



## مروری بر مسمومیت کاربن مونواکساید و تغییرات پتولوژیک ناشی از آن در سگ و پشک

پوهنیار محمد سنگری

دپارتمنت پاراکلینیک، پوهنځی علوم وترنری، پوهنتون کابل، کابل، افغانستان  
ایمیل: mohammad123sangary@gmail.com

### چکیده

کاربن مونواکساید (CO) گاز بی بو، بی رنگ، بی مزه، غیرتخریش کننده، اما شدیداً زهری است. گاز مذکور توسط حس بویایی، حس ذایقه و حس باصره‌ی انسان‌ها قابل تشخیص نیست و از قدیم به عنوان یک دشمن زهری تلقی می‌شود. این گاز از اثر احتراق ناقص مواد سوختی هایدروکاربونی تولید می‌شود و ۲۰۰ الی ۳۰۰ مرتبه بیشتر نسبت به اکسیجن (O<sub>2</sub>) به هموگلوبین (Hb) تمایل وصل شدن را دارد. کاربن مونواکساید در شش‌ها بسیار به راحتی از الیول‌ها وارد کیپلری‌های ششی می‌شود و با هموگلوبین موجود در حجرات سرخ خون وصل شده و کاربوکسی هموگلوبین (carboxyhemoglobin) را تشکیل می‌دهد. میکانیزم پتوفیزیولوژیک شناخته شده ناشی از مسمومیت حاد کاربن مونواکساید کم بود اکسیجن در انساج بدن (hypoxia) است. این حالت در نتیجه‌ی انتقال ناقص اکسیجن از اثر تشکیل شدن کاربوکسی هموگلوبین ایجاد می‌شود. مسمومیت توسط CO باعث آسیب جدی مغز و عضله‌ی قلب می‌شود. تغییرات پتولوژیکی که از اثر مسمومیت حاد کاربن مونواکساید به دو طرف گلوبوس پالیدوس (Globus pallidus) رخ می‌دهند، از جمله مشخصه‌ی خاص این حالت است.

اصطلاحات کلیدی: سمیت؛ کاربن مونواکساید؛ تغییرات میکروسکوپیکی؛ تغییرات میکروسکوپیکی؛ سگ؛ پشک

## A Review of Carbon monoxide Poisoning and its Pathological Changes in Dog and cat

Jr. Teaching Asstt. Mohammad Sangary

Department of Paraclinic, Faculty of Veterinary Science, Kabul University, Kabul, Afghanistan  
Email: mohammad123sangary@gmail.com

### Abstract

Carbon monoxide (CO) is an odorless, colorless, tasteless, non-abrasive, and highly toxic gas. It is undetectable by humans' senses of smell, taste, or sight, and has long been regarded as a toxic foe. CO is produced during the incomplete combustion of hydrocarbon fuels and tends to bind to hemoglobin (Hb) 200-300 times more often than oxygen. CO readily penetrates from the alveolar epithelium to the lung capillaries, where it binds to (Hb) in red blood cells to produce carboxyhemoglobin (COHb). The most well-known pathophysiological mechanism of acute CO poisoning is hypoxia. This condition is caused by inadequate oxygen transfer due to the formation of COHb. CO poisoning causes serious damage to the brain and cardiac muscles. Among the pathological changes that produced due to the CO toxicity are bilateral lesions in the Globus pallidus, which is special feature of this condition.

Keywords: Toxicity; Carbon monoxide; Macroscopic changes; Microscopic changes; Dog; Cat

## مقدمه

هنگامی که حیوان یا انسان به طور طبیعی تنفس می‌نماید، اکسیژن وارد شش‌ها و سپس وارد جریان خون می‌شود. اکسیژن وارد شده توسط حجرات سرخ خون به انساج مختلف بدن از جمله به مغز که یک عضو بسیار حساس در مقابل اکسیژن است، می‌رسد. در مقابل، کاربن‌دای‌اکساید ( $\text{CO}_2$ ) که از اثر روند میتابولیزم در انساج تولید می‌شود، از طریق جریان خون به شش‌ها منتقل می‌گردد تا از آن طریق از بدن خارج شود.

هرگاه این روند فیزیولوژیکی تبادله‌ی اکسیژن و کاربن‌دای‌اکساید مختل شود و اکسیژن کافی به انساج نرسد و در مقابل کاربن‌دای‌اکساید تولید شده در بدن از جریان خون خارج نشود، انواع مختلف تغییرات پتولوژیک در انساج رخ می‌دهد. در صورتی که روند تبادله اکسیژن به یک مدت کوتاه مختل گردد، تغییرات پتولوژیکی وارده به انساج ممکن قابل برگشت باشند، در غیر آن تغییرات مذکور غیر قابل برگشت خواهند بود.

در خفگی (asphyxia) که عبارت از اختلال در تهویه‌ی شش‌ها ناشی از عدم تبادله‌ی اکسیژن و کاربن‌دای‌اکساید است، ازدیاد  $\text{CO}_2$  در خون (hypercapnia)، کم‌بود و یا نبود اکسیژن (anoxia) در انساج بدن نیز به ملاحظه می‌رسند. طبق اظهارات ستدمن (Stedman)، هر چیزی که (به ویژه گاز) خفگی را ایجاد نماید، خفه‌کننده‌ها (Asphyxiants) گفته می‌شود (۱).

یکی از عوامل انقطاع روند تبادله‌ی اکسیژن و کاربن‌دای‌اکساید در شش‌ها مسمومیت توسط گاز کاربن‌مونواکساید است. این‌که گاز کاربن‌مونواکساید در غلظت‌های پائین به‌هیچ‌یک گاز بی‌هوش‌کننده نیز استفاده می‌شود، در صورت نداشتن تجربه‌ی کافی و نظارت ناقص، گاز مذکور می‌تواند منجر به مرگ حیوان تحت بی‌هوشی شود. بی‌هوشی با استفاده از گاز کاربن‌مونواکساید حتی در غلظت‌های پائین نیز منجر به یک سلسله تغییرات پتولوژیک در مغز حیوانات جوان می‌شود (۲).

بنابر دلایل متذکره، مطالعه‌ی سمیت کاربن‌مونواکساید از لحاظ پتولوژیکی و طب عدلی و ترتری موضوع جالب و قابل بحث است. با مطالعه‌ی تغییرات پتولوژیکی ناشی از سمیت این گاز در سگ و پشک که هر دوی آن از جمله‌ی حیوانات خانگی اند و اکثراً با این گاز مواجه می‌شوند. با استفاده از تغییرات پتولوژیک نه تنها تشخیص عامل مرگ ممکن است، بلکه می‌توان که از مواجه شدن حیوان با گاز در وقتی قبل از مرگ و بعد از مرگ نیز فهمید.

