BÖLÜM 11

Akciğer Temizleme İndeksi *(Lung Clearance Index, LCI)*

Sevgi Pekcan

Büyük hava yollarında obstrüksiyonun söz konusu olduğu hastalıklarda, ekspiratuar akımın ve volümün değerlendirilmesinde genellikle spirometri kullanılmaktadır. Ancak spirometri küçük hava yolları total solunum yolu direncinin küçük bir kısmını oluşturduğundan kistik fibrozisin (KF) erken evresi, erken kronik obstrüktif akciğer hastalıkları veya hafif astım gibi periferik hava yolu hastalıklarının erken evresinde sıklıkla normal sonuç verir. Hastalık ilerleyene kadar patoloji görülmez. Bu nedenle periferik hava yollarındaki ve küçük hava yollarındaki değişimin gösterilmesi ancak akciğer temizleme indeksi *(lung clearance index:* LCI) ile mümkün olmaktadır. Akciğer Temizleme İndeksi ilk olarak 1952 yılında Becklake (1) tarafından tariflenmiş ve 23 normal sağlıklı erişkin ile 27 amfizamatöz kişide bakılmış ve bu yöntemle hasta sayısının arttığı görülmüştür.

Küçük hava yollarındaki değişiklikler farklı paralel hava yollarının homojen olmayan ventilasyonuna (ventilasyon inhomojenitesi) yol açar. Küçük hava yolları iki mm çaptan küçük hava yollarıdır; toplamda büyük alan işgal ederler ve hem ortalama akım hızları hem de toplam dirençleri düşüktür. Erişkinlerde toplam hava yolu direncinin %10'undan azını oluştururlar. LCI bu bölgedeki patolojilerin saptanmasında yararlanılan hassas bir yöntemdir.

Ventilasyonun inhomojenitesi tidal nefes boyunca solunan oda havasının çoklu nefes yıkama testi (MBW) kullanılarak eser gazın akciğerlerden temizlenmesi ile belirlenebilmektedir. LCI periferik solunum yolu hastalıklarının spesifik belirteci olarak kullanılabilir. Akciğerde iyi ve kötü ventile olan akciğer bölgeleri arasındaki spesifik ventilasyon farklarını yansıtır (ventilasyon inhomojenitesi) (2). Ventilasyon inhomojenitesinin bir indeksi olan LCI, sakin soluk alıp vermenin sonundaki inert gazın

konsantrasyonunu 1/40'ına düşürmek için gerekli kümülatif ekspire edilen hacmin FRC'ye bölünmesi ile hesaplanır ve solunan inert gazın konsantrasyonunun başlangıç konsantrasyonunu 1/40 oranında düşüren akciğer tidal nefes sayısıdır. LCI, kümülatif ekspiratuar volüm/FRC ile hesaplanır. FRC = Σ (VTexp x FC_N2)n ve LCI = V_{CE} / FRC formülle hesaplanmaktadır (3,4).

Ventilasyon inhomojenitesinde akciğerden inert gazın temizlenmesi azalacağından LCI artar. Ölçüm, çoklu nefes yıkama ve tekli nefes yıkama yöntemiyle yapılır. İnert gaz olarak %100 oksijen kullanılarak nitrojen (N_2) ve ayrıca alınan ve atılamayan argon, helyum (He), metan ve %4 sülfür heksaflorür (SF_6) kullanılır. On beş kilogramın üstünde genellikle %100 oksijen kullanılarak çoklu nefes yıkama yöntemi uygulanmasına karşılık, 15 kilogramın altında %100 oksijen vermek hipokarbiye neden olacağından %4 sülfür heksaflorur (SF_6) ile LCI yapmak daha uygundur.

Avantajları

Zorlu solunum manevraları gerektirmediği için her yaşta kullanılabilir. Özellikle çocuklarda da uygulanabilir olması en önemli avantajını oluşturmaktadır (2,4-5). Tidal volümle yapılabilmekte olması nedeniyle pratik bir uygulamadır. Ventilasyon inhomojenitesini değerlendirmede spirometreden daha duyarlı bir yöntemdir. Altı yaş üzerinde yaşa, cinsiyete ve boya bağlı değişiklik göstermemektedir.

