

Obstrüktif Uyku Apne Tanılı Hastalarda Sakkarin Testi ile Nazal Mukosilyer Klerens Zamanının Değerlendirilmesi

Evaluation of Nasal Mucociliary Clearance Time by Saccharin Test in Patients with Obstructive Sleep Apnea

 Seyhan DÜLGER,^a
 Fevzi SOLMAZ^b

^aPulmonoloji Kliniği,
^bKulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği,
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Bursa

Received: 02.03.2018
Received in revised form: 06.04.2018
Accepted: 09.04.2018
Available online: 30.05.2018

Correspondence:
Seyhan DÜLGER
Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Pulmonoloji Kliniği, Bursa,
TÜRKİYE/TURKEY
drsdulger@gmail.com

ÖZET Amaç: Mukosilyer klerens üst ve alt havayollarının korunmasında en önemli etkidir. Sakkarin testi ile basit ve kolay bir şekilde nazal mukosilyer klerens zamanı (NMKZ) ölçülebilmektedir. Üst havayollarındaki bu tıkanmanın obstrüktif uyku apne (OUA)'de mukosilyer klerensi etkileyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle bu çalışmada, OUA'lı hastalarla sağlıklı kişilerin NMKZ açısından karşılaştırılması amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** OUA tanısı alan hastalarımızdan, yaş aralığı 18-65 yıl olan, NMKZ'yi bozacak ek bir hastalığı, ilaç kullanımı olmayan hastalar çalışmaya alındı. Hasta grubuna uygun yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kişilerden kontrol grubu oluşturulmuştur. Hem OUA hem de kontrol grubunda sigara içen kişiler çalışma dışı bırakıldı. Her iki gruba da sakkarin test uygulandı. OUA ve kontrol grubunun NMKZ değerleri istatistiki olarak karşılaştırıldı. **Bulgular:** OUA tanılı 51 hasta ve 35 sağlıklı kişi ile çalışma yapıldı. OUA ve kontrol grupları yaş ve cinsiyet açısından benzer bulundu. NMKZ, OUA'da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi. Hafif OUA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken; orta ve ağır OUA'lı hastalar kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha uzun NMKZ değerine sahipti. Apne-hipopne indeksi değerlerine göre oluşturulan alt grup kategorileri ile NMKZ değerleri arasında güçlü korelasyon mevcuttu. **Sonuç:** Çalışmada, OUA hastalarında mukosilyer klerens zamanının sağlıklı kişilere göre daha uzun olduğu, OUA şiddeti ile NMKZ arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mukosilyer temizlik; tıkaçıcı uyku apnesi, uyku hipopnesi

ABSTRACT Objective: Mucociliary clearance is the most important mechanism for the protection of upper and lower airways. The nasal mucociliary clearance time (NMCT) can be measured by the saccharin test. Obstructive sleep apnea (OSA) causes a blockage in the upper airways. This blockage may affect mucociliary clearance in OSA. For this reason we decided to compare NMCT in patients with OSA and healthy persons. **Material and Methods:** Patients aged 18-65 years who were diagnosed with OSA and who did not have any additional disease to disrupt the NMCT and who did not use medication were taken to study. A healthy control group of age and gender was created for the patient group. Smokers were excluded from the study. Both groups were saccharin tested. NMCT of OSA and control group were statistically compared. **Results:** We studied 51 patients with OSA and 35 healthy subjects. OSA and control groups were similar in terms of age and sex. NMCT was significantly higher in OSA than in control group. There was no statistically significant difference between the patients with mild OSA and control group; patients with moderate and severe OSA had statistically significantly longer NMCT than the control group. There was strong correlation between subgroup categorizations and NMCT values according to AHI values. **Conclusion:** As a result of our study, mucociliary clearance time in OSA patients was longer than healthy subjects and there was a correlation between OSA severity and NMCT.

