 % | Brez simptomov zastrupitve; kompenzatorno povečanje pretoka krvi v vitalne organe; kroničnim srčnim bolnikom primanjkuje kompenzatorne rezerve |
| 5–10 % | Povečana občutljivost na svetlobo |
| 10–20 % | Lažji glavobol; pritisk v čelu; občutek težje sape ob naporu; smrtonosen za plod pri izpostavljeni materi; smrtna koncentracija za srčne bolnike |
| 20–30 % | Slab in umirjen glavobol, bruhanje, občasni nehoteni drobni gibi rok |
| 30–40 % | Močan glavobol, vrtoglavica, bruhanje, slabost, razdražljivost in zmanjšana presoja, možna sinkopa |
| 40–50 % | Enaki simptomi kot pri koncentraciji 30–40 %, vendar močnejše izraženi, z večjo možnostjo sinkope |
| 50–60 % | Možna koma s konvulzijami, Cheyne-Stokesovo dihanje |
| 60–70 % | Koma s pogostimi konvulzijami; depresija dihanja in srca; možna smrt |
| 70–80 % | Slab pulz, slabo dihanje, depresija respiratornega centra vodi v smrt |

KARDIOVASKULARNI UČINKI

Zastrupitev s CO lahko povzroči hude kardiovaskularne učinke. Tretjina pacientov s srednjo stopnjo zastrupitve ima klinične znake poškodbe miokarda. Slednje povzročajo večjo dolgoročno smrtnost. (Henry CR, 2006) Višji nivoji COHb so povezani s takojšnjim in dolgoročnim tveganjem za nastanek miokardnega infarkta (Kaya H, 2016) Raziskave tudi kažejo, da ima več kot polovica pacientov znižano funkcijo levega ventrikla. (Satran D, 2005)

Poleg omenjenih učinkov so pri zastrupljenih znane tudi motnje srčnega ritma. (Andre L, 2010) Najpogostejše motnje ritma so motena repolarizacija miokarda in podaljševanje QT intervala. (Macmillan CS, 2001)

NEVROLOŠKE IN AFEKTIVNE MOTNJE

Preživeli imajo dolgoročne nevrokognitivne posledice, ki so neposredno povezane z možgansko poškodbo. Simptomi vključujejo okvaro spomina, kognitivne disfunkcije, depresijo, anksioznost ter vestibularne in

Najpogostejši simptomi zastrupitve se kažejo kot glavobol, omotica, vrtoglavica, slabost, bruhanje, bolečina v prsnem košu, izguba zavesti. Pri kronični zastrupitvi s CO simptome in znake bolezni težje prepoznamo.

motorične deficite. Omenjeni simptomi se pojavijo po 6 tednih. Pojavnost depresije, tesnobe in kognitivnih disfunkcij je večja od 40 %. (Weaver LK, 2008) Čeprav se lahko omenjena stanja postopoma zboljšajo (celo do 1 leta) pa raziskave s 6-letnim spremljanjem kažejo, da so bolniki še vedno imeli 19 % incidenco kognitivnih in 37 % incidenco nevroloških deficitov. (Weaver LK, 2008) Resnost začetnih simptomov pa ni nujno povezana z razvojem dolgoročnejših nevroloških izpadov.

Nizka raven kronične izpostavljenosti CO lahko prav tako vodi do nevroloških in kognitivnih deficitov, ki tudi po prenehanju izpostavljenosti s CO ne izzvenijo, kar kaže na možnost nevroloških okvar tudi pri kroničnih zastrupitvah – nizkih koncentracijah COHb in nizkim koncentracijam CO v (delovnem) okolju. (Penney D, 2010) Raziskave kažejo, da imajo CO izpostavljeni delavci povečano umrljivost zaradi poškodb na delu in izven dela, kar lahko kaže na dolgoročne nevrofiziološke učinke. (Weaver LK, 2008)

Terapija izbora pri zastrupitvi s CO je omejena na normobarično in hiperbarično oksigenacijo.

Preživeli imajo dolgoročne nevrokognitivne posledice, ki so neposredno povezane z možgansko poškodbo.

