

## تماس انسان با آلاینده‌ها و خطرات بهداشتی ناشی از آن‌ها

### بخش دوم- مسیرهای تماس و تماس با مواد شیمیایی

#### مسیرهای تماس با مواد شیمیایی

مسیر تماس با ماده شیمیایی مسیری است که به وسیله یک ماده شیمیایی برای ورود به بدن انسان لازم است (از طریق غذا، جذب پوستی یا استنشاق). برای یک ماده شیمیایی این امکان وجود دارد که به طور مستقیم از طریق زخم‌های باز پوست به سیستم گردش خون وارد شده و به کل بدن منتقل گردد. چون آناتومی بدن بر ورود مواد شیمیایی به بدن انسان تأثیرگذار است، تحلیلی از مسیرهای تماس و تشریح فیزیولوژی بدن انسان به ویژه سیستم تنفسی انسان در بخش‌های زیر ارائه خواهد شد.

#### ۱- جذب پوستی

در بیشتر سناریوهای تماس با مواد شیمیایی، اثبات شده که جذب پوستی آلاینده‌های زیست محیطی به طور زیادی در دُز ماده شیمیایی در محیط بسته شرکت می‌کنند. جذب زیر پوستی (Percutaneous absorption) به وسیله ترکیبات زیست شیمیایی و ریز ساختاری پوست تأثیر می‌پذیرند. برای تفسیر و درک بهتر از سرعت جذب/انتقال پوستی خاص در طی ارزیابی تماس/خطر، نیاز به مروری بر خصوصیات پوست می‌باشد.

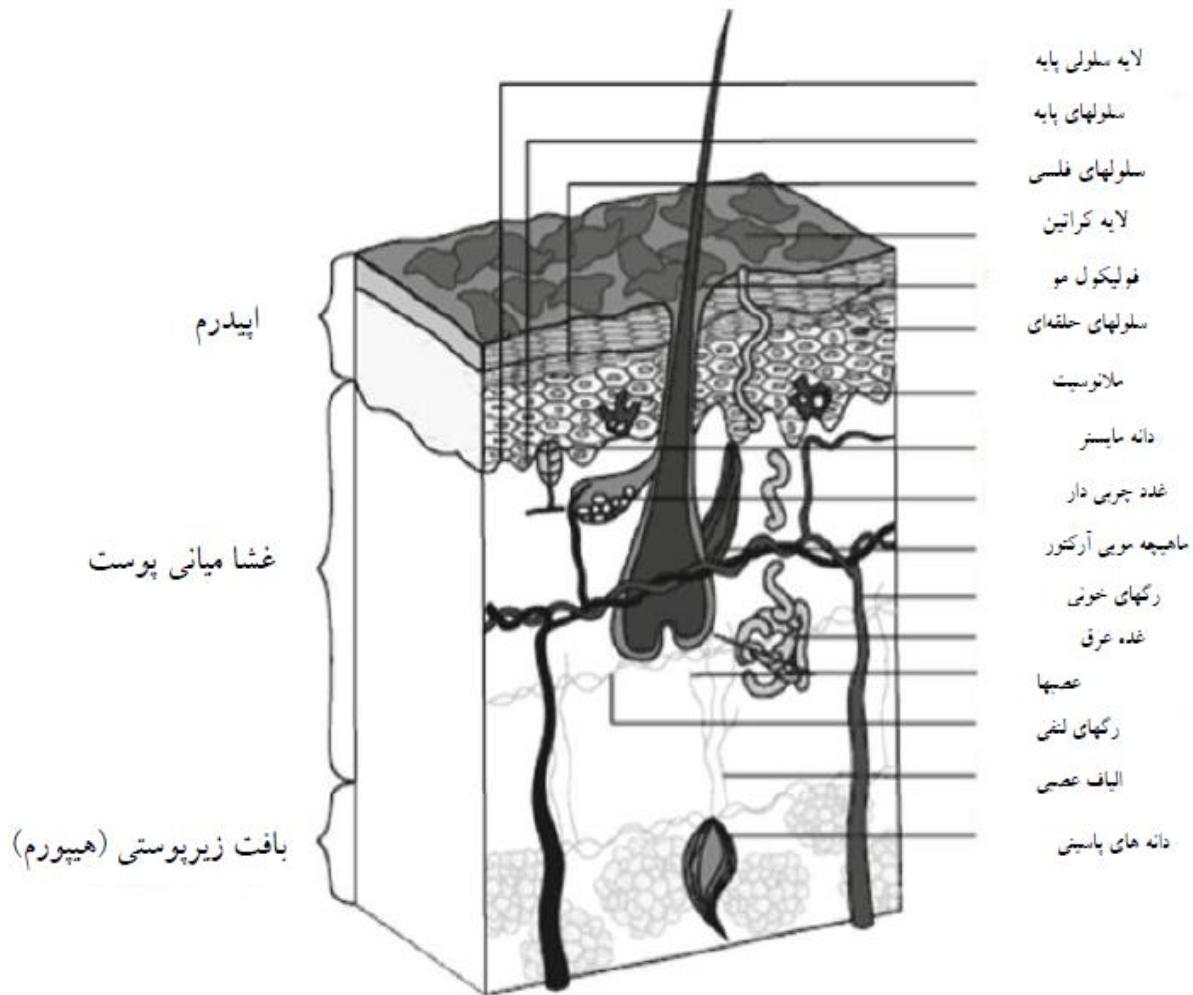
پوست بافتی با سیستم چند لایه‌ای، ناهمگن و سازمان یافته‌گی بالایی است. این بخش از بدن نه تنها بزرگ‌ترین بخش بدن می‌باشد، بلکه شاید پیچیده‌ترین آن نیز باشد که حداقل ۵ نوع مختلف از سلول‌ها در ساختار آن بکار رفته و انوع دیگر سلول‌های گردشی و ایمنی بدن نیز از پوست عبور می‌نمایند. بر حسب تعداد وظایف انجام دهنده، پوست حقیقتاً از سایر ارگان‌های بدن خیلی مهم‌تر می‌باشد. اولاً، به عنوان پوششی زنده در اطراف بدن عمل نموده و محافظت بدن از عوامل فیزیکی، شیمیایی،

