

ASTMALI HASTALARDA GÜNLÜK PEF DEĞİŞKENLİĞİ VE İNHALER KORTİKOSTEROİDLERİN ETKİSİ

Mehmet POLATLI*
Fisun KARADAĞ*
Orhan ÇILDAĞ*

ÖZET

Bronş astması havayollarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır ve hastalığın ağırlığı ne olursa olsun inflamasyon astımın fizyolojik ve klinik belirtilerinin ortaya çıkmasında temel rol oynar. Bu nedenle kortikosteroidler astım tedavisinin temelini oluşturur. Bu çalışmada, inhaler flutikazon propiyonatın astımlı hastalardaki günlük tepe akım hızı (PEF) değişkenliğine olan etkisi ve bu etkinin ortaya çıkış süresini araştırmayı amaçladık. Kliniğimizde bronş astması tanısı konan 31 hasta çalışmaya alındı. Hastalara flutikazon propiyonat 500 µg/gün ve gereğinde kullanmak üzere inhaler salbutamol verilerek sabah kalkınca ve akşam yatarken PEF ölçümlerini yapmaları istendi. Tüm ölçümler bronkodilatör ilaç tedavisinden önce yapıldı. PEF değişkenliğinin 14ncü gün ilk güne göre azaldığı saptandı. Birinci gün % 21.95±8.93 olan PEF değişkenliği, 7. gün % 12.79±11.83, 14. gün % 10.16±9.12 bulundu. Ayrıca, inhaler kortikosteroid tedavi ile hem sabah, hem de akşam ölçülen PEF değerlerinde artış olduğu görüldü. Sonuç olarak inhaler flutikazon propiyonat ile tedavi başlangıcından sonra birinci haftadan itibaren PEF değişkenliğinin azaldığı ve ortalama PEF değerlerinin arttığı, bunun da inflamasyondaki azalmaya bağlı olabileceği düşünüldü.

Anahtar kelimeler: Astma, PEF, inhaler kortikosteroid, inflamasyon

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı –AYDIN

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr. Mehmet Polatlı: Adnan Menderes Üniv. Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD 09010-AYDIN
Tel : 0 256 2124078
Fax : 0 256 2120146
E-mail : mpolatli@ttnet.net.tr
Toraks Derneği 1998 İkinci Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

SUMMARY

DIURNAL PEF VARIABILITY IN ASTHMATIC PATIENTS AND THE EFFECTS OF INHALED CORTICOSTEROIDS

Asthma is currently best understood as a chronic inflammatory disease of the airways and inflammation underlies all of the physiological and clinical manifestations of asthma, regardless of severity and therefore, is the prime target of treatment. Corticosteroids are the mainstay of asthma management. In this study, we aimed to evaluate the effects and the time of onset of effects with inhaled fluticasone treatment on diurnal peak expiratory flow (PEF) variability of asthmatic patients. 31 asthmatic patients diagnosed in our clinic were included to study. Fluticasone propionate 500 µg/day and inhaled salbutamol for relieving were prescribed and PEF readings were requested in waking and sleeping hours. The readings were taken prior to regular or as required bronchodilator treatment. PEF variability on 14th day was found to be decreased compared to the first day. PEF variability was found as 21.95±8.93 % on the first day, 12.79±11.83 % on the 7th day and 10.16±9.12 % on the 14th day. Besides, inhaled corticosteroid treatment also led to increase in both morning and evening mean PEF. In conclusion, inhaled fluticasone propionate decreases PEF variability and increases PEF from the first week of the beginning of treatment that may be due to reduce in airway inflammation.

Key words: Asthma, PEF, inhaled corticosteroids, inflammation.

GİRİŞ

Bronş astması temelde hava yollarındaki kronik inflamasyona bağlı, ilaçlarla en azından kısmi reversibilite gösteren yaygın ve değişken havayolu obstrüksiyonunun varlığı ile karakterize bir hastalıktır. Kronik inflamasyon havayolu aşırı duyarlılığına yol açmaktadır. İnflamasyonda rol alan hücreler (mast hücreleri, eozinofiller, lenfositler ve makrofajlar) yanısıra histamin ve prostaglandinler gibi bronkokonstriktör mediatörler hafif astımlı olgularda bile artmaktadır (1). Astmanın şiddetini ve astmanın ne derece kontrol altında olduğunu belirleyen en önemli fonksiyonel parametre akciğer fonksiyonlarındaki değişkenliktir. Hastanın tepe akım hızı ölçüm cihazı (peak flow metre) ile evde kendi yapacağı ölçümlerle günlük değişkenlik saptanabilir. Astımlı hastalar klinik olarak semptom

sıklığı, semptom süresi ve ağırlığı, nokturnal semptom sıklığı, FEV₁ ve PEF yüzdesi ile beraber, günlük PEF değişkenliğine göre sınıflandırılabilir. Günlük PEF değişkenliğinin hafif intermittan astmada < % 20, hafif persistan astmada % 20-30, orta ve ağır olgularda > %30 olduğu kabul edilir (2).

