

İnhale Edilen Partikülün Solunum Sistemindeki Serüveni

Arzu Mirici, Ümit Tutar

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum

ÖZET

İnspirasyon havası çok sayıda partikül ve gaz formunda madde içermektedir. Solunum sistemine ulaşan bu maddelerin fiziksel ve kimyasal özellikleri hangi anatomik lokalizasyonda birikeceğini, birikme miktarını ve nasıl ve ne ölçüde temizleneceğini belirler. Özellikle partiküllerin birikme ve temizlenme süreçlerinin bilinmesi, gerek hastalıkların patogenezinin anlaşılmasında gerek inhaler ilaçların doğru kullanımında önemlidir.

Anahtar sözcükler: partikül, birikme, temizlenme

Toraks Dergisi, 2002; Ek 3(2):3-6

ABSTRACT

Adventure of Inhaled Air Through the Respiratory System

Inspired air consists of various particles and gases. The physico-chemical features of these compounds determine amounts and place of their deposition and clearance progress. It is important to know the deposition and clearance processes of particles both in understanding the pathogenesis of the diseases and also in the correct use of inhaler drugs.

Key words: particle, deposition, clearance

Soluduğumuz hava çok sayıda partikül ve gaz formunda madde içermektedir. Bu unsurların solunum yollarında birikmeleri ve temizlenmeleri maddelerin fizikokimyasal özellikleri kadar akciğerin savunma mekanizmalarına da bağlıdır. Hava ile birlikte solunum sistemine ulaşan partiküller birçok akciğer hastalığından sorumludur. Bu partiküller alerjenler, bazı inorganik maddeler ve mikroorganizmalardır. Günümüzde solunum sisteminin partikülleri ve gazları elimine edebilme yeteneği tanıs ve tedavi amaçlı girişimlerin planlanmasında kullanılmaktadır. Çünkü akciğerler geniş bir yüzey ile dış ortama açık olmanın yanı sıra, zengin bir kapiller ağına da sahiptir. Bu nedenle proteinlerin, peptidlerin ve diğer sistemlere ulaşması istenen ilaçların giriş yolu olarak ilgi uyandırmaktadır [1-3].

Soluduğumuz hava normal şartlarda %78 azot, %21 oksijen, %1 argon ve diğer gazlardan oluşur. Ancak bu bileşim *in vitro* tanımlanmaktadır. Kent havası solid partikül, gaz ya da radyoaktivite formunda kirleticileri de barındırır. Sülfür ok-

sitler, azot oksitler, karbonmonoksit, ozon ve polisiklik hidrokarbonlar bunların başlıcalarıdır.

Sülfür oksitler su ve metallerle reaksiyona girerek hem gaz hem de partikül formunda kirliliğe neden olur. Özellikle kent havasında taşıt egzozları ve sabit yakma tesislerinden kaynaklanan azot oksitler ve ozon (fotokimyasal oksidanlar) güneş ışığı ile reaksiyona girerek gaz ve partikül fazında organik ve inorganik maddeler oluşturur. Polisiklik hidrokarbonların ise özellikle dizel motorlardan kaynaklandığı bilinmektedir. Aynı zamanda kentli nüfusun zamanının çoğu ev ya da halka açık kapalı mekanlarda geçtiği göz önüne alınırsa iç ortam kirliliği de önemlidir. İç ortam kirliliğine neden olan kaynaklar pişirme ve ısınma amaçlı kullanılan enerji kaynaklarıdır. Bu amaçla kullanılan, katı-sıvı-gaz formunda yakıtların yanması sonucunda ortaya çıkan azot oksitler, karbon monoksit ve karbon dioksit, formaldehit, asbest ve bazı organik maddeler iç ortam kirliliğine neden olur.

