

Bronşial Astımda Mukosilier Disfonksiyon ve İnhaler Steroid Tedavisinin Mukosilier Klirens Etkisi

Nejat Altıntaş*, İlyas Yıldırım**, Ekrem Aslan*, Ayşen Helvacı*

*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, **S.B. Balıkesir Devlet Hastanesi

ÖZET

Amaç: Bronşial astımda hava yollarında enflamasyon, mukus hipersekresyonu ve mukosilier klirensde azalma mevcuttur. Invivo mukosilier klirens radyoaktif işaretlenmiş birkintilerin atılım oranlarının gamma kamera ile ölçülmesi ile hesaplanabilir. İnhaled steroidlerin astımlı hastalarda mukosilier klirensi artırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda astımlı hastalarda, mukosilier klirensi ve inhale steroidlerin mukosilier klirens üzerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Mayıs 2009 ve Temmuz 2010 tarihleri arasında göğüs hastalıkları kliniğine başvuran bronşial astım tanısı almış uzun dönem salmeterol tedavisi almış fakat inhale steroid tedavisi almamış ve balgam çıkışı olan hastalar alındı. İnhaled steroid tedavisi düzenlenmeden önce hastalara solunum fonksiyon testleri ve ventilasyon testleri yapıldı. Ölçümlerden sonra hastalara günde 800 mcg/gün budesonid inhalasyon şeklinde 4 ay boyunca uygulandı ve daha sonra solunum fonksiyon testleri ve ventilasyon sintigrafisi yinelenildi. Klirens gamma kamerası ile ölçüldü. Radioaerosol olarak ¹²⁵I DTPA kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya 14 kadın, 11 erkek olmak üzere toplam 25 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 41.8 yıldır. Steroid tedavisi öncesi, ortalama FEV1 % 60.40, FEV1/FVC 63.58 bulundu. ventilasyon sintigrafisinde 120. dk.'da trakeadaki radioaerosol retansiyonu ortalama % 52.56 bulundu. Dört aylık steroid tedavisi sonrası trakeada ölçülen radioaerosol retansiyonu ortanda % 106.92 bulundu. Solunum fonksiyon testleri ile mukosilier klirens arasında yüksek korelasyon bulundu ($r=0.56$ $p<0.0001$) ayrıca tedavi öncesi ve sonrası mukosilier klirensde artış yönünde fark oldukça anlamlı bulundu ($p<0.0001$).

Sonuç: Astımda antiinflamatuar tedavinin değerlendirilmesinde klinik bulguların laboratuvar bulgularıyla da desteklenmesi gerekir. Radioaerosol ölçüm metodu ile mukosilier klirensin değerlendirilmesi, noninvaziv ve güvenilir bir teknik olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: astım bronşiale, mukosilier klirens, inhale steroid tedavisi

SUMMARY

Mucociliary Dysfunction in Bronchial Asthma and Effect of Inhaled Corticosteroids Treatment on Mucociliary Clearance

Objective: Bronchial asthma is characterized by airway inflammation, mucus hypersecretion and impaired mucociliary clearance (MCC). In vivo mucociliary clearance rates can be measured by following the rate of degress of radiolabeled marked cumulant, by gamma camera. Inhaled steroids have been shown to enhance mucociliary clearance rates to varying degrees in patients with asthma. We investigated baseline MCC and the effect of inhaled corticosteroid on MCC in chronic asthmatics while on long-term treatment with salmeterol.

Material and Methods: Between May 2009 and July 2010, patients applied to chest disease outpatient clinic with diagnosis of asthma who were on long-term salmeterol treatment however did not receive inhaled steroid treatment and had a sputum production were recruited into the study. Pulmonary function test, ventilation test were done before commencement of inhaled steroid treatment. Eight-hundred mcg/day budesonid inhaled treatment started and measurements were repeated 4 months after beginning of inhaled steroid treatment. Mucociliary clearance was measured with gamma camera. ¹²⁵I DTPA were used as a radioaerosol.

