İnhale Edilen Bir Partikülün Solunum Yollarındaki Hareketi - Partikül Kinetiği

The Movement of Inhaled Particles Through Respiratory System - Particle Kinetic

Nihal ENŞEN,[a]
Muzaffer Onur TURAN,[b]
Arzu MİRİCİ[c]

[a]Fizyoloji AD,
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul
[b]Göğüs Hastalıkları Kliniği,
Gelibolu Devlet Hastanesi,
[c]Göğüs Hastalıkları AD,
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Çanakkale

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Arzu MİRİCİ
Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları AD,
Çanakkale, TÜRKİYE
arzumirici@gmail.com

ÖZET İnspire edilen hava, çok sayıda partikül ve gaz formunda madde içermektedir. Aerosoller, küçük çaplı katı partiküllerin ve sıvı damlacıkların gaz içinde dağıtılmasıyla meydana gelir. Aerosollerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, solunum paterni ve kişiye ait özellikler, partiküllerin birikme şeklini, akciğerde hangi anatomik lokalizasyonda ve hangi miktarda birikeceğini belirler. Biriken partiküllerin temizlenmesi de, birikme yerine ve partikül fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Aerosollerin akciğerde depolanması en sık olarak, sıkışarak kümeleşme, sedimentasyon, difüzyon gibi yollarla gerçekleşir. Aerosol birikme ve temizlenme mekanizmalarının ve partikül kinetiği ile ilgili temel kavramların bilinmesi, kullanılacak aerosol ilacın seçimine ve ilgili hastalarda tedavi etkinliğine önemli katkılar sağlayacaktır.

Anahtar Kelimeler: Aerosoller; farmakokinetik

ABSTRACT Inspired air consists of various particles and gases. An aerosol is a colloid of small and fine solid particles or liquid droplets, in air or another gas. The physicochemical features of aerosols, respiratory pattern and personal specialities determine the type, anatomic localization and the amount of particle deposition. The clearence of aerosols depends on the place of deposition and physicochemical properties of particles. Inertial impaction, sedimentation and diffusion are the most frequent types of aerosol deposition. Knowledge about the deposition and clearence processes of aerosols and particle kinetics may provide additional benefits to both the usage of aerosol delivery devices and treatment efficacy.

Key Words: Aerosols; drug kinetics

Turkiye Klinikleri J Pulm Med-Special Topics 2015;8(2):1-7

Solunulan havada çok sayıda partikül ve gaz formunda madde bulunmaktadır. Bu maddeler arasında, allerjenler, inorganik maddeler, mikroorganizmalar ve toksinler yer almaktadır. Solunum yollarında bu maddelere karşı non-immünolojik ve immünolojik olarak etki eden komplike bir savunma sistemi mevcuttur. Bu partiküllerin solunum sistemindeki yolculuğunda, bahsi geçen savunma sisteminin dışında, maddelerin fiziksel ve kimyasal özellikleri de belirleyici olmaktadır. Bu özellikler doğrultusunda söz konusu partiküllerin solunum yollarında birikmeleri ve temizlenmeleri, akciğer ve vücuttaki etkileri açısından belirleyici olmaktadır.

Solunulan hava, oksijen, azot, karbondioksit gibi gazlardan, su buharından ve normal şartlarda yer alan gazlar dışında, sülfür oksitler, azot oksitler, karbonmonoksit, ozon ve polisiklik hidrokarbonlar gibi kirliliğe sebebiyet verebilecek mad-

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

deleri de içerebilmektedir.[1] Son yıllarda gelişmiş ülkelerde petrol ve doğal gaz kullanımının artması sonucu hidrokarbonlar, azot oksitleri, ozon (O3) gibi maddeler, hava kirliliğinde artışa yol açmıştır.[2] Dizel araç egzoz gazlarından salınan siyah karbon, nitrik oksit (NO2) ve sülfür dioksitin (SO2) de özellikle kardiyovasküler sistem üzerine ciddi toksik etkileri bulunmaktadır. Yukarıda adı geçen maddeler, hem gaz hem partikül formunda kent havasında kirliliğe neden olurlar. Ayrıca, iç ortam kirliliğine sebebiyet verebilen azot oksit, karbondioksit ve karbonmonoksit, asbest ve bazı organik maddeler, pişirme ve ısınma amacıyla kullanılan enerji kaynakları sonucu açığa çıkmaktadır.

AEROSOL NEDİR?

Havada asılı olarak stabilitesini bir miktar koruyabilen, küçük çaplı katı partiküllerin ve sıvı damlacıkların gaz içinde dağıtılmasıyla meydana gelen kolloid sistemlere "aerosoller" adı verilir.[3] Polenler, sporlar, hava kirliliğine neden olan maddeler gibi katı veya sıvı formdaki çoğu ince partiküllü madde aerosol kapsamına girmektedir.