### کاربن مونواکساید

کاربن مونواکساید گاز بی‌بو، بی‌رنگ (۳)، بی‌مزه، غیرتخریش‌کننده و زهری است (۴، ۷) و خاصیت اسیدی یا قلوی ندارد (۴). کاربن مونواکساید توسط حس‌های بویایی، ذائقه و باصره‌ی انسان‌ها قابل تشخیص نیست (۴) و یک نوع گاز طبیعی است که از زمان شکل‌گیری زمین در اتموسفر آن موجود است (۴، ۸) و از قدیم به عنوان دشمن زهری تلقی می‌شود. گاز مذکور در گذشته برای کشتن زندانیان نیز استفاده می‌شد و عقیده بر این است که دو امپراطور روم شرقی نیز از اثر کاربن مونواکساید آزاد شده از سوخت ذغال‌سنگ مسموم شده بودند (۴).

در پهلوی این‌که گاز کاربن مونواکساید شدیداً زهری است، من حیث انتقال‌دهنده‌ی عصبی (neurotransmitter) داخلی نیز محسوب می‌شود (۹). بنابر خاصیت‌های یاد شده‌ی کاربن مونواکساید، عدم موجودیت علایم مشخص به تسمم و بروز بی‌نظمی‌های عمومی در بدن بسیاری موارد مرتبط به مسمویت گاز مذکور بی‌تشخیص می‌مانند. بناءً، تشخیص قطعی تسمم توسط کاربن مونواکساید به درستی صورت گرفته نمی‌تواند (۵).

کاربن مونواکساید در اثر احتراق ناقص مواد سوخت هایدروکربنی (مواد دارنده‌ی کاربن) (۵، ۱۰، ۱۱)، مانند ذغال‌سنگ، گاسولین (gasoline)، پروپان (propane) و بیوتان (butane) در ماشین‌ها، بخاری‌ها یا جنراتورها تولید می‌شود (۱۲).

منابع دیگری کاربن مونواکساید گازهای بی‌هوش‌کننده‌ی دسفلوران (Desflurane)، انفلوران (Enflurane) و ایزوفلوران (Isoflurane) در هنگام عبور از جاذب‌های خشک حاوی قلوی قوی (پوتاشیم یا سودیم هایدرواکساید) اند، بخارهای استنشاق شده از مواد رنگ‌بر و میتیلین کلوراید (Methylene chloride) نیز در جگر به کاربن مونواکساید تبدیل می‌شوند (۳). مسمومیت کاربن مونواکساید اکثراً در فصل زمستان که نیاز به گرم‌نگه‌داشتن منازل مسکونی و محل‌نگه‌داری حیوانات است، واقع می‌شود (۱۳).

کاربن مونواکساید مستقیماً برای سایت‌های اتصال هیموگلوبین با آکسیجن رقابت می‌کند و ۲۰۰-۳۰۰ مرتبه بیشتر نظر به آکسیجن به هیموگلوبین تمایل دارد (۱۰، ۱۲). به دلیل جذب سریع، حتی غلظت کم و قرار گرفتن کوتاه‌مدت در معرض این گاز می‌تواند سطوح سمی کاربوکسی هیموگلوبین را ایجاد نماید. کاربن مونواکساید به انواع پروتئین‌های هیم، هیم پلاکت، میوگلوبین و سایتوکروم c اواکسیدیز مایتوکاندریا وصل می‌شود و باعث ایجاد اثرات سمی فراتر از بی‌جا شدن آکسیجن از هیموگلوبین می‌گردد (۱، ۳، ۱۴، ۱۵).

## میکانیزم تأثیر

در سال ۱۸۵۷ کلود برنارد (Claude Bernard) اظهار نمود که CO مانع اخذ اکسیجن توسط خون می‌شود. بعدها هالدن (Haldane) بیان داشت که کاربن مونواکساید یک خفه‌کننده ساده است و برای تقویت این نظر خود تأکید نمود که تشکیل کاربوکسی‌هموگلوبین را می‌توان با فشار قسمی بلند اکسیجن برطرف کرد (۱۶). کاربن مونواکساید باعث افزایش قدرت جداسازی اکسیجن از هموگلوبین می‌شود که در نتیجه اکسیجن‌رسانی کافی به انساج صورت نمی‌گیرد (۴).

عمده‌ترین میکانیزم پتوفیزیولوژیک مسمومیت حاد کاربن مونواکساید هایپوکسی است؛ این حالت در نتیجه‌ی انتقال ناقص اکسیجن از اثر تشکیل شدن کاربوکسی‌هموگلوبین ایجاد می‌شود (۷، ۱۲). کاربن مونواکساید از الویول‌های (alveoli) شش به بسیار راحتی به موی‌رگ‌های خون در شش داخل می‌شود و با هموگلوبین حجرات سرخ خون کاربوکسی‌هموگلوبین (COHb) را تشکیل می‌دهد (۵)، که در نتیجه اکسیجن از هموگلوبین برطرف می‌گردد (۵)، بناءً، ظرفیت انتقال اکسیجن توسط خون کاهش می‌یابد که بالاخره منجر به هایپوکسیمی (hypoxemia) و سپس هایپوکسی می‌شود (۱۰).

استنشاق دود نه تنها سیستم تنفسی را متأثر می‌سازد، بلکه بی‌نظمی‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS) را نیز ایجاد می‌نماید. علایم سیستم عصبی مرکزی ناشی از کاربن مونواکساید به سمیت حاد و متأخر تقسیم‌بندی می‌شود (۱۰). علایم مربوط به سمیت حاد پیوسته با مسمومیت است اما علایم مربوط به سمیت متأخر به کندی و آهستگی انکشاف می‌نمایند. سمیت حاد معمول‌ترین اما سمیت متأخر شدیدترین نوع آن را تشکیل می‌دهد. انسفالوپتی (encephalopathy) متأخر ناشی از مسمومیت حاد کاربن مونواکساید ذریعه‌ی نشانه‌های عصبی و روانی مشخص می‌گردد (۱۷). در رابطه به نتایج عصبی استنشاق دود در نوشته‌جات و ترنری گزارشات محدودی وجود دارد (۱۰). کاربوکسی‌هموگلوبین رنگ سرخ دارد و از همین رو تغییر رنگ (سرخ-گیلاسی) را در انساج قربانی ایجاد می‌نماید. سمیت با کاربن مونواکساید شدت بالایی دارد چون از یک طرف وصل شدن کاربن مونواکساید بسیار به آسانی اکسیجن را از هموگلوبین بیجا می‌سازد و از طرف دیگر کاربوکسی‌هموگلوبین بسیار به آهستگی کاربن مونواکساید را آزاد می‌سازد (۵).

کاربن مونواکساید به میوگلوبین (myoglobin) داخل حجره‌ی میوکاردیوم نیز وصل می‌شود و عرضه‌ی اکسیجن به مایتوکاندریا را مختل می‌سازد (۵، ۱۸). این حالت فوسفوریلیشن اکسیداتیف (oxidative phosphorylation) را به‌طور منفی تحت تأثیر قرار داده و در نتیجه منبع انرژی عضله قلب را متأثر می‌سازد. این حالت بیمارانی را که مشکلات قلبی دارند، بیشتر به حمله‌ی قلبی و مرگ

مستعد می‌سازد. بدون درنظرداشت بیماری اساسی شریان‌های کروناری، درد سینه به‌حیث یکی از نشانه‌های اسکیمی میوکاردیایی (myocardial ischemia) دیده می‌شود (۵). سمیت کاربن مونواکساید یک پدیده‌ی جدی بوده که شدیداً به هایپوکسی و مرگ می‌انجامد. استنشاق ۰٫۱٪ کاربن مونواکساید منجر به کاربوکسی‌هموگلوبین با سطح ۵۰٪ یا بیشتر از آن می‌شود (۱۹).