Results: We recruited 25 patients with mean age 41.8 years, of these patients, 14 were female and 11 were male. Mean FEV1 was 60.40% and FEV1/FVC was 63.58% before steroid treatment. Radioaerosol retention in trachea was 52.56% at the 120 th minutes in ventilation scintigraphy. After 4 months of steroid treatment, measured radioaerosol retention in trachea was 106.92 %. There was high and significant correlation between pulmonary function test and mucociliary clearance ($r=0.56$ $p<0.0001$). and mucociliary clearance difference was statistically significant between before and after treatment ($p<0.0001$).

Conclusion: To evaluate antiinflammatory treatment in asthma, clinical findings should be supported by laboratory findings. Radioaerosol measurement is non-invasive and reliable robust technique to evaluate mucociliary clearance.

Key words: asthma bronchiale, mucociliary clearance, inhaled steroid treatment

Alındığı Tarih: 18.03.2013

Kabul Tarihi: 14.08.2013

Yazışma adresi: Uz. Dr. Nejat Altıntaş, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul

e-posta: nejatalintas@gmail.com

GİRİŞ

Son yıllarda astım tedavi rehberlerinde inhaler anti-inflamatuvar tedavinin önemi belirtilmiştir ⁽¹⁾. İnhaler anti inflamatuvar ajanlar semptomları rahatlatır, bronşial ve histolojik incelemelerde hava yolu inflamasyonunda düzelme görülür ⁽¹⁾. Astıma hava yolu obstrüksiyonun yanı sıra mukosilier klirens disfonksiyonu eşlik eder. Astım hastalarında alerjen maruziyeti trakeal mukus sekresyonunu azaltır ⁽²⁾. Bu anormalliğin altındaki neden bilinmemekle beraber, hava yolu inflamasyonun bu patofizyolojik olaya neden olduğunu düşünülmektedir ⁽³⁾.

Sekretuar disfonksiyon anormalliklerinin ölçülmesinde bir yol trakeada mukus hareketinin hızının teflon diskler ve floroskopi kullanılarak tespit edilmesi ve mukusun ilerleyişinin gösterilmesidir. Diğeri ise inhale radioaerosollerin trakeal ve lobar mukusla işaretlenmesi ve zamanla radioaktif mukus hareketlerinin ölçülmesidir. Astımda yetersiz mukosilier klirens radioizotop yöntemle de ölçülebilmektedir.

Mukosilier klirens bir çok faktöre bağımlıdır; balgamın miktarı, niteliği, viskozitesi, silier fonksiyon epitelyumsal bütünlük bozulması ⁽⁴⁾.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarla inflamasyonun astımdaki rolünün anlaşılması astımda kullanılan anti inflamatuvar tedavinin değerini artırmıştır ^(5,6). Anti inflamatuvar tedavi etkinliğini değerlendirmek için kinik bulguların düzelmesi ve laboratuvar bulgularında da iyileşmenin gösterilmesi gerekir ⁽⁷⁾.

Anti inflamatuvar tedaviyle mukosilier klirenste düzelme beklenir. Kortikosteroidlerin akut olarak mukosilier klirens etkileri gösterilmemiştir. Fakat oral prednisolon alan astmatiklerde iki haftalık tedavi sonunda mukosilier klirenste bir iyileşme olduğu gösterilmiştir ⁽⁸⁾.

Çalışmamızda astımlı hastalarda mukosilier disfonksiyonu değerlendirdik ve şimdiye kadar yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilen; anti inflamatuvar tedavinin mukosilier klirenste yaptığı iyileştirici etkileri araştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mayıs 2009 ve Temmuz 2010 tarihleri arasında göğüs hastalıkları polikliniğine başvuran bronşial astım tanısı ile takip edilen hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı.

Bronşial astım tanısı astım tedavi rehber kriterlerine göre konuldu ⁽⁹⁾. Çalışmaya alınan hastalar düzenli tedavi alamayan yalnızca ataklar sırasında ilaç kullanan ve son 3 aydır inhaler steroid tedavisi almayan, balgam çıkarmaya devam eden hastalardan oluşuyordu.

