

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GÖĞÜS HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**İDAME TEDAVİSİNDE TAM KONTROL SAĞLANAN  
ASTIMLI OLGULARDA HİDROFLOROALKAN  
BEKLAMETAZONE/FORMOTEROL TEDAVİSİNİN  
KÜÇÜK HAVA YOLU ÜZERİNE ETKİSİNİN  
ARAŞTIRILMASI –GÖZLEMSEL İLAÇ ÇALIŞMASI**

**DR. SERPİL BULAÇ KIR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. ARİF H. ÇİMRİN**

**İZMİR - 2010**

## TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, iyi ve kötü günde her zaman yanımda olduğunu hissettiğim sayın hocalarım; Prof. Dr. Atila Akkoçlu, Prof. Dr. Eyüp Sabri Uçan, Prof. Dr. Arif H. Çımrın, Prof. Dr. Oya İtil, Prof. Dr. Oğuz Kılınç, Prof. Dr. Can Sevinç'e,

Değerli tez danışmanım Prof. Dr. Arif H. Çımrın'a zorlu geçen tez hazırlama sürecinde karşıma çıkan her sorunda bana gösterdiği olumlu ve sabırlı tavırları için,

İstatistik aşamasında desteğini benden esirgemeyen Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Hülya Ellidokuz'a,

Tez için yaptığım bilgisayar çalışmalarında ve eğitim hesaplarında yardımcı olan sevgili eşim Mehmet Emin Kır'a,

Olgu toplama aşamasında bana yardımcı olan tüm çalışma arkadaşlarıma,

Her şeyden öte bugüne kadar gelip bu başarıyı göstermemde büyük emeği geçen sevgili aileme sonsuz teşekkürler...

Saygılarımla  
Dr. Serpil Bulaç Kır

## İÇİNDEKİLER

### Kısaltmalar

Özet.....	: 1
Giriş.....	: 3
Gereç ve Yöntemler.....	: 9
İstatistiksel Analiz.....	: 15
Bulgular – Tablolar.....	: 16
Tartışma.....	: 23
Kaynaklar.....	: 26
Ekler.....	: 28

## **KISALTMALAR**

<b>BDP</b>	Beklometazon Dipropionat
<b>CFC</b>	Kloroflorokarbon
<b>FF</b>	Formoterol Fumarat
<b>FP</b>	Flutikasone Propionat
<b>GINA</b>	Global Initiative For Asthma (Astım Rehberi)
<b>HFA</b>	Hidrofloroalkan
<b>İKS</b>	İnhale Kortikosteroid
<b>LABA</b>	Uzun Etkili Beta 2 Agonist
<b>KTI</b>	Kuru Toz İnhaler
<b>ÖDİ</b>	Ölçülü Doz İnhaler
<b>MMDA</b>	Ortalama Aerodinamik Çap
<b>MBW</b>	Multibreath washout testi
<b>Sacın</b>	Küçük Hava Yolları Ventilasyon İnhomojenitesi
<b>Scond</b>	İletici Hava Yolları Ventilasyon İnhomojenitesi
<b>µg</b>	Mikrogram

## ÖZET

Astım tedavisinde hedef tam kontrolün sağlanmasıdır. Ancak tam kontrol, hava yolu inflamasyonunun tam kontrolü anlamına gelmeyebilir. İnflamasyonun baskılanması remodelling gelişimini etkileyerek prognozu değiştirebilir. Çalışmamızın amacı Budesonide /Formoterol 320/9 µg KTİ (Grup 1), Flutikazone /Salmeterol 500/50 µg KTİ (Grup 2) kullanan, GINA 2006' ya göre tam kontrol altındaki astımlı olgularda, periferik birikim oranı daha yüksek olduğu gösterilen HFA Beclametozone/formoterol 100/6 µg ÖDİ (Grup3) kullanımının klinik, fonksiyonel, inflamatuvar belirteçlere ek bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

Çalışmamıza yaş ortalaması  $42,6 \pm 12,3$  olan, 15 erkek, 80 kadın toplam 95 hasta dâhil edildi. Ortalama astımlı olma süresi  $10,7 \pm 8,5$  yıldır. Grup 1 ve 2, Grup 3 oluşturuldu ve tüm olgular üç hafta izlendi. Üç grup arasında klinik ve fonksiyonel farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Her grup için ayrı ayrı, tedavi başlangıcı ve 3.hafta sonu değerlendirildiğinde; Grup 1: FEV1%beklenen, FEV1/FVC, PEF%beklenen, FEF25, FEF50, FEF50%beklenen, FEF75, FEF25-75, FEF25-75%beklenen; Grup 2: FVC; Grup 3: FEV1%beklenen, FVC%beklenen, FEF50, FEF50%beklenen parametrelerinde anlamlı artış saptandı ( $p < 0,05$ ). Grup 3 de ekspiryum havasında NO (eNO) düzeyinde anlamlı düşüş saptandı. Multibreath washout testi ile saptanan Sacin ve Scond 1. ve 3.hafta değerlerden sadece Grup 3 tedavi sonrası değerlerinin ortalama Sacin değerlerine göre anlamlı düzeyde farklı olduğu görüldü. Her grup için ayrı ayrı bakıldığında Grup 1 ve 3' de Scond, Grup 3' de Sacin değerlerinde istatistiksel anlamlı düzelme saptandı.

Sonuç olarak üç farklı kombine preparatın kontrollü olarak üç hafta düzenli kullanımı sonunda klinik farklılık olmadı. Kontrol altındaki astımlı olgularda düzenli tedavi ek fonksiyonel düzelme sağlayabilir. Fonksiyonel düzey klinik farklılık olmaksızın değişiklik gösterebilir. Ancak eNO ve Sacin değerlerinin tedavi dönemi sonunda anlamlı düzelme göstermesi, HFA teknolojisi ile kullanılan kombine preparatın, tam kontrol altındaki olgularda periferik havayolu inflamasyonu üzerinde ek olumlu etkisinin olabileceğini düşündürmüştür.

## SUMMARY

The aim of asthma treatment is to ensure the full control. However, full control may not mean full control on airway inflammation. Inhibition of the inflammation may change the prognosis by effecting the development of remodeling. The aim of our study is to evaluate whether the use of HFA Beclamethazone/Formoterol 100/6 µg MDI (Group3) has an additional effect on clinical, functional and inflammatory markers in asthmatic cases under full control according to GINA using Budesonide /Formoterol 320/9 µg DPI (Group 1), Fluticazone /Salmeterol 500/50 µg DPI (Group 2).

15 men, 80 women 95 patients in total with mean age  $42,6 \pm 12,3$  were included in our study. The mean period of being an asthma patient was  $10,7 \pm 8,5$  years. Group 3 was constituted accidentally from Group 1 and 2 cases. All cases were followed for three weeks. No clinical or functional difference was determined among the three groups ( $p > 0,05$ ). When the values at the beginning of the treatment (pre) and at the end of week three (post) were assessed, significant increase were found in Group 1: FEV1% estimated, FEV1/FVC, PEF% estimated, FEF25, FEF50, FEF50%estimated, FEF75, FEF25-75, FEF25-75%estimated, Group 2: FVC; Group 3: FEV1%estimated, FVC%estimated, FEF50, FEF50%estimated parameters ( $p < 0,05$ ). Significant decrease was determined in NO level of expiratory air in Group 3 . Among the Sacin and Scond (pre) and (post) values which were determined by multibreath washout test, only Group 3 post treatment values were significantly different when compared to the mean Sacin values. When evaluated individually for each group, a significant statistical improvement was found in Scond values in Group 1 and 3 and in Sacin values in Group 3 ). Consequently, at the end of regular use of three different combined preparations with control for three weeks no clinical difference was found. In controlled asthmatic cases regular treatment can provide additional functional improvement. Functional level can show an alteration without clinical differences. However that eNO and Sacin values have shown significant improvement at the end of treatment period suggested that the combined preparation used with HFA technology may have an additional positive effect on the peripheral airway in the cases underfull control.

## GİRİŞ

Astım dünyada her yaş grubundaki insanları etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. Kontrol altına alınamayan astım hem ciddi ekonomik kayba yol açabilir, yaşam kalitesini etkiler, hatta ölümcül olabilir(1).

1990'lı yıllarda yapılan birçok çalışmada astım hastalığındaki inflamasyonun, eozinofillerin, mast hücrelerinin, nötrofil ve T lenfositlerin ve bunlardan köken alan mediatör, sitokin ve kemokinlerin katıldığı multisellüler bir inflamasyon olduğu gösterilmiştir. Hava yolu düz kas kitlesindeki artış astımlıların hava yolunda gözlenen bir özellik olarak endoskopik biopsi çalışmaları ile ortaya konulmuştur (2).

