






Research Article

Acil servise başvuran Covid-19 hastalarında mukosilyer klirensin incelenmesi

Evaluation of Mucociliary Clearance in COVID-19 Patients Presenting to the Emergency Department

 Sinan Cem Uzunget*¹,  Zamir Kemal Ertürk²,  Sevinç Bayrak³,  Hidayet Can Ünal⁴,
 Mustafa Hamidullah Türkkani⁵

¹Sağlık Birimi, Erkunt Sanayi, Ankara, Türkiye

²Acil Servis, Etimesgut Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye

³Kulak Burun Boğaz, Kırıkkale Özel Yaşam Hastanesi, Kırıkkale, Türkiye

⁴Yeni Batı 2 No'lu Aile Sağlık Merkezi, Ankara, Türkiye

⁵Göğüs Hastalıkları, Etimesgut Şehit Sait Ertürk Devlet Hastanesi, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Solunum yolu epitelinde yer alan mukosilyer tabaka, solunum yollarındaki ilk koruma mekanizması olarak görev yapmaktadır. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirus-2 de (SARS-Cov-2), diğer bazı solunum yolu virüsleri gibi silyer hücrelere yapışmakta ve mukosilyer aktiviteyi etkilemektedir. Sakkarin testi ile mukosilyer klirensin ölçülmesi mümkündür. Çalışmamızda acil servise başvuran hastalarda SARS-CoV 2 ye bağlı olarak gelişen Korona virus hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonunda erken dönemde mukosilyer klirensin etkisini değerlendirmeyi amaçladık

Gereç ve Yöntemler: Acil servise başvuran ve son 48 saat içerisinde COVID-19 düşündüren yakınmaları olan ve Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi çalışılan 84 kişilik hasta grubunda mukosilyer klirens zamanı (MCT), sakkarin testi ile ölçülerek sağlıklı gönüllülerde yapılan ölçüm ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar: PCR pozitif olarak tespit edilen katılımcılarda ortalama MCT 14.58 dakika olarak, sağlıklı gönüllülerde ise ortalama MCT 13,72 dakika olarak ölçüldü. İki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı (p=0,657).

Tartışma: COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'nin solunum yolu epiteli hasarı yaptığı ve solunum yollarında hastalık oluşturduğu bilinmektedir. Erken dönemde yapılan PCR testlerinde üst solunum yolu mukozasında tespit edilmekle beraber, erken dönemde MCT üzerine etkisi bulunmamaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; Mukosilyer klirens; sakkarin testi

Sorumlu Yazar*: Sinan Cem Uzunget, Sağlık Birimi, Erkunt Sanayi, Sincan, Ankara, Türkiye

E-posta: suzunget@yahoo.com

Orcid: 0000-0002-7945-0113

Doi: 10.18663/tjcl.1246540

Geliş Tarihi: 02.02. 2023 Kabul Tarihi: 17. 04.2023

Abstract

Aim: The mucociliary layer in the respiratory epithelium acts as the first protective mechanism in the respiratory tract. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-Cov-2) also adheres to ciliary cells and affects mucociliary activity, like some other respiratory viruses. It is possible to measure mucociliary clearance with the saccharine test. In our study, we aimed to evaluate the effect of mucociliary clearance in the early period of Corona virus disease-2019 (COVID-19) infection due to SARS-CoV 2 in patients admitted to the emergency department.

Material and Methods: Mucociliary clearance time (MCT) was measured with the saccharin test and compared with the measurement made in healthy volunteers in a group of 84 patients who applied to the emergency department and had symptoms suggestive of COVID-19 in the last 48 hours and whose Polymerase chain reaction (PCR) test was studied.

Results: Mean MCT was measured as 14.58 minutes in PCR positive participants and 13.72 minutes in healthy volunteers. There was no statistical difference between the two groups ($p=0.657$).

Conclusion: It is known that SARS-CoV-2, which is the cause of COVID-19, causes respiratory tract epithelial damage and causes diseases in the respiratory tract. Although it is detected in the upper respiratory tract mucosa in early PCR tests, it is thought to have no effect on MCT in the early period.