PARTİKÜLLERİN AKCİĞERDE BİRİKİMİ

Her gün milyonlarca partikül hava yolu ile inhale edilerek solunum yoluna ulaşır. Bu maddenin maruziyet konsantrasyonunun (μg/m^3) dakika ventilasyon ile alınma oranı, inhale edilen dozu belirler (μg/gün). Tidal volüm, solunum sayısı, burun veya ağız yoluyla solunması, hava yolları anatomisi ve partikülün geometrik yapısı inhale edilen maddenin akciğerde birikimini belirleyen ilk parametrelerdir.

Trakeobronşial ağaçta aerosollerin depolanması birkaç temel mekanizma ile olur:[4]

1. Sıkışarak kümeleşme (Inertial Impaction)
2. Yerçekimsel birikim (Sedimentasyon)
3. Diffüzyon
4. Durdurma-Tutulma
5. Elektrostatik presipitasyon
6. Konvektif Transport

1. Sıkışarak kümeleşme (Inertial Impaction)

"Impaction" terimi, çarpma veya çarpıp durma olarak adlandırılabilir. Solunum sisteminde, sahip oldukları traseleri takip ederek ilerleyen partiküller, hava yolu duvarına çarparak birikir. Bu birikim, partikül çapının karesi ve partikül dansitesi, akım hızı ile doğru orantıdadır, hava yolları daraldıkça da bu yolla birikimde artış olur. 1 μm'dan büyük ve hızlı hareket eden partikülleri etkileyen depolanma yoludur. Hava yollarında 1-10 μm arasındaki partiküllerin yaklaşık olarak %20'si "Inertial Impaction" yoluyla çökerler.[5] Partikülün kütlesi, yüzeye uzaklığı, hızı ve değişen yönün açısı çarpmayla birikimi etkileyen önemli faktörlerdir. Solunum ağacında çarpma ile birikim, özellikle karinanın yakınında, trakeal bifurkasyonda, nazal pasajda ve larinkste en fazla gerçekleşir.[6]

2. Sedimentasyon

Sedimentasyon ile birikme, partikülün hızı ve ağırlığı ile ilişkili olup, bu hızın sonlanmasına dayalı olarak gerçekleşir. Çökme hızı, respiratuar siklus süresi, partikül büyüklüğü ve kütlesiyle orantılıdır. Bu mekanizma akımın yavaş ve boyutların küçük olduğu iletici hava yollarında ve alveollerde baskın olan birikme sürecidir. Akciğerin periferine doğru hızı iyice azalan 0,5-5 μm'lik partiküller yerçekiminin etkisi ile çökerler.[3]

3. Diffüzyon

Bu şekilde birikme, yalnızca mikron boyutundaki partiküller ve damlacıklar için önemlidir[7]. "Brown" hareketleri olarak da bilinen bu mekanizmada, partikül çapı küçüldükçe akciğer periferine doğru katedilen mesafe artmaktadır; bu sayede akciğer distal alanlarına çok küçük partiküller daha yüksek oranda ulaşabilmektedir. Difüzyon ile partikül birikimi distal hava yollarında önemlidir, çünkü distal hava yollarının boyutları küçük ve partiküllerin burada kalma zamanı daha uzundur.

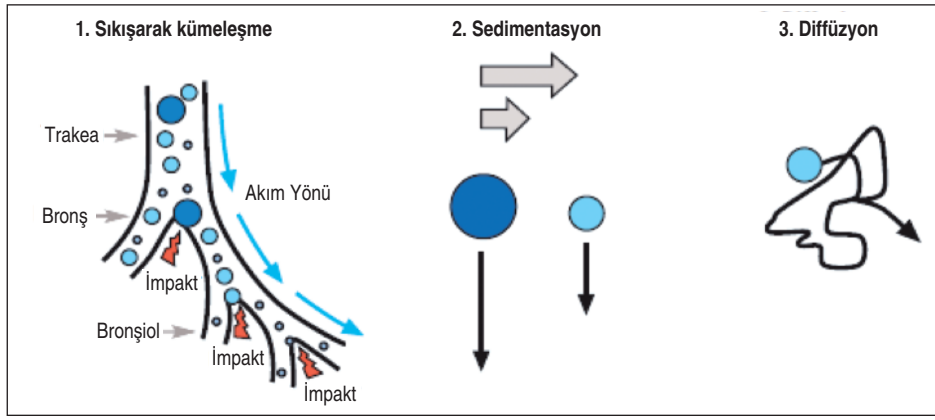
Bu üç ana partikül birikim tipi Şekil 1'de gösterilmiştir.[8]