ایمنی، عوامل بیماری‌زا، تابش فرابنفش و رادیکال‌های آزاد می‌باشد. علاوه بر این، پوست به عنوان ارگانی حسّی به شمار می‌رود که وظایف تولید غدد مترشحه (*Endocrine functions*) داخلی و تنظیم کننده دمای بدن را بر عهده دارد. علاوه بر تولید واسطه‌هایی برای ایمنی، پوست عواملی را نیز تولید می‌کند که باعث تنظیم رشد و تمایز در بدن می‌شود. این عوامل پوست را بیشتر از یک حامل درونی می‌سازد که می‌توان آن را به عنوان یک بافت پویا و بافتی زنده به حساب آورد که خصوصیات تراوایی آن به تغییر مستعد می‌باشد. بنابراین، عوامل بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی فراوانی هستند که به لحاظ سیستماتیکی برای بررسی باقی مانده‌اند.

پوست دارای دو لایه متمایز است (شکل ۱) : اپiderم (*Epidermis*) که لایه غیرآوندی (*Nonvascular layer*) با ضخامت ۱۰۰ میکرون و پوست (تشکیل دهنده اصلی پوست) است که بافت آبدار عروقی (*Hydrous tissue*) شده با ضخامت ۳۰۰۰-۵۰۰۰ میکرون است که آن را یکی از بافت‌های متصل کننده ساخته است.

غشاء میانی پوست عمدتاً غیر سلولی است ولی در انتهای غنی از رگ‌های خونی (*Blood vessels*) ، رگ‌های لنفاوی (*Lymphatic vessels*) و عصبی (*Nerve endings*) می‌باشد. شبکه‌ای گسترده از مویینه‌های میان‌پوستی به گردش سیستمی اتصال یافته که شاخه‌دهی افقی قابل ملاحظه‌ای از مویرگ-ها و رگ‌های کوچک در میان پوستی برآمده به آشکال پیچیده است و حامی غدد مویی (*Follicles*) و فولیکول‌ها (*Glands*) می‌باشد. رگ‌های لنفاوی پوستی به زهکشی سیال خارج سلولی و پاک نمودن مواد آنتی‌زنی کمک می‌کند. کشسانی غشاء میانی پوست به شبکه‌ای از فیرهای پروتئینی که شامل کلاژن (*Collagen*) (نوع ۱ و ۲) و الاستین (*Elastin*) است منتبه می‌شود که در ماده زمینه‌ای از گلیکوسامینوگلیکان (*Glycosaminoglycan*) بی‌شکل جاسازی شده است. علاوه بر این، غشاء میانی پوست شامل فیبروبلاست‌های (*Fibroblast*) پراکنده، ماکروفاژها (*Macrophages*) و سلول‌های mast و گلوبول‌های سفید نیز می‌باشد.

