



## Patofiziologija inhalacionih povreda pluća

### Patophysiology of the lung inhalation injuries

Tatjana Vulović\*, Gordana Đorđević†

Klinički centar Kragujevac, \*Centar za anesteziju, Kragujevac;

†Medicinski fakultet, Kragujevac

#### Ključne reči:

dim, inhalaciona povreda; respiratorni distres sindrom odraslih; opekotine, inhalacione; biološki pokazatelji.

#### Key words:

smoke inhalation injury; respiratory distress syndrome, adult; burns, inhalation; biological markers.

#### Uvod

Inhalacione povrede pluća nastaju kao rezultat udisanja toksičnih materija u gasovitom stanju. Lezije disajnih puteva i pluća nastaju najčešće zadesno, udisanjem dima prilikom požara i često su udružene sa opekotinama kože. Kod opsežnih opekotina, incidencija inhalacionih povreda pluća kreće se do 33%, a prati ih mortalitet od 20 do 84%<sup>1-4</sup>. Letalni ishod posledica je hemijskog efekta lezija disajnih puteva i pluća i fatalnog delovanja inflamatornih medijatora, koji pogadaju i druge velike organske sisteme. Tu spadaju, pre svega, plućni edem i akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) zbog sepse i multiple organske disfunkcije. U toku požara, oslobađaju se mnogobrojne toksične materije<sup>5-7</sup>. Među ovim materijama ističu se posebno ugljen-monoksid (CO), vodonik-cijanid, vodonik-hlorid, amonijak, aldehidi, azot-dioksid, fozgen, akrolein i drugi.

Inhalaciona povreda pluća javlja se nezavisno od opekotina kože, mada obično nastaju zajedno. Karakteristike inhalacionih povreda su nehomogena distribucija i različita težina kod povređenih. Fizičko-hemijske osobine uzročnog agensa, količina inhaliranog dima i prethodne bolesti povređenog, koje bi mogle smanjiti njegovu otpornost na povredu, uslovljavaju stepen povrede.

Gornji disajni putevi normalno regulišu temperaturu i vlažnost udahnutog vazduha. Zbog relativno malog sadržaja toplote i sposobnosti gornjih disajnih puteva da rasipaju toplotu, pluća su inicijalno oštećena od strane produkata nepotpunog sagorevanja, najviše od strane aldehida i oksida sumpora i azota<sup>6</sup>. Dejstvo ugljen-monoksida dominantno je i može doprineti teškoj hipoksiji neposredno nakon povrede. Mnoga od ovih jedinjenja mogu delovati zajedno zbog čega se povećava mortalitet, što se naročito odnosi na ugljen-monoksid i vodonik-cijanid<sup>8</sup>. Sinergizam sa CO pogoršava tkivnu hipoksiju i acidozu<sup>9</sup>.

Obim oštećenja zavisi od izvora požara, temperature, koncentracije i rastvorljivosti stvorenih toksičnih gasova. Kaustičniji materijali, kao što su akrolein i aldehidi, oštećuju disajne puteve i započinju inflamatorne reakcije u bronhima i parenhimu pluća. S druge strane, CO i cijanidi retko oštećuju disajne puteve, ali zato oštećuju gasnu razmenu. Toksičnost CO ostaje jedan od najčešćih uzroka neposrednog smrtnog ishoda nakon inhalacione povrede dimom. Inhalacija 0,1% smeše CO može dovesti do stvaranja i do 50% karboksihemoglobina. Nizak ili normalan nivo CO ne isključuje inhalacionu povredu.

#### Patofiziologija inhalacionih povreda pluća

Patofiziologija promena nastalih inhalacijom dima može se posmatrati sa dva aspekta: kao direktna povreda disajnih puteva i kao progresivno oštećenje izazvano inflamatornim odgovorom organizma. Ovaj drugi aspekt je mnogo značajniji, jer je odgovoran za većinu problema koji prate ove povrede. Istovremeno, njegovo poznavanje daje odgovore na većinu pitanja iz domena patofizioloških mehanizama i biohemijskih reakcija koji učestvuju u ovim povredama. Naravno da postoji još puno problema na koje nauka nije dala odgovor i koji su predmet velikog broja istraživanja.

Mehanizmi delovanja udahnutih toksičnih materija na pluća su mnogobrojni i veoma složeni. Njihovim dejstvom dolazi do određenih promena u traheobronhijalnom stablu i plućima, što je praćeno odgovarajućim patofiziološkim manifestacijama<sup>10-15</sup>. Veliki broj istraživanja pokazao je da nakon inhalacije dima dolazi do povećane permeabilnosti kapilara i pojave edema zida alveola<sup>16</sup>, porasta protoka krvi u plućima<sup>17</sup>, ljuštenja epitela, kongestije, razvoja regionalnog emfizema i progresivnog odvajanja epitela i stvaranja pseudomembranoznih odlivaka sa posledičnom parcijalnom ili totalnom opstrukcijom disajnih puteva<sup>18</sup>. Javlja se obilan

eksudat u vazдушnim putevima, koji sadrži beta-glukuronidazu i tromboksan koji su nastali pod dejstvom dima<sup>6</sup>. Povećana je vaskularna rezistencija<sup>19</sup> i smanjen protok limfe<sup>20</sup>. Dokazana je značajna uloga leukocita i produkcije kiseoničnih radikala i proteolitičkih enzima u patofiziologiji povrede pluća nakon inhalacije dima<sup>21</sup>.