4. Durdurma-Tutulma

Partikül bolusunun havayolu duvarına değdiği zaman meydana gelir.[9] Partiküller inspirasyonda havanın ana akımı ile ilerlerken partikül büyüklükleri ve şekilleri nedeniyle hava yollarıyla temas ederler. Bu mekanizma lif gibi uzun partiküller veya büyük partiküller için en etkili ve baskın birikme mekanizması gibi görünmektedir. Durdurma; hava yolu duvarının geometrik özelliği nedeniyle duvar ile fiziksel temasın bir sonucuyken, çarpma; partikül eylemsizliği ve yönelimdeki değişime direnç nedeniyle olur.[6]

5. Elektrostatik Presipitasyon

Elektriksel olarak yüklü olan partiküller muhtemelen elektrostatik presipitasyon nedeniyle yüzey üzerinde birikirler. Hava yolu yüzeyine yakın olan yüklü partiküller, yüzeye çekilmenin etkisiyle yüzey üzerinde yük



ŞEKİL 1: Sıkışarak kümeleşme,sedimentasyon ve difüzyon.

görüntüsü oluşturabilirler ve hatta yüksek konsantrasyonlardaki unipolar yüklü aerosoller, partikülleri duvara doğru itmek için yeterli kuvvet oluşturabilirler.[6]

6. Konvektif Transport

Konveksiyon; akım ile uyarılmış partikül taşınımını ifade eder. Hava kütlesi hava yolları yüzeyinde ilerlerken, hem akciğer ekspansiyonu nedeniyle hem de üst hava yollarındaki türbülans veya hava yolu pasaj ekspansiyonlarının neden olduğu sekonder akımlar nedeniyle, partikülleri kendisiyle birlikte duvara doğru taşır. Bu mekanizma durgun havada bile gerçekleşen Brownian hareketinin neden olduğu difüzyondan farklıdır. Konveksiyon transportu hava akımını takip eden küçük partiküller için daha etkilidir.

İNHALE PARTİKÜLLERİN ÇÖKMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Aerosollerin, akciğerlere taşınmasını ve akciğerde birikmesini etkileyen faktörler;

1. Partikül özellikleri,
2. Solunum paterni,
3. Kişiye ait özellikler olarak ikiye ayrılabilir (Tablo 1).

Partikül Özellikleri

Aerosollerin içinde bulunan partiküllerin büyüklüğü (çapı), dansitesi, elektriksel yükü, higroskopik özelliği, şekli ve aktif molekülün farmakolojik yapısı aerosolün akciğerlerde birikmesi üzerine etkilidir.[8]

Aerosol partikülünün aerodinamik çapı, partikülün çapı ve dansitesi ile ilişkilidir. Aerosollerin çoğu farklı büyüklükteki damlacık veya partiküllerden oluşur ve heterodispers olarak adlandırılır. Partiküllerin büyüklük dağılımlarındaki değişikenliği "Geometrik standart deviasyon" (GSD) ifade etmektedir. Aerosol içi partikül büyüklüğü ne kadar homojen ise, GSD o kadar düşüktür. GSD 1 monodispers bir aerosolü gösterirken, 1,2'den büyük olması heterodispers bir aerosolü gösterir.[9] Tedavi amaçlı kullanılan aerosollerin çoğu "polydisperse aerosol" olup GSD'larının 2-3 arasında olması istenir. Heterodispers aerosollerde aerosol damlacığının büyüklüğü genellikle kitle ortalama aerodinamik çap (mass median aerodynamic diameter, MMAD) ile belirlenir. Aerosolün MMAD'ı aerosol kitlesinin %50'sinin sahip olduğu partikül çapını gösterir.[10] Partiküller MMAD'ye göre boyutlandırılır.

TABLO 1: Aerosol birikimini etkileyen faktörler.[9]

Aerosol özellikleri	Solunum paterninin etkileri	Kişiye ait faktörler
Fiziksel çapları	İnhalasyon şekli	Havayolu anatomisinde rastlantısal veya
Materyalin yoğunluğu	İnhale edilen akım derecesi	sistemik çeşitlilik
Patikülün şekli	İnhale edilen hacim	Astım veya bronşit gibi hastalıklarda
Aerosol partikülünün hızı	Soluk tutma	hava yolu daralması
Aerosolün monodispers veya heterodispers olması	Solunum frekansı	
Higroskopik maddeler	İnhalasyonun başladığı akciğer hacmi	
Elektriksel yüklerin etkisi	(özellikle ölçülü doz inhalerlerinde)	

Genel olarak solunabilir partiküller, MMAD'si 0,5-5 µm boyutundadır. Aerosol ilaç sistemik emilim için akciğerlere verilecekse, ilacın periferik penetrasyonunu arttırmak için küçük partikül büyüklüğüne sahip aerosoller gerekli olacaktır. Çok küçük boyutlu olanlar inhalasyondan sonra havayoluna yerleşmeyebilir ve böylece ekshale edilirler. Daha büyük partiküller ise üst havayollarında filtre edilerek yutulabilirler.