Havada aslı kalacak kadar küçük çaplı likid ve solid partiküller aerosol olarak tanımlanmaktadır. Soluduğumuz hava üç temel formda aerosol içermektedir. Taşıt egzozları, sigara dumanı ve orman yangınları sonucu oluşan 0.1-1 µm büyüklüğünde partiküller, aynı şekilde taşıt egzozlarından çıkan ortalama 7 µm çapında ikinci bir grup partikül, madenlerden

Yazışma adresi: Prof. Dr. Arzu Mirici
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları
Anabilim Dalı, Erzurum
Tel: 0(442) 316 63 33/2031; Faks: 0(442) 316 63 40
e-posta: amirici@superonline.com

ve çeşitli kazılar sırasında oluşan 3-20 µm'lik partiküller. Polenler de bu üçüncü gruba girmektedir. Partiküller genellikle düzensiz şekillere ve farklı dansitelere sahip olduğundan aerodinamik çap ifadesi kullanılır. Aerodinamik çap (d_a), partikülün fizik çapı (d) ile dansitenin (p) karekökünün çarpımını sonucunda bulunur [3].

$$d_a = d \times \sqrt{p}$$

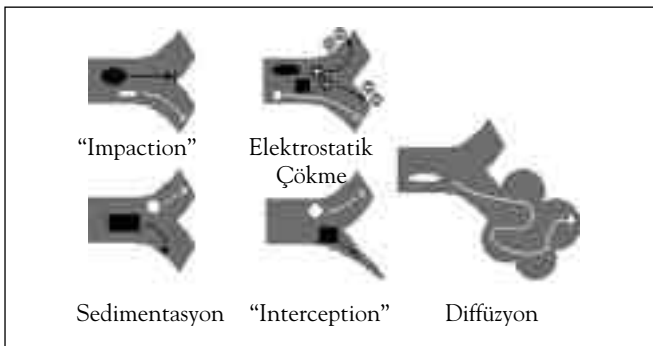
d_a : aerodinamik çap d : partikülün fiziki çapı p : dansite

İnhale edilen bir partikülün solunum sisteminde birikmesi, temizlenmesi ya da sistemik emilimi partikülün fizikokimyasal özelliklerine göre işleyen savunma mekanizmalarıyla ilişkilidir. Partiküllerin akciğerde birikmesini etkileyen başlıca mekanizmalar "impaction", "sedimentasyon" ve "diffüzyondur". Özel durumlarda "interception" ve "elektrostatik çökme de önemli olabilir (Şekil 1).

"Impaction", çarpma ya da çarpıp durma olarak ifade edilebilir. Partiküller kitlelerinden kaynaklanan ataletlerinden dolayı hava yolunun kıvrımlarını izlemek yerine sahip oldukları trasede yollarına devam eder. Partikül kitlesi arttıkça hava yolu duvarına çarparak birikir. "Impaction" partikül çapının karesiyle ve hız ile doğru orantılıdır. Hava yollarında bifurkasyon açıları arttıkça ve hava yolu çapı daraldıkça bu yolla birikme artar. Buna göre 4 µm'den daha büyük ve hızlı inhale edilen partiküller büyük bronşlarda birikir [3,4].

Sedimentasyon ile birikme, partikülün hızı ve ağırlığıyla ilişkilidir. Hız ise partikülün çapının karesi ve yoğunluğu ile paraleldir. 2-6 µm çapında partiküller daha çok sedimentasyon ile birikir. Bu eylem yavaş nefes alma ve soluk tutma manevralarından etkilenir. Sigara dumanı içindeki 0.1-1 µm arasındaki partiküllerin de soluk tutma sırasında sedimentasyondan etkilendiği sanılmaktadır [1-4].

Çapı 0.5 µm'dan daha küçük partiküller için diffüzyon önemli bir mekanizmadır. Brown hareketleri olarak da tanımlanan bu mekanizmada partikül çapı küçüldükçe akciğer içinde katettiği mesafe artmaktadır. Bu özellik, çok küçük



Şekil 1. Akciğer partikül birikme mekanizmaları.

partiküllerin akciğerin distal alanlarına neden daha fazla ulaşabildiğini açıklamaktadır.

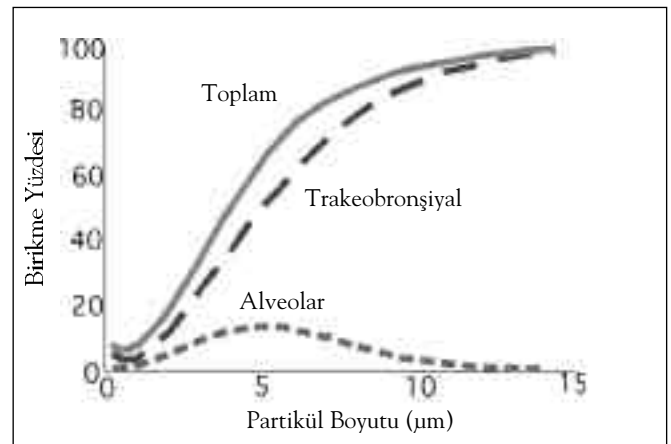
Bazı partiküller elektriksel olarak yüklüdür. Özellikle 4 µm'den küçük partiküllerde, elektriksel yük birikmeyi artıran bir faktördür [3].

