



İnhalasyon Hasarı

Inhalation Injury

Coşkun Araz, Arash Pirat

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Yanık hastalarının yara bakımında son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, inhalasyon hasarı bu hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynamaya devam etmektedir. Ancak inhalasyon hasarının tanısı, derecelendirilmesi, patofizyolojisi ve tedavisi konusunda mevcut çalışmalar yetersizdir ve genel bir uzlaşma yoktur. Zararlı kimyasal ve termal maddelerin inhalasyonu ile ortaya çıkan inhalasyon hasarı üst hava yollarını ilgilendiren termal hasar, trakeobronşiyal ağaçta hasara neden olan kimyasal hasar ve karbon monoksit gibi zehirli gazların solunumu ile ortaya çıkan sistemik zehirlenme olmak üzere üç bileşenden oluşur. İnhalasyon hasarı erken dönemde ciddi hava yolu sorunları ve solunum yetmezliğine neden olurken daha geç dönemde pnömoni ve atelektazi için zemin hazırlayarak morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Ayrıca, karbon monoksit gibi zehirli gazların sistemik etkisi de hem erken hem de geç dönemde hasta sonuçlarını olumsuz etkileyebilmektedir. Bu sorunların erken teşhisi ve tedavisi yanık hastalarının klinik sonuçlarını iyileştirmek için çok önemli bir hedef olarak görünmektedir. İnhalasyon hasarının öneminin anlaşılması ve bu konu ile ilgili çok merkezli geniş çalışmaların yapılması yanık hastalarının sağkalımı konusunda önemli bir aşama olacaktır. (Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi 2011; 9 Özel Sayı: 37-45)

Anahtar Kelimeler: İnhalasyon hasarı, yanık, solunum yetmezliği, hava yolu yönetimi

SUMMARY

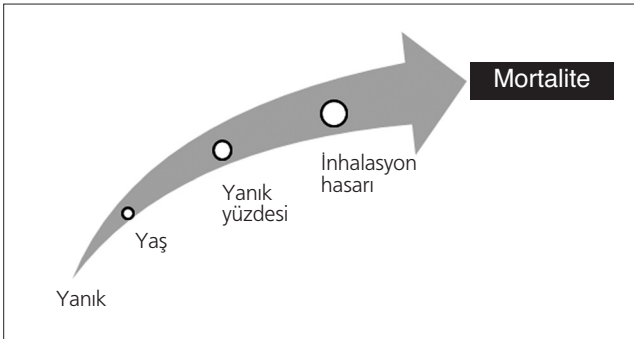
Despite significant advances in wound care of patients with burn injuries, inhalation injury remains as an important contributor to morbidity and mortality in these patients. Unfortunately, there are limited studies that have focused on the diagnosis, grading, pathophysiology, and therapy of inhalation injury, therefore a widely accepted consensus is lacking on these topics. Inhalation injury is generally defined as the inhalation of thermal or chemical irritants and can be divided into three types of injury: thermal injury, which is mostly restricted to the upper airway; chemical injury, which affects tracheobronchial tree; and systemic toxicity owing to toxic gases such as carbon monoxide. Inhalation injury increases the burn injury associated morbidity and mortality by causing airway problems and respiratory failure during the early phase and by contributing to the development of pneumonia and atelectasis during the late phase. Additionally, systemic effects of toxic gases such as carbon monoxide may also adversely affect the early and long-term outcome in burn victims. The early diagnosis and therapy of these problems plays a key role in improving the outcome of burn patients. (Journal of the Turkish Society Intensive Care 2011; 9 Suppl: 37-45)

Key words: Inhalation injury, burn injury, respiratory failure, airway management

Giriş

İnhalasyon hasarı genellikle termal ve/veya kimyasal zarar veren maddelerin inhalasyonu olarak tanımlanır. Son yıllarda yanık hastalarının yara bakımında önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen, solunumsal problemler bu hastaların morbidite ve mortalitesinde önemli rol oynamaya devam etmektedir (1). İnhalasyon hasarı üst solunum yollarını ilgilendiren termal hasar, alt hava yollarının kimyasal irritasyonu ve zehirli gazların inhalasyonuna bağlı sistemik zehirlenme olmak üzere üç bileşenden oluşur (2). Üst hava yollarını ilgilendiren termal hasar daha çok hava yolu sorunlarına yol açarken, alt hava yollarının kimyasal hasarı bu hastalardaki solunum yetmezliğinin nedenlerindedir. Oluşan termal hasar sıklıkla larinksin üzerindeki seviyeleri ilgilendirir ve üst hava yolu obstrüksiyonuna neden olur. Alt solunum yolu hasarı ise solunan dumanın kimyasal özelliklerine bağlıdır. Akut dönemde mukozanın doğrudan irritasyonu ile sekresyon üretiminde artış ve bronkokonstrüksiyon gözlenebilirken, zamanla bölgesel olarak artan inflamasyon ve dolaşım bozukluğuna bağlı olarak havayolu ödemi gelişebilir (3). Bu nedenle, yanık hastalarında havayolu açıklığının ve yeterli solunumun sağlanması acil hasta yönetimi ve takibi için en önemli basamaklardır (3,4). Yanık hastalarında solunum yetmezliği genellikle birden fazla nedene bağlı olarak ortaya çıkar, ancak en çok üzerinde durulan solunumsal sorun inhalasyon hasarıdır (1,5). Yanık nedeniyle hastaneye yatırılan hastaların %10-20'sinde inhalasyon hasarının eşlik ettiği bildirilmiştir (2-3,6). Yanık hastalarında yaş, yanığın yaygınlığı ve inhalasyon hasarının mortalite için en önemli bağımsız risk faktörleri olduğu dikkate alındığında bu sorunun önemi daha iyi anlaşılmaktadır (Şekil 1) (3).

İnhalasyon hasarı, yanık hastalarına uygulanacak tedavi ve bu hastaların prognozu konusunda çok önemli bir yere sahip iken bu konuda birçok temel eksiklik dikkat çekmektedir. İnhalasyon hasarının tanımı, tanı kriterleri, derecesinin belirlenmesi ve tedavi yaklaşımları konularında mevcut bilgiler yetersizdir veya var olan bilgiler ile ilgili geniş çaplı bir uzlaşma yoktur. Bu eksikliğin en önemli ne-



Şekil 1. Yanıkta mortaliteyi belirleyen en önemli faktörler: yaş, yanığın yaygınlığı ve inhalasyon hasarının varlığı

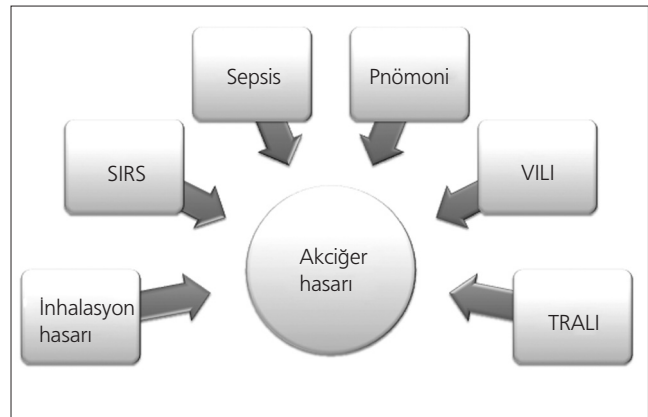
denleri, yanık hastalarında görülen solunumsal sorunların birçok faktöre bağlı olması (Şekil 2) ve son derece heterojen bir klinik tezahüre sahip olmasıdır. İnhalasyon hasarının oluşmasında inflamatuvar yanıtın anahtar rol oynaması ve bu yanıtın önemli bileşenleri olan proinflamatuvar mediyatörlerin tam olarak anlaşılınmamış olması diğer bir eksikliklerdir (2,7,8).

