

Deneysel Araştırma

Tolterodin Tartarat Nazal Mukosilyer Klirens Süresini Etkiler mi?

Gül Soylu ÖZLER^{a1}, Serkan ÖZLER²

¹Mustafa Kemal Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Antakya Devlet Hastanesi, Üroloji Kliniği, Hatay, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, aşırı aktif mesane tedavisinde kullanılan bir antimuskarinik ajan olan tolterodin tartaratın nazal mukosilyer klirens üzerine etkisi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Aşırı aktif mesane tanısı ile tolterodin tartarat tedavisi başlanan hastalara ilaç kullanımı öncesi ve 6 ay düzenli ilaç kullanımı sonrası nazal mukosilyer klirens süresi ölçümü yapıldı. Mukosilyer klirens süresi ölçümü için sakkarin testi kullanıldı.

Bulgular: Hastaların ilaç kullanımı öncesinde nazal mukosilyer klirens süresi ortalama 8,65±1,29 dakika, tedavi sonrasında 7,80±1,29 dakika olarak bulundu. Tedavi sonrasındaki nazal mukosilyer klirens süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir uzama tespit edildi (p=0,022).

Sonuç: Tolterodin tartarat kullanan hastaların sinusal ve orta kulak enfeksiyonları açısından takip edilmesi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Antimuskarinik ajan, Tolterodin tartarat, Nazal mukosilyer klirens süresi.

ABSTRACT

The Effect of Tolterodine Tartarate on Nasal Mucociliary Clearance Time

Objective: The aim of this study is to investigate the effect of tolterodine tartarate on mucociliary clearance time.

Material and Method: Mucociliary clearance time of patients planned to receive tolterodine tartarate with a diagnosis of overactive bladder before treatment and after a 6-month treatment period were measured. Saccharine test was used to measure nasal mucociliary clearance time.

Results: The mean mucociliary clearance time of patients before treatment was 8.65±1.29 minutes, whereas it was 7.80±1.29 minutes after treatment. After treatment a statistically significant increase in mucociliary clearance time was observed (p=0.022).

Conclusion: The patients using tolterodine tartarate must be followed up for sinonasal and middle ear infections.

Key Words: Antimuscarinic agent, Tolterodine tartarate, Nasal mucociliary clearance time.

Mukosilyer klirens, nazal kavitedeki mukus örtüsünün kendisine tutunan partiküllerle birlikte silyaların dalga şeklindeki hareketi ile burnun ön bölümünden nazofarenkse doğru ilerlemesidir. Solunum yollarının birinci savunma bariyeri olan mukosilyer klirens, çapları 0.5-5 µm arasındaki fiziksel ve biyolojik maddelerin atılmasını sağlar (1, 2). Çevresel, metabolik ve farmakolojik faktörler mukosilyer aktiviteyi etkilemektedir.

Aşırı aktif mesane (AAM) sıkışma tipi inkontinansın eşlik ettiği ya da etmediği ani sıkışma hissi (urgency), genellikle artmış idrar yapma sıklığı ve noktüri olarak tanımlanır. AAM tedavisinde antimuskarinik ilaçların kullanımı ana tedavi yöntemidir (3). Muskarinik reseptörlerin solunum yollarının silyer aktivitesinde de önemli rol oynadığı bilinmektedir (4). Bu çalışmanın amacı, AAM tedavisinde kullanılan bir antimuskarinik ajan olan tolterodin tartaratın nazal mukosilyer klirens üzerine etkisi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları (KBB) ve Üroloji kliniklerinin işbirliği ile gerçekleştirildi. Üroloji polikliniğinde AAM tanısı konularak tolterodin tartarat tedavisi planlanan hastalar KBB polikliniğine yönlendirildi. Anamnez ve fizik muayene sonrasında çalışma hakkında bilgi verilerek gönüllü olarak katılmayı kabul eden bireyler çalışmaya dahil edildi.

Ayrıntılı anamnez sonrası tam bir KBB muayenesi ve beraberinde nazal endoskopi uygulandı. Son 4 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş, nazal cerrahi öyküsü olan, herhangi bir topikal veya sistemik ilaç kullanım öyküsü olan, sigara kullanan ve muayenede septum deviasyonu, konka hipertrofisi, nazal polip, kronik otitis media saptanan, sistemik hastalığı olan (diabetes mellitus, kalp yetmezliği, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kor pulmonale, karaciğer veya böbrek yetmezliği, kronik obstrüktif akciğer hastalığı) çalışmaya dahil edilmedi.

^a Yazışma Adresi: Dr. Gül Soylu ÖZLER, Mustafa Kemal Üniversitesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye
Tel: 0 326 2213323
Geliş Tarihi/Received: 17.03.2014

e-mail: soylugul@yahoo.com
Kabul Tarihi/Accepted: 12.05.2014

Aşırı aktif mesane tanısı ile tolterodin tartarat (Detrusitol SR Kapsül; 4 mg 1x1) tedavisi başlanan hastalara ilaç kullanımı öncesi ve 6 ay düzenli ilaç kullanımı sonrası mukosilyer klirens süresi ölçümü yapıldı. Mukosilyer klirens süresi ölçümü için sakkarin testi kullanıldı.

