



Gülay Kır,  
Gizem Avcı,  
Bektaş Akpolat,  
Leyla Veral

## Nitrik Asit Inhalasyonu Sonrası Gelişen Akut Respiratuar Distres Sendromu (ARDS)

### Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) After Nitric Acid Inhalation

Geliş Tarihi/Received : 19.05.2014  
Kabul Tarihi/Accepted : 19.11.2014

Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Journal of the Turkish Society of Intensive Care, published by Galenos Publishing.  
ISSN: 2146-6416

Gülay Kır, Gizem Avcı, Bektaş Akpolat, Leyla Veral,  
Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi,  
İstanbul, Türkiye

Gülay Kır (✉),  
Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi,  
İstanbul, Türkiye

E-posta: drglycyr@yahoo.com  
Gsm: +90 554 237 90 36

**ÖZET** Kimyasal maddelerin solunması sonucu oluşan akciğer hasarı yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmeye devam etmektedir. Konsantr nitrik asitler de duman haline geçebilen son derece korosif kimyasal sıvılardır. Nitrik asit ( $\text{HNO}_3$ ) dumanları, nitrik oksit (NO) ve nitrojen dioksit ( $\text{NO}_2$ ) gibi nitrojen oksitleri, soluduklarında ciddi pulmoner ödem ve akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gibi fatal tablolara yol açabilirler. Pozitif End-Ekspiratuar Basınç (PEEP), ters oranlı ventilasyon, sürfaktan tedavisi ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonunu içeren uygun solunumsal yönetim, steroidler ve n-asetilsistein (NAC) sağ kalımı arttırabilir. Bu olgu raporunda, nitrik asit dumanlarının inhalasyonuna bağlı diffüz pulmoner ödemi takiben ARDS gelişen 57 yaşındaki erkek hastanın tanısı ve başarılı tedavisi sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Nitrik asit, inhalasyon hasarı, pulmoner ödem, akut akciğer hasarı, akut respiratuar distress sendromu

**SUMMARY** Lung injury resulting from inhalation of chemical products continues to be associated with high morbidity and mortality. Concentrated nitric acids are also extremely corrosive fuming chemical liquids. Fumes of nitric acid ( $\text{HNO}_3$ ) and various oxides of nitrogen such as nitric oxide (NO) and nitrogen dioxide ( $\text{NO}_2$ ) may cause fatal illnesses such as severe pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome (ARDS) when inhaled. Intensive respiratory management including mechanical ventilation with positive end expiratory pressure (PEEP), inverse ratio ventilation, replacement of surfactant and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), steroids and n-acetylcysteine (NAC) may improve survival. In this case report we present the diagnosis and successful treatment of a 57 years old male patient who developed ARDS following pulmonary edema due to nitric acid fumes inhalation.

**Key Words:** Nitric acid, inhalation injury, pulmonary edema, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome

### Giriş

Nitrik asit ( $\text{HNO}_3$ ), endüstriyel uygulamalarda, metal aşındırıcı, çözücü ve temizleyici olarak kullanılan güçlü oksidan özelliğe sahip potent bir anorganik asittir. Nitrik asidin kullanımı sırasında metal ya da başka herhangi bir kimyasalla teması sonucu açığa çıkan nitrik oksit (NO), nitrojen dioksit ( $\text{NO}_2$ ) gibi gazlar, soluduklarında solunum yollarındaki su ile reaksiyona girerek nitrik asit oluştururlar ve ölümcül tablolara yol açabilecek kadar pnömotoksiktirler.

