

AKCİĞERDE DİFFÜZYON

Bilun GEMİCİOĞLU*

Diffüzyon bir gazın, bir bölgeden başka bir bölgeye geçişidir. Akciğerde diffüzyon; gazların yüksek parsiyel basınçlı bölgeden düşük basınçlı bölgeye geçişi ile meydana gelir. Bu olay pasiftir ve enerji gerektirmez. Solunumun amacı, inspirasyon ile alveollere gelen havadan oksijenin kana ve karbondioksitin ters yönde kandan alveole diffüzyon ile geçmelerini sağlamaktır. Bu geçiş, alveolden eritrosite kadar uzanan tüm dokuları kapsadığından, pek çok hücre ve fizyolojik mekanizmanın kombine ve sağlıklı çalışmaları ile meydana gelir (1).

Alveolde gaz diffüzyonu: İnspire edilen hava santral hava yollarından alveollere doğru hızla akar, ancak önceki hızını kaybederek ilerler. Alveoler epitel yüzeyine gelen havadan geçiş başlar. Ancak bunun dışında interalveolar septadaki Kohn porları aracılığı ile de diğer alveollere gaz geçişi olur. Bölgesel basınç farklılıkları veya mukus gibi materyalleri tıkanmış alveollere Kohn porları aracılığıyla diğer alveollerden gaz transportu sağlanır (1).

Likitte erişen gazların diffüzyonu: Diffüzyonun yüksek parsiyel basınçlı bölgeden düşük parsiyel basınçlı bölgeye olduğu belirtilmişti. Bu durumda bu farklı basınç bölgelerini ayıranın likit bir tabaka (membran) olduğu düşünülebilir. Fick buna dayanarak gazların likit bariyerden geçişini etlileyen prensipleri bir denklemle ortaya koymuştur (1,2,3).

$$\text{Fick Kanunu} \quad \dot{V} = \frac{AD}{T} (P_1 - P_2)$$

\dot{V} : Bir zaman biriminde membranda diffüze olan gaz volümü (mL/dak)

A: Diffüzyon yüzeyi (cm²)

T: Membranın kalınlığı (cm)

(P₁-P₂):Membranın iki tarafı arasındaki parsiyel basınç farkı (torr veya mmHg)

D: Diffüzyon sabitesi; membranındaki gazın çözünürlüğü (cm²/torr/dak veya cm²/mmHg/dak)

* İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Alveoler gaz ile kapiller kan arası dengelenme: Akciğerlerde ortalama 300 milyon sferik yapıda ve çapı 1/3 mm olan alveol bulunmaktadır. Gaz değişimi için bu ortalama 100 m² lik bir alanı kapsar. Pulmoner kapillerlerdeki kan ise miks venöz kan olup oksijen tansiyonu 47 torr'dur. Alveolde ise PCO₂ 40 ve PO₂ 100 torr'dur. Bu nedenle dengeyi sağlamak üzere kapillerde PCO₂ düşer, PO₂ ise artar (1,3).

Diffüzyon ve perfüzyonun sınırlanması: Karbon monoksit ve helium gibi yabancı bir gaz ihtiva eden bir alveolün pulmoner kapillerlerine bir eritrositin girdiğini düşünelim. Bir eritrositin kapillerlerden geçerken sarf ettiği zaman yaklaşık 3/4 saniyedir.

Öncelikle karbonmonoksiti (CO) inceleyelim. Eritrosit kapillere girdiği zaman CO alveol gazından (son derece ince kan gaz engelini hızla geçerek) eritrosit içine girer. Bunun sonucunda eritrositin içinde karbonmonoksit içeriği yükselir.CO ile hemoglobin arasındaki sıkı bağ nedeniyle plazmanın parsiyel basıncında hemen hemen hiçbir artma olmadan büyük miktarda CO eritrosit tarafından alınabilir. Eritrosit kapiller boyunca giderken, kandaki karbonmonoksitin parsiyel basıncı hemen hiç artmadığından, alveolden kana diffüzyonu durduracak bir karşı basınç oluşmaz . Bu sayede CO alveol duvarından kana hızlı geçişine devam eder. Bundan anlaşılacağı gibi kana geçen CO miktarını sınırlayan mevcut kanın parsiyel basıncına ve akım miktarına bağlı olmayıp kan-gaz engelini diffüzyon özellikleridir. Bu nedenle CO'ın transferi diffüzyonla sınırlıdır (1,3).

