

99780

T. C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ve
TÜBERKÜLOZ ANABİLİM DALI

ASTHMA BRONŞİALE'DE İNHALER YÜKSEK DOZ
BECLOMETHASONE DİPROPİONATE'IN TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN
KLİNİK, SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ VE
LABORATUVAR BULGULARI İLE İNCELENMESİ.

UZMANLIK TEZİ

Dr. VİLDAN ÇEREZCİ

ESKİŞEHİR - 1990

Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1 - 2
GENEL BİLGİLER.....	3 - 13
GEREÇ VE YÖNTEM.....	14 - 15
BULGULAR.....	16 - 25
TARTIŞMA.....	26 - 33
SONUÇLAR.....	34 - 35
ÖZET.....	36 - 37
KAYNAKLAR.....	38 - 44
EKLER.....	45 - 49

KISALTMALAR

BDP: Beclomethasone Dipropionat

CCS: Glukokortikosteroid

SFT: Solunum Fonksiyon Testleri

FVC: Forced vital capacity; Zorlu vital kapasite

FEV₁: Forced expiratory volume in one second; İlk 1. saniyede zorlu ekspirasyon volümü

FMEF: Forced mid expiratory flow; Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı

VIP: Vazoaktif intestinal peptid

PHM: Peptide histidine methionine

PHI: Peptide histidine isoleucine

CGRP: Calsitonin gene related peptide

HETE: Hidroksikosatetranoik acid.

GİRİŞ VE AMAÇ

Asthma Bronşiale, bugünde güncelliğini koruyan, göğüs polikliniklerine başvuran hastaların, büyük oranını oluşturan bir hastalıktır. Artmış havayolu hiperreaktivitesi gibi yeni görüşlerin yanında, immün mekanizmaların üzerinde çalışıldığı ve bronkodilatatör ilaçlara akut cevap, akciğer fonksiyonlarında diüurnal değişiklikler, semptomların kontrolünün tedaviye ihtiyaç duyması gibi pek çok özelliği ile henüz çözümlenmemiş yanlarında olan bu hastalıkta, akut atakların tedavisi yerine ataktan korunma, büyük sorunların ortaya çıkmasını önleyecektir (1,2,3,4).

Havayolu hiperreaktivitesi şiddetli olduğu zaman semptomlar daha ağır ve inatçıdır. Pek çok faktör asthmanın artmış havayolu hiperreaktivitesine sebep olabilir. Başlangıç stimulusuna maruz kalmayı takiben mast hücreleri, bazofiller ve makrofajlar çeşitli mediatörler salgırlar. Bu mediatörler havayolu düz kas spazmı ve kapiller permeabilite artışına neden olur, bu suretle şiddetli lokal reaksiyonlar başlar. Asthmatik cevap, bronşial düz kas spazmı, mukazal ödem, artmış mukus salgılanması, artmış sayıda eosinofil ve nötrofil içeren mukozal inflamasyon, havayolu epitel hücrelerinin dökülmesi, goblet hücre

hiperplazisi ve membran kalınlaşmasını içerir (5,6,7,8).

Glukokortikoid gibi ajanlar trakeobronşial ağaç içinde, inflamatuvar süreçte etki ile havayolu hiperreaktivitesinde azalma yapabilirler. Glukosteroidler hücrelerden mediatör salınımını azaltır, ödem formasyonunu inhibe eder, mukus yapımını azaltır. Steroidlerin etkisi doz ve zamana bağlıdır. Çeşitli çalışmalarda, hiperreaktivite azalmasında yüksek dozun daha etkili olduğu bulunmuştur. Ancak sistemik olarak kullanılan steroidler, çeşitli sistemlerde bir çok yan etki yapmakta ve uzun süre kullanımı oldukça karmaşık komplikasyonlara neden olmaktadır. İnhaler steroidlerin kullanılmasıyla, sistemik etkinin çok yüksek dozlarda ortaya çıktığı, buna karşılık topikal anti-inflamatuvar etkinin fazla olduğu görülmüştür (6,9).

Bizde çalışmamızda astmatik hastalarda, başka bir bronkodilatatör ajan olmadan, yüksek doz inhaler beclomethasone dipropionate kullanarak etkisini incelemek, böylece sistemik steroidler yerine, yan etkisinin çok daha az olduğu kabul edilen inhalasyon yolu ile daha uzun süre steroid kullanma avantajını ve bronkodilatatör ilaçların yan etkisinden korunmada nasıl bir yararı olduğunu saptamaya çalıştık.

GENEL BİLGİLER

Asthma, havayolu aşırı duyarlılığı ve inflamasyonu ile karakterli, havayolunun kronik bir hastalığıdır. Havayolu aşırı duyarlılığı ise, normal kişilerde çok az veya etkisiz olan stimuluslara cevapta artmış havayolu daralması olarak tarif edilebilir. Diğer bir deyişle proveke edici faktörlerin inhalasyonu ile FEV₁ de %20 lik düşme ilede tanımlanabilir. Asthma'nın oluşumu hakkında oldukça geniş bilgi sahibi olunmakla beraber, son çalışmalar hastalığın gelişmesi ve devamında bronş duvarındaki karakteristik inflamatuvar sürecin en önemli etken olduğunu göstermiştir (1,2,3,4,5,6).

Normal ve astmatik kişilerde havayolu duyarlılığında geçici artma, spesifik allerjenler, viral solunum yolu enfeksiyonları ve bazı occupational sensitize ajanları içeren inflamatuvar tetik çekici faktörlere bağlı olabilir. Duyarlılıktaki bu artmanın çeşitli hücre tipleri ve onların kimyasal mediatörlerinin birbirleriyle kompleks etkileşimlerine bağlı olduğu saptanmıştır (3,7,8,9,10).

Hava yollarında, damarlardaki gibi normal bir tonusu vardır ve bu tonüsten otonom sinir sistemi sorumludur. Otonom sinir sistemi birbirinden anatomik, bioşimik ve fizyolojik bakımdan farklı ve az çok bağımsız sistemlere bağlıdır. Bu sistemler kolinerjik ve sempatik sinir sistemidir. Astmada bunların arasında dengesizlik vardır. Bronş düz

kası innervasyonunda etkili olan beta- adrenerjik sistem, insan bronşial düz kasında direkt olarak bulunmaz. Bronşial ağaç boyunca, bronşial düz kasında, epithelial hücrelerde, alveolar hücrelerde, sirkulatuar ve sekretuar hücrelerin çoğunda yer alır. Stimulasyonu adenyl cyclase ve cyclicAMP yoluyla bronşial düz kasının relaksasyonu meydana gelir. Beta-reseptör stimulasyonu sirkulatuar katekolaminlere bağlıdır ve katekolaminlerin, akciğer fonksiyonlarında azalmayla birlikte, gece seviyelerinin düştüğü saptanmıştır. Havayolunda alpha-adrenoreseptörlerde bulunmakta, fakat önemi ve normal havayolundaki rolü bilinmemektedir. Çünkü normal kişilerde beta-reseptörler bloke edildiğinde alpha-agonistlerin etkisi görülmemektedir. Buna karşılık asthmalı hastalarda alpha-adrenerjik stimulasyonla mast hücresinden mediatör salınımı olduğu gösterilmiştir. Bu reseptörlerin yeri bilinmemekte, fakat bronşial düz kasının kendinden ziyade ganglionlarda olduğu tahmin edilmektedir. Parasempatik sistem havayolu boyunca bronşial düz kasların her yerinde bulunur. Mukus glandlar kolinerjik kontrol altındadır. Kolinerjik mekanizmaların aşırı uyarılması, solunum yolları hastalığında, epitel harabiyetinde, bronş hiperreaktivitesini ve bronş obstrüksiyonunu artırdığı bilinmektedir. Non-adrenerjik, nonkolinerjik sinir sisteminin (NANC) uyarılması ile adrenerjik ve kolinerjik sistem bloke edilmişken bronş düz kasında relaksasyon sağladığı gösterilmiştir. Bu sinir sisteminin uyarılması ile nöropeptid denilen nörotransmitter ve nöromodulatör ajanlar salgılanır. Bu nöropeptidlerin bir kısmı akciğerde sinir liflerinde, bir kısmında nöroendokrin hücrelerde izole edilmiştir.

Vazoaktif intestinal peptid (VIP), Peptide histidine methionine (PHM), Peptide histidine isoleucine (PHI), Substance P, Neurokinin-A, Calcitonin gene related peptide (CGRP), Kolesistokinin, Somatostatin, Galanin ve Bombesin havayollarında tespit edilen nöropeptidlerdir (2,7,11,12).

Bronş hiperreaktivitesi olan kişilerde histamin, asetilkolin, leukotrienler ve prostaglandin $F_{2\alpha}$ - D_2 daralmaya sebep olurken asthmalıdaki daralmaya benzer daralma için normal kişilerde daha yüksek doza gerek vardır. Havayolu düz kasına, histamin, prostaglandin, leukotrienler ve neurotransmitter reseptörleri yanında adenosin, prostaglandin A_2 , D_2 , $F_{2\alpha}$ E_2 , VIP, dopamine, nifedipine gibi Ca kanal blokerlerini içeren diğer substanslarda etki edebilir (4,7).

Asthmada son zamanlarda en popüler teori havayolu inflamasyonunun varlığıdır. Başlangıç stimulusunu takiben, mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller ve makrofajlar çeşitli mediatörler salgırlar. Bu mediatörler havayolu düz kası ve kapiller permeabilite üzerine direkt etkili olurlar. Daha sonra injury alanına polimorfonukleer lökosit, platelet ve eozinofilleri toplayan kemotaktik faktörlerin salınmasına sebep olurlar. Sonuç olarak, mediatör salınımının akut ve kronik etkisi ve hücrel infiltrasyon, havayolu içinde nöral uçların tutulumu ve axon refleksinin aktivasyonu, epithelial hasara neden olur (2,7,9,13,14,15).

