

Bronşiyal Drenaj Yöntemleri

METHODS OF BRONCHIAL DRAINAGE: REVIEW

Dr. İlknur BAŞYİĞİT,^a Dr. Füsün YILDIZ^a

^aGöğüs Hastalıkları AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KOCAELİ

Özet

Hava yolu klirensinin efektif olabilmesi için, siliyer yapının, mukus miktar ve içeriğinin normal olması gerekir. Anormal içerikli, aşırı miktarda mukus sekresyonu ve siliyalarda yapısal veya fonksiyonel bozukluk, sekresyon-klirens imbalansının oluşmasına neden olur. Kistik fibrozis, bronşiektazi, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve solunum yolu enfeksiyonları gibi hastalıklar, mukosilyer klirensi etkileyerek sekresyonların hava yollarında birikmesine, atelektazilere ve pulmoner disfonksiyona neden olabilirler. Bu durumda altta yatan hastalığın tedavisi dışında mukosilyer klirensin artırılması için farklı yöntemlere başvurmak gerekebilir. Göğüs fizyoterapisi, flutter gibi cihazlar veya mukoaktif ilaçlar kullanılarak bronşiyal drenajın artırılması mümkündür. Mukoaktif ilaçlar; mukolitikler, mukokinetikler, ekspektoranlar ve mukoregülatuarlar olmak üzere 4 gruptur. Mukolitikler mukusdaki sülfid bağlarını parçalayarak, mukokinetikler ekspiratuvar akım hızını ve öksürüğün etkinliğini artırarak, ekspektoranlar mukusun mobilizasyonunu kolaylaştırarak, mukoregülatuarlar ise mukus sekresyonunu baskılayarak etki gösterirler. Uygun bireylerde, altta yatan hastalığın tedavisine ek olarak uygun tedavi yönteminin ya da kombinasyonlarının seçilmesi ile klinik yararlar sağlanabilir.

Anhtar Kelimeler: Bronşiyal hastalıklar, fizyoterapi, ekspektoran

Abstract

For effective airway clearance, ciliary function as well as the content and quantity of mucus must be normal. Excessive or abnormal mucus secretion and structural or functional impairment in cilia cause a secretion-clearance imbalance. Cystic fibrosis, bronchiectasis, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and respiratory tract infections effect mucociliary clearance and may cause secretion retention, atelectasis and pulmonary dysfunction. In such cases, parallel to the treatment of the primary disease, various methods may be necessary to increase mucociliary clearance. Chest physiotherapy, respiratory devices, and muco-active medications have been used to enhance bronchial drainage. The latter may be divided into four groups: mucolytics, muco-kinetics, expectorants and muco-regulatory agents. Mucolytics show their effect by breaking the sulfide bonds in mucous, muco-kinetics by increasing expiratory flow rate and cough efficacy, expectorants by increasing the mobilization of mucous and muco-regulatory agents by suppressing mucous secretion. In selected patients, clinical benefit may be obtained through the use of appropriate adjunctive treatment methods or combinations.

Key Words: Bronchial diseases, physical therapy, expectorants

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:253-260

1. Hava Yolu Sekresyonlarının Yapısı

Trakeadan terminal bronşiyollere kadar siliyalı kolumnar epitel ile döşeli olan alt solunum yollarının en önemli savunma mekanizmaları, epitelin siliyer yapısı ve solunum yolu sekresyonlarıdır.¹ Solunum yolu sekresyonları, mukus örtüsü, presiliyer sıvı ve bunların arasındaki sürfaktan olmak üzere 3 tabakadan oluşur.²

Hava yolu mukusu, su (%95), glikoprotein, düşük molekül ağırlıklı iyonlar, protein ve lipidlerden oluşur.³ Mukusun asıl yapısal komponenti hidrofilik bir bileşik olan müsin dir ve müsinin %80'ini karbonhidratlar oluşturur.^{1,2} Mukus mekanik bariyer görevini hava yollarındaki partikülleri tutarak ve siliyer hareketle uzaklaşmalarını sağlayarak, biyolojik bariyer görevini ise içerdiği lizozim, laktoferrin, DNA, sekretuar IgA, peroksidaz gibi maddeler aracılığıyla yapar.² Tablo 1'de hava yolu mukusunun fonksiyonları özetlenmiştir.

Mukus, epitel hücreleri arasındaki Goblet hücrelerinden ve submukozal bezlerden salgılanır.

Geliş Tarihi/Received: 20.04.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 21.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Füsün YILDIZ
PK: 14, 41900
Derince, KOCAELİ
dr_basyigit@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

253

Tablo 1. Hava yolu mukusunun fonksiyonları.

- Nemlendirme,
- Akışkanlık sağlama,
- Su geçirgenliğini engelleme,
- Siliyer hareket için uygun ortam sağlama,
- Mikroorganizmaların yakalanması,
- İmmünglobülin ve enzimlerin etkisi için ekstrasellüler yüzey,
- Nontoksik gazların nötralizasyonu.

