

UTJECAJ PUŠENJA NA MUKOCILIJARNI TRANSPORT SLUZNICE NOSA

DRAŠKO CIKOJEVIĆ, MARINA KRNIĆ¹ i SANDRA MARČINA²

*Klinički bolnički centar Split, Klinika za uho, grlo, nos i kirurgiju glave i vrata,
¹Klinika za uho, grlo, nos i kirurgiju glave i vrata i ²Gornji Karin*

Cilj rada je usporediti mukocilijarni transport u zdravih pušača i nepušača i procijeniti utjecaj dužine pušenja, broja cigareta/dan i dobi na mukocilijarnu funkciju. U istraživanje smo uključili 176 ispitanika koje smo podijelili u dvije skupine. U prvu skupinu je bilo uključeno 96 ispitanika koji su pušači, a u drugu skupinu 80 ispitanika koji su nepušači. Za mjerenje mukocilijarnog transporta korišten je saharinski test. Analiza rezultata je pokazala da postoji statistički značajna razlika u mukocilijarnom transportu između pušača koji su stariji od prosjeka i onih koji su mlađi ($t = 2,58$; $df = 22$; $P = 0,017$), oštećenje mukocilijarnog transporta je veće kod starijih pušača. Također je dokazano da postoji statistički značajna razlika u mukocilijarnom transportu kod pušača koji puše dulje od prosjeka ($t = 3,362$; $df = 22$; $P = 0,003$). Nismo našli statistički značajno sporiji mukocilijarni transport s obzirom na količinu cigareta na dan i dob prve zapaljene cigarete. Zaključujemo da je mukocilijarni transport u pušača koji su stariji i dulje puše statistički značajno sporiji u usporedbi s mlađim pušačima koji puše kraće. Pušenje ima značajan učinak na mukocilijarni transport sluznice nosa.

Ključne riječi: pušenje, mukocilijarni transport, saharinski test

Adresa za dopisivanje: Doc. dr. sc. Draško Cikojević, dr. med.
KBC Split
Klinika za uho, grlo, nos i kirurgiju glave i vrata
Spinčićeva 1
21000 Split, Hrvatska
E-pošta: drasko.cikojevic@st.t-com.hr

UVOD

Mukocilijarni transport ima ključnu ulogu u obrani donjih i gornjih dišnih putova pružajući zaštitu od brojnih alergena, patogena i ekoloških toksina koji se nalaze u zraku. Pravilna funkcija mukocilijarnoga transporta ovisi o građi i funkciji samih cilija, kao i o količini proizvedene sluzi i njenom fizikalnom sastavu (1,2).

Sluzavi prekrivač na nosnoj sluznici se trajno proizvodi u seromukoznim žlijezdama kao i vrčastim stanicama. On se sastoji od dva sloja, unutarnjeg, bližeg samoj sluzničkoj površini koji je rijetke konzistencije (sol-faza) i vanjskog nad njim koji je gušće konzistencije (gel-faza). Cilije trepere isključivo u sol-fazi. Svojim vršcima dodiruju gel fazu s donje strane i na taj je način pomiču prema epifarinksu. Trepeljike se u zdravom nosu kreću u jednom zadanom smjeru i to u tzv. metakronalnim valovima slično njihovoj žitnoga klasja na vjetru. Uvijek imaju jedan snažan i kratki pokret pre-

ma epifarinksu, a zatim slijedi blagi uvijajući pomak prema početnoj poziciji (3).

Najčešće korištena metoda za ispitivanje mukocilijarnog transporta je saharinski test (4,5), a može se mjeriti i snimanjem gama kamerom nakon inhalacije radioaktivnih izotopa. Saharinski test je jeftin i jednostavan. Izvodi se postavljanjem komadića saharina na prednji pol donje nosne školjke. Ispitanike treba upozoriti da ne šmrću, ne kišu i ne kašlju tokom izvođenja testa i da jave kada osjete slatki okus u ždrijelu. Vrijeme od postavljanja čestice do percepcije slatkog mjeri se u minutama, a normalno iznosi 10-12 minuta. Ako nakon 60 minuta ispitanici nisu osjetili slatki okus test se zadržava, a sposobnost pacijenta da osjeti slatko potvrđuje se postavljanjem saharina na jezik.