### بتوفیزبولوژی

تجارب سال‌های ۱۹۷۰ نشان می‌دهند که کاربوکسی‌هموگلوبین برای تبارز علائم ناشی از سمیت کاربن مونواکساید نیاز نیست (۴). گلدبام (Goldbaum) و هم‌کاران (۲۰) توضیح نموده‌اند که در سگ‌ها تزریق حجرات سرخ خون حاوی ۸۰٪ کاربوکسی‌هموگلوبین، سمیت کاربن مونواکساید را ایجاد نمی‌کند، حتی اگر حصول نهایی COHb بیش از ۵۰٪ باشد. اما، اگر سگ‌ها ۱۳٪ کاربن مونواکساید را از هوا به مدت ۱۵ دقیقه استنشاق نمایند در مدت ۱۵-۶۵ دقیقه با داشتن مقدار ۶۵٪ کاربوکسی‌هموگلوبین تلف می‌شوند (۴، ۲۰).

بدون شک که کاربن مونواکساید به سایتوکروم‌ها (cytochromes) و میوگلوبین وصل می‌شود و بر این اساس در میتابولیزم اوکسیداتیف و زنجیر انتقال الکترون مداخله نموده و تولید ATP (adenosine triphosphate) را به شدت نهی می‌نماید که در نتیجه منجر به اسکیمی (ischemia) و تشکیل رادیکل‌های آزاد آکسیجن می‌شود. رادیکل‌های آزاد ممکن سپس به سیستم دوران خون وارد شوند و سبب آسیب به اعضای دیگر گردند (۴، ۲۱).

هایپوکسی مغزی ناشی از مسمومیت با CO باعث افزایش سطح امینواسیدهای تهیجی (Excitatory amino acids) مانند گلوتامیت (Glutamate) (۲۲)، افزایش سطح نایتريت مغز، ستریس اکسیداتیف (Oxidative stress)، نکروز (Necrosis)، آپاپتوز (Apoptosis) (۲۳)، تخریب اسیدهای شحمی غیرمشبوع و مایلین‌زدایی (demyelination) برگشت‌پذیر سیستم عصبی مرکزی می‌شود (۲۴). همه این تأثیرات به یک تصویر کلی التهاب و آسیب کمک می‌کند. مسمومیت با کاربن مونواکساید احتمالاً آسیب شدیدتری رادیکل‌های آزاد را نسبت به دیگر عوامل هایپوکسی تولید می‌کند، چون کاربن مونواکساید فعالیت گوانیلت سایکلیز (Guanylate cyclase) منحل که منجر به فعال شدن پروتین کاینیزها (protein kinases)، فوسفودای‌استریزها (phosphodiesterases) و چینل‌های آیونی از طریق سیکلیک گوانوزین مونوفاسفیت (Cyclic guanosine monophosphate) می‌شود، را افزایش می‌دهد. این که برای عملکرد حجره تأثیرات مذکور داخل حجره مهم است و آزمایش خون از مایع خارج حجره نمونه‌برداری

می‌کند، ازین رو شدت مسمومیت با کاربن مونواکساید اکثراً در نتایج معمول خون منعکس نمی‌شود. منطق درمان با آکسیجن هایپرباریک (Hyperbaric) شامل بسیاری از مسیرهای پیچیده‌ی حجروی است که به‌طور عمیق مورد بررسی قرار گرفته‌اند. عملیه‌های مهم عبارت از افزایش شیب غلظت برای "شستش" کاربن مونواکساید باقی‌مانده و هم‌چنین اعاده سریع‌تر فسفوریلشن آکسیداتیف (phosphorylation oxidative) و در نتیجه کاهش کلی تولید رادیکل آزاد می‌باشد (۴).

فرض بر این است که کاربن مونواکساید تولیدشده نیورونی با دخالت در انتقال گلوتاماترژیک (glutamatergic) در ترکتوس سالیاریوس (tractus solitarius) نقش تنظیم‌کننده‌ی عصبی ایفا می‌کند که به این اساس جریان سمپاتتیک را به روشی که به‌طور انتخابی بر وظایف بارورسپتور (baroreceptor) تأثیر می‌گذارد، سرکوب می‌کند؛ در حالی‌که به‌طور شگفت‌انگیزی در وظیفه‌ی کیمورسپتور (chemoreceptor) تأثیر اندک می‌گذارد یا بی‌تأثیر است. این حالت ممکن برخی از تأثیرات قلبی-رگی مسمومیت با CO از جمله کاهش تحمل ورزش در سطوح پائین و شوک قلبی در سطوح بالا را توضیح دهد. علاوه براین، کاربن مونواکساید درون‌زا نقش "پیام‌آور دوم" در تحریک گوانیلیت سیکلیز دارد که منجر به افزایش سیکلیک گوانوزین مونوفاسفیت داخل حجروی و شل شدن عضلات لشم می‌شود. ازین رو کاربن مونواکساید، مانند نایتریک آکساید (NO)، می‌تواند باعث انبساط رگی شود که منجر به کاهش جریان خون در برخی نواحی می‌شود، بنابراین، سایر آسیب‌های CNS ناشی از کاربن مونواکساید را افزایش می‌دهد (۴).

آسیب آکسیداتیف سیستم عصبی مرکزی بیشتر توسط نیوتروفیل‌های (neutrophils) فعال شده توسط کاربن مونواکساید تولید می‌شود که میلوپراکسیدیز (myeloperoxidase)، پروتئیزها و انواع آکسیجن واکنشی به‌شمول پراکسی‌نیتریل (peroxynitrite) را تولید می‌نماید. این حالت منجر به پراکسیدیشن (peroxidation) و نایتريشن (nitration) لیپیدی مغز می‌شود. محصولات پراکسیدیشن لیپیدی با پروتئین پایه مایلین ترکیب‌های افزایشی را تشکیل داده، ساختار آن‌را تغییر می‌دهد و پاسخ ایمنولوژیک لمفوسایتیک را تحریک می‌نماید و فعالیت و فعال شدن میکروگلیا (microglia) را افزایش می‌دهند (۴).

### علائم کلینیکی

شدت علائم کلینیکی سمیت کاربن مونواکساید وابسته به سه چیز است: مقدار کاربن مونواکساید در هوای استنشاق‌شده، مدت زمان قرار گرفتن در معرض کاربن مونواکساید و وضعیت کلی صحت

حیوان یا فرد متأثر شده، می‌باشد (۱۳). با وجودی که سمیت کاربن مونواکساید تمام سیستم‌های عضویت را متأثر می‌سازد، اما سیستم عصبی مرکزی و قلبی-رگی را بیشتر متأثر می‌نماید (۵، ۱۳).