Allerjenin tek dozunun inhalasyonu erken ve geç reaksiyonun her ikisini de başlatır. Erken astmatik cevap, allerjene maruz kalmadan hemen sonra olan, hava akımı obstruksiyonudur. Erken astmatik

cevabın IgE -allerjen-mast hücresi mediatör salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu mediatörler arachadonik acid metabolizması ürünü, cyclooxygenase ve lipoxygenase ve histamini içerir. Geç astmatik cevapta, havayolu duyarlılığında artma uyarana maruz kalmadan 2-3 saat sonra başlar. 8 saat ile 3 gün arasında maksimumu bulur, bazen birkaç gün sebat edebilir. Geç cevabın steroid duyarlılığı ve zaman akışı başta tip 3 immun mekanizmayı düşündürmüştür. Son çalışmalar deri ve havayolunda geç cevabın Ig E aracılığıyla olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca. potent nötrofil kemotaktik aktiviteye sahip olan leukotriene B₄ (LTB₄) gibi leukotrienlerinde geç faz reaksiyonda rol oynadığı söylenmektedir. Geç astmatik cevapların çoğu bronkodilatatörlere zayıf yanıt verirler, bu durum havayolu obstrüksiyonunun ödem, inflamasyon gibi nonbronkospastik mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürür. İnsanlardaki çalışmalar, geç cevabın bronkoalveoler inflamatuvar hücrelerde, özellikle eozinofillerde artmayla birlikte olduğunu göstermiş, fakat erken astmatik cevapta bu durum izole edilememiştir (3,4,5,6,9,16,17).

İnhale edilen antijenler periferel bronşiollerdeki ve havayolu lümenindeki 5-10 mikron derinliğinde bulunan özel duyarlanmış mast hücreleri ve bazofillere etki ederler. Mast hücrelerinin yüzeyindeki antijen-IgE kompleksleri allerjik cevapları başlatan mediatörlerin sentezi ve salınmasını stimüle ederler. Havayolları epitel hücreleri arasındaki sıkı bağların açılması böyle allerjik bir cevaptır ve bu sebeple mukozaya ek antijen girişi kolaylaşır. Bu durum histopatolojik tipik değişiklikler gösterir. Submukoza lenfositler, monositler ve

eozinofillerle infiltredir, kan damarları dilatedir. Epithelyum sıklıkla hasara uğramış, silialar azalmış ve epitel inflamatuvar hücreler, özellikle lenfositlerle infiltre, boşluklu ve dökülen yerlerde bazal membran kollajen depolanmasıyla kalınlaşmıştır. Bu inflamasyon ve deskuamasyon üniform değildir. Mukozal goblet hücreleri, bronşial mukus bezlerinde ve düz kaslarda artma vardır. İnflamatuvar eksuda ve salgılanan mukus sekresyonu nedeniyle balgamda artma vardır. Epitelin hasarı ve siliaların hareketinin kaybıyla mukus stazı ve mukus tıkaçlarına neden olur(3,4,7,18,19).

Gleich ve arkadaşları eozinofilik granüllerden toksik proteinlerin, özellikle major basic protein ve eosinofil peroksidaz gibi mediatörlerin salındığını, bunlarında deskuamasyondan sorumlu tutulduğunu göstermişlerdir. Eozinofillerden toksik proteinlerle bu hasar üç adımda gelişir. 1- Kemik iliğinde eosinofil gelişmesinin stimülasyonu, 2- Kemotaktik faktörlerle bronşta eosinofillerin lokalizasyonu, 3- İn situ degranülasyon(3,5,7,20). Peptidler, proteinler, leukotrien B₄ ve platelet activating faktör gibi faktörlerin, spesifik eozinofilik kemotaktik faktör olabileceği düşünülmektedir. Normalde kişilerin sirkulatuar eosinofilleri yaklaşık 1.088 yoğunluğunda, hipereozinofilik sendromlu kişilerin eosinofilleri 1.078 dansiteye sahiptirler. Astmatik kişilerin eosinofilleri bu iki popülasyon içinde dağılır. Artan sayılar çoğunlukla düşük dansite tipinde görülür. Bu düşük dansiteli hücreler küçük granüller içerirler ve degranüle olmaya kolay stimüle olurlar ve daha toksiktir. Bazı araştırmacılar , asthmayı kronik eozinofilik deskuamatif bronşit olarak tanımlarlar(3,21).

Asthma klinik olarak değişik formlarda görülebilir.(Şekil -1-)



Şekil 1: Asthma spektrumu (29).

Bu nedenle asthmada tedavi uniform değildir. Her kliniğe göre hatta her hastanın durumuna göre değişiklik gösterir. Asthmada kullanılan drogların çoğu, havayolu reaktivitesini azaltmak için kullanılır. Sympathomimetikler, methylxantinler, antikolinerjikler, alpha blokerler, antihistaminikler, cromolyn sodium ve glukokortikoidler bu droglardandır(6,23,24,25).

Sempatomimetikler, mast hücreleri ve bronş düz kas liflerinde c-AMP meydana gelişini hızlandıran adenyl-cyclase aktivitesini artırır. c-AMP de mast hücrelerinde mediatör yapımını yavaşlatmakta böylece düz kasların gevşemesine neden olmaktadır(24,25).

Methylxanthinlerin farmakolojik etkileri, solunumun uyarılması, kalp inotropi ve kronotropisinin arttırılması, bronş düz kasında gevşeme, beyin damarları dışındaki kan damarlarının gevşemesi, mukosilier klirenste stimulyasyon, mediatör salınımında inhibisyon, diyafragma kasılmasında artış, kapiller permeabiliteye bağlı ödemde supresyon, pulmoner hipertansiyonda azalma, gastrik asid

sekresyonunda stimulasyon ve diürezdir. Teofilinin etkisi c-AMP nin parçalanmasını sağlayan phosphodiesteraz enziminin inhibisyonu yoluyladır. Böylelikle mast hücre si içindeki c-AMP konsantrasyonu artar, mediatör yapımı azalır(24,25,26).

Sodium cromoglycatın mediatörler üzerine direkt etkisi yoktur. Mast hücrelerinden mediatör salınmasını inhibe etmektedir. İntrinsik bronkodilatatör veya anti-inflamatuar etkisi olmayan profilaktik ajandır. Soğuk veya egzersize bağlı asthma gibi profilaksi gereken bazı asthmatik hastalar için endikedir. Adult ve pediatrik hastaların %65 inde etkili olabilir. 6-8 hafta denenmelidir. Terapötik etki hemen görölmez(24,27,28,33).

Glukokortikosteroidlerin Genel etki mekanizmaları,

Glukokortikosteroid (CCS) gibi steroidler transkörtin ve albumin gibi bağlayıcı proteinlerle kompleksler yapmış olarak sirkulasyonda bulunurlar. Bununla beraber endojen CCS lerin yaklaşık %5 i,eksojen sentetik CCS lerin % 30-40 ı, sirkulasyonda bağlanmaz ve aktif durumda kalır. Bu serbest CCS molekülleri hücre membranından sitoplazma içine girer ve spesifik sitoplazmik reseptörlere bağlanır. Sonuçta yeni protein sentezi olur. Bu yeni sentez edilen proteinde, hücre fonksiyonlarına, hücre enzim bileşimine ve membran hareketine etki eder veya yeni sentez edilen protein ve fosfolipidlerin salınmasına neden olabilir(6).

Bronşial Asthmada CCS nin etkileri

Asthmayla ilgili genel etkileri.

A) Beta-adrenerjik reseptör, adenylate cyclase ve c-AMP üstündeki etkileri

B) Eosinofillerler, basofiller ve nötrofillerin dağılımı

C) Enflamasyon üstüne etkileri

Asthmayla ilgili spesifik etkileri.

A) Ig-E sentezi üzerine etkileri

B) Mast hücreleri, basofiller veya mediatörler üzerine etkileri

1- Mediatör salınmasının inhibisyonu

2- Histamin sentezinin inhibisyonu

3- Eicosanoid salınımının inhibisyonu

C) Asthma içindeki spesifik süreçlere etkileri

1- Vazokonstriksiyon

2- Vasküler permeabilite

3- Geç faz allerjik reaksiyonlar

4- Mukus sekresyonu

Asthma tedavisinde Glukokortikosteroidleri etkili kılan, bu cevaplardan biri değil, daha çok bu cevapların kombinasyonudur(6).

Oral steroid tedavisi, şiddetli kronik asthma için genelde kullanılan tedavidir, fakat uzun süre kullanılan steroid tedavisi, adrenal supresyon, hirsutizm, osteopenia ve proksimal kas atrofisi gibi şiddetli yan etkilere sebep olabilir. Bu nedenle inhaler kortikosteroid tedavi tercih edilir. Inhaler kortikosteroid tedavinin başlıca potansiyel avantajı sistemik yan etkilerinin bulunmamasındandır. Yüksek dozda inhale

beklamethazon dipropionatın asthmanın kontrolunda etkili olduğu ve birçok astmatikte oral steroid gereksinmelerini azalttığı gösterilmiştir. Kortikosteroidlerin temel etkisi, onların potent anti-inflamatuar etkisidir. Bu anti-inflamatuar aktivitenin iki komponenti vardır, spesifik ve non-spesifik(6).

Spesifik steroid etkisi küçük konsantrasyonlarda başlar. Başlaması yavaş olur fakat ilaç kesildikten sonrada devam eder. Non-spesifik etki yüksek konsantrasyonda olur. Asthmada kortikosteroidlerin en spesifik etkisi phospholipase-A₂ aktivitesini inhibe etmesidir. Buda mediatör salınmasını önler.

Kortikosteroidler, beta stimulantlara adenyl cyclase sistemin duyarlılığını artırır. Vasküler endotelial hücre permeabilitesini azaltır ve inflamatuvar alana nötrofil migrasyonunu inhibe eder. Bu inflamatuvar reaksiyonun devamını önler(6,30).