Antiinflatuar ilaçlar astmayı kontrol altında tutarlar ve uzun süreli, düzenli olarak kullanılmaları gerekir. Günümüzde en etkili antiinflatuar ilaç kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidlerin havayolu düz kas kasılması üzerine direkt bir etkisi yoktur. Akciğer fonksiyonlarındaki düzelme, başlıca kronik havayolu inflamasyonu ve havayolu aşırı duyarlılığı üzerine olan etkileri sonucudur. İnhaler kortikosteroidler ile havayolu aşırı duyarlılığı azalması birkaç hafta veya ay sürebilir. Bu çalışma, inhaler flutikazon propiyonatın astımlı hastalardaki günlük tepe akım hızı (PEF) değişkenliğine olan etkisi ve bu etkinin ortaya çıkış süresini araştırmak amacıyla prospektif olarak yapıldı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

ADÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran ve anamnez, fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testleri ile bronş astması tanısı konan 31 olgu çalışmaya alındı. Solunum fonksiyon testleri (SFT) Minato AutospiroPal kuru spirometri cihazı ile yapıldı. Hastalara flutikazon propiyonat diskus 500 µg/gün ve gereğinde kısa etkili 2-agonist kullanmaları önerilerek 14 gün süre ile "Vitalograph Peak Flow Meter" cihazı ile tepe akım hızı (PEF) ölçümlerini kaydetmeleri istendi. Her hastaya çalışma öncesinde hastalıkları hakkında, ilaçlarının kullanımı, PEF ölçüm tekniği konusunda bilgi verildi. Hastalar tüm PEF ölçümlerini sabah ve akşam ilaçlarını kullanmadan önce uyguladılar. Son 3 ay içinde inhaler kortikosteroid kullananlar, sigara içenler, mesleki astma anamnezi olanlar çalışma dışında tutuldu. Günlük PEF değişkenliği= PEF akşam-PEF sabah/0.5(PEF akşam+PEF sabah) formülü ile hesaplandı. Beklenen PEF değerleri Nunn ve Gregg tarafından önerilen normal PEF tablosundan bulundu (3).

BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 9'u erkek, 22'si kadın olup ortalama yaş 36.16±10.78 yıl idi. Başlangıç solunum fonksiyon testi ortalamaları Tablo I'de gösterilmiştir. Olguların beklenen PEF değerlerine göre PEF yüzdeleri birinci gün sabah % 61.20±16.46, akşam % 76.27±21

ve 14. gün sabah % 76.90±19.66, akşam % 84.77±19.67 olarak bulundu (Tablo II). 14. gün sonunda PEF değişkenliği 18 olguda < % 10, 26 olguda < % 20 olup, 5 olguda % 20 üzerinde idi. Başlangıçta ortalama % 21.95±8.93 olan günlük PEF değişkenliği, 7. gün ortalama % 12.79±11.83, 14. gün ortalama % 10.16±9.12 olup giderek azalan bir seyir gösterdi (Şekil 1).

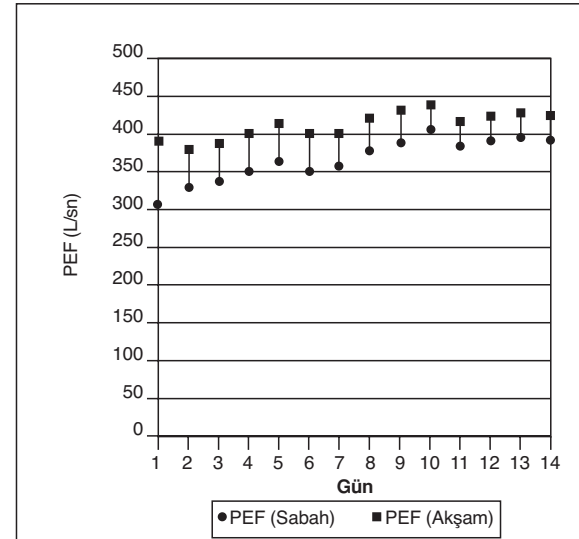
Tablo I: Olguların solunum fonksiyon testi ortalamaları.