Bazı lifler, aerodinamik yapıları daha fazla ilerlemeye izin vermediğinden hava yolu duvarında birikmektedir. Ancak asbest gibi uzun (300 µ) lifler kendilerini hava akımından koruyarak distal hatta subplevral akciğer alanlarına ulaşabilir.

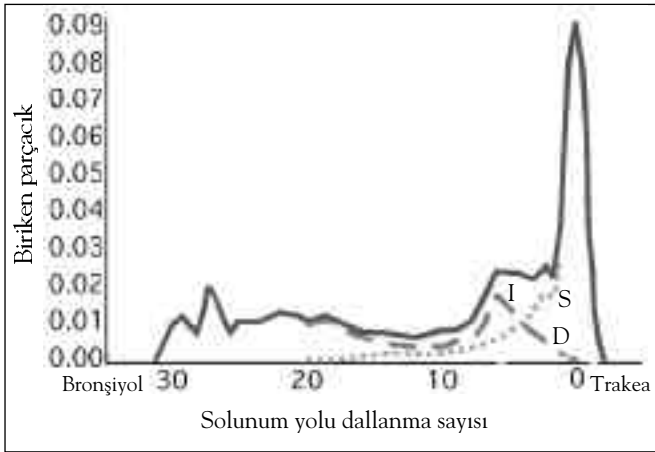
ANATOMİK LOKALİZASYONUNA GÖRE PARTİKÜLLERİN BİRİKİMİ

Burun ve farinks yapıları solunan havanın yalnız ısıtılması ve nemlendirilmesi değil temizlenme açısından da ilk etkin bölgedir. Burun 5 µm'den büyük partiküller için önemli bir filtre görevi üstlenir. 10 µm'den büyük partiküller ise burunda tamamen tutulur. Ayrıca nazofarinksten çok küçük partiküllerin sülfür dioksit ve ozon gibi gazların da emildiği bilinmektedir. Bu nedenle egzersiz gibi ağızdan solunumun belirgin olduğu hallerde solunum yolları burun ve farinks yapılarının filtre etme işlevinden yoksun olur ve daha fazla kirlenmeye maruz kalır [1-4].

Partikül çapı 1 µm'dan 10 µm'a doğru arttıkça trakeobronşiyal ağaçta birikim artar. 4 µm partiküller alveoler bölgede en fazla biriken gruptur. Daha küçük olanlar solunum yoluyla atılırken daha büyük olanlar bronşlarda tutulur (Şekil 2) [1-4]. 4 µm'lik bir partikülün birikme yeri ve birikme mekanizmalarının sonuca katkısı incelendiğinde büyük hava yollarındaki etkin mekanizmanın "impaction" olduğu, distal akciğer alanlarında ise "sedimentasyon" un önem kazandığı görülmüştür (Şekil 3) [1-5]. Partikülün çapı ile birikme bölgesi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde; 4 µm'lik partiküllerin çoğu büyük hava yollarında, 2-4 µm arasında partiküllerin ise



Şekil 2. Partikülün büyüklüğüne göre akciğerdeki birikme bölgeleri [5,7].



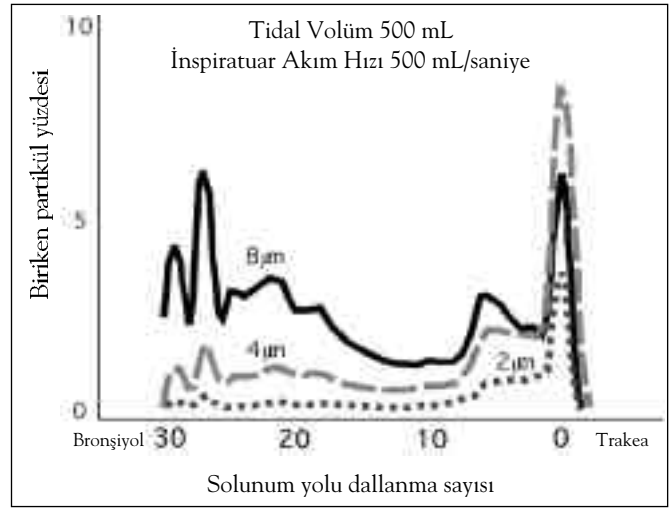
Şekil 3. 4 µm'lik partiküllerin akciğerdeki birikme bölgeleri ve birikme mekanizmalarının katkısı (Kaynak 3'ten değiştirilerek alınmıştır).