Beta₂ agonistler, erken astmatik cevaba karşı daha iyi koruma sağlarlar. Bu etkileri, bronkodilatatör etkileri ve mast hücrelerinden mediatör salınımının inhibisyonu ile olur. Bununla beraber yeni çalışmalar, beta-agonistlerin geç astmatik cevabı önlemediği veya havayolu duyarlılığında artma sebebini inhibe etmediğini göstermiştir(9).

Cromolyn sodium, erken ve geç astmatik cevabın her ikisinde anlamlı inhibe eder ve allerjene bağlı havayolu duyarlılığında artmayı önler veya azaltır(9,36).

Antikolinerjik ilaçlar, erken astmatik cevaplara karşı değişken ve tam olmayan koruma sağlar ve geç astmatik cevap veya allerjene

bağlı havayolu duyarlılığını inhibe etmediği görülmüş(9,20).

Teofilin, histamin veya methakoline havayolu duyarlılığını inhibe edebilir. Erken asthmatik cevabı inhibe edebileceği gösterilmiştir. Terapötik seviyelerde tutulması anlamlı olarak geç asthmatik cevabı azaltır. Fakat bronkoaktif veya anti-inflamatuvar etkisi net değildir(9,32).

Antihistaminikler kısmen erken asthmatik cevabı inhibe ederler (histamin serbest bırakılmasına bağlı olduğu görülmüş) fakat havayolu duyarlılığında artmaya bağlı ve geç asthmatik cevaba etkisi yoktur(9).

Kortikosteroidler, erken asthmatik cevabı inhibe edemez, fakat geç asthmatik cevap ve havayolu duyarlılığında artma sebebini inhibe edebilir. Allerjene maruz kalmadan önceki birkaç günde kortikosteroid verilmesi tam anlaşılmamış mekanizmayla kısmen erken asthmatik cevabı suprese edebilir(9,35).

Tedavide inhalasyon tercih edilir, ajan bronşial ağaç içinde direkt reseptör alanlarına etki eder. Bu nedenle daha küçük dozlarla daha etkili ve hızlı cevap alınır, ayrıca sistemik absorpsiyon ve yan etki minimale iner(31).

Asthmadaki patolojik değişiklikler ve sorumlu olabilecek mediatörler

Bronkospazm

Histamin (H_1 cevabı)

Leukotrien C_4 , D_4 , ve E_4

Prostaglandinler ve thromboxane A_2

Bradykinin

Platelet activating faktör

Acetylcholine (sekonder etki)

Mukozal ödem

Histamin (H_1 cevabı)

Leukotrien C_4 , D_4 ve E_4

Prostaglandin E

Bradykinin

Platelet- activating faktör

Hücre sel infiltrasyon

(Havayolu hiperreaktivitesi)

Nötrofil kemotaktik faktörleri

Anaflaksi inflamatuvar faktörleri

HETE

Leukotrien B_4

Mukus sekresyonu

Histamin (H_1 cevabı)

Prostaglandinler

HETE

Acetylcholine (sekonder etki)

Deskuamasyon

O_2 , H_2O_2 , OH

Proteolitik enzimler

Bazal membran

O_2

kalınlaşması

Proteolitik enzimler (6).

GEREÇ VE YÖNTEM

Anadolu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve klinik olarak Bronchial Asthma tanısı alan 27 hastada çalışma yapıldı.

Hastaların 20 si kadın, 7 si erkekti. Yaşları 31-67 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 47.67 ± 2.2 idi.

Tüm olgularda bronş asthması tanısı Amerikan Toraks Derneğinin Standardizasyon Komitesinin tanı kriterlerine göre yapıldı(1).

Anemnezi, fizik muayene bulguları kaydedildi. Solunum fonksiyon testleri ve bronkodilatasyon testi yapıldı. Standart P.A. akciğer grafileri, tam kan sayımı, kan biokimyası (alkalen fosfataz, SGOT, SGPT, glukoz, T. kolesterol, T. lipid, Na, K), absolu eosinofili incelemeleri yapıldı. ABL 30 otomatik bilgisayarlı mikro kan gaz analizörü cihazında arteriyel kan gaz değerleri ölçüldü. Pharmacia Radioimmunoassay(RIA) ile Ig-E ölçümü yapıldı. Vitalograph marka spirometri ile solunum fonksiyon test değerleri elde edildi. Salbutamol inhaler, inhalasyon apereyi ile verilerek bronkodilatasyon testi yapıldı. FEV₁ de %20 den fazla kazanç sağlayan hastalar çalışmaya alındı.

Hastalık yılı 1 yıl ile 35 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 8.59 ± 1.77 yıl idi.

9 hasta daha önce hiç tedavi görmemiş, 18 hasta 6 ay ile 30 sene arasında değişen sürelerde , Beta adrenerjik agonist, Methylxanthine içeren tedavi görüyordu. Bu ilaçlara ek olarak iki hasta son iki yıl içinde aşı tedavisi görmüştü. 1 hasta oral steroid alıyor, 2 hasta 400mcg Beclomethazone dipropionate inhaler, 1 hasta aralıklı IV. methylprednizolone kullanıyordu.

Hastaların daha önce aldıkları tedavileri kesildi. Beklomethazone dipropionat inhaler, 1000mcg / günde 4x1 şeklinde başlandı. Hastalara inhalerin nasıl kullanılacağı gösterildi. (2 hasta inhaleri etkili kullanamadığı için çalışmaya alınmadı). Hastalara inhalasyondan sonra kandidiyazis oluşmasını önlemek amacı ile ağızlarını çalkalamaları önerildi.

Hastalar aylık kontrollere çağrıldı. Tedavinin 1. ve 2. ayı sonunda fizik muayeneleri yapıldı, tetkikleri tekrarlandı, hastaların dosyasına kaydedildi. Çalışmaya, fonksiyon testi parametrelerinden FEV₁, FVC, FEV₁ / FVC, FMEF değerlendirmeye alındı. Elde edilen değerler hastanın cinsiyet, yaş, boy, vücut ağırlığı ve fiziksel özelliklerine göre değer yüzdesi olarak hesaplandı.

Verilerimizin istatistikleri, fakültemiz Biyoistatistik bölümünde, -iki yönlü Varyans Analizi ve -t testi metodları ile değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 27 hastanın 20 si kadın, 7 si erkekti. Yaş ortalaması 47.66 ± 2.2 idi. En genç hasta 31 yaşında, en yaşlısı 67 yaşında idi. (Tablo -1-).

Tabto-1: Hastaların yaş grupları

YAŞ	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65+	T
Kadın	5	1	3	5	2	1	1	2	20
Erkek	-	-	2	-	-	3	1	1	7
Toplam	5	1	5	5	2	4	2	3	27

Hastaların şikayetlerinin başlangıcı 1 yıl ile 30 yıl arasında değişiyordu. Yıl ortalaması 8.59 ± 1.77 idi.

8 hasta daha önce hiç tedavi görmemiş, 1 hasta düzensiz çok sıkıştıkça ara ara tedavi görüyordu. 18 hasta 6 ay ile 30 sene arasında değişen sürelerde, beta adrenerjik agonist, methylxanthine içeren ilaç tedavisi görüyordu. Bu ilaçlara ek olarak 1 hasta oral steroid alıyor, 2 hasta beklomethazone dipropionate inhaler 400 mcg / günde, 1 hasta düzenli aralıklarla İV. methylprednizolone kullanıyordu. 2 hasta son iki sene içinde tam açıklayamadığı allerjenlere karşı desensibilize edilmişti.

Çalışmaya aldığımız hastalardan 1 tanesi hipertansif, 2 tanesi

daha önce tbc plörezi geçirmişti. Diğer olgularda ek bir hastalık yoktu. Hastalarımızdan sadece 3 erkek hasta daha önce sigara içmişti. 1 hasta 30 sene günde 3-4 tane içmiş 5 sene önce bırakmış, 2 hasta günde yarım paket sigara içmiş 20 sene önce bırakmış, diğer hastalar hiç sigara içmemişlerdi.(6,9,23 nolu hastalar).

Hastalarımızın bir kısmı, parfüm kokusu, çiçek polenleri gibi tetik çekici faktörleri belirtebiliyor, bir kısmı tetik çekici faktörleri tanımlayamıyordu. Hastalarımızın çoğunda kış aylarında, soğuk ve sisli havalarda şikayetleri artıyordu, bir kısmının ise ilkbahar aylarında şikayetleri fazlaydı. Hastalarımızın hepsi gece bir iki kez nefes darlığı ile uyanıyor, şikayetleri ortalama 15-20 dak. sürüyor, tedaviyle veya kendiliğinden geçiyordu. Şikayetleri daha çok sabaha karşı oluyordu. Hastalarımızın hepsinde zaman zaman şiddeti artan öksürük şikayeti vardı. Genelde balgam çıkarmıyorlar, birkaç hasta az miktarda balgam çıkarıyor, balgam çıkınca biraz rahatladığını ifade ediyordu.

Hastaların hepsinde daha önce aldıkları tedavileri kesildi. Günlük 1000 mcg 4x1 şeklinde inhaler Beklamethazone Dipropionate başlandı. İnhalerin nasıl kullanılacağı ayrıntılı gösterildi. 2 hastamız etkili kullanmayı beceremediği için çalışmaya alınmadı.

Hastaların aylık kontrollerinde bütün tetkikleri tekrarlandı. 2 hastamız (3 ve 7 nolu hastalar) tedavinin ilk ayı içinde ÜSYE geçirdi, her ikisinde beyaz küre yekseldi, FVC, FEV₁, FMEF değerlerinde düşme oldu. Hastalarda inhaler BDP(Beclamethasone dipropionate) kesilmeden antibiotik tedavisi başlandı. 10 gün sonra tetkikleri tekrarlandı.