این که چه اندازه کاربوکسی‌هیموگلوبین در خون سمی محسوب می‌گردد، واضح نیست؛ اما گفته می‌شود که اندازه‌ی کاربوکسی‌هیموگلوبین نباید بیشتر از ۲٪ باشد (۴). مبنی بر گزارش‌ها در مجله‌های علمی اندازه کاربوکسی‌هیموگلوبین ناشی از تولید داخلی می‌تواند تا ۲،۶۵٪ در بیماران کم‌خونی هیمولایتیک برسد (۲۵). سگ‌های که با ۰،۶٪ کاربن مونواکساید در هوا مواجه شوند، طی ۲۰-۳۰ دقیقه با ۷۵-۸۵٪ اندازه‌ی کاربوکسی‌هیموگلوبین در خون تلف می‌شوند. بعد از ۲ ساعت استنشاق ۰،۲۲-۰،۸٪ کاربن مونواکساید در هوا، سگ‌ها دچار تشنج شده و بی‌هوش می‌گردند، ولی بعد از ۷-۸ ساعت تلف نمی‌شوند (۳).

سگ‌ها اگر در معرض هوای که حاوی ۱٪ کاربن مونواکساید باشد قرار گیرند، در مدت ۸ دقیقه دچار هایپرپنی (Hyperpnea) می‌شوند و بین ۱۶-۲۶ دقیقه تلف می‌شوند. انجمن طب و ترنری امریکا به منظور مرگ آسان (Euthanasia) در سگ‌ها غلظت ۴-۶ فیصده‌ی کاربن مونواکساید را توصیه می‌نماید. با وجودی که ممکن قبل از بی‌هوشی سروصدا و هیجان موجود باشد (۳، ۲۶).

علائم کلینیکی وابسته به مقدار کاربوکسی‌هیموگلوبین در بدن است. در انسان‌ها در حدودی ۱۰-۲۰٪ کاربوکسی‌هیموگلوبین باعث دل‌بدی، خستگی، تکی‌پنی (Tachypnea)، اختلاج و گیجی می‌شود. در حدودی ۲۱-۳۰٪ کاربوکسی‌هیموگلوبین سردردی، دسپنی (Dyspnea) خارجی، انجینا (Angina)، ناتوانی در توافق‌پذیری با محیط، واکنش ناکافی به خطر، ضعیفی خفیف عضلات و درک کاهش‌یافته‌ی حس درد دیده می‌شود. در ۳۱-۴۰٪ کاربوکسی‌هیموگلوبین سرگیجی، دل‌بدی، استفراغ، اختلالات بصری و بعضی علائم دیگر دیده می‌شود. در ۴۱-۵۰٪ کاربوکسی‌هیموگلوبین ضعف، بی‌هوشی، فراموشی، تکی‌کاردیا (Tachycardia) و تکی‌پنی و در ۵۱-۶۰٪ کاربوکسی‌هیموگلوبین کوما (Coma) و اسیدوز (Acidosis) شدید و در کاربوکسی‌هیموگلوبین بیشتر از ۶۰٪ مرگ رخ می‌دهد (۱۳).

تحقیقات نشان داده‌اند که میمون‌های مسموم شده با کاربن مونواکساید عکس‌العمل ناکافی علیه تحریک را نشان می‌دهند و دارای بی‌نظمی در حرکت و جویدن غذا می‌باشند (۲۷).

قرار گرفتن در معرض اندازه‌ی کم‌تر از ۱۰ بخش در میلیون (ppm) کاربن مونواکساید در انسان‌ها منجر به غلظت قابل تشخیص (۲٪) کاربوکسی‌هیموگلوبین در خون می‌شود. سازمان جهانی صحت پیش‌نهاد می‌نماید که اندازه‌ی بالاتر از ۶ بخش در میلیون در مدت طولانی به‌طور بالقوه سمی است.

اندازه ۲٪ کاربوکسی‌هیموگلوبین یا بیشتر در اشخاصی که سگرت نمی‌کشند و ۱۰٪ یا بیشتر در اشخاصی که سگرت می‌کشند، غیرطبیعی در نظر گرفته می‌شود و ممکن علائم آن دیده شود (۶).

در انسان‌ها بعد از برطرف شدن علائم حاد سمیت با کاربن مونواکساید، در ۲۰٪ بیماران سندروم متأخر عصبی-روانی معمولاً در یک ماه (حدود ۴-۲۴۰ روز) ظاهر می‌شود. این بی‌نظمی‌های عصبی-روانی شامل زوال عقل (dementia)، مشکلات حافظه، مشکلات آموزشی، بی‌نظمی‌های رفتاری، توجه و تمرکز، فلج و بعضی نواقص دیگر می‌شوند (۱۳).

علائم کلینیکی که در سگ‌ها مشاهده می‌شوند عبارت از سرفه، مشکلات تنفسی، ضعیفی، بی‌موازنگی، تشنج، بی‌حالی، کاهش سطح هوشیاری (obtundation) و بی‌هوشی اند که بعد از مواجه شدن به کاربن مونواکساید بدون استنشاق دود دیده می‌شوند (۲۸).

سگ‌ها و پشک‌های که بعداً با سمیت کاربن مونواکساید تشخیص شدند؛ سگ‌ها علائم زمین‌گیری، سخت شدن، عدم واکنش و دیسپنی و پشک‌ها بی‌موازنگی و تکی‌پنی را نشان می‌داد. تمامی سگ‌ها علائم کم‌آبی (در حدود ۵-۶٪) با الاستیکیت افزایش یافته، غشاهای مخاطی گلابی با زمان پر شدن مجدد کیپلری کم‌تر از یک ثانیه را نشان می‌داد (۱۹).

### تغییرات پتولوژیک

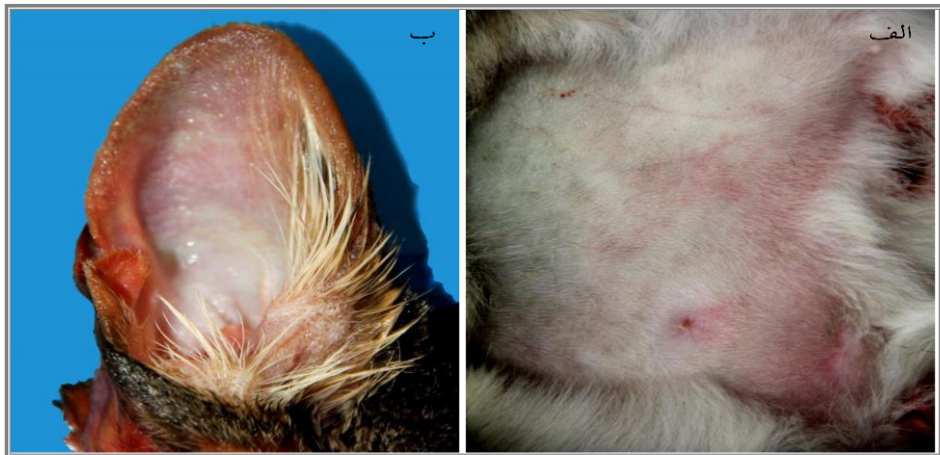
اکثر تغییرات نیوروپتولوژیکی که از اثر سمیت کاربن مونواکساید تولید می‌شوند، مشخصه‌ی خاص این حالت نیست، اما ضایعات دوطرفه گلوبوس پالیدوس مشخصه‌ی خاص سمیت کاربن مونواکساید محسوب می‌شود (۲۷، ۲۹).