S: sedimentasyon; I: Impactation; D: diffüzyon

distal alanlarda biriktiği gözlenmiştir (Şekil 4). Ayrıca partikül çapı arttıkça orofaringeal birikim önem kazanmaktadır (Tablo I, Şekil 5). Deneysel modellerde akciğerdeki total partikül birikimi sabit olmakla birlikte, bronşiyal ve alveoler birikim kişiden kişiye farklılık gösterir. İstemli ya da istemsiz solunum paterni değişimi ve hava yolu geometrisi birikimi engelleyen önemli faktörlerdir. Ayrıca kişilerin hava yolu çapı da birikmeyi etkiler. Bu nedenle, istenilen akciğer alanında birikmeyi sağlayabilmek için partiküllerin çapı ve solunum paterni değiştirilebilir. Örneğin 8-10 µm'lik partiküllerin, tidal volümün sonuna doğru hızlı bir solunumla alınması bronşiyal, 1 µm civarındaki partiküllerin tidal volümün başlangıcında alınması ve soluğun tutulması alveoler birikimi belirgin kılar. Ayrıca hava yolu çapı ne kadar dar ise bifurkasyon bölgelerinde birikim o kadar fazladır. Bu durumun bronş kanseri ve kronik bronşit gelişiminde önemli olduğu sanılmaktadır [3].

TEMİZLENME

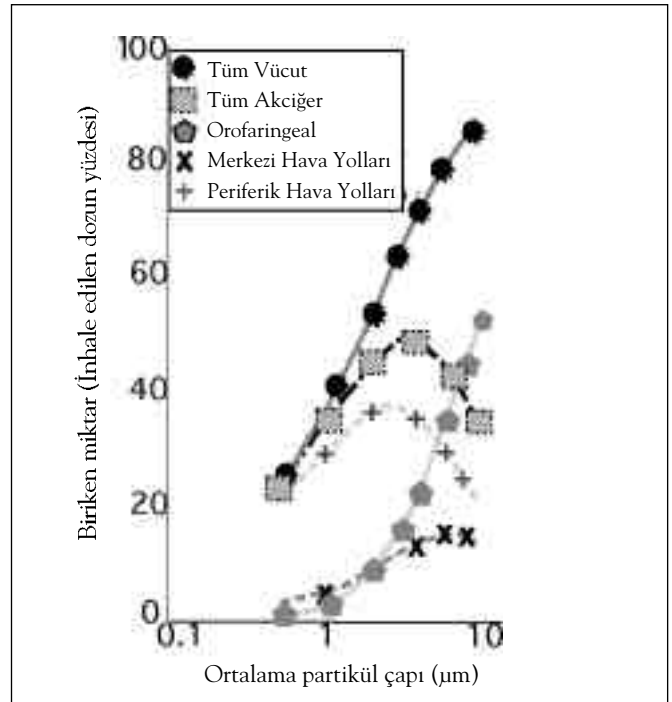
Biriken partikülün temizlenmesi, birikme yerine ve partikülün fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Solunum sisteminde üç temel bölgede birikme söz konusudur. Nazal bölgede tutulan büyük partiküller burun solunumuyla dışarı atılır. Burun arkasında kalan birikimler ise mukosilier aktivite ile farinkse getirilerek yutulur. Nazal bölgede emilen gazlar mukus tarafından tamponlanır ya da nötralize edilir. Soluble gazlar kana karışarak elimine edilir. Trakeobronşiyal alanda yakalanan partiküller mukosilier klirens ile glottise kadar taşınır. Suda eriyen materyal nazal bölgede olduğu gibi kana karışır. Birikmenin gerçekleştiği başka bir bölge de pulmoner parenkimdir. Bu bölgede biriken büyük partiküller ilk iki saat içerisinde makrofajlar tarafından fagosite edilir.



Şekil 4. 2-4-8 µm'lik partiküllerin birikme bölgeleri ve birikme oranları (Kaynak 3'ten değiştirilerek alınmıştır).