Tüm hastalarımızın 4 hafta sonraki kontrollerinde, gece olan

nefes darlığı şikayetlerinde azalma olmuştu. Bunlardan 8 hastamızda bu gece şikayetleri tamamen ortadan kalkmıştı. Tedavinin 8. haftasında hastalarımızın çoğunda, duman, koku gibi uyararla karşılaştıkları zaman dispne şikayeti daha hafif oluyor ve daha kısa sürüyordu. 4 hastamızda (3,7,13,25 nolu) ise FEV₁ değerlerinde 4. haftada düşme oldu. Bu hastalarımızdan 2 hasta (3 ve 7 nolu) bu arada ÜSYE geçirmişti. Diğer iki hastadaki değerlerin düşmesi muhtemelen ilacı düzgün kullanmaması veya apereyi yanlış kullanmasından olabilir.

Hastalarımızda çalışmaya aldığımız dönemdeki solunum fonksiyon testleri değerlerinde, FEV₁ / FVC oranı 69 normal, 61-69 arası hafif, 45-60 orta, 45 in altı ciddi havayolu obstruksiyonunu gösterir (45) kriterine göre 1 hastada ağır, 8 hastada orta, 18 hastada hafif derecede havayolu obstruksiyonu vardı.

FEV₁ / FVC ortalamasında tedavinin 4. haftasında , tedavi öncesine göre istatistiksel olarak önemli bir fark oluşmazken, tedavinin 8. haftasında anlamlı bir fark bulundu (p<0.001***)

Tablo-2-FEV₁ / FVC İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

Grup	n	Ortalama	St. Sapma	St. Hata	Karşılaştırma
Tedavi öncesi	27	61.11	11.41	2.20	A
4. hafta	27	63.48	14.62	2.81	A
8. hafta	27	65.22	11.31	2.18	B

FEV₁ değerlerinde ise 4. haftada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark ortaya çıkmıştır (p< 0.001***). Tedavinin 4. ve 8. haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Tedavinin 4. haftasında FEV₁ de %25.71 kazanç sağlanmıştır. 8. haftadaki kazanç % 37.14 dir. Tedavinin 4. ve8. haftası arsındaki kazanç % 9.09 dir yani 4. haftada sağlanan kazanç artarak devam etmektedir.

Tablo-3-FEV₁ İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

Grup	n	Ortalama	St. Sapma	St. Hata	Karşılaştırma
Tedavi öncesi	27	1.40	0.49	0.10	A
4. hafta	27	1.76	0.55	0.11	B
8. hafta	27	1.92	0.54	0.10	B

Tablo-4- FEV₁ % Değerlerine göre karşılaştırma Tablosu

Grup	n	ortalama %	St. Sapma	St. Hata	Karşılaştırma
Tedavi öncesi	27	54.1	9.51	1.83	A
4. hafta	27	71.5	14.81	2.85	B
8. hafta	27	77.2	12.03	2.32	B

Benzer şekilde FVC değrlerindedede tedavi öncesi ile tedavi sonrası arasında önemli fark bulunmuştur (p< 0.01***). Tedavinin 4. ve8. haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. FVC de tedavinin 4. haftasında % 10.86 lık bir kazanç sağlanmıştır. Tedavinin

8. haftasında kazanç % 17.82 olmuştur. İkisi arasındaki fark İstatistiksel olarak anlamlı değildir.

Tablo-5- FVC İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

Grup	n	Ortalama	St.Sapma	St. Hata	Karşılaştırma
Tedavi öncesi	27	2.30	0.58	0.11	A
4. hafta	27	2.55	0.61	0.12	B
8. hafta	27	2.71	0.69	0.13	B

Tablo-6- FVC % Değerlerine göre karşılaştırma Tablosu

Grup	n	ortalama %	St. Sapma	St.Hata	Karşılaştırma
Tedavi öncesi	27	71.9	9.77	1.88	A
4. hafta	27	83.3	12.73	2.45	B
8.hafta	27	87.8	13.49	2.60	B

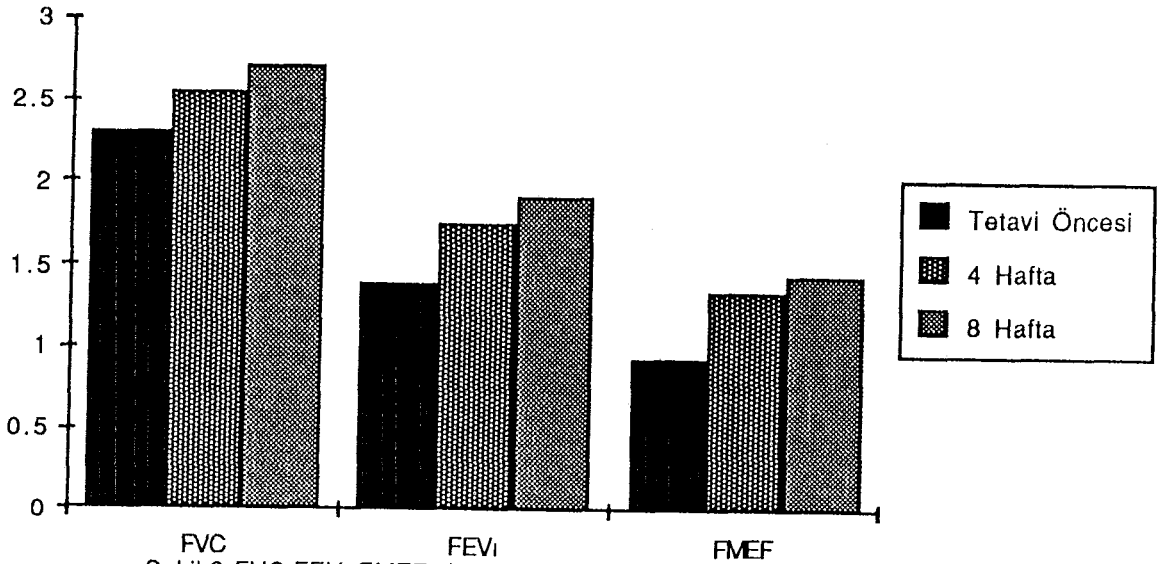
Tablo-7- FMEF İşlem Ortalamalarının Çoklu Karşılaştırma Tablosu

Grup	n	Ortalama	St. Sapm	St. Hata	Karşılaştırma
Tedavi öncesi	27	0.94	0.53	0.10	A
4. hafta	27	1.34	0.61	0.12	B
8. hafta	27	1.44	0.57	0.11	B

Tablo-8- FMEF % Değerlerine göre karşılaştırma Tablosu

Grup	n	Ortalama	St. Sapma	St. Hata	Karşılaştırma
Tedavi öncesi	27	28.5	11.05	2.13	A
4. hafta	27	42	13.70	2.64	B
8. hafta	27	47.4	10.30	1.98	B

FMEF değerleri ortalamasında tedavi öncesi ile tedavinin 4. ve 8. haftası arasında önemli fark vardır ($p < 0.001^{***}$). Tedavinin 4. haftasında %42.55 lik kazanç elde edilmiştir. 8. haftada kazanç %53.19 olmuştur. Tedavinin 4. ve 8. haftası arasında %7.46 lık bir artış vardır ki bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir(Şekil:2).



Şekil:2 FVC, FEV1, FMEF değerlerinin tedavi zamanlarına göre dağılımı.

Çalışmaya aldığımız 27 hastanın 19 u Beta adrenerjik agonist + Methylxanthine tedavisi görmesine rağmen, beclomethasone dipropionat tedavisine başlamadan önce 27 hastanın Ig-E değerleri ortalaması normal değer (0-100KU/L) üzerinde idi. BDP tedavisi öncesi Ig-E değerleri ortalaması 130.49 ± 37.64 iken BDP tedavisi sonrası Ig-E değerleri ortalaması 70.65 ± 12.99 oldu. Ig-E değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark bulunmuştur ($t=2.06$ SD=26 $p < 0.05^*$) Tablo- 9

Aynı şekilde absolu eosinofili değerleri , BDP tedavisi öncesi ortalaması 261.11 ± 41.46 iken tedavi sonrası ortalaması 170.37 ± 15.85 olmuştur. Tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark istatistiksel olarak önemli düzeyde idi ($t=2.44$ SD=26 $p < 0.05^*$) Tablo -10.

Hastalarımızın kan biyokimyası değerlerinde T. lipid dışında değişiklik olmamış, tedavi öncesi ve sonrasında normal düzeylerde bulunmuştur. T. lipid yüksekliğinde tedavi öncesi ve sonrası arasındaki fark istatistiksel olarak önemlidir ($t=-2.61$ SD=26 $p < 0.05^*$). Tedavi öncesi T. lipid değerleri ortalaması 740.74 ± 20.61 iken tedavi sonrası T. lipid değerleri ortalaması 790.81 ± 26.58 olarak saptandı. Tablo -11.