Carol ve ark. çalışmalarında, fatal astımlı hastaların hava yolu duvarında ödem ve inflamasyonun hem büyük hem de küçük hava yollarında olduğunu gösterdiler (3). Balzar ve ark.' da steroid bağımlı 12 astımlı hastanın büyük hava yolu dokusunu endobronşial biopsi, küçük hava yolu dokusunu transbronşial biopsi ile örneklemiş ve küçük hava yollarındaki inflamatuvar hücre sayısını anlamlı olarak yüksek saptamıştır (4). Bu çalışmalarla hava yolu inflamasyonunun hem büyük hem de küçük havayollarında bulunduğu, ayrıca havayolundaki yeniden yapılanmanın inflamasyonun sonucundan çok hastalığın erken dönemlerinden gelen süregelen bir olay olduğu vurgulanmıştır.

Kortikosteroidler keşfedilmelerinden kısa süre sonra astım tedavisinde denenmiş olup halen astım tedavisinin en etkili ilaçları olarak önemlerini sürdürmektedirler. İnhalasyon yolu ile kullanılan kortikosteroidler (IKS) astımda bronşial inflamasyonu baskılayarak antiinflamatuvar etki gösterirler. Kortikosteroidler antiinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu arttırmaları, inflamatuvar genlerin transkripsiyonunu azaltırlar(5). Bronş mukozasındaki ödemi azaltırlar ve bronş düz kaslarındaki beta adrenerjik reseptörlerin adrenerjik nörotransmitter ve hormonlara duyarlılığını arttırmaları. Bu etkileriyle betamimetik ilaçlara karşı tolerans gelişmesini önlerler. Bu etkiler bronş hiperreaktivitesinde azalmaya sonuçlanır (1-5). Bronş biyopsi çalışmalarında, astımlı hastaların düzenli inhaler steroidlerin kullanımı sonrasında, epitelyal ve subepitelyal inflamatuvar hücrelerin sayısında azalma olduğu gösterilmiştir (5).

Astımın teşhis, tedavi ve kontrolünün sağlanması amacıyla ilk kez 1993 yılında Global Initiative for Asthma (GINA) adı altında kanıta dayalı bir tanı tedavi rehberi hazırlanmıştır.

GINA rehberinde astım tedavisinde hastalığın kontrolüne dayalı bir tedavi stratejisi önerilmiştir. Bu rehberde astımlı olgular; gündüz ve gece semptomları, ilaç kullanım sıklığı, spirometrik parametreler ve günlük aktivite düzeyi dikkate alınarak, tedavi sonuçlarına göre; kontrol altında, kısmen kontrol altında, kontrolsüz astım grubu olarak gruplanmıştır. Bu sınıflama sadece hastalığın ciddiyetini ortaya koymaz. Aynı zamanda tedaviye kişisel cevap farklılığı ve astım hastalığının şiddetinin zaman içerisindeki değişkenliğinin altını çizer. Amaç kontrolün devamlılığını sağlamaktır (1).

Hastanın astım kontrol düzeyi ve kullandığı ilaçlar farmakolojik tedavinin seçimini belirler. Bronkospazmı hızla gideren tedaviye gereksinim, kontrol edici tedavinin güçlendirilmesini gerektirir. Tedavide çoğunlukla orta doz IKS+LABA kombinasyonu ile başlanır. IKS' e uzun etkili beta-2 agonist (LABA) eklenmesinin sinerjik etki nedeniyle, daha düşük dozda IKS ile güçlü antiinflamatuvar etki sağladığı bilinmektedir (1). Bu nedenle GINA 2006 önerilerine göre atak dışı idame tedavisinde LABA' lar, IKS' ler ile birlikte kullanılmakta, hastalık kontrol edildikten sonra IKS dozu azaltılmaktadır. Kontrolün devam etmesi durumunda LABA kesilerek, IKS tek başına düşük dozda devam edilebilmektedir (1).

Küçük hava yolları olarak isimlendirilen <2mm çaplı hava yolları, toplam havayolu kesit alanının büyük kısmından sorumludur ve bu durum onlara klinik-patolojik olarak özel bir önem kazandırmaktadır. Çünkü total kesit alanlarının çok büyük olması total hava yolu direnci üzerindeki etkilerini %10 düzeyine indirmektedir. Sonuçta yaygın küçük hava yolu obliterasyonu olsa bile klinik ve fonksiyonel olarak anlamlı bir bulgu ortaya çıkmayabilir. Bu özel durum nedeniyle küçük hava yolu patolojilerini tanımlamak son derecede güç ve karmaşık yöntemlerle mümkün olabilmektedir. Histopatolojik kanıt dışında noninvaziv yöntemlerle inflamasyonun gösterilmesi ya da fonksiyonel testlerle (Nitrojen washout, kapanma volümü, e NO) indirekt olarak değerlendirmenin yararlı olduğu bilinmektedir (5,6).

Nitrojen washout testinde ekspiryum havasında azot konsantrasyonundaki değişikliğin analizi ile küçük havayolu düzeyindeki ventilasyonun inhomojenitesi hakkında bilgi edinilebildiği uzun süredir bilinmektedir (7). Kapanma volümü bu amaçla kullanılan klasik ölçüttür ve ekspiryum havasında küçük hava yollarının kapanmaya başladığı akciğer volümünün ölçülmesi esasına dayanır. %100 oksijen inspirasyonunu takiben ekspire edilen azot konsantrasyonundaki değişimin ölçülmesi ile saptanır. İlk olarak ekspire edilen hava, tamamen oksijen içeren ölü boşluktan geldiği için neredeyse hiç N<sub>2</sub> içermez, üçüncü bölüm



apikal, orta akciğer bölümü ve bazallerdeki alveollerden karışımı içerdiği halde, ikinci faz ölü boşluk ve alveollerin karışımından oluşur. Son bölüm düşük akciğer volümlerinde boşalan alveollerin ve tercihi olarak orta ve alt sahalardaki alveollerin boşalmasına bağlı olan N<sub>2</sub> konsantrasyonunun yükselmesi ile karakterizedir.

Son fazın başlangıcından, tam bir ekspirasyon manevrası sonuna kadar olan ve VC (vital kapasite) nin bir yüzdesi olarak ifade edilen volüme kapanış volümü “closing volume” CV denilmektedir ve yaklaşık olarak vital kapasitenin % 10 u kadardır. Periferik hava yollarının daralması veya obstrüksiyonu kapanma volümünün artmasına neden olur. CV sigara içenlerde ve yaşlılarda sürekli artış gösterir (6).

Son yıllarda MBW testi sırasında, ardışık her ekspiryumda saptanan azot konsantrasyon değişikliğini değerlendirerek küçük ve iletici hava yolu ventilasyonunun inhomojenitesi hakkında fikir edinilebileceği ileri sürülmüştür (7). İlk defa 1975 yılında Paiva, Crawford, 1997 yılları sonrasında da Verbanck ve ark. nitrojen washout testi ile her soluğun normalize alveolar eğimi hesaplayarak Scond ve Sacin değerlerinin hava yolu inflamasyonu ile ilişkili olarak periferik ve iletici havayolları ile ilişkili heterojeniteyi incelemiştir. Bu çalışmalarda, MBW testi sırasında ardışık olarak, oksijen inspirasyonundan sonra, ekspire edilen N<sub>2</sub> konsantrasyonundaki azalma farkı ile her ekspiryumdaki boşalma paterni arasında bir ilişki olduğu bulunmuştur. Diğer bir ifade ile akciğer birimleri arasındaki ventilasyon inhomojenizasyonu ne kadar büyük ise normalize alveolar eğim de o kadar büyük olmaktadır (7,10).

Küçük havayollarında ventilasyonun homojenliğindeki bozukluğun farklı akciğer ünitelerindeki basınç-volüm özelliklerinden kaynaklanan iletici akımdaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Yani en az ventile olan yani en fazla N<sub>2</sub> konsantrasyonuna sahip ünite ekspiryumda en geç boşalır. Küçük havayollarında ventilasyonuna ayrıca akciğerin kütleli ağırlığının da etkisinin olduğu ileri sürülmektedir. Alt akciğer üniteleri üst akciğerlerdeki ünitelerden daha fazla ağırlık baskısı altında kalmaktadır. Diğer yandan, gazların ekspiryum sırasında, iletici akımdan bağımsız olarak, difüzyon bağımlı akımlarında da bir inhomojenite olabileceği ileri sürülmektedir. Ancak bunun büyüklüğü ve akciğer yapısı ile ilişkili özelliklerinin netleştirilmesi gerektiği ileri sürülmüştür. Difüzyon özellikle asiner düzeyde önem kazanmaktadır. Her iki mekanizma sağlıklı insanlarda da görülebilmektedir. KOAH gibi havayolu hastalıklarında bu iki mekanizmadaki bozukluk N<sub>2</sub> eğiminde artışla karşımıza çıkmaktadır(7-8).