FVC (% normal)	89.69±14.71
FEV ₁ (% normal)	69.88±17.76
FEV ₁ /FVC (%)	65.97±11.32
FEV ₁ değişkenliği (%)	17.55±11.51

Tablo II: Olguların 1. ve 14. günlerde bulunan PEF ortalamaları.

	PEF	% normal PEF
PEF sabah. (% normal) 1. gün	309.19±100.48 L/sn	% 61.20±16.46*
PEF sabah. (% normal) 14. gün	390.32±131.01 L/sn	% 76.90±19.66*
PEF akşam. (% normal) 1. gün	385.48±131.02 L/sn	% 76.27±21**
PEF akşam. (% normal) 14. gün	428.71±129.43 L/sn	% 84.77±19.67**

*p=0.0001, **p=0.02



Şekil 1: Olguların sabah ve akşam ölçülen ortalama PEF düzeyleri.

TARTIŞMA

Bronş astması hava yollarının kronik inflamatuvar bir hastalıdır ve antiinflatuar ilaçlar tedavinin temelini oluştururlar. Günümüzde bilinen en eski antiinflatuar ilaç inhaler kortikosteroidlerdir. Kortikosteroidler

proinflatuar sitokinlerin ortaya çıkışını azaltan ve araşidonik asid metabolitlerini inhibe eden kompleks birtakım mekanizmalar üzerinden antiinflamatuvar etkilerini gösterirler (4-5). Beta adrenerjiklere karşı hücre yanıtını arttırıcı etkileri de vardır. Yapılan çalışmalarda kortikosteroid tedavinin semptomları, günlük PEF değışkenliğini ve bronş aşırı duyarlılığını azalttığı, solunum fonksiyon testlerini düzelttiği, bronkoalveolar lavaj sıvısında eozinofil sayısını normale çevirdiği bildirilmiştir (6).

Bizim çalışmamızda hastalar klinik ve günlük PEF değışkenliğine göre fonksiyonel olarak izlenmiş, PEF değışkenliğinin inhaler tedavi altında giderek azaldığı, sabah ve akşam ölçülen PEF düzeylerinin ise anlamlı bir şekilde arttığı gözlenmiştir.

Tosun ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada inhalasyon yolu ile beklametazon dipropiyonat uyguladıkları hastalarda akut devrede solunum fonksiyonlarında fark görülmemesine karşılık, 10-20 gün sonra FVC, FEV₁, maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (MMFR), MEF50, MEF25 değerlerinde anlamlı artış saptamışlardır (7).

Altı hafta süresince günde 2000 µg dozda inhaler beklametazon dipropiyonat verilerek yapılan bir çalışmada, bronş astmalı hastalarda hastalık semptomlarının ve hava yolu aşırı duyarlılığının gerilediği, bronş biyopsi materyallerinin incelenmesinde mukozal mast hücreleri, eozinofiller ve T-lenfositlerin, BAL sıvısında da mast hücre mediatörlerinin azaldığı saptanmıştır (8).

İnhaler kortikosteroid tedaviye başlama zamanı ve tedavinin kesilmesi ile PEF'deki değışikliklerin araştırıldığı bir başka çalışmada, ilk 2 yıl yalnızca terbutalin kullanan hastalar ile tedavisine budesonid eklenmiş hastalar kıyaslandığında budesonid içeren grupta PEF artışı daha yüksek bulunmuştur. Üçüncü yıl tedaviden budesonid çıkarıldığında ise tekrar PEF düzeylerinde düşmenin gözlenmesi antiinflamatuvar ilaçların kullanılmasındaki sürekliliğin önemini ortaya koymaktadır. Tedaviye ne kadar erken başlamalı sorusunun yanıtı için ilk 2 yıl yalnızca bronkodilatör alıp, daha sonra budesonid eklenen hastalar ile başlangıçtan itibaren budesonid alan hastalar karşılaştırılmış ve semptomatik düzelmenin önceden kortikosteroid alan grupta daha belirgin olduğu ortaya konmuştur (9).