Hem distal hava yolu ile küçük hava yollarını hem de ventilasyonu değerlendirmemizi sağlamaktadır. Ancak LCI perfüzyonu değerlendirmemize yardımcı olmaz. Distal hava yolu ve küçük hava yollarının ölçümünde LCI ölçümü sırasında ek olarak hastalarda aynı anda Sacin ve Scond ölçümü ile yapılır. Scond iletken hava yolu ventilasyon inhomojenitesini yani daha çok distal hava yolu, Sacin ise küçük hava yolu ventilasyon inhomojenitesini göstermektedir. Sacin özellikle astımda, kronik obstrüktif akciğer hastalığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (6). Kötü kontrollü astımda Scond ve Sacin artmaktadır (2,3,7).

Uygulama

Uygulama aşağıdaki aşamalar şeklinde yapılır.

- Uygulamadan 15 dakika önce KF hastalarında ventolin verilmektedir.
- İnfantlarda uyku boyunca veya sedatize yatar pozisyonda yapılır.
- Daha büyük çocuklarda ve erişkinlerde oturur pozisyonda yapılır.
- Uygun silikon maskeler kullanılır, daha büyük çocuklar ağızlıkla nefes alıp verir.
- Düzenli soluk paternini sağlamak için çocuk video izlerken uygulanır.
- Hastanın burnu mandalla kapatılır ve ağızlıkla nefes alıp vermesi sağlanır.
- Kaçak olduğunda sonlandırılır.
- Güvenli ölçüm için nabız oksimetri takılabilir.
- Hasta bu sırada normal nefes alıp verir.

- LCI manevrası inert gazın normal tidal solunum boyunca solunması ile başlatılır.
- İnert gazın inspiratuar ve ekspiratuar konsantrasyonları arasındaki deviasyon yıkama sonunda relatif %2'den az olduğunda manevranın doğru yapıldığı anlaşılır. Bu sırada nitrojen (N_2) sabittir, oksijen de azalıp artar. Buraya kadar olan dönem, yıkama periyodu olarak kabul edilir.
- Hasta önce normal tidal nefes alıp verir ve rahat nefes alıp verdiği üç ya da beş tidal nefes görüldükten sonra hastaya %100 oksijen verilir.
- Bu sırada hasta yine tidal nefes almaya devam eder ve N2 azalmaya başlarken oksijen hızla yükselir. Bu dönem ise *wash-out* periyodunu oluşturur.
- Bu sırada uygulamayı yapan kişi aletin ekranını izler.
- Ekranda N_2 %2.5 olduğunda ve başlangıç konsantrasyonunun 1/40'ına düştüğü görüldükten sonra hasta en az üç nefes daha alır.
- Sonrasında işlem sonlandırılır.
- Nitrojenin 1/40'a düştükten sonra tekrar yükselmesi durumunda kaçak olduğu düşünülür. Bu nedenle başlangıç konsantrasyonunun 1/40'ına düştüğü görüldükten sonra 3 tidal nefes daha gözlenmesi önemlidir. Böylece inert gazın sakin soluk alıp vermenin sonundaki konsantrasyonunun başlangıç konsantrasyonunun %40'ının altına düştüğü üçten fazla ardışık solunuma bakılır.
- İşlem sırasında hastanın yutkunmaması gerekir ve kaçak olduğunda işlem sonlandırılır.
- Her hastada 3 kez tekrarlanarak ortalama değer hesaplanır.
- Her işlem arasında en az 5 dakika beklenmesi testin güvenilirliği açısından önemlidir.
- Her ölçüm yaklaşık 3-5 dakika sürer ve toplam işlem 15-30 dakikada tamamlanır.
- Üç kez yapılan tekrar işleminde varyasyon katsayısının %10'un altında olması amaçlanır. Bu indeksin doğruluğu fonksiyonel rezidüel kapasitenin doğru hesaplanmasına bağlıdır. Sonuçta bu bilgiler bilgisayar ortamında hesaplanıp FRC ve LCI belirlenir. (2,4-5) (**Resim 1, 2, 3**).
- LCI, infantlarda supin pozisyonda yatarak yapıldığı tekniklerde ölü boşluk arttığından hafif yüksek olarak ölçülmüştür (4,8).