Scond ve Sacin, sırası ile iletici ve asiner hava yollarının, MBW testinde saptanan alveoler eğimlerdeki ventilasyon inhomojenitesine katkılarını yansıtır (Formül 1). Tüm test boyunca, her soluk için N2 konsantrasyonundaki değişimi yansıtan değer(S), ilk solukta esas olarak periferik asiner akciğer ünitelerindeki difüzyon bağımlı gaz iletisiyle ilişkilidir. Buna Sacin denilmektedir. Asiner bölgede ventilasyonda bozulma olduğunda eğim artar ve böylece Sacin de de artış olur. Kişinin ilk soluğundan elde edilen S değerinden, testin TO1.5 ile TO6 arasındaki eğimdeki farklılık çıkarılarak elde edilir (Formül1)(7). Scond, göreceli olarak büyük olan iletici hava yollarının iletkenliği ile ilişkilidir. Yani herhangi iki difüzyondan bağımsız ventile olan akciğer ünitesi arasındaki farklılığı yansıtır. MBW testinde belirtilen formüle göre hesaplanan her TO (lung turnover) birimi için eğimin normalize edilmesi ile hesaplanır. İletici havayollarında ventilasyonda kısıtlılık olması durumunda normalize alveoler eğim artacağı için Scond artar (7,10).

İnhalasyon yolu ile ilaç kullanımı, ilaçların hedef organa lokal olarak ulaşmasına ve hızlı bir şekilde etki etmesine olanak sağlarken sistemik yan etkilerinin azlığı nedeniyle astım tedavisinde ilk seçenek olarak yer almaktadır. İnhalasyon tedavisinde amaç ilaç partiküllerinin alt solunum yollarına ulaşmasıdır. Tedavinin etkinliği akciğere giren ilaç miktarı ve dağılımına bağlıdır. Tedavinin etkinliğini belirleyen faktörler ilaç partikül özellikleri ve inhalasyon şeklidir (11).

İlacın hava yollarında santral ya da periferik birikimi, etkinlik alanını da belirleyebilir. İnhalasyon yolu ile uygulanan ilacın havayollarındaki birikim alanını belirleyen önemli bir faktör parçacık boyutudur. Küçük hava yollarının iç çevresi < 2mm'dir. 5µm'den küçük parçacıklar, 5µm'den büyük parçacıklara kıyasla alt solunum yollarına daha büyük oranda ulaşma potansiyeline sahiptirler (11).

Bir IKS' in yüksek oral birikimi güvenlik açısından zararlıdır. Çünkü sistemik absorpsiyon ve istenmeyen lokal yan etki olasılığı artar. Orofaringeal kavitede birikme olasılıkları yüksek olan daha büyük parçacıklar (>5µm) ağızda biriken fraksiyonun büyüklüğü nedeniyle, oral kandida enfeksiyonları ve ses kısıklığı gibi lokal yan etkilere neden olabilirler. Bu nedenle partikül boyutu bir IKS' in hem etki hem de güvenilirlik profilini etkiler (11).

İKS'ler hücre düzeyine ulaştıktan sonra alanda bulunan elastazlar ile aktif forma dönmektedir. Bu da orofaringeal yararlanımı azaltır. Hedef dokuda aktif forma dönme özelliklerine bakıldığında, beklometazon dipropionat(BDP) dışında flutikazon propionat(FP) ve ciclesonid, elastazlar ile aktif hale gelen moleküllerdir(11).

İtici gaz olarak Hydrofluoralkane (HFA) kullanılarak tam süspansiyon şeklinde hazırlanan ölçülü doz inhaler(ÖDİ) İKS formülasyonları, kloroflorokarbonun(CFC) ozon tabakası üzerindeki olumsuz etkileri nedeniyle giderek CFC formülasyonlarının yerini almaktadır. İKS' ler arasında KTI- FP, en büyük aerosol partikülü aerodinamik çapına (MMAD) >6 µm) sahiptir. Bunu KTI - Budesonide (BUD) MMAD >2.5 µm izler. HFA ölçülü doz inhaler ciclesonide ve BDP aerosol formülasyonunun parçacıkları ise en küçük çapa sahiptir (MMAD < 2µm) (11).

HFA solüsyonunun aerosol formülasyonları çok ince aerosoller oluşturarak akciğerin periferi kısımlarına çok daha etkili bir şekilde penetre olabilir (11-12). CFC-BDP-ÖDİ ,HFA-BDP-ÖDİ ve CFC-FP-ÖDİ ile yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada HFA-BDP akciğerde%53oranında ulaştığı gösterilmiş olup, orofarinkste düşük oranda biriktiği saptanmıştır (12).

CFC-ÖDİ, KTI ve nebulizasyon şeklindeki inhalasyon sistemleri ile uygulanan ilaçların periferik hava yollarına ulaşan fraksiyonun düşüklüğü periferik havayollarındaki inflamasyonun baskılanmasında bir yetersizlik olabileceğini akla getirmektedir (13). Küçük havayollarını da kapsayarak, havayollarındaki inflamasyonun daha yaygın olarak baskılanması ile sağlanacak klinik ve fonksiyonel düzelme astımda aynı zamanda prognoza olumlu katkıda bulunabilir. Bu konuda yapılan bir çalışmada İKS tedavi uygulanan astımlı olgularda ekspiryum havasında nitrik oksid (eNO) düzeyi izlenmiş, santral havayollarındaki inflamasyon baskılanmasına karşın, periferik havayollarındaki inflamasyona ait anlamlı bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada olgulara sistemik steroid verildiğinde periferik havayolu inflamasyonunun gerilediğine dair kanıtlar elde edilmiştir (13). Yapılan diğer birçok çalışmada HFA-ÖDİ teknolojisi ile uygulanan İKS'in alt solunum yollarına daha yüksek oranda ulaşması ve periferik hava yollarına ulaşan fraksiyonun da yüksek olması nedeniyle, diğer yöntemlerle uygulanan dozların yarısı dozda BDP verilerek benzer klinik etkinlik sağlandığı gösterilmiştir. HFA-BDP kullanımının, periferik birikim fraksiyonunun

yüksekliği nedeniyle ek olarak küçük havayollarındaki inflamasyon üzerinde de olumlu etki sağlanabileceği vurgulanmıştır (12).

Astımda, HFA-ÖDİ teknolojisi ile üretilen Beclamethasone /Formoterol' ün birlikte kullanımının potansiyel avantajları olarak iki nokta vurgulanabilir;

1. Düşük dozda BDP uygulandığında bile küçük havayollarını da kapsayan anlamlı antiinflamatuvar etki potansiyeli söz konusudur,
2. IKS' lerin LABA' larla birlikte hedef dokuda bulunmasının yol açacağı sinerjik etki dikkate alındığında, Beclamethasone /formoterolün ün birlikte kullanımı, diğer yöntemlerle kullanılan kombine preparatlara göre, santral ve periferik havayollarında birikerek daha geniş bir alanda havayolu inflamasyonunu baskılayabilir.

Astımda hava yollarındaki kronik inflamasyonun yol açacağı remodeling gelişiminin hem büyük hem de küçük havayollarında baskılanması, hastalığın doğal seyri üzerinde olumlu bir etki demektir ve direkt olarak prognozu olumlu etkiler.

Bu çalışmanın amacı; idame tedavisinde Budesonide /Formoterol 320/9 µg, Flutikazone /Salmeterol 500/50 µg KTI kombine preparatları kullanan ve GINA rehberine göre tam kontrol altındaki astımlı olgularda, üç hafta biyolojik eşdeğer etkin dozda HFA-Beclamethasone/Formoterol 100/6 µg ÖDİ kullanımının havayolu inflamasyonu, klinik, spirometrik ve MBW testi ile ölçülen “iletici ve periferik havayolu hastalığını gösterdiği kabul edilen” parametreler (Scond ve Sacin) üzerin ek bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine Eylül 2009-Mayıs 2010 tarihleri arasında başvuran fizik muayene bulguları normal olan en az son 3 aydır kombine LABA/İKS kullanan, GINA 2006 rehberine göre tam kontrol altındaki 18-65 yaş arasında toplam 116 astımlı olgu değerlendirildi ve 95(80 kadın,15 erkek) astımlı olgu çalışmaya alındı.(Tablo1).

Astım tanı kriterlerini (Tablo2) karşılayan olgular, astım kontrol durumu (Tablo3) yönünden değerlendirildi. Tam kontrol kriterlerini karşılayan olgulara çalışmanın niteliği anlatıldı ve her birinden yazılı izin alındı. Olgu değerlendirme formu dolduruldu (EK1). Dâhil etme kriterleri (Tablo4) ve dışlama kriteri (Tablo 5) gözden geçirildi. Çalışmaya alınması uygun bulunan olguların inhalasyon cihazlarını doğru kullanılıp kullanmadıkları denetlendi ve gerekirse yeniden öğretildi. Olgular kullandıkları kombine preparata göre Grup1 (Budesonide /Formoterol 320/9 µg), Grup2 (Flutikazone/Salmeterol 500/50 µg) ve Grup3 (HFA-Beclamethasone/ Formoterol 100/6 µg) olarak sınıflandılar.