İnhalasyon hasarı, yanık hastalarında mortalite için önemli bir risk faktörü olmakla kalmayıp aynı zamanda bu hastalarda morbidite açısından da önemli bir belirleyicidir. İnhalasyon hasarı varlığı durumunda resüsitasyon için gerekli olan sıvı miktarının daha fazla olduğu ve mekanik ventilasyon gereksinimi ile yoğun bakımda kalış süresinin uzamasına daha sık rastlandığı bildirilmiştir. Hiç yanığı olmayan izole inhalasyon hasarlı hastalarda bile ciddi bir mortalite ve kalıcı akciğer hasarı riski olduğu unutulmamalıdır (2,9,10).

İnhalasyon Hasarının Patofizyolojisi

İnhalasyon hasarından inhale edilen zararlı gaz ve partiküller sorumludur. İnhaled edilen partiküllerin boyutu alt solunum yollarına ulaşım açısından önemlidir. 15-20 µm çapındaki partiküller burun, daha küçükleri trakea ve bronşlar, 0,5-7 µm arasında olanlar ise alveol düzeyine inebilmektedirler. Sıvı süspansiyonlar buharlaştıklarında gaz olarak absorbe edilebilirler. Gaz molekülleri ise havayollarından doğrudan diffüze olabilirler (3,11). Ancak, yanığın sırasında nazofaringeal irritasyon nedeniyle kurbanlar genellikle ağız solunumu yaptıklarından hava yollarında daha fazla partikül birikimi görülmektedir.

İnhalasyon hasarının termal bileşeni esas olarak vokal kordların üstünde kalan hava yollarını etkiler. Ortaya çıkan ısı üst hava yollarındaki epitel hücrelerini tahrip ederek proteinlerin denatürasyonu ve kompleman kaskadının ak-



Şekil 2. Yanıkta görülen solunum yetmezliği genellikle bir çok faktöre bağlıdır. SIRS, systemic inflammatory response syndrome (sistemik inflamatuvar yanıt sendromu); TRALI, transfusion related acute lung injury (transfüzyon ilişkili akciğer hasarı); VILI, ventilator induced lung injury (ventilatörün indüklediği akciğer hasarı)

tivasyonuna yol açar. Bu olaylar zinciri bir yandan histamin saliverilmesine neden olurken diğer yandan da süperoksit gibi serbest oksijen radikallerinin (reactive oxygen species, ROS) oluşumunu sağlayan ksantin oksidazı aktive eder (12-15). Histamin saliverilmesi ise endotel hücrelerinde nitrik oksit (NO) oluşumunu tetikler. Bu durumda peroksinitrit gibi serbest nitrojen radikallerinin (reactive nitrogen species, RNS) oluşumu hızlanmış olur (15). Ortaya çıkan ROS ve RNS, endotelin proteinlere geçirgenliğini artırarak ödem oluşumuna yol açarlar. Bu tabloya proinflatuar sitokinlerin katılması ile ciddi bir inflamasyon ortaya çıkar (16). Ayrıca, pulmoner yatakta yaygın bulunan C-liflerin inflamasyonu ve inhale edilen zararlı maddeler tarafından uyarılması ile ödem oluşumu daha da artar (14,16). Termal hasarın erken dönemlerinde üst hava yollarında ortaya çıkan eritem, ödem ve ülserler genellikle hastayı rahatsız etmekle beraber ciddi solunum sıkıntısına neden olmazlar. Solunum sıkıntısı çoğu hastada ödem oluşumunun en yüksek seviyeye ulaştığı 18-24. saatler arasında görülür. Bu dönemde inflamasyonun en üst seviyeye çıkmasının ödem oluşumuna neden olmasının yanında sıvı resüsitasyonu için verilen sıvıların da ödeme katkıda bulunması ile hava yollarında ciddi daralma ve dolayısıyla stridor ve dispne ortaya çıkabilir (17). Bununla beraber yüz ve boynu ilgilendiren yanıklarda anatomisinin bozulması ve hava yollarına dışarıdan bası oluşması solunum sıkıntısını artırırken hava yolu yönetimini de zorlaştırır. Bu dönemde ortaya çıkan ancak genellikle birkaç gün veya hafta içinde olumsuz patofizyolojik etkileri ortaya çıkan diğer önemli bir olay ise siliyer fonksiyonların bozulması ve yoğun koyu sekresyonların oluşmasıdır (14). Bu son patofizyolojik değişiklikler bir yandan bakteriyel enfeksiyon riskini artırırken bir yandan da hava yolu obstrüksiyonu ve atelektazilere neden olarak akciğerlerde gaz alışverişini olumsuz etkiler.

Vokal kordların altındaki hava yolları nadiren termal hasardan etkilenirler. Trakeobronşiyal alanın etkilenmesi daha çok kimyasal hasar yolu ile gerçekleşir. Kimyasal olarak hasar veren maddeler zengin innervasyonu olan bu alana ulaştıklarında sinir uçlarından güçlü bir bronkokonstriktör olan nöropeptidler saliverilir. Bununla beraber nöropeptidler hem nötrofilleri aktive ederek ROS üretimini artırır hem de nöronal NO sentetazın aktivitesini artırarak daha fazla NO oluşumu ve dolayısıyla daha yüksek RNS konsantrasyonlarına neden olurlar. Ortaya çıkan ROS ve RNS proteinler, DNA ve lipidlerin oksidasyonu, nitrasyonu veya nitrozilasyonunu sağlayarak gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz gibi anahtar enzimleri etkisiz hale getirirler veya doğrudan DNA hasarı yaparlar (14,16,18,19).

Histopatolojik olarak bu hastalarda bronş mukozasında hasar ve peribronşiyal inflamasyona rastlanır (20,21). Bronşlardaki bu hasar inhalasyon hasarının erken döneminde yüksek protein içerikli transüdaya neden olurken geç dönemde bu transüdanın katılaşması ile hava yolu obstrüksiyonuna yol açan tıkaçlar oluşur (17). Hava yolu

obstrüksiyonunun yanında inhalasyon hasarında bronkospazm, bronş kan akımının artması ve transvasküler sıvı geçişi görülür (22). Inhalasyon hasarındaki diğer önemli bir patofizyolojik değişiklik ise artmış NO yapımına bağlı hipoksik pulmoner vazokonstriktör yanıtın baskılanması ve şantlaşmanın artmasıdır (14). Tüm bu değişiklikler hastalarda öksürük, wheezing (hışıltılı solunum), is çeren balgam, solunum işinde artış ve hipoksemiye neden olur.