Lezije pluća i promene u plućnoj vaskularnoj rezistenciji manje su u uslovima prethodno izazvane leukopenije pomoću azot-iperita<sup>8</sup>. Produkcija kiseoničkih radikala izazvana plazma-konjugovanim dienima i potrošnja antiproteaze merena nivoima alfa2-makroglobulina u plućnoj limfi, nije bila promenjena u ispitivanim životinjama, s tim što su obe ove supstancije bile povišene kod životinja izloženih dimu<sup>22</sup>.

Kao posledica složenih patofizioloških reakcija, nastalih dejstvom dima, dolazi do različitih poremećaja u plućima. Hipoksija, poremećaj odnosa ventilacija-perfuzija, povišen otpor u vazдушnim putevima, smanjena plućna komplijansa i povišen vaskularni plućni otpor mogu nastati zbog inicijalnog oslobađanja vazoaktivnih supstancija iz oštećenog epitela. Oštećeni nekrotični epitel, serozni eksudat i krvne ćelije stvaraju odlivke koji mogu da izazovu atelektazu i pogoršaju poremećaj odnosa ventilacija-perfuzija i hipoksiju. Zarobljavanje vazduha distalno od mesta opstrukcije uzrokovano odlivcima može izazvati barotraumu ili totalnu opstrukciju praćenu atelektazom i povišenim rizikom za pneumoniju. Smanjena komplijansa i povišeni otpor u vazдушnim putevima mogu dovesti do porasta pritiska u vazдушnim putevima i barotraume. Srednji pritisak u vazдушnim putevima, koji nadmašuje kapilarni pritisak u mukozni disajnih puteva, dovodi do ishemije već oštećene traheobronhijalne mukoze usloznavajući početno epitelno oštećenje. Narastajuće količine mukoznog sadržaja, intersticijalni edem i smanjena komplijansa vode do daljnjeg porasta u ventilacionim pritiscima i pogoršanja barotraume, kao i povećane verovatnoće razvoja pneumonije. Hiperemija, površno mukozno ljuštenje i ulceracija trahejne mukoze često su prisutni pre pojave arterijskih abnormalnosti. Pogoršani rezultati testova plućne funkcije ili respiratorna slabost signalizuju prisustvo inhalacione povrede.

Akutni respiratorni distres sindrom je jedna od glavnih komplikacija kod termičkih povreda. Više faktora izaziva oštećenje plućne funkcije i ono je veće ukoliko pored inhalacije dima postoje i opekotine kože. Ove povrede praćene su hiperpermeabilnošću kapilara ne samo na mestu opekotina, već i u plućima usled inhalacije dima. Povećana propustljivost dovodi do izlaska ogromne količine tečnosti iz cirkulacije u intersticijumski prostor. Stvaranje plućnog edema u ovakvim okolnostima još je teže ako istovremeno postoji inhalaciona povreda dimom. Istraživanja su pokazala da kod inhalacije dima, bez obzira da li je udružena sa opekotinama kože ili nije, dolazi do plućne mikrovaskularne hiperpermeabilnosti za tečnosti i proteine što ima za posledicu edem pluća<sup>11-15</sup>.

Najnovija istraživanja pokazala su da dominantnu ulogu u akutnoj inhalacionoj povredi pluća imaju pojačana bronhijalna cirkulacija, preterana aktivacija azot-oksida (NO) i PARP (polimeraza poli-ADP riboze) i opstrukcija vazдушnih puteva.

### Uloga pojačane bronhijalne cirkulacije

U eksperimentnim radovima na životinjama, nakon inhalacije dima dokazano je da dolazi do znatnog povećanja cirkulacije u bronhijalnim krvnim sudovima<sup>17, 23-28</sup>. Tako povećana cirkulacija se prenosi i u pluća preko bronhijalno-pulmonalnih anastomoza. Okluzija bronhijalne arterije ligaturom ili injekcijom etanola nakon inhalacije dima znatno je popravljala plućnu funkciju. Smanjeni protok kroz bronhijalne arterije popravio je plućnu razmenu gasova i smanjio produkciju limfe i sadržaj vode u plućima ovaca sa inhalacionom povredom. Dolazi i do povišenja transpulmonalnog protoka tečnosti i pada odnosa PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> sa povišenjem frakcije plućnog šanta. Postojala je i značajna opstrukcija disajnih puteva praćena porastom ventilatornih pritisaka<sup>29</sup>.

### Uloga azot-oksida u akutnoj inhalacionoj povredi pluća

Azot-oxid igra značajnu ulogu u patogenezi stanja koja često za komplikaciju imaju ARDS, kao što su sepsa i politrauma, ali takođe i akutna inhalaciona povreda pluća<sup>30-32</sup>. Nitrati i nitriti iz plazme kao stabilni metaboliti NO su za oko 2-2,5 puta uvećani u tim stanjima.