Poremećaj mukocilijarnog transporta nalazimo kod primarne cilijarne diskinezije (Kartegenerov sindrom) zbog odsustva pokretljivosti cilija respiratornog epitela, zatim kod atrofijskog rinitisa, akutne i kronične

upale sinusa, KOBP, alergijskog rinitisa, nosne polipoze, devijacije nosne pregrade, tumora nosa, kod nekih bolesti (Parkinsonova bolest), nakon operacija nosa i sinusa, te uzimanja kapi za nos ili nekih lijekova (6-8). Duhanski dim ima izravne učinke na sekretornu i transportnu funkciju respiratornog epitela (9-13). Istraživanja *in vitro* i *in vivo* su pokazala da izloženost cilijarnog epitela česticama dima rezultiraju značajnim smanjenjem cilijarne frekvencije treperenja što se odražava i na smanjenje mukocilijarnog transporta. Ipak neke studije nisu dokazale razliku u frekvenciji treperenja cilija između pušača i nepušača, ali je u kroničnih pušača zabilježen sporiji mukocilijarni transport (13).

Cilj studije je procijeniti utjecaj pušenja na mukocilijarni transport sluznice nosa uzimajući u obzir dob, spol, dužinu pušenja kao i broj popušenih cigareta/dan.

ISPITANICI I METODE

U istraživanje smo uključili pacijente koji se ambulantno liječe na Klinici za uho, nos i grlo KBC-a Split. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine. Jedna skupina ispitanika bili su pušači, a druga skupina nepušači. Istraživanjem je obuhvaćeno 368 ispitanika.

Na osnovi kriterija isključenja (ispitanici koji boluju od kroničnog rinitisa i rinosinusitisa, astme, kronične opstruktivne plućne bolesti, bronhitisa i malignih novotvorina, ispitanici kojima je dijagnosticirana devijacija nosnog septuma ili nosna polipoza ili su operirani zbog istih smetnji) iz daljnje analize isključeno je 192 ispitanika, te je analiza učinjena za 176 ispitanika. Među ispitanicima bilo je 100 muškaraca i 76 žena.

Promatrani su ovi parametri:

- dob i spol ispitanika
- navika pušenja
- duljina pušačkog staža
- broj cigareta/dan
- godine kada su ispitanici zapalili prvu cigaretu
- postojanje tegoba koje se pripisuju pušenju
- saharinski test.

Prikupljeni podatci uneseni su u program *Microsoft Office Excell* za *Windows*. Za statističku analizu dobivenih podataka rabljen je programski sustav *SPSS for Windows* (inačica 17.0, *SPSS Inc, Chicago, Illinois, SAD*). Za analizu nominalnih varijabli korišten je χ^2 -test. Razlike između skupina bile su prihvaćene kao statistički značajne za $P < 0,05$. T-test koristili smo za provjeru postoji li statistički značajna razlika u varijabli između dviju skupina.

REZULTATI

Od 176 ispitanika koji su sudjelovali u ovoj presječnoj studiji provedenoj na Klinici za uho, nos i grlo KBC-a Split 76 (43,2 %) su bile žene, a 100 (56,8 %) muškarci. Prosječna dob svih ispitanika bila je $41,77 \pm 18,228$ godina.

Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine. Jednu skupinu su činili ispitanici koji su pušili cigarete, a drugu skupinu koji nisu pušili cigarete. U skupini pušača nalazi se 96 (54,5 %), a u skupini nepušača 80 (45,5 %) ispitanika (tablica 1).

Raspodjela sudionika u skupine s obzirom na spol ne razlikuje se u odnosu na slučajni raspored, s druge strane postoji statistički značajna razlika u dobi između dviju skupina ($t = 3,745$; $df = 42$; $P = 0,001$). Specifičnije, skupina nepušača je starija od skupine pušača.

Promatrani parametar bio je saharinski test. Usporedili smo vrijednost saharinskog testa među skupinama, a zatim smo unutar skupine pušača usporedili vrijednost saharinskog testa s obzirom na dob, duljinu pušenja, broj cigareta i dob prve cigarete (tablica 2).

Analizom rezultata dobili smo da je srednja vrijednost vremena saharinskog testa (\pm standardna devijacija) u pušača $12,25 \pm 3,68$, a u nepušača $10,90 \pm 5,24$.