Inhalasyon hasarına bağlı akciğer parankiminde hasar daha geç dönemde ortaya çıkar. Alveollerde ortaya çıkan hasar alveollerin kollapsı, artmış transvasküler sıvı geçişi, azalmış sürfaktan miktarı veya aktivitesi ve hipoksik pulmoner vazokonstriksiyonun kaybına bağlıdır (14). Tüm bu patofizyolojik değişikliklerin klinik yansıması hipoksemiye dir. Yine alveoler hemostazın bozulması ile koagülasyon eğilimi artarken antifibrinolitik aktivite azalır ve terminal hava yollarında çok sayıda fibrin tıkaçlar oluşur (23,24). Bu tıkaçlar ventilasyon/perfüzyon uyumunu bozarak hipoksemiye daha da ağırlaştırırlar. Aktive nötrofiller de inhalasyon hasarının patogeneğinde önemli rol bir üstlenirler. Nötrofiller bir yandan ROS ve elastaz gibi proteazlar salivererek parankimal hasarı artırırken diğer yandan da F-aktin aktivasyonuna bağlı sertleşmiş yapıları nedeniyle pulmoner kapillerlerden geçemezler. L-selektin ile alveollere yapışan nötrofiller bu bölgede doğrudan hasara neden olurlar (14,25).

Inhalasyon hasarı akciğerlerin yanında önemli sistemik değişikliklere de neden olmaktadır. Akciğerlerde yoğun bir şekilde ortaya çıkan proinflatuar sitokinlerin dolayısıyla diğer organ sistemlere taşınması ile tüm organizmada sistemik inflammatuar yanıt sendromu (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) ortaya çıkar (26,27). Akciğer hasarına ikincil ortaya çıkan hipoksemi, azalmış kalp debisi ve artmış karboksihemoglobin (carboxyhemoglobin, COHb) seviyesi diğer organ sistemlerinde ortaya çıkan olası hasarın diğer mekanizmalarıdır. Yanık ve inhalasyon hasarı ile beraber ortaya çıkan hipermetabolik durum oksijen tüketimini artırır ve sistemik kan akımını hayati organlar ve splanknik sahadan yumuşak doku ve kaslara yönlendirir. Bu olayların sonucunda ise hem azalmış kan akımı hem de bakteriyel translokasyon nedeniyle organ yetmezliği riski artar (14,28-30).

Toksik Gaz Inhalasyonu

Yangınlarda sistemik zehirlenmeye neden olabilecek birçok zehirli gaz ortaya çıkabilmektedir. Yangın sırasında oluşan dumanın içeriği, üretilen toksik gazların miktarı ve çeşitleri, ortamın oksijen konsantrasyonu ve oluşan sıcaklığın derecesi yanan maddelerin özelliklerine bağlı olarak dinamik şekilde değişmektedir (31). Ancak, yanık hastalarında gözlenen akut ölümler ve ciddi toksik hasar genellikle yangının kendisinden çok, ortamda bulunan zehirli gazların solunmasına bağlı olarak gelişir (3,32). Solunum hasarına neden olan faktörler, basit ya da kimyasal asfiksi oluşturan veya pulmoner irritasyona sebep olan mad-

deler ya da bunların kombinasyonları şeklinde olabilir. Ayrıca bu maddelerin çözünürlükleri, konsantrasyonları ve pH değerleri gibi nitelikleri kurbanların bireysel özelliklerinden bağımsız olarak oluşan sistemik tablonun ağırlığında önemli rol oynar (3-4,11).

Solunum yoluyla vücuda alınan toksik ajanlar başlıca 4 farklı mekanizma ile etki ederler (3,11).

1. Doğrudan pulmoner irritasyona bağlı inflamasyon oluşturarak (amonyak, klor, hidrojen klorür, hidrojenflorür, hidrojen sülfür, azot dioksit, fosgen, kükürt dioksit vb.)

2. Basit asfiksi oluşturarak (argon, CO₂ karbon dioksit, etan, helyum, hidrojen, metan, azot, neon vb.)

3. Kimyasal asfiksi oluşturarak (karbon monoksit, hidrojen siyanür, hidrojen sülfür, metilen klor vb.)

4. Sistemik toksik etki oluşturarak (kadmiyum, civa, ağır metaller vb.)

Günlük yaşamda yanıcı özellikteki organik ve inorganik maddeler (mobilya, halı, yalıtım malzemeleri, elektronik cihazlar, sentetik materyaller, kırtasiye ürünleri, dekoratif maddeler gibi) zehirlenmelerde rol oynayan potansiyel zehirli maddelerin kaynağıdır. Yanık hastalarında, bu maddelerden çıkan gazlara maruz kalma morbidite ve mortalitede önemli rol oynar (3,31).

Karbon Monoksit Toksikitesi

Karbon monoksit (CO), karbon atomu içeren yakıtların tam olmayan yanması sonucu açığa çıkan havadan hafif, renksiz, kokusuz ve tatsız bir gazdır. CO zehirlenmesi yangınlarda sıklıkla görülmekte ve ölümlerle sonuçlanabilmektedir (3,33). CO zehirlenmesi inhalasyon hasarına bağlı erken ölümlerin en önemli nedenidir. CO zehirlenmesinde dokuda hipoksi olmasına rağmen siyanoz görülmez ve kan parsiyel oksijen basıncı normaldir, nabız oksimetresinin normal sınırlarda olması zehirlenmenin tanınmasını zorlaştırabilir (33). Karbon monoksit hemoglobine oksijenden 210 kat daha sıkı bağlanarak hemoglobinin oksijen taşıma kapasitesini azaltarak dokulara oksijen sunumunu bozar ve oksihemoglobin disosiyasyon eğrisi sola kayar. CO ile hemoglobin arasındaki sıkı bağ nedeniyle %0,1'lik CO içeren gaz karışımının solunması bile hayatı tehdit eden ciddi zehirlenmeye yol açabilir. Artmış COHb seviyesine bağlı azalmış oksijen sunumu, mitokondriyal elektron transport zincirinin bozulması ve lipid peroksidasyonuna bağlı hücre membranının hasar görmesi CO zehirlenmesinde morbidite ve mortaliteye neden olan önemli mekanizmalardır.

Karboksihemoglobinin düzeyi kanda %20'lere ulaştığında semptomlar başlar; %60 düzeyinde bilinç kaybı; %80 düzeyinde ölüm görülür. Normalde sigara içmeyenlerde kanda karboksihemoglobinin düzeyi %0,5 iken, sigara içenlerde %5-10 arasında değişmektedir (3,33). Hasarın ciddiyeti CO konsantrasyonuna, maruz kalma süresine ve hastanın bireysel sağlık durumuna göre değişir (3,32-35). CO zehirlenmesine bağlı kısa ve uzun dönem morbiditeler daha çok nö-

rolojik ve kardiyovasküler sistemler üzerinden gerçekleşir (33-35). Toksikitenin erken döneminde baş ağrısı, bulantı, kusma, letarji, konfüzyon, halüsinasyon, karın ağrısı, göğüs ağrısı gibi hafif iskemik semptomlar olabilirken, uzamış durumlarda ciddi nörolojik hasar oluşabilir. Nörolojik bulgular kalıcı nörolojik hasar ve geç dönem nörolojik hasar olmak üzere ikiye ayrılır. Kalıcı nörolojik hasar, CO'ye maruz kalma sonrasında gelişen hasardır ve zamanla kısmi veya tam düzelme olabilir. Geç dönem nörolojik hasar ise nörolojik bulguların bir iyileşme dönemi sonrasında tekrar belirmesidir. Santral sinir sistemi etkilenen hastalarda tedaviye erken dönemde başlanmazsa uzun vadede ekstrapiramidal veya psikiyatrik semptomların görülebileceği bildirilmiştir (3,11,32-33,35). Ayrıca CO zehirlenmesinde nörolojik bulgulara ek olarak lökositler, trombositler ve vasküler endotel de etkilenmektedir (34).

