# Defence System of Respiratory Tract and Clearence of Inhalation Agents

# Solunum Yollarının Savunma Sistemi ve İnhalasyon Ajanlarının Atılımı

Solunum Yollarının Savunma Sistemi / Defence System of Respiratory Tract

Nesrin Öcal, Hayati Bilgiç, Ergün Uçar
GATA Göğüs Hastalıkları AD, Ankara, Türkiye

**Özet**

Solunan kent havasının pek çok partikül ve gazları barındırdığı iyi bilinmektedir. Öte yandan, solunum sistemi hastalıklarında kullanılan inhalasyon ajanları da farmakolojik partiküllerden oluşmaktadır. Hem solunan oda havasındaki yabancı partikül ve gazların, hem de inhalasyon ajanlarının solunum sistemindeki birikme ve temizlenme süreçleri, klinik açıdan çok önemlidir. Bu süreç solunum sisteminin savunma mekanizmaları tarafından gerçekleştirilmektedir. Bu derlemede solunum yollarının savunma sistemi ve inhalasyon ajanlarının atılım mekanizmaları anlatılmıştır.

**Anahtar Kelimeler**

Inhalasyon Ajanları; Klirens; Savunma; Solunum Sistemi

**Abstract**

It is well known that inhaled urban air contains many particles and gases. On the other hand, the anesthetic agents used in respiratory diseases comprise pharmaceutical particles. Deposition and cleaning processes of both the inhaled foreign particles and gases from room air, and inhalation agents from respiratory tract are very important clinically. These processes are carried out by the defense mechanisms of the respiratory system. In this review, the defence system of respiratory tract and clearence mechanisms of inhalation agents are disclosed.

**Keywords**

Inhalation Agent; Clearence; Defence; Respiratory System

DOI: 10.4328/JCAM.3314 Received: 14.02.2015 Accepted: 04.03.2015 Printed: 01.04.2015 J Clin Anal Med 2015;6(suppl 2): 246-9
Corresponding Author: Nesrin Öcal, GATA Göğüs Hastalıkları AD, Ankara, Türkiye.
GSM: +905055044715 E-Mail: nesrinbaygin@yahoo.com

**Giriş**

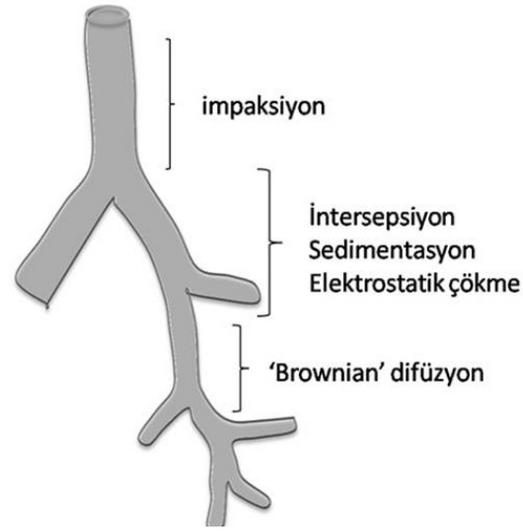
Deniz seviyesinde, normal şartlar altında ve temiz bir ortamda soluduğumuz atmosfer havası %78 azot, %21 oksijen, %1 argon ve diğer gazlardan oluşmaktadır. Ancak günlük yaşantıda solunan kent havası, bu bileşimlerin dışında pek çok partikül ve gazları barındırmaktadır. Öte yandan, solunum sistemi hastalıklarında kullanılan inhalasyon ajanları da farmakolojik partiküllerden oluşmaktadır. Hem solunan oda havasındaki yabancı partikül ve gazların, hem de inhalasyon ajanlarının solunum sistemindeki birikme ve temizlenme süreçleri, klinik açıdan çok önemlidir. Bu süreç solunum sisteminin savunma mekanizmaları tarafından gerçekleştirilmektedir [1]. Solunum sistemi savunma mekanizması, bu görevi trakeobronşiyolar ağacın döşemesini oluşturan yalancı çok katlı siliyalı prizmatik hücreler ve bu hücreleri üzerini kapatan perisiliyer sıvı ve mukusun oluşturduğu mukosiliyer tabakadaki klirens ile gerçekleştirmektedir. Sigara içme, çeşitli inhalasyon ajanlar, anestezik madde maruziyeti gibi klirensin düzgün gerçekleşmediği durumlarda, yabancı partiküllerin, toksik ajanların, mikroorganizma içeren partiküllerin ve inhalasyon ajanların solunum sisteminden uzaklaştırılması bozulacağı için akciğerin birincil doğal savunması hasar görmüş olur [2].