2 µm'den küçük partiküllerin daha çok distal hava yollarında biriktikleri ve mukosilier klirens ile temizlendiği bilinmektedir. Radyoizotop çalışmaları, suda erimeyen partiküllerin 24 saat içinde mukosilier klirens ile temizlendiğini göstermektedir. Kalan kısmının ise alveoler birikime neden olduğu sanılmaktadır. Alveollerde biriken partiküller daha yavaş mekanizmalarla temizlenmektedir [1-4].

Alveollere ulaşan partiküller ya fagositoz ile ya da sekresyonlar içinde mukosilier klirens yoluyla temizlenir. Fagositoz



Şekil 5. 0.1-10 µm'lik partiküllerin birikme bölgelerine göre birikme oranları (Kaynak 7'den değiştirilerek alınmıştır).

Tablo I. Partikül büyüklüğüne göre farklı bölgelerde birikme oranları [7]

Partikül Aerodinamik Çapı (µm)	Birikme Yüzdesi			Ekspirasyon Havasındaki Partikül Yüzdesi
	Orofarinks	Trakeobronşiyal	Alveoler	
1	0	0	16	84
2	0	2	40	58
3	5	7	50	38
4	20	12	42	26
5	37	16	30	17
6	52	21	17	10
7	56	25	11	8
8	60	28	5	7

partikül yoğunluğunun fazla ve kronik bir hal aldığı durumlarla yetersiz kalabilir. Silika tozlarında olduğu gibi, makrofajların fagosite ettiği partiküller toksik etkiler sonucu hücreyi parçalayabilir ya da fonksiyon bozukluğuna yol açabilir. Silikozisli hastaların tüberküloz ve bazı fungal hastalıklara olan eğiliminin, makrofajların doğrudan toksik etkilerine bağlı olduğu sınımlanmaktadır.

Bronşiyal ya da alveolar alana ulaşan partiküllerin çok azı interstisyuma, oradan da lenfatik kanallara ulaşır. Genellikle partiküller epiteli döşeyen hücrelerde (alveoler ya da bronşiyal) hasara yol açarak interstisyuma geçer. Lenfatik kanallarla lenf bezlerine taşınan partiküller tipik nodüllere yol açabilirler [6].

Suda eriyen materyalin temizlenme hızı lipofili ve iyonik özelliklere bağlıdır. Akciğer dokusuna penetre olarak zor temizlenen partiküller olduğu gibi, yüzey sıvısı ile reaksiyona

girerek daha hızlı temizlenen partikül türleri de bulunmaktadır [6,7].

İnhale edilen partikülün akciğerlerde karşılaştığı birikme ve temizlenme mekanizması, akciğerin farklı alanlarında gelişen ve solunum havasından kaynaklanan hastalıkları açıklamaktadır. Hastalık etkenlerini yoğun olarak taşıyan günümüz havası söz konusu olduğunda partikül yakalama mekanizmaları organizmanın zararına işliyor gibi görünmektedir. Ancak temizleme mekanizmalarının çok iyi işlev görmesi yaşamsal önem taşımaktadır. Günümüzde modern teknoloji sayesinde organizmanın bu fonksiyonları tanısal ve tedavi amaçlı yaklaşımlar için kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Fraser RG, Paré PJ, A Paré MD, Fraser RS Gene reux G P. Diagnosis of disease of the chest. WB Saunders Company, Third edition, 1998:144-45
2. Mirici A. Hava kirliliği ve akciğer. Solunum 1998; 21: 79-84
3. Stewart WC, Donovan BY. Deposition and clearance. Murray JF, Nadel JA (Eds). Textbook of respiratory medicine (Second edition). WB Saunders Company.1994: 345-69
4. Hofmann W, Koblinger L. Monte Carlo modelling of aerosol deposition in human lungs, Part III. Comparison with experimental data. J Aerosol Sc: 1992;23;51-63
5. Gerrity TR, Garrard CS, Yeates DB.Theoretical analysis of sites of aerosol deposition in the human lung.Chest: 1981: 80 (Suppl); S898-S01
6. Rudolph G, Kobrich R, Stahlhofen W. Modelling and algebraic formulation of regional aerosol deposition in man. J Aerosol Sc: 1990: 21 (Suppl); S306-S406
7. O' Callahan C, Barry PW. The science of nebulised drug delivery.Thorax 1997:52 (Suppl 2); S31-S44