Azot-oxid nastaje iz arginina dejstvom enzima NO-sintetaze (NOS). Postoje tri izoforme NOS: neuronska (n-NOS), endotelna (e-NOS) i indukciona (i-NOS). Prve dve se označavaju konstitutivnim (c-NOS), a ostale se indukuju citokinima i bakterijskim produktima<sup>33-36</sup>. Ovi citokini i bakterije prisutni su kod politraume, kao i kod opekotina i inhalacije dima<sup>37-42</sup>. Kod kombinovanih termičkih i inhalacionih povreda nastaje ushodna regulacija citokina u plućnom tkivu, zbog čega je njihova količina povećana, na primer interleukina-1 (IL-1). Pored toga dolazi i do migracije bakterija i endotoksina iz creva u sistemsku cirkulaciju usled čega IL-1 i endotoksin aktivira NF-kB (nuklearni faktor kB) koji izaziva sintezu indukciono-NOS, a ona katališe produkciju velikih količina NO, a takođe može sintetisati i superoksidni anjon (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), tj. superoksid-slobodni kiseonični radikal<sup>37</sup>. Stvaranjem NO u plućima izostaje plućna vazokonstrikcija izazvana hipoksijom koja predstavlja fiziološki proces koji odvodi krv iz neventilisanih alveola i perfunduje ventilisane alveole<sup>43-46</sup>. Kada izostane plućna vazokonstrikcija sledi vazodilatacija u loše ili neventilisanim delovima pluća, što je praćeno poremećajem odnosa ventilacija-perfuzija i što ima za posledicu lošu oksigenaciju.

U visokim koncentracijama, NO postaje potencijalni proinflamatorni i citotoksični faktor koji, reagujući sa superoksidom, stvara toksični produkt azotni slobodni radikal ONOO<sup>-</sup> (peroksinitrat) koji može oksidirati/ili nitrovati druge molekule ili se raspasti i proizvesti još štetnije hidroksilne radikale<sup>47, 48</sup>. On može oštetiti alveolnu kapilarnu membranu izazivajući dodatni plućni edem. U eksperimentima je utvrđeno prisustvo peroksinitrata u plućnom parenhimu i vazдушnim putevima ovaca sa opekotinama i inhalacionom povredom<sup>29</sup>.

Takođe je utvrđeno da je koncentracija L-arginina u plazmi smanjena nakon opekotina i inhalacije dima<sup>49</sup>. U sta-

njima u kojima je smanjen arginin NOS proizvodi superoksid, koji takođe može oštetiti tkivo. Pokazano je da lečenje egzogenim argininom poboljšava plućnu funkciju kod ovaca koje su pretrpele opekotinu i inhalaciju dima. Eksperimentalno dokazana je umešanost i-NOS u patogenezi akutne povrede pluća kod tih životinja<sup>50</sup>. Ključna uloga NO nastalog posredstvom i-NOS u patogenezi akutne inhalacione povrede pluća kod opekotine i inhalacije dima dokazana je tako što je korišćen BBS-2, selektivni i snažan dimerizacioni inhibitor NOS, koji selektivno inhibiše novosintetisane i-NOS. Selektivnost ovog jedinjenja je oko 1 000 puta veća od selektivnosti za e-NOS i n-NOS. Inhibitor i-NOS značajno je popravljao plućnu gasnu razmenu i vaskularnu propustljivost. Nabrojanim istraživanjima potvrđena je značajna uloga NO nastalog pomoću i-NOS u patogenezi akutne inhalacione povrede pluća kod opekotine i inhalacije dima.

Trenutno se vodi rasprava o tome da li je inhibicija NO štetna ili korisna, da li treba suprimirati velike količine NO i na koju izoformu treba ciljati. Nedavno je objavljeno da je selektivni NOS inhibitor 546c88 povećavao mortalitet kod bolesnika sa septičnim šokom<sup>51</sup>. Nespecifični inhibitori inhibišu sve tri izoforme NOS uključujući i e-NOS, što loše utiče na kardiovaskularnu funkciju. Pretpostavljeno je da bi određene NOS forme mogle biti eksprimirane u određenim vremenskim tačkama u zavisnosti od tipa povrede. Selektivnija i više ciljana inhibicija NOS izoformi pri njihovoj maksimalnoj aktivnosti mogla bi biti od koristi u lečenju multiple organske disfunkcije (MODS) u ovom modelu. Nedavne studije sugerišu da bi i-NOS mogla dominirati patofiziologijom akutne inhalacione povrede pluća kod opekotina i inhalacije dima. Postoje studije koje su pokazale da n-NOS može biti indukovana u patološkim uslovima. Takođe je ukazano na mogućnost određene uloge NO nastalog posredstvom n-NOS u patogenezi akutne inhalacione povrede kod ovaca sa sepsom. Specifični inhibitor n-NOS 7-nitroindazol popravlja patološke promene kod ovaca sa inhalacijom dima i pneumonijom. Ako je NO nastao dejstvom c-NOS štetan, onda se to mora uzeti u obzir kod terapije, slično kao da je nastao pomoću i-NOS<sup>32, 35, 12</sup>. Da bi se testirala ova hipoteza, dalje studije treba da istraže efekte selektivnih inhibitora n-NOS na modelu kombinovane povrede opekotinom i inhalacijom dima. Nedavno je objavljeno da je nesteroidni antiinflamatorni lek ketorolak popravljao plućnu funkciju kod ovaca sa opekotinom i inhalacijom dima inhibišući stvaranje NO. Postoje studije koje pokazuju da su NOS i ciklooksigenaza (COX) dokazani u brojnim inflamatornim poremećajima<sup>52</sup>. Odnos prekomerne količine NO i COX treba izučiti u budućim studijama.