فولیکل‌های مو و مجاري عروقی (ضمائم پوست) در درون غشاء میانی پوست منشاء یافته و در سطح بیرونی اپیدرم به اتمام می‌رسد (شکل ۱). آن‌ها تنها ۱درصد از کل سطح پوست را اشغال می‌کنند و بنابراین نقش آن‌ها به عنوان کانال‌های انتقال مواد از محیط باز به بستر مویینه‌ای است که برای بیشتر مواد شیمیایی قابل اغماض می‌باشد.

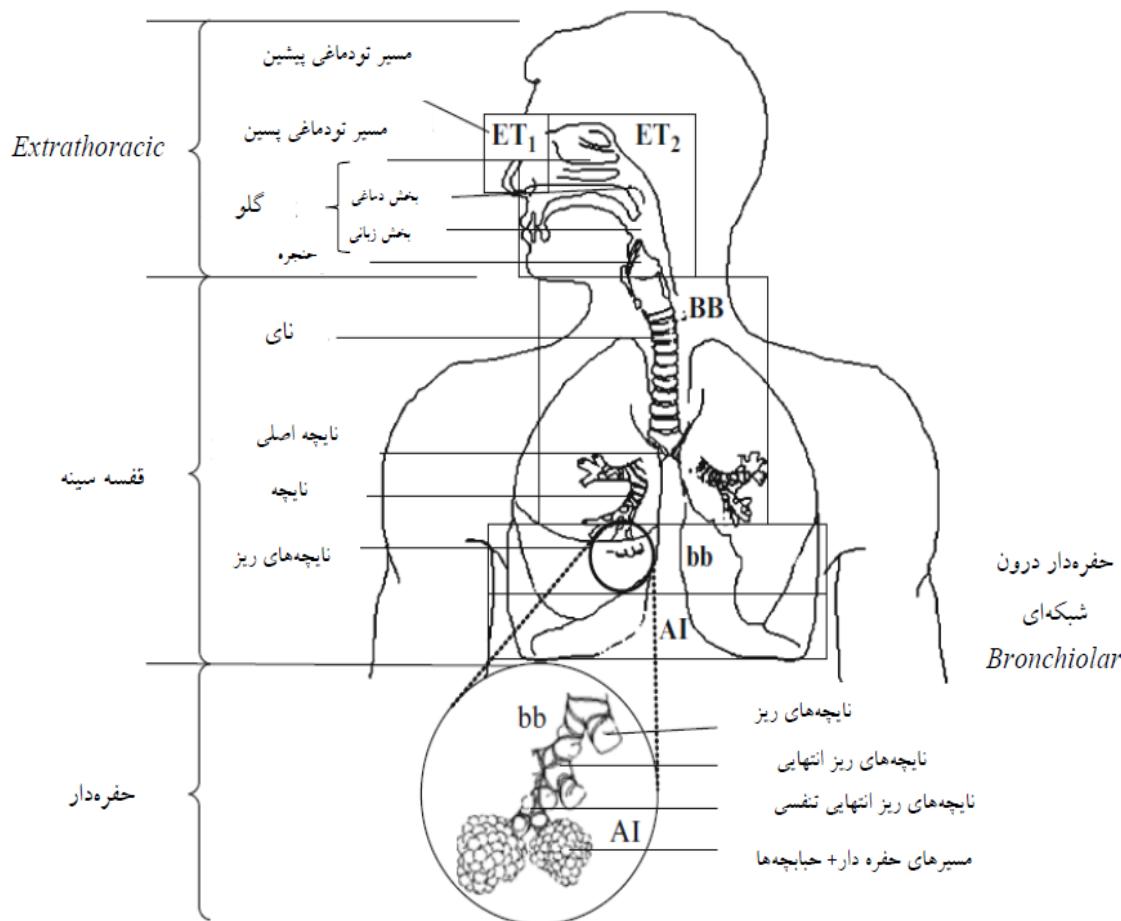


شکل ۱- ساختار و ساختمان پوست

مانع محدود کننده سرعت انتشار برای بیشتر ترکیبات رسوب کننده در سطح پوست در لایه اپیدرمی سطحی *stratum corneum* قرار دارد. به دلیل اهمیت این لایه در تخمین سرعت و گسترش جذب پوستی، ادامه بحث روی بررسی ساختار و وظایف آن متمرکز شده است.