Tüm klinik değerlendirmelerden 12 saat önce kısa ya da uzun etkili beta-2 agonist kullanımı önleildi. Hasta değerlendirilmesi aynı hekim, fonksiyonel değerlendirmeler aynı teknisyen tarafından gerçekleştirildi. Fonksiyonel değerlendirme cihazının her gün sabah düzenli olarak kalibrasyonu sonrasında sabah 09:00-11:00 da yapıldı. Spirometrik inceleme ve MBW testi (Tablo 6). Sensormedics Vmax22 ile ATS/ERS kriterlerine uygun şekilde yapıldı (14,15). Scond ve Sacin ölçümü(Formül 1), MBW testi sırasında elde edilen veriler, ölçüm cihazının veri bankasından alınarak yapıldı. Hesaplama Verbanck ve arkadaşlarının daha önce tanımladıkları değişkenler kullanılarak, önerilen yönteme göre yapıldı (Formül 1)(7,10). Ekspiryum havasında nitrik oksid ölçümü(eNO) NIOX MINO® cihazı yardımı ile önerilen yönteme uygun bir şekilde gerçekleştirildi (16) (Tablo7 ).

Tablo 1 - Araştırma Akış Planı

<p>Ön değerlendirme</p> <p>Astım tanı kriterleri (Tablo 2)</p> <p>GINA 2006 kontrol kriterleri (Tablo3)</p> <p>Dışlama ve dâhil etme kriterleri (Tablo4/Tablo5 )</p> <p>Hastaların bilgilendirilmesi ve onam formu</p> <p>1.Vizit (1.hafta değerlendirme):</p> <p>Olgu değerlendirme formunun doldurulması</p> <p>Astım kontrol kriterlerinin değerlendirilmesi</p> <p>Spirometri, NO ve MBW testleri</p> <p>İnhalasyon cihazı kullanımının kontrolü / öğretilmesi</p> <p>2.Vizit (3. hafta değerlendirme):</p> <p>Astım kontrol kriterlerinin değerlendirilmesi</p> <p>İnhalasyon cihazı kullanımının kontrolü</p> <p>Spirometri, NO ve MBW testleri</p>
---

Tablo 2 - Astım Tanı Kriterleri

<p>a. Astımla uyumlu yakınmalar, öykü ve fizik muayene bulgularının tespit edilmiş olması</p> <p>b. Reversibilite testinin pozitif olması (4x100 µg inhale salbutamol kullanımından 30 dakika sonra doz öncesi FEV1’de en az %12 veya en az 200 ml’lik artış olması)</p> <p>c. Geç reversibilitenin gösterilmiş olması</p> <p>d. Bronş provakasyon testi pozitifliği(akciğer fonksiyonları normal bulunan hatsalarda hava yollarının metakolin, histamin duyarlılığı astım tanısının konulmasını sağlar. FEV1 değerinde %20 azalmayı provake eden konsantrasyon olarak ifade edilir. (PC20)</p> <p>e. PEF değişkenliğinin ölçülmesi</p>
---

Tablo 3 - Astım Kontrol Değerlendirme Kriterleri(GINA 2006)

	Kontrol Altında	Kısmi Kontrol	Kontrol Dışı
Günlük semptom	≤2/hafta	>2/hafta	
Aktivite kısıtlılığı	Yok	Herhangi bir aktivite	Kısmi kontrol kriterlerinden herhangi 3 veya daha fazlasının pozitif olması
Gece semptomu	Yok	Herhangi bir zaman (uyanma)	
Kurtarma ilacı	≤2/hafta	>2/hafta	
SFT, PEF	Normal	<%80	
Alevlenme	Yok	≥1/yıl	1/hafta

Tablo 4 - Çalışmaya Dâhil Etme Kriterleri

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Çalışmaya katılmayı kabul etmek</li><li>2. GINA 2006 rehberine göre astımı tam kontrol altında olmak Günlük semptom ≤2/hafta; Aktivite kısıtlılığı Yok; Gece semptomu Yok; Kurtarma ilacı ≤2/hafta; SFT, PEF Normal; Alevlenme Yok</li><li>3. ≥ 3 ay tedavide Formoterol / Budesonide 9/320 µg , Salmeterol / Flutikazone 50/500 µg veya Beclamethasone / Formoterol 100/6 µg kullanıyor olmak</li><li>4. Sigara içmemiş veya ≥ 1 yıldır sigara içmeyi bırakmış ve &lt;10 paket yıl sigara içme öyküsü</li><li>5. Programlanmış poliklinik ziyaretlere, tedavi planına, solunum fonksiyon testlerine uyum sağlayabilmek</li></ol>
--

Tablo5 - Çalışmadan Dışlama Kriterleri\*

- 1.Gebe veya çocuk emziren kadın hastalar
- 2.Olgunun kabul ziyareti öncesinde 30 gün içinde, kendisinin astımını etkileyen alt solunum yolu enfeksiyonu, akut sinüzit, semptomlarının olması
- 3.KOAH, kistik fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı, bronşiektazi gibi akciğer hastalığına sahip olmak
- 4.Hastalara uygunsuz bir risk getiren veya çalışmanın sonuçlarını etkileyecek kontrol edilemeyen kanser, hematolojik, nörolojik, hepatik ya da diğer bir sistemik hastalığının olması
- 5.Kontrol edilemeyen kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, yeni geçirilmiş myokard infarktüsü, kontrol edilemeyen ciddi kardiyak aritmiler ile ilgili öykü olması
- 6.Beta-2 agonist ve İKS tedaviye karşı intolerans, alerji veya kontrendikasyon olması

(\*Kriterlerden en az birisine sahip olgular çalışmadan dışlandılar

Nitrojen Washout Testi:

FRC ölçümü için kullanılan MBW testi kişinin 7dk %100 O<sub>2</sub> solumasını gerektirir. Bu periyot sırasında ekspire edilen gazdaki N<sub>2</sub> konsantrasyonu monitörize edilir. Ekspire edilen N<sub>2</sub> konsantrasyonu 1,5 altına düştüğünde, O<sub>2</sub> solumaya başlamadan önce akciğerlerde lerede var olan tüm nitrojen, dışarı atılmış olur (washout edilir). Ekspire edilen total gaz volümü ve ekspire edilen gazdaki nitrojen konsantrasyonu (e N<sub>2</sub>) ölçülür.

FRC hesaplaması, testin başlangıcında akciğerlerde varolan nitrojen hacmi test periyodu boyunca toplanan ve ekspire edilen N<sub>2</sub> nin total volümü ile aynıdır prensibine dayanır (15).



Tablo 6 - MBW Testi Ölçüm Tekniği

1. Cihaz açılır ve ısınması için bir süre beklenir, kalibrasyonu yapılır.
2. Test hastaya anlatılır. Hasta rahat bir şekilde oturtulur ve burun mandalı ile burun delikleri kapatılır
3. Ağzılıktan hasta yaklaşık 30-60 saniye cihaza stabil bir end-tidal ekspiratuar seviye elde edilene kadar sakin soluk alıp verir ve sonrasında hasta sisteme bağlanarak oda havası yerine %100 O2 solumaya başlar.
4. Test sırasında N2 konsantrasyonu takip edilir. İnspire edilen N2'de > %1'lik bir değişim ya da ekspire N2 konsantrasyonunda ani bir artış sistemde kaçak olduğunu anlamına gelir. Böyle bir durumda test sonlandırılır ve hasta 15 dakika oda havası soluduktan sonra tekrarlanır.
5. En az üç ardışık soluk sonrasında nitrojen seviyesi < %1,5 olduğunda testi tamamlanır.
6. Test süresince nitrojen trasesinde düzenli bir iniş izlenmelidir. Eğer tekrar test yapılacaksa en az 15 dakika beklenmelidir. Hastada ağır obstrüksiyon ya da büllöz hastalık varsa testler arasındaki süre en az bir saat olmalıdır.

#### Eksiryum Havasında Nitrik Oksit Ölçümü

Hava yollarının kronik eozinofilik inflamasyonu astımda temel patoloji olarak kabul edilmekte ve bu inflamasyonun baskılanması tedavide ana hedef olarak gösterilmektedir. Yüksek konsantrasyonda sentezlenen NO, ekspirasyon havasında ölçülebilir. Ekspirasyon havasında NO'nun yüksek bulunması astıma spesifik olmamakla beraber, astımla ilgili inflamasyonu yansıtmadaki yeri kabul edilmiştir. Steroid tedavisi uygulanmamış astımlı hastalarda, sağlıklı kişilere göre eNO değerlerinin yüksek olduğu pek çok çalışma ile gösterilmiştir (13). Astım ataklarında, kontrol altında olmayan astımda eNO düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir. Steroide dirençli astım olgularında ve antiinflamatuvar ilaç dozunun azaltıldığı olgularda eNO düzeylerinin yükseldiği görülmüştür. Akut ataklarda NO'nun astım aktivitesini göstermekte diğer serum belirteçlerinden daha duyarlı bir yöntem olduğu ve hava yolu çapından bağımsız inflamasyonun derecesini yansıttığı gösterilmiştir (17). Hava yollarında NO üretimiyle ilgili bilgiler ve ekspirasyon havasındaki NO konsantrasyonunu etkileyen faktörler ortaya konduktan sonra eNO ölçüm yöntemleri son yıllarda gelişmiştir. Çok merkezli çalışmaların yapılabilmesi için farklı merkezlerde yapılan ölçümlerin standardizasyonu gerekliliği gündeme gelmiştir. Bu konuda Avrupa Solunum Derneği'nin (ERS) başlattığı çalışmalar ile Amerikan Toraks Derneği'nin (ATS) çalışmaları, metodolojiye rehber olacak şekilde yayınlanmıştır (16). Bunların rehberliğinde ekspiryum havasında nitrik oksit ölçümü tabloda özetlenmiştir (Tablo7).