Solunum yollarında siliyer aktivitesinin ve klirensin düzgün çalışabilmesi için ilk basamak inspirasyonla alınan havanın ısıtılıp nemlendirilmesidir. İnspire edilen hava, öncelikle üst solunum yollarında yaklaşık 37°C'ye ısıtılıp su buharı ile %95 oranında doymuş hale getirilir. Solunum sisteminin savunma mekanizmalarından diğer bir basamağı ise inspire edilen havanın filtrasyonudur. Filtrasyon, burunda başlayarak üst solunum yollarında devam eder. Filrasyonun ana görevi 10 µm'den daha büyük partiküllerin alt solunum yollarına geçmesini önlemektedir. Ancak 5 µm'den daha küçük partiküller, filtrasyon basamağından kurtularak küçük hava yollarına ve oradan da alveollere kadar ulaşabilmektedirler. Bu küçük partiküllerin bir örneği olan aerosoller, filtrasyona takılmadan küçük hava yollarında kümülasyon potansiyeli olan ajanlardır. Bu inhalasyon ajanları solunum yollarında farklı mekanizmalarla birikebilirler. Bu mekanizmaların başlıcaları olan yerçekimsel birikim (sedimentasyon), sıkışarak kümelenme (impaksiyon) ve "Brownian" difüzyonun yanı sıra bazı özel durumlarda intersepsiyon ve elektrostatik çökme de devreye girebilmektedir (resim 1) [3, 4].

a. Yerçekimsel birikim (sedimentasyon): Belli bir hareket ivmesine sahip olan partikülün hızının sonlanmasına bağlı olarak sedimente olarak birikmesidir. Santral hava yollarından periferik hava yollarına doğru gidildikçe hava akım hızı azalmakta, türbülansı artmaktadır. Hem hızın azalması hem de yerçekiminin etkisi ile filtre edilmeden solunum yollarına ulaşmış olan 0.5-5 µm çapındaki partiküller hava yollarında çökerler. 15-23. bronşiyal dallanmalar arasında en önemli birikim mekanizma budur. Bu mekanizma, havanın yavaş inspire edilmesi ve soluk tutma manevralarıyla daha aktif hale gelmektedir [1, 3, 4].

b. Sıkışarak kümelenme (impaksiyon): 1 µm'den büyük partiküllerin hava yollarındaki esas depolanma mekanizmasıdır. Çarpma ya da çarpıp durma olarak tanımlanabilecek bir birikim mekanizmasıdır. Üst hava yollarında 10 µm'den büyük partiküllerin çoğu filtre edilirken bir kısmı kendi kitlelerinin verdiği ataletle karina ve ana bronşların biifurkasyonları gibi kıvrım yerlerinde yön değiştirmeyip duvara çarparlar. Bu çarpma sonucu havayolu duvarında bir birikim meydana gelir. Biriken partiküller çarpmanın oluşturduğu basınç ile sıkışarak kümelenirler. İmpaksiyon partikül çapının karesi ve hızı ile doğru orantılıdır [1, 4].

c. "Brownian" difüzyon: Hava yollarında solunum eyleminin meydana getirdiği sürekli gaz değişimi nedeniyle dinamik bir süreç devam etmektedir. Bu sürekli hareket esnasında 0.5 µm'den küçük partiküller devamlı bombardımana tabi tutularak savrulurlar. Bu olayın meydana getirdiği "Brown" hareketleri ile çökme ve partikül birikimi, "Brownian" difüzyon olarak tanımlanır. Çapı küçüldükçe hava yollarındaki partikül impaksiyon ve sedimentasyona tabi olmayıp akciğer içinde daha perifere doğru ulaşabilirler. Bu mekanizma ile akciğerin distal alanlarında daha fazla küçük çaplı aerosoller birikir [1, 3].



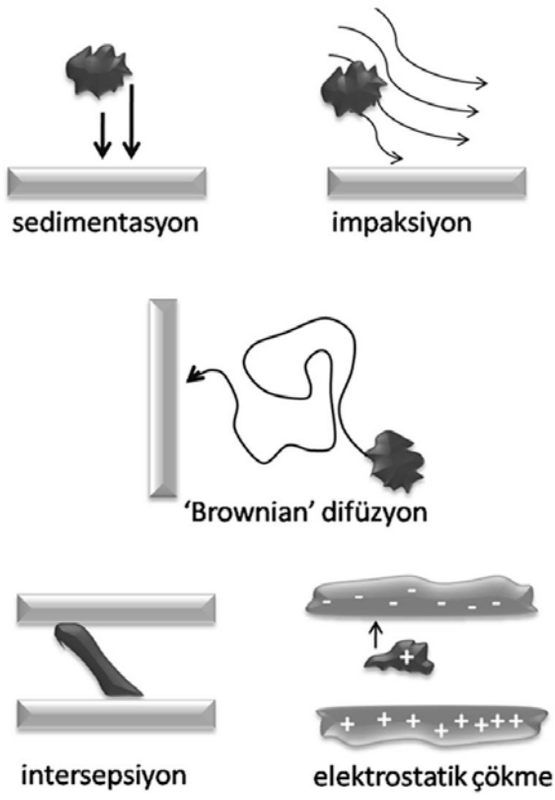

Resim 1. İnhale edilen partiküllerin solunum yollarında birikim mekanizmaları

Genel olarak bakıldığında, hava yollarında birikim, partikülün çapı ile yakından ilişkilidir. Partikül çapı 1 µm'dan 10 µm'a doğru büyüdükçe büyük hava yollarında birikim daha fazla izlenmektedir. Çok küçük partiküller ise solunum yollarındaki dinamik hava akımı ile geri atılabilmektedir. Alveollerde en fazla biriken partiküller 4 µm civarında çapa sahip olanlardır. Partiküllerin çaplarına göre birikim alanları değerlendirilecek olursa 4-10 µm çapındakiler büyük hava yollarında ve daha çok impaksiyon ile birikirken, 2-4 µm çapındakiler ise küçük hava yollarında ve sıklıkla sedimantasyon ile birikme eğilimindedirler [1, 4]. Bu bilgiler özellikle pulmoner farmakolojide kullanılan inhalasyon ajanlarının istenilen etkinliğe ulaşması için de oldukça önemlidir. Hedef bölgeye göre partikül büyüklüğünün belirlenmesi gereklidir (resim 2).

Solunum yollarında bahsedilen mekanizmalarla birikmiş olan partikül, inhaler ajan, aerosol ve mukusun temizlenmesi de birikim yerine ve partiküllerin özelliklerine göre farklı yollarla gerçekleşmektedir. Bunların en başlıcaları aksırık-öksürük refleksi, mukosiliyer aktivite, alveolar temizlenme ve lenfatik klirenstir [4].

Aksırık-öksürük refleksi: Öksürük istemli bir eylem olarak da başlatılabilmekle beraber, solunum yollarındaki çeşitli mekanik, kimyasal veya termal irritasyonlar da öksürük refleksini tetikleyebilmektedir. Öksürük eyleminin başlangıcında göğüs içi basınçtan daha yüksek seviyeye ulaşan karın içi basınç, diyafragmayı yukarı iterek özellikle bazal akciğer bölgelerinden yukarıya doğru hızla hava akımı sağlamaktadır. Böylece yabancı partiküller veya birikmiş olan mukusun, periferik havayollarından büyük hava yollarına ulaştırılarak dışarı atılması kolaylaştırılır [1,4, 6].

Mukosiliyer aktivite ve klirens: Solunum yollarının büyük kısmını döşeyen solunumsal epitel, yalancı çok katlı siliyalı prizmatik epitel olarak tanımlanan, solunum sistemine özgü bir epitel yapısıdır. Hava yollarındaki salgı hücrelerinden salınan ve doku transudasyonundan oluşan sekresyonlar hava yollarının yüze-




Resim 2. Partiküllerin solunum yollarında birikim mekanizmalarının dağılımı

yinde %95 su, %2 glikoproteinler, %1 lipidler, %1 lizozim, immünglobulin, laktoferrin gibi proteinler ve %1 oranında inorganik tuzlardan oluşan bir mukus tabakası meydana getirmektedirler. Hava yollarının yüzeyini örten bu mukus tabakasının görevleri; solunan havayı ısıtıp nemlendirmek, sıvı kaybını önlenmek, kayganlık sağlamak, solunum yolları epitelinin dış ortamla direkt temasını önlemek, yabancı partiküllerin yapışacağı bir bariyer oluşturmak ve salgıladığı antimikrobiyal sekretuar proteinlerle solunum yollarını korumaktır [6, 7].