Keywords: COVID-19; Mucociliary clearance; saccharine test

Giriş

2019 yılı sonunda Çin'in Wuhan eyaletinde görülen ve hızla yayılarak bir pandemiye yol açan, Koronavirüs ailesinden SARS-Cov-2 nin sebep olduğu COVID-19 ciddi bir hastalık tablosuna yol açmaktadır (1). Hastalığa neden olan bu ajanın siliyer kayıp ve pulmoner epitel hasarına neden olduğu bilinmektedir (2).

Mukosilyer sistem mukus ve siliyadan oluşan iki birimden oluşmaktadır ve iki yapının ortak etkisi olan mukosilier klirens, bir savunma mekanizması olarak bazı solunum sistemi hastalıklarının patofizyolojisinde önemli bir yer tutmaktadır. Solunum yolu epitelinde yer alan mukosilyer tabaka, solunan havadaki partikülleri uzaklaştırmakta ve solunum yolundaki viral enfeksiyonlara karşı ilk koruma mekanizması olarak görev yapmaktadır. Koronavirüslerde, diğer bazı solunum yolu virüsleri gibi siliyer hücrelere yapışmakta ve mukosilier aktiviteyi etkilemektedir (3, 4).

Havayollarında mukosiliertaşınmayı incelemek için radyo aerosoller kullanılabilir ancak dünya genelinde sınırlı merkezde bu inceleme yapılabilmektedir (5). Bunun yanında mukosilier klirens (MCC) çalışmalarında basit uygulanabilen, noninvaziv, düşük maliyetli bir test olarak Sakkarin testi yaygın olarak kullanılmaktadır (6, 7).

Çalışmamızda acil servise başvuran hastalarda SARS-CoV 2 ye bağlı olarak gelişen COVID-19 enfeksiyonu gelişiminde üst ve alt solunum yolu bağışıklığında kritik bir rolü bulunan mukosilyer klirensin etkisini değerlendirmeyi amaçladık

Gereç ve Yöntemler

Acil servise ayaktan başvuran ve son 48 saat içerisinde COVID-19 düşündüren yakınmaları olan ve PCR testi çalışılan 84 kişilik hasta grubunda (Grup 1) mukosilier klirens zamanı (MCT), sakkarin testi ile ölçülerek sağlıklı gönüllülerde (Grup 2) yapılan ölçüm ile karşılaştırılmıştır. Çalışma prospektif olarak planlanmıştır. Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2020-09/787 Karar No ile onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uygun şekilde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya 18-65 yaş arası hasta ve gönüllüler dahil edilmiştir. 18 yaş altı ve 65 yaş üstü grup, son 6 ay içerisinde yüz ve burun cerrahisi geçirenler, sigara kullananlar, yapısal ya da edinsel yüz anomalisi/deformitesi olan hastalar ile tat ve koku duyusunu kaybetmiş hasta ve gönüllüler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılanlarda hastalık öyküsü (Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, Diabetes Mellitus, Sinüzit), Sakkarin Allerjisi öyküsü sorgulanmış ve bu gruplar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya katılan tüm gruplara PCR testi uygulanmıştır.

Çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde yoğun bakım gerektirecek bir hastalık seyri gözlemlenmemiştir. Sakkarin testi gerçekleştirildiği sırada hastanın genel durumunun iyi olması ve şiddetli dispne şikayetinin olmaması testin efektif bir şekilde yapılabilmesi ve sonucunun güvenilir olabilmesi için önem arz etmektedir.

Sakkarin testi

Hastanın burnundaki sekresyonları temizlemesi istenerek 5 miligramlık sakkarin tablet port koton yardımıyla, nazal kaviterden birinde inferior concha medial yüzüne yerleştirilir. Uygulamadan sonra ilk tat hissi oluşana kadar geçen süre bir kronometre yardımı ile ölçülerek bu süre MCT olarak not edilir. Bu süre içerisinde hasta oturur pozisyonda olmalıdır. Hastanın oral alımı kısıtlanır ve konuşmaması, öksürmemesi, hapşırması ve burnunu sümkürmemesi istenir. 0-20 dakika arası ölçülen değerler normal MCT olarak değerlendirilmiştir. 20 dakikadan fazla süreler uzamış klirens ve 60 dakikadan fazla süren ölçümler hatalı test olarak değerlendirilmiştir.