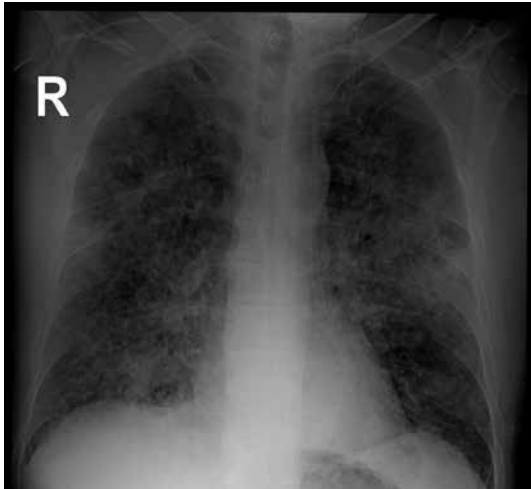
Nitrik asit inhalasyonu patogeneğinde direkt hücresel hasar, serbest radikal üretimi, sürfaktan yapımı inhibisyonu ve kollajen yıkımı sonucu tüm solunum yolunda zedelenme rol oynar. Klinik tablo gazla temasın süresi ve solunan gazın yoğunluğuna bağlı olarak değişir. Yoğun ya da uzun süre nitrik asit inhale etmiş hastalarda hızla ilerleyici non-kardiyojenik pulmoner ödem tablosu gelişir ve bu hastaların büyük çoğunluğu ilk 24 saat içinde kaybedilir. Temasın az olduğu hastalar ilk saatlerde asemptomatik seyretse de

genellikle ilerleyen saatlerde (3-24 saat) pulmoner ödem tipik semptomları görülmeye başlar ve hastada akut respiratuvar distres sendromu (ARDS) gelişir.

## Olgu Sunumu

Elli yedi yaşında, sigara anamnezi olmayan sağlıklı erkek hasta, inşaat zemini temizliği esnasında kullandığı nitrik asit içeren solüsyonun kazara üzerinde çamaşır suyunun da olduğu çeşitli temizlik malzemeleri bulunan zemine dökülmesi sonucu ortaya çıkan yoğun dumanı kısa süreli soluması öyküsü ve olayın ertesi sabahı gelişen nefes darlığı şikayetiyle başka bir sağlık merkezine başvurmuş. Beş lt/dk maske O<sub>2</sub> altında alınan ilk arter kan gazı; pH: 7,37, pO<sub>2</sub>: 54 mmHg, pCO<sub>2</sub>: 32 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 18,3 mmol/L, BE:-7 mmol/L olan hastaya çekilen PA akciğer grafisi de göz önünde bulundurularak ARDS ön tanısı konmuş (Resim 1). Takip sırasında genel durumunun kötüleşmesi üzerine mekanik ventilasyon ihtiyacı olabileceği düşünülen hasta yoğun bakımımıza yönlendirildi.

Bilinen herhangi bir ek hastalığı olmayan ve gelişinde şuuru açık, koopere, oryante olan hastanın her iki kol ve bacağına asit yanığı ile uyumlu cilt lezyonları mevcuttu (Resim 2a, 2b). Solunum sistemi muayenesinde bilateral yaygın kaba ralleri olan hastanın 5lt/dk maske O<sub>2</sub> altında alınan arter kan gazı hipoksemi ile uyumlu olarak değerlendirildi (pH:7,41, PaO<sub>2</sub>: 47,3 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 33,5 mmHg, HCO<sub>3</sub>: 21 mmol/L, BE: -3,6 mmol/L). EKG'sinde sinüs taşikardisi KTA: 110/dk, TA: 152/62 mmHg, SpO<sub>2</sub>: %84 ve solunum frekansı: 52/dk olan (94 kg) hasta zaman kaybedilmeden 4 mg midazolam, 100 mcg fentanil, 180 mg propofol ve 60 mg rokuronyum ile yapılan induksiyonu takiben 8,5 numara entübasyon tüpü ile entübe edildi. Entübasyonun hemen ardından çekilen PA akciğer grafisinde yaygın bilateral pamuk atılmış tarzda