Çalışma için yerel etik kurul onayı Mustafa Kemal Üniversitesi etik kurulundan (13.02.2014/16 nolu karar) alındı. Tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

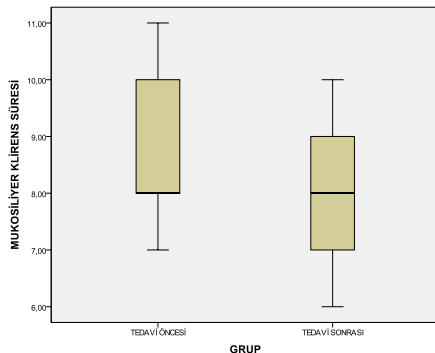
Tüm olgular testten yarım saat önce testin yapılacağı ortamda dinlendirildi. Test oda sıcaklığında hasta başı yukarıda olacak şekilde oturur pozisyonda uygulandı. Öncelikle hastadan burnundaki sekresyonları temizlemesi istendi. 1x1x1mm (1/4 sakkarin tablet) boyutlarında sakkarin tablet, port koton yardımıyla, nazal kaviterden birinde inferior konka medial yüzeyine yerleştirildi (5). Hastadan hapşırması, burnunu çekmemesi ve başını öne eğmemesi istendi. Hastadan sık yutkunması ve tadı hissettiği anda haber vermesi istendi. Hastanın sakkarin yerleştirilmesi ile tadı hissettiğini belirttiği an arasındaki süre mukosilyer klirens süresi olarak kabul edildi ve veriler kaydedildi. Ortam sıcaklığı bir klima ile sabit tutulmaya çalışıldı.

Veriler SPSS 19.0 paket veri programında değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak gösterildi. Normal dağılım gösteren parametrik verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında Paired Sample-t testi; nonparametrik verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon-sign testi kullanıldı. p değeri 0,05 den küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 30 gönüllü çalışmaya alındı. 6 hasta takipten çıktı. Toplam 24 hasta çalışmayı tamamladı. Hastaların yaş ortalaması $38,00 \pm 7,95$ (25-52) idi. Hastaların 12 (%46,1)'si kadın, 14 (%53,2)'ü erkek idi.

Hastaların ilaç kullanımı öncesinde mukosilyer klirens süresi ortalama $8,65 \pm 1,29$ dakika, 6 ay düzenli tedavi sonrasında $7,80 \pm 1,29$ dakika olarak bulundu. Tedavi sonrasındaki mukosilyer klirens süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir uzama tespit edildi ($p=0,022$). Tedavi öncesi ve sonrasında mukosilyer klirens süresi ölçümleri Şekil 1' de verilmiştir.



Şekil 1. Tedavi öncesi ve sonrasında mukosilyer klirens süresi ölçümleri

TARTIŞMA

Nazal mukosilyer klirens, üst ve alt hava yollarının savunma mekanizmasında anahtar rol oynamaktadır. Sinonazal patolojilerin oluşumunda respiratuar mukoza, mukusun yapısı ve epitelyal silyer aktivite önem taşır. Anormal silyer fonksiyonun üst ve alt solunum yolları ve orta kulak ile ilgili ciddi problemlere sebep olduğu bildirilmektedir (5).

Mukosilyer klirensin değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda radyopak maddelerin (bizmut trioksitli teflon karışımı) kullanıldığı radyografik yöntem, radyoaktif maddelerin (Tc^{99} , I^{111}) kullanıldığı gamasintigrafi yöntemine, boya yöntemine ve sakkarin testine başvurulmuştur (5-7). Bunların içinde gamasintigrafi en fizyolojik test olarak kabul edilmesine rağmen, maliyeti yüksek ve düzenek gerektiren bir yöntemdir (5). Sakkarin testi ise ucuz, kolay uygulanabilir olması ve güvenilir sonuçlar vermesi nedeniyle sık kullanılan bir yöntemdir (5). Sakkarin testi ile sağlıklı kişilerde ölçülen ortalama mukosilyer klirens süresi 7-15 dakika arasında değişmektedir (5, 8).

Antimuskarinik ilaçlar; parasempatik postgangliyonik ve kolinerjik sempatik postgangliyonik (terleme) efektör hücrelerde ve santral sinir sisteminde bulunan muskarinik tipteki reseptörler için asetilkolin (Ach) ile yarışır. Bu ilaçlar, parasempatolitik ilaçlar olarak da tanımlanır (9).

Aşırı aktif mesane tedavisinde antimuskarinik ilaçların kullanımı ana tedavi yöntemidir. Bununla birlikte bu ilaçların çoğu antimuskarinik yan etkiler oluşturur. Muskarinik reseptörler vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Mesane dışındaki organlardaki yerleşimleri antimuskarinik ilaçlarla gelişen yan etkilerden (ağız kuruluğu, terlemede azalma, konstipasyon, bulanık görme, sersemlik, baş dönmesi, oküler tansiyonun yükselmesi, idrar retansiyonu, taşikardi, pupildilatasyonu, vazodilatasyon) sorumludur (3).

