

Akut İnhalasyon Hasarı

Acute Inhalation Injury

Dr. Nur Şafak ALICI

SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Akut inhalasyon hasarı (AİH); inhale edilen çeşitli formlardaki kimyasal, iritatan, toksik maddelerin ve solunan dumanın ısısından dolayı termal etkinin solunum yolu ve akciğer dokusuna verdiği zararı ifade eden nonspesifik bir tanımlamadır. Bu maddeler gaz halinde veya havada katı (toz) ya da sıvı (aerosol) halde asılı durumda inhalasyon yoluyla vücuda girer. Farklı mekanizmalar ile etki edebilir. Lokal ve iritatan veya sistemik toksik etkilere neden olabilirler⁽¹⁾. Bu etkiler maruz kalınan maddenin kimyasal yapısı, çapı, suda çözünürlüğü gibi özellikleriyle oluşur. Solunum sisteminin farklı seviyelerinde pulmoner epitel hasarına yol açabilirler, sistemik emilim ile asfiksiye veya sistemik etkilere neden olabilirler. İritasyon ve direk hasar ile; rhinit, trakeit, bronşit, bronşiyolit, alveolitis gibi her seviyedeki klinik görünüm geniş bir yelpaze gösterebilir. Ayrıca, karbon monoksit ve siyanit gibi sistemik toksinler ise asfiksyan olarak oksijenin alımını, vücutta taşınmasını veya kullanımını engelleyebilirler. Birçok kimyasal madde- ajan veya yanık vakalarında termal etki ile inhalasyon hasarı oluşabilir. Sonuç olarak inhalasyon hasarı, pulmoner iritasyon, asfiksyanlar (basit, kimyasal) ve termal hasar ile oluşur. AİH genellikle hızlı toparlayan bir tablo olsa da uzun dönemde komplikasyonlara ve hatta ölüme neden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Toksik inhalasyon, duman, alveolar hasar, mesleki maruziyet.

SUMMARY

Acute inhalation injury; is a nonspecific definition that refers to the damage of the respiratory tract and lung tissue due to various forms of inhaled irritant, toxic substances and thermal effect to the inhaled smoke. These substances enter the body through inhalation in the form of gaseous or suspended solid (dust) or liquid (aerosol). They can act with different mechanisms. They may cause local and irritant or systemic toxic effects (1). These effects are depends on the chemical structure, diameter and water solubility of the material being exposed. They can cause pulmonary epithelial damage at different levels of the respiratory system, they can cause asphyxia or systemic effects by systemic absorption. With irritation and direct damage; clinical manifestations may seen at all levels, such as rhinitis, tracheitis, bronchitis, bronchiolitis, alveolitis, etc. In addition, systemic toxins such as carbon monoxide and cyanide may interfere with the uptake or use of oxygen in the body. As a result, inhalation injury occurs with pulmonary irritation, asphyxia (simple, chemical) and thermal damage involving the upper airways. Although the acute inhalation injury usually presented with a quick recovery, it may cause long-term complications and even death.

Keywords: Toxic inhalation, fume, dust, alveolar damage, occupational exposure.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Uzm. Dr. Nur Şafak ALICI

SBÜ Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

e-posta: safak.alici@hotmail.com

DOI: 10.5152/gghs.2019.022

GİRİŞ

Akut inhalasyon hasarı (AİH); inhale edilen çeşitli formlardaki kimyasal, iritan, toksik maddelerin ve solunan dumanın ısısından dolayı termal etkinin solunum yolu ve akciğer dokusuna verdiği zararı ifade eden nonspesifik bir tanımlamadır. İster çevresel ister işyeri ortamında yani mesleki olarak bu maddelere maruz kalım durumunda vücuda giriş yollarının başında solunum sistemi gelmektedir. Bu maddeler gaz halinde veya havada katı (toz) ya da sıvı (aerosol) halde asılı durumda inhalasyon yoluyla vücuda girer. Farklı mekanizmalar ile etki edebilir. Lokal ve iritan veya sistemik toksik etkilere neden olabilirler⁽¹⁾.

Akut inhalasyon hasarına neden olan maddelere maruz kalım seyrek, öngörülemeyen aralıklarla gerçekleşebilir, çok sayıda bireyi etkileyebilir, kesin toksik ajan veya ajanlar hasta ve hekim tarafından tanınmayabilir, geniş bir dizi akut ve subakut klinik tablo ile karşımıza çıkabilir.

Endüstride kullanılan kimyasal bir madde ile direkt temas olabileceği gibi, ateş ve onun çeşitli yanma ürünleriyle temas da çeşitli zararlara yol açabilir. Herhangi bir temasın tek bir ajanla olması gerekmez. Aynı zamanda maruz kalınan maddenin özellikleri ile birlikte maruz kalım miktarı, süresi, tekrarlayıcı olması da oluşan klinik durumu belirleyebilir (Tablo 1).

İnhalasyona bağlı oluşan klinik durumların tanınması ve gerekli müdahalenin yapılması için klinisyenlerin bu hasara etkenlerin hangi yollarla neden olduğu, klinik çıktıları bilmesi gereklidir. Bu bölümde; akut inhalasyon hasarının tanımı, nedenleri, patofizyolojisi, klinik çıktıları, komplikasyon ve yönetiminden bahsedilecektir.

EPİDEMİYOLOJİ

Her geçen gün teknolojik gelişme ile endüstriyel başta olmak üzere birçok alanda çok çeşitli kimyasallar

kullanılmaya başlandı. Mesleki maruz kalım daha çok iş kazaları veya yangınlar ile olmaktadır. Maske-koruyucu kullanmama, farklı kimyasalların yanlışlıkla karışması, yeterince havalanamayan kapalı sistemlerde koruyucu olmadan çalışılması gibi çalışma ortamındaki durumlar işyeri maruz kalımlarına örnek olarak verilebilir. Bu gibi durumlarda hangi maddeye ne miktarda, ne kadar süre maruz kalındığı, miks bir maruz kalımın olup olmadığı gibi tanı ve tedavi aşamasındaki güçlüklerle çalışanın çalıştığı kimyasallar hakkında yeterince bilgi sahibi olmaması da eklenince çoğu zaman hekimlerin müdahalede zorlandığı durumlar ortaya çıkabilir. Bu aşamada gerekirse saha hekimleri ile işbirliği hayati önem arz eder.

Çevresel veya ev halkının maruz kalımı ise yanlışlıkla, temizlik amaçlı kimyasalların karıştırılması, ev içi gaz kaçakları (karbon monoksit) ve yangınlarda özellikle sentetik materyallerin yanması sonucu ortaya çıkan kimyasallar ile olmaktadır.

Amerikan mesleki maruz kalım surveyinde (1981-1983) bir milyondan fazla Amerikalı çalışanın solunum iritanlarına maruz kalmasına rağmen; Amerikan zehir kontrol merkezine göre inhalasyon hasarlarının ev ortamında daha sık meydana geldiği bildirilmiş⁽²⁾. İngiltere’de 1992-2001 yılları yapılan SWORD çalışmasında endüstriyel ve mesleki akut iş ilişkili respiratuar hastalıkların incelenmiş, yıllık 98 olgu inhalasyon kazası sonucu olduğu saptanmış. İngiltere’de bu şekilde ortaya çıkan hastalıkların büyük bir kısmı, inhalasyonun doğasına anında erişebilecek olan meslek hekimleri tarafından bildirildiğinden, en bilgilendirici ve doğru olduğuna inanılan verilerin analizi olarak yorumlanmış. En yüksek risk altındaki üç endüstri metal ve otomotiv ürünleri imalatı; madencilik ve taş ocaklığı ve petrokimya, kauçuk ve plastik üretimi, en sık sorumlu ajanlar ise iritan gazlar, solvent, metal, asit buhar ve dumanı

Tablo 1. Patojeniteyi ve klinik bulguları, akciğer hasarını belirleyen etkilenen kişiye ait özellikler ve iritan maddenin özellikleri (Tablo 2,3).

Etkilenen Kişiye Ait Özellikler	İnhale Edilen Maddeye Ait Özellikler
Yaş	Suda çözünürlük
Fiziki durum	Partikül boyutu
Sigara içme durumu	İnhale edilen gaz veya buharın konsantrasyonu
Eşlik eden hastalıklar	Maruziyet süresi
Solunum hastalıklarına genetik duyarlılık	Maruziyet yerinin özellikleri; kaynağa yakınlık, ortam sıcaklığı
Solunum koruması kullanımı	İnhale edilen maddenin fiziksel yapısı
Hızlı tahliye yeteneğini etkileyen ortopedik faktörler	Ventilasyon hızı (dakika ventilasyon)ve paterni (oronasal, ağız..)

olarak tespit edilmiş⁽³⁾. Türkiye’de akut inhalasyon hasarı ve yol açan durumlar ile ilgili sağlıklı veri maalesef yoktur. Sosyal güvenlik kurumunun 2016 iş kazaları ve meslek hastalıkları istatistiklerine göre iş kazaları en sık inşaat ve metal ürünlerin imalatı (20.616) iş kollarında gerçekleşmektedir. Taşma, devrilme, sızma ve buharlaşma sonucu meydana gelen iş kazaları sayısı 13.365’dir. Meslek hastalığı olarak altı olgu; kimyasal madde, gaz, duman ve buhara bağlı akut üst solunum yolu inflamasyonu, akciğer ödemi tanısı almıştır⁽⁴⁾. Ülkemizde meslek hastalığı istatistiklerine girebilmesi için meslekte kazanma gücü kaybı oranının %10 ve üzerinde olması gerektiği için birçok vakanın da istatistiklerde yer bulamadığını da akılda bulundurmamak gerekir. Ulusal zehir danışma merkezi 2008 verilerine göre 2008 yılında toplamda 77.988 vaka değerlendirilmiş. Bunlardan %3.2’si yani 2495 vaka inhalasyon yolu ile gerçekleşmiştir. Zehirlenme olayları genellikle evde (%99.95), takiben çok daha düşük oranda 306 olgu (%0.02) işyerinde gözlenmiştir⁽⁵⁾.

Dünyada bazı önemli çevre felaketi ve kazalar sonucu akut inhalasyon ile meydana gelen sağlık sorunlarına ve ölümler ortaya çıkmıştır. Amerika’da Graniteville South Carolina’da 2005 yılında tren kazası sonucu 54 bin kilo klorine gazı salınımı ile 1384 den fazla kişi etkilenmiş, sekiz işçi asfiksi, akut respiratuar yetmezlik ve pulmoner ödem nedeniyle hayatını kaybetmiştir⁽⁶⁾. 11 Eylül terör saldırısından sonra binaların yıkılması ile ortaya çıkan aerosol haline gelmiş toksinler polisiklik aromatik hidrokarbonları, diyoksinleri ve uçucu organik bileşikler içerdiği ve bunlarla ilgili akut solunumsal etkilenmelerin olduğu birçok yayın mevcuttur. Hindistan Bophal kimyasal felaketinde ise; 200.000’den fazla insan metil izosiyanat bulutuna maruz kalmış ve akut solunum yetmezliğine bağlı 6000 ölüm meydana gelmiştir⁽⁷⁾.

PATOFİZYOLOJİ

İnhale edilen maddeler; bu maddelerin, maruz kalan çevrenin özellikleri ve kişisel faktörlere bağlı olarak solunum sisteminin farklı düzeylerinde etki gösterebilir, sistemik dolaşıma geçerek birçok organ ve sistemi etkileyebilir. Solunum yolu ile toksik ajanlara maruz kalım sonrası, hava yolu hücrelerinde hasar yanında, hipoksemi, doku hipoksisi ve sistemik toksisite meydana gelebilir.

Toksik inhalanlar patogeneze katkıda bulunan geniş bir dizi kimyasal ve biyolojik aktiviteye neden olurlar. Patolojik sonuçlarını; solunan partiküllerin büyüklüğü, solunan maddenin su içindeki çözünürlüğü,

ortam havasındaki inhalanın konsantrasyonu, maruz kalma süresi, ventilasyonun varlığı veya yokluğu kişisel faktörlerin çeşitliliği (yaş, sigara içme durumu, komorbid hastalıklar, solunum koruması kullanımı ve hatta genetik yatkınlık) gibi çeşitli faktörler Tablo 1’de özetlenmiştir⁽⁸⁾.