Keywords: Mucociliary clearance; obstructive sleep apnea; sleep hypopnea

O bstrüktif uyku apnesi (OUA); nefes almak için devam etmekte olan bir çabaya rağmen, faringeal kasların gevşemesiyle, üst solunum yollarında daralma veya tıkanma sonucu hava akımında azalma veya tamamen durmaya neden olan, uyku ile ilgili bir solunum bozukluğudur.¹ Solunum yolunda tıkanma sonucunda sempatik aktivasyon ve kanda oksijen desatürasyonu gelişmektedir.² Uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu tıkanıklığı epizodları ile uyku defalarca bölünmekte ve uyku kalitesi bozulmaktadır. Bunun sonucunda da yorgunluk, uykusuzluk, gündüz aşırı uykululuk hâli, sabah baş ağrısı gibi şikâyetler ortaya çıkabilmektedir.³⁻⁵

Solunum yolları; orofarenks ve larenks dışında yalancı çok katlı silialı epitel ile örtülüdür. İn hale edilen 2-3 µm'dan daha büyük partiküllerin yaklaşık %90'ı silia epitelini örten mukus tarafından depolanmakta ve yine bu partiküller bronşiyollerden trakeaya kadar uzanan bir alanda mukusla örtülü silialı epitel sayesinde taşınarak dışarıya atılmaktadır. Bu mekanizmaya mukosilyer klerens denmektedir.⁶ Mukosilyer klerens üst ve alt havayollarının patojenler, yabancı cisimler ve toksinlere karşı korunmasında en önemli etkidir.⁷ Üst havayollarındaki obstrüksiyonun; hava akımının azalmasına, sempatik aktivasyona ve hipoksemiye bağlı olarak mukosilyer klerenste bozulmaya neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.^{2,8,9} Sakkarin testi ile basit ve kolay bir şekilde nazal mukosilyer klerens zamanı (NMKZ) ölçülebilmektedir.

Bu çalışmada hipotezimiz, OUA durumunda mukosilyer klerensin bozulacağı şeklinde idi. Bu nedenle, OUA hastalarında sakkarin testi ile mukosilyer klerensin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, Helsinki Deklarasyonu'nun tavsiyeleri doğrultusunda yürütülmüştür. İyi klinik uygulamaları esaslarına ve kurumsal etik standartlara uyulmuştur. Hastanemiz uyku laboratuvarına, Ocak 2017-Ocak 2018 tarihleri arasında ardışık olarak başvuran ve OUA tanısı alan yaş aralığı 18-65 yıl olan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. NMKZ'yi bozacak ek bir hastalığı, ilaç kullanımı

olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hasta grubuna uygun yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kişilerden kontrol grubu oluşturulmuştur. Hem hasta hem de kontrol grubunda sigara içen kişiler çalışmaya alınmamıştır. Her iki gruba da sakkarin testi uygulanmıştır. Hem tüm hastalar, hem de hastalığın şiddetine göre alt gruplar (hafif, orta, ağır OUP) birbirleriyle ve kontrol grubu ile NMKZ medyan değerleri bakımından istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Apne-hipopne indeksi (AHİ) ve NMKZ değerleri arasındaki ilişki incelenmiştir.

SAKKARİN TESTİ

Sakkarin testi, Anderson ve ark. tarafından 1974 yılında bulunmuş, Rutland ve Cole tarafından 1980 yılında modifiye edilmiştir.^{10,11} Yaklaşık 1 mm çapındaki sakkarin parçacığı hastanın burnunda inferior konkanın mediyal yüzünden yaklaşılarak, konkanın arkasına yerleştirilmektedir. Ne kadar süre sonra dil kökünde tat duyusunu algıladığı not edilmektedir. Hasta oturur pozisyonda ve başı 10 derece kadar fleksiyonda olmalıdır. Hasta bu süre içinde bir şey yiyip içmemeli, öksürüp hapşırılmaya çalışmalıdır. İşlemin yapıldığı oda toz içermemelidir. Normal değeri 9-17 dk'dır.¹²

POLİSOMNOGRAFİ

Polisomnografi (PSG), tüm hastalarda 58 kanallı bir polisomnografi cihazı (Compumedics E-Serisi, Weinman-Almanya) ile yapılmıştır. 4-kanallı elektroensefalografi, çene elektromiyografi (EMG), bacak EMG, elektrokardiyografi ve elektrokülografi ile pulse oksimetre, hava akışı, solunum çabasının doğru bir gösterimini sağlamak için torasik ve abdominal solunum indüktans pletismografisi kombinasyonu ve horlama kaydedilmiştir. PSG kayıtları AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Version 2.0. Kılavuzu'na göre, bu konuda deneyimli uzman doktorlar tarafından değerlendirilmiştir.

APNE-HİPOPNE İNDEKSİ

Uyku süresi boyunca apne ve hipopne sayısı toplanmıştır. Toplam uyku süresine bölünerek saat başına apne ve hipopne sayısı hesaplanmıştır. AHİ saatte 5 veya daha fazla olduğunda OUA teşhisi konmuştur. Hastalığın şiddeti AHİ'ye göre; (hafif

TABLO 1: Obstrüktif uyku apne ve kontrol gruplarında değerlendirilen parametreler.

	OUA (n=51)	Kontrol (n=35)	p Değeri
Yaş; yıl med (min-max)	52 (30-65)	49 (20-64)	0,616
Cinsiyet % (erkek)	60,8 (n=31)	65,7 (n=23)	0,642
NMKZ (dakika) med (min-max)	9,5 (3,7-30,6)	7 (4-12)	0,003*
AHI med (min-max)	22,6 (5,3-88,3)	-	-

*p<0,05.

OUA: Obstrüktif uyku apnesi, NMKZ: Nazal mukosilyer klerens zamanı, AHI: Apne-hipopne indeksi.

TABLO 2: Nazal mukosilyer klerens zamanı medyan değerlerinin, obstrüktif uyku apnenin şiddetine göre karşılaştırılması.

Medyan (minimum-maksimum)	Hafif OUA (n=10)	Orta OUA (n=24)	Ağır OUA (n=17)	Kontrol (n=35)	p
NMKZ (dakika)	8,2 (5,7-12)	9,8 (4-30,6)	9,5 (3,7-20)	7 (4-12)	0,636

OUA: Obstrüktif uyku apnesi, NMKZ: Nazal mukosilyer klerens zamanı.

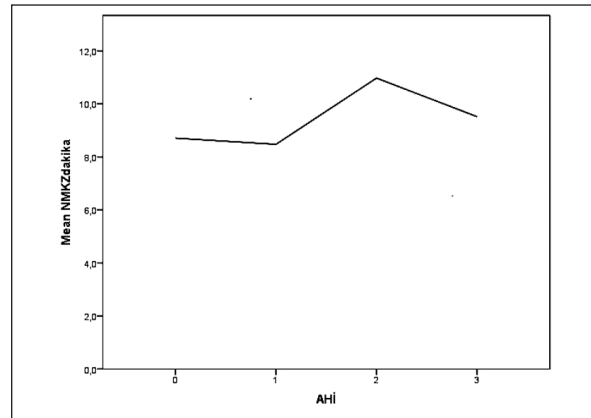
(5-15/saat), orta (15-30/saat) ve ağır (>30/saat) olarak kategorize edilmiştir.¹³

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 23 programı kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Kolmogorov-Smirnov testi ile grupların dağılımları incelendi. Sayısal değerler medyan (minimum-maksimum); kategorikal bilgiler yüzdelik oranlarla değerlendirildi. Grupların medyan değerlerinin karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi; oranların karşılaştırmasında ki-kare test kullanıldı. Alt grupların medyan değerlerinin karşılaştırması ise Kruskal Wallis ve Mann-Whitney U testi ile yapıldı. p<0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, yaş medyan değeri 52 (minimum: 30-maksimum: 65) yıl olan, %60,8 (n=31)'i erkek 51 OUA'lı hasta ile 35 sağlıklı kontrol dâhil edildi. OUA'lı hastalarda (AHI) medyan değeri 22,6 (minimum: 5,3, maksimum: 88,3) bulundu. AHI'ye göre 10 (%19,6) hasta hafif, 24 (%47,1) hasta orta ve 17 (%33,3) hasta ağır OUA olarak değerlendirildi. NMKZ medyan değeri, OUA'da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (Tablo 1). AHI değerine göre oluşturulan alt grupların NMKZ değerleri Tablo 2'de görülmektedir. Hafif, orta ve ağır OUA alt grupları arasında NMKZ açısından istatis-