Ventilasyon sintigrafisi (Toshiba GC 501-A, Japan, 2008) nebulizer (Omron healthcare europe, ultraair NE-U17 pro, Netherlands, 2009) yardımıyla yaklaşık 2 mikron çaplı diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA) partiküllerinin hastaya inhalasyon yoluyla verilmesi ile yapıldı. Nebülizerlerin haznesine teknesyumla işaretlenmiş DTPA konuldu. Bu nebulizerin bir ucu hastanın ağzına bir ucu da 7 ila 10 litre/dk. hızda ayarlı oksijen tüpüne takıldı. İnhalasyon sırasında buruna klemp takıldı. Böylece ağız yoluyla inhalasyon sağlandı. Solunum işlemi hasta (yatar pozisyonda iken, 5-7 dk. bu sistem içinden geçen böylece bölgesel ventilasyon karakterine göre aerosollerin dağılımı sağlandı. Solunum işlemi biter bitmez hastadan posterior pozisyonda gama kamera yardımıyla 300 sn.'lik görüntü elde edildi. İki saatlik bir aradan sonra tekrar 300 sn.'lik görüntü alınarak çalışma bitirildi.

Data analizi

Elde edilen görüntülerden akciğerlerin periferal santal ve trakea üzerinden olmak üzere bölgesel ilgi alanları çizildi. Bu ilgi alanlarındaki sayımlar ADAC pegasys computer yardımıyla yapıldı. İki saat içindeki bu ilgi alanlarındaki sayımların değişimleri konstitusyonel olarak hesaplandı. Mukosilier klirens değerlendirilmesinde trakeadaki radioaerosol retansiyonundaki değişimler kullanıldı. Tedavi öncesi dönemde hastalara solunum fonksiyon testleri de uygulandı.

Ventilasyon sintigrafisi yapıldıktan sonra hastalara inhalasyon şeklinde kortikosteroid tedavisi başlandı. Hastaların her ay düzenli olarak fizik muayeneleri yapıldı. Bu sürenin sonunda hastalara tekrar ventilasyon sintigrafisi uygulandı ve trakea bölgesinde radioaero-

sol retansiyonundaki değişim tekrar elde edildi.

İstatistiksel analizler

Veriler SPSS 15.0 paket programı kullanılarak (SPSS., inc Chicago, USA) analiz edildi. Parametrelerin sonuçları ortalama±standart sapma olarak verildi.

Bağımlı devamlı değişkenler için Eşli örnek t-testi kullanıldı. Solunum fonksiyon testleri ile mukosilier klirens arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla pearson korelasyon katsayısı kullanıldı.

BULGULAR

Hazırlanan protokole göre toplam 25 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 11'i erkek (% 44) 14'ü (% 56) kadındı. Ortalama yaş 41.8±7.3 en küçük yaş 23 en büyük yaş 70 idi. Ortalama hastalık yaşı 10,5 idi.

Tedavi öncesi solunum fonksiyon testleri sırasında FEV=% 60.4±12.6 , FEV1/ FVC= % 63.9±14.7 ventilasyon sintigrafisinde 120. dk. trakeada ölçülen radioaerosol retansiyonu ortalama % 52.7±9.7 idi. Dört aylık steroid tedavisi sonrası FEV=% 80±18.7, FEV1/ FVC= % 85±22.3. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.0001). Yine trakeada ölçülen radioaerosol retansiyonu % 106.9±23.5 bulundu. Trakeadaki radioaerosoldaki artış mukosilier klirensi yansıttığı için, tedavi öncesi ve sonrası mukosilier klirenste fark oldukça anlamlı bulundu (p<0.0001) (Tablo 1).

Tablo 1. Solunum fonksiyon ve ventilasyon testlerinin tedavi öncesi ve sonrası değerleri.

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P değeri
FEV	% 60.4±12.6	% 80±18.7	p<0.0001
FEV1/FVC	% 63.9±14.7	% 85±22.3	p<0.0001
Radioaerosol retansiyonu	% 52.7±9.7	% 106.9±23.5	p<0.0001

Solunum fonksiyon testleri ile mukosilier klirens arasında oldukça yüksek korelasyon bulundu (r=0.56 p<0.0011).

TARTIŞMA

Bronşial astım patogeneğinde inflamasyon önemli rol oynamaktadır. İnflamasyon çeşitli nedenlerle oluşmakta ve hava yollarında birtakım değişikliklere neden olmaktadır. Bu değişikliklerden biri de epitelyum

harabiyeti ve silia fonksiyonunun bozulmasına bağlı mukosilier klirensteki yavaşlamadır ⁽¹⁰⁾. İnflamasyonla yakından ilişkili olan mukosilier klirensin antiinflamatuvar tedavi ile düzelmesi beklenir. Balgamin miktarı, viskozitesi, niteliği mukosilier klirensi etkiler ⁽¹¹⁾.