Hastalarımızın tedavi öncesi arteriel kan gazlarında, en düşük $P_aO_2=56.4$ mm Hg, en yüksek $P_aO_2=92.4$ mm Hg, ortalaması 71.7 ± 1.52 idi. En düşük $P_aCO_2=28.9$ mmHg, en yüksek $P_aCO_2=48.9$ mm Hg, ortalaması ise 35.34 ± 0.92 olan hastalarımızın 4 tanesinde ise $P_aCO_2 > 40$ mmHg olarak bulundu. Tablo -12

Tablo-9 :Ig-E Tedavi öncesi ve sonrası değerleri-

no	T.öncesi	T.sonrası	no	T.öncesi	T.sonrası	no	T.öncesi	T.sonrası
1	148.3	93	10	27.2	27.5	19	95.7	95.2
2	32.9	12	11	47.2	40	20	6.9	24
3	142.3	100.1	12	90.9	90.8	21	410.5	189.2
4	925.2	189.9	13	16.8	18.7	22	95.1	90.1
5	136.2	89	14	32.5	42	23	31.8	24.8
6	370.9	295.9	15	37.1	7.2	24	68.9	60
7	6	2.7	16	6.8	6.4	25	34.7	29.8
8	386.9	100	17	100.1	93.7	26	164.8	100.5
9	48.5	24.4	18	26.5	30.1	27	31.7	30

-Tablo-10 :Absolu Eosinofili Tedavi öncesi ve sonrası değerleri-

no	Töncesi	T.sonrası	no	Töncesi	Tsonrası	no	Töncesi	Tsonrası
1	200	250	10	150	100	19	800	100
2	200	200	11	150	100	20	200	200
3	300	200	12	200	250	21	800	200
4	500	300	13	250	100	22	100	100
5	100	150	14	250	200	23	150	200
6	800	450	15	100	50	24	350	100
7	250	100	16	100	100	25	150	100
8	250	200	17	50	200	26	50	150
9	200	150	18	200	200	27	200	150

Tablo-11 : Total Lipid Tedavi Öncesi ve Sonrası Değerleri-

no	T.öncesi	T.sonrası	no	T.öncesi	T.sonrası	no	T.öncesi	T.sonrası
1	750	810	10	700	700	19	850	910
2	590	770	11	830	860	20	770	750
3	640	640	12	880	850	21	810	810
4	640	740	13	700	790	22	640	640
5	680	770	14	790	800	23	640	640
6	640	640	15	770	890	24	660	930
7	930	1300	16	740	740	25	880	720
8	590	600	17	980	900	26	860	880
9	660	880	18	720	800	27	660	700

Tablo-12:Arteriel kan gazları değerleri

No	PH	P _a O ₂	P _a CO ₂
1	7.458	92.4	31.5
2	7.401	72.1	29.9
3	7.300	72.3	32.8
4	7.440	63.9	34.9
5	7.392	77.6	41.5
6	7.303	67.2	42.3
7	7.403	67.9	32.5
8	7.400	73.1	35.1
9	7.331	72.9	34.8
10	7.402	72.9	34.7
11	7.301	70.1	35.7
12	7.392	77.8	28.9
13	7.302	77.2	30.1
14	7.439	73.8	37.5
15	7.421	78.0	34.4
16	7.459	71.8	33.7
17	7.858	77.8	28.9
18	7.329	61.2	47.0
19	7.338	69.2	34.1
20	7.421	59.3	34.1
21	7.401	57.4	48.9
22	7.400	71.2	35.8
23	7.328	76.0	34.4
24	7.338	56.4	37.2
25	7.421	78.0	34.4
26	7.424	59.3	34.1
27	7.381	72.9	35.4

TARTIŞMA

Asthmanın tedavisi, başlangıçta tanısının doğru konması ve şiddetinin değerlendirilmesine bağlıdır. İlk tanı öykü, fizik muayene bulguları, gerekirse provokasyon testi ve allerji deri testleri ile olur. Asthma tanısını solunum fonksiyon testleri kuvvetlendirir. Havayolu obstrüksiyonunun ölçümünde peak flow meter veya spirometrik olarak, peak ekspiratuar akım hızı (PEFR), zorlu ekspiratuar vital kapasite (FVC) ve zorlu ekspiratuar volum 1. saniye (FEV_1) kullanılır. Havayolu obstrüksiyonunun reversibl olup olmadığını selektif beta adrenerjik agonist inhalasyonundan sonra FEV_1 de en az %20 kazanç sağlanmasıyla değerlendirebiliriz(1,2,22,25,35).

Asthma tedavisinin hedefleri, en az ilaçla semptomların kontrolü, akut atakların sıklığı ve şiddetinde azalma, akciğer fonksiyonlarında maksimum düzelme sağlamaktır. Tedaviyle ilgili bütün olumlu ve olumsuzlukları kapsayacak bir indeks yoktur. Etkinin ölçümünde, gösterge niteliği en çok olan öğeler ekspiratuar akım indeksleridir. Efor kapasitesi ve hastanın kendini iyi hissetmesi gibi durumların değerlendirilmesi oldukça güçtür(24,30).

Persistan asthmada güncel eğilim , zemindeki havayolu inflamasyonuna etkili ilaçların kullanılmasıdır. Düzenli olarak inhale edilen steroidler, sodyum kromoglikat ve nedokromil, anti-inflamatuar

olup, toksisiteleleri minimum düzeydedir ve profilaktik tedavide tercih edilen ilaçlardır. Nokturnal vizing ve dispne, kontrol altına alınamıyan asthmada sık rastlanan durumlardır ve sıklıkla bu semptomlar uygun gündüz steroid inhalasyonları ile kontrol altına alınabilmektedir(3,9,30).

Literatürle uyumlu olarak , bizim hastalarımızda inhaler BDP tedavisi sonrası, 8 tanesinde gece şikayetleri tamamen ortadan kalktı, diğerlerinde öksürük, vizing ve dispne şikayetlerinde ileri derece azalma oldu. Semptomlardaki düzelme solunum fonksiyon testlerinde görülen düzelmeden daha fazlaydı ve daha erken ortaya çıktı.

Asthmanın tedavisinde çok önemli yer tutan oral kortikosteroidlerin istenilmeyen yan etkileri vardır. Aerosol kortikosteroidlerin gelişmesiyle yan etkilerin azalmasına bağlı terapötik önemi artmıştır. Önemli topikal aktivitesini muhafaza ederken sistemik etki minimal düzeydedir. Çeşitli çalışmalarda, oral kortikosteroid alan hastalarda inhaler beclamethasone dipropionate tedavisine geçilmesiyle, semptomların devamlılığı sağlanmış ve adrenal fonksiyonlar düzelmiştir. British Thoracic and Tuberculosis cemiyeti inhaler kortikosteroid ve oral prednisolonun adrenal fonksiyonlarını incelemiş, 24 hafta sonra oral prednisolone alanlarda sadece 3 te birinde bu testler normal saptanırken (Synacten testi ile değerlendirilmiş), inhaler kortikosteroid alanlarda %80 den fazlasında normal bulunmuşlardır. Clark inhaler kortikosteroidlerde 1.5-2 mg / günlük dozlarda, sistemik etkinin başladığını ifade etmiştir(37,38,39).

Inhaler steroidlerin en çok rastlanan yan etkisi orofaringeal kandidiazis ve disfonidir. Yapılan çalışmalarda, orofaringeal kandidiazis

insidansının %0 ile %77 arasında değiştiği bulunmuştur(20,35). Biz hastalarımızda bu yan etkiye rastlamadık,bunun nedeninide inhalasyondan sonra ağızlarını alkalamalarına bağladık.

Inhaler tedavinin tercih edilmesinin sebebi, ilacın bronşial ağaç içinde direkt reseptör alanlarına etki etmesidir. Bu nedenle daha küçük dozlar kullanılabildiği gibi, etki daha hızlı olur, sistemik absorpsiyon ve yan etki minime iner. İlaçlar metered-dose inhaler, air-driven kompresor ve nebulizerlede verilebilir. İyi inhalasyon tekniği tablet almaktan daha zordur. Hastanın kooperasyonu ve eğitimi iyi yapılmalıdır. Paterson ve Crompton % 14 hastanın inhaleri iyi kullanamadığını saptamışlardır(31,44).Bizde çalışmamızın başında iki hastayı , inhaleri etkili kullanamadığı için çalışmamıza almamıştık, bu sayı az olduğu için istatistiksel yönde değerlendirmeye alınmadı.

Inhaler kortikosteroidlerin genelde kullanılan dozu (BDP 400mcg / gün), standart bronkodilatatör tedaviyle iyi kontrol edilemeyen asthmalı hastalarda, her zaman etkili olmaz, daha yüksek doz kullanımı veya oral kortikosteroid verilmesi gerekebilir. Inhaler kortikosteroidin yüksek dozda verilmesi, steroid bağımlı astmatik hastalarda, semptomların kontrolü için gereken oral kortikosteroid dozunda azalma yapması karakteristiktir. Gaddie ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda,asthmalı 15 hastada aerosol beclomethasone dipropionatın 400 mcg dan 1600 mcg a artan dozlarında etkisini incelemişler, düşük dozlarda adrenal fonksiyonlarda bir bozulma yokken, 1600 mcg da bozulma başladığını, fakat solunum fonksiyon testlerinde düzelmenin yüksek dozlarda daha fazla olduğunu

söylemişlerdir. Costello ve Clark bir başka çalışmada, 400 mcg / günlük tedavide, klinik durumda ve FEV₁ deki düzelmenin yetersiz olduğunu, adrenal fonksiyonlara etkinin 1,5-2 mg da başladığını, bu sınıra kadar dozun yükseltilmesinin daha etkili olacağını söylemişlerdir(39,40,41). Bizimde, çalışmaya aldığımız 27 hastanın 18 i, 6 ay ile 30 sene arasında değişen sürelerde beta adrenerjik agonist ve methylxanthine tedavisi görüyor, 1 hasta oral steroid, diğer 2 hasta 400 mcg / gün BDP inhaler, 1 hasta ise İV. methylprednisolone kullanıyordu. Hastaların aldıkları tedavileri kesilip, 1000 mcg / gün inhaler BDP tedavisine başlamadan önce FEV₁ değerleri ortalaması 1.40±0.10 iken 8 haftalık tedavi sonrası 1.92±0.10 oldu. 8. haftada kazanç %37.14 dür. FVC ortalaması 2.30±0.11 den 2.71±0.13 e, FMEF değerleri ortalaması 0.94±0.10 dan 1.44±0.11 e yükselmiştir 8. haftada FVC de kazanç %17.82, FMEF de %53.19 olmuştur. 8 haftalık günde 1000 mcg inhaler BDP tedavisiyle hastalarımızın FEV₁, FVC ve FMEF değerlerinde saptadığımız düzelmeler bütün çalışmalarla uyumluydu.