**ŞEKİL 1:** Apne-hipopne indeksi ile nazal mukosilyer klerens zamanı arasındaki korelasyon eğrisi.

NMKZ: Nazal mukosilyer klerens zamanı, AHI: Apne-hipopne indeksi.

tiksel anlamlı fark bulunmamakta idi (p=0,636). Hafif OUA'lı hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark yok iken (p=0,127); orta ve ağır OUA'lı hastalar kontrol grubundan daha uzun NMKZ değerine sahipti (sırasıyla p=0,004; p=0,044). AHI değerlerine göre oluşturulan alt grup kategorileri ile NMKZ değerleri arasında pozitif yönde ve güçlü bir korelasyon mevcuttu (p=0,005; r=0,300). AHI ile NMKZ arasındaki korelasyon eğrisi Şekil 1'de görülmektedir.

TARTIŞMA

Çalışmamızın en önemli bulgusu, orta ve ağır OUA tanılı hastaların NMKZ değerlerinin sağlıklı kişilere göre daha uzun olmasıdır. Deniz ve ark., hafif

ve orta OUA'lı hastaların NMKZ'lerini kontrol grubu ile benzer bulmuş; ağır OUA'lıların değerlerinin ise kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır.¹⁴ Ancak onların çalışmalarında, bizimkinden farklı olarak tüm alt gruplarda sigara içen ve içmeyen hastalar birlikte bulunmakta idi. Çalışmamızda yalnızca sigara içmeyen kişiler değerlendirilmiştir. Böylece sigara içmenin NMKZ ve OUA üzerine olası negatif etkisi ortadan kaldırılmıştır. Passali ve ark., hafif ve orta şiddette OUA'sı bulunan hastaların NMKZ değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır.¹⁵ Bu çalışmada ağır OUA tanılı hastalara ait bir veri bulunmamakta idi. NMKZ ve AHİ arasında güçlü korelasyon bulgumuz da Passali ve ark.'nın çalışmasını destekler nitelikteydi.¹⁵

Deniz ve ark., 122 OUA tanılı hastanın NMKZ ortalamasını 12,27 dk bulmuşlardır. Çalışmaya, sigara içen ve içmeyen OUA'lı hastaları birlikte dâhil etmeleri, çalışmamızdan daha kötü NMKZ değerlerine neden olmuş olabilmektedir.¹⁴ Passali ve ark., NMKZ ortalamasını 17,55 dk olarak vermişlerdir.¹⁵ Bu çalışmada, orta derecede OUA'sı bulunan 110 hasta değerlendirilmiştir. NMKZ ölçümünde farklı bir teknik kullanılmış, alt konka başına kömür tozu yerleştirilerek orofarenkste renk değişim zamanı kaydedilmiştir. Bu uygulama farkı NMKZ değerinde değişikliklere neden olmuş olabilmektedir. Çalışmamızda ise NMKZ medyan değeri 9,5 dk olarak saptanmıştır. Sakkarin testi için verilen normal değer aralığında olmasına rağmen kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Mukosilyer klerens, çeşitli patojenlerin etkisi ile bozulabileceği gibi, konakçıda zaten bozuk olan mukosilyer klerenste enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırabilmektedir.¹⁶ NMKZ 30 dk'nın üzerine çıktığında, 2 haftadan daha kısa bir süre içinde akut solunum yolu enfeksiyonu geliştiği de bir çalışmada gösterilmiştir.¹⁷ Çalışmamız ve aynı yönde sonuçlar bildiren araştırmaların da belirttiği gibi, OUA da diğer birçok durumun yanı sıra mukosilyer klerensi bozabilmekte ve akciğer savunmasını olumsuz etkileyebilmektedir.^{13,15} OUA, üst havayollarındaki obstrüksiyon ile karakterizedir. Bu nedenle hava akımı, tekrarlayan epizodlarla kesilmektedir. Sempatik aktivasyon ve oksijen desa-

türasyonu gelişmektedir. Hipoksi nazal mukozal dokularda yapısal değişikliklere neden olmaktadır. Silia hareketlerini yavaşlatarak mukosilyer klerensi bozmaktadır.^{2,14,18}