Toksik İrritan Inhalanların Özellikleri

Parçacık büyüklüğü ve suda çözünürlüğü, pulmoner hasarın yerini ve şiddetini belirlemede temel öneme sahiptir. İnhale edilen bu zararlıların fiziksel özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Partikül boyutu: Genel olarak, daha büyük aerosol haline getirilmiş partiküllerin, impaksiyon yolu ile nazofarenks üzerinde çökme veya birikmesi ve alt hava yollarına erişememesi daha olasıdır. Daha küçük parçacıklar ise daha küçük hava yollarına ulaşabilir ve alveol seviyesinde etkilenmeye neden olabilir. Lineer boyutun yanı sıra partikül şekli, hacmi, yüzeyi, yoğunluğu, aerodinamik çapı da bu partiküllerin havadaki davranışlarını ve sağlık üzerindeki etkilerini belirlemektedir⁽⁹⁾. Aerodinamik çapı 30 ila 80 µm’den daha büyük aerosol halindeki parçacıklar, nasal kaviteden sonrasına geçmez ve 5 µm’den büyük parçacıklar tipik olarak alveollere ulaşmazlar^(10,11). Partikül boyutu 10 µm ve üzeri olanlar nasofarinks ve larinkste, 3-10 µm çapında olanlar bronşlarda, 0.5-3 µm arası olan partiküller ise distal hava yolları ve alveollerde birikir. Kaba parçacıklar 1-10 µm, İnce partiküller 0.1-1 µm ve ultra ince partiküller < 0.1 µm olarak tanımlanabilir⁽¹²⁾. Ultra ince partiküller (< 0.1 µm), özellikle polimer duman ateşi ajanlarına bağlı toksisitede rol oynayabilir^(13,14).

Suda çözünürlük: Parçacık boyutuna ek olarak, inhale edilen maddenin suda çözünürlüğü, solunum yolu toksisitesinin nerede oluşacağını belirler. Amonyak, kükürt diyoksit ve hidroklorik asit gibi suda çözünürlüğü yüksek olan maddeler, üst solunum yollarının konjonktiva ve mukozal yüzeylerinde ani ve belirgin hasara neden olurlar. Bunlar, nazofarenks ve larenksi kaplayan nemli mukozadan büyük ölçüde emilir ve sıklıkla reaksiyona girerek kostik asit ve alkali oluştururlar. Bu özellikleri sayesinde oluşan semptomlar maruz kalan kişiyi hızlı bir şekilde bölgeden kaçmasını sağlayarak maruz kalım süresini azaltabilir. Ayrıca, üst solunum yollarındaki irritan reseptörleri uyarılması ile bronkokonstiktif refleks oluşturularak inhalanın alt solunum yollarına erişimini engelleyebilirler⁽¹⁵⁾.

Aksine, fosgen ve ozon gibi bileşikler suda az çözünürlüğe sahiptir ve bu nedenle hemen iritasyon veya tahrişe neden olmazlar. Dolayısı ile daha uzun süre

Tablo 2. İnhalen toksikanların fiziksel özellikleri.

Gaz	Standart koşullarda (700 F ve 760 mmHg) normal fiziksel durumu gaz halinde olup moleküllerin serbestçe hareket ettiği ve tamamen muhafaza alanını işgal ettiği biçimsiz madde durumudur.
Aerosol	Gaz halindeki bir ortamda sıvı damlacıkların ve katı parçacıkların sabit bir süspansiyonudur. Genellikle oluşum süreçleri açısından sınıflandırılır;
Toz (Dust)	Aynı kimyasal bileşime sahip olan katı organik veya inorganik maddelerin mekanik olarak ezme, delme, öğütme, patlatma ile bölünmesiyle elde edilen havadaki ince parçalara denir. Havadaki tozlar genellikle katı ve düzensizdir ve çapları 1mm den büyüktür.
Buhar (Vapor)	Standart koşullarda solid veya sıvı halde olan maddenin gaz halinde olması durumudur. Ortam basıncı yükseldiğinde veya sıcaklık düşürüldüğünde tekrar eski sıvı veya katı halini alır.
Duman-Smoke	Organik maddelerin tam olmayan yanmaları sonucu buharlaşan gaz ve küçük partiküllerdir ve sıklıkla çapları 0.5 µ'dan küçüktür.
Duman-Fume	Sıklıkla metallerin oksidasyonu ve buharlaşması sonucu oluşan çok ince solid partiküller, 0.1 µ'dan daha küçük katı partiküllerin bir aerosolüdür. Parçacıklar küresel veya karakteristik kristal şekillere sahiptir. ana malzemeyle kimyasal olarak aynı olabilir veya metal oksit gibi bir oksidasyon ürününden oluşabilirler.
Sis (Fog)	Gaz halden sıvı hale geçerken yoğunlaşma sonucu oluşan sıvı aerosol dür.
Pus (Mist)	Sıvı haldeki maddenin çarpma, köpürme, nebulizasyon veya püskürtme sonucu çok küçük sıvı damlacık forma geçmesidir. Damlacık boyutu genellikle 2 mm ile 50 mm arasındadır.

inhalana maruz kalım ve alt solunum yollarının daha derinine ulaşması söz konusudur. Klor gazı bileşikler gibi ara çözünürlüğü olan maddeler ise, tipik olarak solunum yolu boyunca patolojik etkilere sahiptir. Suda çözünürlükteki bu farklılıklar maruz kalım miktarı ve süresi ile değişebilir. Suda çözünebilir bir irritana maruz kalım miktarı fazla ise üst solunum yolu etkilerinin yanı sıra buradaki mukoza doygunluğa ulaşınca alt solunum yollarının da etkilenmesi olasıdır⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Tablo 3'te suda çözünebilirlik ve toksik-irritan etkinin etki alanı özetlenmiştir.

Kişisel özellikler: Bir bireyin toksik inhalan solumaya cevabını tahmin etmede önemli rol oynar. İleri yaş, altta yatan pulmoner (örneğin; reaktif hava yolu hastalığı) veya ekstrapulmoner hastalık, maruz

ziyete cevabını kötüleştirir^(12,17). Sigara kullanımı mukosilier kleransı ve hücrel savunmayı azalttığı için etkiyi arttırabilir. Artan dakika ventilasyonu olan hastalar (tahriş edici gaz salınımının olduğu yerde panik gibi) artmış maruz kalım ve toksisite riski taşırlar. İnbred fareler üzerinde yapılan deneylerde genetik varyasyonun çeşitli inhale toksinlere yanıt vermede farklılığa neden olabileceği gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

Hücre hasarı ve inflamasyon: İritanlar genellikle oksidasyona veya bu şekilde hareket eden bileşiklerin oluşmasını sağlayarak oksidatif hasara yol açarlar. Oksitleyiciler öncelikle lipid peroksidasyonu ile hücreler zarar verir. Hücrel düzeyde, hücreler arası sıkı bağlantıların bozulması ile hava yolunun siliyalı

Tablo 3. Suda çözünebilirlik ve toksik-irritan etkinin özellikleri.

Suda çözünebilirlik	Etkinin başlangıç seviyesi	İnhale edilen madde	Hasar verme mekanizması
Yüksek	Burun	Amonyak (NH ₃)	Alkali yanık
	Farinks	Hidrojen klorit (HCl)	Asit yanığı
		Kükürt dioksit (SO ₂)	Asit yanığı, serbest radikal oluşumu
	Larinks	Asetaldehit (C ₂ H ₄ O)	Asit yanığı
Orta	Trakea	Klor	Asit yanığı, reaktif oksijen ve azot ürünleri
	Bronş		
Düşük	Bronşiyol	Azot oksitler	Asit yanığı, reaktif oksijen ve azot ürünleri
	Alveol	Ozon	Reaktif oksijen ve azot ürünleri
		Fosgen	Asit yanığı, reaktif oksijen ürünleri, Protein asetilasyonu

epiteli ve tip 1 alveolar epitel hücrelerinin spesifik kaybı vardır⁽⁶⁾. Bu, düz kas ve parasempatik duysal afferent sinir uçlarının uyarılması ile bronkokonstriksiyona neden olan subepitelyal ve submukozal hasara yol açar⁽¹⁹⁾. İnflamatuvar yanıtı nötrofiller ve eozinofillerin daha fazla oksidatif hasara neden olan araçları serbest bırakması izler⁽²⁰⁾. Tip 2 pnömositler ve küboidal hücreler tamir için kök hücre olarak görev yapar⁽²¹⁾.

Asit oluşumu altta yatan dokunun koagülasyonu ile sonuçlanırken, alkali maruziyeti mukozada likefaksiyon ve hava yollarındaki karakteristik derin penetran lezyonlara neden olur⁽²²⁾. Reaktif oksijen ve nitrojen türevleri lipit peroksidasyonu ve protein oksidasyonu

nu yoluyla lokal doku hasarına yol açar ve sistemik olarak benzer toksisiteye neden olabilir. Akciğer hasar mekanizmaları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Hava yollarında iritan gazların neden olduğu hasar mukozal ödem, artmış mukus üretimi ve düz kas kasilması, hava yolu obstrüksiyonu ile karakterizedir. Alveolar seviyede, tip 1 pnömosit hasarı, ardından epitelyal hücre hasarına bağlı kapiller sızıntı, epitelyal sıkı bağların bozulması, endotelyal hasar ve artmış vasküler geçirgenlik olarak özetlenebilir⁽²³⁾.

Maruz kalım düzeyi: Maruz kalınan inhalanın düzeyi ve maruz kalım süresi önemlidir. Ayrıca, birden fazla inhalana maruz kalma, maddelerin karışımları hücre ve doku üzerindeki sinerjistik bir etki gösterir.

Tablo 4. İnhalasyon maddeleri ile oluşan akciğer hasarı mekanizmaları.

Hasar mekanizması	Meydana gelen hasar	Örnek maddeler	İş kolu
Oksidasyon	Artmış geçirgenlik ile yamalı hava yolu epitel hasarı ve sinir uçlarının uyarılması, silialı hücrelerde silia kaybı, tip 1 pnömosit nekrozu, serbest radikal oluşumu ve proteinlere bağlanma, lipid peroksidasyonu	Ozon, nitrojen dioksit, sülfür dioksit, klor, oksitler	Ark kaynağı, fotokopi makineleri, kağıt ağartma, silo depolama, gübre yapımı, ark kaynağı
Asit oluşumu	Özellikle üst solunum yollarında asit oluşturmak üzere gazın suda erimesi, oksidasyonla epitel hücre hasarı.	Kükürt dioksit, klor, halidler	Petrol rafineri, kağıt hamuru, soğutma tesisleri, sodyum sülfid üretimi
Alkali oluşumu	Başlıca üst solunum yollarında, yoğun maruz kalımda alt solunum yollarında; gazın suda eriyerek alkali oluşturması ve doku likefaksiyonu.	Amonyak, kalsiyum oksit, hidroksitler	Gübreler, hayvan yemleri, kimyasallar ve ilaç üretimi, kireç, fotoğrafçılık, insektisitler
Proteine bağlanma	Aminoasitlerle reaksiyona girerek epitel hücre hasarına neden olan toksik ara ürünler oluşturmak	Formaldehit	Köpük izolasyonu, kontrplak, tekstil, kağıt, gübre, reçine üretimi
Afferent sinir uyarılması	Doğrudan sinir uçları uyarımı ile semptomlara neden olmak	Amonyak, formaldehit	Köpük izolasyonu, kontrplak, tekstil, kağıt, gübre, reçine üretimi
Antijen olma	Düşük molekül ağırlıklı moleküller duyarlı bireylerde hapten gibi davranması	Platin tuzları, asit anhidritler	Florasan lamba ve ekranları, mücevher yapımı, boyalar
İnflamatuvar yanıtın uyarılması	Direkt hücre hasarı olmaksızın sitokinlerin ve inflamatuvar mediyatorlerin uyarımı	Bakır ve çinko oksitler lipoproteinler	Kaynak, galvanizleme
Serbest radikal oluşumu	Superoksit radikallerinin oluşumunu artırarak ya da temizlenmesini yavaşlatarak lipid peroksidasyon ve oksidatif hasara neden olmak	Parakuat	Herbisit kullanımı ve üretimi
Gecikmiş parçacık temizlenmesi	Mukosiliyer temizlenme ve alveoler makrofajların aşırı yüklenerek nonspesifik inflamatuvar cevaba neden olma	Uzamış mineral toz inhalasyonu	Kumlama, maden, seramik

Tablo 5. İrritana farklı düzeylerde maruz kalımın sonuçları.

Yüksek düzeyde tek ya da kısa süreli (akut) maruz kalım	Orta düzeyde tekrarlanan maruz kalımlar
Akut çıktılar	Üst hava yollarında irritasyon semptomları
	İrritanla induklene astım
Sinüzit, rinit	Bronşiolitis obliterans (BO)
	Sinüzit, rinit
Üst hava yollarında ödem ve obstrüksiyon	Gastroözefageal reflü
Reaktif havayolları disfonksiyonu sendromu (RADS)	Kronik bronşit ve KOAH
Yetişkin solunum sıkıntısı sendromu (ARDS)	Hava yolu aşırı duyarlılığında artma
Kronik çıktılar	Ekspirasyon havasında NO artışı, indükte balgamda nötrofil artışı
Bronşiolitis obliterans (BO)	Alerjene cevabın şiddetlenmesi
Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)	Öksürük refleksinde artma
Bronşektazi	SFT'de bozulma

rebilir. Bu durum hasar ve inflamasyonun artmasına neden olabilir. Örneğin; duman, plastik ve diğer kimyasalların proliz ürünleri gibi birden fazla madde içerebilir ve bu hasarı arttırabilir⁽²⁴⁾.