مسمومیت با کاربن مونواکساید باعث آسیب جدی در مغز و عضلات قلب می‌شود. آسیب به مغز مستقیماً بر انزار (prognosis) بیمارانی که از مسمومیت با کاربن مونواکساید جان سالم به در می‌برند، تأثیر می‌گذارد (۳۰).

ضایعات اولیه بعد از قرار گرفتن حاد در معرض کاربن مونواکساید غیرمشخص‌اند و ممکن شامل پرخونی شدید، ورم اطراف رگ‌های خونی و اطراف نیورونی قشر مغز، کارپوس ستریاتوم (corpus striatum)، مراکز وبران حسی و احشایی باشند. ضایعات مشخص هستولوژیکی که با سمیت تجربی و تصادفی کاربن مونواکساید در سگ‌ها و پشک‌ها بیان شده است، شامل نکروز عصبی پالادیوم (palladium)، سب‌ستنشا نگر (substantia nigra)، و سرییلوم (cerebellum) اند (۳).



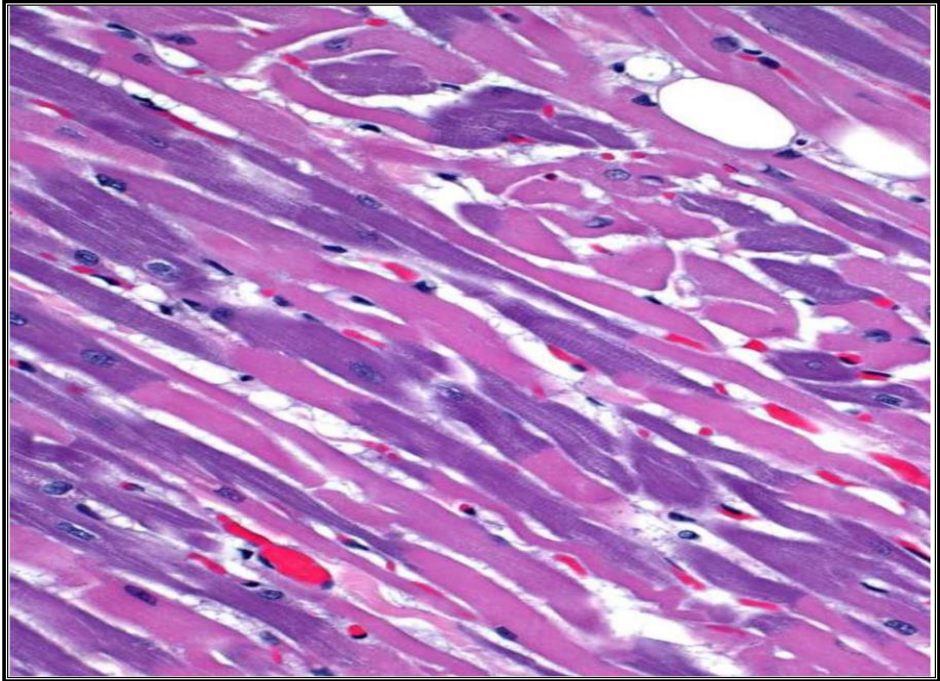
پشک: در نکرپسی یک قضیه سمیت دو پشک با کاربن مونواکساید، تغییر رنگ مایعات آبی به گلابی-سرخ روشن، تغییر رنگ سرخ روشن چند کانونی جلد شکم (شکل ۱-الف) و پکه‌ی گوش (شکل ۱-ب)، عضلات اسکلتی سرخ روشن، احتقان و تغییر رنگ سرخ سیروزای شکم، احتقان و ادیمای شش‌ها، هایدروتوراکس (hydrothorax) و هایدروپیریکاردیوم (hydropericardium) خفیف دیده شده‌اند (۳۱). اگرچه شاید یکی از معروف‌ترین نشانه‌های سمیت کاربن مونواکساید رنگ سرخ گیلاسی باشد، اما این رنگ نشانه‌ی کلینیکی قابل اعتماد نیست. در واقع، بسیاری از کسانی که در اثر سمیت کاربن مونواکساید می‌میرند، پوست سرخ‌رنگ ندارند، بنابراین، هرگز نباید به این نشانه اعتماد بسیار کرد (۴). در این پشک‌ها تغییرات عینی پتولوژیک دیگر مخصوصاً در مغز مشاهده نشد (۳۱).



شکل ۱: الف. تغییر رنگ سرخ روشن در پوست شکم پشک مسموم شده با کاربن مونواکساید. ب. تغییر رنگ سرخ روشن در سطح داخلی پکه‌ی گوش پشک مسموم شده با کاربن مونواکساید (۳۱).

لاشه‌ی تغییر رنگ سرخ روشن را به مدت ۲ هفته بعد از نگهداری در یخ‌چال نیز حفظ می‌نماید. نسج تثبیت شده در فورمالین و فورمالین که در آن نسج فرورده شده بود تا ۲ هفته بعد از جمع‌آوری، تغییر رنگ سرخ را حفظ کرده بود و بعد از آن به تدریج زایل گردید (۳۱).

در معاینات هستوپتولوژیک، که انساج به روش هیموتوکسلین و ایوزین (H&E) و فسفوتنگستیک اسید هیموتوکسلین (PTAH) رنگ‌آمیزی شدند، تغییرات اندک دیده شد. ضایعات میکروسکوپییک احتقان منتشر-ششی، ادیمای بینابینی (interstitial) و الویولی و بزوفیلیای شدید چندکانونی کاردیومیوسایت‌ها (cardiomyocytes) (شکل ۲) در هردو پشک یک‌سان بود. این ضایعات در مقطع‌های H&E قابل مشاهده بود، اما در رنگ‌آمیزی PTAH برجسته شدند (۳۱).



شکل ۲: یافته‌های میکروسکوپی ناشی از مسمومیت با کاربن مونواکساید در پشک. بزوفیلیای چندکانونی در کاردیومیوسایت‌ها، رنگ آمیزی هیماتوکسلین و ایوزین (H&E)،  $\times 250$  (۳۱).