Sakkarin testi hasta ya da gönüllü, Kulak Burun Boğaz (KBB) uzmanı tarafından muayene edildikten sonra aynı hekim tarafından uygulanmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS sürüm 20 yazılımı kullanılarak

yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram ve Olasılık Grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov – Smirnov / Shapiro – Wilk Testleri) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan değişkenler için ortalama \pm standart sapma verilerek yapılmış, normal dağılım göstermeyen değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verilmiştir. Bağımsız gruplar arası değerlendirmelerde, verilerin normal dağılım özelliğine göre Mann Whitney U veya T testi kullanılmış, çoklu gruplarda karşılaştırma için Kruskal Wallis testi uygulanmıştır.

Sonuçlar

Toplam 168 kişinin dahil edildiği çalışmada katılımcıların %44'ü kadın (n=74) ve %56'sı (n=94) Erkektir. Kadınlar ve erkekler arasında MCT açısından fark gözlenmemiştir.

MCT değerlendirilmesinde Grup 1'de (Sağlıklı) ortalama MCT 14,58 dakika olarak (n=84), Grup 2'de (PCR pozitif) ise ortalama MCT 13,72 dakika olarak (n=84) ölçülmüş (Tablo 1), iki grup arasında istatistiksel açıdan fark saptanmamıştır (p=0,657).

Tablo 1. Mukosilyer Klirens Zamanı

| PCR | Ortalama | Standart Hata | Orta değer | 25. Persentil | 75. Persentil | Minimum | Maksimum | P değeri |
|---------|----------|---------------|------------|---------------|---------------|---------|----------|----------|
| Pozitif | 14,58 | 1,05 | 11,5 | 8 | 22 | 5 | 25 | 0,657 |
| Negatif | 13,72 | 0,771 | 12,5 | 8,5 | 18 | 4 | 27 | |

Tartışma

Mukosilyer klirens, burundan başlayarak solunum mukozasını solunan partiküller ve mikroorganizmaları orofarinkse doğru tek yönlü mukus akışı üreterek korumakta ve solunum sisteminin savunmasında çok önemli bir rol oynamaktadır. Sakkarin geçiş süresi, nazal MCT'nin değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla sakkarin metodu ile nasal mukoklirens zamanının ölçülmesi ucuz, güvenilir ve hızlı sonuç alabileceğimiz bir test yöntemidir (8). Acil servise başvuran hastalarda SARS-CoV 2 ye bağlı olarak gelişen Korona virus hastalığı-2019 (COVID-19) enfeksiyonunda mukosilyer klirensin değerlendirilmesinin, etioloji, tedavi ve prognoz açısından erken dönemde fayda sağlayacak bir değerlendirme yöntemi olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda sigara içenlerde (9, 10, 11), kömür madeni işçilerinde (12), Silikozis hastalarında (13), OSAS Hastalarında (14), allerjik rinitte (15) mukosilyer klirensin uzadığı görülmüştür. Sigara kullanımının MCC üzerine etkisi olduğu düşünüldüğü için çalışmamıza sigara içenler dahil edilmemiştir.

MCC zamanının bazı faktörlerden etkilenmekle birlikte bu

zamanın normal popülasyonda da değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada 249 sağlıklı ve sigara içmeyen kişide MCT ortalama 16 (12-20) dakika olarak ölçülmüştür (16). Aktif ve pasif smokerlar ile sağlıklı gönüllülerin incelendiği bir çalışmada smokerlarda MCT'nin uzadığı tespit edilmiş ve sigara içmeyen sağlıklı grupta ortalama MCT 6,4 \pm 1.55 dakika olarak ölçülmüştür (17). Radyonüklid ile MCC zamanının ölçüldüğü ve 43 kişinin katıldığı bir çalışmada ise 22 sağlıklı gönüllünün nasal geçiş zamanı ortalama 6,2 \pm 1.2 mm/dak, kadınlarda ise ortalama 4,3 \pm 1.4 mm/dakika olarak ölçülmüştür (18). Kadın ve erkek sigara içenler ile içmeyen sağlıklı gönüllülerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamış ve ortalama MCT 7-10,8 dakika arasında ölçülmüştür (19). Bizim çalışmamızda MCT sağlıklı gönüllülerde ortalama 13,72 dakika olarak ölçülmüştür.