Trakeada yaklaşık 6500/mm² kadar mukus hücresi mevcuttur.¹ Bu hücreler günde yaklaşık 10-100 mL mukus sentezleyerek trakeada 2-10 µm kalınlığında bir mukus örtüsü oluşmasını sağlarlar.^{2,4} Mukus örtüsü, hava yollarında yaklaşık 3 x 10¹² civarında bulunan siliyalar aracılığı ile farekse doğru hareket eder. Mukosiliyer klirensin hızı, terminal bronşiyollerde dakikada 0.1-0.6 mm, trakeada ise 5-20 mm'dir.⁵ Hava yolu mukusunun mukosiliyer klirensle taşınabilecek kadar ince, biyolojik ve mekanik bariyer görevini yerine getirebilecek kadar da kalın olması gereklidir. Kalınlığı ve içeriği belirleyen faktörler ise, mukus hücreleri, submüköz glandlar ve yüzey epitelindeki aktif iyon transportu olarak sıralanabilir.²

Mukusun siliyaların hareket ettirdiği sol tabakası ve bunun üzerinde bulunan viskoelastik jel tabaka olmak üzere 2 tabakası vardır.^{1,5} Mukusun akışkanlığa karşı direnci viskozite, deformasyona karşı direnci ise elastisite olarak tanımlanır.¹ Düşük su içeriği, yüksek protein ve DNA içeriği (kistik fibroziste olduğu gibi) viskozite artışına yol açar.

Efektif hava yolu klirensi için, siliya yapısının, hareket ve koordinasyonunun, mukus miktar ve içeriğinin normal olması gerekir. Anormal içerikli, aşırı miktarda mukus sekresyonu ve siliyalarda yapısal veya fonksiyonel bozukluk, sekresyon-klirens imbalansının oluşmasına neden olur. Böylece pulmoner fonksiyonlar ve akciğerin savunma mekanizmaları bozulur, enfeksiyon, atelektazi gelişir, bronşiektazi ve ciddi pulmoner disfonksiyon ortaya çıkar.¹⁻⁵ Bu durumda mukosiliyer klirensin artırılması için çeşitli yöntemlere başvurmak gereklidir. Tablo 2'de mukosiliyer klirensin bozulma nedenleri özetlenmiştir.

2. Hava Yolu Klirensinin Sağlanması

Tablo 2'de belirtilen nedenlerle hava yolu mukosiliyer klirensinin bozulduğu durumlarda klirensin tekrar artırılması, pulmoner fonksiyonların korunması açısından önem taşır. Mukus hipersekresyonunda tedavinin temeli altta yatan hastalığın tedavisidir. Bunun yanı sıra bronşiyal drenajın sağlanabilmesi için göğüs fizyoterapisinden, pozitif ekspiratuar basınç uygulayan cihazlardan ve mukoaktif ilaçlardan yararlanılabilir. Bu derlemede, mukosiliyer klirensde bozulmaya yol açan hastalıklar ve bunların spesifik tedavisinden değil sadece bronşiyal drenajın sağlanmasına yönelik yöntemlerden söz edilecektir.

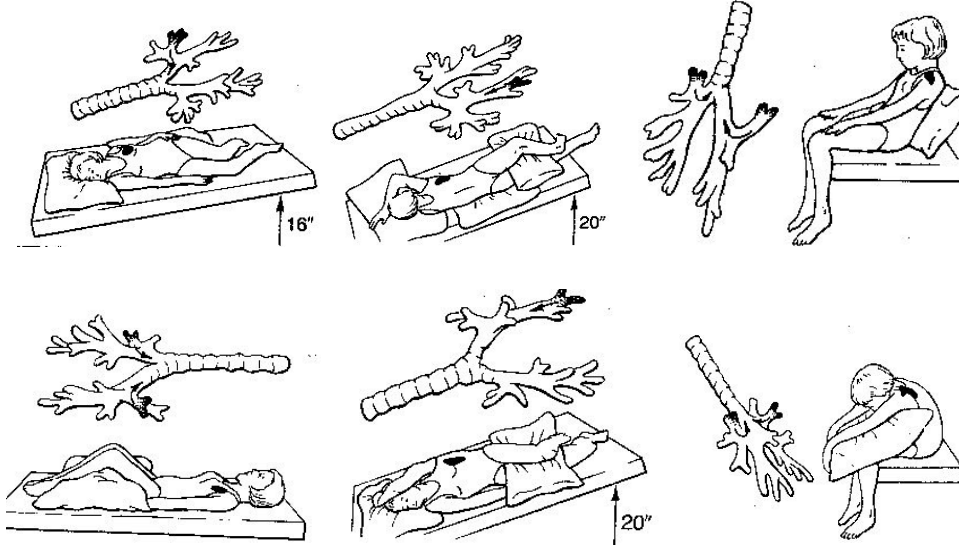
2.1. Göğüs fizyoterapisi

Postural drenaj, manuel teknikler, etkili öksürük ve zorlu ekspirasyon tekniklerini içerir. Bu yöntemlerin en eskisi ve en iyi bilineni postural drenajdır. Postural drenaj, yerçekimini kullanarak pozisyona göre sekresyonların akciğerlerden uzaklaştırılması esasına dayanır. Bu amaçla kullanılan 11 farklı pozisyon vardır (Şekil 1).⁶ Uygulamadan önce nemlendirmenin veya bronkodilatör tedavi verilmesinin yararlı olabileceği ileri sürülmektedir.⁷ Bulantı, kusma veya reflü gibi yan etkilerden kaçınmak için

Tablo 2. Mukosiliyer klirensin bozulma nedenleri.

Mekanizma	Hastalık
İnefektif siliyer klirens	KF, Kartagener sendromu, siliyer diskinezi, sigara, alkol
Aşırı, anormal üretim	KF, bronşiektazi, astım, KOAH
İnefektif öksürük	Nöromusküler hst, diyafragma güçsüzlüğü, serebral palsi, MV
İlaçlar	Narkotik, atropin, anestezi, ASA
Enfeksiyonlar	Bakteriyel-viral solunum yolu enfeksiyonu
İmmobilizasyon	Musküler distrofi, spinal kord hasarı, SVO, MV
Restriktif akciğer hst.	Musküler distrofi, spina bifida, spinal musküler atrofi
Obstrüktif akciğer hst.	KOAH, bronşiektazi, astım, KF

KF: Kistik fibrozis, MV: Mekanik ventilasyon, ASA: Asetil salisilik asit, SVO: Serebral vasküler olay.



Şekil 1. Sık kullanılan postural drenaj pozisyonları.

yemeklerden en az 2 saat sonra uygulanması önerilir.

Perküsyon, vibrasyon, “shaking” gibi manuel yöntemler ise sekresyonların yerinden kopmasını ve mobilize olmasını sağlar.⁶ Perküsyon aşamasında, avuç içi kubbe şekline getirilerek inspiriyum ve ekspiriyum boyunca ritmik olarak göğüs duvarına vurulur. İşlem en az 5 dk. kadar sürdürülmelidir. Vibrasyon, sekresyonun büyük hava yollarına doğru harekete geçirilmesi için dirsekler ve kollar dik durumda, bir el diğerinin üzerine konarak (resüsitasyon hareketine benzer şekilde) yapılan titreştirme hareketidir, ekspiriyum boyunca uygulanır.⁸

Postural drenaj ve manuel tekniklerin uygulanması, hemoptizi, pulmoner ödem, pulmoner emboli, pnömotoraks ve ciddi aritmilerde kontrendikedir. Plöritik ağrı, osteoporoz, aşırı bronkospazm ve vertebral metastazların varlığında ise dikkatli olunması önerilmektedir.⁸ Bunun yanı sıra kistik fibrozisli ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tanımlı hastalarda yapılan çalışmalarda bu yöntemlerin desatürasyona ve hava yolu obstrüksiyonunda artışa neden olduğu bildirilmiştir. Astım ve KOA için yayınlanan ulusal ve uluslararası uzlaşma raporlarında özellikle ataklarda postural drenaj ve manuel tekniklerin

uygulanmasının bu nedenlerle kontrendike olduğu bildirilmiştir.⁹⁻¹¹

Klasik yöntemlerle meydana gelen desatürasyonu önlemek için bu yöntemler yerine etkili öksürük ve zorlu ekspirasyon tekniklerinden yararlanılabileceği ileri sürülmektedir. Etkili öksürükte hasta öksürmeden önce derin bir nefes alır, gövdesini hafifçe öne eğerek ve karın kaslarını kasarak güçlü bir şekilde öksürür. Zorlu ekspirasyon tekniği ise hastanın derin bir nefes alıp, karın kaslarını kasarak mümkün olduğunca güçlü ve hızlı nefes vermesi esasına dayanır.⁸

İlk kez 1993’te tanımlanan Aktif Solunum Teknikleri Döngüsü “Active Cycle of Breathing Technique (ACBT)” hava yolu obstrüksiyonunu arttırmadığı için sıkça kullanılan bir bronşiyal drenaj tekniğidir. Bu döngü, kontrollü solunum, torakal ekspansiyon egzersizleri ve zorlu ekspirasyon tekniğinden oluşur.^{6,12}

Diğer bir drenaj tekniği olan “Otojenik Drenaj” ise 3 farklı akciğer volümünde uygulanan solunum egzersizlerini takiben öksürükle sekresyonların atılımını kapsar.⁶ Göğüs fizyoterapisinin etkileri özellikle kistik fibrozisli hastalarda oldukça sık araştırılmış ve bu hastalarda balgam ekspektoryasyonunda artışa yol açtığı gösterilmiştir.^{13,14}

Son iki yöntemin klasik yöntemlere göre diğer bir avantajı da, hastanın başkasına bağımlılığını ortadan kaldırmasıdır. Hasta kooperasyonunun sağlanması ve yeterli eğitimin verilmesi durumunda bu tekniklerin hava yolu klirensinin sağlanmasında etkili olduğu ortaya konmuştur. Klasik yöntemler ile ACBT ve otojenik drenaj gibi yeni yöntem etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda; yeni yöntemlerin daha efektif olduğu bildirilmektedir.^{15,16}