**Resim 1.** Olaydan yaklaşık 12 saat sonra çekilen pulmoner ödem ile uyumlu ilk PA akciğer grafisi



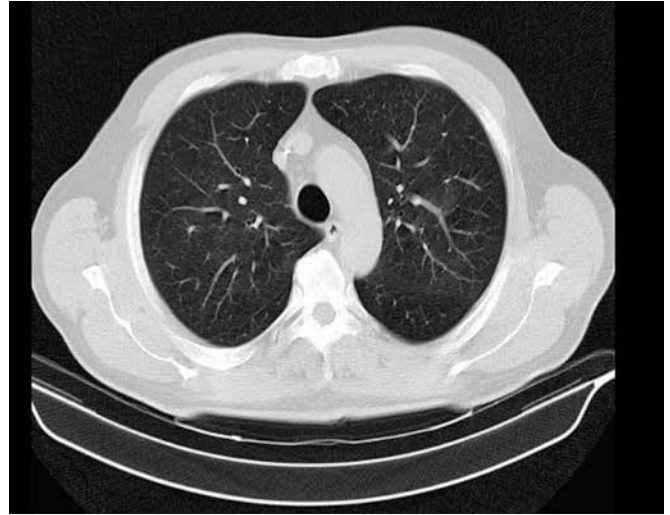
**Resim 2 a,b.** Nitrik asit maruziyetine bağlı el ve ayaklarda oluşan cilt lezyonları



**Resim 3.** Yatışın ilk gününde yapılan, yaygın bilateral infiltrasyonların dikkat çektiği koronal kesit toraks BT görüntülemesi



**Resim 4.** Yatışın ilk gününde transvers planda yapılan toraks BT görüntülemesi. Bilateral interstisyel opasiteler ve özellikle bazallerde pleval sıvı varlığı dikkat çekmekte



**Resim 6.** Transvers kesit kontrol toraks BT'de interstisyel opasitelerin tamamen regrese olduğu, pleval sıvının rezorbe olduğu sağlıklı akciğer dokusu gözlenmektedir



**Resim 5.** Tedavinin 7. gününde çekilen kontrol PA akciğer grafisi

infiltrasyonları olan ve entübasyon sonrası 30. dakikada 0,8 FiO<sub>2</sub> altında alınan arter kan gazında pH: 7,3, PaO<sub>2</sub>: 60 mmHg, PaCO<sub>2</sub>: 47,2, mmHg HCO<sub>3</sub>: 22,7 mmol/L, BE: -4,2 mmol/L değerleri görülen hastaya ARDS tedavisi düzenlendi. Fentanil ve midazolam infüzyonları ile sedatize edilen hasta basınç kontrollü modda, parametreleri Peak basıncı:18 cm H<sub>2</sub>O, tidal volümü 500-550 ml aralığında, frekans:12/dk ve PEEP: 10 cmH<sub>2</sub>O olacak şekilde ayarlanıp ventile edildi.

Hastanın tedavisi, girişte yapılan 125 mg metilprednizolonu takiben 2x40 mg (intravenöz), antibiyotik tedavisi seftriakson 2x1 gr ve metronidazol 2x500 mg (intravenöz), bronkodilatör tedavisi ise budesonid 2x1 ve ipratopyum bromid+albuterol sülfat 4x1 (inhaler) olarak düzenlendi. Rutin yoğun bakım tedavilerine ek olarak hastaya N-asetilsistein tedavisi de

başlandı. Otuz dakikada yapılan 150mg/kg yükleme dozunu takiben 150 mg/kg/24 saat olarak idame dozu düzenlendi.