#### **Uloga polimeraze poli-ADP riboze u akutnoj inhalacionoj povredi pluća**

Polimeraza poli-ADP riboze (PARP) jeste enzim vezan za hromatin koji je konstitutivno eksprimiran u većini ćelija i koji učestvuje u popravci DNK. Preterana aktivacija PARP kao odgovor na jednolančane prekide DNK posredovane oksidansima dovodi do pada adenozin-trifosfata (ATP), i nikotin adenin dinukleotida (NAD<sup>+</sup>), oksidovanog oblika NADH izazivajući ćelijsku disfunkciju i konačno ćelijsku smrt<sup>52-54</sup>.

Za ovaj enzim nadavno je utvrđeno da učestvuje u regulaciji zapaljenskog procesa, tako što je funkcionalno povezan sa važnim transkripcionim faktorima, npr. NF-kB (nuklearni faktor-kB)<sup>55</sup>. Objavljeno je da je aktivacija PARP-1 centralni mehanizam akutne plućne inflamacije indukovane lipopolisaharidima i da je njegova supresija dovela do smanjenja proinflamatornih citokina, kao što su TNF- $\alpha$  (faktor nekroze tumora-alfa)<sup>56</sup> i hemokini kao što je MIP-1 (makrofagni inflamatorni protein-1). Takođe je objavljeno da je inhibicija PARP-1 imala za posledicu supresiju aktivnosti MPO (mijeloperoksidaze) u plućnom tkivu miša. Dokazano je da je inhibicija PARP sprečavala smanjenje plućnog nivoa ATP-a i da je ublažila plućnu disfunkciju uzrokovanu sa LPS (lipopolisaharidima)<sup>40</sup>. Pokazano je da je aktivacija PARP zavisna od ONOO<sup>-</sup> izazvala smanjenje energije i povećanje permeabilnosti u humanim plućnim epitelnim ćelijama *in vitro*. Takođe je pokazano da inhibicija PARP dovodi do smanjenja stvaranja edema na septičkim i aseptičkim modelima plućne inflamacije. Ova inhibicija ima za posledicu značajno poboljšanje plućne funkcije, što je potkrepljeno boljom oksigenacijom, smanjenjem plućne vaskularne propustljivosti i smanjenjem količine vode kod ovaca povređenih kombinacijom opekotina i inhalacije dima<sup>56-58</sup>. Lečenje inhibitorom PARP-a dovelo je do popravljanja kardiorespiratorne funkcije ovaca sa inhalacijom dima i sepsom izazvanom pneumonijom. Inhibicija PARP je dovela do znatnog sniženja nivoa NO u plazmi. Objavljeno je da je porast NO u bronholavatu indukovano sa LPS znatno smanjeno pomoću inhibicije PARP.

Aktivacija NF-kB izaziva ushodnu regulaciju i-NOS ubrzavajući tako stvaranje NO i RNS. Kao što je već pomenuto, RNS su moćni stimulatori aktivacije PARP zbog njihovog visokog potencijala da oštete DNK. Prema tome, aktivacija i-NOS-a i PARP-a može biti povezana. Da bi se testirala ova hipoteza potrebne su dalje studije na životinjama koje su pretrpele opekotinu i inhalaciju dima i koje su bile lečene inhibitorima i-NOS da bi se na taj način odredila aktivacija PARP.

Interesantno je da je akumulacija neutrofila u plućnom tkivu kod ovaca sa opekotinom i inhalacijom dima procenjena merenjem aktivnosti MPO bila smanjena primenom inhibitora PARP. Histološko ispitivanje otkrilo je ekstravazirane neutrofile u plućnom tkivu kod ovih životinja. Velika količina neutrofila nađena je u plućnoj limfi i vazдушnim putevima (u obliku opstruktivnih odlivaka). Dobro je poznato da ako se kiseonički radikali i elastaze oslobode u velikim količinama mogu da proizvedu tkivno oštećenje<sup>14, 59</sup>. Prema tome, inhibicija preterane aktivacije PARP-a bi mogla popraviti plućnu funkciju putem inhibicije viška NO i aktivacijom neutrofila pomoću interakcije sa transkripcionim faktorima kao što je NF-kB.