Sistemik toksisite-asfiksanların özellikleri: İnhal edilen toksik maddeler doğrudan irritasyonla inflamatuvar yanıtı başlatabileceği yukarıda anlatıldı. Bu hasarın yanında, parsiyel oksijen basıncının azalmasına bağlı hipoksemi, doku hipoksisi ve sistemik toksisiteye neden olabilirler. Asfiksan maddeler inert olmalarına rağmen atmosferdeki oksijenin yerine geçer, kimyasal yoldan asfiksi meydana getirir veya kan dolaşımına geçiş sistemik toksik etki oluştururlar⁽²⁵⁾. Buna göre basit asfiksanlar veya kimyasal asfiksanlar olarak sınıflayabiliriz⁽²³⁾.

Basit asfiksanlar ortamdaki atmosferik havadaki oksijenle yer değiştirir veya oksijenin dilüe olmasına, oksijen fraksiyonunun (FiO_2) düşmesine neden olabilir. Havadan hafif veya ağır olabilirler. Havadan hafif olanlar (asetilen, etilen, metan, neon ve azot) ilk önce daha yüksek alanlarda birikir ve oksijenle yer değiştirirken, havadan ağır olanlar (argon, bütan, karbondiyoksit, etan, doğal gaz ve propan) tersini yapar. Amerikan İş Sağlığı ve Güvenliği İdaresi (OSHA) tarafından belirlenen mesleki güvenlik sınırlarında, kapalı alanlarda atmosferik oksijen konsantrasyonları %19.5 ile %23.5 arasındadır⁽²⁶⁾. %19.5'ten düşük hipoksik ortamda çalışma bedensel fonksiyonları ve karar verme yetisini bozarak kazalara ve yaralanmalara neden olabilir. Genel olarak FiO_2 , 0.15'e düştüğünde, hipoksi ile ilgili akut belir-

tiler ve semptomlar dakikalar içinde ortaya çıkmaya başlar. Dispne, taşipne, taşikardi, konfüzyon, inkoordinasyon ve baş dönmesi bunlar arasında sayılabilir. FiO_2 0.10'un altına düştüğünde, beyin ödemi, laterji ve koma gelişebilir.

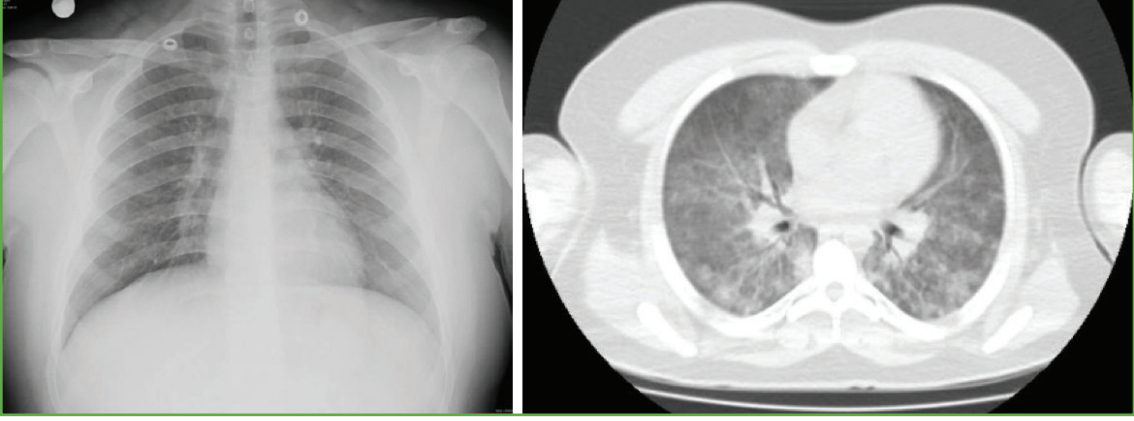
Kimyasal asfiksanlar; oksijenin alınması, taşınması veya kullanılması ile ilgili fizyolojik süreçlerden herhangi birini etkiler. Oksijen taşıma kapasitesini azaltanlar; karbonmonoksit, hidrojen sülfid ve azot oksitler, hücresel oksijen kullanımını engelleyenler; akrilonitril, hidrojen siyanür ve hidrojen sülfür olarak sayılabilir. Birçok kimyasal, pulmoner dolaşım yoluyla absorbe edildiğinde sistemik toksik etkiler gösterir, ancak doğrudan akut hava yolu veya akciğer hasarı oluşturmaz. Örnekler arasında halojenlenmiş alifatik hidrokarbonlar, benzen ve diğer aromatik bileşikler ve birçok solvent bulunur⁽²³⁾.

İnhalasyon Hasarının Kliniğe Yansımaları

Maruz kalım ve maruz kalınan maddenin özelliklerine göre farklı klinik görünümmler izlenebilir.

Üst hava yolları: Toksinlerin üst solunum yolları üzerindeki etkileri genellikle daha distale kıyasla ani ve kısa süreli olmakla birlikte bu bölgede kronik patoloji olağandışıdır. Genellikle suda çözünürlüğü fazla olan ve büyük partiküller üst solunum yolunu etkiler. İrritanlara bağlı olarak ÜSY'ları hasarlanan kişilerde sıklıkla müköz membranlar ve ciltte de hasar vardır. Nazofarinks ve larinks inhale edilen bu zararlılara en fazla miktarda ve önce maruz kalır. Klinik olarak maruz kalan cilt ve korneada yanıklar, oral mukozit-

Resim 1,2. Çakmak gazı inhalasyonu sonrası gelişen inhalasyon hasarı olgusunun radyolojik bulguları; bilgisayarlı tomografide, bilateral akciğer alanlarında üst loblarda ve paramediastinal ağırlık gösteren yer yer hava bronkogramları içeren konsolidasyonlara eşlik eden sentriasiner dansite artımları, Posterior-anterior akciğer grafisinde, bilateral akciğer alanlarında yer yer homojen-heterojen opasite artışı (Dr. Melike Yüksel Yavuz'un izni ile).



ler, rinit, konjunktivit, ses kısıklığı, stridor, laringeal ödem ve trakeobronşit görülebilir. Bununla birlikte mukozal ülserasyon, kanama ve ödem maruz kaldıktan birkaç saat sonra oluşabilir.

Karakteristik doku yaralanması, dozaja bağlıdır ve nazofarenks ve larinksin hafif ödeminden epitelyal ülserasyona ve açık kanamaya kadar uzanır. Burun ve boğazda yanma hissi, bol balgam üretimi, öksürük, hapşırma, gözlerde yanma, aşırı lakrimasyon, baş ağrısı ve baş dönmesi görülebilir. Maruz kalımda en ciddi risk; refleks bronkospazm veya laringospazm, mukozal ödem, artmış sekresyon ve dökülen epitel hücreleri nedeniyle oluşabilecek hava yolu obstrüksiyonudur⁽¹²⁾. Üst hava yolları ile sınırlı olan inhalasyon hasarında genellikle kendini sınırlar ve uzun süreli sekel oluşma eğiliminde değildir, ancak Dünya Ticaret Merkezi kurtarma ekiplerinde irritan maruz kalımının ardından kronik rinit, reaktif üst hava yolu disfonksiyonu sendromu (RÜDS) tanımlanmıştır⁽²⁷⁾.

Üst solunum yollarına akut toksik maruziyeti olan hastalar derhal ortamdaki uzaklaştırılmalı, hava yolu izlenmeli ve güven altına alınmalı, gerektiğinde endotrakeal entübasyon geciktirilmemelidir. Maruz kalan bölgeler su ile yıkanmalıdır. Yaygın üst hava yolu ödemi olan olgular kortikosteroid tedavisinden fayda görebilir⁽²⁸⁾.

İletici hava yolları: Üst solunum yollarında olduğu gibi iletim hava yolları akut inhalasyon hasarı ile etkilenebilecek submukozal yapılarını epitel ile korurlar. Toksik inhalanlar iletimci hava yolları seviyesine geçtiğinde; epitel hücrelerinin ve sıkı hücrelerarası

bağların etkilenmesi ile hücresel hasarı arttıran diğer maddelere mukozal geçirgenlikte artış izlenir⁽²⁹⁾. Parasempatik sinir uçlarının doğrudan uyarılması ve lokalize inflamasyon ve mediatörlerin salınımı ile bronkokonstriksiyon sonrasında ventilasyon/perfüzyon uyumsuzluğu gelişebilir. İnhalasyon hasarı ile oluşan nötrofilik ve eozinofilik inflamatuvar cevap ile hava yolları düz kası irritan maruz kalımını takiben saatler veya günler boyunca devam eden bir aşırıduyarlılık gelişebilir⁽³⁰⁾. Bulgular arasında hışıltı, pik ekspiratuar akım hızında düşüş, gaz değişim ve radyolojik anormallikler izlenebilir. Hafif irritan etkide trakeit ve bronşit gelişebilir. İritan hasarın iletimci hava yollarına kronik etkileri arasında kronik bronşit, trakeit, reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu ve vokal kord disfonksiyonu sendromu sayılabilir. İritasyon ve inflamasyon, KOAH veya astım gibi altta yatan reaktif hava yolu hastalığı varsa alevlendirebilir. Daha yoğun maruz kalımda reaktif solunum yolu hastalığı öyküsü olmayan bireylerde bile hava yolu daralması görülebilir.

Dispne ve göğüste sıkışma şikayeti olan hastalar dikkatlice izlenmeli ve objektif bulgular olmadan bile inhaler steroidler ve bronkodilatörler ile semptomatik tedavi edilmelidir. Önemli hava akımı obstrüksiyonu olduğunda, sistemik steroidler fayda sağlayabilir⁽¹²⁾.

Reaktif Hava yolları disfonksiyonu sendromu (Reactive Airway Dysfunction Syndrome; RADS): Obstrüktif hastalığı olmayan bireylerde, klorin gazı gibi irritanlar ile inhalasyon hasarı sonrası belirgin bronşial hiperreaktivitenin, inatçı

astım benzeri tablonun ortaya çıkması reaktif solunum yolu hastalığı olarak bilinir^(31,32). Sülfürik asit, asetik asit, klor, amonyak, ev temizlik ürünleri ve bazı dumanlar gibi birçok inhale irritan buna neden olur. Toksik ajana karşı geçmişte maruziyet ya da duyarlılık olması şart değildir. Klasik olarak RADS tek yüksek dozda maruz kalımdan sonra gelişir, ancak aynı zamanda tekrarlanan düşük seviyeli maruz kalım ile de gelişebilir. Epitelyumun başlangıçta hasarlanması ve deskuamasyonu ile sonrasında hemoraji ve ödem ardından inflamatuvar değişiklikler izlenir. Son olarak hava yollarında epitelyal rejenerasyon ve fibrozis içeren uzun dönem yapısal değişiklikler meydana gelebilir⁽³³⁾. RADS'ın patofizyolojisi tam olarak anlaşılammıştır, fakat artmış nöral tonus ve vagal refleksler, beta adrenerjik sempatik tonus artışı, çeşitli proinflamatuvar mediyatörlerin katkısı vardır.

Subepitelyal irritan reseptörler direkt irritan hasarına uğrayabilirler. Çok iyi anlaşılmmış olmakla birlikte tamir mekanizmaları, irritan reseptör duyarlılığını artırarak hava yolu hiperreaktivitesine neden olur. RADS'da maruz kalımı takiben 24 saat içerisinde tipik olarak obstruktif hava yolu hastalığının klasik semptomları (hışıltı, göğüste sıkışma, dispne ve öksürük) ortaya çıkar. Muayene ve spirometrik bulgular obstruktiftir. Hastalık aylarca sürebilir hatta bazı durumlarda kalıcı olabilir⁽¹²⁾.

Vokal kord disfonksiyonu: Tek bir akut irritana maruz kalım sonrası gelişebilir ve RADS ile karışabilir⁽³⁴⁾. İritanlara karşı sinir uyarımı ile oluşan refleks cevap nedeniyle oluşabilir⁽³⁵⁾. RADS olduğundan şüphelenip bronkodilatörlere yanıt vermeyen olgular vokal kord disfonksiyonu açısından değerlendirilmelidir. Direk laringoskopi tanıda altın standarttır⁽³⁶⁾.

Alt solunum yolları ve parenkim: Tüm toksik inhalanlar yüksek konsantrasyonlarda ve uzun süre maruz kalımda distal hava yollarını etkileyebilir ancak fosgen, nitrojen oksit gibi suda çözünürlüğü az ve çapı 5 µ'dan az olan maddeler alt solunum yollarına ulaşması daha kolaydır. Akut inhalasyon hasarı ile, hava yolu epitelyumu, subepitelyal mukoza, alveolü kaplayan hücreler, vasküler doku ve destekleyici yapılar etkilenebilir. Tip 1 alveolar epitelyal hücreler inhalasyon hasarı ve yıkımına karşı hassastır. Pulmoner sürfaktan tabakasının bozulması nedeniyle atelektazi gelişebilir. Artan vasküler geçirgenlik ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımı, alveollerin proteinden zengin sıvı ile dolmasına ve pulmoner ödem oluşmasında neden olabilir⁽³⁷⁾.