CO Toksikitesi İçin Tedavi Stratejileri

Karbon monoksit zehirlenmesinde tedavi CO kaynağının kontrolü (genellikle hastanın ortamdan uzaklaştırılması) ve kalma süresinin kısaltılması, %100 oksijen verilmesi ve destek tedavisinden oluşmaktadır. CO zehirlenmesinde hiperbarik oksijen tedavisinin kullanılması ise tartışmalı bir konudur. Bir atmosfer basıncında %100 oksijen uygulandığında COHb'in yarı ömrü 250 dakika iken aynı oksijen konsantrasyonu için basınç 3 atmosfere çıkarıldığında bu süre 30 dakikadır. Hiperbarik oksijen tedavisinin olası etkinliği bu mekanizma ile açıklanmaktadır. Ancak bu hipotezi irdeleyen yetersiz sayıda çalışmanın sonuçları çelişkilidir. CO zehirlenmesinde yaygın olarak hiperbarik oksijen tedavisi endikasyonu olarak kabul edilen zehirlenmeye bağlı bilinç kaybı gelişmesi, yüksek COHb seviyesi, gebelik veya zehirlenmeye bağlı kardiyak arrest gelişmiş olması konularında da yaygın bir uzlaşma yoktur (36). Hiperbarik oksijen tedavisi uygulanacaksa bu tedavinin süresi ve uygulanacak basınç seviyesi konuları da belirsizdir. Hiperbarik oksijen tedavisinin kararı hastanın durumu ve bu tedaviye ulaşılabilirlik faktörleri göz önünde bulundurularak klinisyenlere bırakılmalıdır.

Siyanür Toksikitesi

Siyanür genellikle potasyum ve sodyum bileşikleri halinde veya tek başına çeşitli polimerler, poliakrilonitril, kağıt, poliüretan, yün, at kılı ve ipek gibi doğal veya sentetik ev eşyalarının yanmasıyla oluşan bir maddedir. Kauçuk üretimi, altın çıkarma, kimya sanayi ya da fotoğraf laboratuvarlarında çalışanlarda maruz kalma ihtimali yüksektir (3,31,37).

Siyanür içeren maddelerin açığa çıktığı yangınlarda oluşan duman inhalasyonunda ortamdaki düşük oksijen seviyesine ek olarak, trikarboksilik asit döngüsünde yer alan sitokrom oksidaz enziminin siyanür tarafından bloke edilmesi de hücresel düzeyde asfiksi oluşturur. Siyanoz bulguları gözlenmez iken ciddi doku hipoksisi oluşur ve laktik asidoz ortaya çıkar (3,31,37). Bulgular zehirlenmenin düzeyine göre hafif baş dönmesi, letarji, bulantı halinden konfüzyon, koma ya da ölüme kadar değişebilen bir

yelpazede gözlenebilir. Nefeste acı badem kokusu tipiktir (3,31). Siyanür zehirlenmelerinde klinik bulgular akut anksiyete veya CO zehirlenmesi bulgularına benzer. Kan siyanür düzeyini hızlı ve doğru olarak gösterebilen bir testin olmaması tanıyı güçleştirmektedir. Normal koşullarda kan siyanür seviyeleri 0,3-0,5 mg/L arasındadır. Siyanür kan düzeylerinin 1 mg/mL'nin üzerinde olması hayati tehlike oluşturabilir. Literatürde kan düzeyleri >5 mg/mL olan ve yaşayan hastalar bildirilmiştir (37).

Siyanür Zehirlenmeleri için Tedavi Stratejileri

Duman zehirlenmelerine maruz kalan hastaların siyanür toksisitesi açısından tedavi edilmesi uzun yıllar tartışmalı bir konu olmuştur. Daha önceki dekadlarda, antidot kullanımını bildiren randomize, kontrollü çalışmaların olmaması nedeniyle, antidot kullanımının önerilemeyeceği, hastaların hemodinamik stabilizasyonunun sağlanarak yeterli hepatik eliminasyona olanak tanınmanın yeterli olacağı düşüncesi kabul görmekteydi (38,39). Ancak siyanür toksisitesine bağlı fatal sonuçların spesifik antidotlar kullanılarak önlenilebileceğinin öne sürülmesiyle antidot kullanımı tekrar gündeme gelmiştir (40,41).

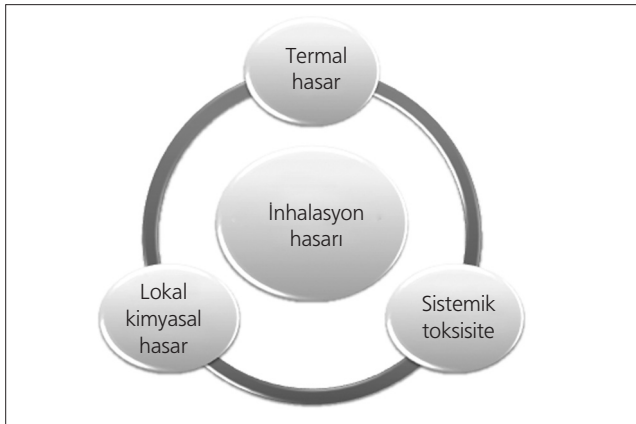
Siyanür toksisitesinde antidot kullanılmasının amacı, siyanürün doğrudan ya da dolaylı olarak vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Bu amaçla, doğrudan bağlayıcı ajanlar, methemoglobinemi oluşturan ajanlar ve sülfürleyici ajanlar kullanılabilir. Direkt bağlayıcı ajanlar, dikobalt edetat (Kelocyanor) ve hidrosikobalamin (Cyanokit) gibi kobalt bileşikleridir. Bu ajanlar siyanür ile birleşip şelat oluşturarak etki ederler. Baş ağrısı, alerji, cilt ve idrarda renk değişikliği, hipertansiyon ve refleks bradikardi gibi yan etkiler oluşabilir (3,31,37,42). Siyanürün methemoglobin afinitesi, hemoglobin afinitesinden daha fazladır. Dimetilaminofenol, sodyum nitrit ve sodyum tiyosülfat gibi ajanlarla methemoglobinemi indüklenerek oluşturulan siyanomethemoglobin karaciğer mikrozomal enzimi olan rodanaz tarafından koloidal sülfat veya tiyosülfat yardımıyla tiyosiyana çevrilir ve idrarla atılır. Bu yöntem sırasında sodyum nitrit kullanılırken ciddi hipotansiyon ve ciddi hipoksi gibi yan etki-

lere dikkat edilmesi gereklidir. Optimum siyanür bağlanması için methemoglobin seviyesi %20-30 civarında tutulmalı %40 üst sınırı kesinlikle aşılmamalıdır (31,37,43). Sülfür donorları kullanılarak da tiyosiyanat oluşumu kolaylaştırılabilir (31,37). Siyanür toksisitesinde hiperbarik oksijen tedavisi uygulanması tartışmalıdır (44,45). Siyanür toksisitesi olgularında diyaliz uygulaması ile ilgili çalışma olmasa da, Nessim ve ark. bir olgu sunumunda böbrek yetmezliği olan bir hastada sürekli veno-venöz hemodiyalizasyon uygulanarak kan tiyosiyanat seviyelerinde çok hızlı düşüş elde ettiklerini bildirmişlerdir (46).