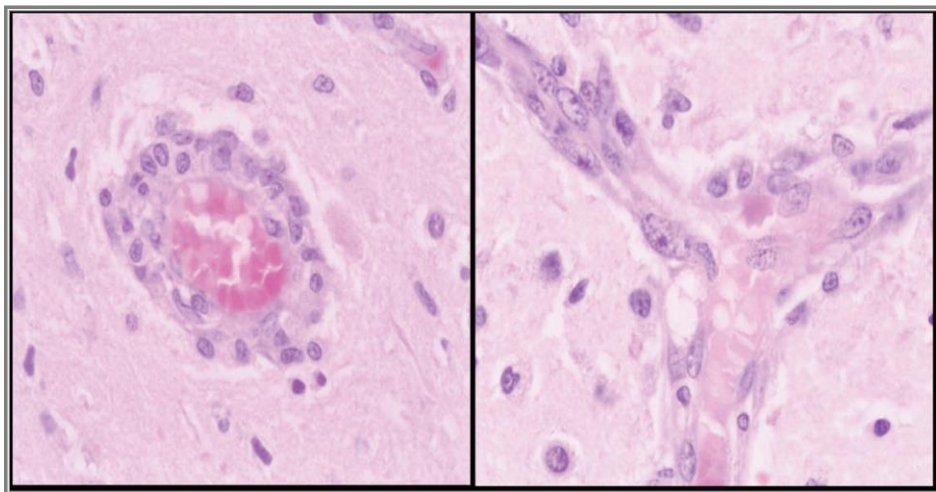
سگ: ناحیه‌ی سربروم (cerebrum) مغز در سگی که از اثر مسمومیت کاربن مونواکساید تلف شده بود، در قسمت چپ و ناحیه‌ی پاریتال/تمپورال که بخش‌های مارجینال (marginal)، اکتومارجینال (ectomarginal) و سوپراسیلوین جیری (suprasylvian gyri) را شامل می‌شدند، نمای خفیف پندیدگی داشت.

در مقطع‌های عرضی، اتساع خفیف بطن‌های جانبی در منحنی آن‌ها در سراسر لوب‌های اوکسیپیتال (occipital) دیده شده است. عرض بطن جانبی چپ حدود ۱۰ میلی‌متر و بطن جانبی راست حدود ۴ میلی‌متر گزارش شده است. سپتوم پیلوسیدوم (septum pellucidum) در سطح وسطی دای انسفالون (diencephalon) وجود نداشت (۱۰).

ضایعات میکروسکوپیک ناشی از مسمومیت در چندین سگ به نواحی ماده‌ی خاکستری محدود بود. نواحی عصبی که به صورت دو طرفه تحت تأثیر قرار گرفته بودند، شامل هسته‌ی عقبی (caudate nucleus)، گلوبوس پالیدوس و سبستشیا نگرا یا جسم سیاه بودند.

در ضایعات کپیلری‌های واکنشی حجرات اندوتلیل بارز بودند. حجرات اندوتلیل نسبت به حالت نورمال افزایش یافته و بزرگ بودند (شکل ۳). بعضی اوقات تعداد کمی لمفوسایت‌ها در اطراف فضای رگی دیده می‌شوند.

جسم حجرات نیورونی مجاور بعضاً دجنریشن نوع اسکیمیک و حاد را نشان می‌دهد. در سرییلوم، فولیاهای (folia) متعدد همراه با دجنریشن نوع اسکیمیک نیورون‌های پورکنجی (Purkinje) مشاهده می‌شود. تعداد زیاد نیورون‌های پورکنجی مفقود بودند. همان ضایعه واکنشی کپیلری در لایه مولیکولی قشر سرییلوم نیز دیده شده است (۱۰).



شکل ۳: بزرگ‌نمایی بیشتر کپیلری‌های واکنشی مقطع ماده خاکستری مغز در سگ نسل چیهواها با سمیت کاربن مونواکساید. طرف راست مقطع طولی کپیلری و طرف چپ مقطع عرضی کپیلری. در کپیلری‌های واکنشی تعداد بیشتر و اندازه بزرگتر حجرات اندوتلیل دیده می‌شود. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ایوزین (H&E)، بزرگ‌نمایی روغن،  $\times 500$  (۱۰).

**حیوانات تجربوی:** پراکسیدیشن لیپیدی (Lipid peroxidation) نسج مغز در موش‌هایی که به‌طور تجربی در معرض کاربن مونواکساید قرار گرفته‌اند، نشان داده شده است و ممکن منجر به آسیب خون‌رسانی مجدد (reperfusion injury) شود.

مطالعات روی حیوانات تجربی نشان داده است که اندازه‌ی پائین کاربن مونواکساید می‌تواند باعث تغییرات اکسیداتیف اطراف رگی شود که ممکن مربوط به آزاد ساختن نایتریک اکساید (nitric oxide) توسط ترومبوسایت‌ها باشد و فرض بر این است که این پدیده ممکن روندی

را آغاز نماید که منجر به تغییرات تأخیری می‌شود. سمیت مستقیم حجروی به دلیل اتصال کاربن مونواکساید حل‌شده‌ی پلازما به سایتوکروم‌های مایتوکاندریایی میکانیزم دیگری است که تا هنوز ثابت نشده است (۲۸).

انسان‌ها: مسمومیت با کاربن مونواکساید در اکثریت حالات در سگ و پشک تشخیص‌ناشده باقی می‌ماند که این حالت سبب مطالعه‌ی اندک تغییرات پتولوژیک ناشی از این گاز در سگ و پشک می‌شود. چون مسمومیت با کاربن مونواکساید یک موضوع بسیار شایع در انسان‌ها است و تغییرات پتولوژیک ناشی از آن به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است؛ بناءً، در این بخش می‌خواهم یک نگاهی بر تغییرات پتولوژیک ناشی از این گاز در انسان‌ها داشته باشم تا در حین مطالعه‌ی موارد مسمومیت حیوانی این تغییرات در سگ و پشک نیز در نظر گرفته شوند.

اگر اشخاص مسموم با کاربن مونواکساید تداوی هم شوند، باز هم بیش از ۱۰٪ از بازماندگان با یک آسیب احتمالی مغزی باقی می‌مانند (۹).

آسیب‌ها به عضله‌ی قلب ممکن بدون هیچ علایم سیستمیک انکشاف نمایند. در سمیت متأخر کاربن مونواکساید دریافت‌های مانند رابدومیولیزیس (Rhabdomyolysis)، ادیمای ششی غیرقلبی، انعقاد منتشر-داخل‌رگی و نکروز حاد تیوبولی دیده شده‌اند (۱۳). اما در رابطه به ناتوانی‌های متأخر سمیت کاربن مونواکساید در آثار چاپی و ترنری گزارشات محدودی موجود است. شایع‌ترین ضایعه‌ی پتولوژیک ذکر شده در انسان‌ها، مایلینوپتی (myelinopathy) با کاهش نسبی آکسون است که به صورت دو طرفه متقارن بوده و عمدتاً در ماده‌ی سفید عمیق و نواحی اطراف بطن مغز دیده می‌شود (۲۸).

ضایعات چندکانونی دو طرفه‌ی ماده‌ی سفید مغزی نیز در برخی موارد رخ می‌دهد (۲۷). آسیب ماده‌ی خاکستری، مانند نکروز دو طرفه‌ی گلوبوس پالیدوس یا ضایعات نقطوی کورتکس یا هیپوکامپ (hippocampus) کم‌تر دیده می‌شود (۲۸).