Glukokortikosteroidler deride, burunda ve havayolundaki geç faz allerjik reaksiyonları engelleyen en etkili ajandır. Bu etkide astım tedavisinde tercih edilmesinin en önemli nedenidir. Allerjenle uyarılan, geç faz allerjik reaksiyonların havayolu hiperreaktivitesine önderlik ettiği veya bulunan havayolu hiperreaktivitesini artırdığı gösterilmiştir. Tek dozluk bir allerjen, günler, haftalar hatta aylar süren aşırı artmış havayolu cevabına neden olabilir. Hiperreaktivitedeki artışlar, glukokortikosteroidlerce engellenebilir. Glukokortikosteroid verilmesi, kandaki lenfosit miktarını ve inflamasyon bölgesine ulaşımını

azaltmaktadır. Azalmış sayıda lenfosit sirkülasyonunun yanı sıra, monosit, eosinofil ve bazofil sayısında düşmektedir. Kanda eosinofilinin bulunması inflamasyonun ciddiyeti ve şok organ hakkında bilgi verir. Asthma ve rinitte eosinofili total sayının (PMN lökositlerin) %10 nu geçer. Normalde üst sınır %4 dür Normal bireyde total eosinofili 500 /mm³ dür. Asthmada eosinofili sayısı yüksek olup allerjik asthmada bu oran dahada yükselmiştir. Kan eosinofilisi ile astım krizi arasındaki pozitif ilişki gösterilmiş ve asthmada havayolunun. eosinofillerle infiltre olduğu saptanmıştır. Eosinofillerin, mast hücrelerinden salgılanan eosinofil kemotaktik faktör aracılığı ile havayolunda toplandığı ve inflamasyon yaptığı tahmin edilmektedir. İnsanlarda allerjen uyarandan sonra lavaj sıvısında eosinofillerin sayısı artmaktadır. Bazı çalışmalar eosinofillerin leukotrienleri ürettiğini göstermiştir. Bunlarda aşırı duyarlılığın gelişmesinde ve geç faz cevaba katkıda bulunurlar(3,4,11,17,20,21,36). Bizim hastalarımızda tedavi öncesi absolu eosinofili değerleri ortalaması 261.11±41.46 iken 8 hafta inhaler BDP tedavisi sonrası 170.37±15.85 bulunmuştur. Tedavi sonrası absolu eosinofili sayısındaki azalma istatistiksel olarak önemli düzeydedir(p<0.05).

Havayolu semptomları kan eosinofil düzeyleri ile iyi korelasyon gösterirken, yani eosinofil sayısı yükseldikçe, semptomların şiddeti artarken, IgE düzeyi ile bu korelasyon zayıftır. Ig-E plazma hücrelerinde üretilir. Lenfoid doku aracılığı ile Solunum sistemi ve Gastrointestinal sisteme dağılır. Total Ig-E düzeyi atopik predispozisyonu yansıtır. Ig-E düzeyi atopi durumu, spesifik allerjinin

derecesi ve sayısı, allerjen ekspozurunun süresi ve derecesi ile korelidir. Normal bireyde Ig-E, total sirkulatuar immunglobulinlerin %0.001 inden azdır. Bundan dolayı serum düzeyi oldukça azdır. Radyoimmunoassay (RIA) ile izotop kullanılarak saptanabilir. Son zamanlarda Enzmeimmunoassay (EIA) yöntemi kullanılmaktadır. Erişkinde Ig-E nin normal değeri 100 IU/ml dir. Bu değerlerin üzerinde olması alleji için hayli destekleyicidir. Glukokortikosteroidlerin massif dozlarının dolaşımdaki Ig-E seviyesini düşürebileceğine dair kanıtlar vardır. bu ilişki ilk defa 1971 de astımlı çocuklardaki Ig-E seviyelerinin analizi sırasında tespit edildi. Çocukların çoğunda Ig-E >100ng/ml olup, bunlarında %25 inde bu seviyi >700 ng/ml idi. Glukokortikosteroide devam edilmeyen vakalarda Ig-E seviyelerinin yükseldiği ve steroid tedavisi bitiminden sonraki süre arttıkça bu seviyenin dahada yükseldiğine dikkat çekilmiştir. Buch ve ark. steroid tedavisi gören hipereosinofilik sendromu olan iki vakada serum Ig-E seviyesindeki dramatik düşüşü işaret etmiştir(6,11). Bizim hastalarımızdada tedavi öncesi Ig-E değerleri ortalaması 130.49 ± 37.64 ile normalin üzerinde idi, tedavi sonrası değerler ortalaması 70.65 ± 12.99 ile normal sınırlara indi. Tedavi öncesi ve 8 haftalık tedavi sonrası değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı bir düşme olmuştur($p < 0.05^*$). Bu durum litatürle uyumludur.

Y.T.Kruszynska ve arkadaşları, hasta olmayan 9 kişi üzerinde yüksek doz inhaler beclomethasone dipropionatın (1000mcg/gün) 4 haftadaki metabolik etkisini incelemişler ve kan glukoz konsantrasyonuna etkisi olmadığını, plazma kolesterol ve yüksek

dansiteli lipoprotein kolesterol seviyelerinin yükseldiğini saptamışlardır. Yine kan laktat ve pyruvate konsantrasyonları anlamlı yüksek bulunmuş, bu bulgularla yüksek doz inhaler BDP ın karbonhidrat ve lipid metabolizmasını bozabildiğini görmüşlerdir(42). Bizim hastalarımızdada tedavi öncesi T. lipid değerleri ortalaması 740.74 ± 20.61 iken tedavi sonrası 794.81 ± 26.58 oldu. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarımızın AKŞ ve kolesterol değerlerinde değişiklik olmadı, normal sınırlarda idi.

Asthma atağı esnasında mekanik olarak primer patoloji, havayolu rezistansında artmadır, bu artış ventilasyon-perfüzyon oranında anormallik ve arteriel kan gazları seviyelerinde anormallikle sonuçlanır. Asthma atağının süresini ve şiddetini değerlendirmede arteriel kan gazları yardımcı olur. Hastaları kan gazlarına göre 4 grupta toplayabiliriz Tablo- 13

Stage	1	2	3	4
P_aO_2	↑	N	↓	↓
P_aCO_2	↓	↓	↓	↑
PH	↑	↑	↑	↓

Stage 1 deki hastalarda, anksiete nedeniyle dakika ventilasyonunun artmasına bağlı P_aO_2 artmış, ve hipokapniktirler. Ventilasyon distirbüsyonu daha bozuk hastalarda progressif hipoksemi ve persistent hipokapni gelişir (Stage 2), P_aCO_2 artmasıyla, progressif arteriel hipokseminin varlığı hastalığın ilerlediğinin delilidir (Stage 3). Daha ileri steyçlerde şiddetli arteriel hipoksemi ($P_aO_2 < 50$ mmhg) ve progressif hiperkapni vardır (Stage 4) Steyç 3-4, atağın en az 1-2

günlük olduğunu gösterir.Önemli mukus tıkaçlar vardır. Bu steycdeki hastalar mortalite riski olan hastalardır(43). Bizim hastalarımız steyc 1-2 içindeydiler, bir hastamız stage 3 te idi. Tedavi öncesi solunum foksiyon testlerine göre 1 hastada ağır, 8 hastada orta, 18 hastada hafif derecede havayolu obstruksiyonu vardı, kan gazları ile uyumluydu.Çalışmaya başladıktan sonra kan gaz analizörü cihazının bozulması nedeni ile inhaler BDP tedavisi ile arteriel kan gazlarında değişiklik olup olmadığını tespit edemedik.

8 hafta, günde 1000 mcg inhaler BDP tedavisi ile 27 astımlı hastanın şikayetleri ileri derecede azaldı. İstatiksel yönden anlamlı düzeyde solunum fonksiyon testlerinde düzelme, Ig-E ve absolu eosinofili seviyesinde düşme oldu. Şüphesiz hastaların daha uzun süre takip edilmesi, tedavinin etkinliği ve yan etki oranını daha iyi değerlendirmede yararlı olacaktır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda günlük 1000 mcg inhaler beclomethasone dipropionat'ın astımlı hastalardaki etkisini inceledik.

Aerosol kortikosteroidlerle tedavi etkinliği daha çabuk ve daha şiddetli ortaya çıkmaktadır. Sistemik etkileri ise ancak çok yüksek dozlarda görülmektedir. Yan etkileri azdır ve en sık orofaringeal kandidiazis ve disfoni şeklindedir. Bizim hastalarımızda hiç bir yan etki saptanmadı. Ancak inhalasyon tedavisindeki güçlük hastanın kooperasyonu ve eğitiminde olmaktadır.

Beclomethasone dipropionate tedavisinden 4 hafta sonra hastaların öksürük, vizing, dispne şikayetleri ileri derecede azalmış, gece şikayetleri tamamen ortadan kalkmıştır.

Tedavinin 4. haftasında solunum fonksiyon testi parametrelerinde, FEV₁, FVC, FMEF de önemli düzelme olmuş, 8. haftada bu düzelme artarak devam etmiştir.

Geç faz reaksiyonda önemli rolü olan absolu eosinofili miktarında istatikselsel olarak önemli düzeyde düşme olmuştur.

Aynı şekilde 8 haftalık tedavi sonrası Ig-E değerlerindedeki azalma tespit edilmiştir.

Inhaler steroidlerin karbonhidrat ve lipid metabolizmasını

bozabileceği belirtilmiş isede bizim hastalarımızın tedavi sonrası yalnız T.lipid miktarı anlamlı olarak artmıştır.

Arteriel kan gazlarına tedavi öncesi bakılmış, çalışma sırasında kan gaz analizörü cihazının bozulması nedeni ile kontrollerde kan gazlarına bakılamamış, değişiklik olup olmadığı değerlendirilememiştir.

Yüksek doz inhaler beclomethasone dipropionat'ın geç komplikasyonlarının olup olmayacağı daha uzun takiplerde ortaya çıkacaktır.

ÖZET

Çalışmamızda Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları polikliniğine başvuran, asthma bronşiale tanısı olan, yaşları 31-67 arasında değişen 27 hastada, günde toplam 1000 mcg inhaler beclomethasone dipropionat'ın etkisini incelemeyi amaçladık.