Bu süreçte dispne ve öksürüğün eşlik ettiği hafif alveolar infiltrat; diffüz bronşioler, alveolar inflamasyon ve hasarın olduğu, Akut respiratuvar distres sendromuna (ARDS) ilerleyebilir. Bu nedenle distal hava yolu hastalığına neden olabilecek gazlara maruz kalan hastalar hospitalize edilmeli, solunum sıkıntısı semptomları ve radyolojik açıdan en az 24 saat izlenmelidir⁽¹²⁾. Akut inhalasyon hasarı sonrası alt solunum yollarını uzun dönemde etkileyen durumlar;

Bronşiyolitıs obliterans: BO akut inhalasyon hasarı sonrası gelişen, küçük iletiçi hava yolları epitelinin ve komşu alveol dokularının hasarı ile karakterize, inflamasyonla başlayıp geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonuna kadar ilerleyen bir hastalıktır⁽¹²⁾. Özellikle azot diyoksit, cıva, kükürt diyoksit, amonyak, klor, fosgen, uçucu kül gibi irritan gaz duman ve bazen tozlara maruz kalım ile tanımlanmıştır^(38,39). Yüksek yoğunluklu bir maruziyetten sonra gelişen akut pulmoner ödem ve ARDS'yi, 1-3 haftalık nispeten asemptomatik bir dönemden sonra geri dönüşümsüz hava yolu obstrüksiyonu izleyebilir. Efor dispnesi, fonksiyonel değerlendirmede obstruktif bulgular, fizik muayenede ince raller, akciğer grafisinde hiperinflasyon izlenebilir. HRCT'de; hava hapsine bağlı, azalmış attenüasyon ve vaskülariteye bağlı diffüz mozaik alanlar görülür. Periferik tübüler bronşektaziler olabilir. Patolojik olarak küçük hava yollarının lümeninde granülasyon dokusu, bronşiol duvarlarında fibröz skarlaşma yani tipik konstruktif bronşiolit vardır. Genellikle tedaviye yanıt vermez. Kortikosteroidler erken dönemde uygulanırsa BO önlenmesini veya hastalığın seyrini hafifletebilir ancak bu tartışmalıdır⁽⁴⁰⁾. Patlamış mısır işçilerinde, tatlandırıcı bir keton olan diasetile bağlı olarak BO bildirilmiştir⁽⁴¹⁾. Bisküvi, tahıl, çikolata ve kahve üretiminde kullanılan uçucu aroma verici maddelerin BO ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁽⁴²⁾. Ayrıca, naylon flok işçileri, pil işçileri(tionil klorür) ve tekstil işçilerinde poliamid-amin boyalara maruz kalım ile de ilişkilendirilmiştir⁽⁴³⁾.

Organize pnömoni (OP): Toksik inhalasyonda izlenebilen gecikmiş sekellerden biridir. Klinik olarak persistan, nonproduktif öksürük, ateş, boğaz ağrısı, kırgınlık vardır. Fizik muayenede tipik olarak geç inspiratuvar raller olabilir. Akciğer grafisinde fokal lezyonlar olarak başlayan ve zamanla birleşebilen düzensiz bilateral yamalı tarzda buzlu cam dansiteleri görülür. OP'da ventilatuvar bozulma ve diffüzyon bozukluğu daha belirgindir. Histolojik olarak BO'da olduğu gibi granülasyon dokusu terminal bronşioler ve alveoler boşluklara uzanır, bazen intertisyel fibro-

zis oluşumu izlenir. Aynı toksine BO ve OP şeklindeki iki farklı histopatolojik cevap, kişisel faktörlerle ilişkilidir. BAL'da nötrofilik alveolit görülür. Lenfositler de vardır. BOOP, kortikosteroidlere iyi yanıt verir, ancak nadiren de olsa progresif fibrozis gelişebilir⁽¹²⁾.

Sistemik etki: Organik tozlara, ısıtılmış metal ve fluorokarbon dumanı gibi akut inhalana maruz kalımdan sonra genellikle iki günden az süren sistemik, grip benzeri hastalıklar gelişebilmektedir. Sitokinlerin rol aldığı bu tablolar genellikle kendi kendini sınırlar.

İnhalasyon ateşleri, neden olan maddeye yeterince maruz kalınması durumunda hemen hemen herkeste görülebilir. Duyarlanma veya önceden maruz kalma gerekli değildir. Sendromlardan bazıları tolerans fenomenini sergiler; yani, düzenli tekrarlanan maruz kalma durumunda semptomlar oluşmaz. Bu etkinin, temizleme mekanizmalarının artan bir aktivitesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir, ancak yeterince çalışılmamıştır⁽¹⁾.

Metal duman ateşi: Metal oksitler içeren dumanlara maruz kalma ile ilişkili ateş, titreme, miyalji ve kırıklık ile karakterize kendi kendini sınırlayan bir sendromdur. Çinko oksit en sık görülen neden olmakla birlikte alüminyum, antimon, pirinç, berilyum, kadmiyum, bakır, magnezyum, nikel, gümüş, kobalt, krom, demir, kurşun, manganez, selenyum, kalay gibi başka metallerle de görülebilir⁽⁴³⁾. Kaynakçılar metal dumanı ateşi gelişmesi için en yüksek risk altındaki meslek olmakla birlikte lehimleme, pirinçle lehimleme, kesme, metal kaplama, galvanizasyon (çinko ile kaplama), dövme, eritme ve döküm gibi diğer metal işleme mesleklerinde de bildirilmiştir⁽⁴⁴⁾. Maruz kalım tipik olarak kapalı alanlar ve kötü havalandırma ile ilişkilidir. ABD iş sağlığı ve güvenliği idaresi (Occupational Safety and Health Administration; OSHA) çinko oksit için sekiz saatlik zaman ağırlıklı eşik sınır değeri (TLV) 5 mg/m³ olarak belirlemesine rağmen bu miktarın altında maruz kalımlarda da semptomların ortaya çıkabileceği görülmüştür⁽⁴⁵⁾.

Metal duman ateşinin tipik seyri, kuru boğaz ve ağızda metalik tat ile başlar. Ateş, üşüme, titreme, baş ağrısı ve miyalji, maruziyetten dört ila sekiz saat sonra gelişir ve 48 saat içinde kendiliğinden düzelir. Göğüs- te tikanıklık hissi, kuru öksürük ve dispne görülebilir. Fizik muayenede ral ve ronküs duyulabilir. Geçici lökositoz, hafif hipoksi, LDH yüksekliği olabilir. Akciğer grafisi genelde normaldir ancak pnömoni bulguları bulunabilir. Obstrüktif ve restriktif defisitlerin yanı sıra difüzyon anormalliklerine rağmen, solunum

fonksiyon testleri genellikle normaldir. Duyarlanmaya, daha önce hiçbir maruz kalım gerekli değildir. Tolerans gelişebilir yani, düzenli tekrarlanan maruz kalma ile belirtiler meydana gelmez. Toleransın mekanizması maruz kalan hastalarda toksik metal bağlayıcı protein metallothioneinin artmış sentezi ile açıklanmıştır⁽⁴⁶⁾. Hastalık, grip, atipik toplum kökenli pnömoni ile sık karıştırılır. Hatta geçmişte sık sık olan epizodik semptomlar nedeniyle sıtma benzeri hastalık olarak tanımlanmıştır. Tanı için mesleki öykü ve metal oksit dumanına maruz kalım mutlaka sorgulanmalıdır. Metal oksit dumanına maruz kalım ile pulmoner makrofajlar tarafından üretilen tümör nekroz faktör (TNF), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) gibi proinflamatuvar sitokinlerin bronkoalveolar lavajda artmış olduğu gösterilmiştir⁽⁴⁷⁾.

Hastalık tablosu bir-iki gün içinde kendiliğinden geriler. Tedavide dinlenme, antipiretik ve analjezik uygulanır. Uzun dönemde sekel bildirilmemiştir⁽⁴⁴⁾. Önlem için çalışma ortamının düzenlenmesi; yeterli havalandırma, dumanın tahliyesinin sağlanması, uygun solunum koruyucunun kullanılması gerekmektedir.

Polimer duman ateşi: Metal duman ateşine benzer ancak daha nadir bir durumdur. Polimer duman ateşi, tetrafloroetilenin (ticari adı Teflon) piroliz ürünlerinin solunmasından kaynaklanır ve klasik olarak ateş, öksürük, titreme, göğüs ağrısı ve bazı durumlarda pulmoner ödem olarak ortaya çıkar. Florokarbon polimerler, pişirme ekipmanlarının üzerinde yapışmaz kaplamalar olarak yaygın kullanılan bileşikler sınıfıdır. Kalıp ayırıcı spreyleyler, lubrikanlar ve kumaş veya deri üretiminde de kullanılırlar. PTFE kaplı malzemeler kaynak yaparken, PTFE'yi yüksek hızda işleme sırasında bir alet kenarı ile ısıtırken, kalıplama veya ekstrüzyon makinelerini çalıştırırken ortaya çıkabilir. Florokarbon polimerleri 300°C'nin üzerine ısıtıldığında, karbonil florür, perfluorin alkanlar, hidroflorik asit ve karbondiyoksit içeren dumanlar oluşur. Alveolar keseye ulaşabilen bu son derece küçük parçacıklar oluşan tablodan sorumludur⁽⁴⁸⁾. Metal duman ateşindeki gibi kuru boğaz, rinit, göğüste sıkışma hissi, konjunktivit, ateş, titreme, miyalji olabilir. Tipik olarak maruz kalımdan dört-sekiz saat sonra sonra başlar ve bir gün sonra kendiliğinden düzelir. Genellikle vardiyanın sonu veya çalışma akşamında semptomlar başlar. Lökositoz olabilir. Hidrofluorik asit salınımına bağlı pnömonit tablosu metal duman ateşinden daha sık görülür. Metal duman ateşinin ayırt edici bir özelliği olan taşifleksi, polimer duman ateşinde gözlenmez⁽¹²⁾. Polimer duman ateşinin tedavisi destekleyici tedavidir.

Organik toksik toz sendromu (OTTS): Organik toz toksik sendromu (OTTS), organik tozlara maruz kalmanın ardından ortaya çıkan, kendini sınırlayan, grip benzeri semptomları içeren geniş bir terimdir. Sendrom, farklı meslek alanlarda, çok çeşitli akut ateşli hastalıkları kapsar. Silo boşaltıcıların hastalığı, atipik çiftçi akciğeri, pulmoner mikotoksikoz ve toksik pnömonit bunlara örnek olarak verilebilir. Tarım işçilerinde genellikle küfü tahlı maruz kaldıktan birkaç saat sonra ortaya çıkan, öksürük, ateş, miyalji yorgunluk, nefes darlığı ve hava yollarının iltihabı ile karakterize bir sendromdur⁽⁴⁹⁾. Küfü silo, küfü ağaç yongaları, organik gübre, kanalizasyon çamuru, tahıl tozu (tahıl ateşi), pamuk tozu (değirmen ateşi), hayvan barınaklarının kirli atıkları, kontamine olmuş hava nemlendiricileri OTTS ile ilişkilidir⁽⁴³⁾.

Genellikle 48 saat içerisinde semptomlar kaybolur. Altta yatan akciğer hastalığı olanlarda düzleme uzayabilir. OTTS'den sorumlu organik toz içindeki spesifik maddeler tam olarak karakterize edilememiştir ancak bakteriyel hücre duvarı bileşenleri, endotoksin ve peptidoglikanın rol oynadığı düşünülmektedir⁽⁵⁰⁾. Organik tozlara maruz kalan çiftçiler için ömür boyu OTTS geçirme riski %19 olarak bulunmuş⁽⁵¹⁾. Fizik muayene genellikle normal olmakla birlikte nadiren bibaziler ince raller duyulabilir. Nötrofil ağırlıklı lökositoz, hafif hipoksi, bilateral infiltratlar gösterilmiştir. Bronkoalveolar lavajda başlangıçta nötrofiller baskın olsa da lenfositik yanıt görülebilir⁽⁴⁹⁾. İn hale organik tozlar tarafından provoke olan hipersensitivite pnömonisinden ayırt edilmesi önemlidir. HP, tipik olarak bir duyarlılık periyodundan sonra düşük miktarda duyarlaştırıcıya maruz kalım sonrası görülürken, OTTS potansiyel olarak ilk ve fazla miktarda organik tozlara maruz kalımda akut bir cevaptır. HP, sıkı maruziyetten kaçınmayı gerektirir ve daha kötü bir prognoza sahiptir, oysa ODTS, kendi kendine sınırlı bir klinik tablodur. Ayrıca, OTTS daha sık meydana gelir, daha yüksek toza maruz kalmayı gerektirir, serum pretisipan antikorların salınımına neden olmaz ve (başlangıçta) HP'nin karakteristik olan lenfositik alveolitine yol açmaz. Tedavisi semptomatiktir.