پتولوژی عصبی سمیت کاربن مونواکساید در مطالعات بعد از مرگ به خوبی بیان شده است. در موارد حاد خون‌ریزی‌های پتشیایی (Petechial) ماده‌ی سفید به ویژه جسم پینه‌یی (corpus callosum)؛ در موارد که بیش از ۴۸ ساعت زنده مانده‌اند، نکروز چندکانونی گلوبوس پالیدوس، هیپوکامپ، پارس ریتیکولار سبستینشیا نگرا (pars reticularis of the substantia nigra)، نکروز لایه‌یی کورتکس و از بین رفتن حجرات پورکنجی (Purkinje) در سرییلوم همراه با ضایعات ماده‌ی

سفید دیده شده اند. ضایعات معمول پالیدوم، انفارکشن‌های (infarction) میکروسکوپی گلوبوس پالیدوس دوطرفه، معمولاً نامتقارن، گسترش یافته به سمت جلو، بالا یا داخل کپسول به خوبی مشخص اند (۵).

بعضی اوقات، تنها مرکز خطی کوچک نکرور در محل اتصال کپسول داخلی و هسته‌ی داخلی گلوبوس پالیدوس دیده می‌شود. هایپوتالاموس (hypothalamus)، دیواره‌های بطن سوم، تالاموس (thalamus)، جسم مخطط و ساقه‌ی مغز اغلب در مسمومیت با کاربن مونواکساید بی‌تغییر باقی می‌مانند.

آسیب به مایلین یا مایلین‌زدایی یک نشانه‌ی ثابت است و مایلین‌زدایی اطراف جوف یا نتریکل (periventricular) و بعضی اوقات پلک‌های (plaques) بی‌مایلین دیده می‌شود. تغییر رنگ کلاسیک سرخ گیلاسی پوست و کبودی به ندرت دیده می‌شوند (۵).

### تشخیص

مشکوک شدن به علایم کلینیکی مهم‌ترین قدم در تشخیص سمیت کاربن مونواکساید است. تاریخ‌چه‌ی مکمل محیط زندگی، سیستم گرم‌کن، آتش‌سوزی و تعداد حیوانات و انسان‌های متأثر شده باید در حین دریافت پرونده در نظر گرفته شوند (۱۳).

علایم حیاتی باید در نخست ارزیابی شوند. در انسان‌ها تکی‌کاردیا، تکی‌پنی، افزایش اندک فشار خون و افزایش حرارت بدن ممکن دیده شوند و در سمیت شدید برادی‌کاردیا، کاهش فشار خون و کاهش حرارت بدن ممکن به مشاهده رسند. رنگ سرخ جلد و غشای مخاطی در انسان‌ها مشخصه‌ی خاص (pathognomonic) سمیت کاربن مونواکساید است (۱۳).

تشخیص اندازه‌ی بلند کاربوکسی‌هموگلوبین در خون شریانی یا وریدی حیوان مبتلا معمولاً برای سمیت کاربن مونواکساید تشخیصی است (۲۸، ۳۲).

رنگ سرخ گیلاسی انساج لشم با سمیت کاربن مونواکساید و هایدروجن سیاناید (HCN) باید از مصنوعات منجمدسازی یا سردسازی تشخیص تفریقی شود. رنگ سرخ گیلاسی ناشی از سمیت کاربن مونواکساید پایدار است و حتی در مراحل اولیه‌ی تجزیه نیز مشاهده می‌شود، در حالی‌که با HCN ناپایدار است، ازین رو حتا در حیوان نسبتاً تازه نیز ممکن مشاهده نشود. شواهد هستولوژیک استنشاق دود، سوختگی با واکنش حیاتی و ادیمای حنجره در تعیین این‌که حیوان قبل از آتش‌سوزی زنده بود، کمک می‌کند (۳).

## نتیجه گیری

در نتیجه گفته می‌توانیم که سمیت کاربن مونواکساید در انسان‌ها یک موضوع بسیار شایع است، ولی در حیوانات به خصوص در سگ و پشک یک موضوع نسبتاً شایع می‌باشد. یگانه روش قابل اجرای بعد از مرگ در تشخیص سمیت کاربن مونواکساید مطالعه‌ی تغییرات پتولوژیک میکروسکوپی و میکروسکوپی در انساج مختلف حیوانات است. در این سلسله ضایعات دوطرفه‌ی گلوبوس پالیدوس مشخصه‌ی خاص سمیت کاربن مونواکساید محسوب می‌شود.

تغییر رنگ مایعات بدن، جلد شکم و عضلات اسکلتی به سرخ روشن از دیگر نشانه‌های بارز این سمیت اند. نکروز عصبی پالادیوم، سب‌ستشیا نگرا و سرییلوم از جمله‌ی تغییرات پتولوژیکی اند که در سگ و پشک مشاهده شده اند. لاشه‌ی حیوانات تلف شده تغییر رنگ سرخ روشن را به مدت زمان طولانی نگه می‌دارد که این زمان در پشک تا ۲ هفته گزارش شده است. پندیدگی خفیف سربروم سگ در قسمت چپ و ناحیه‌ی پاریتال/تمپورال گزارش شده است.

حجرات اندوتلیل ماده‌ی خاکستری مغز نسبت به حالت نورمال افزایش یافته و بزرگ گزارش شده اند. بعضی اوقات تعداد کمی لمفوسایت‌ها در اطراف فضای رگی نیز دیده می‌شوند. جسم حجرات نیورونی مجاور بعضاً دجنریشن اسکیمیک و حاد را نشان می‌دهد. در بعضی تحقیقات تعداد زیادی نیورون‌های پورکنجی مفقود گزارش شده‌اند. ضایعات میکروسکوپی احتقان منتشر ششی، ادیمای انساج بینایی و الویولی و بزوفیلیای شدید چندکانونی کاردیومیوسایت‌ها نیز در پشک‌ها گزارش شده است. آسیب به مایلین یا مایلین زدایی یک نشانه‌ی ثابت است و مایلین زدایی اطراف جوف یا ونتریکل و بعضی اوقات پلک‌های بی مایلین دیده می‌شود.