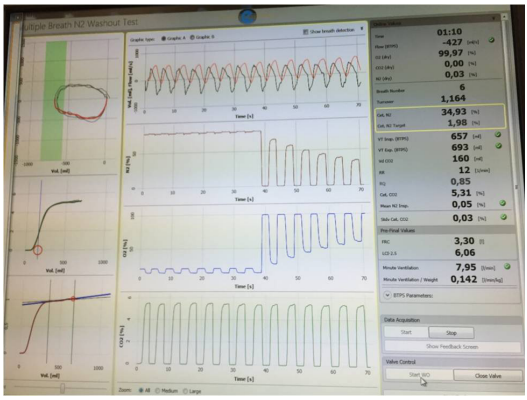
Son zamanlarda LCI 1/20 tekrarlanabilir, sensitif ve LCI 1/40'tan daha kısa bir test olarak gündeme gelmiştir ama uygulanabilir olması için daha fazla klinik çalışma gerekmektedir (9).

Dezavantajları

Normal spirometriden daha uzun sürer, normal veya hafif hasta çocukta 5 dakika sürer, 3 kez tekrarlandığında yaklaşık 15 dakika geçmektedir. Uygulama için iyi bir ağızlık ve maske gerekir. Çocuğun işlem sırasında yutkunmaması gerekir çünkü işlem sırasında kaçak olmaması gereklidir.

Resim 1:

Resim 2:



Resim 3:

LCI'nın yükselmesindeki neden lokal solunum yolunda lümenin birikmiş sekresyonla obstrüksiyonu, mukozal solunum yolu enflamasyonuna bağlı obstrüksiyon, lokal yeniden biçimlenme/fibrozis ve destrüksiyondur. Mukus tıkacı, enflamasyon,

solunum yolunun yapısal hasarına bağlı solunum yolu daralmalarında da ventilasyon inhomojenitesi görülebilir. (2-3,5).

Uygulama Alanları

Hava yolu fonksiyon bozukluklarının daha erken tanınması, geri dönüşümsüz yapısal solunum yolu değişikliklerinin önlenmesi, solunum yolu hastalıklarının daha stabil dönemde saptanabilmesi açısından önemlidir.

LCI, KF'de tedavinin değerlendirilmesinde, genetik tedavinin izleminde, alevlenmede, erken evredeki daha az vakada ise astım, prematürenin kronik akciğer hastalığı, primer siliyer diskinezi (PSD), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), nöromüsküler hastalıklar ve konjenital hava yolu anomalilerinde çalışılmıştır (2-3).

Hafif KF'nin değerlendirilmesinde iyi bir parametre olduğu gösterilmiştir. Ancak ağır hastalıkta SFT'den daha duyarlı değildir. En küçüğü 10 hafta, ortalama yaşları 41 hafta olan KF'li 39 çocuk aynı yaş grubunda sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığında KF grubunda LCI'nın daha yüksek olduğu bulunmuştur (10). Yaşları 3-18 arasında olan 43 KF'li hastada yapılan bir çalışmada LCI'nın yükselmiş olduğu belirlenmiştir (11). Schaedel ve arkadaşlarının (12) çalışmasında ise, *Pseudomonas aeruginosa* ile enfekte okul öncesi KF'li çocuklarda yüksek bulunmuştur. İsveç kohort çalışmasında ise, 6-20 yaşlar arasındaki 143 KF'li çocukta spirometri, spesifik hava yolu direnci, pletismografi ile FRC, *Pseudomonas aeruginosa* ile enfeksiyon durumu ve LCI bakıldığında, LCI erken dönemde yüksek bulunmuş ve LCI yüksek olanların yarısından fazlasında aynı anda bakılan FEV_1'in normal değerlerde olduğu gözlenmiştir; FEV_1'in stabil olmasına rağmen LCI artmaya devam etmiştir (13). Kraemer ve arkadaşlarının çalışmasında ise, LCI KF'li hasta grubunda ABPA'da daha da yüksek bulunmuş, kronik, intermitant *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonun ayırt edilmesinde daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir (14). Ellemunter ve arkadaşlarının (15) çalışmasında, 34 KF'li hastada spirometri, LCI ve başlangıç ile 12 ay sonra çekilen torakal tomografiler değerlendirildiğinde, LCI, CT'de anormal dansitometri ve budanmış ağaç görünümü olan hastalarda yüksek bulunurken, radyolojideki aynı bulgular FEV_1 ile ilişkili bulunmamıştır. Bu nedenle akciğerdeki hasarın izlenmesinde radyasyon yükünden çocukları korumada LCI'nın önemli olduğu düşünülmüştür. Kent ve arkadaşlarının (16) çalışmasında, sekresyon ve enflamasyona bağlı obstrüksiyon olan akut KF alevlenmesinde tedaviye yanıt verdiği ve tedavi sonunda küçük hava yollarındaki obstrüksiyon düzeldiğinden akut alevlenme döneminde yüksek olan LCI'nın tedavi sonrasında düzeldiği belirlenmiştir. Anormal LCI'nın HRCT skorları ile kuvvetli korelasyonu gösterdiği anlaşılmıştır. Ancak, LCI ile bronşiyal kalınlaşma, mukus tıkacı ve bronşektazi ile kuvvetli korelasyon göstermesine karşılık hava hapsi ile korelasyonu daha zayıf bulunmuştur. LCI'nın enfeksiyon başlangıcı, enfeksiyon tipi, BAL'da enflamasyon ölçümü, kan gazı analizi, eksale nitrik oksit fraksiyonu, kapnografik parametreler ve semptom skoru ile de korelasyonu gösterilmiştir (5,16,17).