BAZI İNHALE TOKSİK MADDELER VE ETKİLERİ

1. İrritasyona Bağlı İnhalasyon Hasarı Yapan Maddeler

Amonyak (NH₃): Oda sıcaklığında stabil renksiz bir gazdır. En sık kaza sonucu maruz kalınan tehlikeli maddeler arasında yer alan, suda çözünebilir, nitrojen içeren bir bileşiktir. Endüstride gübre, soğutucu,

polimer, patlayıcı ve diğer kimyasalların üretiminde, fotokopi makinelerinde sabitleyici olarak kullanılır. Ev temizlik kimyasallarının yapısında bulunur. Doğada az miktarda da bitki ve hayvan proteinlerinin çürüme ürünü olarak bulunur. Konsantre amonyak kokusu (5 ppm kadar düşük) hemen fark edilir. Kolay buharlaşır. İnhalasyon maruziyeti çoğu zaman tank sızıntıları, taşıma hataları, işyeri kazaları gibi nedenlerle olur⁽¹²⁾.

Suda çözünürlüğü yüksek olan amonyak özellikle üst solunum yolları mukozasındaki nemli mukoza ile reaksiyona girer, amonyum hidroksiti oluşturarak dokuda likefaksiyona neden olur. Bu derine penetre olan alkali yanıklara ek olarak, oluşan ekso termik reaksiyonun ısı salınımı nedeniyle de termal yanıklar oluşur. Böylece bu ikisi tipik derin alkali yanıklarını oluşturur. Orofarenkstekki başlangıç hasarı ödem, hemoraji, doku yıkımı ve sekresyon artışına, bunlar da fatal üst solunum yolu obstrüksiyonuna neden olabilir. Ses, maruziyetten kısa bir süre sonra kısılabılır ve hastalar tipik olarak boğulma hissi yaşarlar. Gözlerde korneal opaklaşma veya ülserasyon görülebilir. Laringeal ödem, bronşiyal inflamasyon, bronkospazm ve dökülmüş epitele bağlı hava yolu obstrüksiyonu, dispne, hışıltılı solunum ve hipoksemiye neden olabilir⁽⁵²⁾. Laringospazmdan ölüm, yüksek konsantrasyonlara (1.500 ppm veya daha büyük) maruz kaldıktan sonra bir dakika içinde meydana gelebilir. Uzun süre ve yüksek konsantrasyonlara maruz kalmayla birlikte küçük hava yolları ve alveoller etkilenebilir, 24 saat içinde alveoler hasar ve nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişebilir. Sekonder bakteriyel bronkopnömoni birkaç gün sonra ortaya çıkabilir. Reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu (RADS), astım, bronşit, bronşektazi ve bronşiolitis obliteranstan inatçı hava yolu obstrüksiyonu NH₃ inhalasyon sekkelleri arasındadır⁽⁵²⁾. Tıbbi tedavinin temeli destek tedavisidir. Destek tedavisinde, bronkodilatörler, oksijen tedavisi yanısıra akut laringeal obstrüksiyon durumunda hava yolu açıklığının sağlanması gerekebilir. Ciddi vakalarda krikotiroidotomi gerekebilir.

Klor, kloraminler, hidroklorik asit: Klor gazı (Cl₂) en yaygın toksik inhalasyon yaralanmaları sebeplerinden biridir. Çeşitli endüstriyel kullanımlar için üretilmekte olup, nakliye sırasında endüstriyel kazalar ve dökülmeler yoluyla çalışanları olduğu kadar çevreyi de etkileyebilir. Kâğıt endüstrisinde, yüzme havuzlarında ve ev içi temizlik ürünlerinin karıştırılmasıyla da maruz kalınmaktadır^(53,54). Çoğu maruz kalım kazara olmasına rağmen, klor, Birinci Dünya Savaşı'ndan bu yana, son olarak Suriye iç sa-

vaşında sivil nüfus üzerine bir savaş ajanı olarak kullanılmıştır.

Suda orta düzeyde çözünebilir. Üst solunum yollarından alveollere kadar hasara neden olur. Ağırlığı nedeniyle tabanda yer alır. Tipik kokusuna rağmen, maruziyeti diğer toksik gazlardan daha uzun sürer, çünkü mukozal yüzeylerin irritasyonu geç başlar. Klor gazının patojenitesi doğrudan elementer klorun solunum yollarına etkisine ve suda oluşturduğu hidroklorik asit (HCl) ve hipokloröz asite (HOCl) bağlıdır. Dokuda koagülasyon yapmasına ek olarak, iyonize olup, hücre içine girer ve reaktif oksijen ve azot ürünleri oluşturabilir. Yüksek dozlarda alt solunum yollarında da etkili olur. Fatal inhalasyon dozu 50-2000 ppm'dir.

Dispne, hipoksemi, hava yolu obstrüksiyonu, pnömoni ve pulmoner ödeme neden olur. Akut maruz kalım ile hava yolu mukozal epitelde dökülme, RADS, akut akciğer hasarı (ALI) ve ARDS'ye yol açabilir⁽⁵⁴⁾.

Klor inhalasyonunun geç etkileri arasında anormal epitel onarımı, hava yolu fibrozisi, mukus aşırı üretimi, artmış hava yolu hiperreaktivitesi ve fiks obstrüksiyon dahil olmak üzere değişmiş akciğer fonksiyonu sayılabilir⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Akut klor hasarının tedavi etmede birçok ajan hayvan modellerinde kullanılmıştır. Dimetiltiyöre dahil antioksidanlar, N-asetilsistein ve askorbik asit artı deferoksamin; R-formoterol ve kolibrim gibi cAMP yükseltici maddeler; kortikosteroidler ve triptolid gibi antiinflamatuvar maddeler; nitrit, potent, seçici nitrik oksit inhibitörü içeren nitrik oksit-modüle edici maddeler; aerosolleştirilmiş heparin ve yüksek moleküler ağırlıklı hiyalüronan bunlardan bazılarıdır⁽⁵⁸⁾. Nebülize sodyum bikarbonat, erken dönemde, klor maruziyetinin neden olduğu reaktif hava yolu disfonksiyonu sendromu (RADS) olan olgularda solunum fonksiyon testi ve yaşam kalitesi açısından bazı avantajlar sunmuştur⁽⁵⁹⁾.

Kükürt Diyoksit (SO₂): Kükürt diyoksit, havadan ağır, renksiz ve suda çözünen bir gazdır. Kömür ve petrolün yanmasıyla üretilir ve sıklıkla alkollü içecekler ve meyvelerde koruyucu olarak kullanılır. Cevher eritme, metal eritme, yağ arıtma, dezenfeksiyon, şeker arıtma, pekmez, bira, şarap, lityum pil, cam üretimi, ve yün ve odun hamurunun ağartılması gibi endüstriyel alanlarda ortaya çıkar. Kükürt diyoksitin mukus membranlar üzerindeki su ile reaksiyona girmesi ile sülfürik asit (H₂SO₄) oluşur. Bu da maruz kalan yüzeylerin altında doku koagülasyonuna neden olur. Ayrıca, sülfürik asit oksijenle reaksiyona girebilen hidrojen iyonları, sülfid ve bisülfid 'e de ayrışır.

Sonuçta lipid peroksidasyona neden olur. Sülfür diyoksit, 3 ila 5 ppm'de insanlar tarafından algılanabilir ve bir dakika boyunca 400 ppm'i aşan seviyelerde öldürücüdür. Yüksek suda çözünürlük kükürt diyoksitin öncelikle bir üst hava yolu tahriş edici olmasına neden olur. Ayrıca maruz kalıma bağlı olarak (> 50 ppm), alt solunum yollarını da etkiler. İrritasyona bağlı parasempatik stimülasyon ile düz kas kasılmasına ve mukoza sekresyonda artışa yol açar. Proksimal hava yolu hasarı, inflamatuvar hücre infiltratları olmadan hava yolu mukozasının akut soyulması ile karakterizedir. Alveolar yapı genellikle korunur^(12,23).

Dispne, burun ve boğazda yanma, rinore, öksürük, hava yolu obstrüksiyonu yapar. Pulmoner ödem ve ARDS'ye neden olur. Çok yüksek maruz kalımda dakikalar içinde alveoler hemoraji ve ödem, refleks vagal stimülasyon ve asfiksyan etkisiyle ölüme neden olur. Maruz kalımdan iki-üç hafta sonra BO gelişebilir⁽¹²⁾.

Tedavide nemlendirilmiş oksijen, bronkodilatör, gerekliyse intübasyon ve ventilasyondan oluşan destek uygulanır. ARDS gelişiminde kortikosteroidlerin yararı gösterilmemiştir. Enfeksiyöz komplikasyonların varlığında antibiyotikler verilir (12).

Azot Oksitler: Boya, cila ve gübre üretiminde azot oksitler (azot oksit (N₂O), nitrik oksit (NO), azot diyoksit (NO₂) ve azot tetraoksit (N₂O₄)) kullanılır. Ayrıca, madencilik, ark kaynağı, kimyasal madde üretimi, patlayıcılar, buz hokeyi salonları ve taze yemin siloda depolanması dahil olmak üzere çeşitli süreçlerde ortaya çıkabilirler. Maruziyetin iyi bilinen örneği "filo doldurucu hastalığı"dır. Depodaki azotlu organik maddelerin dekompozisyonuna bağlı olarak azot diyoksit gazının açığa çıkması sonucu gelişir. İlk iki haftada NO₂ gazı maksimum seviyeye ulaşır sonrasında hızlıca düşer. Bu dönemde koruyucu önlemler olmadan siloya girilmesi ile hızlı bir bilinç kaybı ve ani ölüm gelişebilir. Silo doldurucu hastalığının insidansı yılda 100.000 silo işçisinde beş olarak tahmin edilmektedir⁽⁶⁰⁾. Tüm azot oksitleri, solunduğunda ciddi akut solunum yolu hasarı oluşturabilir. NO₂ suda çözünürlüğü düşük olduğu için göz ve üst hava yolu irritan etkisi azdır. Azot diyoksitin keskin kokusu, düşük konsantrasyonda inhalasyon maruziyetinden kaçınılmasını sağlar. Ancak 4 ppm gibi düşük konsantrasyonlar, olfaktor siniri paralyze ettiği için farkında olmadan maruz kalım söz konusu olabilir. Terminal bronşioler ve alveoller birincil olarak etkilenen bölgeleridir. Bu grupta en yaygın ve klinik olarak önemli toksik madde olan NO₂, su ile temas

ettiğinde nitrik asit (HNO_3) ve nitroz asit (HNO_2) oluşturur. Reaktif azot ürünü olması nedeniyle; lipid peroksidasyonu, protein oksidasyonu yaparak hücre membranını hasarlandırır. Mutajenik etki gösterir⁽⁶¹⁾.

Solunan NO_2 'ye verilen klinik yanıt, üç fazda ortaya çıkar. İlk aşama, tipik olarak maruziyetten sonraki ilk saat içinde meydana gelen akut hastalıktır. İlk fazdaki semptom şiddeti dozla ilişkilidir. 100 ppm'ye kadar olan dozlarda, alt solunum yolu tahrişi ve bronkopazmın bir sonucu olarak öksürük, hışıltılı solunum, nefes darlığı ve göğüs ağrısı gelişir. 100 ppm'den yüksek dozlarda, maruziyetten bir-iki saat sonra pulmoner ödem gelişebilir. Pulmoner ödemden kaynaklanan hipoksi, NO_2 ile indüklenen methemoglobini ile daha da şiddetlenmektedir. Ağır vakalarda hipotansiyon ortaya çıkabilir. Daha fazla NO_2 maruziyeti olmaksızın, akut hastalık fazının semptomları genellikle iki-sekiz haftada düzelir. Bir sonraki latent faz boyunca, hafif öksürük ve hırıltılı olabilir veya tamamen asemptomatiktir. Hasta ilk maruz kalımdan üç-altı hafta sonra ani ateş, titreme, öksürük, nefes darlığı ve jeneralize akciğer ralleri ile karakterize gecikmiş hastalık fazı geliştirebilir. Bu gecikmiş fazda akciğer biyopsileri, organize pnömoni olmadan proksimal bronşiolitis obliterans ile karakterizedir^(62,60).

Maruziyetten sonra asemptomatik olan hastalarda bile ARDS gelişme riski vardır. Bu nedenle en az 48 saat dikkatli takip önemlidir. Tedavi destekleyici ve semptomatiktir. Aerosol antioksidanlar yararlı olabilir⁽⁶³⁾. İlerleyici hava yolu obstrüksiyonunda kortikosteroidlerden yararlanılabilir. ARDS varlığında pulmoner vazodilatasyon sağlamak için azot oksit (NO) başarıyla kullanılmıştır⁽⁶⁴⁾.

Fosgen(CCl_2O): Birinci Dünya Savaşı sırasında en çok kullanılan ve ölümlere neden olan kimyasallardan biridir. Suda çözünürlüğü azdır, alveollere penetre olur. Renksiz, kokusuzdur, ağız ve burun mukozasını irrite etmez. Fosgen, büyük miktarlarda küresel olarak üretilen önemli bir endüstriyel kimyasaldır. Üretimi kolay ve yüksek toksisitesi olan fosgen, kazayla ya da kasıtlı olarak (terörist eylemler) serbest bırakılma sonucu kitlesel kayıplara neden olabilir. Pestisitler, poliüretan reçinesi, tolüen diizosyanat, ilaçlar ve boya yapımında kullanılmaktadır. Çeşitli solventlerin, boya çözücülerin, kuru temizleme sıvılarının metilen kloridin ısıl dekompozisyonuyla oluşur. Histolojik hasar 30 ppm/dakikadan yüksek dozlarda ortaya çıkar ve klinik pulmoner ödem 150 ppm/dakikanın üzerinde belirgindir. Tahmin edilen insan LD_{50} 'si 500 ppm/dakikadır⁽⁶⁵⁾.

Fosgen, su ile reaksiyona girerek hidroklorik asit ve karbon dioksit oluşturur. Fakat sınırlı çözünürlüğü üst hava yollarında çok az hidroliz ile sonuçlanır. Nispeten nemli alveolar hava boşluklarında, ortaya çıkan asit, alveoler duvarları ve küçük damarları tahrip eder, epitelyal nekroza, alveolar-kapiller aralığın bozulmasına, sıvının ve inflamatuvar hücrelerin alveol içerisine hareket etmesine neden olur. Fosgen ayrıca lipid peroksidasyonuna ve surfaktan hasarına da neden olur. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır Primer ve sekonder aminler, hidroksil ve sülfhidril grupları ile asilasyon yoluyla çok çeşitli nükleofilik biyolojik doku bileşenleriyle reaksiyona girer. Bu da protein denatürasyonu ve hücre zarlarının yapısal olarak bozulmasıyla sonuçlanır⁽⁶⁵⁾.

Maruz kalımda göğüste sıkıntı hissi, öksürük, hırıltılı solunum görülür. Bazen hiç semptom bulunmayabilir. İnspiratuar raller ve siyanoz görülebilir. Maruziyetle semptomlar arasında 30 dakika-sekiz saat süren latent periyod vardır. İlk asemptomatik latent dönemden sonra ALI/ARDS geliştirebilirler. Bu nedenle maruz kalım sonrası hastalar en az 24 saat izlenmelidir. Akut fosgen maruziyeti olan hastalar için sağkalım iyi olsa da, efor dispnesi, kronik bronşit ve amfizem dahil olmak üzere uzun süreli sekel bildirilmiştir⁽⁶⁶⁾. Maruz kalmanın ardından latent dönemde, pulmoner ödem şiddetini önleyebilecek veya azaltabilecek birçok tedavi seçeneği mevcuttur. Hayvan modellerinde antioksidan (N-asetilsistein) ile erken müdahalenin, serbest radikalleri azaltılması ve biyolojik mediatör kaynaklı inflamasyonun önlenmesi ile yararlı olduğu gösterilmiştir⁽⁶⁷⁾. Kortikosteroidler sıklıkla kullanılır, ancak faydaları kanıtlanmamıştır. Fosgen maruz kalımının destekleyici tedavisi; oksijen, kortikosteroidler (inhalasyon, sistemik), lökotrien inhibitörleri, IV sıvıları ve profilaktik antibiyotiklerdir. Hipotansiyon, bradikardi ve böbrek yetmezliğinin tedavisi, pressör ajanlarının kullanımı gerekebilir.

Ozon (O_3): Ozon; suda çözünürlüğü düşük olan renksiz, kokusuz bir gazdır. Atmosfer boyunca bulunur ve ultraviyole radyasyona karşı koruyucu olduğu stratosferde en yüksek konsantrasyonlarda oluşur. Hava kirliliğinde ana oksidan kirleticisi olup, yüksek atmosferik sıcaklıktaki günlerde zemin seviyelerinde tehlikeli seviyelere ulaşabilir. Akut toksik maruziyetler, kumaşların ağartılması, suyun ve yüzeylerin dezenfekte edilmesi, plastik üretimi ve elektrik kaynağı da dahil olmak üzere endüstrideki kullanımlarıyla ilişkilidir.

Suda çözünürlüğü az olan ozonun erken iritan etkisinin olmaması nedeniyle iletici hava yollarının ve alt solunum yollarının zarar görme olasılığının artmasına neden olur. Son derece reaktiftir. Reaktif azot ürünleri oluşturarak membran lipidlerinin oksidasyonuna neden olur. Epitel nekrozu ve hava yolu inflamasyonu yapar⁽⁶⁸⁾. Dispne, siyanoz, pulmoner ödeme neden olabilir. Tedavi semptomatiktir.

Hidrojen florür-hidroflorik asit: Keskin kokulu, renksiz, oldukça iritan bir gaz olan hidrojen florür (HF), suda kolayca çözünür ve hidroflorik asit oluşturur. Diğer mineral asitlerle karşılaştırıldığında, hidroflorik asit zayıftır, ancak ciddi sağlık etkileri yaratabilir. Florür iyonu, dokuları derine penetre olarak, hem lokal hücresel yıkıma hem de sistemik toksisiteye neden olabilir. HF'nin havadaki konsantrasyonları, oldukça düşük seviyelerde bile olsa, su çözünürlüğü nedeniyle hızlı bir şekilde göz, burun ve boğaz iritasyonuna yol açar. Kimyasal pnömoni, gecikmiş başlangıçlı akciğer ödemi ve ölümlü sonuçlanabilir. Hastalar ilk 24 saat içinde dikkatli bir şekilde gözlenmelidir çünkü inflamasyon ilerleyici olabilir. Lokal doku reaksiyonları sonucu kalsiyum alınmasına bağlı da sistemik hipokalsemi olabilir. Spesifik antidotu olan kalsiyum glukonat inhalasyon yolu ile verilebilir⁽⁶⁹⁾.

Cıva: Cıva dumanı inhalasyonunun üst solunum yollarına belirgin iritan etkisi yoktur. Klinikte; maruz kalmadan 12-24 saat sonra öksürük, dispne, ateş, bulantı, ağızda metalik tat, solunum sıkıntısı gelişebilir. metal duman ateşi gibi kliniği spontan gerilemesi ile ayrılır. Birkaç saat boyunca 1-2 mg/m³'ten fazla elemental cıva buharına maruz kalmak, akut kimyasal bronşiyolit ve pnömoniye neden olur. Pnömoni ARDS'ye ilerleyebilir. Tansiyon pnömotoraks nedeniyle ölüm bildirilmiştir⁽⁷⁰⁾.

Göz yaşartıcı gazlar: Kloroasetofenon, orto-klorobenziliden malonitril (CS) ve oleoresin capsicum (OC veya "biber gazı") toksik kimyasallarından oluşan çok iritan bileşiklerdir. Her üç ajan da, askeri ve kolluk kuvvetleri tarafından, mukozal yüzeyler ve lakrimal bezler üzerindeki yoğun ve ani tahriş edici etkilerinden faydalanarak kalabalığı ve bireyleri kontrol etmek için kullanılır. Bunlardan herhangi birine maruz kalım ile burun kanaması, mukozit, kimyasal konjonktivit, yoğun lakrimasyon, baş ağrısı, bulantı, fotofobi gelişebilir. Acil pulmoner etkiler, üst hava yollarında yoğun yanma hissi, refleks hava yolu daralması, dispne ve öksürüktür⁽⁷¹⁾. Alt hava yolları ve parenkim etkilenimi nadirdir. Astımlı olgularda pnömonit, pulmoner ödem, RADS ve akut bronkospaz-

ma neden olabilir⁽⁷²⁾. Tıbbi yönetimi spesifik olmayan kimyasal dekontaminasyon ve semptomatik tedavilerden oluşmaktadır.

2. Asfiksiye Neden Olan İnhalanlar

Basit asfiksanlar: Basit asfiksanlar, havadaki oksijeni yüzdesini düşürerek etkili olurlar. Karbondiyoksit, hidrokarbonlar, soy gazlar örnek olarak sayılabilir. Fraksiyonel inspiratuar oksijen konsantrasyonundaki azalma, hipoksi ve nihayetinde açık anoksiye neden olur. Mesleki etkilenimler genellikle kapalı nispeten ufak ve havalandırması olmayan alanlarda gerçekleşmektedir. Semptomlar genellikle parsiyel oksijen basıncının düşmesine bağlı gelişir. Normal ortam hava oksijen konsantrasyonu deniz seviyesinde %21'dir. Orta oksijen yoksunluğu (%10-16 oksijen konsantrasyonları) taşikardi, taşipne ve egzersiz intoleransına neden olabilir. Oksijen konsantrasyonu %10-6'a düştüğünde hızlı bilinç kaybı, koma ve ölüm görülebilir. Merkezi sinir ve kardiyovasküler sistemler, hipoksiden en çok etkilenen organ sistemleridir⁽⁷³⁾.

Karbondiyoksit (CO₂): Gıdaların korunmasında kullanılan renksiz ve kokusuz bir gazdır. Bira ve şarap fermantasyonu, deri ve tekstil endüstrisinde, su arıtımında, gazlı içecek imalatında, boru ve tankları temizlemede de kullanılmaktadır. Donmuş karbondiyoksitin (kuru buz) soğutucu olarak kullanıldığı alanlar ve madenlerde açığa çıkan gazlardan biri olarak karşılaşılabılır. Havadaki yoğunluğunun %2-3'ün üzerine artması solunumu uyarır. Karbondiyoksit basit asfiksan olmasının yanı sıra yüksek konsantrasyonlarda merkezi sinir sistemi depresanıdır. Karbondiyoksit oranı %7-10 düzeyine ulaşırsa bilinçte bozulma olur. Başlıca semptomlar hiperventilasyon, baş ağrısı, terleme, tremor ve görme bozukluğudur. Kanda karbondiyoksit artışı ile asidoz oluşur, katekolaminlerin aşırı salınımı ile bu semptomlar gelişir⁽⁷³⁾. Kan gazı CO₂ artışına bağlı respiratuar ve oksijen düşmesine bağlı laktik asidoz nedeniyle genellikle asidotiktir. Kanda karbondiyoksit artımı taze veya oksijenli hava ile temastan sonra hiperventilasyonun da uyarılması ile hızla düşer⁽²³⁾.

Hidrokarbonlar: Hidrokarbonlar arasında metan, etan gibi kısa zincirli alifatik hidrokarbonların ortamda çok yüksek konsantrasyonda olması basit asfiksi yoluyla ölüme yol açabilir. Metan gazı en çok kömür madenciliğinde havadan daha hafif olduğu için havalandırılmamış üst ceplerde birikerek karşımıza çıkabilir. Metan ayrıca fosil yakıt üretim tesisleri ve çöp sahalarında ortaya çıkabilir. Alifatik, alisiklik ve

aromatik hidrokarbonların anesteziye benzer etkileri de vardır ve toksik düzeyde soluduklarında baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı gibi narkoz semptomlarına neden olur. Diğer volatil anesteziye benzer miyokardın katekolaminlere duyarlılığını arttırmaları sonucu kalpte ritim bozuklukları da görülebilir. Alifatik hidrokarbonların solunum yolu mukozasında tahriş edici etkileri yanında kimyasal toksik etkileri de (polinoropati, kanser vb.) vardır⁽²⁵⁾.

Çakmak gazı olarak da bilinen doymuş bir hidrokarbon olan bütan gazı toplumda uçucu madde soluyan, madde kullanımı olan olgularda hipoksinin yanı sıra önemli bir inhalasyon hasarı nedenidir⁽⁷⁴⁾.

Azot, argon, neon, asetilen, hidrojen: Propan, argon ve diğer asfiksan ajanlar, yakıt tankları doldururken, tank veya yakıt dağıtım sisteminden bir sızıntı olduğunda yüksek konsantrasyonlarda maruz kalınabilir. Azot; su altı çalışmaları, madencilik, metalurjik işlemler ve petrol kuyularının basınçlandırılması dahil birçok ortamda açığa çıkabilir. Tünel veya derin deniz dalışları gibi hiperbarik ortamlarda, nitrojen narkoza neden olabilir.

Kimyasal asfiksanlar: Oksijenin alınması, taşınması veya kullanılması ile ilgili fizyolojik süreçlere müdahale ederek hipoksiye neden olurlar. Doku asfiksanları olarak bilinirler. Oksijen taşıma kapasitesini azaltan maddeler arasında; karbon monoksit, hidrojen sülfid ve azot oksitleri, hücrel oksijen kullanımını engelleyen maddeler arasında akrilonitril, hidrojen siyanür ve hidrojen sülfür bulunmaktadır. Bazı kimyasal asfiksanların (azot dioksit, kükürtlü hidrojen gibi) solunum yollarında iritan etkileri de vardır.

Karbonmonoksit (CO): Karbon bazlı yakıtların tam yanmaması sonucu ortaya çıkan ara ürünüdür. Renksiz, kokusuz ve iritatif olmayan bir gazdır. Gaz inhalasyonun bağlı ölümlerde en sık sebeplerden biridir. Mesleki maruz kalımdan çok çevresel veya evsel maruz kalım siktir⁽⁷³⁾. CO, yangınlar, hatalı ısıtma sistemleri, içten yanmalı motorlar (elektrik kesintilerinde yetersiz havalandırılmış alanlarda bulunan gazlı jeneratörler dahil), maden ocakları ve garajlarda egzoz dumanı, odun sobaları, odun kömürü ızgaraları, volkanik püskürmeler ve çeşitli endüstriyel işlemlerde eksik yanma sırasında üretilir. CO'nun in vivo hepatik üretimi, boya tinerlerinde yaygın olarak bulunan ve deri yoluyla kolayca emilen metilen klorürden zehirlenmelerde ortaya çıkar⁽⁷³⁾.

Solunduğunda, CO akciğerindeki alveolar-kapiller membrandan kolaylıkla geçer ve pulmoner kapiller

kanda eritrositler tarafından hızla alınır. CO, hemoglobinin bağlanma bölgeleri için oksijen ile rekabet eder. Hemoglobine bağlanma affinitesi oksijenden 200 defa daha fazladır. Ayrıca, sitokrom oksidaz sistemini de etkiler. Oksihemoglobinin disiasiyon eğrisini sola kaydırır⁽⁷⁵⁾.

Baş ağrısı, baş dönmesi, mide bulantısı, yorgunluk, konsantrasyon bozukluğu, nefes darlığı erken semptomlar arasındadır. Karboksihemoglobin konsantrasyonu% 20'yi aştığında mental durum değişiklikleri, nöbetler, bilinç kaybı, taşipne, taşikardi, kardiyak aritmiler, hipotansiyon ve miyokardiyal iskeminin ortaya çıkması olasıdır⁽⁷⁶⁾. Kandaki oksijen seviyesi düşük olmadığından oksijen basıncına duyarlı olan kemoreseptörler uyarılmamaktadır.

Kiraz kırmızı dudaklar, siyanoz ve retinal kanamalar yüksek dozda CO zehirlenmesinin klasik belirtileri olmasına rağmen, bu klinik durum nadirdir. Tanı yüksek kan karboksihemoglobin seviyeleri (arteriyel veya venöz örnekleme) ile konur. Rabdomiyoliz nedeniyle serum kreatin kinaz seviyesi yükselebilir. Tüm hastalarda miyokardiyal iskemi veya enfarktüs olasılığını nedeniyle seri elektrokardiyogram ve kardiyak biyobelirteçlerin takibi yapılmalıdır. Akciğer grafisi genellikle normaldir ancak ciddi maruz kalımlarda nonkardiyojenik pulmoner ödem izlenebilir⁽⁷⁷⁾. Atmosfer basıncında %100 oksijen verilmesi veya hiperbarik oksijen uygulaması iki temel tedavi yöntemidir.

Hidrojen siyanür (CN): Hidrojen siyanür (CN), azot içeren polimerlerin yanması sonucu oluşan kimyasal bir asfiksandır. Renksiz, uçucu, oda havasında sıvı ancak buharlaşmaya meyilli, acı badem kokusundadır. Takı yapımı, çeşitli üretim süreçlerinin (metal kaplama), fotografik ve radyografik filmde gümüşün ıslahında kullanılır. Terör saldırılarında kitle imha silahı olarak kullanılma potansiyeline sahiptir⁽²³⁾. CN'nin gaz halindeki formu, inhalasyondan sonra alveolar membranı kolaylıkla geçer. Etki mekanizması; sitokrom c oksidazın reversibil inhibisyonunun neden olduğu hücrel oksijenasyonun bozulması ile ortaya çıkan doku anoksisidir. Bir dizi enzim sistemi için toksiktir. Hiperapne, dispne, taşikardi, ajitasyon, anksiyete, baş dönmesi, baş ağrısı, konfüzyon, bulantı, kas zayıflığı ve titreme görülür. Laktik asidoz, anaerobik metabolizmanın bir sonucu olarak ortaya çıkar ve ciddi olabilir. Şiddetli zehirlenme vakalarında hipotansiyon, fleksiyon, nöbetler ve Parkinson benzeri semptomlar görülebilir. Hızlı tedavi verilmediği sürece, koma, apne ve kardiyak aritmiler

kötü prognostik işaretlerdir. Akut miyokard infarktüsünü taklit eden elektrokardiyografik S-T segment elevasyonu, yüksek anyon açıklı metabolik asidoz ve laktik asidemi görülebilir. Oksijen tedavisine hızlı yanıt vermeyen laktik asidoz, artmış miks venöz saturasyon siyanür zehirlenmesinin iyi bir göstergesi olabilir. Siyanür, karotis cisimciğinden periferik kemoreseptör stimülasyonu ile ventilasyonu artırır. Artmış ventilasyon, erken aşamalarda toksisiteyi artırabilir^(12,23).

Tedavide % 100 oksijen verilmesi yanında hiperbarik oksijen tedavisi önerilmez⁽⁷⁸⁾. Siyanür zehirlenmesinin spesifik antidot tedavisi nitrit ve kobalttır ancak yoğun bakım şartlarında deneyimli hekimlerce uygulanması gerekir⁽⁷⁹⁾. İnhalasyon yoluyla verilen amid nitrit veya intravenöz yolla verilen sodyum nitrit hemoglobin ile birleşerek methemoglobin oluşturur. Siyanürün methemoglobine olan affinitesi, sitokrom oksidaza olandan daha fazladır. Nitritler verilirken methemoglobin düzeyi izlenmeli, %40'ın üzerine çıkılmamalıdır. Kobalt siyanit iyonunu direk olarak şelate eder. Siyanürü bağlayarak daha sonra idrarda atılan siyanokobalamin oluşturur^(12,23).

Hidrojen sülfür (H2S): Hidrojen sülfür, kanalizasyon sistemlerinde, çiftliklerde silolarda, gübre çukurlarında, lağım, lastik ve boya fabrikalarında, petrol sahalarında ve petrol arıtma tesislerinde üretilen rensiz, oldukça yanıcı bir gazdır. Karakteristik çürük yumurta kokusu düşük dozlarda bile fark edilebilir ancak olfaktor siniri duyarsızlaştırdığı için bir süre sonra koku algılanmayabilir. Hemoglobindeki demire bağlanarak sitokrom oksidaz başta olmak üzere oksidatif enzimlerle etkileşir ve hücre solunumunu bozar. Siyanürün tersine H2S mukozal yüzeylere irritandır. Gözde irritasyon, boğaz ağrısı, rinit, dispne, öksürük, korneada abrasyon, göğüs ağrısı, hemoptizi ve nonkardiyojenik akciğer ödemi gelişebilir. Tanıda siyanürde de olduğu gibi öncelikle klinik şüphe duyulmalıdır. Tedavide %100 oksijen ve destek tedavisi esastır. Antidot olarak sodyum nitrit kullanılır. Sonuç olarak methemoglobin oluşturulur. Methemoglobinin içindeki ferric demir iyonunun H2S'in affinitesi yüksektir. H2S bağlanması ile sulfhemoglobin oluşur. Dolaşımdaki H2S temizlenir. Hiperbarik oksijen tedavisinin yararı tartışmalıdır⁽²³⁾. Gözlerin steril serum fizyolojik ile yıkanması, inhale b₂-agonistleri ile irritan indüklü bronkospazm tedavisi, metabolik asidozda sodyum bikarbonat ve varsa nöbetlerin tedavisi yapılabilir⁽¹²⁾.

Meslek ve Endüstri

Toksik inhalasyonlara maruz kalma hemen hemen her alanda ortaya çıkabilir.

Yarı iletken üretimi: Bilgisayar çipi yapmak için binlerce kimyasal kullanılabilir. Kullanılan bazı gazlar, çok toksik oldukları için uzak depolama ile ayrı gaz hatlarına sahiptirler. Diklorosilan, triklorosilan ve silikon tetraklorür, yarı iletken endüstrisinde yaygın olarak kullanılan gazlardır. Her üç bileşik de suya, su buharına veya nemli mukozaya maruz kaldığında hidroklorik asit ve diğer silikon içerikli bileşikler ortaya çıkarır⁽⁸⁰⁾. Ayrıca, arsine, fosfin gibi kimyasallar da sık kullanılır. Fosfin, yüksek konsantrasyonlarda şiddetli pulmoner irritandır ve pulmoner ödem sonucu ölüme yol açabilir. Bulantı, kusma, öksürük, göğüste sıkışma ve baş ağrısına ilişkin spesifik olmayan şikayetlere neden olabilir.

Diboran başka bir pulmoner irritandır ve benzer klinik tabloya neden olabilir. Argon ve azot gibi inert gazlar yarı iletken endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve asfiksiye neden olabilirler.

Plastik üretimi: Üretim sırasında birçok plastik ısıtılır ve işçilerin maruz kalabileceği çeşitli bozunma ürünleri açığa çıkar. Gelişen gazlar ve buharların karışımının bileşimi karmaşıktır ve kimyasal bileşenlere ve sıcaklığa bağlıdır. Yaygın polimerler arasında polietilen, polivinil klorür, polistiren, floropolimerler, poliüretan ve fenolik polimerler bulunur. Bozunma ürünlerinin örnekleri, karbon monoksit, siyanür, amonyak, vinil klorür, fosgen ve azot diyoksiti içerir.

İnşaat sektörü: İnşaat işçileri, solunum sistemi için tehlikeli olan birçok maddeye maruz kalmaktadır. Akut inhalasyon yaralanmaları açısından, boyacılar, boyalarda, verniklerde veya verniklerde bileşen veya çözücü olarak kullanılan aseton, amid asetat, metil etil keton ve n-bütül laktata maruz kalabilirler. Çimento işçileri aynı zamanda her ikisi de çimento bileşeni olan amid asetat ve metil etil ketona maruz kalabilirler. Kaynakçılar lehimleme sırasında amonyum klorür ve bor trifluoride maruz kalabilir.

Maden: Her ne kadar ölümlerin çoğu travmatik yaralanmalarla ilişkili olsa da çeşitli maden gazları ve tozlarının toksik inhalasyonları ile belirgin morbidite ortaya çıkabilir. Maden tozlarına uzun süre maruz kalmak, silikoz, asbestoz, kömür işçilerinin pnömokonyozu ve diğer fibrotik akciğer hastalıkları gibi çeşitli pnömokonyozlara neden olduğu bilinmektedir. Karbondiyoksit, karbonmonoksit, hidrojen sülfür, metan, azot oksitler ve kükürt diyoksit de

dahil olmak üzere çeşitli solunum yolu iritanları ve asfiktanları maden sektöründe sık karşılaşılan maddelerdir. Bu maden gazlarının çoğu, patlatma gibi madencilikte iş akışının bir parçası olan durumlarda yan ürünü olarak ortaya çıkmaktadır.

Tarım sektörü: Tarım işçileri çeşitli kimyasallara, gübrelere, böcek ilaçları ve fumigantlara maruz kalmaktadır. Çiftçilerin, çiftçi olmayanlara göre solunum hastalığı görülme sıklığı daha fazladır⁽⁸¹⁾. Organik toz toksik sendromu ve akut hipersensitivite pnömonisi, konsantre organik toza veya antijenlere maruz kaldıktan sonra ortaya çıkabilir.