Tablo7 - Ekspiryum Havasında Nitrik Oksit Ölçümü

1.. Ekspirasyon havasındaki NO'nun etkilenmemesi için ölçüm öncesi ağzın %10 NaHCO<sub>3</sub> ile çalkalanır. (NO'nun bir diğer kaynağı nonenzimatik mekanizma ile orofarikste yapılan NO Ayrıca tükürükte bulunan nitrat ve nitrit kimyasal olarak indirgenerek oral kavitede ve midede NO oluşuma neden olur. Marul ve ıspanak gibi yeşil sebzelerde bulunan bol nitrat da tükürük nitrit ve nitrat konsantrasyonunu artırarak eNO artışına neden olabilir).

2.Ağızlık yardımı ile total akciğer kapasitesine kadar "NO içermeyen hava" inhalasyonu yapılmalıdır. Ortam havasının normal tidal solunum sırasında, konsantrasyona bağımlı olarak eNO değerlerini etkilediği gösterilmiştir

3. 50 mL/sn akım hızı ile 5-20 cmH<sub>2</sub>O'luk basınca karşı tek bir ekshalasyon yapılmalıdır.

a.Böylece ekspiryum sırasında istemsiz levator veli palatini kası aktivasyonu ile yumuşak damak kapanarak nazal NO kontaminasyonu önlenmiş olur. Dirence karşı yapılan ekspirasyon da yumuşak damağı kapalı tutar.Nitrik oksit konsantrasyonunun akım hızı ile ters ilişkili olduğu gösterildiği için belli, sabit akım hızında ekspirasyon önerilmektedir

b.Ekspiryum süresi 6-15 sn sürmeli, en az 3 sn'lik NO platosu elde edilmelidir. Ekspirasyon süresinin kısa olması hastayı yormamak için önemlidir. NO ölçüm birimi milyardaki parça miktarı (parts per billion: ppb) olarak ifade edilir. Bu değer litredeki naolitreye eşdeğerdir.

FORMÜL 1: İletici ve asiner hava yollarını yansıtan Scond, Sacin hesaplanması

$S = \text{Normalize alveolar eğim} = \text{alveolar eğim} / N_2$

$\text{Alveolar eğim} = \text{azot konsantrasyonundaki değişimin eğimi}$

$TO = \text{lung turnover} = \text{kümülatif ekspire edilen volüm} / FRC$

Her üç soluk bir lung turnoverı oluşturunur

$S_{cond} = \text{iletici havayolları ventilasyon inhomojenitesi} = T_0 \text{ 1,5 ile } T_0 \text{ 6 arasında eğimler}$   
linear regresyon kurulur

$S_{acin} = S_1 (\text{birinci soluşun eğimi}) - \text{iletici hava yollarına atfedilen eğim}$

## İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel analizler SPSS 15.0 paket program kullanılarak yapıldı. Grupların ölçümle elde edilen verilerinin ortalama değerleri ve standart sapma değerleri hesaplandı. Üç grubun, solunum fonksiyon testi parametreleri arası değerlendirmelerde Oneway ANOVA testi, post hoc bonferoni testi ile kullanıldı. Ölçümle elde edilen veriler için Pearson'un korelasyon testi kullanıldı. Gruplar kendi içinde birinci ve üçüncü hafta değerlerinin karşılaştırılmasında paired t-testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05'ten küçük p değeri kabul edildi. Grupların cinsiyet, meslek, sigara içiciliği gibi değişkenleri arasında farkın analizi için Ki Kare testi uygulanmak istendi; ancak tablolarda beklenen değerlerin 5'in altında olma özelliğini yeterince karşılayamadığı için (Çok gözlü tablolarda beklenen değerlerin %20 kadarının 5'in altında olması durumunda analiz geçerli olduğu için) analiz yapılamadı.

## BULGULAR

### Demografik özellikler:

Çalışmamıza yaş ortalaması  $42,6 \pm 12,3$  olan, 15 erkek, 80 kadın toplam 95 hasta çalışmaya dâhil edildi. Ortalama astımlı olma süresi  $10,7 \pm 8,5$  yıl olarak hesaplandı. Gruplar ile ilişkili demografik veriler Tablo8'de özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş, boy, kilo, tanı yılı, semptomları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo8). Gruplara göre meslek dağılımı tabloda özetlenmiştir (Tablo9). Olguların sigara kullanım özellikleri Tablo10'da gösterilmiştir.

### Spirometrik Veriler:

Genel olarak üç gruptaki olgular arasında klinik ve fonksiyonel açıdan istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Ancak her bir grup için ayrı ayrı, başlangıç ve çalışma sonundaki (1. ve 3.hafta )değerler arasındaki farklılık değerlendirildiğinde; Grup 1'de FEV1 % beklenen, FEV1/FVC, PEF % beklenen, FEF25, FEF50, FEF50 % beklenen, FEF75, FEF25-75, FEF25-75 %beklenen değerlerinde anlamlı iyileşme saptandı. Grup 2' de FVC değerleri arasında anlamlı artış saptandı. Grup 3'de FEV1 %bek, FVC% beklenen, FEF50, FEF 50% beklenen parametrelerinde anlamlı artış saptandı (Tablo11).

### Ekspiryum Havasında No Ölçüm Verileri:

Tüm gruplar değerlendirildiğinde 1. ve 3. hafta e NO değerlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Grup 1 ve 2 de, üç haftalık izlem dönemi sonunda ekspiryum havasında NO düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmadı. Grup 3 de ise üç haftalık izlem dönemi sonunda ekspiryum havasında NO düzeylerinde anlamlı düşüş saptandı. ( $p < 0,05$ ) (Tablo 12).

### MBW testi ölçüm verileri:

Grup 2'de üç haftalık izlem dönemi sonunda anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Ancak Grup 1'de TLC ,TLC %, FRC N2 ve FRC N2 %, RV, FRC parametrelerinde çalışma başlangıç ve bitiş vizitelerindeki ölçümlerde anlamlı istatistiksel fark gözlemlendi. Grup 3'de ise sadece TLC, TLC%, FRC N2 %, IC, RV, RV, %,FRC parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olduğu görüldü(Tablo13).

Çalışmamızda nitrojen washout testi ile her soluşun normalize alveolar eğimi hesaplayarak Scond ve Sacin değerlerinin hava yolu inflamasyonu ile ilişkili olarak periferik (asiner) ve iletici havayolları ile ilişkili heterojenitesini inceledik. (Tablo 14). Gruplar kendi içinde üç haftalık çalışma dönemi değerleri arasındaki fark açısından değerlendirildiğinde Grup 1 ve Grup 3' de iletici hava yolu ventilatuvar homojenitesi ile ilişkili olan Scond parametresinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme saptanmıştır. Sadece Grup 3 Sacin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düzelme saptanmıştır. Grup 2 değerlerine bakıldığında, üç haftalık çalışma dönemi sonunda hem Scond hem de Sacin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır.

Tablo 8 - Çalışmaya Alınan Olguların Demografik Özellikleri

		Ortalama	p
Yaş	Grup 1	41,5 ± 12,6	0,431
	Grup 2	44,8 ± 11,7	
	Grup 3	41,2 ± 12,7	
	Total	42,6 ± 12,3	
Boy	Grup 1	162,6 ± 8,4	0,201
	Grup 2	163,6 ± 11	
	Grup 3	159,7 ± 6,8	
	Total	162,1 ± 9,1	
Kilo	Grup 1	69,9 ± 10,7	0,079
	Grup 2	76 ± 11,8	
	Grup 3	71,1 ± 12,2	
	Total	72,5 ± 11,8	
Tanı yılı	Grup 1	10,5 ± 7,5	0,815
	Grup 2	11,5 ± 9,5	
	Grup 3	10,1 ± 8,6	
	Total	10,7 ± 8,5	

Tablo 9 - Olguların Meslek Dağılımı

	GRUP1	GRUP2	GRUP3	TOPLAM
Ev Hanımı	21	21	23	65
Memur	3	5	3	11
Öğretmen	0	2	1	3
Sağlıkçı	2	1	2	5
Öğrenci	4	2	1	7
Diğer	0	4	0	4
Toplam	30	35	30	95

Tablo 10 - Olguların Gruplara Göre Sigara Kullanma Özellikleri

	GRUP1	GRUP1 %	GRUP2	GRUP2 %	GRUP3	GRUP3 %	Toplam
Non-smoker	29	96,70	28	80	29	96,70	86
Exsmoker	1	3,30	7	20	1	3,30	9
Toplam	30	100	35	100	30	100	95

Olgulardan 9'u exsmoker olup, 86 olgu non-smokerdir.