Astmada erken kortikosteroid uygulamasının hava yollarındaki değışikliklerin irreversibl durum almasını önleyebileceği yaklaşık 20 yıl önce de ileri sürülen bir görüştü (10). Bugün astmanın büyük ve küçük havayollarını tuttuğu gibi alveolar alanı da etkileyen bir hastalık olduğu ve inhalasyon yoluyla alınan ilaçların

ancak % 10-15'inin akciğerlere ulaştığı bilinmekle beraber, inhaler kortikosteroidlerin sahip olduğumuz en iyi antiinflamatuvar ilaçlar olduğu da bir gerçektir (11).

Hastalığın erken döneminde tedaviye başlamanın önemi ortada iken, çocuklarda inhaler kortikosteroidler beklenenin altında kullanılmaktadır. Bu da uzun dönemde kortikosteroid tedaviye bağlı sistemik yan etki korkusuna bağlı olabilir. Ancak inhaler bir ilacın istenen (solunumsal) etkilerinin istenmeyen (sistemik) etkilere oranı gözönüne alınacak olursa inhaler kortikosteroidlerin güvenle kullanılabiliceği ileri sürülmektedir. Uygun partikül büyüklüğü ve spacer ile sistemik absorpsiyonun azaltılması, ilacın terapötik indeksini daha da arttırabilir (12).

Astımlı hastalarda semptomların kontrol altına alınamadığı durumlarda inhaler kortikosteroid dozu arttırılabilir ya da tedaviye uzun etkili bir beta agonist eklenebilir. Bu konuda yapılmış çalışmalarda, 400 µg/gün beklametazon dipropiyonat'a 50 µg salmeterol eklenmesi ile BDP dozunun 1000 µg'a arttırılmasına kıyasla akciğer fonksiyonlarındaki düzelmenin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (13).

Benzer şekilde FACET çalışmasında inhaler budesonid'e formoterol eklenmesi ile, yalnızca budesonid dozunun arttırılmasına kıyasla sabah ölçülen PEF değerlerinde daha fazla bir artış elde edilmiştir (14).

Sonuç olarak inhaler kortikosteroidlerin bronş astmalı olgularda günlük PEF değışkenliğini azalttığı, inhaler bronkodilatörlerden bağımsız olarak PEF düzeyini arttırdığı gözlenmiş bunun da kronik inflamasyondaki azalmaya bağlı olduğu düşünölmüştür. Günlük PEF değışkenliğinde azalma ve PEF düzeyindeki artış ilk haftadan itibaren belirgin olmakla beraber, etkinin ortaya çıkış süresi bazı olgularda daha uzun olabilmektedir. Bu tür olgularda kortikosteroid dozunun mu arttırılacağı yoksa uzun etkili bir beta agonist ya da antilökotrien bir ilacın mı tedaviye eklenmesinin uygun olacağı sorularının yanıtı için uzun süreli fonksiyonel ve inflamatuvar parametrelerin takip edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 697-704.
2. Pocket guide for asthma management and

- prevention. Global initiative for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop report. US department of Health and Human Services, NIH publication 1998: 1-29.
3. Nunn AJ, Gregg I. New regression equations for predicting peak expiratory flow in adults. *BMJ* 1989; 298: 1068-1070.
 4. Yıldız F. Bronşiyal astım tedavisinde glikokortikoidlerin etki mekanizması ve glikokortikoid rezistansı. *Solunum Hastalıkları* 1996; 7: 627-635.
 5. Demoly P. Corticosteroid mechanisms of action and corticosteroid resistance in asthma. *Solunum* 1998; 21: 23-30.
 6. Djukanovic R, Holgate ST. An atlas of asthma. New York, Parthenon Publishing; 1999:1-99.
 7. Tosun GA, Yıldırım N, Yenel F. Astımda inhalasyon veya damar yolu ile verilen kortikosteroidlerin etkisi. *Solunum* 1987; 12: 296-301.
 8. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, ve ark. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669-674.
 9. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, ve ark. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994; 331: 700-705.
 10. Yenel F, Yıldırım N. Astmatiklerde erken kortikosteroid tedavisi. *Solunum* 1982; 7: 195-199.
 11. Martin R. Pathophysiology of asthma: Inflammatory response in small airways and alveolar area. In: Peters SP, Wenzel SE, eds. Continuing medical education monograph series. Asthma and the small airways. New York, American Thoracic Association; 2000: 1-6.
 12. Pederson S. New inhaled steroids: Better Delivery for better treatment of children with asthma. In: Peters SP, Wenzel SE, eds. Continuing medical education monograph series. Asthma and the small airways. New York, American Thoracic Association; 2000: 25-34.
 13. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. *Lancet* 1994;344:219-224.
 14. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, ve ark. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337: 1405-1411.