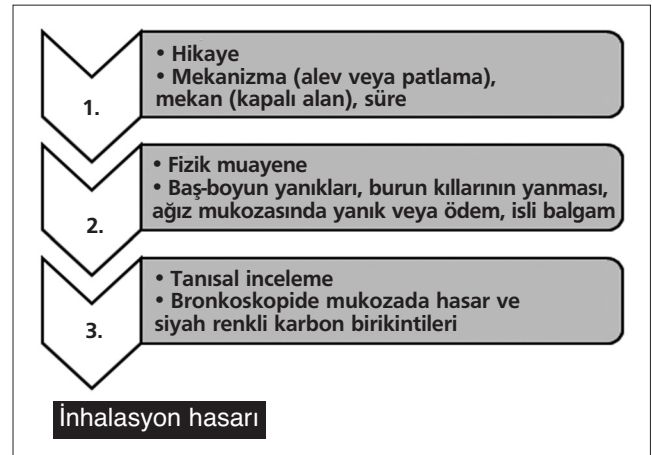
İnhalasyon Hasarı için Tanı Kriterleri

İnhalasyon hasarı için yaygın kabul gören tanı kriterleri bulunmamaktadır. Bu eksiklik farklı merkezlerden bildirilen sonuçların bir arada değerlendirilmesini güçleştirmektedir (2). Bu durum inhalasyon hasarı konusunda yapılacak araştırmalar ve geliştirilecek kılavuzlar konusunda önemli bir engel oluşturmaktadır. İnhalasyon hasarı terimi, termal ve/veya kimyasal irritanların inhalasyonu sonucunda ortaya çıkan hasarı ifade etmek için kullanılan spesifik olmayan bir terimdir. Aslında inhalasyon hasarı birbirini içine geçmiş 3 farklı hasar olarak düşünülebilir (Şekil 3). Daha çok üst hava yollarını ilgilendiren termal hasar, tüm solunum yollarını ilgilendiren lokal kimyasal irritasyon ve karbon monoksit ve siyanür gibi zehirli maddelerin inhalasyonunu içeren sistemik toksisite (2).

İnhalasyon hasarı tanısı öykü, fizik muayene ve fiberoptik bronkoskopi gibi tanısal yöntemlere dayanır (Şekil 4). Tanı için ilk basamak hastanın öyküsüdür. Öyküde yanığın oluş mekanizması ve maruz kalma süresi sorgulanmalıdır. Kapalı alanda alev veya patlama sonucunda ortaya çıkan yanıklarda ciddi inhalasyon hasarı riski bulunurken elektrik veya zehirli gaz salıvermeyen sıcak sıvımla yanıklarda bu risk ihmal edilebilir düzeydedir. Yine inhalasyon hasarına neden olan olaya maruz kalma süresi de önemli bir belirleyicidir. Fizik muayene, inhalasyon hasarının tanısını koy-



Şekil 3. İnhalasyon hasarının bileşenleri: termal hasar, lokal kimyasal hasar ve sistemik toksisite



Şekil 4. İnhalasyon hasarının tanısını koymak için gerekli basamaklar: hikaye, fizik muayene ve tanısal yöntemler

mak ve şiddetini belirlemede önemlidir. Fizik muayenede inhalasyon hasarını düşündüren bulgular baş ve boyun bölgesini ilgilendiren yanıklar, yüz ve burun kıllarının etkilenmesi, isli balgam, ağız mukozasında ödem ve dispne olarak sayılabilir. Tanısal inceleme yöntemlerinden en sık kullanılanı fiberoptik bronkoskopi (2,10). Fiberoptik bronkoskopi mukozada hasar ve siyah renkli karbon birikintilerinin görülmesi tipiktir. Unutulmaması gereken önemli bir nokta ise deride yanık olmaksızın ciddi inhalasyon hasarının oluşmuş olabileceğidir (2,47).

Inhalasyon hasarı için tanısal kriterlerin belirlenmesi klinik prezentasyondaki farklılıklar nedeniyle güçtür. Inhalasyon hasarının ortaya çıkışındaki gecikmeler ve kutanöz yanıklar veya reperfüzyon hasarına bağlı sistemik inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkan akut akciğer hasarı, inhale edilen iritanın etkilerini değerlendirirken karışıklığa yol açabilir. Inhalasyon hasarı tanısında fikir birliği olmaması nedeniyle, yanık merkezleri tanı yöntemlerini (¹³³Xe taramaları, fiberoptik bronkoskopi) kendi imkan ve pratik uygulamalarına göre belirlemektedir (2,47).

Klinik değerlendirme ve bronkoskopik görünümle inhalasyon hasarı tanısı konulabilir, ancak hangi hastalarda solunum yetmezliği ve diğer pulmoner komplikasyonlar veya mortalite ile karşılaşılacağını tahmin etmek güçtür. Bu hastalarda güvenilir prognostik kriterlerin belirlenebilmesi için birçok çalışma yapılmıştır. Bunların güvenilir olabilmesi için inhalasyon hasarı derecesi kantitatif olarak belirlenmelidir. Bunun için genellikle klinik ve bronkoskopik bulgular kullanılmaktadır. Ancak bronkoskopi saptanan proksimal lezyonlar inhalasyon hasarını olduğundan daha ciddi gösterebilir. Asemptomatik hastalarda fiberoptik bronkoskopi kullanımıyla inhalasyon hasarı saptanabilir.

Hava Yolu Yönetimi

Ciddi yanık hastalarının büyük çoğunluğu hava yolu yönetimi ve solunum desteği için endotrakeal entübasyona ihtiyaç gösterirler. Bu hastalarda endotrakeal entübasyonun endikasyonları üçe ayrılır: Bilinç durumunda değişiklik, solunum yetmezliği ve hava yolu obstrüksiyonu tehdidi (48). Bilinç durumunda ortaya çıkan değişiklikler hava yolunu koruyamama ve hatta spontan solunumun yetersizliği veya tamamen kaybı şeklinde ortaya çıkabilir. Bu durum hipoksi, zehirli gazların solunması veya şok tablosundan kaynaklanabilir, ancak hem yeterli ventilasyonun sürdürülmesi hem de hava yolunun güvenceye alınması için erken müdahale şarttır. Solunum yetmezliği, daha önce de tartışıldığı gibi birçok nedene bağlı ortaya çıkar ve mekanik ventilasyon ile solunum desteğinin sağlanması için entübasyon gerektirir. Hava yolu obstrüksiyonu tehdidi sıklıkla atlanabilecek ve değerlendirilmesi en zor olan entübasyon endikasyonudur. Hava yolu obstrüksiyonu tehdidinin nedeni üst hava yollarının hasar görmesi sonucunda burada doğrudan ortaya çıkan doku ödemi veya sıvı resüsitasyonuna bağlı üst hava yolları dahil tüm vücutta oluşabilecek olan ödemdir. İlk değerlendirmede hava yolu obstrüksiyonu bulgusu olmasa bile sıvı resüsi-

tasyonu ile beraber genellikle 24 saat içinde doku ödeminin en üst seviyeye çıkmasıyla ciddi obstrüksiyon oluşabilir. Bu duruma özellikle ağız mukozasını da ilgilendiren baş ve boyun yanıkları ve büyük miktarda sıvı resüsitasyonu yapılan hastalarda rastlanır (48-51).