Yine KF'de, kistik fibrozis trans membran regülatör protein miktarının artırılmasında sınıf 3 mutasyonda kullanılan ivakaftor tedavisinden birkaç hafta sonra hastanın ter testi ve LCI azalmakta, FEV_1 değerleri ise aynı dönemde daha az değişmektedir (18).

Astımlı ve KF'li hastalarda yapılmış bir çalışmada, astımda da LCI yüksek bulunmuş ve inhaler bronkodilatör ile LCI'nın düştüğü görülmüştür (19). Multitriger vizing ile epizodik vizingli ve vizingi olmayan çocuklarda yapılan karşılaştırmada LCI, hem multitriger vizingde yüksek bulunmuş hem de LCI'nın vizingin o andaki durumundan bağımsız olarak yüksek olduğu anlaşılmıştır (20). Macleod ve arkadaşları (21), iyi kontrollü astımlı çocuklarda sağlıklı kontrollere göre LCI'yı yüksek bulmuşlar, aynı zamanda hastaların stabil ve yeterli koruyucu tedavi almalarına, FEV_1'lerinin normal olmasına rağmen LCI'nın düzelmeyip kontrole göre yüksek seyrettiğini görmüşlerdir. LCI'nın FEV_1 normal iken spirometri ile gösterilemeyen bronkodilatör tedaviye yanıt vermeyen rezidüel hava yolu hastalığının varlığını göstermede kullanılabileceği düşünülmüştür.

Kee K ve arkadaşlarının (22) kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yaptığı bir çalışmada bu hastalarda periferik akciğer fibrozisi, küçük hava yollarında daralma ve distorsiyon saptanmış ve bu hastalarda LCI: 9.6-1.2 ve Scond 0.029-0.014 kontrol grubundan (LCI: 8.6-1.4 Scon: 0.006-0.016) yüksek bulunmuş, Sacin'de anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular hasta 45 dakika sırtüstü yatıp pulmoner konjesyon daha arttığında daha da belirginleşmiştir.

Rowan ve arkadaşlarının (23) bronşektazili hastalarda LCI ile spirometri ve tomografiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, LCI'nın yüksek olmasına karşılık hastaların %38'inde FEV_1 normal bulunmuş ve tomografilerinde patoloji bulunan hastalarda LCI yüksekken FEV_1 normal çıkmıştır. Irving ve arkadaşları (24) da, PSD'li ve KF dışı bronşektazili hastalarda LCI ile radyolojik bulgulardan hava hapsi ve hava yolu kalınlaşmasının korele olduğunu görmüşlerdir.

Akciğer temizleme indeksi periferik ve küçük hava yollarının değerlendirilmesinde yeni uygulanmaya başlanan bir yöntemdir. Her yaşta kullanılabilmesi ve herhangi bir solunum manevrası gerektirmemesi nedeniyle periferik hava yolları hastalıklarının saptanmasında, izlenmesinde ve tedavi etkililiğinin değerlendirilmesinde zaman içinde daha yaygın kullanılacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. *Margaret R. Becklake. A New Index of the Intrapulmonary Mixture of Inspired Air. Thorax 1952;7: 111-6.*
2. *Horsley A. Lung clearance index in the assessment of airways disease. Respir Med 2009; 1036:793-9.*
3. *Fuchs SI, Gappa M. Lung clearance index: clinical and research applications in children. Paediatric Respiratory Reviews 2011; 12: 264-70.*
4. *Schmalisch G, Proquitté H, Roehr CC, Wauer RR. The effect of changing ventilator settings on*