Tablo11 - Çalışma Süresinde Grupların Spirometrik Değerlerindeki Değişim

	Grup 1		Grup 2		Grup 3	
	Ortalama±SD	p	Ortalama±SD	p	Ortalama±SD	p
1. FEV1	2,45±0,59	0,2	2,67 ± 0,81	0,885	2,44 ± 0,55	0,26
3. FEV1	2,55±0,61		2,67 ± 0,75		2,49 ± 0,59	
1. FEV1%	86,63±11,51	0,02	86,94 ± 11,38	0,557	85,7 ± 9,17	0,01
3. FEV1%	89,97±12,63		87,43 ± 10,9		90,2 ± 12,2	
1. FVC	2,81±0,56	0,23	2,8 ± 0,9	0,002	2,77 ± 0,46	0,13
3. FVC	2,92±0,85		3 ± 1,08		2,88 ± 0,61	
1. FVC%	90,13±12,43	0,42	88,4 ± 11,9	0,828	88,6 ± 9,7	0,02
3. FVC %	90,83±12,36		88,6 ± 10,68		91,8 ± 9,18	
1. FEV1/FVC	81,23±6,64	0,03	81,54 ± 5,6	0,916	83,5 ± 6,63	0,32
3.FEV1/FVC	82,77±6,58		81,6 ± 5,86		84,4 ± 5,65	
1. PEF	5,31±1,77	0,27	5,96 ± 2,05	0,206	5,48 ± 1,42	0,69
3. PEF	5,51±1,83		5,77 ± 1,93		5,41 ± 1,33	
1. PEF%	78,3±21,04	0,03	83,2 ± 15,36	0,372	83,5 ± 17,4	0,85
3. PEF%	82,8±18,71		81,34 ± 16,09		84 ± 17,8	
1. FEF25	4,43±1,5	0,02	5,16 ± 2,04	0,164	4,64 ± 1,58	0,22
3. FEF25	4,8±1,66		4,97 ± 2,05		4,85 ± 1,35	
1. FEF25%	76,4±24,45	0,12	81,26 ± 19,89	0,158	81,5 ± 21,4	0,45
3. FEF25%	80,43±24,35		78,03 ± 19,86		83,6 ± 18,9	
1. FEF 50	2,84±1,23	0,01	3,09 ± 1,58	0,261	3,06 ± 1,21	0,01
3. FEF50	3,19±1,41		3,2 ± 1,56		3,33 ± 1,2	
1. FEF50%	68,47±27,53	0,01	71,74 ± 25,3	0,379	75,7 ± 26,2	0,02
3. FEF50%	77,13±29,57		73,77 ± 26,45		81,6 ± 25,9	
1. FEF 75	1,11±0,64	0,03	4,47 ± 19,59	0,333	1,18 ± 0,75	0,33
3. FEF75	1,27±0,71		1,23 ± 0,7		1,25 ± 0,73	
1. FEF 75%	62,23±27,04	0,11	64,71 ± 26,61	0,711	67,1 ± 30	0,38
3. FEF75%	67,9±28,8		65,74 ± 27,78		70 ± 29,8	
1. FEF25-75	2,39±1,1	0,01	2,68 ± 1,39	0,746	2,59 ± 1,18	0,59
3. FEF25-75	2,67±1,25		2,66 ± 1,32		2,66 ± 1,18	
1.FEF25-75%	65,9±26,09	0,02	71,37 ± 25,79	0,486	73,6 ± 25,6	0,69
3.FEF25-75%	71,4±26,76		69,31 ± 28,34		74,7 ± 27,1	

Tablo 12 - Ekspiriyum Havasında NO ve Gruplar Arasındaki İlişki

	1.hafta eNO	3.hafta eNO	p
Grup 1	14,17±4,78	13,97±4,53	0,703
Grup 2	15,57±5,08	15,11±5,62	0,389
Grup 3	15,17±4,83	12,93±5,05	<0,05

Tablo13 - MBW Testi Verileri

	Grup1		Grup2		Grup3	
	Ort±SD	p	Ort±SD	p	Ort±SD	p
1. TLC	4,54 ± 0,82	0,01	4,62 ± 1,3	0,312	4,24 ± 0,75	0,001
3. TLC	4,93 ± 1,01		4,83 ± 1,38		4,64 ± 0,71	
1. TLC%	91,2 ± 14,8	0,01	90,3 ± 16,8	0,545	88,3 ± 12,6	0,001
3. TLC %	97,37 ± 14,2		91,7 ± 13,5		97 ± 12	
1. VC	2,89 ± 0,72	0,5	2,91 ± 1,04	0,479	2,66 ± 0,63	0,804
3. VC	2,85 ± 0,79		2,94 ± 1,12		2,68 ± 0,68	
1. VC%	91,1 ± 16	0,36	89 ± 11,1	0,414	89,73 ± 12,3	0,299
3. VC %	90,07 ± 14,4		88 ± 11,3		91,33 ± 10,8	
1. FRCN2%	88,7 ± 22,5	0,01	92,1 ± 27,6	0,548	83,53 ± 25,4	0,01
3. FRC N2 %	102,9 ± 24,9		95,2 ± 20,3		102,8 ± 23,2	
1. IC	2,2 ± 0,43	0,58	2,19 ± 0,57	0,807	2,02 ± 0,43	0,041
3. IC	2,17 ± 0,47		2,17 ± 0,69		1,95 ± 0,45	
1. RV	1,64 ± 0,51	0,01	1,78 ± 0,53	0,331	1,5 ± 0,66	0,01
3. RV	1,88 ± 0,53		1,87 ± 0,5		1,95 ± 0,57	
1. FRC	2,4 ± 0,61	0,01	2,48 ± 0,69	0,503	2,25 ± 0,65	0,054
3. FRC	2,67 ± 0,66		2,54 ± 0,8		2,44 ± 0,63	