Endotrakeal entübasyon endikasyonu kadar bu işlemin zamanlaması da hayati öneme sahiptir. Özellikle hava yolu obstrüksiyonu tehdidi bulunan hastalarda hava yolunun güvenli bir şekilde sağlanması konusunda geç kalınması çok ciddi sonuçlar doğurabilir. Bu hastalarda ödemin hızlı bir şekilde artması ile başlangıçta basit olan bir hava yolu yönetimi imkânsızlaşabilir. Hava yolu obstrüksiyonu tehdidi durumunda izlenecek en güvenli yol hava yolunun en kısa sürede güvenceye alınmasıdır (48).

Endotrakeal entübasyon ihtiyacı olan yanık hastalarının bir bölümünde birkaç gün içerisinde ödemin azalması, solunum desteği gereksiniminin ortadan kalkması ve bilinç durumunun düzelmesi ile beraber bu ihtiyaç ortadan kalkar. Ancak hastaların önemli bir kısmında ciddi inhalasyon hasarı ve büyük miktarda sıvı resüsitasyonu gibi birincil sorunlar ve pnömoni ile ventilatör ilişkili akciğer hasarı gibi ikincil olaylar nedeniyle endotrakeal entübasyon gereksinimi devam eder. Bu noktada uzun süreli hava yolu yönetimi için endotrakeal entübasyon veya trakeotomi yöntemlerinden birini seçmek gerekir. Her iki yöntemin önemli artı ve eksileri bulunmaktadır (52,53) (Tablo 1 ve 2). Klinik uygulamamızda trakeotominin uzun süreli hava yolu yönetimi için daha uygun bir yöntem olduğunu

Tablo 1. Inhalasyon hasarında endotrakeal entübasyonun artı ve eksileri

Artılar	Eksiler
Hava yolunun güvenliğinin sağlanması	Entübasyonun komplikasyonları
Güvenli transport	Sedasyon ihtiyacı
Sekresyonların etkin temizlenmesi	Ventilatör alakalı pnömoni
Bronkoskopi yapılabilmesi	İstenmeyen ekstübasyon
Mekanik ventilasyon uygulanabilmesi	Trakeomalasi
	Subglottik stenoz
	Vasküler veya özefageal fistül

Tablo 2. Inhalasyon hasarında trakeotominin artı ve eksileri

Artılar	Eksiler
Daha iyi ağız ve farinks hijyeni	İnvazif işlem
Sekresyonların temizlenmesi	Trakeovasküler fitül
Daha iyi solunum mekanikleri	Estetik sorunlar
Daha güvenli	
Sedasyon ihtiyacı ↓	
Daha kolay weaning?	
Zor hava yolu yönetimi	
Daha kolay mobilizasyon	
Oral beslenme imkanı	

düşünmekteyiz. Bu nedenle endotrakeal entübasyon süresinin bir haftayı geçmesi öngörülen hastalarda 48 saat içinde trakeotomiye geçiş yapmaktayız. Entübasyon süresi konusunda kararsız kalınan hastalarda ise yine beş günden uzun beklememek gerektiğine inanmaktayız. Trakeotomi kararından sonra işlemin yapılma yöntemine karar verilmelidir. Yatak başı uygulanabilen ve cerrahi yöntem göre daha az invaziv olan perkütan dilatasyon trakeotomi yönteminin uygun bir tercih olacağı düşüncesindeyiz. Çalışmalarda iki yöntemin birbirine göre üstünlükleri olmadığı bildirilmiştir, ancak fiberoptik bronkoskopi kılavuzluğunda ve deneyimli bir ekip tarafından uygulandığında perkütan yöntemin daha uygun olduğuna inanmaktayız. Perkütan trakeotomi sırasında fiberoptik bronkoskopi yapılması hem işlemin güvenliğini artırır hem de bu hastalarda çoğu zaman tanısız ve bazen de terapötik bir işleminin yapılmasına olanak sağlamış olur (1,53,54). Ancak trakeotomi için seçilecek yöntem konusunda en önemli belirleyicilerin ekibin deneyimi, imkânları ve tercihi olduğu unutulmamalıdır.

İnhaler ve Sistemik Tedaviler

İnhalasyon hasarı farklı patofizyolojik mekanizmaları başlatır. İnhalasyon hasarının hava yollarını doğrudan etkilemesi ile burada proteinden zengin tıkaçlar birikir. Bu durum astımlı hastalardakine benzer bir bronkospazm ve reaktif hava yolları tablosuna neden olur. Diğer önemli patofizyolojik mekanizma ise inhalasyon hasarı ve cilt yanığı nedeniyle ciddi inflamasyon oluşması ve bu duruma ikincil akut akciğer hasarının görülmesidir. Bu patofizyolojik mekanizmalara etki edebilecek ilaçların inhalasyon yolu veya sistemik yolla uygulaması araştırmacıların ilgi odağı olmuştur. Ancak, birçok ilaç denenmesine karşın etkinliği kesin olarak gösterilen herhangi bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır (55-57).

Beta-2 Agonistler

Salbutamol ve albuterol gibi beta-2 agonistler inhalasyon hasarının tedavisinde birçok teorik avantaja sahiptirler (58). Bu ilaçların en önemli etkilerinden biri akut akci-

ğer hasarında damar dışındaki su (extravascular lung water) miktarını azaltmalarıdır (59). Ancak inhalasyon hasarının tedavisinde beta-2 agonistlerin etkinliği ile ilgili kanıtlar sadece deneysel çalışmalar ve retrospektif olgu serilerinden oluşmaktadır (58,60,61). Klinik uygulamamızda, yan etkilerinin az, uygulamasının kolay ve maliyetinin nispeten düşük olması nedeniyle inhalasyon hasarında beta-2 agonistler rutin olarak kullanılmaktadır.

Heparin

İnhalasyon hasarının patofizyolojisinde önemli rol oynayan tıkaçların önemli bileşenlerinden biri fibrindir. Fibrini ortadan kaldıran veya oluşmasını engelleyen tedavi yaklaşımları inhalasyon hasarında teorik olarak anlamlı fayda sağlayabilirler (17,22). Bu konuda en çok araştırılan ve kullanılan ajan heparindir. İnhalasyon hasarında heparin ile bir antiinflamatuvar ajanın birlikte inhalasyon yolu ile (nebülizatör) verilmesinin sonuçları iyileştirilebileceği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (62,63). Ancak bu konudaki klinik verilerin yeterli olmaması nedeniyle rutin uygulanmamaktadır.