Yatışın ilk gününde çekilen bilgisayarlı tomografi (BT) değerlendirildiğinde, akciğer ödemiyle uyumlu bilateral parankim yoğunluğunda artış ve yine bilateral multifokal yama tarzında tutulum ile ARDS tanısı güçlendirildi (Resim 3, 4). Aynı gün yapılan fiberoptik bronkoskopiye her iki bronşunda seröz köpüksü sıvı ile dolu olduğu, bronş mukozasının ise hiperemik, yer yer kanamalı ve yaygın ince fibrinöz membranlarla kaplanmış olduğu görüldü. Akciğer ödeminin etyolojisini netleştirmek amacıyla yapılan EKO'da sol ventrikül çapları ve sistolik fonksiyonunun normal (ejeksiyon fraksiyonu:%63), aort, mitral kapak yapı ve fonksiyonlarının doğal olduğu görüldü. Eser triküspid yetmezliği saptanan hastanın pulmoner arter basıncı da 30 mmHg olarak ölçüldü.

Hastanın biyokimyasal değerlendirmesinde CRP: 144 mg/L, CK: 494 U/L, CK-MB: 36 U/L olması dışında diğer parametrelerinde herhangi bir anormallik gözlenmedi. ARDS'nin klinik tanısında ve pulmoner hasarın varlığını/ciddiyetini değerlendirmede kullanılan Murray-LIS- (lung injury score) skorları mekanik ventilasyon süresince kaydedildi (Tablo 1).

Yoğun bakım yatışının 7. gününde çekilen kontrol PA akciğer grafisinde pulmoner ödemin ve interstisyel opasitelerin büyük oranda gerilediği gözlenen hastanın bronşiyal sekresyonların temizlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacıyla yapılan kontrol bronkoskopisinde de bronş içini dolduran köpüklü seröz sıvının tamamen kaybolduğu ve mukozal hiperemik alanların ve fibrinöz membranların büyük oranda gerilediği gözlemlendi (Resim 5).

Tüm tedaviler sonucu oksijenasyonu düzelen hasta yatışının 7. gününde (olayın 9. günü) 30 dakikalık başarılı

**Tablo 1. Hastanın mekanik ventilasyon süresince kaydedilen günlük LIS skorları**

	Hipoksi skoru (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	PEEP skoru (PEEP)	Akciğer grafisi skoru	Kompliyans skoru (Kompliyans)	Murray-LIS-Skoru
1. gün	4 (75)	2 (10 cmH <sub>2</sub> O)	4	4 (17 mL/cm H <sub>2</sub> O)	3,5
2. gün	4 (90)	3 (12 cmH <sub>2</sub> O)	4	3 (21 mL/cm H <sub>2</sub> O)	3,5
3. gün	3 (140)	3 (12 cmH <sub>2</sub> O)	4	3 (32 mL/cm H <sub>2</sub> O)	3,25
4. gün	3 (153)	2 (10 cmH <sub>2</sub> O)	2	2 (41 mL/cm H <sub>2</sub> O)	2,25
5. gün	2 (192)	1 (8 cmH <sub>2</sub> O)	2	2 (49 mL/cm H <sub>2</sub> O)	1,75
6. gün	1 (280)	1 (6 cmH <sub>2</sub> O)	1	1 (62 mL/cm H <sub>2</sub> O)	1
7. gün	0 (335)	1 (4 cmH <sub>2</sub> O)	0	1 (71 mL/cm H <sub>2</sub> O)	0,25

LIS:0,1-2,5: hafif-orta akciğer hasarı, >2,5: ağır akciğer hasarı

T-piece denemesinin ardından ekstübe edildi. Maske O<sub>2</sub> altında takip edilen hastanın CRP, CK ve CK-MB dahil olmak üzere (CRP: 6 mg/L, CK: 104 U/L, CK-MB: 12 U/L) tüm biyokimyasal parametreleri normal sınırlarda idi. Çekilen kontrol BT' sinde parankimin tamamen iyileştiği sağlıklı akciğer görüntüsü gözlemlendi (Resim 6). Sekizinci günde yoğun bakım ihtiyacı kalmayan hasta, antibiyoterapi ve bronkodilatatör tedavisinin devamı ve solunum fizyoterapisi önerileriyle servise çıkarıldı.