2.2. Cihazlar

A- Flutter: Hasta, pipo şeklinde bir cihaz olan flutterin ağızlık kısmını dudakları arasına alır ve burnundan nefes aldıktan sonra yavaşça nefes verir. Havanın ekspire edilmesi sırasında ucundaki topun titreşmesi, hava yollarını titreştirerek birkaç nefesten sonra güçlü bir öksürükle sekresyonun dışarı atılmasını sağlar.¹⁷ Flutter yalnızca kendisi işlemi yapabilecek, manevrayı uygulayabilen hastalarda kullanılabilir (Şekil 2).

Flutter kistik fibrozis ve bronşiektazili hastalarda uygulanmış ve mukus klirensini sağlamada klasik yöntemlerden daha etkili olduğu ileri sürülmüştür.^{18,19} KOAH'lı hastalarda kullanımı ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Bu amaçla yapılan kontrollü bir çalışmada, Wolkove ve ark. kombine bronkodilatör tedavi kullanan ağır KOAH'lı hastalarda flutter uygulamasının pulmoner fonksiyonlarda belirgin iyileşmeye ve 6 dk. yürüme mesafesinde artışa neden olduğunu ortaya koymuştur.¹⁷

Flutter uygulaması ile otojenik drenaj tekniğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, her iki



Şekil 2. Flutter cihazı.

yöntem ile de balgam miktarında ve solunum fonksiyonlarında bir değişiklik saptanmazken, flutter ile balgam viskoelastisitesinde belirgin azalma tespit edilmiş ve bunun sekresyonların atılımında artma ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.²⁰ Thompson ve ark. ise, bronşiektazili hastalarda flutter kullanımı ve ACBT tekniğini karşılaştırdıkları çalışmalarında; her iki yöntem ile de yaşam kalitesi ve pulmoner fonksiyonlarda değişiklik olmadığını, balgam volümünde artışın her iki grupta benzer olduğunu saptamış fakat hastaların günlük uygulamada flutter cihazını kullanmayı tercih ettiklerini belirtmişlerdir.²¹

B- İntrapulmoner Perküsif Ventilasyon (İPV): İPV, hava yolları içerisine belirli aralıklarla küçük basınçlarda hava gönderen bir cihazdır. Ağızlık kısmını dudakları arasına alan hasta, cihaz üzerindeki düğmeye basarak hava yolu içerisine düşük basınçlarda hava gitmesini sağlar. İşlem en az 20 dk. sürdürülmeli ve bu sırada hasta her 5 dk.da bir kuvvetle öksürerek sekresyonu dışarı atmaya çalışmalıdır.²²

Atelektazili hastalarda İPV ile göğüs fizyoterapisinin etkisini karşılaştıran bir çalışmada, İPV yönteminin klinik olarak daha belirgin düzelme sağladığı yayımlanmıştır.²³ Kistik fibrozisli hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise flutter ve İPV kullanımının klasik yöntemlere göre akım hızlarında daha belirgin iyileşmeye ve oksijen saturasyonunda daha az düşmeye neden olduğu bulunmuştur.²⁴ Varekojis ve ark. ise İPV'nin klasik yöntemler kadar etkili olduğunu saptamış ve hastaların tedavi modalitelerini deneyerek kendilerine uygun olanı seçmelerinin en iyi yol olduğunu belirtmişlerdir.²⁵

C- Pozitif Ekspiratuvar Basıncı (PEP): PEP, bir dirence karşı derin nefes alarak hava yollarının açık tutulmasını sağlama esasına dayanır. Hasta dirence karşı en az 20 derin nefes aldıktan sonra güçlü bir öksürükle sekresyonu dışarı atar.²⁶

Daha çok kistik fibrozis tanılı hastalarda uygulanan PEP maskesinin bu hastalarda pulmoner fonksiyonları iyileştirdiği, hospitalizasyonu ve antibiyotik kullanımını azalttığı ileri sürülmektedir.²⁶ KOAH'lı hastalarda yapılan bir

çalışmada, non-invazif ventilasyon uygulanması gereken akut hiperkapnik hastalarda PEP uygulamasının sekresyonların atılımında etkili olduğu belirtilmiştir.²⁷ Diğer hasta gruplarında planlanacak kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Flutter ile PEP maskesinin etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar iki cihaz arasında belirgin bir fark saptamazken, bazıları PEP maskesinin daha etkili olduğunu belirtmektedir.^{26,28}

2.3. Mukoaktif ilaçlar

Hava yollarında mukusun mobilize edilmesini sağlayan ilaçların tümüne mukoaktif ilaçlar denir. Bu ilaçların sınıflandırılması Tablo 3'te verilmiştir. Mukoaktif ilaçlar ya balgamın atılımını kolaylaştırarak ya da mukus hipersekresyonunu azaltarak etki ederler.²⁹ Bu ilaçlar kistik fibrozis, bronşiektazi gibi hastalıklarda daha sık kullanılmakta ve bu hastalıklarda kullanımları ile ilgili çalışmalara daha sık rastlanılmaktadır.^{30,31}

Tablo 3. Mukoaktif ilaçlar.