Helium'un veya azot protoksidin veya inert bir gazın alveolden kana geçişi için sarf edilen zaman bunun tam aksidir. Bu gazlar alveol duvarından kana geçtiği zaman hemoglobinle birleşmez. Dolayısıyla kandaki parsiyel basınçları hızla yükselir. Eritrositin kapillerdeki yolunun sadece onda birini katettiği zaman kanın azot protoksit veya helium parsiyel basıncının, hemen hemen alveol gazındaki basınçlarına ulaştığı görülür. Bu dengeleşmeden sonra kana helium veya azot protoksit transferi olmaz. Buna göre kan tarafından alınan helium veya azot protoksidin miktarı mevcut kan akımının miktarına bağlıdır. Kan gaz engelini diffüzyon özellikleri burada kesinlikle etken olmadığından helyum ve azot protoksidin transferi perfüzyonla sınırlıdır (1,3).

O₂ için durum nasıldır? Oksijenin alveolden kana geçişi için sarf edilen zaman, karbonmonoksit ile azot protoksidinki arasında bir yer alır. Azot protoksidin aksine O₂, hemoglobinle birleşir. Fakat hemoglobinin oksijene karşı karbon monoksit derecesinde bir tutkusu yoktur. Başka bir anlatımla, O₂ bir eritrosite girdiği zaman eritrositin içinde oksijenin parsiyel basıncındaki yükselme, aynı volümdeki karbon monoksitin eritroside

girdiği zaman karbon monoksidin parsiyel basıncındaki yükselmeden çok daha fazladır. Karma ven kanında belirli bir miktarda O₂ bulunduğundan, eritrosit daha kapillere girmeden önce eritrosit içindeki PO₂, alveoldeki değerinin onda dördüne yakın bir değerdedir. İstirahat durumlarında eritrosit kapillerden geçerken yolun yaklaşık üçte birinde iken kapillerdeki PO₂ hemen hemen alveol gazının PO₂'sine ulaşır. Bu durumlarda O₂ transferi azot protoksidde olduğu gibi perfüzyonla sınırlıdır. Alveol duvarının kalınlaşmasında olduğu gibi akciğer diffüzyon özelliklerinin bozulduğu bazı anormal durumlarda kapillerin sonunda kan PO₂'si alveol PO₂ değerine ulaşamaz. Bu durumda bir miktar diffüzyon sınırlaması da perfüzyon sınırlamasına eklenir (1,3).

Akciğer kapillerleri boyunca oksijen alımı: Bir akciğer kapillerinden geçerken kanın, O₂ almasına yakından bir göz atalım. Kapillere giren bir eritrositin içindeki O₂'nin normalde yaklaşık 40 mmHg olduğu bilinmektedir. Kalınlığı 1/2 mikrondan ince kan-gaz engelini bir tarafındaki kanda PO₂ 40 mmHg iken, diğer tarafındaki alveol havasında PO₂ 100 mmHg'dir. Oksijen bu büyük basınç farkı nedeniyle kana geçer ve eritrosit içinde PO₂ hızla yükselir. Eritrosit PO₂'si hemen hemen alveol PO₂'sine ulaşır. Bu bakımdan, normal durumlarda, alveol gazı ile kapillerin sonundaki (end-capillary) kan arasındaki PO₂ farkı ölçülemeyecek kadar ufaktır (bir mmHg'den çok daha az bir miktar). Başka bir deyimle normal akciğerin diffusion yedeği (rezervi) çok büyüktü (1,3).