indices of ventilation inhomogeneity in small ventilated lungs. BMC Pulm Med 2006;18;6-20.
5. *Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al; European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network (ECFS-CTN) Standardisation Committee. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2014;132:123-38.*
6. *Liu B, Zhou Q, He B. The application of multiple breath nitrogen washout in chronic obstructive pulmonary disease. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 2015;387:492-6.*
7. *Farah CS, Keulers LA, Hardaker KM, Peters MJ, Berend N, Postma DS, et al. Association between peripheral airway function and neutrophilic inflammation in asthma. Respirology 2015;20:975-81.*
8. *Neumann RP, Pillow JJ, Thamrin C, Frey U, Schulzke SM. Influence of respiratory dead space on lung clearance index in preterm infants. Respir Physiol Neurobiol 2016; 223:43-8*
9. *Hannon D, Bradley JM, Bradbury I, Bell N, Elborn JS, O'Neill K. Shortened Lung Clearance Index is a repeatable and sensitive test in children and adults with cystic fibrosis. BMJ Open Respir Res 2014 21;1: e000031.*
10. *Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hülskamp G, Bush A, Carr SB, et al; London Cystic Fibrosis Collaboration. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. Thorax 2007;62:341-7.*
11. *Gustafsson PM, Aurora P, Lindblad A. Evaluation of ventilation maldistribution as an early indicator of lung disease in children with cystic fibrosis. Eur Respir J 2003;22:972-9.*
12. *Schaedel C, de Monestrol I, Hjelte L, Johannesson M, Kornfält R, Lindblad A, et al. Predictors of deterioration of lung function in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002;33:483-91.*
13. *Kraemer R, Blum A, Schibler A, Ammann RA, Gallati S. Ventilation inhomogeneities in relation to standard lung function in patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:371-8.*
14. *Kraemer R, Deloséa N, Ballinari P, Gallati S, Crameri R. Effect of allergic bronchopulmonary aspergillosis on lung function in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:1211-20.*
15. *Ellemunter H, Fuchs SI, Unsinn KM, Freund MC, Waltner-Romen M, Steinkamp G, et al. Sensitivity of Lung Clearance Index and chest computed tomography in early CF lung disease. Respir Med 2010;104:1834-42.*
16. *Horsley AR, Gustafsson PM, Macleod KA, Saunders C, Greening AP, Porteous DJ, et al. Lung clearance index is a sensitive, repeatable and practical measure of airways disease in adults with cystic fibrosis. Thorax 2008;63:135-40.*
17. *Hatziagorou E, Avramidou V, Kirvassilis F, Tsanakas J. Use of lung clearance index to assess the response to intravenous treatment in cystic fibrosis. Hippokratia 2015;19:47-52.*
18. *Lenherr N, Lurà M, Trachsel D, Latzin P, Hammer J. Ivacaftor in a young boy with the rare gating mutation S549R--use of lung clearance index to track progress: a case report. BMC Pulm Med 2015;15:123-5.*
19. *Gustafsson PM. Peripheral airway involvement in CF and asthma compared by inert gas washout. Pediatr Pulmonol 2007;42:168-76.*
20. *Sonnappa S, Bastardo CM, Wade A, Saglani S, McKenzie SA, Bush A, et al. Symptom-pattern phenotype and pulmonary function in preschool wheezers. J Allergy Clin Immunol 2010;126:519-26.*
21. *Macleod KA, Horsley AR, Bell NJ, Greening AP, Innes JA, Cunningham S. Ventilation heterogeneity in children with well controlled asthma with normal spirometry indicates residual airways disease. Thorax 2009;64:33-7.*
22. *Kee K, Stuart-Andrews C, Nilsen K, Wrobel JP, Thompson BR, Naughton MT. Ventilation heterogeneity is increased in patients with chronic heart failure. Physiol Rep 2015;3: pii: e12590.*
23. *Rowan SA, Bradley M, Ian Bradbury I, Lawson J, Lynch T, Gustafsson P, et al. Lung Clearance Index Is a Repeatable and Sensitive Indicator of Radiological Changes in Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2014;189:586-592.*
24. *Irving SJ, Davies JC, Alton EWF, Bush A. Lung Clearance Index in Primary Ciliary Dyskinesia and Bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189:1147-8.*