ZAŠČITA V DELOVNEM OKOLJU

Na vseh delovnih mestih, kjer je možnost nastanka CO, se mora urediti sistem odsesavanja. Odprtine visokih peči in drugih talilnih posod morajo biti zaprti z dvo-conskim zapiralom (zgornji poklopec se odpira, ko je spodnji zaprt). Cevi za pline, ki vsebujejo CO, morajo biti izdelane iz nepropustnih materialov (za pline). Na vseh mestih, kjer je možnost kontaminacije delovnega okolja s CO, je potrebno izvajati redne ekološke monitoringe. Pri vstopih v prostor, kjer je podan sum na izpostavljenost oziroma zastrupitev s CO, je potrebno uporabiti dihalne izolirane dihalne aparate ali maske s filtri, v katerih se pod vplivom katalizatorjev CO pretvori v CO₂, ki se v tej obliki absorbira. (Šarić, 2002) Nadalje se svetuje, da se pri vseh potencialno izpostavljenih delavcih zagotovijo osebni CO metri z glasovnim alarmom ob detektirani izpostavljenosti. Prav tako je svetovano, da se na vseh potencialno izpostavljenih delovnih mestih zagotovijo CO alarmi. Pred vstopom na vsako delovno mesto (kjer je najmanjša možnost izpostavljenosti s CO), se svetuje, da se opravi test zadostne oksigenacije prostora. ■

LITERATURA

1. Andre L, B. J. (2010). Carbon monoxide pollution promotes cardiac remodeling and ventricular arrhythmia in healthy rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 587–595.
2. Doyle KP, S. R.-P. (2008). Mechanisms of ischemic brain damage. *Neuropharmacology*, 310–318.
3. Goldbaum LR, O. T. (1976). Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. *Ann Clin Lab Sci*, 372–376.
4. Hampson NB, P. C. (2012). Practice recommendations in the diagnosis, management, and prevention of carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med*, 1095–1101.
5. Henry CR, S. D. (2006). Myocardial injury and long-term mortality following moderate to severe carbon monoxide poisoning. *JAMA*, 398–402.
6. Jamšek Marija, L. Š. (2013). Nevarne kemikalije, 2. razširjena in dopolnjena izdaja. Društvo za širjenje toksikološkega in medicinskega znanja in Zavod za toksikologijo in zastrupitve.
7. Kaya H, C. A. (2016). COHgb levels predict the long-term development of acute myocardial infarction in CO poisoning. *Am J Emerg Med*, 840–844.
8. Kuroda H, F. K. (2015). Novel clinical grading of delayed

neurologic sequelae after carbon monoxide poisoning and factors associated with outcome. *Neurotoxicology*, 35–43.

9. Lo Iacono L, B. J. (2011). A carbon monoxide-releasing molecule (CORM-3) uncouples mitochondrial respiration and modulates the production of reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med*, 1556–1564.
10. Macmillan CS, W. J. (2001). Reversible increase in QT dispersion during carbon monoxide poisoning. *Acta Anaesthesiol Scand*, 396–397.
11. Neuman T, T. S. (2008). *Physiology and medicine of hyperbaric oxygen therapy*. Philadelphia: Saunders Elsevier.
12. Penney D, B. V. (2010). Carbon monoxide. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants.
13. Penney, D. (2008). *Chronic carbon monoxide poisoning: a case series*. Boca Raton, FL: CRC Press.
14. Raub JA, M.-N. M. (2000). Carbon monoxide poisoning—a public health perspective. *Toxicology*, 1–14.
15. Rose, J. (2. november 2018). *ATS Journals*. Pridobljeno iz <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201606-1275CI>
16. Rose, J. J., Wang, L., Xu, Q., McTiernan, C. F., Shiva, S., Tejero, J., . . . *Am J Respir Crit Care Med* 195, 5-6. (2017). *Am J Respir Crit Care Med*, 596–606.
17. Satran D, H. C. (2005). Cardiovascular manifestations of moderate to severe carbon monoxide poisoning. *J Am Coll Cardiol*, 1513–1516.
18. Šarić, M. (2002). *Medicina rada in okoliša*. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb.
19. Thom SR, B. V. (2006). Intravascular neutrophil activation due to carbon monoxide poisoning. *Am J Respir Crit Care Med*, 1239–1248.
20. Thom SR, O. S. (1994). Nitric oxide released by platelets inhibits neutrophil B2 integrin function following acute carbon monoxide poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol*, 105–110.
21. Weaver LK, H. R. (2008). Neurological outcomes 6 years after acute carbon monoxide poisoning [abstract]. *Undersea Hyperb Med*, 258–259.
22. Weaver, L. (2009). Clinical practice: carbon monoxide poisoning. *N Engl J Med*, 1217–1225

Svetuje se, da se pri vseh potencialno izpostavljenih delavcih zagotovijo osebni CO metri z glasovnim alarmom ob detektirani izpostavljenosti. Prav tako je svetovano, da se na vseh potencialno izpostavljenih delovnih mestih zagotovijo CO alarmi.