Steroidler

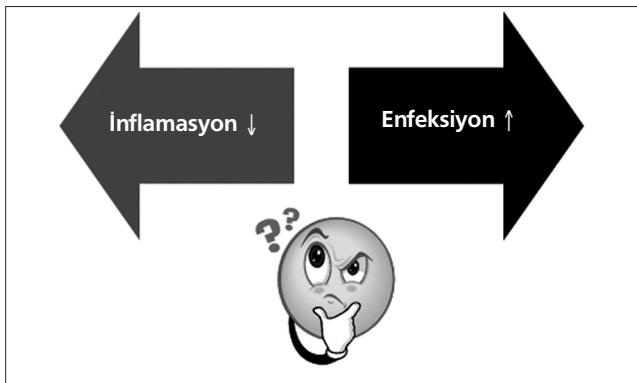
Birçok inflamatuvar akciğer hastalığında kullanılmakta olan steroidler inhalasyon hasarında da en çok kullanılan ve araştırılan ajanlardır. İnhalasyon hasarı sırasında doğrudan oluşan hava yolu hasarı kadar inflamasyona ikincil ortaya çıkan akciğer hasarı da önemli rol üstlenir. Steroidler ile bu ikincil hasarın azaltılması ve böylece inhalasyon hasarının hafifletilmesi amaçlanmaktadır (64). Ancak bu konuda da yine çelişkili bilgiler mevcuttur. Yanık hastalarında çok ciddi bir sorun olan enfeksiyonlara steroidlerin yatkınlığı artırması en büyük çekince (64) (Şekil 5). Günümüzde kabul gören yaklaşım sistemik steroidlerin kullanılmamasıdır.

Sistemik veya inhaler tokoferol (65), sistemik C vitamini (66), inhaler nitrik oksit (67,68) ve sistemik antitrombin III (69) inhalasyon hasarında kullanılan diğer sistemik ve inhaler tedavilerdir.

Sonuç

İnhalasyon hasarı yanık hastalarının morbidite ve mortalitesinde önemli yer tutmaktadır. Buna rağmen bu konuda yapılan çalışmalar nicelik ve nitelik olarak yetersizdir. İnhalasyon hasarının tanı kriterleri gibi çok temel konularda bile ciddi eksikliklerin var olması bu konuda klinik sonuçların iyileştirilmesi için gerekli olan çok merkezli klinik çalışmaların önündeki en büyük engel olmaktadır.

Kapalı alanda alev veya patlama sonucunda yanan hastalarda inhalasyon hasarından şüphelenilmeli ve en kısa zamanda tanı konulmalıdır. Tanı konulduktan sonra bir yandan yoğun destek tedavisi uygulanırken diğer yandan pnömoni gibi ikincil akciğer hasarı mekanizmaları ile mücadele edilmelidir. Destek tedavisinde öncelikle hava yolu açıklığı ve güvenliği hızlı ve agresif bir şekilde sağlan-



Şekil 5. İnhalasyon hasarında steroidlerin kullanılması tartışmalıdır

malıdır. Özellikle bronkospazmı olan inhalasyon hasarlı hastalarda inhaled beta-2 agonistler ve steroidlerin fayda sağlayabileceği akılda tutulmalıdır.

Yanık hastalarında solunum yetmezliğinin önlenmesi ve tedavisinde çok fazla üzerinde durulmayan ancak çok önemli rol oynayabilecek bir faktör de sıvı resüsitasyonunun miktarıdır. Parkland formülünün kullanılması gibi klasik sıvı resüsitasyonu stratejilerinin akut böbrek hasarını azalttığı bilinmektedir ancak bu durum hastaların önemli bir bölümünde aşırı resüsitasyona neden olabilmektedir. Verilen fazla sıvı ise solunumsal komplikasyonların gelişmesinde anahtar rol oynamaktadır. Sıvı resüsitasyonunun idrar çıkışı, "mikst venöz oksijen saturasyonu", "ekstravasküler akciğer sıvı indeksi" ve "intratorasik kan hacmi" gibi daha objektif kriterlere göre ve dinamik bir şekilde yapılması solunum komplikasyonlarını azaltmak açısından önemli fayda sağlayabilir (1,70,71).

Kaynaklar

1. Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. *Crit Care Med* 2006;34:S239-44.
2. Woodson, L.C. Diagnosis and grading of inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:143-5.
3. Polatlı M. Toksik Gaz İnhalasyonu. *Solunum* 2003;5:244-56.
4. Blanc P. Acute pulmonary responses to toxic exposures, in *Textbook of respiratory medicine*. 3rd edition, N.J. Murray JF, Mason RJ, Editor. 2000, WB Saunders: Philadelphia. p. 1903.
5. Greenhalgh DG. Hypoxic pulmonary vasoconstriction after combined burn and inhalation injury. *Crit Care Med* 2006;34:1562-3.
6. Palmieri TL. Inhalation injury consensus conference introduction. *J Burn Care Res* 2009;30:141-2.
7. Enkhbaatar P, Traber DL. Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury. *Clin Sci (Lond)* 2004;107:137-43.
8. Sherwood ER, Toliver-Kinsky T. Mechanisms of the inflammatory response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:385-405.
9. Namias N. Advances in burn care. *Curr Opin Crit Care* 2007;13:405-10.
10. Endorf FW, Gamelli RL. Inhalation injury, pulmonary perturbations, and fluid resuscitation. *J Burn Care Res* 2007;28:80-3.
11. DA Schwartz BC. Toxic inhalations, in *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 3rd Ed, E.J. Fishman AP, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, Editor. 1998, Mc Graw-Hill: New York. p. 925.
12. Friedl HP, Till GO, Trentz O, Ward PA. Roles of histamine, complement and xanthine oxidase in thermal injury of skin. *Am J Pathol* 1989;135:203-17.
13. Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1988;255:H1269-75.
14. Rehberg S, Maybauer MO, Enkhbaatar P, Maybauer DM, Yamamoto Y, Traber DL. Pathophysiology, management and treatment of smoke inhalation injury. *Expert Rev Respir Med* 2009;3:283-97.
15. Maybauer MO, Maybauer DM, Herndon DN, Traber DL. The role of superoxide dismutase in systemic inflammation. *Shock* 2006;25:206-7.
16. Vindenes H, Ulvestad E, Bjerknes R. Increased levels of circulating interleukin-8 in patients with large burns: relation to burn size and sepsis. *J Trauma* 1995;39:635-40.
17. Cox RA, Burke AS, Soejima K, Murakami K, Katahira J, Traber LD, et al. Airway obstruction in sheep with burn and smoke inhalation injuries. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;29:295-302.
18. Fontán JJ, Cortright DN, Krause JE, Velloff CR, Karpitskyi VV, Carver TW Jr, et al. Substance P and neurokinin-1 receptor expression by intrinsic airway neurons in the rat. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000;278:L344-55.
19. Pérez Fontan JJ. On lung nerves and neurogenic injury. *Ann Med* 2002;34:226-40.
20. Herndon DN, Traber DL, Niehaus GD, Linares HA, Traber LD. The pathophysiology of smoke inhalation injury in a sheep model. *J Trauma* 1984;24:1044-51.
21. Traber DL, Hawkins HK, Enkhbaatar P, Cox RA, Schmalstieg FC, Zwischenberger JB, et al. The role of the bronchial circulation in the acute lung injury resulting from burn and smoke inhalation. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20:163-6.
22. Enkhbaatar P, Herndon DN, Traber DL. Use of nebulized heparin in the treatment of smoke inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:159-62.
23. Ciano PS, Colvin RB, Dvorak AM, McDonagh J, Dvorak HF. Macrophage migration in fibrin gel matrices. *Lab Invest* 1986;54:62-70.
24. Seeger W, Stöhr G, Wolf HR, Neuhofer H. Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J Appl Physiol* 1985;58:326-38.
25. Sakurai H, Schmalstieg FC, Traber LD, Hawkins HK, Traber DL. Role of L-selectin in physiological manifestations after burn and smoke inhalation injury in sheep. *J Appl Physiol* 1999;86:1151-9.
26. Abdi S, Herndon DN, Traber LD, Ashley KD, Stothert JC Jr, Maguire J, et al. Lung edema formation following inhalation injury: role of the bronchial blood flow. *J Appl Physiol* 1991;71:727-34.
27. Sakurai H, Soejima K, Nozaki M, Traber LD, Traber DL. Effect of ablated airway blood flow on systemic and pulmonary microvascular permeability after smoke inhalation in sheep. *Burns* 2007;33:885-91.
28. Abdi S, Traber LD, Herndon DN, Rogers CS, Traber DL. Effects of ibuprofen on airway vascular response to cotton smoke injury. *Eur J Pharmacol* 1995;293:475-81.
29. Demling RH, Knox J, Youn YK, LaLonde C. Oxygen consumption early postburn becomes oxygen delivery dependent with the addition of smoke inhalation injury. *J Trauma* 1992;32:593-8.
30. Sakurai H, Traber LD, Traber DL. Altered systemic organ blood flow after combined injury with burn and smoke inhalation. *Shock* 1998;9:369-74.
31. Barillo DJ. Diagnosis and treatment of cyanide toxicity. *J Burn Care Res* 2009;30:148-52.
32. Hardy KR, Thom SR. Pathophysiology and treatment of carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:613-29.
33. Prockop LD, Chichkova RI. Carbon monoxide intoxication: an updated review. *J Neurol Sci* 2007;262:122-30.
34. Kealey GP. Carbon monoxide toxicity. *J Burn Care Res* 2009;30:146-7.
35. Weaver LK. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin* 1999;15:297-317.
36. Wolf SJ, Lavonas EJ, Sloan EP, Jagoda AS; American College of Emergency Physicians. Clinical policy: Critical issues in the management of adult patients presenting to the emergency department with acute carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med* 2008;51:138-52.
37. Cummings TF. The treatment of cyanide poisoning. *Occup Med (Lond)* 2004;54:82-5.
38. Graham DL, Laman D, Theodore J, Robin ED. Acute cyanide poisoning complicated by lactic acidosis and pulmonary edema. *Arch Intern Med* 1977;137:1051-5.
39. Cohen MA, Guzzardi LJ. Inhalation of products of combustion. *Ann Emerg Med* 1983;12:628-32.
40. Prien T, Traber DL. Toxic smoke compounds and inhalation injury—a review. *Burns Incl Therm Inj* 1988;14:451-60.
41. Hall AH, Dart R, Bogdan G. Sodium thiosulfate or hydroxocobalamin for the empiric treatment of cyanide poisoning? *Ann Emerg Med* 2007;49:806-13.