Burun ve sinüslerdeki goblet hücreleri ve serömüköz bezlerin salgısı ile epitelyum üzerinde iki tabakalı müköz bir örtü oluşur. Salgılanması otonom innervasyon ile oluşur. Parasempatik aktivite artarsa daha sulu, sempatik aktivite artarsa daha kıvamlı salgı ortaya çıkar (10).

Atropin, muskarinik reseptör antagonistlerinin prototipidir (9). Yeates ve ark. (11) intravenöz atropin uygulamasının, Foster ve ark. (12) ise oral atropin uygulamasının trakeal mukus klirens hızını azalttığını saptamışlardır. Grothve ark. (13) da inhale atropin sülfatın trakeabronşial mukus klirensine etkisini gamasintigrafi yöntemi ile araştırmışlar ve tek doz inhale atropin sülfatın mukosilyer fonksiyonu azalttığını ve trakeobronşial sekresyonların atılımını engellediğini saptamışlardır. Bir hayvan çalışmasında bakteri inhalasyonu yaptırılan koyunlara intramüsküler

atropin uygulayan araştırmacılar, atropin uygulamasının hayvanların trakeasında bakteri persistansı artırdığını saptadılar. Bunu da atropinin trakeal mukosilyer klirens hızını azaltmasına bağlamışlardır (14).

Literatürde atropinin nazal mukosilyer klirens süresi üzerine etkisini araştıran sadece bir yayın mevcuttur. Takeuchi ve ark. (15) gamasintigrafi yöntemi ile subkutan atropin enjeksiyonunun nazal mukosilyer klirens hızını azalttığını saptamışlardır.

Tolterodin tartarat, AAM tedavisi için spesifik olarak geliştirilmiş ilk antimuskarinik ilaçtır (3). Bu çalışmada antimuskarinik bir ajan olan tolterodin

tartaratın nazal mukosilyer klirens hızını istatistiksel anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bu çalışma antimuskarinik bir ajan olan tolterodin tartaratın nazal mukosilyer klirens hızını araştıran ilk çalışmadır.

Sonuç olarak, antimuskarinik ilaçların çoğu antimuskarinik yan etkiler oluşturmaktadır. Bu çalışmada, tolterodin tartaratın nazal mukosilyer klirens hızını istatistiksel anlamlı olarak azalttığı saptanmıştır. Bu nedenle, tolterodin tartarat kullanan hastaların sinonazal ve orta kulak enfeksiyonları açısından takip edilmesi önerilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Unal M, Seymen HO. Effect of Ringer-Lactate and isotonic saline solutions on mucociliary clearance of tracheal epithelium: an experimental study in rats. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 536-8.
2. Passali D, Ferri R, Becchini G, Passali GC, Bellussi L. Alterations of nasalmucociliary transport in patients with hypertrophy of the inferior turbinates, deviations of the nasal septum and chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999; 256: 335-7.
3. Ergen A, Dönmez I. Aşırı Aktif Mesane ve Antimuskarinikler (2002'den bu yana ne değişti?) *Dirim Tıp Gazetesi* 2010; 85: 13-15.
4. Yang B, McCaffrey TV. The roles of muscarinic receptor subtypes in modulation of nasal ciliary action. *Rhinology* 1996; 34: 136-9.
5. Lale AM, Mason JD, Jones NS. Mucociliary transport and its assessment: a review. *Clin Otolaryngol* 1998; 23: 388-96.
6. Yergin BM, Saketkhoo K, Michaelson ED, Serafini SM, Kovitz K, Sackner MA. A roentgenographic method for measuring nasal mucous velocity. *J Appl Physiol* 1978; 44: 964-8.
7. De Espana R, Franch M, Garcia A, Pavia J. Measurement of nasal mucociliary transport rate in normal man. *Rhinology* 1986; 24: 241-7.
8. Moriarty BG, Robson AM, Smallman LA, Drake-Lee AB. Nasal mucociliary function: comparison of saccharin clearance with ciliary beat frequency. *Rhinology* 1991; 29: 173-9.
9. Ölmez E. Antimuskarinik İlaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 58-68.
10. Önerci M. Paranasal sinüs fizyolojisi. *Endoskopik sinüs cerrahisi* 2.baskı, 1999; 13.
11. Yeates DB, Aspin N, Levison H, Jones MT, Bryan AC. Mucociliary transport rates in man. *J Appl Physiol* 1975; 39: 487-94.
12. Foster WM, Bergofsky EH, Bohning DE, Lippmann M, Albert RE. Effect of adrenergic agents and their mode of action on mucociliary clearance in man. *J Appl Physiol* 1976; 41: 146-52.
13. Groth ML, Langenback EG, Foster WM. Influence of inhaled atropine on lung mucociliary function in humans. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1042-7.
14. Whiteside ME, Lauredo I, Chapman GA, Ratzan KR, Abraham WM, Wanner A. Effect of atropine on tracheal mucociliary clearance and bacterial counts. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 347-51.
15. Takeuchi K1, Suzumura E, Majima Y, Sakakura Y. Effect of atropine on nasal mucociliary clearance. *Acta Otolaryngol* 1990; 110: 120-3.