KAYNAKLAR

1. Ryon DLS, Rom WN. Diseases Caused by Respiratory Irritants and Toxic Chemicals in ILO encyclopaedia of Occupational Health and Safety. Available from <http://www.iloencyclopaedia.org/part-i/respiratory-system/item/411-diseases-caused-by-respiratory-irritants->.
2. National Occupational Exposure Survey (NOES 1981-1983) available from; <https://www.cdc.gov/noes/default.html> accessed on December 2018.
3. JC McDonald, Y Chen, C Zekveld, N M Cherry. Incidence by occupation and industry of acute work related respiratory diseases in the UK, 1992-2001. *Occup Environ Med* 2005;62:836-842. doi: 10.1136/oem.2004.019489.
4. İş kazaları ve meslek hastalıkları istatistikleri. Sosyal sigortalar kurumu 2016 istatistik yıllıkları ulaşım; http://www.sgk.gov.tr/wps/portal/sgk/tr/kurumsal/istatistik/sgk_istatistik_yilliklari.
5. Ulusal zehir danışma merkezi 2008 yılı çalışma raporu özeti. available from www.journalagent.com/turkhijyen/pdfs/THDBD_66_3_29_58.pdf.
6. Van Sickle D, Wenck MA, Belflower A ve ark. Acute health effects after exposure to chlorine gas released after a train derailment. *Am J Emerg Med* 2009;27:1-7.
7. Anonymous. The public health implications of the Bhopal disaster. Report to the Program Development Board, American Public Health Association. Bhopal Working Group. *Am J Public Health* 1987;77:230-6.
8. Paulman SE, Hulbert WC: Airway repair and adaptation to inhalation injury. In: Loke, ed.. *Pathophysiology and treatment of inhalation injuries*. New York: Markel Dekker; 1988 :1-48.
9. Lippmann N. Respiratory system; Structure and function. In. ILO encyclopedia of occupational Health and safety, 2011 http://www.ilo.org/safework_bookshelf/english?content&nd=857170099.
10. Vincent JH, Armbruster L. On the quantitative definition of the inhalability of airborne dust. *Ann Occup Hyg* 1981;24:245-248.
11. Parrish JS, Bradshaw DA. Toxic inhalational injury: gas, vapor and vesicant exposure. *Respir Care Clin N Am* 2004;10(1):43-58.
12. Jing J: Acute and Chronic Responses to Toxic Inhalations. In: Fishman AP, ed. *Fishman's Pulmonary diseases and disorders 5th ed*. New York: McGraw-Hill Education; 2015: 1368-1385.
13. Miller K, Chang A. Acute inhalation injury. *Emerg Med Clin N Am* 21 (2003) 533-557 doi:10.1016/S0733-8627(03)00011-7.
14. Nelson LS, Hoffman RS. Inhaled toxins. In: Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, editors. *Rosen's emergency medicine: concepts and clinical practice*, 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2014. pp.2036-2043.
15. Sant'Ambrogio G, Widdicombe J. Reflexes from airway rapidly adapting receptors. *Respir Physiol*. 2001;125(1-2):33-45.
16. Parkes WR. Aerosols: their deposition and clearance. In: Parkes WR editor. *Occupational lung disorders*, 3rd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1994. p. 35.
17. Çımrın AH. İnhalasyona Bağlı Akciğer Zedelenmesi. In: Ekim N, Türktaş H; eds. *Göğüs Hastalıkları Acilleri*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2000: 107-117.
18. Kleeberger SR. Genetic aspects of pulmonary responses to inhaled pollutants. *Exp Toxicol Pathol*. 2005;57(Suppl 1):147-153.
19. Holgate TS, Beasley R, Twentyman PO. The pathogenesis and significance of bronchial hyper-responsiveness in airways diseases. *Clinical Science*; 1987: 73, 561-572.
20. Castleman WL, Dungworth DL, Schwartz LW, Tyler WS. Acute respiratory bronchiolitis: an ultrastructural and autoradiographic study of epithelial cell injury and renewal in rhesus monkeys exposed to ozone. *Am J Pathol*. 1980 Mar; 98(3): 811-840.
21. Keenan KP, Wilson TS, McDowell EM. Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*. 1983;43(3):213-40.
22. Polatlı M. Toksik gaz inhalasyonu. *Solunum* 2003;5(6):244-256.
23. Prezant DJ, Smith DD, Mohr LC: İnhalation injury. In: Rounds SIS, ed. *A Clinical Guide to Occupational and Environmental Lung Diseases*. New York: Springer Science+Business Media; 2012:189-216.
24. Kimmel EC, Still KR. Acute lung injury, acute respiratory distress syndrome and inhalation injury: an overview. *Drug Chem Toxicol* 1999;22:91-128.
25. Ross JAS, Seaton A, Morgan WKL. Toxic gases and fumes. In: Morgan WKC, Seaton A. eds. *Occupational Lung Diseases*. 3rd Ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1995;568-596.
26. 29 CFR 1910.134 OSHA Respiratory Protection Standard; 1998. available from <https://www.osha.gov/SLTC/respiratoryprotection/standards.html>.
27. Banauch GI, Dhala A, Alleyne D, et al. Bronchial hyperreactivity and other inhalation lung injuries in rescue/recovery workers after the World Trade Center collapse. *Crit Care Med*. 2005;33(Suppl 1):S102-S106.
28. Hawkins DB, Crockett DM, Shum TK. Corticosteroids in airway management. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1983;91(6):593-596.

29. Gordon RE, Solano D, Kleinerman J. Tight junction alterations of respiratory epithelium following long-term NO₂ exposure and recovery. *Exp Lung Res.* 1986;11(3):179-193.
30. Yost BL, Gleich GJ, Jacoby DB, Fryer AD. The changing role of eosinophils in long-term hyperreactivity following a single ozone exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289(4):L627-L635.
31. Alberts WM, Brooks SM. Reactive airways dysfunction syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:104-10.
32. Bardana Jr EJ. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): guidelines for diagnosis and treatment and insight into likely prognosis. *Annals Allergy Asthma Immunol* 1999;83:583-6.
33. Lemiere C, Malo JL, Boutet M. Reactive airways dysfunction syndrome due to chlorine: sequential bronchial biopsies and functional assessment. *Eur Respir J.* 1997;10(1):241-244.
34. Galdi E, Perfetti L, Pagella F. et al. Irritant vocal cord dysfunction at first misdiagnosed as reactive airway dysfunction syndrome. *Scand J Work Environ Health.* 2005;31(3):224-226.
35. Balkissoon R. Occupational upper airway disease. *Clin Chest Med.* 2002;23(4):717-725.
36. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, et al. Irritant-associated vocal cord dysfunction. *J Occup Environ Med.* 1998;40(2):136-143.
37. Rabinowitz PM, Siegel MD. Acute inhalation injury. *Clin Chest Med* 23 (2002) 707- 715 . .
38. Sobonya R. Fatal anhydrous ammonia inhalation. *Hum Pathol.* 1977;8(3):293-299.
39. Kanlun S, Gottlieb CA. A clinical pathologic study of four adult cases of acute mercury inhalation toxicity. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;115(1):56-60.
40. Moran TJ, Hellstrom HR. Bronchiolitis obliterans: an experimental study of the pathogenesis and the use of cortisone in modification of the lesions. *AMA Arch Pathol.* 1958;66(6):691-707.
41. Brass DM, Gwinn WM, Valente AM, Kelly FL et al. The diacetyl-exposed human airway epithelial secretome: new insights into flavoring-induced airways disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017 Jun;56(6):784-795. doi: 10.1165/rcmb.2016-0372OC.
42. Holden VK, Hines SE. Update on flavoring- induced lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22:158-164.
43. Balmes RJ:Occupational lung diseases. In: Ladou J, ed. *Current occupational and environmental medicine fifth edition* New York: McGraw-Hill; 2014:698-744.
44. Greenberg MI, Vearrier D. Metal fume fever and polymer fume fever *Clinical Toxicology* (2015), 53, 195-203.
45. Gordon, T, LC Chen, JT Fine, and RB Schlesinger. 1992. Pulmonary effects of inhaled zinc oxide in human subjects, guinea pigs, rats, and rabbits. *Am Ind Hyg Assoc J* 53:503-509.
46. Greenberg MI, Vearrier D. Metal fume fever and polymer fume fever. *Clinical Toxicology* (2015), 53, 195-203.
47. Blanc PD, Boushey HA, Wong H, Wintermeyer SF, Bernstein MS. Cytokines in metal fume fever. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(1):134-138.
48. Shusterman DJ. Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis-related syndromes. *Occup Med* 1993; 8: 519-31.
49. Von Essen S, Robbins RA, Thompson AB, Rennard SI. Organic dust toxic syndrome: an acute febrile reaction to organic dust exposure distinct from hypersensitivity pneumonitis. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1990;28(4):389-420.
50. Sigsgaard T, Bonefeld-Jørgensen EC, Hoffmann HJ. et al. Microbial cell wall agents as an occupational hazard. *Toxicology and Applied Pharmacology* 207 (2005) S310 - S319.
51. Malmberg P, Rask-Andersen A, Palmgren U. et al. Exposure to microorganisms febrile and airway-obstructive symptoms, immune status and lung function of Swedish farmers. *Scand J Work Environ Health.* 1985;11(4):287-293.
52. Leduc D, Gris P, Lheureux P, et al. Acute and long-term respiratory damage following inhalation of ammonia. *Thorax.* 1992;47(9):755-7.
53. White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:257-263.
54. Evans RB. Chlorine: state of the art. *Lung* 2005; 183: 151-67.
55. Özdemir L, Havlucu Y, Özdemir B ve ark. Asit inhalasyonu nedeniyle acil servise başvuran 22 olgunun özellikleri. *Izmir Göğüs Hastanesi Dergisi, Cilt XXV, Sayı 3, 2011.*
56. Fanucchi MV, Bracher A, Doran SF et al. Post-exposure antioxidant treatment in rats decreases airway hyperplasia and hyperreactivity due to chlorine inhalation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;46:599-606.
57. Jurkuvenaite A, Benavides GA, Komarova S, Doran SF et al. Upregulation of autophagy decreases chlorine-induced mitochondrial injury and lung inflammation. *Free Radic Biol Med* 2015;85:83-94.
58. Summerhill EM, Hoyle GW, Jordt SE, Jugg BJ et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: Chemical Inhalational Disasters. *Ann Am Thorac Soc* Vol 14, No 6, pp 1060-1072, Jun 2017.
59. Aslan S, Kandis H, Akgun M, Cakir Z, Inandi T, Gorguner M. The effect of nebulised NaHCO₃ treatment on RADS due to chlorine gas inhalation. *Inhal Toxicol* 2006; 18: 895-900.
60. Douglas WM, Hyzser NG, Colley TV. Silo-filler's disease. *Mayo Clin Proc.* 1989;64:291.
61. Elsayed NM. Toxicity of nitrogen dioxide: an introduction. *Toxicology.* 1994;89(3):161-174.
62. Schlesinger RB. Nitrogen Oxides. In: Rom WM, Markowitz SB, editors. *Environmental and occupational medicine. 4th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1466-79.
63. Evans MJ, Cabral-Anderson LJ, Dekker NP, Freeman G. The effects of dietary antioxidants on NO₂- induced injury to type 1 alveolar cells. *Chest.* 1981;80(Suppl 1):5-8.
64. Leavey JF, Dubin RL, Singh N, Kaminsky DA. Silo-Filler's disease, the acute respiratory distress syndrome, and oxides of nitrogen. *Ann Intern Med.* 2004;141(5):410-411.
65. Jugg B. Toxicology and treatment of phosgene induced lung injury. In: *Chemical warfare toxicology, Vol. 1: Fundamental aspects.* Cambridge: RSC Publishing; 2016. pp. 154-175.

66. Diller WF. Late sequelae after phosgene poisoning: a literature review. *Toxicol Ind Health*. 1985;1(2):129-136.
67. Sciuto AM, Strickland PT, Kennedy TP, Gurtner GH. Protective effects of N-acetylcysteine treatment after phosgene exposure in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 Pt 1): 768-772.
68. Rabinowitz PM, Siegel MD. Acute inhalation injury. *Clin Chest Med* 23 (2002) 707-715.
69. Lee DC, Wiley II JF, Synder II JW. Treatment of inhalational exposure to hydrofluoric acid with nebulized calcium gluconate. *J Occup Med* 1993;35:470.
70. Davison AG, Fayers PM, Taylor AJ, et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet*. 1988;1(8587):663-667.
71. Olajos EJ, Salem H. Riot control agents: pharmacology, toxicology, biochemistry and chemistry. *J Appl Toxicol*. 2001;21(5):355-391.
72. Ann. N.Y. Acad. Sci. ISSN 0070. Rothenberg C, Achanta S, Svendsen ER, Jordt SE. Tear gas: an epidemiological and mechanistic reassessment. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1378 (2016) 96-107 doi: 10.1111/nyas.13141.
73. Kuschner WG, Blanc PD. Gases & Other Airborne Toxicants. In: Ladou J, ed. *Current occupational and environmental medicine fifth edition* New York: McGraw-Hill; 2014:1086-1119.
74. Yavuz MY, Anar C, Alıcı İO. ve ark. Çakmak Gazı İnhalasyonuna Bağlı Nadir Görülen Diffüz Alveolar Hemoraji Olgusu. *Respir Case Rep* 2018;7(3):145-148 DOI: 10.5505/respircase.2018.94940.
75. Jaffe FA. Pathogenicity of carbon monoxide. *Am J Forensic Med Pathol*. 1997;18:406.
76. Weaver LK, Valentine KJ, Hopkins RO. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:491.
77. Kao LW, Nangas KA. Carbon monoxide poisoning. *Emerg Med Clin North Am*. 2004;22:985.
78. Morocco AP. Cyanides. *Crit Care Clin*. 2005;21:691-705.
79. Beasley DM, Glass WI. Cyanide poisoning: pathophysiology and treatment recommendations. *Occup Med (Lond)*. 1998;48: 427-431.
80. United States National Library of Medicine. Silicon tetrachloride. *Hazardous Substances Data Bank* 1997. Available at <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
81. Iverson M, Brink O, Dahl R. Lung function in a five-year follow-up of farmers. *Ann Agric Environ Med* 1994;1:39-43.