Sınıf	İlaç	Mekanizma
Klasik mukolitikler	N-asetilsistein Erdostein Karbosistein	Protein ve peptidlerin yapısındaki disülfid bağlarını kırar
Peptid mukolitikler	Dornase-alfa Gelsolin	DNA molekülünü hidrolize eder F-aktini depolimerize eder
Nondestrüktif mukolitikler	Hipertonik salin Dekstran	İyonik bağları azaltır, hidrasyon sağlar Hidrojen bağlarını kırar, hidrasyon sağlar
Muko-regülatuarlar	Antikolinergik Steroid İndometazin Makrolid	Sekresyon volümünü azaltır İnflamasyonu ve müsin salgısını baskılar İnflamasyonu baskılar İnflamasyonu baskılar
Ekspektoranlar	Guafenesin Ambroksol	Bronş bezlerinde mukoid salgı üretimini artırır, sürfaktan sentezini artırır
Muko-kinetikler	Bronkodilatör Sürfaktan	Ekspiratuar akımı ve öksürüğü artırır Balgam adhezivitesini azaltır

Fakat son yıllarda özellikle klasik mukolitiklerin stabil KOAH'lı hastalarda kullanımının atak sayılarını ve hastaneye yatışları azalttığı rapor edilmiş ve bu bulgu ilaçların antioksidan özelliklerine bağlanmıştır.³² Özellikle astımlı hastalarda atak sırasında mukolitik kullanımı bu ilaçların bronkospazma neden olabilecekleri bilindiğinden kontrendikedir.¹¹

2.3.1. Klasik mukolitikler

Serbest sülfhidril (tiol) grubu içerirler.⁴ Mukustaki disülfid bağlarını kırarak, mukoproteinleri parçalar ve mukusun viskozitesini azaltırlar.^{4,5,33} Başlıcaları N-asetilsistein, karbosistein ve erdostein'dir. N-asetilsistein intravenöz (IV), inhalasyon ve oral yol ile diğerleri ise yalnız oral yoldan uygulanırlar. İlaçların dozları, uygulama yolları ve başlıca yan etkileri Tablo 4'te verilmiştir.

Bu ilaçlar hücre içinde sistein miktarını arttırdıkları, glutatyon (GSH) üretimini sağladıkları için aynı zamanda antioksidan özellik de gösterirler.³⁴ Bu nedenle, özellikle sigara içmeye devam eden KOAH tanılı bireylerde uzun dönem kullanımlarının yararlı olabileceği düşünülmektedir.³²

Kronik bronşit ataklarında mukolitiklerin kullanımı ile ilgili çalışmalar gözden geçirildiğinde, antibiyotik tedavisine mukolitik eklenmesi ile bakteriyel eradikasyon hızında artış olduğu bildirilmektedir.^{35,36} Bununla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalar, ataklarda kısa dönem kullanım yerine, stabil hastalarda uzun dönem kullanımın atak sayı ve sıklığında, hospitalizasyon oranında azalma ve semptomsuz gün sayısında artma ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur.^{32,37-39} Fakat ulusal ve uluslararası uzlaşma raporları bu çalışmalarda pulmoner fonksiyon testlerinde düzelme kaydedilmemesi, çalışma periyodlarının 2-6 ay ile sınırlı oluşu ve genellikle hafif-orta KOAH'lı bireylerde yapılmış olması gibi nedenlerle mukolitiklerin KOAH'da yaygın olarak kullanımını önermemektedir.^{9,10} Yukarıda da belirtildiği gibi hem KOAH hem de astım ataklarında kullanımları kontrendikedir.^{9,10,40}

Klasik mukolitiklerin kistik fibrozisli

Tablo 4. Ülkemizde bulunan mukoaktif ilaçların dozları, uygulama yolları ve başlıca yan etkileri.

İlaç	Uygulama yolu	Dozu	Yan etkileri
N-asetil sistein	Oral, IV, IM, inhalasyon	600 mg/gün	Bulanti, kusma, ürtiker, bronkospazm
Erdostein	Oral	600 mg/gün	Bulanti, kusma, mide ağrısı
Karbosistein	Oral	750 mg/gün	Baş ağrısı, hemoptizi, bronkospazm
Ambroksol	Oral	90 mg/gün	Bulanti, kusma, ürtiker
Guaiifenesin	Oral	800 mg/gün	Bulanti, kusma, uyuklama
Dornase alfa	Inhalasyon	2.5 mg/gün	Aşırı duyarlılık reaksiyonu

hastalarda kullanımı ile ilgili birçok çalışma mevcuttur.⁴¹ Yakın zamanda yayınlanan Cochrane meta-analizinde ise bronşiektazili hastalarda mukolitik kullanımı ile ilgili yeterli çalışma olmadığı ve eldeki veriler ile yaygın kullanımları hakkında yorum yapmanın olanaksızlığı vurgulanmıştır.⁴²