- (1) Borron SW, Bebartá VS. Asphyxiants. *Emerg Med Clin North Am* [Internet]. 2015; 33(1), PP. 89–115. Available from: [https://www.emed.theclinics.com/article/S0733-8627\(14\)00084-4/fulltext](https://www.emed.theclinics.com/article/S0733-8627(14)00084-4/fulltext).
- (2) Levy RJ. Carbon monoxide and anesthesia-induced neurotoxicity. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 2017; 1(6), PP. 50-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0892036216300794>.
- (3) McEwen BJ. Strangulation, Suffocation, and Asphyxia. In: Brooks JW, editor. *Veterinary Forensic Pathology* [Internet]. 1st ed. Springer Nature. 2018, PP. 139. Available from: <https://www.pdfdrive.com/veterinary-forensic-pathology-volume-1-e187410357.html>.
- (4) Sykes OT, Walker E. The neurotoxicology of carbon monoxide - Historical perspective and review. *Cortex* [Internet]. 2016; 74, PP. 440–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2015.07.033>.
- (5) Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: An updated review. *J Neurol Sci*. 2007; 262(1–2), PP. 122–30.
- (6) Rose JJ, Wang L, Xu Q, McTiernan CF, Shiva S, Tejero J, et al. Carbon monoxide poisoning: Pathogenesis, management, and future directions of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017; 195(5), PP. 596–606. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201606-1275CI>.
- (7) Ernst A, D. Zibrak J. CARBON MONOXIDE POISONING. *N Engl J Med* [Internet]. 1998; 39(22), PP. 1603–8. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199811263392206>.
- (8) Huzar TF, George T, Cross JM. Carbon monoxide and cyanide toxicity: Etiology, pathophysiology and treatment in inhalation injury. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2013; 7(2), PP. 159–70. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/ers.13.9>.
- (9) Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* [Internet]. 2003; 187(1), PP. 25–38. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X03000052>.
- (10) Kent M, Creevy KE, DeLahunta A. Clinical and neuropathological findings of acute carbon monoxide toxicity in Chihuahuas following smoke inhalation. *J Am Anim Hosp Assoc* [Internet]. 2010; 46(4), PP. 259-64. Available from: <https://meridian.allenpress.com/jaaha/article-abstract/46/4/259/176625/Clinical-and-Neuropathological-Findings-of-Acute>.
- (11) Chiew AL, Buckley NA. Carbon monoxide poisoning in the 21st century. *Crit Care* [Internet]. 2014; 18(2), PP. 1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/cc13846>.
- (12) Sekiya K, Nishihara T, Abe N, Konishi A, Nandate H, Hamada T, et al. Carbon monoxide poisoning-induced delayed encephalopathy accompanies decreased microglial cell numbers: Distinctive pathophysiological features from hypoxemia-induced brain damage. *Brain Res* [Internet]. 2019; 1710(December 2018), PP. 22-32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.12.027>.

- (13) Gözübüyük AA. Carbon monoxide intoxication epidemiology, pathophysiology, clinical evaluation and treatment during childhood, in newborn and fetus. *North Clin Istanbul* [Internet]. 2017; 4(1), PP. 100-7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5530151>.
- (14) Weaver LK. Carbon Monoxide Poisoning. *N Engl J Med* [Internet]. 2009; (360), PP. 1217-25. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp0808891>
- (15) Roderique JD, Josef CS, Feldman MJ, Spiess BD. A modern literature review of carbon monoxide poisoning theories, therapies, and potential targets for therapy advancement. *Toxicology* [Internet]. 2015; 334, PP. 45–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2015.05.004>.
- (16) Haldane J. THE RELATION OF THE ACTION OF CARBONIC OXIDE TO OXYGEN TENSION. *J Physiol* [Internet]. 1895; 18(3), PP, 201. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1514632>.
- (17) Huang YQ, Peng ZR, Huang FL, Yang AL. Mechanism of delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning. *Neural Regen Res* [Internet]. 2020; 15(12), PP. 2286–95. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7749483>.
- (18) Henz S, Maeder M. Prospective study of accidental carbon monoxide poisoning in 38 Swiss soldiers. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2005; 135(27–28), PP. 398–406. Available from: [https://www.researchgate.net/profile/Samuel-Henz/publication/7546545\\_Prospective\\_study\\_of\\_accidental\\_carbon\\_monoxide\\_poisoning\\_in\\_38\\_Swiss\\_soldiers/links/09e415093e248700b3000000/Prospective-study-of-accidental-carbon-monoxide-poisoning-in-38-Swiss-soldie](https://www.researchgate.net/profile/Samuel-Henz/publication/7546545_Prospective_study_of_accidental_carbon_monoxide_poisoning_in_38_Swiss_soldiers/links/09e415093e248700b3000000/Prospective-study-of-accidental-carbon-monoxide-poisoning-in-38-Swiss-soldie).
- (19) Berent AC, Todd J, Sergeeff J, Powell LL. Carbon monoxide toxicity: A case series. *J Vet Emerg Crit Care* [Internet]. 2005; 15(2), PP. 128–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1476-4431.2005.00140.x>.
- (20) Goldbaum LR, Orellano T, Dergal E. Mechanism of the toxic action of carbon monoxide. *Ann Clin Lab Sci* [Internet]. 1976 ;6(4), PP. 372–6. Available from: <http://www.annclinlabsci.org/content/6/4/372.short>.
- (21) Peters BP, Weissman FG, Gill MA. PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF CARBON MONOXIDE POISONING. *Clin Toxicol* [Internet]. 1994; 32(6), PP. 613–29. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/15563659409017973>.
- (22) Raub JA, Benignus VA. Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2002; 26(8), PP. 925–40. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763403000022>.
- (23) Piantadosi CA, Zhang J, Levin ED, Folz RJ, Schmechel DE. Apoptosis and delayed neuronal damage after carbon monoxide poisoning in the rat. *Exp Neurol* [Internet]. 1997; 147(1), PP. 103–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014488697965845>.
- (24) Thom SR. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* [Internet]. 1992; 73(4), PP. 1584–9. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jappl.1992.73.4.1584>.



- (25) Coburn RF, Forster RE, Kane PB. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. *J Clin Invest* [Internet]. 1965; 44(11), PP. 1899–910. Available from: <https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/105000/105296/JCI65105296.pdf>.
- (26) Leary S, Underwood W, Anthony R, Cartner S. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2013 Edition [Internet]. American Veterinary Medical Association. 2013, p. 98. Available from: <https://www.avma.org/kb/policies/documents/euthanasia.pdf>
- (27) Ginsberg MD. Experimental Carbon Monoxide Encephalopathy in the Primate. *Arch Neurol* [Internet]. 1974; 30(3), PP. 202. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/572760>.
- (28) Mariani CL. Full recovery following delayed neurologic signs after smoke inhalation in a dog. *J Vet Emerg Crit Care* [Internet]. 2003; 13(4), PP. 235–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1534-6935.2003.00101.x>.
- (29) Song SY, Okeda R, Funata N, Higashino F. An experimental study of the pathogenesis of the selective lesion of the globus pallidus in acute carbon monoxide poisoning in cats - With special reference to the chronologic change in the cerebral local blood flow. *Acta Neuropathol* [Internet]. 1983; 61(3–4), PP. 232–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00691991>.
- (30) Beppu T. The role of MR imaging in assessment of brain damage from carbon monoxide poisoning: A review of the literature. *Am J Neuroradiol* [Internet]. 2014; 35(4), PP. 625–31. Available from: <http://www.ajnr.org/content/35/4/625.short>.
- (31) Sobhakumari A, Poppenga RH, Pesavento JB, Uzal FA. Pathology of carbon monoxide poisoning in two cats. *BMC Vet Res* [Internet]. 2018; 14(1), PP. 1–6. Available from: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-018-1385-4>
- (32) Hampson NB. Stability of carboxyhemoglobin in stored and mailed blood samples. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2008; 26(2), PP. 191–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0735675707003099>