## ۲- تماس و تماس استنشاقی

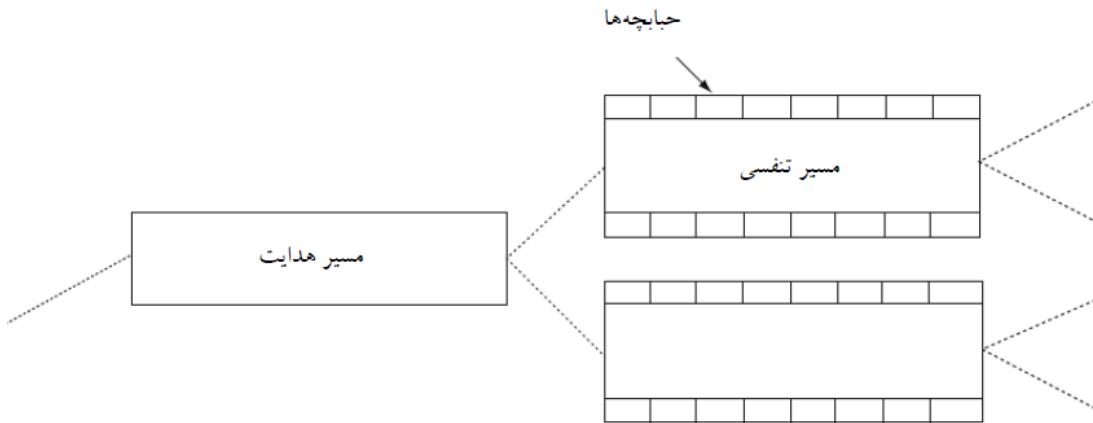
درک رسوب ذرات در رشته‌های تنفسی انسان (*Respiratory tract*) (RT) نیاز به تعریف الگویی مورفومتریک کامل از سامانه تنفسی دارد. جنبه‌های بنیادی رشته‌های تنفسی انسان به صورت مدل تنفسی ساده معلوم شده است (مثلاً ICRP، ۱۹۹۴). با این حال، اطلاعات قابل دسترس محدودی از هندسه تفصیلی سامانه تنفسی مثل ابعاد قسمت‌های متعدد آن وجود دارد. گذشته از این، تفاوت‌هایی در سیستم تنفسی که ناشی از دسترس پذیری و ناشی از تغییرات وابسته به زمان رخ داده از چرخه تنفسی در سامانه استنشاقی می‌باشد وجود دارد. بخش‌های اصلی سامانه تنفسی انسان در شکل ۲ نشان داده شده است (ICRP، ۱۹۹۴).



شکل ۲- آناتومی سامانه تنفسی انسان.

سامانه تنفسی انسان را می‌توان به صورت سه بخش آناتومیکی دید. در هر ناحیه خصوصیات رسوب ذرات و همچنین ساختار آن‌ها متفاوت است. اولین ناحیه شامل مسیرهای ET<sub>۱</sub> extrathoracic (بینی) پیشین یا ET<sub>۲</sub> (مسیرهای دماغی پشتی، حنجره، گلو و دهانه) می‌باشند. این منطقه برای گرم و مرطوب نمودن هوای استنشاق شده مهیا شده است. قسمت extrathoracic به ناحیه مسیرهای nasopharyngeal نیز معروفند.