Burun ve nazofarinks, solunan havanın ısıtılması ve nemlendirilmesi dışında, temizlenmesi açısından da önemli bir bölgedir. Burun deliklerinden geçerken havadaki 10 µm'den büyük partiküller burada hemen hemen tamamen tutulur. 10 µm büyüklüğündeki taneciklerden geriye kalanlar farinksin arka duvarında sıkışarak kümeleşebilir. Bu etkin filtrasyon sonucu, trakeaya giden havada nadiren bu boyutlarda partikül bulunur. Genellikle MMAD 5-10 µm olan aerosoller başlıca büyük iletici havayollarında ve orofarengeal bölgede birikirler. 5-10µm arasındaki partiküller alt solunum yolunun proksimal bölgesine ulaşabilirken, 1-5 µm boyutundaki partiküller ise akciğer periferine kadar varabilmektedir. Bu durum 0,6 µ büyüklüğündeki damlacıklara kadar geçerlidir; daha küçük partiküller ekshale edilme eğilimindedir.

Partikül çapının 1 µm'den 10 µm'ye doğru artması ile trakeobronşial ağaçta birikim de orantılı olarak artar. Partikül boyutunun 3 µm'nin üzerine çıkmasıyla birlikte, aerosol birikimi periferden büyük hava yollarına doğru kayar; 6 µm'dan büyük partiküller çoğunlukla orofarinks bölgesinde birikir.[11] 4 µm'dan büyük partiküller, daha çok büyük bronşlarda birikme eğilimindedir.[12] 1-5 µm arasında boyuta sahip partiküller, örneğin 3 µm çapındaki partiküllerin %50'sinden fazlası genelde alveollerde birikir; daha büyük partiküllerin bronşlarda tutulması, küçük olanların da solunum yolu ile atılması, alveollerde bu boyuttaki partiküllerin daha çok görülmesinin sebebidir.[1]

3 µm'den daha büyük partiküller içeren aerosollerin orofarenks ve büyük hava yollarında sıkışarak kümeleşme ile, daha küçük partikül büyüklüğü olan (<0,5 µm) aerosollerin ise Brownian hareketi ile difüzyon mekanizmaları ile baskın olarak biriktiği yukarıda da belirtilmiştir.[12] Bütün hava yolları boyunca birikme meydana gelirken, hava akımının yüksek ve türbülan tipinde olduğu akciğerlerin ilk 10 dallanmasında genellikle eylemsizlik çarpması (sıkışarak kümeleşme) oluşur. 10 µm'den büyük partiküllerin çoğu, özellikle ilaç yüksek bir inspiratuvar akım oranı gerektiren aygıtlardan (kuru toz inhalerler gibi) inhale edildiğinde veya ilacın yüksek bir akımla ilerletildiği bir aygıttan yayıldığı zaman (ölçülü doz inhalerler gibi) larinkse çarpar ve büyük bir miktarı orofaringeal bölgede biriktirilir.[13] Ayrıca, trakeobronşiyal bölgede özellikle de kıvrılma ve hava yollarında dallanma olan bölgelerde sıkışarak kümeleşme, partiküllerin birikmesinde önemli bir rol oynar. Sedimentasyon ile birikim baskın olarak hava akımının düşük olduğu hava yollarının son 5. ve 6. dallanmasında (küçük bronşlar ve bronşioller) gerçekleşir. Alveolar bölgede hava akımı önemsiz miktardadır ve bu nedenle eylemsizlik çarpmasının katkısı yoktur. Bu bölgede partiküller daha uzun bir kalış süresine sahiptir ve hem sedimantasyon hem de difüzyon tarafından biriktirilirler.[9]

Aerosol ilacın akciğerlerde birikimini etkileyen diğer bir faktör de molekülün higroskobik özelliğidir. Akciğerler yaklaşık %99,5 nispi neme sahiptir. İlaç partikülleri higroskobik olarak bilinirler ve yüksek nemlilikte büyür veya küçülürler. Akciğerlere inhale edildiği zaman olduğu gibi göreceli olarak düşük ısı ve nemlilikten yüksek bir ısı ve nemliliğe taşınan higroskobik bir aerosolün büyüklüğünün artması beklenir. Büyümenin oranı partikülün başlangıç çapının bir fonksiyonudur ve 5 µm'den küçük partiküllerin çapı için yaklaşık 5 kat, 2 µm'den büyük partiküller için ise 2-3 katlık bir artışa neden olur.[14] Partikülün başlangıç büyüklüğünden daha büyük olmasına neden olan bu partikül çapındaki artış ilaç birikme miktarını ve özellikle de ilacın akciğerler içindeki dağılamını etkileyecektir.