#### **Uloga opstrukcije vazдушnih puteva**

Jedan od glavnih razloga za progresivno pogoršanje razmene gasova je opstrukcija vazдушnih puteva. Ispitivanja su pokazala da je postojala značajna opstrukcija vazдушnih puteva kod ovaca sa opekotinom i inhalacijom dima 48 h nakon povrede<sup>60</sup>. Opstruktivni odlivci vršili su okluziju lumena disajnih puteva dovodeći do hipoventilacije ili fokalnog ispada

ventilacije. Krvni sudovi u hipoventilisanim zonama nisu bili u stanju da vrše vazokonstrikciju na normalan način što je dovelo do poremećaja odnosa ventilacija-perfuzija. Ovaj transfer krvi iz ventilisanih u neventilisane delove imao je za posledicu slabu oksigenaciju i posledičnu hipoksemiju. Pored toga, opstrukcija dela bronhijalnog stabla dovodi do hiperventilacije neokludiranih delova povećavajući vazdušne pritiske kada se primenjuje mehanička ventilacija<sup>61</sup>. Preterana distenzija alveola visokim pritiscima može dovesti do barotraume dodatno pogoršavajući oksigenaciju. Ovo preterano istežanje takođe izaziva sintezu proinflatornih hemokina kao što je IL-8, koji je glavni hemotaktički faktor za neutrofile<sup>43,44</sup>.

Dokazano je da se materijal koji vrši opstrukciju sastoji od fibrina, neutrofila, mukusa i epitelnog ćelijskog debrisu i u tom smislu su pokušavani odgovarajući modaliteti lečenja. Testirana je hipoteza da bi smanjeno stvaranje fibrinskih ugrušaka moglo smanjiti stepen opstrukcije vazdušnih puteva. U eksperimentima su analizirani efekti primene dve različite vrste antikoagulanasa, onih što preveniraju stvaranje fibrina i onih koji liziraju već postojeće. Objavljeno je da je prevencija stvaranja ugrušaka fibrina u vazdušnim putevima upotrebom antikoagulanasa primenjenih nebulizacijom (heparin i antitrombin) bila od koristi kod ovaca sa pneumonijom podvrgnutih inhalaciji dima. Ovi antikoagulansi nisu uspeali da poprave povredu pluća kod ovaca sa kombinovanom opekotinom i inhalacionom povredom. Tačan mehanizam ove diskrepancije nije poznat. Objavljeno je da je koncentracija antitrombina u bronholavatu ovaca sa pneumonijom i inhalacijom dima bila mnogo veća nego pri opekotini i inhalaciji dima<sup>62-64</sup>. Ovi nalazi mogu objasniti zašto je heparin efikasan u jednom, ali ne i u drugom slučaju. Davanje antitrombina popravilo je plućnu funkciju kod ovaca sa opekotinom i inhalacijom dima samo ako je on davan uz heparin.

Poznata je činjenica da antitrombin ima snažniji antikoagulantni efekat ako se daje kao antitrombin-heparin kompleks. Tačan mehanizam kojim sama nebulizacija antitrombina ublažava akutnu povredu pluća na modelu inhalacije dima i pneumonije, a ne kod opekotine i inhalacije dima ostaje nejasan. Trenutno možemo samo spekulirati da antiinflamatorne osobine antitrombina mogu biti dominantne kod ovaca sa sepsom indukovanom inhalacijom i pneumonijom. Antikoagulansi koji su korišćeni u eksperimentu bili su nebulizirani već dva sata nakon povrede, međutim, žrtve požara često se dopremaju u specijalizovane ustanove za lečenje opekotina dosta kasnije. Kod ovih bolesnika moguće je da je fibrin već počeo da stvara ugruške u disajnim putevima, kada je jedino moguća upotreba fibrinolitičkih sredstava.

S obzirom na ovo, testiran je efekat aktivatora tkivnog plazminogena (TPA) koji pretvara plazminogen u plazmin, lizirajući i fibrinogen i fibrin, na opekotinu i povredu inhalacijom dima. Nebulizacija TPA četiri sata nakon povrede znatno je smanjila stepen opstrukcije disajnih puteva uz poboljšanje oksigenacije i mikrovaskularne propustljivosti. Nakon plućne epitelne povrede dolazi do eksudacije plazme u distalne disajne puteve. Ekstravaskularna plazma brzo koaguliše zbog prokoagulantnih osobina plućnog epitela i alveolnih makrofaga. Fibrinolitička aktivnost bronholavata bolesnika obolelih od ARDS-a smanjena je u poređenju sa povišenjem inhibitora plazminogen aktivatora-1. U alveolnom prostoru fibrin ili fibrinogen mogu smanjiti funkciju surfaktanta i time doprineti stvaranju atelektaze<sup>65</sup>. I fibrin i fibrinogen obezbeđuju adhezivna mesta za inflamatorne ćelije koje su upućene na mesto tkivnog oštećenja<sup>66</sup>. Prema tome, direktna primena antikoagulanasa i fibrinolitika u disajne puteve mogla bi biti efikasna terapijska strategija.