دومین ناحیه، ناحیه trachea-bronchial یا مسیرهای زیرین است که شامل نواحی Bronchial و BB (bronchiolar) می‌باشد. این ناحیه مسیرهایی را در بر می‌گیرد که جریان هوا را از ناحیه extrathoracic به نواحی تبادل گازی شش انجام می‌دهد. ناحیه BB شامل trachea و bronchi و bronchiol شامل ها و bronchiol های انتهایی است. شاخه‌های نای به دو مسیری که نای (Main bronchi) نامیده می‌شوند تقسیم می‌گردند. این انشعاب تا وقتی که شاخه‌های انتهایی و ساختار مشابه با درخت تقسیم شده پیدا کند ادامه می‌یابد. هر دو مسیرهای extrathoracic و trachea-bronchial به مسیرهای هدایت کننده (conduction airways) نیز معروفند زیرا تبادل هوا به نواحی شش را انجام می‌دهند. نهایتاً ناحیه سوم، ناحیه درون شبکه‌ای حفره‌دار (alveolar interstitial) است که تبادل گاز را انجام می‌دهد. ناحیه AI ناحیه حفره‌دار، یا ناحیه ریوی یا ناحیه acinar نیز نامیده می‌شود. این ناحیه شامل bronchiole های تنفسی، لوله‌های حباب‌دار، بافت اتصال دهنده درون شبکه‌ای و حفره‌ای می‌باشد. چندین مطالعه در مورد بعد قسمت‌های مختلف سامانه تنفسی صورت گرفته که کار مشکلی می‌باشد زیرا مسیرها ساختار و ساختمان سه بُعدی دارند. در مطالعات علمی تحقیقات انجام شده، با استفاده از تکه شش‌های نرمال برای تعریف ابعاد مسیرها انجام شده است (مثلاً ویبول، ۱۹۶۳). از آنجا که بیشتر مسیرها ساختاری مشابه با ساختار استوانه دارند، با استفاده از طول و قطر می‌توان آن‌ها را تعریف نمود (شکل ۳). واضح است که توصیف فوق از سامانه تنفسی نوعی ساده‌سازی از آن می‌باشد.



شکل ۳-نمایی از مورفولوژی شُش به صورتی که در مدل‌های شُش با انشعاب‌های دو شاخه‌ای استفاده می‌شود.

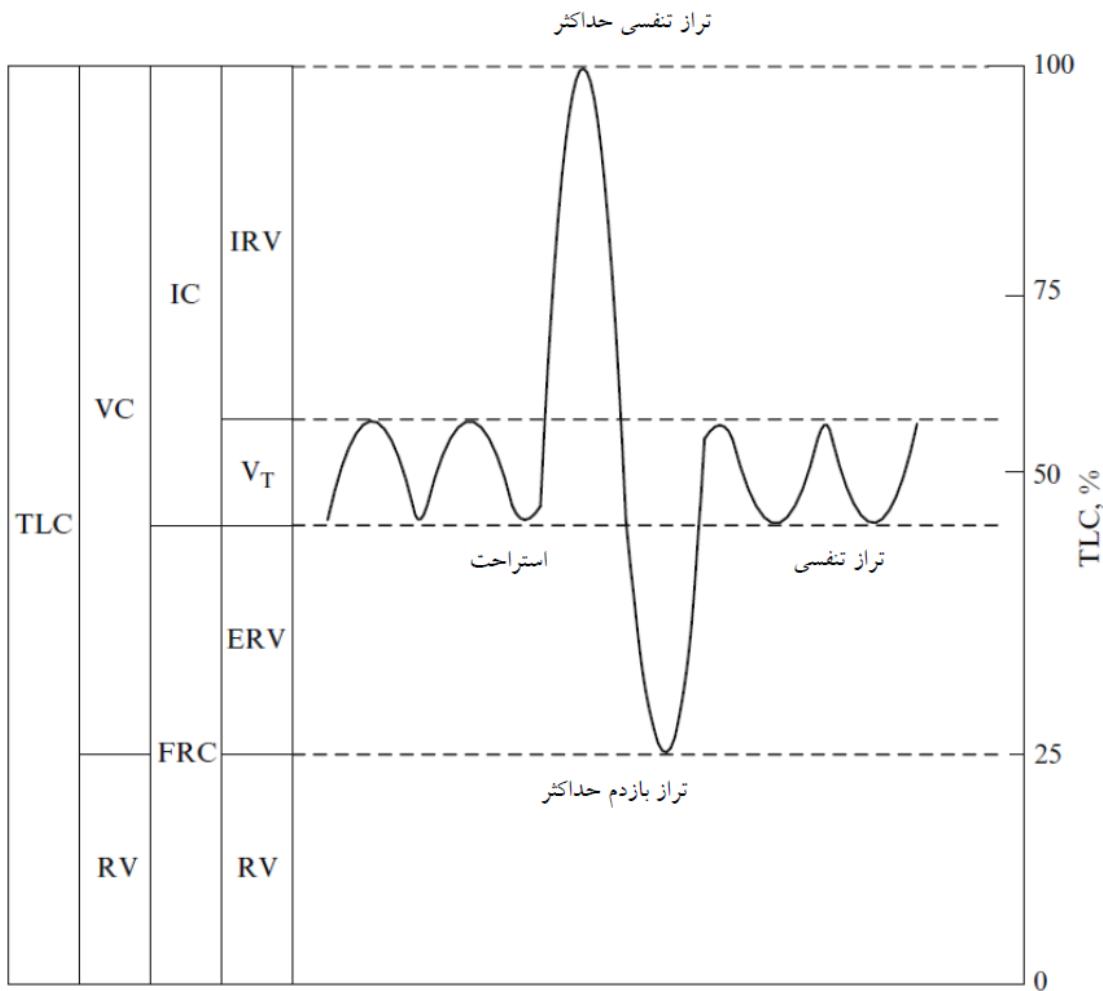
گسترده‌ترین الگوی شُش استفاده شده، الگوی متقارن ویبل (ویبل، ۱۹۶۳) است که به الگوی A معروف می‌باشد (جدول ۱). در این مدل ۲۴ نسل مسیر وجود دارد (۲۳ تراز دو شاخه‌ای) که شاخه‌ها به طور متقارن (دو بخشی) است که توالی صفر نای و ۲۳ نسل حبابچه (*Alveoli*) وجود دارد. از آنجا که هر نسل به دو شاخه تقسیم می‌شود تعداد شاخه‌ها در هر نسل  $Z$  برابر با  $N_z=2^Z$  می‌گردد. جدول ۱-۹ خصوصیات مدل ویبل A را برای ساختار سامانه تنفسی انسان ارائه نموده است (ICRP، ۱۹۹۴). نسل‌های ۰-۱۵ متناظر با مسیرهای جریان بوده و باقیمانده ناحیه تبادل گاز می‌باشند. یک انسان بالغ سالم تعداد حبابچه‌هایی بین ۱۲۰۰-۴۰۰ میلیون با سطح تبادل هوای نزدیک به ۸۰ متر مربع دارند.