Rezultati analize su pokazali kako ne postoji statistički značajna razlika u vrijednosti saharinskog testa između pušača i nepušača ($t = 0,968$; $df = 42$; $P = 0,338$) (tablica 3).

Dokazano je da postoji statistički značajna povezanost između vrijednosti saharinskog testa i dobi sudionika ($r = 0,323$; $N = 44$; $P = 0,033$) (tablica 4). Što su sudionici stariji veće im je vrijeme na saharinskom testu.

Skupina pušača prosječno puši već 185 mjeseci ($\pm 144,82$). Dnevno puše 15,54 cigarete ($\pm 6,4$), a prvi put su zapalili cigaretu sa 14,96 ($\pm 1,853$) godina. Što se tiče tegoba, samo 4 (od 48) izjavljuje kako ima tegobe zbog pušenja.

Tablica 1.

Usporedba ispitanika s obzirom na pušenje, dob i spol

Pušenje	Broj (N) ispitanika			Dob (god.)
	Ukupno (n=176)	Muškarci	Žene	
Pušači	96	52	44	$33,54 \pm 13,7$
Nepušači	80	48	32	$51,65 \pm 18,3^*$

*t-test; $P = 0,001$

Tablica 2.
 Srednja vrijednost saharinskog testa unutar skupine pušača

Parametri	Broj ispitanika (n-96)	Saharinski test (± SD)	P*
Dob ≥ 34 < 34	36 60	15,44 ± 6,9 10,33 ± 2,7	0,017
Duljina pušenja (u mjesecima) ≥ 185 < 185	36 60	16,11 ± 6,4 9,93 ± 2,4	0,003
Broj cigareta/dan ≥ 16 < 16	40 56	13,30 ± 7,4 11,50 ± 3,0	0,419
Dob pušenja prve cigarete ≥ 15 < 15	60 36	11,60 ± 2,7 13,30 ± 7,9	0,445

*t-test.

Tablica 3.

Srednja vrijednost saharinskog testa unutar skupine pušača i nepušača

Parametri	Broj ispitanika (n-88)	Saharinski test (min.)	(± SD)
Nepušači	40	10,90	5,244
Pušači	48	12,25	3,684

*t-test; P = 0,338.

Tablica 4.

Srednja vrijednost saharinskog testa unutar skupine pušača s obzirom na dob

Parametri	Broj ispitanika (n-48)	Saharinski test (± SD)	P*
Dob	≥ 34	18	15,44±6,9
	< 34	30	10,33±2,7

*t-test; P = 0,017.

Pušače smo podijelili na skupinu ispod i iznad prosječne vrijednosti za varijable dobi, duljine pušenja, broja cigareta i prve cigarete. Analiza rezultata je pokazala da postoji statistički značajna razlika u saharinskom testu između pušača koji su stariji od prosjeka i onih koji su mlađi ($t = 2,58$; $df = 22$; $P = 0,017$). Specifičnije, stariji pušači imaju veći rezultat na saharinskom testu. Također je dokazano da postoji statistički značajna razlika u saharinskom testu između pušača koji puše dulje i onih koji puše kraće od prosjeka ($t = 3,362$; $df = 22$; $P = 0,003$). Oni pušači koji puše dulje imaju veći rezultat. Nismo našli statistički značajnu razliku u saharinskom testu kod sudionika koji puše više cigareta dnevno od prosjeka i onih koji puše manje ($t = 0,823$; $df = 22$; $P = 0,419$). Također ne postoji statistički značajna razlika u saharinskom testu kod sudionika koji su počeli pušiti ranije od prosjeka i onih koji su počeli pušiti kasnije ($t = 0,777$; $df = 22$; $P = 0,445$).

RASPRAVA

Ovim istraživanjem analizirali smo vrijednost saharinskog testa s obzirom na dob ispitanika, te smo dokazali statistički značajnu razliku. Na temelju toga možemo zaključiti da u starijih ispitanika postoji veće oštećenje mukocilijarnog transporta, koje se očituje većim vrijednostima saharinskog testa. Analizirali smo i vrijednost saharinskog testa u skupini pušača s obzirom na

dob, duljinu pušenja, broj cigareta na dan i dob prve cigarete. Rezultati analize su pokazali da postoji statistički značajna razlika u saharinskom testu između pušača koji su stariji od prosjeka i onih koji su mlađi, a također je dokazano da postoji statistički značajna razlika u saharinskom testu između pušača koji puše dulje i onih koji puše kraće od prosjeka. Na temelju toga možemo zaključiti da stariji pušači koji dugo puše imaju veće oštećenje mukocilijarnog transporta. Starenjem se smanjuje vlažnost sluznice nosa, a time slabi i mukocilijarni transport. Stoga je dob važan faktor u procjeni mukocilijarnog transporta. S druge strane zbog dugogodišnjeg djelovanja duhanskog dima može nastupiti i metaplazija višerednog cilindričnog epitela što se odlično prikazuje metodom kontaktne endoskopije na sluznici larinksa (10).

Nismo dokazali da broj cigareta/dan i ranija dob prve zapaljene cigarete ima utjecaj na vrijednost saharinskog testa a time i na funkciju mukocilijarnog transporta.

Zbog malog uzorka ispitanika kritični smo u odnosu na dobivene rezultate i ne možemo smatrati da se odnose i na širu populaciju. Jedan od ograničavajućih čimbenika je i nedostatak većeg broja istraživanja prema kojima bismo mogli usporediti rezultate. Statistički značajne rezultate pokazali su Stanley i suradnici koji su proveli studiju kojom su uspoređivali razlike saharinskog testa u zdravih pušača i nepušača, a time

i funkciju mukocilijarnog transporta i frekvenciju trenažnog cilija *in vitro*. Istraživanje su proveli na 27 nepušača (18 žena i 9 muškaraca) i 29 pušača (17 žena i 12 muškaraca). Oni su dokazali značajnu razliku u vrijednosti saharinskog testa između skupina, ali nisu ustanovili značajnu razliku u frekvenciji cilija (14). Proenc i sur. su ispitivanjem trenutnih i dugotrajnih učinaka cigaretnog dima na mukocilijarni transport u pušača dobili rezultate koji pokazuju da je saharinski test nakon akutne izloženosti cigaretnom dimu približno jednak kontrolnoj skupini, tj. skupini nepušača, ali utvrdili su da postoji statistički značajna razlika u saharinskom testu mjerenom 8 sati nakon konzumiranja cigareta u usporedbi s nepušačima (13). Dokazali su i statistički pozitivnu korelaciju vrijednosti saharinskog testa nakon 8 sati od konzumiranja cigareta s dobi, brojem cigareta na dan i duljinom pušenja. Jedna od hipoteza kojom su protumačili zašto dolazi do prividnog povećanja mukocilijarnog transporta nakon akutne izloženosti duhanskom dimu je ta da dolazi do akutnog staničnog odgovora koji se može smatrati obrambenim mehanizmom protiv štetnih agensa kao što je duhanski dim. Ramos i sur. su na skupini od 33 pušača dokazali da već 15 dana nakon prestanka pušenja dolazi do poboljšanja mukocilijarnog transporta (15).

Razlike između tih i našeg istraživanja možemo pripisati mogućoj razlici u tehnici izvođenja testa. Značajna je varijacija između pojedinaca kojima se mjeri mukocilijarni transport i čimbenika kao što je mjesto postavljanja čestice, kašljanje i kihanje ispitanika koji mogu utjecati na rezultat. Iako su gornji dišni putovi lako dostupni i ti čimbenici se mogu razmjerno lako kontrolirati tijekom mjerenja mukocilijarnog transporta i dalje postoji znatna varijacija među subjektima. Vrijeme od prvog nastupa solubilnog indikatora kao što je saharin u ždrijelu ispitanika (na temelju ispitaničkovog izvješća o slatkom okusu) mjeri se ukupni najbrži protok u nosu. Postavljanje veće i manje solubilne čestice pokazuje znatne varijacije u protoku između različitih područja nosne sluznice (2,4,5). Brojne varijacije rezultata moguće su i zbog subjektivnog čimbenika o kojem i ovisi rezultat testa, moguće su brojne varijacije rezultata, jer sami ispitanici često nisu sigurni u ono što trebaju osjetiti te osjećaj slatkog javljaju prerano ili prekasno, pa je takvo ispitivanje potrebno ponoviti. Ograničavajući čimbenik našeg istraživanja svakako je i razlika u dobi među skupinama koja također ima utjecaj na rezultate saharinskog testa. Međutim, nemoguće je imati mladu skupinu pušača, a da puše duže od 15 godina.