Şiddetli egzersizde akciğerin kan akımı çok artar ve eritrositin normalde kapillerde sarfettiği yaklaşık akciğerin diffüzyon özelliklerinin önemi alveol PO₂'si düşürülerek de gösterilebilir. Bir şahıs yüksek rakımlı bir yerde 3/4 saniyelik zamanda bunun üçte birine kadar inebilir. Bu bakımdan oksijenlenme için yararlı zaman daha kısaldır, fakat buna rağmen hava soluyan normal kimselerin kapiller-sonu PO₂'sinde ölçülebilen bir düşme olmaz. Ancak kan-gaz engelini belirgin kalınlaşmasına bağlı olarak oksijen diffüzyonunun bozulması oranında eritrosit içindeki PO₂'nin yükselme hızı yavaşlar ve kapillerde oksijenlenmeye yararlı zaman süresinde eritrosit PO₂'si ile kapiller sonu kanının PO₂'si arasında ölçülebilir bir fark oluşabilir (1,3).

Yüksek bir bölgeye çıkartarak veya bir şahsa düşük O₂'li bir gaz karışımı solutularda alveol PO₂'sinin 50 mmHg'ye indirildiğini düşünelim. Bu durumda kapillerin başlangıcında eritrosit PO₂'si yaklaşık 20 mmHg olacağından, kan-gaz engelinden O₂'nin geçmesini sağlayan parsiyel basınç farkı 60 mmHg'den, 30 mmHg'ye düşer. Bundan dolayı O₂'nin kan-gaz engelinden geçişi yavaşlar. Buna ilaveten kanın O₂

içeriğindeki belirli bir artış için PO₂'nin yükselme hızı, O₂ ayrışım eğrisinin şekli nedeniyle, daha yavaş olur. Bu her iki sebepten dolayı kapiller boyunca alveol PO₂'sine ulaşamayabilinir. Normal şahıslarda yüksek rakımda ağır egzersiz yaptırılarak O₂ transferinde diffüzyon eksilmesi açıkça gösterilebilir. Aynı şekilde kan-gaz engeli kalınlaşmış bulunan bir hasta O₂'si düşük bir gaz karışımı solur ve özellikle aynı anda hareket ederse büyük olasılıkla diffüzyon bozukluğuna ait belirtiler görülür (1,3).

Diffüzyon kapasitesinin ölçümü: Normalde O₂'nin akciğer transferinin mevcut kan akımının miktarlarıyla sınırlandırıldığını gördük; bununla beraber O₂ transferi, bazı durumlarda diffüzyonla da sınırlanır. Buna karşın karbon monoksidin transferi sadece diffüzyonla sınırlanır; bu bakımdan akciğerin diffüzyon özelliklerinin ölçümünde en uygun gaz karbon monoksiddir. Bir zamanlar O₂, hipoksik şartlarda bu amaçla kullanılmıştır fakat bu teknik artık kullanılmamaktadır (4).

Diffüzyon kanunlarına göre bir doku tabakasından transfer olan gaz miktarı (V_{gaz}): dokunun alanı, diffüzyon sabitesi ve parsiyel basınç farkı ile doğru orantılı, fakat dokunun kalınlığı ile ters orantılıdır (4). Bu durumda aşağıdaki denklemle gösterilir:

$$\dot{V}_{\text{gas}} = \frac{AD (P_1 - P_2)}{T}$$

Burada A:alan, T:kalınlık, D:diffüzyon konstantı, P:basınçtır.

Akciğerdeki kan-gaz engeli gibi karmaşık bir yapının alanını ve kalınlığını şahıs hayatta iken ölçmek olanaksızdır. Bunun yerine yukardaki denklem şu şekilde yazılabilir:

$$\dot{V}_{\text{gas}} = D_L (P_1 - P_2)$$

Buradaki D_L'ye akciğerin diffüzyon kapasitesi adı verilir. Diffüzyon kapasitesi (D_L): alan, kalınlık, doku tabakasının ve gazın diffüzyon özelliklerini içerir. Buna göre karbon monoksit için diffüzyon kapasitesi aşağıdaki denklemde bulunur:

$$D_L = \frac{\dot{V}_{\text{CO}}}{P_1 - P_2}$$

Burada P₁: alveol gazının, P₂: kapiller kanının parsiyel

basınçlarını gösterir. Fakat gördüğümüz gibi kapiller kanında karbon monoksidin parsiel basıncı çok ufak olduğundan dikkate alınmayabilir. Buna göre:

$$D_L = \frac{\dot{V}_{CO}}{P_{ACO}}$$

olur. Formül yazı ile anlatılırsa: Karbon monoksit için akciğerin diffüzyon kapasitesi, karbonmonoksit alveol parsiel basıncının P_{ACO} her bir mmHg'sı için dakikada mL cinsinden transfer olan karbon monoksidin hacmidir (\dot{V}_{CO})(4).