از آنجا که سطح مقطع عرضی کل با فاصله نفوذ افزایش می‌یابد، سرعت متوسط هوا در مسیرهای انتهایی کاهش خواهد یافت. زوایای گرانشی مسیرهای هوا که در الگوهای شُش تکی در درون هر نسل یکنواخت است، باوضع بدن (وضعیت سرپایی، خوابیده . . .) تغییر می‌کند. چندین ساده‌سازی در مدل A ویبل مثل انشعاب متقارن و کمتر از پیش‌بینی کردن مسیرهای tracheobronchial صورت گرفته است. گذشته از این، قطر و طول مسیرهای حبابدار خیلی کوچک بوده و همچنین در تعداد نسل‌های بالا شروع شده‌اند. بنابراین تصویر ویبل نوعی ساده‌سازی از درخت نای انسان است که شاخه-

دهی نایچه‌ها نامنظم است ولی خوب تعریف نشده و نسبت به خصوصیات هندسی انشعابات نای متفاوت با زمان، تغییر ناپذیرند. علاوه بر این، سطح مسیر tracheobronchial با برون پوشش‌های مویهدار ندارد که تغییرات وابسته به زمان در هندسه مسیرهای انسانی در مدل ویبل در نظر گرفته نشده است. مشکل عمدۀ در الگوسازی سامانه تنفسی تشریح سامانه دینامیکی در درخت تنفسی انسان می‌باشد که تغییرات آن با زمان رابطه داشته و خصوصیات تغییرپذیری آن بین انسان‌های مختلف تغییر می‌کند. به هر حال، مدل ویبل معروف‌ترین مدل با گستردگترین کاربرد در این زمینه است. جدول ۱ نشان می‌دهد که اکثر حجم شُش در ناحیه حفره‌دار قرار گرفته و از آن احاطه شده است. مسیرهای extrathoracic در یک انسان بالغ حجمی در حدود ۵۰ میلی‌لیتر دارد، ناحیه trachea-bronchial حجمی برابر با ۱۰۰ میلی‌لیتر، در حالی که حجم باقیمانده شُش (بین ۲۰۰۰ و ۴۰۰۰ میلی‌لیتر در وضعیت دم و ۶۰۰۰ میلی‌لیتر وقتی که بطور کامل توسط یک مرد بالغ پر می‌شود) را ناحیه حفره‌دار به خود اختصاص می‌دهد (فینلای، ۲۰۰۵). ابعاد مسیرها به دلیل عواملی که ناشی از سن، جنس، نژاد و وزن می‌باشد تغییر می‌کند. مدل ویبل A می‌تواند به صورت رشته‌ای از فیلترها در نظر گرفته شده و کسر رسوب‌های هر ناحیه را می‌توان بعد از به حساب آوردن اثر فیلترینگ مسیرهای قبلی محاسبه نمود. در هر ناحیه از شُش رسوب با استفاده از توابع تجربی مورد محاسبه قرار می‌گیرد. آنatomی رشته‌های تنفسی رسوب ذرات را تعیین می‌کند. از طرفی اهمیت خاص وجود دارد که اهمیت دوره و فرآیند سیکل تنفسی (فیزیولوژی) را تعیین می‌کند. شدت مُد تنفس (هواکش‌های بینی، افزاینده‌های تودماگی) به فعالیت Inhalability به مُد تنفسی نیز بستگی دارد. فیزیولوژی شُش بر مبنای چندین پارامتر از جمله پارامترهای زیر تعیین می‌گردد (شکل ۴ را هم ببینید).