Bronkodilatasyon testi ile en az %20 kazanç sağlayan hastalar çalışmaya alındı. Hastaların tedavi öncesi ayrıntılı öyküleri yanında, fizik muayeneleri yapıldı. Standart P.A. akciğer grafileri, tam kan sayımı, kan biyokimyasında, AKŞ, SGOT, SGPT, Na, K, T.kolesterol, T.lipid ve absolu eosinofili, Ig-E değerlerine bakıldı. Kan gazları ölçümleri ve solunum fonksiyon testleri yapıldı. Almakta oldukları tüm ilaçlar kesilerek, günlük 1000 mcg inhaler beclomethasone dipropionate 4x1 şeklinde başlandı. 4 ve 8 hafta sonra fizik muayeneleri ve bütün tetkikleri tekrarlandı.

Tedavi sonrasında hastaların öksürük, vizing, dispne ve gece şikayetlerinin ileri derece azaldığı saptandı.

Değerlendirmeye aldığımız solunum foksiyon testi parametrelerinden FEV₁ de 4. hafta %25.71, 8. hafta %37.14 kazanç sağlanmıştır. FVC de kazanç 4. hafta %10.86, 8. hafta da %17.82, FMEF de ise 4. hafta %42.55, 8. hafta %53.19 olmuştur (p<0.001***).

Absolu eosinofili ve Ig-E düzeyleri tedaviden önce yüksek iken

tedavinin 4 cü haftasından sonra anlamlı bir düşme gösterdi ($p<0.05^*$).

Kan biyokimyasında, T.lipid dışındaki parametreler tedavi öncesi ve sonrasında normal değerlerde iken T.lipid seviyeleri tedavi sonrasında önemli düzeyde yükselmiş olarak saptandı.

İnhaler Beclomethasone Dipropionate ile hastaların semptomlarının düzeldiği, lipid yükselmesi dışında yan etki görülmediği ve ilacın tedavide başarılı olduğu gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society (Statement by Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Respiratory Diseases) : Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am. Rev. Dis.*, 85:762, 1962.
2. Homer A. Boushey, Michael J. Holtzman, James R. Sheller, and Jay A. Nadel: Bronchial Hyperreactivity. *Am. Rev. Respir. Dis.* 121:389, 1980.
3. Charles E. Reed, M. D., FCC.P.: Basic Mechanism of Asthma. Role of inflammation . *Chest.* 94:175, 1983.
4. Dean Sheppard, M.D.: Airway Hyperresponsiveness. Mechanisms in Experimental Models. *Chest* 96:1165-1168, 1989.
5. Adam Wanner, William M. Abraham, James S. Douglas, Jeffrey M. Drazen, Hal B. Richerson.: Models of Airway Hyperresponsiveness. *Am. Rev. Respir.* 141:253-257 1990.
6. Michael Kaliner, M.D.: Mechanisms of glucocorticosteroid action in bronchial asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* 76:321-9, 1985.
7. Ann J. Woolcock, Editor: Asthma- What are the Important Experiment ? *Am. Rev. Respir. Dis.* 138:730-744, 1988

8. Martin D. Chapman, Susan M. Pollart, Christina M. Leusynska, and Thomas A.E. Platts-Mills: Hidden Allergic Factors in the Etiology of Asthma. *Chest* 94:185-189, 1988.
9. E.R. Mc Fadden, Jr, M.D.: Corticosteroids and Cromolyn Sodium as Modulators of Airway Inflammation. *Chest* 94:181-183, 1988..
10. George T. O'connor, David Sparrow, and Scott T. Weiss.: The role of Allergy and Nonspecific Airway Hyperresponsiveness in the Pathogenesis of chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. Rev. Respir.* 140:225-252, 1989.
11. Murray J. F.,and Nadel J. A.: *Textbook of Respiratory Medicine* W. B. Saunders Company, Philadelphia.43:1030-1068, 1988.
12. George L. Martin, Paul C. Atkins, Eliot H. Dunsky, and Burton Zweiman.: Effects of theophylline, terbutaline, and prednisone on antigen- induced bronchospasm and mediator release. *Allergy Clin. Immunol.* 66:204-212, 1980.
13. L.A. Laitinen, M. Hemo, A. Laitinen, T. Kava, and T. Haahtela.: Damage of the Airway Epithelium and Bronchial Reactivity in Patiens with Asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 131:599-9606, 1985
14. Sally E. Wenzel, Jay. Y. Westcott, Hunter R. Smith. and Gary L. Larsen.: Spectrum of Prostanoid Release after Bronhoalveolar Allergen Challenge in Atopic Asthmatics and in Control Groups. *Am. Rev. Respir. Dis.* 39:450-457, 1989..

15. Motoaki Tomioka, Shiroh Ida, Yuriko Shindah, Toshiharu Ishihara and Tamotsu Takishima.: Mast Cells in Bronchoalveolar lumen of Patients with Bronchial Asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 129:1000-1005, 1984.
16. W.O.C.M. Cookson, C.F. Craddock, M.K. Benson and S. R. Durham.: Falls in Peripheal Eosinophil Counts Parallel the Late Asthmatic Response *Am. Rev. Respir. Dis.* 138:458-462, 1989.
17. H. Okayama, T. Aikawa, H. Ohtsu, H. Sasaki, and T. Takishima.: Leukotriene C₄ and B₄ in Bronchoalveolar Lavage Fluid during Biphasic Allergic Bronchoconstriction in sheep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139:725-731, 1989.
18. D.W. Cockcroft, M.D.,F.R.C.P.(C) : Airway hyperresponsiveness and Late Asthmatic Responses. *Chest* 94:178-180, 1988.
19. Jun Tamaoki, Mitsuko Kondo, and Takoo Takizawa.: Adenosine-mediated Cyclic AMP-dependent inhibition of Ciliary Activity in Rabbit Tracheal Epithelium *Am. Rev. Respir. Dis.* 139:441-445, 1989.
20. Shinji Motojima, Evangelo Frigas, David A. Leogering, and Gerald J. Gleich.: Toxicity of Eosinophil Cationic Proteins for Guinea Pig Tracheal Epithelium *In Vitro* *Am. Rev. Respir. Dis.* 139:801-805, 1989.
21. Roger Hallgren, Leif Bjermen, Rune Lundgren, and Per Venge. : The eosinophil Component of the Alveolitis in idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139:373-377, 1989.

22. Sydney R. Parker, Robert B. Mellins, and Dorothy D. Sogn.:
Asthma Education: A National Strategy. *Am. Rev. Respir. Dis.*
140:848-853, 1989.
23. Edgardo Carraseo, M.D., F.C.C.P.: Treatment of Bronchial Asthma
in Latin America *Chest* 90 (Suppl): 74, 1986.
24. Gerard J. Canny, and Henry Levison.: Managemt of Asthma. A
Canadian Perspective *Chest* 90(Suppl) : 46-51, 1986.
25. Vidinel İ.: Akciğer Hastalıkları Kitabı Ege Üniv. Matb. , İzmir. sy.
321-343, 1989.
26. Sigrist S., Thomas D., Howell S., Roussus CH.: The effect of
aminophylline on inspirotory muscle contractability. *Am. Rev.*
Respir. Dis. 126:46-50,1982.
27. Mark Woolley, Sandra D. Anderson, and Brian M. Quigley.:
Duration of Protective Effect of Terbutaline Sulfat and
Cromolyn Sodium Alone and in Combination on Exercise-
induced Asthma. *Chest* 97:39-45, 1990.
28. Gerrard D. Phillips, and Stephen T. Hulgate.: The effect of oral
Terfenadine and in Inhaled Adenosine 5'-Monophosphate in
Nonatopic Asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139:463-469, 1989.
29. J.P.R. Hartley, MA,DM,MRCP,:The early use of inhaled steroids in
adults. *Research and Clinical forums.* 8:29-35, 1987.
30. Sergio Salmeron, Jean-Claude Guerin, Philippe Godard, Dominique
Renon, Michel Henry-Amar, Pierre Duroux, and Andre
Taydard.:High Doses of Inhaled Corticosteroids in Unstable
Chronic Asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 140:167-171, 1989.

31. Michael T. Newhouse, M.D., and Myrna B. Dolovich P. Eng. :
Control of asthma by aerosols. *The New England Journal
Medicine* 315:870-73, 1986.
32. Richard J. Martin, Lisa C. Cicutto, Robert D. Ballord, Paul D.
Goldenheim, and Reuben M. Cherniack.: Circadian Variations
in Theophylline Concentrations and the Treatment of Nocturnal
Asthma *Am. Rev. Respir. Dis.* 139:475-476, 1989.
33. Thomas L. Petty, Donald R. Rollins, Kent Christopher, James T.
Good, and Robert Oakley.: Cromolyn Sodium is Effective in
Adult Chronic Asthmatics. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139:694-701,
1989.
34. E. Ihre, and K. Larsson.: Airway Responses to Ipratropium
Bromide Do Not Vary with Time in Asthmatic Subjects. *Chest*
97:46-51, 1990.
35. J. Pepys, and J. Hutchcraft.: Bronchial Provocation Tests in
Etiologic Diagnosis and Analysis of Asthma. *Am. Rev. Respir.
Dis.* 133:686-703, 1986.
36. W.O.C.M. Cookson, C.F. Craddock, M.K. Benson, and
S.R. Durham.: Falls in Peripheal Eosinophil Counts the Late
Asthmatic Response. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139:458-462, 1989.
37. British Thoracic and Tuberculosis Association: Inhaled
corticosteroids compared with oral prednisolone in patients
starting long term corticosteroid therapy for asthma. *Lancet* ii
469-473, 1975.