Solunum Paterninin Etkileri

Solunum paternini etkileyen başlıca ventilatuvar faktörler; inspiratuar akım, inspirasyon volümü ve inspiryum sonu nefes tutma süresidir.[14] İnhalasyon hızı bu faktörler içerisinde en önde gelen faktörlendendir. Hızlı inhalasyon çarpmayı arttırırken, yavaş inhalasyon bu süreci azaltır ve aerosol akciğer periferine daha kolay penetre olabilir. Ayrıca derin inhalasyon ve soluk tutma periferal aerosol penetrasyonunu arttıracaktır.

Solunum paterni partiküllerin akciğer içine taşınmasında ve akciğer hava yolları yüzeyine temas etmesindeki dinamik koşulları sağlamada bir rol oynar. Eylemsizlik çarpması ve sedimantasyon birikme üzerine zıt bir etkiye sahiptir ve onların total birikme oranındaki (Total Deposition Fraction= TDF) değerlerine göreceli katkısı solunum paterni ve partikül büyüklüğüne bağlıdır. Solunum paternleri değişken olduğunda aerosol birikme mekanizmalarının TDF'yi belirlemedeki göreceli rolleri değişkendir. TDF sadece eylemsizlik ($Q^{\cdot}$)

veya sedimantasyon faktörleri (T) ile değişmez, aynı zamanda tidal volüm (TV) ile de değişir. TV etkisinin $\dot{Q}$ veya T'nin etkisinin 2-3 katı olması nedeniyle, TV sabitlenmeden $\dot{Q}$ veya T'nin kesin rolünü hesaplamak kolay değildir. Bununla birlikte herhangi bir VT değerinde T'nin artışıyla TDF'nin arttığı fakat $\dot{Q}$ artışı ile azaldığı gösterilmektedir ki bu da bu partiküller için sedimetasyonun TDF için dominant mekanizma olduğunu belirtir. TDF'nin VT ve T'deki bir artışla artarken, $\dot{Q}$ veya frekanstaki bir artışla azaldığı bildirilmiştir.[15] Bu nedenle TDF yavaş ve derin bir solunumla artar. Bu durum da 1-5 μm büyüklüğündeki partiküllerin ağız yoluyla normal solunum sırasında, primer olarak sedimantasyon nedeniyle biriktiğini göstermektedir. Küçük partiküllerin birikmesi de, daha önce belirtildiği gibi difüzyonla olmaktadır ve TDF azalan partikül büyüklüğüyle artmaktadır. $\dot{Q}$ ve T sabit VT'de (1000 ml) eylemsizlik çarpmasında bir artış ve sedimantasyonda bir azalma şeklinde görülen) zıt bir değişim tarafından dengelenir.

Aerosol ilaçların birikimini arttırmak için derin inspirasyon sonrası nefes tutmak önemlidir. Soluk tutma akciğerlerde biriken partikül sayısı kadar penetrasyonu da arttırır. Optimum aerosol terapisi için yavaş inhalasyonu takiben en az 6 sn nefes tutulması önerilmektedir.[13] Aerosol partiküllerinin birikme miktarlarının, mikrogravite koşullarında soluk tutma zamanından bağımsız olduğu, yeryüzü koşullarında ise nefes tutma süresinin artmasıyla arttığı gösterildi. Bu bulgu birikmenin ana mekanizmasının yerçekimsel çökme (sedimantasyon) olduğunu ve soluk tutma süresince aerosolün dağılımını direk olarak etkilediğini göstermiştir.[16]

Aerosol üreten cihazın ilacı verirken kullandığı akım da önemlidir. Bir ölçülü doz inhaler; 10-100 m/s gibi yüksek bir akımda aerosol üreten jeneratörlere, kuru toz veya nebulizörler ise daha düşük akımda aerosol üreten jeneratörlere tipik birer örnektir. Akımın daha düşük olması, orofarengeal ve üst hava yollarındaki birikimi en aza indirir böylece distale taşınma ve birikim artar.[14]

Kişiye Ait Faktörler

Havayollarının durumu ve akciğer patolojileri hava yollarına taşınan ilacın total miktarını etkilemez fakat istenen bölgeye ulaşan dozun belirlenmesinde ana faktör olabilir.[14] Örneğin obstrüktif havayolu hastalığı olan bireylerdeki artmış havayolu rezistansı aerosol partiküllerinin baskın olarak proksimal bölgelerde birikmesine yol açabilir.