Kao što je već pomenuto, krvni protok kroz vazdušne puteve dramatično raste kod ovaca sa kombinovanom opekotinom i inhalacijom dima. Objavljeno je da su inhibitori i-NOS-a i PARP-a znatno smanjivali povišeni krvni protok. Smanjenje krvnog protoka kod ovih životinja bilo je udruženo sa značajno nižim skorovima opstrukcije vazdušnih puteva. Sledstveno tome, ventilatorni pritisci bili su niži. Moguće je da bi efikasno lečenje vazdušnih puteva bazirano na ovoj strategiji moglo smanjiti stepen akutne povrede pluća u slučajevima termičke povrede udružene sa inhalacijom dima.

Veruje se da buduće studije treba detaljno da istražuju interakciju aktivacije PARP-a i NOS-a. S obzirom da je veza između i-NOS i COX u studijama dobro opisana, trebalo bi ispitivati efekat specifičnih COX inhibitora. Takođe, sugerise se da bi inhibicija viška NO, naročito ako je nastao posredstvom i-NOS, i aktivacija PARP efikasnim tretmanom disajnih puteva korištenjem raznih antikoagulanasa u vidu aerosola, mogla biti opcija efikasne strategije za lečenje bolesnika sa kombinovanom povredom, opekotinom i inhalacijom dima.

### Zaključak

U ovom radu prikazani su neki od patofizioloških aspekata inhalacionih povreda pluća, nezavisno od toga da li su bile udružene s opekotinama ili nisu. Mada tačan mehanizam akutne inhalacione povrede pluća nije razjašnjen u potpunosti, na osnovu mnogobrojnih istraživanja može se zaključiti da ogromnu ulogu u tim procesima imaju NO, PARP i opstrukcija vazdušnih puteva.

### L I T E R A T U R A

1. Herndon DN, Langner F, Thompson P, Linares HA, Stein M, Traber DL. Pulmonary injury in burned patients. *Surg Clin North Am* 1987; 67(1): 31-46.
2. Birky MM, Clarke FB. Inhalation of toxic products from fires. *Bull N Y Acad Med* 1981; 57(10): 997-1013.
3. Schoemaker HB, editor. *Textbook of Critical Care*. 2nd ed. Philadelphia: WB. Saunders; 1989.
4. Ryan CM, Schoenfeld DA, Thorpe WP, Sheridan RL, Cassem EH, Tompkins RG. Objective estimates of the probability of death from burn injuries. *N Engl J Med* 1998; 338(6): 362-6.
5. Davies JW. Toxic chemicals versus lung tissue – an aspect of inhalation injury revisited. The Everett Idris Evans memorial lecture – 1986. *J Burn Care Rehabil* 1986; 7(3): 213-22.