Bu ölçüm çeşitli tekniklerle yapılabilir. Tek soluk alma metodunda (single breathe method), şahıs, az miktarda karbonmonoksit içeren bir gaz karışımından bir soluk alır ve 10 saniyelik bir nefes tutma sırasında alveol gazından karbon monoksidin kaybolma hızı hesap edilir. Bu işlem infra-ruj (kıızıl ötesi) analizatörü kullanılarak nefesle alınan ve verilen karbon monoksit konsantrasyonlarının ölçülmesi ile yapılır. Nefes tutma sırasında karbon monoksidin alveol konsantrasyonu sabit değildir, fakat buna göz yumulabilir. Bu metotla solukla alınan gaza helium eklenerek helium-dilüsyon metodu ile akciğer volümü de ölçülür (4,5,6).

Sabit durum (steady state) metodunda şahıs, denge durumuna erişinceye kadar, düşük konsantrasyonda (yaklaşık % 0.1'lik) bir karbon monoksit karışımından 1/2 dakika kadar solur. Bundan sonra alveol gazından karbon monoksidin sabit kaybolma hızı, alveol konsantrasyonu ile beraber kısa bir süre daha ölçülür. İstiharatte karbon monoksit için diffüzyon kapasitesinin normal değeri yaklaşık 25mL/dak/mmHg'dır; egzersizde diffüzyon kapasitesi bu değer iki veya üç katına yükselir (4,5,6).

Hemoglobin ile reaksiyon hızları:

Şimdiye kadar O_2 ve karbon monoksidin kandan alveol gazına geçişine karşı bütün direnci kan ve gaz arasındaki engelde yer aldığını farz ettik. Fakat, alveol duvarından bir eritrositin merkezine kadar olan uzaklık, alveol duvarının kalınlığını aşmaktadır. Bu sebepten diffüzyona karşı direncin bir kısmı kapillerin içinde bulunur. Buna ek olarak gaz transferine karşı bir direnç tipi daha vardır. Bu da eritrosit içinde hemoglobin ile O_2 veya karbon monoksidin reaksiyonunun tamamlanma hızının sebep olduğu dirençtir (5).

O_2 'nin (veya CO 'in) kana eklendiği zaman hemoglobinle birleşmesi oldukça hızlıdır, 1/5 saniyede tamamlanır. Fakat akciğer kapillerinde oksijenlenme o kadar çabuk olur ki hemoglobinle olan bu reaksiyon, hızlı olmasına rağmen eritrositte O_2 yüklenmesini belirgin olarak

yavaşlatır. Bu bakımdan O_2 (veya CO) alınması iki aşamada oluyormuş gibi kabul edilebilir: 1) O_2 'nin kan-gaz engelinden diffüzyonu (plazma ve eritrositin içindeki mesafe buna dahildir.) ve; 2) O_2 'nin hemoglobinle reaksiyonu, gerçekten bu iki direncin toplamı tüm 'diffüzyon' direncini oluşturur. Akciğerin diffüzyon kapasitesinin: $D_L = \dot{V}_{gas}/(P_1 - P_2)$, yani gaz akımının, basınç farkına bölünmesi olarak tarif edildiğini gördük. D_L 'nin evriği ($1/D_L$) basınç farkının akıma bölünmesidir. Dolayısıyla elektriksel direncine (analog) benzeri bir olaydır. Bu sebeple kan-gaz engelini direnci $1/D_M$ olarak gösterilmiştir (burada M membran anlamındadır). Şimdi hemoglobinle O_2 (veya CO)'nin reaksiyon hızını \emptyset ile gösterelim. Bu değer, 1 ml kanın 'diffüzyon kapasitesinin' analogudur ve kapiller kan hacmi (Vc) ile çarpıldığı zaman O_2 'nin hemoglobin ile reaksiyon hızının etkili diffüzyon kapasitesini verir. Gene bunun evriği $1/(\emptyset \cdot Vc)$, bu reaksiyonun direncini gösterir. Total diffüzyon direncini elde etmek için membran ve kanın oluşturdukları dirençleri ilave edilebilir (4,5). Buna göre denklemin tamamı şöyle olur:

$$1/D_L = 1/D_M + 1/(\emptyset \cdot Vc)$$

Pratikte membran ve kan öğelerinin (komponentlerinin) oluşturdukları dirençler aşağı yukarı birbirine eşit olduğundan, kapiller kan volümünün hastalıkla azalması akciğerin diffüzyon kapasitesini azaltabilir (4,5,6).

Akciğerin kapiller boyunca CO_2 transferi: CO_2 'nin çözünürlüğünün (solubilitésinin) yüksekliği sebebiyle bir doku içinden CO_2 'nin diffüzyon hızı O_2 'den 20 misli daha fazladır. Bu bakımdan CO_2 'nin çıkarılmasının (eliminasyonun) diffüzyon güçlüklerinden etkilenme ihtimali azdır; gerçektende genellikle buna inanılır. Fakat CO_2 'nin kan ile olan reaksiyonu karmaşıktır. Çeşitli reaksiyonlarının hızları konusunda bir takım şüpheler olmakla beraber, kan-gaz engelini yapısı bozulduğu zaman CO_2 içinde kapiller-sonu kanı ile alveol gazı arasında bir fark oluşabilir (4).

Kandaki CO_2 parsiel basıncının alveol gazı ile aynı CO_2 parsiel basıncına ulaşması için gereken zaman normal koşullarda O_2 için gereken zaman aynıdır; buna göre oldukça iyi bir diffüzyon yeteneği vardır. Fakat diffüzyon kapasitesi normaldeki değer dörtte-birine indiği zaman kapiller-sonu kanı ile alveol gazı CO_2 'si arasında ufak bir fark görülebilir (4).

CO için diffüzyon kapasitesinin yorumu: CO için ölçülen akciğer diffüzyon kapasitesinin yalnız kan-gaz engelini alanına ve kalınlığına değil, aynı zamanda akciğer kapillerindeki kan volümüne de bağlı olduğu açıktır.

Bundan başka hastalıklı akciğerde bu ölçüm, diffüzyonun dağılımının özellikleri, alveol volümü ve kapiller kanı tarafından etkilendiğinden, özellikle Avrupa'da 'diffüzyon' terimi yerine 'transfer faktörü' teriminin kullanılması tercih edilmektedir. Böylece bu ölçümün akciğerin yalnız diffüzyon özelliklerini değil buna ek olarak başka faktörleri de içerdiği vurgulanır (4,5,6).

Sağlıklı erişkinde DLCO (Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi) tek soluk ve devamlı durum yöntemlerine göre farklı sonuçları verir. En sık kullanılan tek soluk yönteminde çeşitli araştırmacılar yaş, boy, cinsine göre farklı cetveller ortaya koymuşlardır. Örneğin; 45 yaşında, 173 cm bir erkeğin normalleri çeşitli çalışmacıların cetveline göre şu ölçümlerdir (4):

Araştırmacı	DLCO		
Cotes	29.62 mL/dak/mmHg		
Crapo	35.77	“	“
Paoletti	36.20	“	“
Knudson	37.75	“	“
Miller	31.03	“	“

DLCO ölçümü yanında değerlendirme için hastanın normal hemoglobin değerine sahip olduğunun bilinmesi gerekir. Veya anormal hemoglobin değerleri için düzeltme uygulanmalıdır. Bir diğer bilinmesi gereken alveolar ventilasyon (VA) düzeyidir. Tek soluk yöntemiyle birlikte ölçülerek değerlendirilmede kullanılır (4).