Mukolitiklerin sekresyon retansiyonu olan hastalarda kullanımı ile ilgili ise çok az çalışma vardır. Nebulize asetilsistein ile normal salinin balgam retansiyonu üzerine etkilerinin kıyaslandığı bir çalışmada, asetilsistenin balgam viskozitesini azalttığı, ekspektorasyonu kolaylaştırdığı ve oksijenizasyonu iyileştirdiği ortaya konmuştur.⁴³

2.3.2. Peptid mukolitikler

Solunum sekresyonları, inflamatuvar hücreleri, nötrofil kaynaklı DNA ve F-aktin gibi maddeleri de içerir. Peptid mukolitikler bu anormal filamentleri parçalayarak balgam viskozitesini azaltırlar. Bu grubun en önemli üyesi dornase alfa'dır, rekombinan deoksiribonükleaz "recombinant human deoxyribonuclease (rhDNase)" olarak da bilinir. Dornase alfa kistik fibrozis tedavisinde sıkça kullanılır, inhalasyon yolu ile verildiğinde kistik fibrozisli hastalarda belirgin klinik düzelme sağladığı bildirilmiştir.^{4,29,31,44,45} Bronşiektazili hastalarda da kullanılabilmesi belirtilmektedir. Bu ilaç ile ilgili en önemli sorun ultrasonik nebulizatörler ile denatüre olduğundan jet nebulizatörler ile kullanım gerekliliğidir.⁴⁶

2.3.3. Nondestrüktif mukolitikler

Hidrasyonun ekspektorasyonu kolaylaştırdığı yıllardır bilinmektedir. Balgam retansiyonu olan hastalarda su alımının artırılması, buhar uygulaması gibi yöntemlerin balgam çıkarmayı kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Nondestrüktif

mukolitikler de iyonik bağları azaltarak sekresyonun hidrasyonunu artırır, balgam viskozite ve elastisitesini azaltırlar. Gerçek mukolitik değildir.⁴ Son yıllarda yayınlanan klinik çalışmalarda, indüklenmiş balgam yöntemi adı altında, bu grupta yer alan hipertonic salin kullanılmış ve balgam çıkaramayan astımlı, KOAH'lı bireylerden hava yolu sekresyonlarının elde edilmesi sağlanmıştır.^{47,48} Bu hastalarda inflamasyonun takibine imkan veren non-invazif ve güvenli bir metot olan indüklenmiş balgam yöntemi halen klinik pratikte yeterince kullanılamamaktadır. Hipertonic salin konsantrasyonu arttıkça balgam çıkarma oranı da artmakta, fakat yüksek konsantrasyonda uygulamanın astımlı hastada bronkospazma neden olabileceği bildirilmektedir.⁴⁹ Hipertonic salin uygulamasının kistik fibrozisli hastalarda yararlı olduğu ve bronşiektazili hastalarda da ekspektore edilen balgam miktarını arttırdığı gösterilmiştir.^{46,50}

Nondestrüktif mukolitik olan dekstran ve manitolün de bronşiektazi ve kistik fibrozis hastalarında mukosilyer klirensi arttırdıkları ortaya konmuştur.^{51,52}

2.3.4. Mukoregülatuvarlar

Mukus üretimini ve sekresyonunu baskılayan ilaçlardır. Antikolinerjikler, steroidler, indometazin ve makrolid antibiyotikler bu grupta yer alır. İndometazin, steroidler ve makrolidler hava yolu inflamasyonunu baskılayarak da sekresyon üretimini ve retansiyonunu azaltırlar. Bu ilaçların mukus klirensi üzerine etkilerini araştıran çalışmalar sınırlıdır.⁴ Bu ilaçların özellikle bronkore, diffüz panbronşit gibi sekresyonun aşırı arttığı durumlarda yararlı olabileceği düşünülmektedir.²⁹

2.3.5. Ekspektoranlar

Mukus akışını arttırarak balgamin öksürükle dışarı atılmasını kolaylaştırırlar. Guaifenesin ve bromeksin (ambroksol) bu grubun en çok bilinen ilaçları arasındadır.⁵ Gliseril veya gliserol gayakolat adı ile de bilinen guaifenesin ilk kez 1912'de kullanılmıştır.⁵³ Etkinliğinin sınırlı ve tartışmalı olması nedeniyle günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır.