جدول ۱- معماری شُش انسان مطابق با الگوی متقارن ویل A برای انسان‌های بالغ با حجم ۴۸۰۰ میلی‌لیتر و تقریباً سه چهارم ناشی از استنشاق (ICRP, ۱۹۹۴).

سرعت جریان لیتر بر ثانیه											
ردیف	نام	دستگاه	سایز (cm)	دستگاه	سایز (cm)	دستگاه	سایز (cm)	دستگاه	سایز (cm)	دستگاه	نام
۳۰	۴۳۵۰	۳۹۳	۳۰/۸	۳۰/۸	۲/۵۴	۱۲	۱/۸	۱	۰	نای	
۱۱	۳۲۱۰	۴۲۷	۴۱/۸	۱۱/۸۵	۲/۳۳	۴/۷۶	۱/۲۲	۲	۱	نایچه اصلی	
۴/۱	۲۳۹۰	۴۶۲	۴۵/۸	۳/۹۷	۲/۱۳	۱/۹	۰/۸۳	۴	۲	نایچه فرعی	
	۱۷۲۰	۵۰۷	۴۷/۲	۱/۵۲	۲	۰/۷۶	۰/۵۶	۸	۳		
۳/۲	۱۱۱۰	۳۹۲	۵۰/۷	۳/۴۶	۲/۴۸	۱/۲۷	۰/۶۵	۱۶	۴	نایچه قطعه‌ای	
۴/۴	۶۹۰	۳۲۵	۵۴	۲/۳	۳/۱۱	۱/۰۷	۰/۳۵	۳۲	۵	نایچه با خضرهای در دیواره	BB
	۴۳۴	۲۵۴	۵۷/۵	۳/۵۳	۳/۹۶	۰/۹	۰/۳۵	۶۴	۶		
	۲۷۷	۱۸۸	۶۱/۴	۳/۸۵	۵/۱	۰/۷۶	۰/۲۸	۱۲۸	۷		
	۱۶۴	۱۴۴	۶۵/۸	۴/۴۵	۶/۹۵	۰/۶۴	۰/۲۳	۲۵۶	۸		
	۹۹	۱۰۵	۷۱	۵/۱۷	۹/۶۵	۰/۵۴	۰/۱۸۶	۵۱۲	۹	نایچه انتهایی	
	۶۰	۷۳/۶	۷۷/۲	۶/۳۱	۱۳/۴	۰/۴۶	۰/۱۵۴	۱۰۲۴	۱۰		
۷/۴	۳۴	۵۲/۲	۸۴/۸	۷/۱۶	۱۹/۶	۰/۳۹	۰/۱۳	۲۰۴۸	۱۱		
۱۶	۲۰	۳۴/۴	۹۴/۶	۹/۸۲	۲۸/۸	۰/۱۳۳	۰/۱۰۹	۴۰۹۶	۱۲	نایچه‌های خیلی ریز با ماهیچه‌هایی	
	۱۱	۲۳/۱	۱۰۶	۱۲/۴۵	۴۴/۵	۰/۲۷	۰/۰۹۵	۸۱۹۲	۱۳	در دیواره	
	۶/۵	۱۴/۱	۱۲۳/۴	۱۶/۴	۶۹/۴	۰/۲۳	۰/۰۷۴	۱۶۳۸۴	۱۴		
۳۱	۳/۸	۸/۹۲	۱۴۵/۱	۲۱/۷	۱۱۳	۰/۲	۰/۰۶۶	۳۲۷۶۸	۱۵	نایچه‌های بسیار ریز انتهایی	
۶۰	۲/۰	۵۱۰	۱۷۴/۸	۲۹/۷	۱۸۰	۰/۱۶۵	۰/۰۶	۶۵۵۳۶	۱۶	نایچه‌های بسیار ریز تنفسی	
	۱/۱	۲۸۲۲	۲۱۶/۶	۴۱/۸	۳۰۰	۰/۱۴۱	۰/۰۵۴	۱۳۱/۹\times 10^{-3}	۱۷		
	۰/۵۷	۱/۹۴	۲۷۷/۷	۶۱/۱	۵۳۴	۰/۱۱۷	۰/۰۵	۲۶۲\times 10^{-3}	۱۸		
۲۱	۰/۳۱	۱/۱۰	۳۷۰/۹	۹۳/۲	۹۴۴	۰/۰۹۹	۰/۰۴۷	۵۲۴\times 10^{-3}	۱۹	مجاري حفره دار	
	۰/۱۷	۰/۱۶	۵۱/۰/۴	۱۳۹/۵	۱۶۰۰	۰/۰۸۳	۰/۰۴۵	۱/۰۵\times 10^{-6}	۲۰		
	۰/۰۸	۰/۳۲	۷۳۴/۷	۲۲۴/۳	۳۲۲۰	۰/۰۷	۰/۰۴۳	۲/۱۰\times 10^{-6}	۲۱		
	۰/۰۴	۰/۱۸	۱۰۸۴	۳۵۰	۵۸۸۰	۰/۰۵۹	۰/۰۴۱	۴/۱۹\times 10^{-6}	۲۲		
۵۵۰	---	۰/۰۹	۱۶۷۵	۵۹۱	۱۱۸۰۰	۰/۰۵	۰/۰۴۱	۸/۳۹\times 10^{-6}	۲۳	کیسه حفره دار، حفرات، ۲۱ عدد در هر کیسه	
			۴۸۰۰	۳۲۰۰		۰/۰۲۳	۰/۰۲۸	۳۰۰\times 10^{-6}			Al