Hava yolları savunmasında hem bariyer hem de antimikrobiyal rol oynayan mukus, temel olarak müsinler ve müsin dışı komponentler olarak tanımlanan iki bölümde incelenmektedir. Müsinler, hava yolu epitel hücreleri tarafından sentezlenen, karbonhidrattan zengin glikolize proteinlerin oluşturduğu jel kısımdır. Protein, glikoprotein ve lipid içeren müsin dışı komponentler ise kan ve hava yolu epitel hücrelerinden transudasyon yoluyla oluşup mukus yapısına katılmaktadırlar. Müsin dışı komponentler içinde en önemlileri albumin ve proteaz inhibitörleri olmakla beraber, immünglobulin (sekretuar immünglobulin A, immünglobulin G, immünglobulin M, immünglobulin E), lizozim (muramidaz), laktoferrin, transferin, lipopolisakkarit bağlayıcı protein, defensin alfa ve beta, katelisidin, kollektin SP-A ve D, kompleman, fibronektin gibi antimikrobiyal etkenler yer almaktadır [8, 9].

Mukusun majör proteini olan albumin; mukus içerisindeki ana görevleri olan biyoaktif molekülleri bağlayıp taşıma ve viskoziteyi düzenlemenin yanı sıra alfa-1 antitripsinin oksidasyonunu inhibe ederek antioksidan özellik göstermekte, akciğer hasarını önlemektedir. Hava yolu sekresyonlarında bulunan lökositler ve bakterilerin salgıladığı proteazlar, hava yollarında harabiyet ve yıkıma neden olurlar. Pulmoner proteazlar arasından öne çıkan nötrofil elastaz, bir serin proteaz olup başta akciğer dokusunun önemli bir yapı taşı olan elastin olmak üzere, laminin, fibronektin, kollajen ve proteoglikanlar gibi önemli matriks proteinlerini yıkarak akciğer hasarına neden olmaktadır. Streptococcus pneumoniae, staphylococcus aureus, haemophilus influenzae, pseudomonas aeruginosa gibi bakteriyel patojenlerin ürettiği mikrobiyal kökenli proteazlar ise, elastine ek olarak immünglobulin, lizozim, kompleman gibi akciğer savunma hücrelerini de parçalama özelliğine sahip, akciğer parankiminde harabiyet oluşturabilen enzimlerdir. Solunum sistemi yapısında proteazların etkilerinin inhibe eden iki önemli proteaz inhibitörü bulunmaktadır; (1) alfa-1 antitripisin ve (2) serin proteaz inhibitörü (düşük molekül ağırlıklı inhibitör / antilökoproteaz / mukus proteaz inhibitör). Proteaz inhibitörleri; nötrofil elastaz, katepsin G ve doku inhibitör metalloproteinaz gibi proteazları inhibe ederek zararlı etkilerini ortadan kaldırırlar. Bu inhibitörlerin yokluğunda veya görevlerini yerine getiremediği durumlarda serbest kalan proteazlar yaygın akciğer hasarı oluşturabilmektedir. Mukus içeriğindeki salgısal lizozim (muramidaz), bakteri hücre duvarındaki peptidoglikanları parçalayarak gösterdiği antimikrobiyal etkinin yanı sıra antioksidan etki ve kemotaksisi inhibe ederek kısmi antiinflamatuar etkiye sahiptir. Solunum sistemi submukozal bezlerde sentezlenen laktoferrin, salgısal bir demir şelatörü olup mukozal yüzeylerde serbest demir oranını azaltarak bakterilerin aglutinasyonu ve öldürülmesinde rol oynamaktadır [7-11].

Solunum sistemi mukus örtüsü iki tabakadan oluşmaktadır; siliyer aktivite için gerekli olan, 5 µm kalınlığındaki sol (hipofaz) tabaka ve sol tabakanın üzerinde, 2 µm kalınlığındaki jel (epifaz) tabaka. Siliyalı hücreler ve Klara hücrelerinin salgılarıyla oluşan sol tabakanın içindeki silyalar, öne doğru hızlı, arkaya doğru yavaş hareketle dakikada ortalama 1000 vuru yaparak mukus örtüsünde dalgalanma hareketi (metakronizm) oluştururlar. Bu dalgalanma hareketi, mukus örtüsünün üst kısmındaki jel tabakaya distaleden proksimale doğru bir yürüyen merdiven gibi devinim yaptırır. Bu devinim sırasında üzerindeki fibriller sayesinde jel tabaka, partikülleri yakalayarak dışarı atılmak üzere büyük hava yollarına ulaştırılmasını sağlar. Bu mekanizma ile meydana gelen mukosiliyer aktivite ve klirens sayesinde mukus, trakeada dakikada 5 mm, ana bronşlarda 2.5 mm, küçük hava yollarında 0.5-1 mm civarında mesafe kat ederek periferden santrale doğru ilerler [1, 4, 6].