6. *Traber DL, Herndon DN*. Pathophysiology of smoke inhalation. In: *Haponik EF, Munster AM*, editors. Respiratory injury: smoke inhalation and burns. Sequelae of Burns. New York: McGraw-Hill; 1990; p. 61–71.
7. *Wooley WB*. The Stardus Disco fire: Dublin 1981: studies of combustion products during simulation experiments. *Fire Safe J* 1984; 5: 267.
8. *Prien T, Traber DL*. Toxic smoke compounds and inhalation injury – a review. *Burns Incl Therm Inj* 1988; 14(6): 451–60.
9. *Moore SJ, Ho IK, Hume AS*. Severe hypoxia produced by concomitant intoxication with sublethal doses of carbon monoxide and cyanide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991; 109(3): 412–20.
10. *Herndon DN, Barrow RE, Linares HA, Rutan RL, Prien T, Traber LD*, et al. Inhalation injury in burned patients: effects and treatment. *Burns Incl Therm Inj* 1988; 14(5): 349–56.
11. *Enkbbataar P, Traber DL*. Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107(2): 137–43.
12. *Murakami K, Traber DL*. Pathophysiological basis of smoke inhalation injury. *News Physiol Sci* 2003; 18: 125–9.
13. *Park GY, Park JW, Jeong DH, Jeong SH*. Prolonged airway and systemic inflammatory reactions after smoke inhalation. *Chest* 2003; 123(2): 475–80.
14. *Bargues L, Vaylet F, Le Bever H, L'Her P, Carsin H*. Respiratory dysfunction in burned patients. *Rev Mal Respir* 2005; 22(3): 449–60. (French)
15. *Soejima K, Schmalstieg FC, Sakurai H, Traber LD, Traber DL*. Pathophysiological analysis of combined burn and smoke inhalation injuries in sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280(6): L1233–41.
16. *Isago T, Noshima S, Traber LD, Herndon DN, Traber DL*. Analysis of pulmonary microvascular permeability after smoke inhalation. *J Appl Physiol* 1991; 71(4): 1403–8.
17. *Hinder F, Matsumoto N, Bookey M, Bradford DW, Traber LD, Herndon DN*, et al. Inhalation injury increases the anastomotic bronchial blood flow in the pouch model of the left ovine lung. *Shock* 1997; 8(2): 131–5.
18. *Abn SY, Sugi K, Talke P, Theissen JL, Linares HA, Traber LD*, et al. Effects of allopurinol on smoke inhalation in the ovine model. *J Appl Physiol* 1990; 68(1): 228–34.
19. *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(4): 475–81.
20. *Kimura R, Traber L, Herndon D, Niehaus G, Flynn J, Traber DL*. Ibuprofen reduces the lung lymph flow changes associated with inhalation injury. *Circ Shock* 1988; 24(3): 183–91.
21. *Traber DL, Schlag G, Redl H, Traber LD*. Pulmonary edema and compliance changes following smoke inhalation. *J Burn Care Rehabil* 1985; 6(6): 490–4.
22. *Basadre JO, Sugi K, Traber DL, Traber LD, Niehaus GD, Herndon DN*. The effect of leukocyte depletion on smoke inhalation injury in sheep. *Surgery* 1988; 104(2): 208–15.
23. *Lund T, Bert JL, Onarheim H, Bowen BD, Reed RK*. Microvascular exchange during burn injury. I: A review. *Circ Shock* 1989; 28(3): 179–97.
24. *Sakurai H, Traber LD, Traber DL*. Altered systemic organ blood flow after combined injury with burn and smoke inhalation. *Shock* 1998; 9(5): 369–74.
25. *Traber DL, Traber LD, Sarkurai H*. Pulmonary microvascular changes seen with acute lung injury role of the bronchial circulation. *Jpn J Burn Inj* 2000; 24: 233–46.
26. *Abdi S, Herndon DN, Traber LD, Ashley KD, Stothert JC Jr, McGuire J*, et al. Lung edema formation following inhalation injury: role of the bronchial blood flow. *J Appl Physiol* 1991; 71(2): 727–34.
27. *Efimova O, Volokhov AB, Ilijafer S, Hales CA*. Ligation of the bronchial artery in sheep attenuates early pulmonary changes following exposure to smoke. *J Appl Physiol* 2000; 88(3): 888–93.
28. *Ulrich R, Bloch KD, Ichinose F, Stendel W, Zapol WM*. Hypoxic pulmonary blood flow redistribution and arterial oxygenation in endotoxin-challenged NOS2-deficient mice. *J Clin Invest* 1999; 104(10): 1421–9.
29. *Sakurai H, Johnigan R, Kikuchi Y, Harada M, Traber LD, Traber DL*. Effect of reduced bronchial circulation on lung fluid flux after smoke inhalation in sheep. *J Appl Physiol* 1998; 84(3): 980–6.
30. *Enkbbataar P, Murakami K, Shimoda K, Mizutani A, Traber L, Phillips GB*, et al. The inducible nitric oxide synthase inhibitor BBS-2 prevents acute lung injury in sheep after burn and smoke inhalation injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(7): 1021–6.
31. *Soejima K, Traber LD, Schmalstieg FC, Hawkins H, Jodoin JM, Szabo C*, et al. Role of nitric oxide in vascular permeability after combined burns and smoke inhalation injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(3 Pt 1): 745–52.
32. *Enkbbataar P, Murakami K, Shimoda K, Mizutani A, McGuire R, Schmalstieg F*, et al. Inhibition of neuronal nitric oxide synthase by 7-nitroindazole attenuates acute lung injury in an ovine model. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285(2): R366–72.
33. *Miranda K, Espey MG, Jourdain DT*. The chemical biology of nitric oxide. In: *Ignarro ZJ*, editor. Nitric Oxide: Biology and Pathophysiology San Diego: Academic Press; 2000. p. 41–5.
34. *Blasko E, Glaser CB, Devlin JJ, Xia W, Feldman RI, Polokoff MA*, et al. Mechanistic studies with potent and selective inducible nitric-oxide synthase dimerization inhibitors. *J Biol Chem* 2002; 277(1): 295–302.
35. *Gocan NC, Scott JA, Tymi K*. Nitric oxide produced via neuronal NOS may impair vasodilatation in septic rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 278(5): H1480–9.
36. *Watkins DN, Peroni DJ, Basclain KA, Garlepp MJ, Thompson PJ*. Expression and activity of nitric oxide synthases in human airway epithelium. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 16(6): 629–39.
37. *Xia Y, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH, Zweier JL*. Nitric oxide synthase generates superoxide and nitric oxide in arginine-depleted cells leading to peroxynitrite-mediated cellular injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(13): 6770–4.
38. *Pauwels RA, Kips JC, Peleman RA, Van Der Straeten ME*. The effect of endotoxin inhalation on airway responsiveness and cellular influx in rats. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(3): 540–5.
39. *Held HD, Uhlrig S*. Mechanisms of endotoxin-induced airway and pulmonary vascular hyperreactivity in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1): 1547–52.
40. *Pulido EJ, Shames BD, Selzman CH, Barton HA, Banerjee A, Bensard DD*, et al. Inhibition of PARS attenuates endotoxin-induced dysfunction of pulmonary vasorelaxation. *Am J Physiol* 1999; 277(4 Pt 1): L769–76.
41. *Yamamoto H, Teramoto H, Uetani K, Igawa K, Shimizu E*. Cyclic stretch upregulates interleukin-8 and transforming growth factor-beta1 production through a protein kinase C-dependent pathway in alveolar epithelial cells. *Respirology* 2002; 7(2): 103–9.
42. *Laffon M, Pittet JF, Modolska K, Matthay MA, Young DM*. Interleukin-8 mediates injury from smoke inhalation to both the lung endothelial and the alveolar epithelial barriers in rabbits. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 1): 1443–9.
43. *Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, Marshall C*. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. 2. Pathophysiology. *Intensive Care Med* 1994; 20(5): 379–89.
44. *Sweeney M, Yuan JX*. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: role of voltage-gated potassium channels. *Respir Res* 2000; 1(1): 40–8.