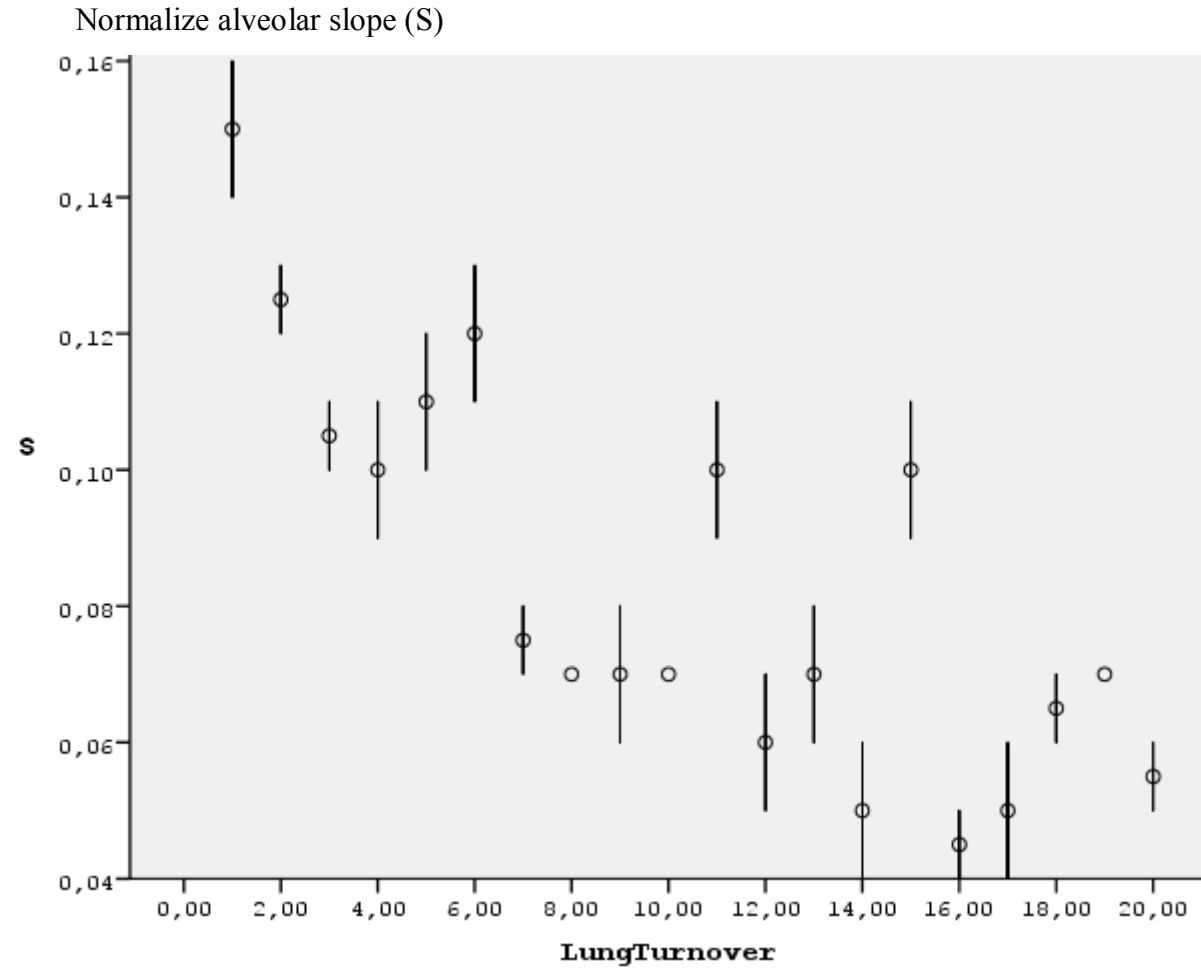


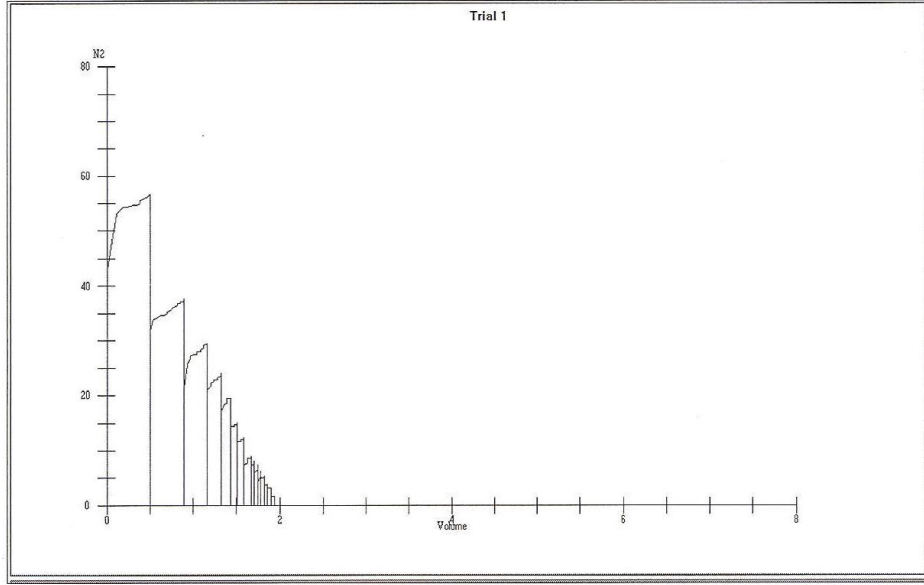
Tablo 14: Scond ve Sacin verileri

	Grup 1		Grup2		Grup3	
	Ort±SD	p	Ort±SD	p	Ort±SD	p
Scond1	0,048± 0,00188	0,016	0,0446 ± 0,00180	0,499	0,0480 ± 0,00188	0,012
Scond2	0,045± 0,00202		0,0437± 0,00184		0,0444 ± 0,00199	
Sacin1	0,115± 0,00295	0,645	0,1149 ± 0,00257	0,557	0,1135 ± 0,00374	0,001
Sacin2	0,116± 0,00334		0,1157 ± 0,00233		0,1013 ± 0,00371	

Sacin1= 1.hafta asiner havayolu ventilasyon inhomejenitesi yansitan eğitim

Scond1=1.hafta iletici havayolu ventilasyon inhomejenitesi yansitan eğitim





Her soluk için ortalama ekspire edilen N2 konsantrasyonundaki değişim

## TARTIŞMA

Güncellenen kılavuzlarda tanımlandığı gibi astım tedavisinin hedefi, normal akciğer fonksiyonu ile birlikte minimal semptom, alevlenme olmaması ve aktivitelerde kısıtlanma olmaması şeklinde tanımlanan astım kontrolüne erişilmesini ve bu durumun sürdürülmesini sağlamaktır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada kombinasyon veya mono terapi ile astımın iyi kontrol edilebileceği gösterilmiştir. Ancak birçok çalışma ile gerçek yaşamdaki hastalarda astımın genel olarak yeterince tedavi edilemediği de görülmüştür. Bu hastaların randomize kontrollü çalışmalarda incelenen hastalardan farklı olması yanında tedaviye uyum, ilaçları doğru kullanma, çevresel etkenler gibi birçok faktör tedavinin etkinliğini etkileyebilir(18,22).

Çalışmamızın en çarpıcı sonuçlarından birisi, olgularımızın tam kontrol kriterlerini karşılamalarına rağmen, üç haftalık takip dönemi sonunda, spirometrik verilerinde anlamlı düzeye ulaşan artışlar görülmesidir. Öğrenme fenomeni çalışma sonunda ölçülen spirometrik değerlerdeki düzelmenin sebebi olabilir. Ancak çalışmaya katılan olguların hastalık öyküleri dikkate alındığında, ilk defa spirometrik ölçüm yapma olasılığı zayıflamaktadır. Testin aynı teknisyen tarafından, kriterlere uygun olarak yapıldığı da göz önüne alındığında, elde edilen değerler gerçek bir düzelmenin yansıması olarak kabul edilmelidir. Çalışmamıza alınan olgular rehberine göre tam kontrol olarak değerlendirilseler bile, sistematik takip edilip daha düzenli ve doğru ilaç kullandıkları için ek bir fonksiyonel düzelme de ortaya çıkmış olabilir. Moleküllerin etkinliklerindeki farklılıklardan ya da cihazın doğru kullanımından kaynaklanan farklılık, spirometrik verilerdeki düzelme için diğer bir olasılıktır. Gerçekten Brocбанк ve ark, aynı ilacın farklı cihazlarla uygulandığı randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarını değerlendirdiği metaanalizde, cihazlar arasında etkinlik açısından fark saptamamıştır. Bu nedenle ilaç seçiminde, klinik etkinlikteki farklılıktan çok, kişisel tercih ve cihazı doğru kullanma becerisi önem kazanmaktadır (18). Çalışmamıza biyolojik eşdeğer etkinlikte ilaç kullanan olguları aldık. Bazal değerler açısından da gruplar arasında farklılık saptamadık. Buna göre pratik uygulamamız sırasında, önerilen ölçütlere göre tam kontrol altında olarak kabul edilen olgularda ek fonksiyonel düzelme olasılığını göz ardı ediyor olabiliriz. Diğer bir ifade ile tam kontrol altında kabul edilen olgular aslında suboptimal kontrol düzeyinde tedavilerini sürdürüyor olabilirler. Kontrol kavramının gözden geçirilmesi ve yeni ölçütlere gereksinim söz konusu olabilir.

Michils ve ark. astımlı olguları değerlendirerek yaptıkları çalışmada eNO düzeyi ve astım kontrolü arasındaki korelasyonu göstermişlerdir(19) Böylece astım kontrol testleri kadar

eNO' nun da astım kontrolünü yansıttığı gösterilmiştir(19). Dupond ve ark. da bir grup astım hastası üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada eşik değer 16 ppb olarak alındığında astım tanısı için özgüllüğü %90 ve pozitif tahmini değeri >%95 olarak saptamış, astım hastalarının izleminde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde noninvaziv yöntem olarak kullanılabilceğini vurgulamıştır (20). Diğer yandan, yapılan başka bir çalışmada astımlı olgularda e-NO bakılmış, 15 ppb den yüksek olan e-NO değerlerine sahip olan hastalarda semptomların daha belirgin olduğu görülmüştür. Ayrıca tedavi görmemiş astımlılarda soluk havası nitrik oksit değerlerinin yüksek olduğu, inhale kortikosteroidlerin tedavide kullanılmasıyla azaldığı, ataklarda ise arttığı gösterilmiştir(21). Çalışma grubumuzun eNO değerleri, çalışma başında ortalama 14-15 ppb düzeyinde bulunmuştur. Gruplar arasında demografik, klinik ve fonksiyonel olarak farklılık olmamasına ve tüm gruplarda üç haftalık tedavi döneminde spirometrik ölçütlerde düzelme saptanmış olmasına karşın sadece Grup 3'de tedavi dönemi sonunda ekspiryum havasında NO düzeyinde azalma olması eNO' nun temsil ettiği inflamasyonun anlamlı ölçüde baskılanmış olduğunu gösterebilir. Bu farklılık aynı zamanda periferik havayolundaki inflamasyonun baskılanmasından kaynaklanıyor olabilir. Çünkü HFA-ÖDİ teknolojisi ile elde edilen ekstra ince partiküllerin periferik havayollarına ulaşan fraksiyonunda anlamlı artış olduğu gösterilmiştir(22). Ancak bu hipotezi destekleyen, periferik havayolundaki inflamasyonun baskılandığını gösteren başka deliller gereklidir. Diğer yandan gruplar arasındaki olası fenotipik farklılıkların eNO düzeyindeki değişikliklerle ilişkili olabileceği de unutulmamalıdır. Gruplar arasındaki farklılıklara ek olarak NO ölçümü tekniğe ve kişiye bağlı faktörlerden etkilenmektedir. Ekspirasyon havasının nazal NO ile kontaminasyonu, ortam havasındaki NO'nun fazla olması, hızlı ekspirasyon akım hızı ve ölçümden önce nefes tutmak NO artıran ölçüm ile ilgili faktörlerdir. Yine spirometrik manevraların NO düzeyini geçici olarak düşürebileceği, bu nedenle eNO ölçümünün solunum fonksiyon testlerinden önce yapılması önerilmektedir. Bizim olgularımızda bu durum göz önünde tutularak eNO ölçümü yapılmıştır.