## Tartışma

İrritan gazlar yüksek konsantrasyonlarda inhale edildiklerinde akut inflamasyon mekanizması ile solunum yollarında hasara yol açarlar. Hasarın lokalizasyonu gazın suda çözünürlüğüne bağlıdır. Çözünürlüğü fazla olan gazların etkisi daha fazladır ve proksimal hava yollarında hasara yol açar. Suda çözünürlüğü az olan gazlar ise daha distal hava yollarının etkilenmesine sebep olurlar (1,2). Nitrik asit dumanları, suda çözünmeyen gazlardan olduğundan konjunktiva ve nazofarenkste herhangi bir iritasyon bulgusu vermeden alt hava yollarına geçer ve buranın mukoid yapısında çözünerek bronşiolar ve alveolar membranlara penetre olur. Sonuçta pulmoner ödem, akut akciğer hasarı ya da ARDS gibi tablolara yol açan nitrik asit ve serbest radikallerin oluşumuna yol açar (3).

Harjela ve ark.'nın elektron mikroskopisi ile değerlendirdikleri olgu sunumlarında, alveolar kapillerlerde artmış nötrofiller ve nekrotik hücrelerin olduğunu ayrıca ödem sıvısının ve hyalen membranların immunohistokimyasal incelemesinde de albümin, IgG, IgM ve fibrinojeni de içeren serum proteinlerinin varlığını göstermişlerdir. Sonuçta inhale edilen nitrojen dioksit direkt mikrovasküler hasar oluşturarak alveolokapiller geçirgenliği artırır ve pulmoner ödem gelişimine neden olur (3). Bu mekanizma tedavide steroidlerin yararlı oluşlarını açıklayabilir (4). Nitrik asit inhalasyonu ile hem tip 1 hem de tip 2 pnömositler hasarlanır. Gaz değişiminden

sorumlu tip 1 pnömositler daha büyük oranda etkilense de, uzamış ya da tekrarlayan temaslarda tip 2 pnömositlerde hiperplazi gelişir ve sonuçta interstisyel kalınlaşma ve inflamatuvar yanıt oluşur (5). Bizim hastamızın tedavisinde de kullandığımız gibi yapılan çalışmalarda N-asetilsisteinin (NAC) toksik gaz maruziyetine bağlı gelişen akut akciğer hasarı ve ARDS'de yararlı olabileceği gösterilmiştir. NAC tedavisi, ekstrasellüler total antioksidan gücünü ve intrasellüler glutatyon düzeylerini artırarak etki gösterir. ARDS'li hastalar da oksidan-antioksidan dengesinin oksidanlar lehine arttığı hasta grubundadırlar ve bu tablo NAC desteği ile belirgin olarak düzeltilebilir (6).

Nitrik asit inhalasyon hasarında klinik tablonun ciddiyeti, özellikle inhale edilen dumanın konsantrasyonuna ve maruziyetin süresine bağlı olarak farklılık gösterir (7). Semptomlar akut, subakut ve geç başlangıçlı olarak sınıflandırılabilir. Nitrik asit maruziyetine bağlı akut semptomlar, ani gelişen öksürük, dispne, wheezing, göğüs ağrısı-çarpıntı, güçsüzlük ve bulantı-kusma hatta laringospazm ve bronkospazm bağlı ani ölümü içerebilir. Subakut tablo ise dispne, öksürük, yorgunluk, somnolans gibi sayısız non-spesifik semptomları içerir. Hastanın şikayetleri 2 hafta kadar devam edebilir ancak tipik olarak birkaç saat ile gün içinde kaybolmaya başlar. Hasarın daha fazla olduğu durumlarda non-kardiyojenik pulmoner ödem ve ARDS gelişimi ile ilişkili dispne, taşipne, siyanoz, bronkospazm, hemoptizi, taşikardi ve substernal göğüs ağrısını içeren gecikmiş semptomlar, maruziyetten 4-12 saat içinde herhangi bir anda ortaya çıkabilir (5). ARDS'nin başarıyla tedavi edildiği olgular maruziyeti takip eden 1-4 hafta içinde Bronşiolitis Obliterans ve Bronşiolitis Obliterans Organize Pnömoni gelişim riski taşırlar (8).