Mesina ve ark. akut astım nedeniyle hospitalize edilen hastalarda ciddi fakat reversible mukosilier klirens anormalliğini göstermişlerdir ⁽¹²⁾. Çalışmada depozisyon paternleri, partikül dağılımı, tedavi ile değişimi ve solunum paterni karşılaştırılmış astımlı hastalarda mukosilier klirensin normal gönüllülere göre daha yavaş olduğu gösterilmiştir. Hastaneye yatırıldığında % 96 olan başlangıç radioaerosol retansiyonu iki saat boyunca aynı bulunmuştur, bu değer mukosilier klirensin az olduğunu gösterir. Tedaviye başladıktan 4 ay sonra 2 saat sonrası mukosilier aktivitede % 71 artış görülmüştür. Astım nedeniyle hospitalize edilen hastalarda hastaneden çıktıktan sonrada klirenste artma, spirometrik parametrelerden düzelmeye olduğu gösterildi.

Mesina radioaerosol retansiyonlarını hesaplarken tüm akciğerdeki aktiviteyi ölçmüşlerdir ⁽¹²⁾. Biz ise çalışmamızda yalnızca trakeadaki radioaerosol retansiyonundaki değişimleri kaydettik.

Radioaerosoller alveol duvarından kan dolaşımına katılarak (alveol klirens) ve bronş mukozasından epitelyum yüzeyindeki silia fonksiyonlarıyla trakeaya doğru ilerleyerek (mukosilier klirens) temizlenir. Radioaerosollerin trakeaya doğru hareketi epitelyum yüzeyindeki silia fonksiyonunun ve epitelyum bütünlüğüne bağlı olduğundan iki saatlik retansiyon değerlerini trakeadan hesapladık.

Tedavi öncesinde hesaplanan 120. dk. sonundaki retansiyonunu % 52.56 bulduk. Normal insanlarda bu aktivitenin % 100 üzerinde olması gerekiyordu. Bu sonuç hastalarımızda mukosilier klirenste azalmayı göstermektedir.

Astmatik akciğer hastalarında mukosilier klirens ölçümü zordur. Birinden diğerine mukosilier klirens farklılıkları bir diğer sorundur. Artmış sorunlara karşın son zamanlarda yapılan çalışmalar kronik astım ve kronik obstruktif pulmoner hastalıkta mukosilier klirensin iyi bir noninvaziv teknik olabileceğini gös-

teriyor. Spirometrik bir araştırma pulmoner fonksiyon testleri gibi diğer testler hasta ataklar arasında çalışılmışsa da astım gibi genel hastalık taramalarında sıklıkla yetersiz kalır. Bu testler daha çok bronko-konstriksiyon derecesini gösterir.

Kortikosteroidlerle yapılan çalışmalarda steroidlerin akut olarak mukosilier klirensi etkilemedikleri fakat uzun sürede ise mukosilier klirensi iyileşme yaptığı gösterilmiştir. Mukosilier klirensin yaş, sigara içimi, beta-2 agonistlerden etkilenmediği gösterilmiştir ⁽¹³⁾. Oral prednisolon tedavisi alan astmatiklerde iki haftalık bir sürede mukosilier klirensi iyileşme olduğu gösterildi ^(14,15).

Biz hastalarımızda inhalasyon şeklinde budosenid kullandık. Tedavi sonrasında beklediğimiz gibi traheada iki saat sonundaki radioaerosol retansiyonunu artmış bulduk. Mukosilier klirensindeki bu iyileşmeyi inflamasyondaki iyileşme ile açıklayabiliriz

Radioaerosol retansiyonu ve FEV1 ve FEV1/FVC arasında araştırılan ilişki sonucunda korelasyon saptandı. Bu da beklediğimiz bir sonuçtu. Yapılan çalışmalarda bronkodilatör ile tedavinin mukosilier aktivite üzerine belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁶⁾.

Sonuç olarak, çalışmamız gösterdi ki, anti inflamatuvar tedavinin değerlendirilmesinde mukosilier klirensin ölçülmesi non-invaziv bir teknik olarak kullanılabilir. Mukosilier klirensin güçlü bir parametre olarak kullanılabileceğini göstermek için daha fazla vaka ile yürütülecek prospektif çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- Freishtat RJ, Nagaraju K, Jusko W, Hoffman EP. Glucocorticoid Efficacy in Asthma: Is Improved Tissue Remodeling Upstream of Antinflammation. *J Invest Med* 2009; 2:213-215.
- Hill VL, Wood PR. Asthma epidemiology, pathophysiology, and initial evaluation. *Pediatr Rev* 2009; 30: 331-335.
<http://dx.doi.org/10.1542/pir.30-9-331>
PMid:19726699
- Yüksel H, Yüksel D, Demir E, Tanaç R, Kayaliodlu M. Effect of inhaled steroid therapy on distribution of Tc-99m DTPA radioaerosol in asthmatic children. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 361-5.
<http://dx.doi.org/10.2500/108854100778249114>
- Matsuo Y, Ishihara T, Ishizaki J, Miyamoto KI, Higaki M, Yamashita N. Effect of betamethasone phosphate loaded polymeric nanopartides on a murine asthma model. *Cell Immunol* 2009; 4: 134-137.
- Boulet LP, Turcotte H, Prince P, et al. Benefits of low-dose inhaled fluticasone on airway response and inflammation in asthma. *Respir Med* 2009; 103: 1554-63.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.02.015>
PMid:19692221
- Yüksel H, Yüksel D, Demir E, Tanaç R. Influence of inhaled steroids on pulmonary epithelial permeability to Tc99m-dTPA in atopic asthmatic children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 1888-92.
- Guleria R, Singh TR, Sinha S, Padhy AK, Gupta K, Pande JN. Effect of inhalation of salbutamol, beclomethasone dipropionate & ipratropium bromide on mucociliary clearance in some patients with chronic stable bronchial asthma. *Indian J Med Res* 2003; 117: 158-63.
PMid:14604304
- Chen AC, Tsai JI, Tsai JJ, Lin CC, Lee CC, Kao A. The effects of one-week fluticasone propionate inhalation therapy for Tc-99m DTPA radioaerosol distribution in asthma of children: a preliminary report. *Lung* 2003; 18: 149-55.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00408-003-1016-z>
- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. 2012. www.ginasthma.org (accessed 04 august 2013)
- MaII MA. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2008; 2: 13-24.
<http://dx.doi.org/10.1089/jamp.2007.0659>
PMid:18518828
- Voynow JA, Rubin BK. Mucins, mucus, and sputum. *Chest* 2009; 135: 505-12.
<http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0412>
PMid:19201713
- Messina MS, O'Riordan TG, Smaldone GC. Changes in mucociliary clearance during acute exacerbations of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 993-7.
http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.993
PMid:2024856
- Hasani A, Toms N, O'Cormor J, Dilworth JP, Agnew JE. Effect of salmeterol xinafoate on lung mucociliary clearance in patients with asthma. *Respir Med* 2003; 97: 667-71.
<http://dx.doi.org/10.1053/rmed.2003.1498>
PMid:12814152
- Newman SP, Steed KP, Hooper G, Jones 11, Upchurch FC. Improved targeting of beclomethasone dipropionate to the lungs of asthmatics with the Spacehaler. *Respir Med* 1999; 93: 424-431.
<http://dx.doi.org/10.1053/rmed.1999.0587>
PMid:10464826
- Tsai SC, Kao CH, Wang SJ, Lan JL, et al. Effects of corticosteroid inhalation therapy on lung ventilation and alveolar permeability in asthma using TC-99m DTPA radioaerosol inhalation lung scintigraphy. *Chest* 1995: 436-42.
- Cerci SS, Ozturk O, Sutcu R, et al. Evaluation of the effects of toluene inhalation on alveolar epithelial permeability by 99mTc-DTPA inhalation scintigraphy in automobile painters. *Nucl Med Commun* 2009; 29: 45-52.
<http://dx.doi.org/10.1097/MNM.0b013e3282f1b9db>
PMid:18049097