Bireyler arası TDF'deki fark oldukça fazladır. Kadınların TDF'si aynı solunum paternine sahip bir erkeğe göre daha büyük veya benzerdir. Bununla birlikte kadınlarda spontan solunum sırasında TV ve dolayısıyla TDF genellikle daha küçüktür. Aynı zamanda dakika ventilasyonu da daha küçüktür. Bu farklılıkların tamamı kadınlarda doğal maruziyet koşullarında erkeklere göre daha düşük TDF'ye neden olur. Ortalama akciğer hacminin kadınlarda erkeklere göre daha küçüktür; sabit bir TV ile inhalasyon yapıldığında bu durum, kadınlarda inhale edilen aerosollerin akciğerde daha derinlere ulaşmasını sağlayacaktır. Bunun için erkeklerde TV'deki hafif bir artış eşitlenmeyi sağlar. TV deki bir artış 3 μm-5 μm partikül çapı olan partiküller için TDF de artışa neden olurken, partikül çapı 1 μm olan partiküllerde böyle bir artışa neden olmaz. TDF aynı FRC düzeylerinde kadınlarda erkeklerden daha büyük olma eğilimindedir.[17] Cinsiyet etkilerinin parçacık boyutuna bağlı olmasının diğer açıklaması; larinks ve trakeobronşiyal ağacın yer aldığı iletici hava yolları dallanmalarının aynı akciğer veya vücut büyüklüğünde bile kadınlarda erkeklere göre daha küçük olması olabilir.[18] Bu nedenle kadınlarda, yüksek akım oranlarında ve özellikle 3-5 μm çapındaki partiküller için eylemsizlik çarpması tarafından yönetilen iletici hava yollarındaki birikim arttırılabilir. Böylece FRC miktarına bakılmaksızın TDF'de artışa neden olur.

AKCİĞER HASTALIKLARININ TEDAVİSİ İÇİN EN UYGUN BİRİKME BÖLGESİ

Bronkokonstriksiyon, inflamasyon ve hava yolu daralması akciğerlerdeki partikül birikimini değiştirir. CF ve bronşiektazi gibi solunum hastalıkları dallanmaların açılarını değiştirerek ve mukus birikimi nedeniyle hava yollarında obstrüksiyona neden olarak akciğerlerin mimarisinde aerosollerin birikim ve dağılım paternini etkileyen değişimlere yol açar. Obstrüksiyonun neden olduğu akciğerlerin kesitsel alanındaki bir azalma, hava akımının normalde laminar olduğu bölgelerde hava akımında artışa ve türbülan akım oluşmasına neden olur. Havayolu obstrüksiyonu inspire edilen havanın obstrüksiyon olmayan havayollarına doğru sapmasına neden olur ve böylece obstrüksiyonun olduğu bölgede -ki burası sıklıkla ilacın optimal terapötik etkiyi sağlamak için ulaşması gereken bölgedir- çok az ilaç birikir. Obstrüksiyonu olan bir akciğerde, dağılımın eşit olduğu normal bir akciğerle kıyaslandığında eylemsizlik çarpması nedeniyle aerosol ilaç daha merkezde biriktirilecektir.[19] Aslında astım ve kronik bronşit gibi obstrüksiyonlu havayolu hastalığı olanlarda TDF genellikle daha büyüktür.[20]

Bronşiyal obstrüksiyonun merkezi hava yollarında ilaç birikiminde artışa neden olduğu ve radyoaerosolün temizlenmesinin FEV1 ile ters korelasyonlu olduğu gösterilmiştir.[21] KOAH'lı hastalar sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında aerosol penetrasyonu önemli bir şekilde daha düşüktür.[22] Bununla birlikte eğer onların FEV1 değerleri bonkodilatasyon ile arttırılırsa ilaç partiküllerinin periferal penetrasyonunda bir artış ortaya çıkabilir. Düşük FEV1'li hastalarla (ciddi obstrüksiyonlu) öncelikli olarak merkezi hava yollarında aerosol birikimi görüldüğü bildirilmiştir.