Bir bromeksin metaboliti olan ambroksol ise halen ekspektoran olarak sıkça kullanılmaktadır. Ambroksol, ekspektorasyonun yanı sıra sürfaktan sentez ve sekresyonunu da arttıran bir ilaçtır. Üst solunum yolu sekresyonlarını temizlediği için oto-laringeal hastalıkların tedavisinde yararlı olabileceği düşünülmektedir.⁵ KOAH'lı bireylerde uzun dönem kullanımının, pulmoner fonksiyonları etkilememekle birlikte atak sıklığında ve semptomlu gün sayısında belirgin azalma ile sağladığı ortaya konmuştur.⁵⁴ Yine KOAH atağında inhalasyon yolu ile kullanımının FEV1 değerlerindeki düzelme ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.⁵⁵

Yukarıda da söz edilen bir meta-analizde, yüksek doz bromeksinin antibiyotiklerle kombinasyonunun bronşiektazili hastalarda balgam klirensinde artışa neden olduğu vurgulanmıştır.⁴²

2.3.6. Mukokinetikler

Efektif bir öksürük için sekresyonu mukoza yüzeyinden koparıp hareket ettirebilecek güçte hava akımına ihtiyaç vardır. Mukokinetik ilaçlar, sekresyonların klirensini hava akımını arttırarak sağlarlar. Bronkodilatörler özellikle hava akımı kısıtlanması olan hastalarda bu amaçla kullanılabilirler. Sürfaktanın da kistik fibrozisli ve kronik bronşitli hastalarda inhalasyon yolu ile uygulanmasının mukus klirensini arttırdığı gösterilmiştir.^{4,29} Bu ilaçların klirens etkilerini araştıran ve klasik mukolitikler ile karşılaştıran çok az sayıda çalışma vardır.⁵⁶

Özetle, değişik hastalıklara bağlı olarak bozulan hava yolu sekresyon yapısı ve klirensi, alta yatan hastalığın tedavisi ile düzelebileceği gibi, bazı durumlarda değişik yöntemler uygulamak gerekebilir. Bu tedavi yöntemleri ile

ilgili klinik çalışmalar az sayıda olduğundan ulusal ve uluslararası birçok uzlaşma raporunda bu tedaviler yer alamamıştır. Fakat uygun bireylerde uygun tedavi yönteminin ya da tedavi kombinasyonlarının seçilmesi ile klinik yararlar sağlanabilir.

KAYNAKLAR

1. Tutluoğlu B. Solunum yolları mukusu. In: Umut S, ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları. 1st ed. İstanbul: Küre Basım; 1997. p.89-92.
2. Rubin BK. Physiology of airway mucus clearance. *Respir Care* 2001;47:761-8.
3. King M, Rubin BK. Mucus-controlling agents: Past and present. *Respir Care Clin N Am* 1999;5:575-94.
4. Fuloria M, Rubin BK. Evaluating the efficacy of mucoactive aerosol therapy. *Respir Care* 2000;45:868-73.
5. Ardıç S, Ersoy EO. KOAH tedavisinde mukolitik ve antioksidan ilaçlar. *Prospect* 2003;5:28-31.
6. İnce Dİ, Savcı S. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında fizyoterapi ve rehabilitasyon. *Prospect* 2003;5:21-7.
7. Köseoğlu F, Saryal S, Ertürk Ç, Karabıyıkoglu G, Yorgancıoğlu R. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) rehabilitasyonu. *Tüberküloz ve Toraks* 1996;44:223-9.
8. Erelel M, Ege G. Rehabilitasyon. In: Umut S, ed. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları. 1st ed. İstanbul: Küre Basım; 1997. p.54-67.
9. Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000;1(Ek 2):20-2.
10. National Institute of Health, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report, 2001 (updated 2003):87-95.
11. National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention; NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, MD: National Heart Lung and Blood Institute, 1995 (revised 2002);133-42.
12. Van der Schans CP, Postma DS, Koeter GH, Rubin BK. Physiotherapy and bronchial mucus transport. *Eur Respir J* 1999;13:1477-86.
13. Thomas J, Cook DJ, Brooks D. Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:846-50.
14. Van der Schans C, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001401.
15. Orlik T, Sands D. Long-term evaluation of effectiveness for selected chest physiotherapy methods used in the treatment of cystic fibrosis. *Med Wieku Rozwoj* 2001;5:245-57.
16. Williams MT, Parsons DW, Frick RA, et al. Acute respiratory infection in patients with cystic fibrosis with mild pulmonary impairment: Comparison of two physiotherapy regimens. *Aust J Physiother* 2001;47:227-36.
17. Wolkove N, Kamel H, Rotaple M, Baltzan MA. Use of mucus clearance device enhances the bronchodilator response in patients with stable COPD. *Chest* 2002;121:702-7.
18. Gondor M, Nixon PA, Mutich R, Rebovich P, Orenstein DM.