SARS-CoV-2 enfeksiyonunun epitel bariyer işlevini geçişi olarak etkilediği ve mukosilyer transportu bozduğu bildirilmiştir (20). Öztürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, COVID-19 testi pozitif çıkan hastalara 10. ve 20. günler arasında yapılan sakkarin testinde mukosilyer aktivitenin negatif olarak etkilendiği ve mukosilyer klirens zamanının uzadığı

görülmüştür (21). Kahraman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da nazal semptomları olmayan COVID-19 hastalarında mukosilyer klirens zamanının uzadığı bildirilmiştir (22). Uğurlu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise COVID-19 tanılı hastalarına semptomların başlamasından sonra ortalama 5. Günde sakkarin testi uygulanması sonucunda nazal mukoklirens zamanında bir etkilenme olmadığını tespit etmişlerdir (23). Koparal ve arkadaşları da COVID-19 hastalarında mukosilyer klirens zamanının uzadığını bildirmişlerdir (24). Çeçen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da ise COVID-19 hastalarında mukosilyer klirens zamanında bir uzama tespit edilmemiştir (25). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde COVID-19 hastaları ile sağlıklı gönüllüler arasında ölçülen MCT arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Biz, çalışmamızda son 48 saattir şikayetleri ve PCR testi pozitif olan hastaları değerlendirdik ve erken dönemde SARS-CoV-2 enfeksiyonunun MCT üzerine etkisi olmadığını saptadık.

Çalışma yapılan hasta grubunun ayaktan başvuran ve hafif-orta şiddette hastalık ile seyreden hasta grubu olması, yoğun bakım ya da servis yatışı yapılan hasta grubu ile arasında MCT farklılığının değerlendirilememesi çalışmanın kısıtlılıklarından birisi olmuştur.

Sonuç

COVID-19 etkeni olan SARS-CoV-2'nin solunum yolu epiteli hasarı yaptığı ve solunum yollarında hastalık oluşturduğu bilinmektedir. Erken dönemde yapılan PCR testlerinde üst solunum yolu mukozasında tespit edilmekle beraber, hafif-orta şiddetli enfeksiyon geçirenlerde, erken dönemde MCT üzerine etkisi bulunmadığı düşünülmektedir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır. Tüm yazarlar çalışmanın tasarımında, verilerin toplanmasında ve analizinde katkıda bulunmuşlardır. Tüm yazarlar verileri ve sonuçları onaylamaktadır.

Finansal Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Kaynaklar

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019, *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33
2. Advitiya, Kaushik MS, Chakraborty S, Veleri S, Kateriye S, Mucociliary Respiratory Epithelium Integrity in Molecular Defense and Susceptibility to Pulmonary Viral Infections, *Biology* 2021, 10, 95