İnhalasyon tedavisinin etkinliğinde verilen ilaç molekülünü bağlayacak reseptörlerin yerleşimi de önemlidir. β2 agonistler, salbutamol ve muskarinik-3 (M3) antagonistleri, ipratropium reseptörleri akciğerlerde düzgün bir dağılım göstermezler.[9] β2 adrenerjik reseptörlerin büyük bronşlardan terminal bronşiollere doğru giden havayolu epitelyumunda yüksek yoğunlukta bulunduğunu gösterilmiştir. Havayolu düz kası bronşlara göre bronşiollerde daha fazla olmak üzere daha düşük β-reseptör yoğunluğuna sahiptir.[23] Bununla birlikte tüm β reseptörlerinin %90'dan fazlası düz kas bulunmayan ve reseptörlerin fonksiyonel anlamı bilinmeyen bir bölge olan alveolar duvarda yerleşmiş bulunmaktadır. Diğer otoradyografik çalışmalar M3 reseptörlerinin submukozal bezler ve havayolu gangliyonlarında yüksek yoğunlukta olduğunu, hava yolları boyunca düz kaslarda, intrapulmoner bronşlardaki ve alveolar duvardaki sinirlerde orta yoğunlukta olduğunu göstermiştir.[24] Akciğerlerde bu reseptörlerin yerleşimi nedeniyle terapötik bir etki gösterebilmesi için ipratropium bromid'in iletici hava yollarına taşınması gerekirken, salbutamol'ün orta ve küçük hava yollarına doğru daha perifere taşınması gerektiği bildirilmiştir.[9] Küçük partiküllerin hem total akciğer birikiminin hem de distal hava yolları ve periferik akciğer birikiminin daha büyük olmasına rağmen daha büyük partiküllerin daha büyük bronkodilatasyon oluşturduğu bildirilmiştir.[25] Ayrıca hızlı inspiratuvar akımların total akciğer birikimini azaltması nedeniyle büyük partiküllerin orafarengeal bölgede daha fazla birikmeye neden olarak daha az bronkodilatasyon oluşturacağı bildirilmiştir.[26] Sonuç olarak, bronkodilatasyon için iyi bir aerosolün alveolar bölgede bulunmayan düz kaslar nedeniyle alveollerde değil, etkili olabilmek için periferde bulunan hava yollarında biriktirilebilir olması gerekmektedir.[9]

TEMİZLENME

Biriken partiküllerin temizlenmesi, birikme yerine ve partikül fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Solunum sisteminde üç temel bölgede birikme söz konusudur. Nazal bölgede tutulan büyük partiküller nasal solunum ile dışarıya atılırlar. Burun arkasında kalan birikimler ise mukosilier aktivite ile farinkse getirilerek yutulur. Trakeobronşiyal alanda yakalanan partiküller ise, mukosilier klirens ile glottise kadar taşınmaktadır. Pulmoner parankimde biriken partiküller ise, birkaç saat içinde makrofaj tarafından fagosite edilir.[1]

2 μm'den küçük olan partiküllerin daha çok distal hava yollarında biriktikleri ve mukosilier klirens ile temizlendiği bilinmektedir. Alveollerde biriken partiküller daha yavaş mekanizmalarla temizlenmektedir.[3] Alveollere ulaşabilen partiküller ya fagositoz ile ya da sekresyonlar ile mukosilier klirens yoluyla temizlenir. Silika tozlarındaki gibi, makrofajların partikülleri fagosite etmesi sonucu ortaya çıkan toksik etkiler hücreyi parçalayabilir.

Bronşiyal ya da alveolar alana ulaşan partiküllerin az bir kısmı interstisyuma, oradan da lenfatik kanallara ulaşmaktadır; partiküller epiteli döşeyen hücreleri hasara uğratarak interstisyuma geçebilir. Lenfatik kanallarla lenf bezlerine taşınan partiküller ise tipik nodüllere yol açabilirler.[27]