Alveolar klirens: Büyük partiküller daha çok impaksiyon ile proksimal hava yollarında birikir ve küçük hava yollarına ve alveolar alana ulaşamadan elimine edilirler. Ancak; 0.1-5 µm arasındaki küçük partiküller distal hava yollarında ilerleyerek alveollere ulaşıp sedimentasyon ve "Brownian" difüzyon ile birikirler. Distale ulaşan bu partiküllerin temizlenmesi yavaş olmakla beraber bu süre zarfında alveollerde oluşturdukları hasar fibrozis ile sonuçlanabilmektedir. Bu açıdan bakıldığında alveolar bölgenin temizlenmesi fonksiyonel öneme sahiptir. Bu bölgenin temizlenmesinde, mukosiliyer klirensle birlikte alveolar klirens de rol oynamaktadır. Mukosiliyer klirensten kurtulmuş olan suda eriyen absortif partiküller, alveolar epitel hücrelerince penetre edilerek fagosite edilirler. Bu mekanizma ile gerçekleşen alveolar klirens, inhale edilen partikül yoğunluğunun fazla olduğu veya silikoziste olduğu gibi maruziyetin uzun süreli olduğu durumlarda meydana gelen kümülasyon nedeniyle yetersiz kalabilmektedir [3, 6, 11].

Lenfatik klirens: Mukosiliyer ve alveolar klirensten kurtularak distal hava yollarına kadar ilerleyen bazı partiküller alveolar epitel tabakasında hasara yol açarak interstisyuma ulaşabilmektedir. Bu partiküller interstisyumdan başlayan lenfatik drenaj ile daha büyük lenf kanallarına ve lenf düğümlerine taşınarak uzaklaştırılır [11, 12].

*Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı*
Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

**Kaynaklar**

1. Seaton A, Seaton D, Leitch AD, editors. Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. 4th ed. Oxford: Blackwell Scirentific Publications; 1989.p.95-104.
2. Cobanoglu U, Bartin MK, Mergan D, Yılmaz O, Demir A, Toktas O. Pleural Effusion Resultant after Upper Abdominal Surgery: Analysis of 47 Cases. J Clin Anal Med 2011;2(3):16-20
3. Nicod LP. Pulmonary defence mechanisms. Respiration 1999;66(1):2-11.
4. Steward WC, Donsuan BY. Deposition and clearence. In: Murray JF, Nadel JA, editors. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994.p.345-70.
5. Roin WN, Crystal RG. Consequences of chronic inorganic dust exposure. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung Scientific Foundations. 2nd ed. New York: Raven Press; 1991.p.1885-95.
6. Clarke WS, Pavie D. Mucociliary clearence. In: Crystol RG, West JB, editors. The Lung Scientific Foundations. 2nd ed. New York: Raven Press; 1991.p.1845-59.
7. Basbaum C, Welsh JM. Defense mechanisms and immunology, mucus secretion and ion transport in airways. In: Murray JF, Nadel JA, editors. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994.p.323-37.
8. Davis BV, Pacht ER. Extracellular antioxidant defenses. In: Crystal RG, West JB, editors. The Lung Scientific Foundations. 2nd ed. New York: Raven Press; 1991.p.1821-7.
9. Kaltreider HB. Phagocytic, antibody and cell-mediated immune mechanisms. In: Murray JF, Nadel JA, editors. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1988.p.332-57.
10. Merrill W. Lung defence mechanisms against infection. Eur Respir J 1990;3(3):372-3.
11. Reynolds HY, Elias JA. Pulmonary defense mechanisms against infections. In: Fishman AP, editors. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. New York: Mc Graw-Hill; 1998.p.265-74.
12. Kaltraider HB. Macrophages, lymphocytes and antibody and cell mediated immunity. In: Murray JF, Nadel JA, editors. Textbook of Respiratory Medicine. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994.p.370-401.

*How to cite this article:*
Öcal N, Bilgiç H, Uçar E. Defence System of Respiratory Tract and Clearence of Inhalation Agents. J Clin Anal Med 2015;6(suppl 2): 246-9.