45. Hopkins SR, Johnson EC, Richardson RS, Wagner H, De Rosa M, Wagner PD. Effects of inhaled nitric oxide on gas exchange in lungs with shunt or poorly ventilated areas. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(2 Pt 1): 484–91.
46. Fischer SR, Deyo DJ, Bone HG, McGuire R, Traber LD, Traber DL. Nitric oxide synthase inhibition restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(3 Pt 1): 833–9.
47. Szabo C, Salzman AL, Ischiropoulos H. Endotoxin triggers the expression of an inducible isoform of nitric oxide synthase and the formation of peroxynitrite in the rat aorta in vivo. *FEBS Lett* 1995; 363(3): 235–8.
48. Kooy NW, Royall JA, Ye YZ, Kelly DR, Beckman JS. Evidence for in vivo peroxynitrite production in human acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(4): 1250–4.
49. Murakami K, Enkhbaatar P, Hecox S. L-arginine attenuates ovine model of acute lung injury following smoke inhalation and burn. *Circulation* 2003; 108: 1041–2.
50. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J, Bakker J, McLuckie A, Willatts S, et al. Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32(1): 21–30.
51. Salvemini D, Masferrer JL. Interactions of nitric oxide with cyclooxygenase: in vitro, ex vivo, and in vivo studies. *Methods Enzymol* 1996; 269: 12–25.
52. Zhang J, Dawson VL, Dawson TM, Snyder SH. Nitric oxide activation of poly(ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 1994; 263(5147): 687–9.
53. Ikai K, Ueda K. Immunohistochemical demonstration of poly(adenosine diphosphate-ribose) synthetase in bovine tissues. *J Histochem Cytochem* 1983; 31(11): 1261–4.
54. Szabo C, Zingarelli B, O'Connor M, Salzman AL. DNA strand breakage, activation of poly(ADP-ribose) synthetase, and cellular energy depletion are involved in the cytotoxicity of macrophages and smooth muscle cells exposed to peroxynitrite. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(5): 1753–8.
55. Virag L, Szabo C. The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol Rev* 2002; 54(3): 375–429.
56. Liaudet L, Pachter P, Mabley JG, Virag L, Soriano FG, Hasko G, et al. Activation of poly(ADP-Ribose) polymerase-1 is a central mechanism of lipopolysaccharide-induced acute lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(3): 372–7.
57. Shimoda K, Murakami K, Enkhbaatar P, Traber LD, Cox RA, Hawkins HK, et al. Effect of poly(ADP-ribose) synthetase inhibition on burn and smoke inhalation injury in sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285(1): L240–9.
58. Murakami K, Enkhbaatar P, Shimoda K, Cox RA, Burke AS, Hawkins HK, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase attenuates acute lung injury in an ovine model of sepsis. *Shock* 2004; 21(2): 126–33.
59. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion-induced leukocyte infiltration: role of elastase. *Am J Physiol* 1990; 259(2 Pt 2): H390–4.
60. Cox RA, Burke AS, Soejima K, Murakami K, Katabira J, Traber LD, et al. Airway obstruction in sheep with burn and smoke inhalation injuries. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29(3 Pt 1): 295–302.
61. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135(2): 312–5.
62. Murakami K, McGuire R, Cox RA, Jodoin JM, Bjertnaes LJ, Katabira J, et al. Heparin nebulization attenuates acute lung injury in sepsis following smoke inhalation in sheep. *Shock* 2002; 18(3): 236–41.
63. Murakami K, McGuire R, Cox RA, Jodoin JM, Schmalstieg FC, Traber LD, et al. Recombinant antithrombin attenuates pulmonary inflammation following smoke inhalation and pneumonia in sheep. *Crit Care Med* 2003; 31(2): 577–83.
64. Westphal M, Morita N, Enkhbaatar P, Murakami K, Traber L, Traber DL. Carboxyhemoglobin formation following smoke inhalation injury in sheep with pulmonary shunt fraction. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 311(3): 754–8.
65. Seeger W, Stobr G, Wolf HR, Neubof H. Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J Appl Physiol* 1985; 58(2): 326–38.
66. Bellinger GJ. The pulmonary physician in critical care \* 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002; 57(6): 540–6.

Rad je primljen 4. XII 2006.