شکل ۴- نموداری از پارامترهای حجم هوای مختلف استفاده شده در RP برای تشریح سیکل تنفسی. (TLC) ظرفیت کل شش؛ (VC) ظرفیت حیاتی؛ (RV) حجم باقیمانده؛ (FRC) ظرفیت باقیمانده عملی؛ (IRV) حجم معکوس تنفسی؛ (ERV) (حجم معکوس هوادهی)؛ (V<sub>T</sub>) حجم جاری؛ (IC) ظرفیت تنفسی.

- **حجم جاری (V<sub>T</sub>)**: حجمی از هواست که در طی یک دوره تنفسی، تنفس شده و به بیرون داده می‌شود (۳۸۰۰-۵۰۰۰ میلی‌لیتر بسته به سطح تمرين).

- **فراوانی تنفس (f)**: به صورت تعداد تنفس‌های جاری در هر دقیقه تعريف می‌شود (۱۲-۱۸ بـ دقیقه برای فعالیت نرمال).

- **ظرفیت کل شش (TLC)**, حجم کل فضاهای هوایی شُش زمانی که کاملاً متورم شده باشد (تنفس حداکثر) (حدود ۶۰۰۰-۷۰۰۰ میلی‌لیتر).

- ظرفیت باقیمانده عملی (FRC) (*Functional residual capacity*) حجمی از شُش در انتهای تنفس نرمال یا شروع تنفس نرمال است (نزدیک به ۳۰۰۰ میلیلیتر برای افراد بالغ).
- حجم باقیمانده (RV) (*Residual volume*) حجم باقیمانده فضاهای هوایی است که شخص حداقل حجمی از هوا را تنفس کند.
- ظرفیت حیاتی (VC) (*Vital capacity*), حداقل حجمی از هواست که شخص می‌تواند تنفس نماید (نزدیک به ۴۰۰۰ میلیلیتر در افراد بالغ).
- حجم تنفسی اجباری در ثانیه (FEV<sub>1</sub>) (*Forced expiratory volume*), حداقل حجم هوایی که یک شخص نمونه بتواند در طی یک ثانیه وقتی حجم حداقلی از فضاهای هوایی وجود داشته باشد تنفس نماید.