- Comparison of Flutter device and chest physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:255-60.
19. Orlik T. Evaluation of the efficiency of selected thoracic physiotherapy methods used in the treatment of patients with cystic fibrosis. *Med Wieku Rozwoj* 2000;4:233-46.
 20. App EM, Kieselmann R, Reinhardt D, et al. Sputum rheology changes in cystic fibrosis lung disease following two different types of physiotherapy: Flutter vs autogenic drainage. *Chest* 1998;114:171-7.
 21. Thompson CS, Harrison S, Ashley J, Day K, Smith DL. Randomised crossover study of the Flutter device and the active cycle of breathing technique in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Thorax* 2002;57:446-8.
 22. Hess DR. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir Care* 2001;46:1276-93.
 23. Deakins K, Chatburn RL. A comparison of intrapulmonary percussive ventilation and conventional chest physiotherapy for the treatment of atelectasis in the pediatric patient. *Respir Care* 2002;47:1162-7.
 24. Newhouse PA, White F, Marks JH, Homnick DN. The intrapulmonary percussive ventilator and flutter device compared to standard chest physiotherapy in patients with cystic fibrosis. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:427-32.
 25. Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL, et al. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. *Respir Care* 2003;48:24-8.
 26. McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D, Davidson AG. Long-term comparative trial of positive expiratory pressure versus oscillating positive expiratory pressure (flutter) physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;138:845-50.
 27. Bellone A, Spagnolatti L, Massobrio M, et al. Short-term effects of expiration under positive pressure in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and mild acidosis requiring non-invasive positive pressure ventilation. *Intensive Care Med* 2002;28:581-5.
 28. Van Winden CM, Visser A, Hop W, Sterk PJ, Beckers S, de Jongste JC. Effects of flutter and PEP mask physiotherapy on symptoms and lung function in children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1998;12:143-7.
 29. Rubin BK. The pharmacologic approach to airway clearance: Mucoactive agents. *Respir Care* 2001;47:808-17.
 30. Silverman E, Ebright L, Kwiatkowski M, Cullina J. Current management of bronchiectasis: Review and 3 case studies. *Heart Lung* 2003;32:59-64.
 31. Jones AP, Wallis CE. Recombinant human deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD001127.
 32. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001287.
 33. Majima Y. Mucoactive medications and airway disease. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:104-9.
 34. Kasielski M, Nowak D. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001;95:448-56.
 35. Reichenberger F, Tamm M. N-acetylcystein in the therapy of chronic bronchitis. *Pneumologie* 2002;56:793-7.
 36. Dal SM, Bovio C, Culici M, Braga PC. The combination of the SH metabolite of erdoesteine (a mucoactive drug) and ciprofloxacin increases the inhibition of bacterial adhesiveness achieved by ciprofloxacin alone. *Drugs Exp Clin Res* 2002;28:75-82.
 37. Rogers DF. Mucoactive drugs for asthma and COPD: Any place in therapy? *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11:15-35.
 38. Pela R, Calcagni AM, Subiaco S, et al. N-acetylcysteine reduces the exacerbation rate in patients with moderate to severe COPD. *Respiration* 1999;66:495-500.
 39. Gerrits CM, Herings RM, Leufkens HG, Lammers JW. N-acetylcysteine reduces the risk of re-hospitalization among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:795-8.
 40. Soto FJ, Varkey B. Evidence-based approach to acute exacerbations of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:117-24.
 41. Kapranov NI, Gembitskaia TE, Simonova OI, et al. Outcomes of the long-term treatment with a novel mucolytic drug pulmozin in mucoviscidosis patients. *Tek Arkh* 2001;73:55-8.
 42. Crockett AJ, Cranston JM, Latimer KM, Alpers JH. Mucolytics for bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(1):CD001289.
 43. Galon AM. Evaluation of nebulised acetylcysteine and normal saline in the treatment of sputum retention following thoracotomy. *Thorax* 1996;51:429-32.
 44. Derelle J, Bertolo-Houriez E, Marchal F, et al. Respiratory evolution of patient with mucoviscidosis treated with mucolytic agents plus dornase alfa. *Arch Pediatr* 1998;5:371-7.
 45. Robinson PJ. Dornase alfa in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:237-41.
 46. Görgüner M. Nebulizatörlerin bronkodilatasyon amacı dışındaki kullanımları. *Toraks Dergisi* 2002;3:35-40.
 47. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992;47:25-9.
 48. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: Reproducibility and validity of cell and fluid phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:308-17.
 49. Robinson M, Hemming AL, Regins JA, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline in cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52:900-3.
 50. Wark PA, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001506.
 51. Robinson M, Daviskas E, Eberl S, et al. The effect of mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: A pilot study. *Eur Respir J* 1999;14:678-85.
 52. Sudo E, Boyd WA, King M. Effects of dextran sulfate on tracheal mucociliary velocity in dogs. *J Aerosol Med* 2000 13:87-96.
 53. Gülbaran Z. Mukus üzerine etkili ilaçlar. In: Umut S, ed. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Seminer Notları*. 1st ed. İstanbul: Küre Basım; 1997. p.93-6.
 54. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review. *BMJ* 2001;322:1-6.
 55. Jahnz-Rozyk K, Kucharczyk A, Chcialowski A, Plusa T. The effect of inhaled ambroxol treatment on clinical symptoms and chosen parameters of ventilation in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pol Merkuriusz Lek* 2001;11:239-43.
 56. Lusuardi M, Capelli A, Carli S, Tacconi MT, Salmona M, Donner CF. Role of surfactant in chronic obstructive pulmonary disease: Therapeutic implications. *Respiration* 1992;59 (Suppl 1):28-32.