Test olgunun pozisyonundan, vücut kas oranından, gençlik döneminde egzersiz yapmış olmasından, sigara içiminden, etnik grup özelliklerinden de farklı sonuçlar verebilir. Kullanılan gereçlerin spesifik bakımlı, gaz karışımlarının doğru oranlarda olması gereklidir. Hemoptizi varlığında da diffüzyon kapasitesi artmış gözleneceğinden test yapılmamalıdır. Veya bu durumu indirekt olarak saptamak üzere de kullanılabilir (4,5,6). İşlem rezidüel volüm seviyesinde başlatılıp, derin bir inspirasyon yaptırılır, buna 2.5s'de ulaşılmalıdır. İnspire edilen hava inspiratuvar vital kapasiteden en çok %10 farklı olabilir. Soluk tutma süresi 10 ± 2 s'dir. Örnek alınmasına kadar geçen yıkanma volümü 0.75 L olmalıdır. Örnek volümü 0,5-1,0 L. kadardır (6).

Yukarıdaki şartların sağlanmış olmasına rağmen sonucun normale göre değerlendirilip, düşük bulunduğu hallerde, alveolo kapiller membranın diffüzyon kapasitesi (D_M)'ni değiştirecek, artmış bir interstisyel sıvı, artmış fibrotik doku, artmış interalveolar sıvı, azalmış kapiller perfüzyon ve alveol ventilasyonu, pulmoner emboli ve zayıf ventilasyon akla gelmelidir (4,5,6).

Pratikte bu durumlarda söz konusu olan akciğerin

restriktif hastalıkları veya amfizemdir. Her iki durumda da DLCO azalır. Ancak DLCO/VA oranı yapıldığında; amfizemde alveolar volümün normal veya artmış olduğu, dolayısıyla bu oranın düştüğü gözlenir. Restriktif hastalıklarda ise alveol volümü de düştüğü için oran, predikt değere göre, normal hatta hafif artmış olarak saptanır (4,5,6).

DLCO düşüşüne sebep olan interstisyel hastalıklar:

- Sarkoidoz, berilyum hastalığı
- Bağ dokusu hastalıkları; sistemik sklerozis, romatoid artrit, lupus eritematozus, periarteritis nodoza
- Coeliac hastalığı
- Şistozomiyazis
- Ksantomatozlar, eozinofilik granülom
- Dissemine tüberküloz, karsinomatoz, nörofibromatoz
- Kronik interstisyel ödemler; sol kalp yetmezliği, üremi
- İnterstisyel pnömoniler
- Ekstremssek allerjik alveolitler
- Nitröz gaz ekspozisyonu
- Viral pnömoni
- İlaçlara bağlı tutulumlar
- Kronik interstisyel fibrozlar
- Bronkoalveoler karsinom, lenfomatöz infiltrasyonlar
- Alveoler proteinozis, mikrolitiiazis, leiomyomatosis

Tümünde DLCO'nun düştüğü bu hastalıklardan diğer tanı metodlarının katkıları ile kesin sonuca varılabilir. Aynı zamanda bu hastalıkların tanısı konulduktan sonra tedavi gidişini izlemede de yol gösterici olarak yararlanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Bates DV. Basic pulmonary physiology. In: DV Bates (ed) Respiratory function in disease. 3th ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia 1989;23-66.
2. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PhH, Roca J, Yernault JC. Standardisation of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Eur Respir J. 1993, 16;41-52.
3. Leffert AR, Schumacker PT. Diffusion. In: Respiratory physiology. 1st ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia 1993;82-92.
4. Wagner J. Single breath carbon monoxide diffusing capacity. In: J Wagner (ed) Pulmonary function testing. 1st ed. Williams-Wilkins Comp. Baltimore 1992;99-121.
5. Wagner PD. Diffusion, diffusing capacity, and chemical reactions.

In: Pulmonary disease and disorders. AP Fishman (ed) 2.
Ed Mc Graw-Hill Book Comp. 1988;199-204.

6. Ruppel G L. Manual of pulmonary function testing.
7th. Ed. Baltimore, Mosby, 1998.