Çalışmamızın en önemli sınırlaması, hasta sayımızın göreceli azlığıdır. Daha büyük örneklem grubu ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç olabileceği düşünülmektedir. Çalışma yalnızca sigara içmeyen hastalar ile gerçekleştirilmiştir. Sigara içen ve içmeyen OUA tanılı hastaların karşılaştırılması ile yapılacak mukosilyer klerens zamanı çalışmalarının da günlük hayatta OUA hastalarının maruz kaldığı risklere ışık tutabileceği kanısındayız.

SONUÇ

OUA hastalarında mukosilyer klerens zamanının sağlıklı kişilere göre daha uzun olduğu, OUA şiddeti ile NMKZ arasında korelasyon bulunduğu saptanmıştır. OUA hastalarının bu önemli savunma mekanizmasından yoksun olmaları, onları diğer solunum yolları hastalıklarına daha açık hâle getiriyor olabilmektedir. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Seyhan Dülger; **Tasarım:** Seyhan Dülger; **Denetleme/Danışmanlık:** Fevzi Solmaz; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Seyhan Dülger, Fevzi Solmaz; **Analiz ve/veya Yorum:** Seyhan Dülger; **Kaynak Taraması:** Seyhan Dülger, Fevzi Solmaz; **Malzemenin Yazımı:** Seyhan Dülger; **Eleştirel İnceleme:** Fevzi Solmaz; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Seyhan Dülger, Fevzi Solmaz; **Malzemeler:** Seyhan Dülger, Fevzi Solmaz.

KAYNAKLAR

1. Arnold J, Sunilkumar M, Krishna V, Yoganand SP, Kumar MS, Shanmugapriyan D. Obstructive sleep apnea. *J Pharm Bioallied Sci* 2017;9(Suppl 1):26-8.
2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015;3(4):310-8.
3. Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med* 2013;13:10.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328(17):1230-5.
5. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J* 2016;47(1):194-202.
6. Özlü T. [Defense mechanisms and immunology of the respiratory system]. Arseven O, editör. *Temel Akciğer Sağlığı ve Hastalıkları*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2015. p.27-31.
7. Wanner A. Clinical aspects of mucociliary transport. *Am Rev Respir Dis* 1977;116(1):73-125.
8. Uslu H, Uslu C, Varoglu E, Demirci M, Seven B. Effects of septoplasty and septal deviation on nasal mucociliary clearance. *Int J Clin Pract* 2004;58(12):1108-11.
9. Gudis D, Zhao KQ, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(1):1-6.
10. Andersen I, Camner P, Jensen PL, Philipson K, Proctor DF. A comparison of nasal and tracheobronchial clearance. *Arch Environ Health* 1974;29(5):290-3.
11. Rutland J, Cole PJ. Non-invasive sampling of nasal cilia for measurement of beat frequency and study of ultrastructure. *Lancet* 1980; 2(8194):564-5.
12. Lale AM, Mason JD, Jones NS. Mucociliary transport and its assessment: a review. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23(5):388-96.
13. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009;5(3):263-76.
14. Deniz M, Gultekin E, Ciftci Z, Alp R, Ozdemir DN, Isik A, et al. Nasal mucociliary clearance in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(5): 178-80.
15. Passali FM, Bellussi L, Mazzone S, Passali D. Predictive role of nasal functionality tests in the evaluation of patients before nocturnal polysomnographic recording. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2011;31(2):103-8.
16. Tilley AE, Walters MS, Shaykhiev R, Crystal RG. Cilia dysfunction in lung disease. *Annu Rev Physiol* 2015;77:379-406.
17. Corbo GM, Foresi A, Bonfitto P, Mugnano A, Agabiti N, Cole PJ. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Arch Dis Child* 1989;64(4): 546-50.
18. Evren C, Çınar F. [Apnea and nasal mucociliary clearance]. *KBB Uygulamaları* 2015;3(2): 62-7.