38. T.J.H.Clark. : Effect of Beclomethasone Dipropionate Delivered as an Aerosol in Patients with Asthma. *Lancet* 24:1361-1364, 1972.
39. J.H.Toogod, N.M.Lefcoe, D.S.M.Hains, B.Jenning, N.Errington.: A graded dose assessment of the efficacy of beclomethasone dipropionate aerosol for severe chronic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 59:298-308, 1977.
40. J.F.Costello, and T.J.H.Clark.: Response of patients receiving high dose beclomethasone dipropionate. *Thorax* 29:571-573, 1974.
41. J.Gaddie, G.R.Petrie, I.W.Reid, D.J.M.Sinclair.: An Aerosol Beclomethasone dipropionate. A dose-response study in chronic bronchial asthma. *Lancet* ii 280-281, 1973.
42. Y.T.Kruszynska, M.Greenstone, P.D.Home, N.J.Cooke.: Effect of high dose inhaled beclomethasone dipropionate on carbohydrate and lipid metabolism in normal subjects. *Thorax* 42:881-884, 1987.
43. Tisi G.M.: *Pulmonary Physiology in Clinical Medicine* 2nd. ed. Williams and Wilkins Baltimore/London 167-177, 1983.
44. G.Ryan, K.M.Latimer, E.F.Juniper, R.S.Robert, M.Tech, F.E.Hargreave.: effect of beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to histamine in controlled nonsteroid-dependent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* 75:25-30, 1985.
45. Paterson. I.C. and Crompton G.K.: The use of pressurised aerosols by asthmatic patients *Brit. Med. J.* 76 i 1976.

46. Hankinson, J.L.: Pulmonary function testing in the screening of workers. Guidelines for instrumentation, performance, and interpretation. *J of Occ Med.* 28:1081-1092, 1986.

No	Adı soyadı	Protokol no	Cins	Yaş	Asthma Yılı	Sigara	Tedavi Yılı
1	Ü.A.	20216	K	47	3	0	0,5(B+T)
2	M.C.	08174	K	65	18	0	5(B+T+S)
3	A.G.	257437	K	38	2	0	2(zad+aşı)
4	A.Y.	251389	E	55	15	0	2(T+ultral)
5	V.Ç.	219389	K	31	2	0	0
6	İ.H.A.	08703	E	63	35	birakmış	20(B+T)
7	A.K.	51833	K	57	2	0	0
8	S.A.	252661	E	67	6	birakmış	1(B+S)
10	Z.T.	49424	K	32	1	0	0,5(B+T)
11	M.B.	338732	K	32	2	0	0,5(B)
12	H.Y.	113613	K	31	1	0	0
13	N.Ö.	43168	K	46	5	0	2(B+T)
14	A.Ç.	257010	K	32	4	0	3(B+T)
15	Z.G.	216621	K	43	15	0	2(İV ste)
16	N.U.	125400	K	53	3	0	2(B)
17	F.A.	258182	K	51	5	0	düzensiz te.
18	N.B.	91784	K	60	20	0	10(B+T)
20	H.D.	20567	K	46	10	0	5(B)
21	M.E.	25663	E	59	20	0	10(B+T)
22	H.A.	16766	E	40	1	0	1(B)
23	B.P.	254300	E	58	3	birakmış	0
24	S.Ç.	42507	E	40	10	0	5(B)
25	Z.Ö.	245519	K	45	5	0	0
26	A.Y.	190894	K	42	3	0	0
27	G.B.	257600	K	49	10	0	0

B: Beta adrenerjik agonist.

T: Teofilin

S: İnhaler steroid

		FVC		FEV1		FEV1/FVC		FMEF	
1	B	2.98	-	2.48	-	83		2.80	-
	I	2.04	%69	1.08	%44	56		0.65	%23
	4	2.21	%73	1.62	%62	74		1.32	%47
	8	2.90	%100	1.61	%62	56		1.40	%48
2	B	2.49		2.00		80		2.16	
	I	1.20	%48	0.54	%27	45		0.22	%10
	4	1.49	%55	0.73	%34	49		0.34	%15
	8	1.53	%94	0.89	%65	58		0.43	%26
3	B	3.13		2.66		85		3.11	
	I	2.03	%65	0.92	%35	46		0.39	%13
	4	1.60	%53	0.66	%26	43		0.27	%09
	8	1.56	%52	0.76	%31	50		0.38	%13
4	B	3.69		2.67		73		3.91	
	I	2.57	%70	1.98	%74	77		1.51	%39
	4	3.24	%100	2.45	%97	76		1.91	%69
	8	3.72	%108	2.62	%98	71		1.70	%64
5	B	3.04		2.64		87		3.24	
	I	2.92	%90	1.71	%65	59		1.27	%39
	4	2.85	%90	2.04	%75	71		1.42	%43
	8	3.08	%101	2.06	%78	67		1.30	%40
6	B	3.15		2.57		82		2.71	
	I	2.79	%82	1.77	%69	64		1.01	%37
	4	2.79	%82	1.93	%75	66		1.88	%69
	8	2.80	%83	1.97	%76	67		1.80	%66
7	B	2.85		2.01		71		3.09	
	I	1.78	%63	1.10	%55	62		0.62	%20
	4	2.42	%90	0.80	%37	33		0.61	%25
	8	2.56	%97	1.39	%65	55		0.73	%31
8	B	3.44		2.85		84		3.11	
	I	2.30	%73	1.85	%65	81		2.00	%65
	4	2.50	%75	1.95	%68	78		1.95	%61
	8	2.49	%75	1.97	%69	78		1.97	%62

	B	2.98		2.01		68	3.18	
	I	2.28	%85	1.36	%64	60	0.61	%28
9	4	2.74	%92	2.02	%101	70	1.39	%44
	8	2.79	%93	1.60	%79	58	0.81	%25
	B	3.21		2.76		86	3.28	
	I	2.52	%78	1.60	%58	64	0.89	%27
10	4	2.86	%90	1.94	%71	64	1.26	%38
	8	2.60	%82	1.97	%73	65	1.46	%44
	B	3.49		3.00		86	3.42	
	I	3.22	%92	2.34	%78	73	1.74	%51
11	4	3.48	%100	2.71	%98	78	2.29	%69
	8	3.47	%100	2.80	%99	76	2.30	%70
	B	3.38		2.89		86	3.41	
	I	1.93	%57	0.80	%28	42	0.64	%19
12	4	3.00	%89	2.20	%76	73	1.80	%53
	8	3.13	%93	2.50	%87	80	2.27	%67
	B	2.69		2.28		85	2.69	
	I	2.48	%92	1.70	%75	68	1.22	%45
13	4	2.04	%70	1.48	%61	73	1.03	%37
	8	2.08	%72	1.59	%66	76	1.26	%46
	B	2.92		2.54		87	3.13	
	I	2.70	%80	1.70	%61	70	2.16	%69
14	4	3.22	%110	2.55	%100	79	2.56	%86
	8	3.39	%116	2.43	%96	72	2.16	%69
	B	3.24		2.41		74	3.52	
	I	1.11	%34	0.61	%25	56	0.26	%07
15	4	2.11	%65	0.78	%38	37	0.35	%10
	8	2.63	%81	1.12	%48	43	0.57	%19
	B	2.91		2.39		82	2.67	
	I	2.42	%80	1.58	%66	65	1.19	%45
16	4	2.42	%80	1.95	%79	80	1.83	%68
	8	2.39	%78	2.01	%82	76	1.81	%67

	B	2.85		2.35		82	2.61	
	i	1.47	%63	1.40	%62	70	1.09	%40
17	4	2.46	%86	1.80	%77	73	1.22	%47
	8	2.29	%80	1.81	%78	79	1.66	%60
	B	2.59		2.05		80	2.35	
	i	1.38	%53	0.53	%26	38	0.30	%14
18	4	1.40	%54	1.95	%81	40	1.83	%70
	8	1.39	%54	1.99	%82	40	1.84	%70
	B	2.71		2.19		81	2.34	
	i	1.46	%54	0.82	%38	56	0.34	%15
19	4	2.20	%69	1.62	%73	74	1.25	%56
	8	2.29	%71	1.66	%75	73	1.14	%49
	B	3.07		2.26		74	3.38	
	i	2.56	%83	0.97	%43	41	0.70	%21
20	4	2.60	%85	1.33	%59	50	1.23	%36
	8	2.68	%85	1.90	%75	52	1.60	%49
	B	3.91		2.75		70	3.94	
	i	2.20	%56	1.48	%54	67	0.62	%16
21	4	2.70	%64	1.69	%68	56	0.70	%20
	8	2.90	%64	1.93	%71	56	1.10	%32
	B	4.57		3.44		75	4.75	
	i	3.20	%60	2.32	%68	73	1.61	%34
22	4	3.36	%74	2.64	%77	79	2.23	%47
	8	3.40	%76	2.65	%78	76	2.05	%42
	B	3.46		2.58		82	3.00	
	i	2.84	%82	1.50	%53	53	1.04	%35
23	4	3.91	%108	1.81	%61	46	1.17	%38
	8	3.92	%108	2.67	%100	61	1.47	%47
	B	4.03		3.38		84	3.63	
	i	2.24	%56	1.60	%47	72	0.70	%19
24	4	3.58	%87	1.81	%53	51	0.99	%27
	8	3.59	%89	2.75	%81	77	2.32	%64

	B	2.93		2.45		84	2.83
	İ	2.42	%83	1.74	%71	72	1.13 %40
25	4	2.23	%78	1.66	%67	74	1.20 %42
	8	2.35	%81	1.71	%69	73	1.16 %40
	B	3.10		2.61		84	2.99
	İ	2.54	%82	1.31	%51	60	0.82 %27
26	4	2.39	%80	1.44	%57	65	0.72 %25
	8	2.42	%81	1.46	%57	64	0.80 %26
	B	2.58		2.39		83	2.73
	İ	2.28	%79	1.36	%57	60	0.52 %19
27	4	2.28	%79	1.90	%79	62	1.38 %50
	8	2.30	%80	1.91	%79	62	1.40 %51

Hastaların Solunum Fonksiyon Testleri

B: Beklenen değer

İ: Tedavi öncesi ilk değer

4: Tedavinin 4cü haftasındaki değerler

8: Tedavinin 8 ci haftasındaki değerler.