ZAKLJUČAK

Mukocilijarni transport je u pušača koji su stariji i duže puše statistički značajno sporiji u usporedbi s mlađim pušačima koji puše kraće. Pušenje ima značajan učinak na mukocilijarni transport sluznice nosa.

LITERATURA

1. Timothy E. Corcoran. A better picture of clearance in the nose. *J Appl Physiol* 2010; 108: 1-2.
2. Obradović-Andelić S. Ispitivanje mukocilijarnog klirensa i njegova klinička primjena. *Pneumon* 1993; 31: 53-8.
3. Mladina R. Temelji funkcijske endoskopske sinusne kirurgije. Zagreb: Školska knjiga, 1994.
4. Corbo GM, Foresi A, Bonifito P, Mugnano A, Agabiti N, Colet PJ. Measurement of nasal mucociliary clearance. *Arch Dis Child* 1989; 64: 546-50.
5. Valía PP, Valero FC, Pardo JM, Rentero DB, Monte CG. Saccharin test for the study of mucociliary clearance: Reference values for a Spanish population. *Arch Broncopneumol* 2008; 44: 540-5.
6. Afzelius BA. A human syndrome caused by immotile cilia. *Science* 1976; 193: 317-19.
7. Bush A, Chodhari R, Collins N i sur. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1136-40.
8. Yangi A, Zaman A, Cox G, Dolovich MB. Ciliary beating is depressed in nasal cilia from chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Respir Med* 2012; 106: 1139-47.
9. Rožman A. Utjecaj zagađenog zraka na plućne bolesti. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2011; 7.
10. Cikojević D, Klančnik M. The effect of cigarette smoking on progression in different laryngeal lesions. *Coll Antropol* 2010; 34(suppl. 1): 45-8.
11. Proctor R. The global smoking epidemic: a history and status report. *Clin Lung Cancer* 2004; 5: 37.
12. Popović-Grle S. Pušenje i dišni sustav. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo* 2007; 3(11).
13. Proenc M, Xavier RF, Ramos D, Cavalheri V, Pitta F, Ramos EMC. Immediate and short term effects of smoking on nasal mucociliary clearance in smokers. *Rev Port Pneumol* 2011; 17: 172-6.
14. Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, Macwilliam L, Cole PJ. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax* 1986; 41: 519-23.
15. Ramos EM, De Toledo Ac, Xavier RF i sur. Reversibility of impaired nasal mucociliary clearance in smokers following a smoking cessation programme. *Respirology* 2011; 16: 849-55.

S U M M A R Y

INFLUENCE OF SMOKING ON THE NASAL MUCOSA MUCOCILIARY TRANSPORT

D. CIKOJEVIĆ, M. KRNIĆ and S. MARČINA

Split University Hospital Center, Clinical ENT Department, Split, Croatia

The aim of the study was to compare mucociliary transport between healthy smokers and nonsmokers and to evaluate the influence of the duration of smoking, number of cigarettes *per day* and age on mucociliary function. The study included 176 subjects divided into two groups. One group consisted of 96 smokers and the other group of 80 nonsmokers. The saccharin test that measures mucociliary transport was performed on all study subjects. Analysis of test results showed a statistically significant difference in mucociliary transport between smokers older than average and the younger ones ($t=2.58$; $df=22$; $P=0.017$). Damage to the mucociliary transport was more severe in older smokers. A statistically significant difference in mucociliary transport was also found in smokers with a longer than average duration of smoking habit ($t=3.362$; $df=22$; $P=0.003$). There was no statistically significantly slower mucociliary transport according to the number of cigarettes *per day* and age at starting smoking. In conclusion, mucociliary transport was statistically slower in smokers that were older and had a longer smoking history as compared with younger smokers having smoking for a shorter time. Smoking has an important effect on mucociliary transport of the nasal mucosa.

Key words: smoking, mucociliary transport, saccharin test