Sonuç olarak, aerosol ilaç kullanımında birikme mekanizmaların ve temel kavramların bilinmesi, hastaya kullanılacak aerosol ilacın seçiminde ve hastaya kullanma şeklinin anlatılmasında önemli katkılar sağlayacaktır. İnhalasyon yolu ile tedavi düzenlenirken; ilaç verilirken hedeflenen organ veya akciğerlerdeki etki bölgesi, ilacın moleküler, fiziksel vb. özellikleri, hastanın cinsiyet vb. bireysel özellikleri, hastalığının neden olduğu pulmoner ve bronşiyal değişiklikler, hastanın solunum paterni gibi pek çok faktör göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca bu derlemede yer almayan aerosol ilaç üreten cihazın özellikleri ve hastanın bu cihaza uyumu da ilaç etkinliğini etkileyen önemli bir faktördür. Doğru seçilen, kullanımı doğru anlatılan ve hasta tarafından doğru bir şekilde kullanılan aerosol ilacın etkinliği de daha fazla olacak ve tedavide başarıyı arttıracaktır. Hastaya uygun ilaç seçilirken tüm faktörler değerlendirilmeli ve hastaya özel tedavi programı oluşturulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mirici A. Tutar Ü. İnhale edilen partikülün akciğerdeki serüveni.Toraks Dergisi 2002;3(2): 3-6.
2. Bayram H., Dikensoy Ö. Hava kirliliği ve solunum sağlığına etkileri. Tuberküloz Toraks 2006;54:80-9.
3. Stewart WC, Donovan BY. Deposition and clearance. In: Murray JF, Nadel JA, eds. Textbook of respiratory medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p.345-69.
4. Roin WN, Crystal RG. Consequences of chronic inorganic dust exposure. In: Crystal RG, West JB, eds. The Lung Scientific Foundations. New York: Raven Press; 1991 p.1885-95.
5. Numanoğlu N. Solunum sistemi ve hastalıkları. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antıp AŞ Yayınları; 1997. p.33-40.
6. Rostami AA. Computational modeling of aerosol deposition in respiratory tract: a review. Inhal Toxicol 2009;21(4):262-90.
7. Sbirlea-Apiou G, Katz I, Caillibotte G, Martonen T, Yang Y. Deposition mechanics of pharmaceutical particles in human airways. In: Hickey AJ, ed. Inhalation aerosols. Physical and biological basis for therapy. 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA; 2007. p.1-30.
8. Capstick T, Clifton I. Inhaler technique and training in people with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Expert Rev Respir Med 2012;6(1):91-101.
9. Labiris NR, Dolovich MB. Pulmonary drug delivery. Part I: physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. Br J Clin Pharmacol 2003;56(6):588-99.
10. Ariyananda PL, Agnew JE, Clarke SW. Aerosol delivery systems for bronchial asthma. Postgrad Med J 1996;72(845):151-6.
11. Ari A, Hess D, Myers T, Rau JL. A Guide to Aerosol Delivery Devices for Respiratory Therapists. Dallas, Texas: American Association for Respiratory Care; 2009.
12. Hofmann W, Koblinger L. Monte Carlo modelling of aerosol deposition in human lungs, Part III: Comparison with experimental data. J Aerosol Sci 1992;23(1):51-63.
13. Khilnani GC, Banga A. Noninvasive ventilation in patients with chronic obstructive airway disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2008;3(3):351-7.
14. Heyder J. Deposition of inhaled particles in the human respiratory tract and consequences for regional targeting in respiratory drug delivery. Proc Am Thorac Soc 2004;1(4):315-20.
15. Kim CS, Hu SC. Regional deposition of inhaled particles in human lungs: comparison between men and women. J Appl Physiol (1985) 1998;84(6):1834-44.
16. Darquenne C, Paiva M, Prisk GK. Effect of gravity on aerosol dispersion and deposition in the human lung after periods of breath holding. J Appl Physiol (1985) 2000;89(5):1787-92.
17. Kim CS, Hu SC. Total respiratory tract deposition of fine micrometer-sized particles in healthy adults: empirical equations for sex and breathing pattern. J Appl Physiol 2006;101(2): 401-12.
18. Brooks LJ, Byard PJ, Helms RC, Fouke JM, Strohl KP. Relationship between lung volume and tracheal area as assessed by acoustic reflection. J Appl Physiol 1988;64(3):1050-4.
19. Dolovich MB. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging of pulmonary functions, pathology, and drug delivery. Proc Am Thorac Soc 2009;6(5):477-85.
20. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. Am J Respir Crit Care Med 1997;155(3):899-905.
21. Laube BL, Swift DL, Wagner HN Jr, Norman PS, Adams GK 3rd. The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma. Am Rev Respir Dis 1986;133(5):740-3.
22. Dolovich M, Ryan G, Newhouse MT. Aerosol penetration into the lung; influence on airway responses. Chest 1981;80(6 Suppl):834-6.
23. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung.Am Rev Respir Dis 1985;132(3):541-7.
24. Mak JC, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. Am Rev Respir Dis 1990;141(6):1559-68.
25. Usmani OS, Biddiscombe MF, Nightingale JA, Underwood SR, Barnes PJ. Effects of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols. J Appl Physiol (1985) 2003;95(5):2106-12.
26. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. Am J Respir Crit Care Med 2005;172 (12):1497-504.
27. Rudolph G, Kobrich R, Stahlhofen W. Modelling and algebraic formulation of regional aerosol deposition in man. J Aerosol Sci 1990;21(Suppl):S306-S406.