3. Afzelius B, Ultrastructure of human nasal epithelium during an episode of coronavirus infection, *Virchows Archiv* 1994; 424:295-300
4. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia and smell, *The FEBS Journal* (2020), doi:10.1111/febs.15491
5. Munkholm M, Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2014, 34, 171-177
6. Pandya VK, Tiwari RS. Nasal mucociliary clearance in health and disease, *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 2006, Vol.58, No.4,
7. Rodrigues F, Freire AP, Uzeloto J, Xavier R, Ito J, Rocha M, Calciolari R, Ramos D, Ramos E. Particularities and Clinical Applicability of Saccharin Transit Time Test. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Apr;23(2):229-240. doi: 10.1055/s-0038-1676116. Epub 2019 Feb 15.
8. Rodrigues F, Freire AP, Uzeloto J, Xavier R, Ito J, Rocha M, Calciolari R, Ramos D, Ramos E. Particularities and Clinical Applicability of Saccharin Transit Time Test. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Apr;23(2):229-240.
9. Dülger S, Akdeniz Ö, Solmaz F, Şengören Dikiş Ö, Yıldız T. Evaluation of nasal mucociliary clearance using saccharin test in smokers: A prospective study. *Clin Respir J.* 2018 Apr;12(4):1706-1710
10. Baby MK, Muthu PK, Johnson P, Kannan S. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance: A comparative analysis using saccharin test. *Lung India* 2014;31(01):39-42
11. Xavier RF, Ramos D, Ito JT, Rodrigues FM, Bertolini GN, Macchione M, Toledo AC, Ramos EMC. Effects of cigarette smoking intensity on the mucociliary clearance of active smokers. *Respiration* 2013;86(06):479-485
12. Cinar F, Beder L. Nasal mucociliary clearance in coal mine workers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Jun;130(6):767-9.
13. Yoruk O, Ates O, Araz O, Aktan B, Alper F, Sutbeyaz Y, Altas E, Erdogan F, Ucuncu H, Akgun M. The effects of silica exposure on upper airways and eyes in denim sandblasters. *Rhinology.* 2008 Dec;46(4):328-33.
14. Deniz M, Gultekin E, Ciftci Z, Alp R, Özdemir DN, Işık A, Demirel OB. Nasal mucociliary clearance in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(05):178-180
15. Kirtsreesakul V, Somjareonwattana P, Ruttanaphol S. The correlation between nasal symptom and mucociliary clearance in allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2009;119(08):1458-1462
16. Valia PP, Valero FC, Pardo JM, Rentero DB, Monte CG. Saccharin test for the study of mucociliary clearance: reference values for a Spanish population. *Arch Bronconeumol.* 2008 Oct;44(10):540-5.



17. Habesoglu M, Demir K, Yumusakhuylyu AC, Sahin Yilmaz A, Oysu C. Does passive smoking have an effect on nasal mucociliary clearance? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Jul; 147 (1): 152-6.
18. Englender M, Chamovitz D, Harell M. Nasal transit time in normal subjects and pathologic conditions. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1990 Dec;103(6):909-12
19. Uzeloto JS, Ramos D, Freire AP, Christofaro DG, Ramos EM. Nasal mucociliary transportability of male and female smokers. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2018;84:311-7.
20. Robinot R, Hubert M, Dias de Melo G, Lazarini F, Bruel T, Smith N, Levallois S, Larrous F, Fernandes J, Gellenoncourt S, Rigaud S, Gorgette O, Thouvenot C, Trebeau C, Mallet A, Dumenil G, Gobaa S, Etournay R, Lledo PM, Lecuit M, Bourhy H, Duffy D, Michel V, Schwartz O, Chakrabarti LA. SARS-CoV-2 infection induces the dedifferentiation of multiciliated cells and impairs mucociliary clearance, *NATURE COMMUNICATIONS* | (2021) 12:4354
21. Özer Öztürk E, Aslan M, Bayındır T. The effect of COVID-19 on nasal mucociliary clearance, *Acta Oto-Laryngologica* Volume 142, 2022 - Issue 3-4
22. Kahraman ME, Yüksel F, Özbuğday Y, The relationship between Covid-19 and mucociliary clearance, *Acta Otolaryngol.* 2021 Nov;141(11):989-993.
23. Uğurlu BN, Yerlikaya HS, Aktar Uğurlu G, Aslan Felek S. Evaluation of Nasal Mucociliary Clearance in COVID-19 Patients, *KBB ve BBC Dergisi.* 2021; 29(2):95-9
24. Koparal M, Kurt E, Altuntaş EE, Doğan F. Assessment of mucociliary clearance as an indicator of nasal function in patients with COVID-19: a cross-sectional study, *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* (2921) 278:1863-1868
25. Çeçen A, Bayraktar C, Özgür A, Akgül G, Günel Ö. Evaluation of Nasal Mucociliary Clearance Time in COVID-19 Patients. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 2021; Vol 32, No 8, e702-705