Yapılan çalışmalarda duman ve inhalasyon hasarının barotravmaya da yol açtığı gösterilmiştir. Bu hastaların solunumsal yönetiminde düşük parsiyel O<sub>2</sub> basıncı, yüksek frekanslı ventilasyon ve mean ve peak hava yolu basınçlarının azaltılması önem kazanır (9). Tedavide ayrıca bronkoscopi de hem tanısal hem de sekresyonların temizlenmesine olanak

sağlaması nedeniyle akılda tutulması gereken bir seçenektir. Tüm bu sebeplerle inhalasyon hasarı olan hastaların özellikle büyük çaplı endotrakeal tüplerle entübe edilmesi önerilir (9).

Artmış mikrovasküler geçirgenliğin neden olduğu masif pulmoner ödem gelişmiş hastaların tedavisi multimodaldır ve yüksek PEEP ve ters orantılı ventilasyonu içeren solunumsal yönetim, sürfaktan tedavisi ve hatta ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) seçeneklerini içerir. Ayrıca topikal ve sistemik steroidlerin kullanımı da tedavi seçenekleri arasındadır (10-13).

## Sonuç

Mukozal yüzeylerdeki su ile hidrolize olarak nitrik aside dönüşen azot gazları inhale edildiklerinde özellikle distal hava yollarında ARDS'ye kadar ilerleyebilen hasara yol açarlar. Günümüzde bu fatal tablonun yönetiminde uygun ventilasyon stratejileri, N-asetilsistein, sürfaktan, steroid ve antibiyoterapiyi de içeren tedavi modaliteleri ve ECMO seçeneği sayesinde yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmektedir.

## Kaynaklar

1. Occupational lung diseases. Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. 5th Edition. London: Blackwell Science Ltd. 2000. p. 1446.
2. Polatlı M. Toksik Gaz İnhalasyonu. Solunum 2003;6:244-56.
3. Hajela R, Janigan DT, Landrigan PL, Boudreau SF, Sebastian S. Fatal pulmonary edema due to nitric acid fume inhalation in three pulp-mill workers. Chest 1990;97:487-9.
4. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: Results of a randomized controlled trial. Chest 2007;132:1096-7.
5. Lipsett MJ. Oxides of nitrogen and sulfur. In: Sullivan JB, Krieger GR, eds. Clinical environmental health and toxic exposures, 2nd edn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:818-32.
6. Sadegh Soltan-Sharifi M, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Reza Khajavi M, Reza Rouini M, Moradi M, et al. Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and anti-oxidant power: Evidence for underlying toxicological mechanisms. Hum Exp Toxicol 2007;26:697-703.
7. Jayalakshmi TK, Shah S, Lobo I, Uppe A, Mehta A. Acute lung injury following exposure to nitric acid. Lung India 2009;26:149-51.
8. Şimşek C. Toksik İnhalasyonlara Bağlı Akciğer Hastalıkları. Klinik Gelişim.2010;23:71-8.
9. Teofilo L, Lee-Chiong Jr. Smoke inhalation injury. Postgrad Med J 1999;105:546.
10. Weisman IM, Rinaldo JE, Rogers RM. Current Concepts Positive End-Expiratory Pressure in Adult Respiratory Failure. N Engl J Med 1982;307:1381-4.
11. Spragg RG, Gilliard N, Richman P. Acute effects of a single dose of porcine surfactant on patients with the adult respiratory distress syndrome. Chest 1994;105:195-202.
12. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1993;328:399-405.
13. Zapol WM, Snider MT, Hill JD. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. J Am Med Assoc 1979;242:2193-6.