42. Hall AH, Rumack BH. Clinical toxicology of cyanide. *Ann Emerg Med* 1986;15:1067-74.
43. Hall AH, Kulig KW, Rumack BH. Suspected cyanide poisoning in smoke inhalation: complications of sodium nitrite therapy. *J Toxicol Clin Exp* 1989;9:3-9.
44. Hart GB, Strauss MB, Lennon PA, Whitcraft DD 3rd. Treatment of smoke inhalation by hyperbaric oxygen. *J Emerg Med* 1985;3:211-5.
45. Litovitz TL, Larkin RF, Myers RA. Cyanide poisoning treated with hyperbaric oxygen. *Am J Emerg Med* 1983;1:94-101.
46. Nessim SJ, Richardson RM. Dialysis for thiocyanate intoxication: a case report and review of the literature. *ASAIO J* 2006;52:479-81.
47. Liffner G, Bak Z, Reske A, Sjöberg F. Inhalation injury assessed by score does not contribute to the development of acute respiratory distress syndrome in burn victims. *Burns* 2005;31:263-8.
48. Cochran A. Inhalation injury and endotracheal intubation. *J Burn Care Res* 2009;30:190-1.
49. Fitzpatrick JC, Cioffi WG Jr. Ventilatory support following burns and smoke-inhalation injury. *Respir Care Clin N Am* 1997;3:21-49.
50. Mlcak RP, Suman OE, Herndon DN. Respiratory management of inhalation injury. *Burns* 2007;33:2-13.
51. Rue LW 3rd, Cioffi WG, Mason AD Jr, McManus WF, Pruitt BA Jr. The risk of pneumonia in thermally injured patients requiring ventilatory support. *J Burn Care Rehabil* 1995;16:262-8.
52. Purdue GF. To trach or not to trach. *J Burn Care Res* 2009;30:192-3.
53. Caruso DM, al-Kasspooles MF, Matthews MR, Weiland DE, Schiller WR, Schiller. Rationale for 'early' percutaneous dilatational tracheostomy in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:424-8.
54. Hervé S, Patuano E, Ainaud P, Duruisseau O, Nottet JB, Gouteyron JF. [Reflections on percutaneous tracheostomy. Regarding a retrospective study of 106 cases with major burns]. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1999;116:258-62.
55. Carvajal HF, Linares HA, Brouhard BH. Relationship of burn size to vascular permeability changes in rats. *Surg Gynecol Obstet* 1979;149:193-202.
56. Harms BA, Bodai BI, Kramer GC, Demling RH. Microvascular fluid and protein flux in pulmonary and systemic circulations after thermal injury. *Microvasc Res* 1982;23:77-86.
57. Ward PA, Till GO. Pathophysiologic events related to thermal injury of skin. *J Trauma* 1990;30:S75-9.
58. Palmieri TL. Use of beta-agonists in inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:156-9.
59. Wyncoll DL, Evans TW. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet* 1999;354:497-501.
60. Palmieri TL, Enkhbaatar P, Bayliss R, Traber LD, Cox RA, Hawkins HK, et al. Continuous nebulized albuterol attenuates acute lung injury in an ovine model of combined burn and smoke inhalation. *Crit Care Med* 2006;34:1719-24.
61. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:281-7.
62. Brown M, Desai M, Traber LD, Herndon DN, Traber DL. Dimethylsulfoxide with heparin in the treatment of smoke inhalation injury. *J Burn Care Rehabil* 1988;9:22-5.
63. Murakami K, McGuire R, Cox RA, Jodoin JM, Bjertnaes LJ, Katahira J, et al. Heparin nebulization attenuates acute lung injury in sepsis following smoke inhalation in sheep. *Shock* 2002;18:236-41.
64. Greenhalgh DG. Steroids and extubation: the potential for clinical trials. *J Burn Care Res* 2009;30:196-7.
65. Traber DL, Traber MG, Enkhbaatar P, Herndon DN. Tocopherol as treatment for lung injury associated with burn and smoke inhalation. *J Burn Care Res* 2009;30:164-5.
66. Wolf SE. Vitamin C and smoke inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:184-6.
67. Sheridan RL, Hess D. Inhaled nitric oxide in inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:162-4.
68. Enkhbaatar P, Kikuchi Y, Traber LD, Westphal M, Morita N, Maybauer MO, et al. Effect of inhaled nitric oxide on pulmonary vascular hyperpermeability in sheep following smoke inhalation. *Burns* 2005;31:1013-9.
69. Latenser BA. Use of antithrombin III in inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009;30:186-8.
70. Baxter CR, Shires T. Physiological response to crystalloid resuscitation of severe burns. *Ann N Y Acad Sci* 1968;150:874-94.
71. Ahrns KS. Trends in burn resuscitation: shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjunctive therapies. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2004;16:75-98.