MBW testi ile yapılan ölçümlerde tedavi dönemi sonunda yapılan ölçümlerinde akciğer volümlerinde anlamlı artışlar saptadık. Bu durum da öğrenme fenomeni ile ilişkili olabilir. Ayrıca cihazın akciğer volümlerini indirekt olarak hesaplaması da ölçüm sonuçlarını etkileyebilir. Ancak MBW yöntemi ile hava yolu lümeni açık akciğer alanlarının volümünün hesaplanması nedeniyle, düzenli ve doğru bir tedavi sonrasında düzelen havayolu obstrüksiyonu, akciğer volümlerindeki artışı izah edebilir.

Üç kombine preparatı kullanan olgu gruplarında spirometrik parametrelerdeki düzelme birçok faktörle ilişkili olabileceğinden tartışmalı bir sonuç olarak algılansa da, tedavi dönemi sonunda NO düzeyindeki anlamlı azalma yanında, iletilen hava yollarında ve küçük havayolu homojenitesi ile ilişkili parametrelerde de anlamlı değişikliklerin varlığı HFA teknolojisi ile üretilen kombine preparatın periferik havayolu inflamasyonu üzerindeki olumlu etki potansiyeli hipotezini destekleyen bir kanıt olabilir.

Sonuç olarak, Budesonide /Formoterol 320/9 µg; Flutikazone /Salmeterol 500/50 µg KTI ve HFA- Beklametazone/Formoterol –ÖDİ 100/6µg kombinasyonu kullanan ve tam kontrol altında tedavilerini sürdüren astımlı olgular; eğitimleri tekrarlanıp, düzenli olarak üç hafta izlendiklerinde, klinik tabloda bir değişiklik olmasa da, ek fonksiyonel düzelme sağlanmaktadır. Ayrıca HFA-ÖDİ teknolojisi ile ilaç kullanan olgularda, havayolu inflamasyon belirteçlerinde(eNO) ve küçük havayolu ventilatuvar özelliklerinde düzelme olmaktadır. Bu sonuçlar astımda kontrol kavramının ve ölçütlerinin gözden geçirilmesi konusundaki tartışmaya katkıda bulunabilir. HFA teknolojisi ile kullanılan kombine preparatın, tam kontrol altındaki astımlı olgularda periferik havayolu inflamasyonu üzerinde ek olumlu bir etkisi olabilir ve bu etki astım prognozunu olumlu yönde etkileyebilir.

## KAYNAKLAR

1. Global initiative for asthma (GINA 2006) <http://www.ginasthma.com>.
2. Hamid Q et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:44-51.
3. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(2):405-10.
4. Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur Respir J*. 2002 :254-9.
5. Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine, 4th edition, respiratory pharmacology section C:235.
6. Fishman's Manuel of Pulmonary Diseases and Disorders -*Third Edition: Volume one* 1122
7. Verbanck S, Schuermans D, Van Muylem A, Paiva M, Ventilation distribution during histamine provocation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 : 1907-6
8. Verbanck S, Schuermans D, Noppen M: Evidence of acinar airway involvement in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999:1545.
9. Verbanck S, Schuermans D, Paiva M The functional benefit of anti – inflammatory aerosol in the lung periphery. The functional benefit of anti-inflammatory aerosols in the lung periphery. *J Allergy Clin Immunol*. 2006:337-9.
10. Verbanck S, Schuermans : Inflammation and airway function in the lung periphery of patients with stable asthma. *Allergy Clin Immunol*. 2010:611.
11. H. Derendorf, R Nave Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J*. 2006 : 1042-50.
12. Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002;122(2):510-6.
13. M. Berry, B. Hargadon. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005 ;25:986-9
14. ATS/ERS Standardized Procedures for spirometry : *Am J Respir Crit care med* 2005 :2301.
15. Standardisation of the measurement of lung volumes ATS/ERS task force. *Am J Respir Crit care med* 2005 :1203.
16. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. *Am J Respir Crit care med* 2005:1403.

17. D.Robin Taylor: Nitric oxide as a clinical guide for asthma management *J Allergy Clin Immunol* 2006:1402.
18. Brocklebank D, Ram F, Wright J. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health technol assess* 2001:1301-6.
19. A.Michils,A. Van Muylem .Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients *Eur Respir J* 2008; 31: 539–546.
20. Dupond et al:Prospective Evaluation of the Validity of Exhaled Nitric Oxide for the Diagnosis of Asthma- *Chest* 2003 :1123-5.
21. Jones SL, Kittelson J. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 :1201-12.
22. Fabbri LM, Nicolini G, Olivieri D, Papi A Inhaled beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives.*Expert opin pharmacoter* 2008:479-90.

EK-1

OLGU DEĞERLENDİRME FORMU

Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ YAŞ: \_\_\_\_\_

Protokol: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_\_

Adres ve telefon:

Meslek:

Astıma ait yakınmaların ilk başlama yaşı: \_\_\_\_\_

Astım tanı yılı: \_\_\_\_\_

Polikliniğimizdeki izlem süresi: \_\_\_\_\_

Sigara: ...../paket/yıl Halen içiyor ( ) Bırakmış ( ) İçmemiş ( )

Özgeçmiş: Alerjik hastalık Var ( ) Yok ( )

Dâhil etme kriterlerine uyuyor mu evet ( ) hayır ( )

Astım tanı şekli:

Hikaye ( ) Reversibilite ( ) BPT ( ) PEF değişkenliği ( )

FM: Ral \_\_\_\_\_ Ronkus \_\_\_\_\_

Diğer: \_\_\_\_\_

Yakınma Öksürük ( ) Göğüs Ağrısı ( ) Hırıltı-wheezing ( )

Nefes darlığı ( ) Alerji ( ) diğer ( )

Nazal semptom ( ) Balgam ( )

SFT:

Mevcut Tedavi: Formoterol.....mg/gün Budesonide.....mg/gün

Salmaterol.....mg/gün Flutikazone.....mg/gün

Formoterol.....mg/gün Beklametazone .....mg/gün

TABLO-1

SON 3 AYDIR

	Kontrol Altında*	Kısmi Kontrol**	Kontrol Dışı**
Günlük semptom	≤2/hafta	>2/hafta	
Aktivite kısıtlılığı	Yok	Herhangi bir aktivite	Kısmi kontrol kriterlerinden herhangi 3 veya daha fazlasının pozitif olması
Gece semptomu	Yok	Herhangi bir zaman (uyanma)	
Kurtarma ilacı	≤2/hafta	>2/hafta	
SFT, PEF	Normal	<%80	
Alevlenme	Yok	≥1/yıl	1/hafta
GINA 2006 Astım kontrol değerlendirmesi kriterleri			



### 1.HAFTA DEĞERLENDİRME FORMU

Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Protokol: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_\_

Kontrol Altında ( )	Kısmi Kontrol ( )	Kontrol Dışı ( )
---------------------	-------------------	------------------

FM: Ral \_\_\_\_\_ Ronkus \_\_\_\_\_

Solunum Seslerinde azalma Var ( ) Yok ( )

Diğer: \_\_\_\_\_

SFT:

Nitrojen washout testi

e NO

Yakınma Öksürük ( ) Göğüs Ağrısı ( ) Hırıltı-wheezing ( )

Nefes darlığı ( ) Nasal semptom ( ) Balgam ( )

Mevcut Tedavi: Formoterol.....mg/gün Budesonide.....mg/gün

Salmaterol.....mg/gün Flutikazone.....mg/gün

Formoterol.....mg/gün Beklametazone .....mg/gün

İlaç ismi:

İlaç yan etkilerinden herhangi biri var mı?

### 3.HAFTA DEĞERLENDİRME FORMU

Adı Soyadı: \_\_\_\_\_

Protokol: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_\_

Kontrol Altında* ( )	Kısmi Kontrol** ( )	Kontrol Dışı** ( )
----------------------	---------------------	--------------------

Yakınma Öksürük ( ) Göğüs Ağrısı ( ) Hırıltı-wheezing ( )

Nefes darlığı ( ) Nasal semptom ( ) Balgam ( )

Diğer ( ) Geniz akıntısı ( )

FM: Ral\_\_\_\_\_Ronkus\_\_\_\_\_

Solunum Seslerinde azalma Var ( ) Yok ( )

Diğer:\_\_\_\_\_

SFT:

Nitrojen washout testi

e NO:

Mevcut Tedavi: Formoterol.....mg/gün Budesonide.....mg/gün( )

Salmaterol.....mg/gün Flutikazone.....mg/gün( )

Formoterol.....mg/gün beklametazone .....mg/gün( )

İlaç ismi:

İlaç yan etkisi gözlenmiş mi: