

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TİOTROPİUM İLE KOMBİNE TİOTROPİUM+FORMOTEROL
TEDAVİSİNİN STABİL ORTA-AĞIR KOAH’LI OLGULARDAKİ
ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.A. Berna CAN APAN

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Oya KAYACAN

ANKARA

2008

TEŞEKKÜR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları kliniğinde asistan olarak görev yaptığım süre boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, tezimin hazırlanmasında büyük katkısı bulunan, bilimsel alandaki tecrübelerinden ve deneyimlerinden yararlandığım değerli tez hocam, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Oya Kayacan'a, asistanlığım boyunca bana titiz, öğretici ve teşvik edici çalışma ortamı sağlayan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sumru Beder'e ve Sayın Prof. Dr. Demet Karnak'a, her zaman yanımda olan ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı vermiş olan Sayın hocam Doç. Dr. Akın Kaya'ya, çalıştığım süre boyunca yanımda olan, bilimsel alanda kendimi geliştirmemde değerleri katkıları bulunan anabilim dalımızın tüm hocaları ve uzmanlarına, asistanlık hayatım boyunca çok şeyler paylaştığım, mutlu ve uyumlu çalışma ortamı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm klinik çalışanlarına, burada olmamı sağlayan ve desteklerini esirgemeyen aileme, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan eşim Murat Apan'a en içten teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar dizini	iv
Şekiller dizini	v
Tablolar dizini	vi
Grafikler dizini	vii
BÖLÜM 1- GİRİŞ ve AMAÇ	1
BÖLÜM 2- GENEL BİLGİLER	2
2.1. KOAH TANIMI	2
2.2. KOAH'IN YÜKÜ	2
2.2.1. Epidemiyoloji	3
2.2.2. KOAH'ın Ekonomik ve Sosyal Etkisi	4
2.2.3. Risk Faktörleri	4
2.3. PATOLOJİ, PATOGENEZ VE FİZYOPATOLOJİ	7
2.4. KLİNİK	8
2.5. HAVA AKIMI KISITLANMASI ÖLÇÜMÜ (SİROMETRİ)	10
2.6. EK ARAŞTIRMALAR	12
2.7. KOAH'DA AYIRICI TANI	13
2.8. KOAH TEDAVİSİ	16
2.8.1. Bronkodilatörler	20
2.8.1.1. β_2 mimetik ilaçlar	22
2.8.1.2. Antikolinerjik (Antimuskarinik) İlaçlar	26
2.8.1.3. β_2 mimetik – Antikolinerjik Kombinasyon Tedavisi	33
2.8.2. Glukokortikosteroidler	35
2.8. 3. Diğer Farmakolojik Tedaviler	36
2.8.4. Farmakolojik olmayan tedaviler	38
BÖLÜM 3- GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1. HASTA GRUBU	41

3.2. YÖNTEM	42
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	42
BÖLÜM 4-BULGULAR	43
BÖLÜM 5-TARTIŞMA	55
BÖLÜM 6- SONUÇLAR	63
ÖZET	65
SUMMARY	66
KAYNAKLAR	68

KISALTMALAR

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

SFT: Solunum fonksiyon testi

FEV₁ (Forced expiratory volume): Zorlu ekspirasyonun 1. saniyedeki volümü

FVC (Forced vital capacity): Zorlu vital kapasite

PEF (Peak expiratory flow rate) : Tepe akım hızı

MMF (Maximum mid-expiratory flow rate) : Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı

PaO₂: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

PaCO₂: Parsiyel arteriyel CO₂ basıncı

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure): Sürekli pozitif hava yolu basıncı

EKG: Elektrokardiyogram

BT: Bilgisayarlı tomografi

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

AKG: Arter kan gazı

KTİ: Kuru toz inhaler

ÖDİ: Ölçülü doz inhaler

AK: Asetil kolin

M: Muskarinik reseptör

N: Nikotinik reseptör

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire

SF- 36: Short form- 36

p-y: paket-yıl

T+P: Tiotropium Bromid +Plasebo

T+F: Tiotropium Bromid +Formoterol

SPSS: Statistical package for Social Sciences for Windows

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>ŞEKİL</u>	<u>SAYFA</u>
Şekil 2. 1. Sigara içimi ile akciğer fonksiyonu ve yaş arasındaki ilişki	5
Şekil 2. 2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı riski inhale edilen toplam partikül yüküyle ilişkilidir	6
Şekil 2. 3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının bütün evrelerinde tedavi	18
Şekil 2. 4. β_2 agonistlerin etki mekanizması	23
Şekil 2. 5. Antikolinerjiklerin farmakolojik yapıları	27
Şekil 2. 6. Solunum sistemi kolinerjik innervasyonu ve muskarinik reseptörlerin yerleşimi	28
Şekil 4. 1. Hastaların gruplara göre ayrımları	43
Şekil 4. 2. Hastaların kadın ve erkek oranları	43

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>TABLO</u>	<u>SAYFA</u>
Tablo 2. 1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanısını düşündüren başlıca göstergeler	9
Tablo2. 2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında bronkodilatatör sonrası FEV ₁ temelinde şiddetin spirometrik sınıflandırması	11
Tablo 2. 3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında ayırıcı tanı	15
Tablo 2. 4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında yaygın kullanılan ilaç formülleri	19
Tablo 2. 5. Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında bronkodilatörler	21
Tablo 3. 1. Hastaların demografik ve bazal karakteristik özellikleri	41
Tablo 4. 1. Sigara içmeyen beş olgunun özellikleri	45
Tablo 4. 2. Gruplara göre sigara içen ve içmeyenlerin sayı ve yüzde değerleri	46
Tablo 4. 3. Grupların zamana göre FEV ₁ değişimleri	49
Tablo 4. 4. Grupların zamana göre FVC değişimleri	51
Tablo 4. 5. Grupların zamana göre FEV ₁ / FVC değişimleri	52
Tablo 4. 6. Grupların zamana göre MMF değişimleri	53
Tablo 4. 7. Grupların zamana göre PEF değişimleri	54

GRAFİKLER DİZİNİ

<u>GRAFİK</u>	<u>SAYFA</u>
Grafik 4. 1. Gruplara göre kadın ve erkek sayıları	44
Grafik 4. 2. Gruplara göre yaş dağılımları	44
Grafik 4. 3. Gruplara göre sigara içen ve içmeyen hastaların dağılımı	46
Grafik 4. 4. Gruplara göre sigara içme miktarları	47
Grafik 4. 5. Cinsiyet farkına göre sigara içen ve içmeyenlerin dağılımı	47
Grafik 4. 6. Gruplara göre KOAH süreleri	48
Grafik 4. 7. Gruplara göre %FEV ₁ değerleri	48
Grafik 4. 8. Grupların zamana göre FEV ₁ değişimleri	50
Grafik 4. 9. Grupların zamana göre FVC değişimleri	51
Grafik 4. 10. Grupların zamana göre FEV ₁ / FVC değişimleri	52
Grafik 4. 11. Grupların zamana göre MMF değişimleri	53
Grafik 4. 12. Grupların zamana göre PEF değişimleri	54

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) geri dönüşlü olmayan veya kısmen geri dönüşlü hava yolu kısıtlanmasını gösteren bir hastalıktır. KOAH mortalitesi ve morbiditesi yüksek olup hala da artan bir hastalıktır. Toplumda ekonomik ve sosyal yükü arttırmaktadır. Kırk yaşın üstünde, topluma katkısı bulunan erişkin nüfusu etkilediğinden üretkenliği azaltmakta, iş gücünde kayba neden olmaktadır. Bunun ötesinde mortalitede artışın sürdüğü nadir hastalıklardandır.

Metilksantinler, β_2 mimetik ajanlar ve antikolinerjikler tedavide yer alır. Vagal kolinerjik tonüsün hava yolu daralmasının tek geri dönüşlü komponenti olduğu görülmektedir. Bu nedenle antikolinerjik ilaçlar KOAH tedavisinde ön plana çıkmaktadır (1). Hava yollarında bulunan muskarinik reseptörler farklı etkiler gösterir. Bunlardan M1'lerin uyarılması kolinerjik bronkokonstriksiyonu, M3'lerin uyarılması ise bronkokonstriksiyon ve mukus sekresyon artışını doğurur. Buna karşın M2'ler inhibitör bir feed back mekanizması olarak asetil kolin salınımını baskılar. Dolayısıyla etkin bir bronkodilatasyon için M1 ve M3 reseptörlerinin bloke edilmesi gerekir (2). Kısa etkili ipratropium bromid'den sonra yeni piyasaya çıkan Tiotropium bromid ise uzun etkisi ve günde tek doz kullanımıyla oldukça etkindir (3). Tiotropium bromid ile ipratropium bromid'in etkinlikleri karşılaştırılmış, spirometrik olarak ve kurtarıcı ilaç kullanımına gereksinim yönünden tiotropium bromidin daha üstün olduğu gösterilmiş (4).

Öte yandan ipratropium bromid'le birlikte β_2 mimetiklerin kullanımının her iki ilacın tek başına kullanımından daha etkin olduğu da ortaya konmuştur. Ancak Tiotropium bromid ile β_2 mimetiklerin kombinasyonu henüz yeterince çalışılmamıştır. Biz tek başına Tiotropium bromidle bu ilacın uzun etkili β_2 mimetiğin kombinasyonunun etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 KOAH TANIMI

KOAH, önemli bazı akciğer dışı etkilerinin bireylerde hastalık şiddetine katkıda bulunabildiği, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hastalığın akciğer bileşeni kısmen geri dönüşlü olan hava akımı kısıtlanmasıyla karakterilidir. Akciğerlerin zararlı parçacık ya da gazlara verdiği anormal inflamatuvar yanıt sonucunda, genellikle ilerleyici olan bir hava akımı kısıtlanması gelişir (5).

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanmasına küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parankim harabiyeti (amfizem) birlikte yol açar ve bu iki bileşenin görece katkısı kişiden kişiye değişir. Spirometri en kolay erişilebilen ve tekrar edilebilen akciğer fonksiyon testi olduğu için, hava akımı kısıtlanması en iyi bu yöntemle ölçülür.

KOAH daha çok uzun süredir sigara içen orta yaşlı kişilerde geliştiğinden, bu hastaların çoğunda sigara içme ya da yaşlanmaya bağlı bazı başka hastalıklar da vardır (6). KOAH'ın kendisi de önemli akciğer dışı sistemik etkiler yaparak, ek hastalıklara yol açabilir (7). Dolayısıyla, KOAH tedavisinde ek hastalıklara ve bunların hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisine özel bir dikkat gösterilmelidir. Kronik hava akımı kısıtlanması bulunan bütün hastalarda dikkatli bir ayırıcı tanı ve ek hastalıkların şiddetine ilişkin kapsamlı bir değerlendirme yapılmalıdır.

2.2 KOAH'IN YÜKÜ

KOAH'da prevalans, morbidite ve mortalite ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik gösterir; ancak genel olarak doğrudan goğruya tütün kullanımı prevalansı ile ilişkilidir; öte yandan, birçok ülkede odun ve diğer biyomas yakıt kullanımına bağlı hava kirliliğinin de KOAH için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. KOAH risk faktörlerine maruz kalma durumunun sürmesi ve dünyadaki yaşlı nüfusun artması nedeniyle, önümüzdeki dönemde KOAH prevalansının ve yükünün artacağı öngörülmektedir.

2.2.1. Epidemiyoloji

Geçmişteki kesinlikten yoksun ve değişken KOAH tanımları prevalans, morbidite ve mortalitesinin sayısal değerlendirmelerini güçleştirmiştir. Ayrıca, KOAH'ın bilinmemesi ve yeterince tanı alınamaması, bildirimlerin, gerçek durumun önemli ölçüde altında olmasına neden olmuştur. Eksik bildirimin boyutları ülkeden ülkeye farklılık gösterir ve sağlık çalışanlarının ne ölçüde KOAH'ı fark edip tanıdıklarına, kronik hastalıklarla ilgilenen sağlık hizmetlerinin nasıl örgütlendiğine ve KOAH tedavisine yönelik ilaçlara erişim olanağına bağlıdır (8).

Prevalans: KOAH prevalansına ilişkin tahminler, örnekleme yöntemleri, yanıt yüzdeleri, spirometride kalite kontrolü ve spirometrinin bronkodilatör öncesinde ya da sonrasında yapılması türünden farklı birçok değişkenlikten etkilenebilir. Bütün bu karmaşıklıklara karşın, KOAH prevalansı konusunda bazı sonuçlara varmaya olanak sağlayan veriler elde edilmeye başlamıştır. KOAH prevalansının sigara içen ya da geçmişte sigara içmiş kişilerde sigara içmeyenlerden, 40 yaşın üzerindeki kişilerde 40 yaşın altındakilerden ve erkeklerde kadınlardan önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (9, 10, 11)

Morbidite: Geleneksel olarak morbidite ölçümlerinde hekim başvuruları, acil servis başvuruları ve hastaneye yatışlar temel alınır. Bu parametrelerle ilgili KOAH veritabanları daha güç erişilen ve genellikle mortalite veritabanlarından daha az güvenilir kaynaklar olsa da, elimizdeki sınırlı veriler KOAH'a bağlı morbiditenin yaşla arttığını ve erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir (12, 13). Genellikle erken evrelerde (evre I ve II) KOAH'ın fark edilmemesi, tanının konulmaması ve tedavi uygulanmaması nedeniyle, hastanın tıbbi kayıtlarında bu tanıya rastlanmayabilir.

KOAH'a bağlı morbiditede, doğrudan KOAH'la ilgili olmamakla birlikte hastanın sağlık durumunu ya da tedavisini etkileyebilecek, diğer ek kronik sorunların da (örneğin; kas ve iskelet sistemi hastalıkları, diabetes mellitus) rolü olabilir (14). Daha ileri evre hastalığı (evre III ve IV) bulunan kişilerde KOAH'a bağlı morbidite, yanlışlıkla ek başka bir hastalığa da atfedilebilir.

Mortalite: KOAH birçok ülkede en önemli ölüm nedenlerinden biridir. Küresel Hastalık Yüğü Çalışması'nda (Global Burden of Disease Study) (15, 16, 17), 1990'da dünyada önde gelen altıncı ölüm nedeni olan KOAH'ın, 2020'de üçüncü sıraya yükseleceği öngörülmüştür. Bu mortalite artışına sigara içme salgınının giderek yayılması ve ülkelerin çoğunda demografik yapının değişmesi ve nüfusun daha büyük bir bölümünün daha uzun yaşaması yol açmaktadır.

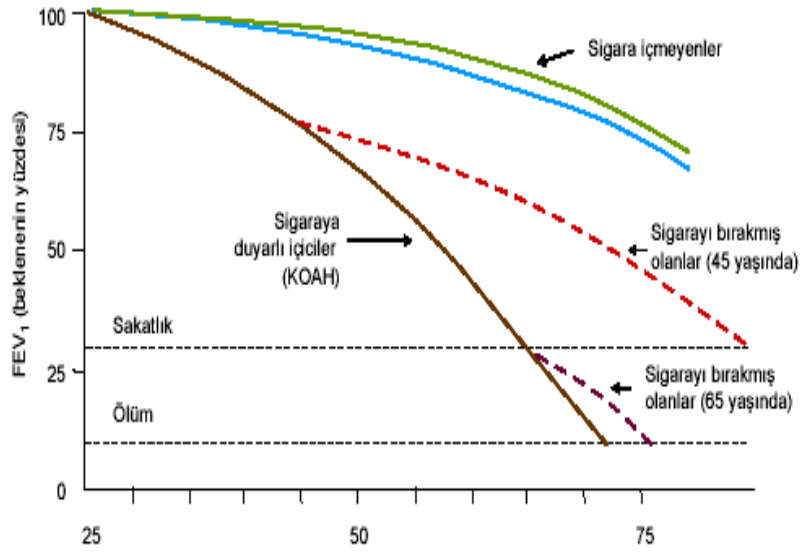
2.2.2.KOAH'ın Ekonomik ve Sosyal Etkisi

KOAH masraflı bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde, KOAH alevlenmeleri sağlık sistemi üzerindeki en büyük yükü oluşturmaktadır. Avrupa Birliği'nde toplam doğrudan solunum sistemi hastalıkları maliyetinin, toplam sağlık bütçesinin tahminen yaklaşık %6'sını oluşturduğu ve KOAH'ın solunum sistemi hastalıklarının neden olduğu maliyetin %56'sından (38.6 milyar Avro) sorumlu olduğu hesaplanmıştır (18). ABD'de 2002 yılında doğrudan KOAH maliyeti 18 milyar dolar, dolaylı maliyetler toplamı ise 14,1 milyar dolar olmuştur (19). Bu maliyetler sağlık hizmetlerinin nasıl sunulduğuna ve ödendiğine bağlı olduğu için, hasta başına maliyet ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir (20). Bekleneceği gibi, KOAH'ın şiddeti ile bakım maliyeti arasında çarpıcı bir doğrudan ilişki vardır (21) ve hastalık ilerledikçe maliyetlerin dağılımında değişiklikler gözlemlenmektedir.

2.2.3.Risk Faktörleri

Sigara içiminin KOAH için en yaygın risk faktörü olduğunun belirlenmesi, sigara bırakma programlarının KOAH'ın önlenmesinde başlıca öğelerden biri, hastaların bakımında da önemli bir girişim olarak ele alınmasını sağlamıştır. Sigara ile hava yolları kısıtlanması arasındaki ilişkiyi gösteren en önemli ve klasik çalışmalardan biri 1977'de Fletcher tarafından yayımlanmıştır. Bu çalışmaya göre sigaraya duyarlı olgularda yıllık FEV₁ kaybı sigara içmeyenlere oranla daha hızlı olmakta ve bu olgular erken yaşta solunum yetmezliğine girmektedirler (Şekil 2.1). Sigaranın bırakılması ise solunum fonksiyonlarındaki bu kaybı sigara içmeyenlerin düzeyine getirmektedir (22). Sigara içenlerin yaklaşık %15-20'sinde KOAH geliştiği ve bunlarında 20 p-y (bazı çalışmalarda 30 p-y) üzerinde sigara içen kişiler olduğu gösterilmiştir (23). Ancak sigara içme, en iyi araştırılmış KOAH risk faktörü olsa da, yegâne faktör değildir ve epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de

kronik hava akımı kısıtlanması gelişebileceğini gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır (24, 25).



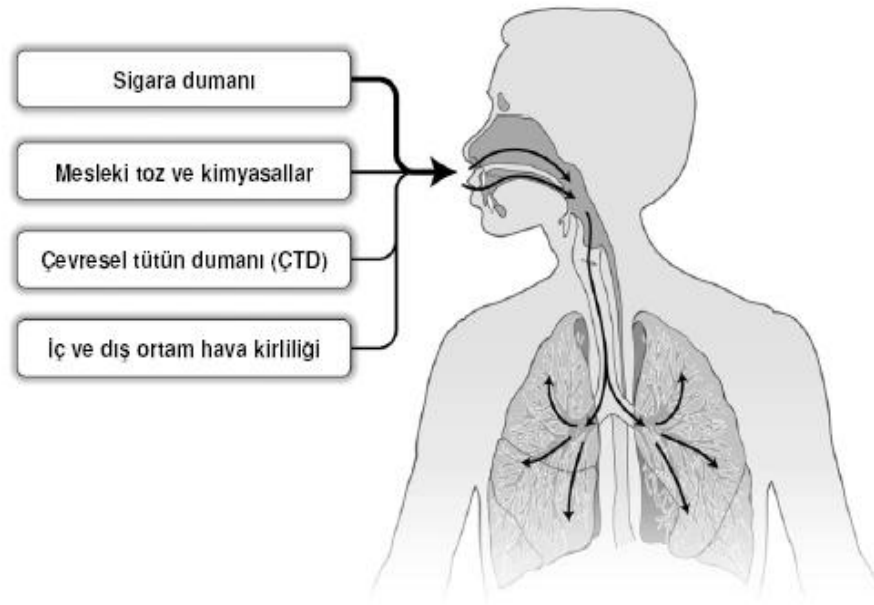
Şekil 2. 1. Sigara içimi ile akciğer fonksiyonu ve yaş arasındaki ilişki

Genler: KOAH'la ilişkili risk faktörlerinin önemi daha iyi anlaşıldıkça, bütün KOAH risklerinin aslında gen-çevre etkileşiminden kaynaklandığı anlayışı da giderek önem kazanmaya başlamıştır. En iyi kanıtlanmış genetik risk faktörü, dolaşımdaki başlıca serin proteaz inhibitörü olan α_1 -antitripsinin kalıtsal ciddi eksikliğidir (26). Seyrek görülen bu resesif özellik en sık Kuzey Avrupa kökenli kişilerde saptanmaktadır (27).

Genetik çalışmalarında KOAH patogeneğinde farklı birçok genin rolü olduğu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, bu çalışmaların sonuçları genellikle birbiriyle tutarsızdır. α_1 -antitripsin eksikliği dışında, KOAH gelişiminde etkili fonksiyonel genetik varyant saptanamamıştır (28).

Tütün Dumanı: Sigara içmeyen kişilerle karşılaştırıldığında, sigara içenlerde solunum semptomları ve akciğer fonksiyonunda bozukluk prevalansı daha yüksek, FEV₁ değerindeki yıllık azalma daha fazla ve KOAH mortalitesi daha önemli boyutlardadır. Pipo ve puro içen kişilerde KOAH'a bağlı morbidite ve mortalite sigara içmeyenlerden daha yüksek, ancak sigara içenlerden daha düşüktür (29). Çeşitli ülkelerde yaygın diğer bazı tütün ürünü tipleri de KOAH için risk faktörü oluşturmaktadır (30,

31). Sigara için herkeste klinik açıdan anlamlı KOAH gelişmemekte, bu da genetik faktörlerin kişilerin risk durumlarını değiştirdiğini düşündürmektedir (32). Pasif olarak sigara dumanına maruz kalma da, akciğerlerin toplam inhale partikül ve gaz maruziyetini artırarak (33, 34) solunum semptomlarına (35) ve KOAH oluşumuna katkıda bulunmaktadır (36). Öte yandan gebelikte sigara içme, intrauterin akciğer büyümesini ve gelişmesini etkileyerek ve belki de bağışıklık sistemini antijenle karşılaştırarak fetus için risk oluşturabilir (37, 38) (Şekil 2. 2).



Şekil 2. 2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı riski, inhale edilen toplam partikül yüküyle ilişkilidir.

Mesleki Tozlar Ve Kimyasallar: Mesleki alanda maruz kalınan maddeler arasında organik ve inorganik tozlar ve kimyasal maddeler ve buharlar bulunmaktadır. Amerikan Toraks Derneği tarafından yayımlanan bir bildiride KOAH ile uyumlu semptomların ya da fonksiyon bozukluklarının %10-20'sinden mesleki nedenlerle maruz kalınan maddelerin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (39).

İç Ve Dış Ortam Hava Kirliliği: İyi havalandırılmayan konutlarda, yemek pişirme ve ısınma amacıyla biyomas kullanılmasına bağlı iç ortam hava kirliliğinin de özellikle gelişmekte olan ülkelerde kadınlar arasında KOAH için önemli bir risk faktörü

olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (40, 41, 42). Kentte yüksek düzeydeki hava kirliliği kalp ve akciğer hastalığı olan kişilere zararlıdır; ancak KOAH'a neden olma açısından dış ortamdaki hava kirliliğinin rolü yeterince açık değildir.

Cinsiyet: Gelişmiş ülkelerde yürütülen çalışmalar (19, 43) günümüzde kadınlarda ve erkeklerde hastalık prevalansının hemen hemen eşitlendiğini göstermekte, bunun da tütün kullanımında değişen alışkanlıkları yansıttığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar kadınların tütünün etkilerine erkeklerden daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (44, 45).

İnfeksiyon: Çocukluk çağında şiddetli solunum sistemi infeksiyonu öyküsünün erişkin çağda akciğer fonksiyonunda azalma ve solunum semptomlarında artışa yol açtığı öne sürülmüştür (46, 47). Bununla birlikte, viral infeksiyonlara duyarlılık, yine KOAH'la ilişkili bulunan düşük doğum ağırlığı gibi başka bir faktöre de bağlı olabilir.

Sosyoekonomik Durum: KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır (48). Bununla birlikte, bu ilişkinin sigara dumanına maruz kalma, iç ve dış ortam hava kirliliğine maruz kalma, kalabalık konutlarda yaşama, kötü beslenme ya da düşük sosyoekonomik düzey gibi faktörlerden hangisiyle ilişkili olduğu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (49, 50).

2.3 PATOLOJİ, PATOGENEZ VE FİZYOPATOLOJİ

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gözlemlenmektedir (51). Bu patolojik değişiklikler arasında, akciğerin farklı bölgelerinde spesifik inflamatuvar hücre tiplerinin görüldüğü kronik inflamasyon ve tekrarlanan hasar ve onarımlara bağlı yapısal değişiklikler bulunmaktadır. Hava yollarındaki inflamatuvar ve yapısal değişiklikler genellikle hastalık ağırlaştıkça artar ve sigara bırakıldıktan sonra da varlığını sürdürür.

KOAH'lı hastaların solunum yollarındaki inflamasyonun, solunum yolunun, sigara dumanı gibi tahriş edici kronik faktörlere verdiği normal inflamatuvar yanıtın şiddetlenmesi olduğu düşünülmektedir. Bu şiddetlenmenin mekanizmaları henüz anlaşılmamıştır; ancak genetik faktörlerle belirleniyor olabilir. Öte yandan bazı sigara

içmeyen kişilerde de KOAH gelişmekte ama bu hastalardaki inflamatuvar yanıtın niteliği bilinmemektedir (52). Akciğerdeki inflamasyon, oksidatif stresle ve akciğerlerde proteinaz fazlalığıyla daha da artmaktadır. Bu mekanizmalar hep birlikte KOAH'a özgü değişikliklere yol açmaktadır.

Günümüzde, KOAH'daki hastalık sürecinin tipik fizyopatolojik değişikliklere ve semptomlara nasıl yol açtığı iyi bilinmektedir. Örneğin, FEV₁ azalması esas olarak periferik hava yollarındaki inflamasyon ve daralmadan ve daha ağır amfizemde dinamik hava yolu kollapsından kaynaklanırken, gaz transferindeki azalma amfizemdeki parankim hasarına bağlıdır. Küçük hava yollarındaki inflamasyon, fibrozis ve lümen içindeki eksüdasyon derecesiyle FEV₁ ve FEV₁/FVC oranındaki yıllık azalma arasında, hatta belki de KOAH'ın temel özelliği olan hızlı FEV₁ azalması arasında bağıntı vardır (6). Gaz değişimindeki bozukluklar hipoksemi ve hiperkapniye yol açar ve KOAH'da birkaç mekanizmaya bağlı olarak gelişir. Genelde, hastalık ilerledikçe gaz transferi daha da bozulur. KOAH'ın ileri evrelerinde hafif ya da orta şiddette pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Bunun nedeni küçük pulmoner arterlerdeki hipoksik vazokonstriksiyondur. KOAH'da, özellikle de şiddetli hastalıkta, birden çok sistemik özellik olduğu ve bunların sağkalım ve ek hastalıklar üzerinde büyük bir etki yaptığı giderek daha iyi anlaşılmaktadır (53, 54).

2.4 KLİNİK

KOAH'da tipik semptom olan nefes darlığı, birçok hastanın hekime başvurma nedenidir ve hastalıkla ilişkili morbidite ve anksiyetenin kaynağıdır. Akciğer fonksiyonu bozuldukça, nefes darlığı hastayı daha fazla rahatsız etmeye başlar. Çoğu zaman ilk KOAH semptomu olan (55) ve genellikle nefes darlığından önce başlayan kronik öksürük aralıklı olabilir; ancak daha sonra her gün ve gün boyunca ortaya çıkar. Bazı olgularda öksürük olmaksızın önemli boyutlarda hava akımı kısıtlanması gelişebilir. Çoğu zaman, KOAH'lı hastalar, öksürük nöbetleri ardından az miktarda balgam çıkarırlar. Hışıltılı solunum (wheezing) ve göğüste sıkışma hissi KOAH'a özgü olmayan semptomlardır ve günden güne ve gün içinde farklılık gösterebilir. Hışıltılı solunum ve göğüste sıkışma hissi olmaması KOAH tanısını dışlamaz. Kilo kaybı, iştahsızlık ve psikiyatrik morbidite, özellikle de depresyon ve/veya anksiyete semptomları ağır KOAH'da sık görülen sorunlardır (56, 57).

Nefes darlığı, kronik öksürük ya da balgam çıkarma yakınmaları bulunan ve/veya bu hastalıkla ilgili risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan bütün hastalarda KOAH tanısı üzerinde durulmalıdır (Tablo2.1). Bu belirtiler tek başına tanı koydurucu değildir; ancak birden çok önemli belirtilerin varlığı KOAH tanısı olasılığını artırır. KOAH tanısını kesinleştirmek için spirometri gereklidir (5).

Tablo 2. 1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı tanısını düşündüren başlıca göstergeler

Nefes darlığı:

- İlerleyici (zamanla artar)
- Genellikle egzersizle artar
- İnatçı (her gün vardır)

Hasta tarafından “nefes almak için harcanan çabanın artması,” “ağırılık” “hava açlığı” ya da “nefes almada zorlanma” şeklinde tanımlanır

Kronik öksürük:

- Aralıklı ve kuru olabilir

Kronik balgam çıkarma:

- Herhangi bir kronik balgam çıkarma öyküsü KOAH'ı düşündürebilir.

Risk faktörlerine maruz kalma öyküsü:

- Tütün dumanı
- Mesleki toz ve kimyasallar
- Evde yemek pişirme ve ısınmada kullanılan yakıtlar

Fizik Muayene: Tanı koyma aşamasında önemli bir yöntem olmakla birlikte, KOAH'da fizik muayene ile ender olarak tanı konulabilir. Genellikle akciğer fonksiyonu önemli ölçüde bozulana kadar, hava akımı kısıtlanmasının fiziksel bulguları yoktur (58, 59). Bu nedenle bunların saptanmasının duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Erken evredeki hastalarda ekspiryum uzunluğu saptanabilir ve zorlu ekspirasyonda hışıltılı solunum duyulabilir. İleri evredeki hastalarda inspeksiyonda siyanoz ve aşırı havalanmaya bağlı göğüs ön-arka çap artışı (fıçı göğüs) olabilir. Ekspirasyonda

büzük dudak solunumu izlenir, aksesuar solunum kaslarının aktivitesi artmış olup suprasternal ve supraklavikular fossada çekilmeler görülür, hastalar oturarak ve öne doğru eğilerek solunum yapmaya çalışırlar, böylece *latissimus dorsi* kasını kullanarak solunumu kolaylaştırırlar. Kronik kor pulmonale gelişmesi ile periferik ödem, jugüler venöz dolgunluk ve karaciğerde büyüme bulguları ortaya çıkabilir. Ciddi hiperinflasyonda perküsyonda timpanizm saptanır. Perküsyonda diyafragma hareketi azalmıştır. Normalde maksimal inspirasyonda 4–6 cm hareket eden diyafram hareketi 1–2 cm'ye düşer ve daha da azalabilir. Oskültasyon KOAH hastalarında çok yararlı bilgiler sağlar. Amfizemin derecesine paralel olarak veziküler solunum sesleri belirgin derecede azalır. KOAH hastalarında zorlu ekspirasyon zamanı önemli derecede uzamıştır (KOAH'lıların çoğunda 6sn'nin üzerindedir). Ronküs, erken raller, bazen hışıltılı solunum KOAH olgularındaki muayene bulguları arasındadır.

2.5 HAVA AKIMI KISITLANMASI ÖLÇÜMÜ (SPİROMETRİ)

KOAH kuşkusu olan bütün hastalarda spirometri yapılmalıdır. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes vermayla çıkarılan hava hacmi (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV_1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV_1 / FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle (60) karşılaştırma temelinde değerlendirilir. Tipik olarak KOAH hastalarında hem FEV_1 , hem de FVC azalmıştır. Hava akımı kısıtlanması, bronkodilatör sonrası $FEV_1 / FVC < 0.70$ şeklinde tanımlanır. FEV_1 ve FVC için evrensel olarak uygulanabilecek referans değerleri bulunmadığı göz önüne alındığında, bu pragmatik bir yaklaşımdır. Yaşlılarda gereğinden fazla KOAH tanısı konulmasını önlemek için, elde edilen değerler mutlaka o yaşa ait normal değerlerle karşılaştırılmalıdır (61). Normal yaşlanma süreci akciğer hacimlerini etkilediği için, sabit bir oranın (FEV_1 / FVC) kullanılması hafif KOAH'lı yaşlılarda özellikle sorun yaratır.

KOAH'ın Şiddeti ve Evrelerinin Spirometrik Sınıflandırması: KOAH'da şiddetin değerlendirilmesinde hastadaki semptomların düzeyi, spirometrik bozukluğun şiddeti (Tablo 2. 2) ve solunum yetersizliği, sağ kalp yetersizliği, kilo kaybı ve arteriyel hipoksemi gibi komplikasyonların varlığı temel alınır.

Spirometri tanıda başlıca dayanaktır ve KOAH'daki patolojik değişikliklerin şiddetini gösteren yararlı bir yöntemdir. Basitleştirmek amacıyla spesifik spirometrik eşik değerler kullanılmaktadır (örneğin; bronkodilatör sonrası FEV_1/FVC oranı <0.70 ya da FEV_1 $<$ beklenenin %80'i, 50'si ya da 30'u); bu eşik değerlerin klinik geçerlilikleri gösterilmemiştir. Rasgele seçilen bir topluluk üzerinde yürütülen bir çalışmada, bütün yaş gruplarında bronkodilatör sonrası FEV_1/FVC oranının 0.70'in üzerinde olduğunu göstererek, sabit oran kullanılmasını desteklenmiştir (62). Bununla birlikte, yaşlanma süreci akciğer hacimlerini etkilediği için, bu sabit oranın kullanılması yaşlılarda, özellikle de hafif hastalık açısından gereğinden fazla KOAH tanısı konulmasına neden olabilir.

Tablo2. 2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında bronkodilatör sonrası FEV_1 temelinde şiddetin spirometrik sınıflandırması

Evre I: hafif	$FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 \geq \%80$ [beklenenin]
Evre II: orta şiddette	$FEV_1/FVC < 0.70$ $\%50 \leq FEV_1 < \%80$ [beklenenin]
Evre III: ağır	$FEV_1/FVC < 0.70$ $\%30 \leq FEV_1 < \%50$ [beklenenin]
Evre IV: çok ağır	$FEV_1/FVC < 0.70$ $FEV_1 < \%30$ [beklenenin] ya da $FEV_1 < \%50$ [beklenenin] ile birlikte kronik solunum yetersizliği*

*Solunum yetersizliği: deniz seviyesinde nefes alırken parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) < 60 mmHg, parsiyel arteriyel CO_2 basıncı ($PaCO_2$) > 50 mmHg.

Tipik KOAH semptomları kronik ve ilerleyici nefes darlığı, öksürük ve balgam çıkarmadır. Kronik öksürük ve balgam çıkarma hava akımı kısıtlanmasından birkaç yıl önce ortaya çıkabilmektedir. Bu kalıp KOAH riski altındaki sigara içen kişileri ve risk altındaki diğer kişileri saptamak ve hastalık henüz önemli bir sağlık sorununa

dönüşmeden müdahale etmek için önemli bir fırsat oluşturmaktadır. Bunun tersine, kronik öksürük ve balgam çıkarma olmaksızın önemli boyutlarda hava akımı kısıtlanması gelişmesi de mümkündür.

Evre I; hafif KOAH: Hafif hava akımı kısıtlanması bulunur ($FEV_1/FVC < 0.70$, $FEV_1 \geq$ beklenenin %80'i).

Kronik öksürük ve balgam çıkarma semptomları olabilir, ama her zaman bulunmaz. Bu evrede, kişi genellikle akciğer fonksiyonunun anormal olduğunu farkında değildir.

Evre II; orta şiddette KOAH: Hava akımı kısıtlanması artmıştır ($FEV_1/FVC < 0.70$, $\%50 \leq FEV_1 <$ beklenenin %80'i).

Eforla nefes darlığı olması tipiktir ve zaman zaman öksürük ve balgam da çıkarabilir. Hastalar genellikle bu evrede, kronik solunum semptomları ya da hastalık alevlenmesi nedeniyle hekime başvururlar.

Evre III; ağır KOAH: Hava akımı kısıtlanması iyice ağırlaşmıştır ($FEV_1/FVC < 0.70$, beklenenin %30'u $\leq FEV_1 <$ beklenenin %50'si).

Nefes darlığında artış, egzersiz kapasitesinde azalma, halsizlik ve hemen her zaman hastanın yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etki yapan yineleyen alevlenmeler vardır.

Evre IV; çok ağır KOAH: Şiddetli hava akımı kısıtlanması vardır ($FEV_1/FVC < 0.70$, $FEV_1 <$ beklenenin %30'u ya da $FEV_1 <$ beklenenin %50'si ile birlikte kronik solunum yetersizliği bulunması).

Solunum yetersizliği deniz seviyesinde solunan havada parsiyel arteriyel O_2 basıncının (PaO_2) 60 mmHg altında olması şeklinde tanımlanır. Bunun yanı sıra parsiyel arteriyel CO_2 basıncı ($PaCO_2$)'da 50 mmHg üzerinde bulunabilir. Solunum yetersizliği kalpte kor pulmonale (sağ kalp yetersizliği)'ye yol açabilir. Kor pulmonale klinik bulguları arasında jugüler venöz basınç artışı ve ayak bileklerinde gide bırakan ödem bulunur. Bu komplikasyonların bulunduğu bütün hastalar, $FEV_1 >$ beklenenin %30'un üzerinde bile olsa evre IV KOAH sayılabilir. Bu evrede yaşam kalitesi çok bozulmuştur ve alevlenmeler yaşamı tehdit edici nitelikte olabilir.

2.6 EK ARAŞTIRMALAR

Orta şiddette ve daha ileri evre KOAH tanısı konulmuş hastalarda aşağıda belirtilen ek araştırmalar üzerinde durulmalıdır.

Bronkodilatör geri dönüşlülük testi: İlk başlardaki umut vaad etmesine karşın, bronkodilatörler veya oral glukokortikosteroidlerle yapılan geri dönüşlülük testleri, hastalığın ilerleyişi öngörülemez (63, 64). Çocukluk çağı astımı geceleri öksürük ya da hışıltıyla uyanma gibi semptomları olan olgularda yapılacak bronkodilatör ve/veya glukokortikosteroid geri dönüşlülük testi yararlı olabilir.

Toraks grafisi: Belirgin büllöz hastalık yoksa KOAH'da akciğer grafisi nadiren tanı koydurur; ancak bu yöntem diğer olası tanıların dışlanması ve kalp yetersizliği gibi ek hastalıkların saptanması açısından yararlıdır. Bilgisayarlı tomografi (BT) rutin olarak önerilmemektedir. Bununla birlikte, KOAH tanısı konusunda kuşku varsa, yüksek çözünürlüklü BT görüntülemesi ayırıcı tanıda yararlı olabilir. Bunun yanında, akciğer hacmini azaltma gibi bir cerrahi girişim düşünülüyorsa, amfizemin nasıl bir dağılım gösterdiği cerrahi girişimin uygun olup olmadığını belirlemede en önemli yöntemlerden biri olduğu için, toraks BT görüntülemesi gereklidir (65).

Arteriyel kan gazı ölçümü: İleri KOAH'da hasta oda havası solurken arteriyel kan gazı ölçümü önemlidir. Bu test FEV₁'i < beklenenin %50'si olan stabil hastalarda ya da solunum veya sağ kalp yetersizliğini düşündüren klinik bulguları olan hastalarda yapılmalıdır.

α_1 -antitripsin eksikliği taraması: Kırkbeş yaşından daha genç yaşta KOAH gelişen beyaz ırktan hastalarda ya da aile öyküsünde KOAH bulunan hastalarda α_1 -antitripsin eksikliği olup olmadığını saptamak yararlı olabilir. Buna bağlı olarak aileye de tarama olanağı ya da danışmanlık hizmeti sunulabilir.

2.7 KOAH'DA AYIRICI TANI

Astımı KOAH'dan ayırt etmek genellikle mümkün olmakla birlikte, kronik solunum semptomları ve sabit hava akımı kısıtlanması bulunan bazı kişilerde iki hastalığı ayırt etmek güç olabilir. Birçok gelişmekte olan ülkede, hem akciğer tüberküloz, hem de KOAH sık görülmektedir (66). Tüberkülozun çok sık görüldüğü ülkelerde, solunum bozuklukları kolayca bu hastalığa bağlanabilir (67). Tersine, tüberkülozun çok az

görüldüğü yerlerde, zaman zaman bu hastalık olasılığı gözden kaçırılabilir. Dolayısıyla, KOAH semptomları bulunan herkeste, özellikle de hastalığın varlığını sürdürdüğü bilinen yerlerde tüberküloz tanısı göz önünde bulundurulmalıdır (68). Bu özellikler çoğu zaman ilgili hastalıkların ayırt edici özellikleridir; ancak her vakada bulunmaz. Örneğin, hiç sigara içmemiş bir kişide de KOAH gelişebilir (özellikle sigara içme dışındaki diğer risk faktörlerinin daha önemli olduğu gelişmekte olan ülkelerde) ve astım erişkin, hatta yaşlı hastalarda da gelişebilir. (Tablo 2. 3)

Tablo 2. 3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında ayırıcı tanı

Tanı	Düşündüren özellikler
KOAH	Orta yaşlarda başlar Semptomlar yavaş ilerler Uzun bir sigara içme öyküsü vardır Egzersiz sırasında nefes darlığı vardır Büyük ölçüde geri dönüşsüz hava akımı kısıtlanması vardır.
Astım	Erken yaşta başlar (çoğunlukla çocukluk çağında) Semptomlar günden güne değişir Semptomlar gece/sabah erken gelişir Alerji, rinit ve/veya egzama da vardır Ailede astım öyküsü Büyük ölçüde geri dönüşlü hava akımı kısıtlanması bulunur.
Konjestif kalp yetersizliği	Oskültasyonda bazallerde raller Toraks grafisinde kalp dilate, pulmoner ödem Akciğer fonksiyon testlerinde hava akımı kısıtlanması değil, hacim kısıtlanması bulunur.
Bronşektazi	Bol miktarda pürülan balgam Çoğu zaman bakteriyel enfeksiyona bağlıdır Oskültasyonda kaba raller/çomak parmak Toraks grafisi/BT'de bronş dilatasyonu, bronş duvarında kalınlaşma
Tüberküloz	Bütün yaşlarda başlayabilir Toraks grafisinde akciğerde infiltrasyonlar Mikrobiyolojik doğrulama Yerel tüberküloz prevalansının yüksek olması
Obliteratif bronşiyolit	Genç yaşlarda başlar, sigara içmeyenlerde görülür Romatoid artrit ya da dumana maruz kalma öyküsü BT'de ekspirasyonda hipodens alanlar
Diffüz panbronşiyolit	Hastaların çoğu erkektir ve sigara içmez Hemen hepsinde kronik sinüzit vardır Toraks grafisi ve YÇBT'de diffüz küçük sentrilobüler nodüler opasiteler ve hiperinflasyon

BT: Bilgisayarlı tomografi

YÇBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

2.8 KOAH TEDAVİSİ

KOAH tedavisinin amacı; akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek, hastalığın ilerlemesini engellemek, semptomları ve atakları azaltmak ve yaşam kalitesini arttırmaktır. Etkin bir KOAH tedavi planı dört bileşenden oluşur:

1. Hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi
2. Risk faktörlerinin azaltılması
3. Stabil KOAH tedavisi
4. Alevlenmelerin tedavisi

Tedaviye bağlı yan etkiler minimum düzeyde tutularak bu hedeflere ulaşılmalıdır. Hedeflere ne ölçüde ulaşılabilceği kişiye göre değişir ve bazı tedavilerle birçok yönden yarar sağlanabilir. Tedavi planının seçiminde, kişi açısından yarar ve riskler, ayrıca kişi, ailesi ve toplum açısından doğrudan ve dolaylı maliyetler göz önünde bulundurulmalıdır.

KOAH'da semptomlar kontrol altına alındıktan sonra tedavinin azaltılması normalde mümkün değildir. Genellikle akciğer fonksiyonunun daha da kötüleşmemesi için, bu değişikliklere adım adım geçilmesi gerekmektedir.

KOAH genellikle ilerleyici bir hastalıktır. Mevcut en iyi tedavinin uygulanmasına karşın, akciğer fonksiyonunun zaman içinde kötüleşmesi kaçınılmazdır. Tedavinin ne zaman değiştirilmesi gerektiğine karar vermek ve gelişebilecek olası komplikasyonları saptamak için, semptomlar ve objektif hava akımı kısıtlanması ölçümleri izlenmelidir.

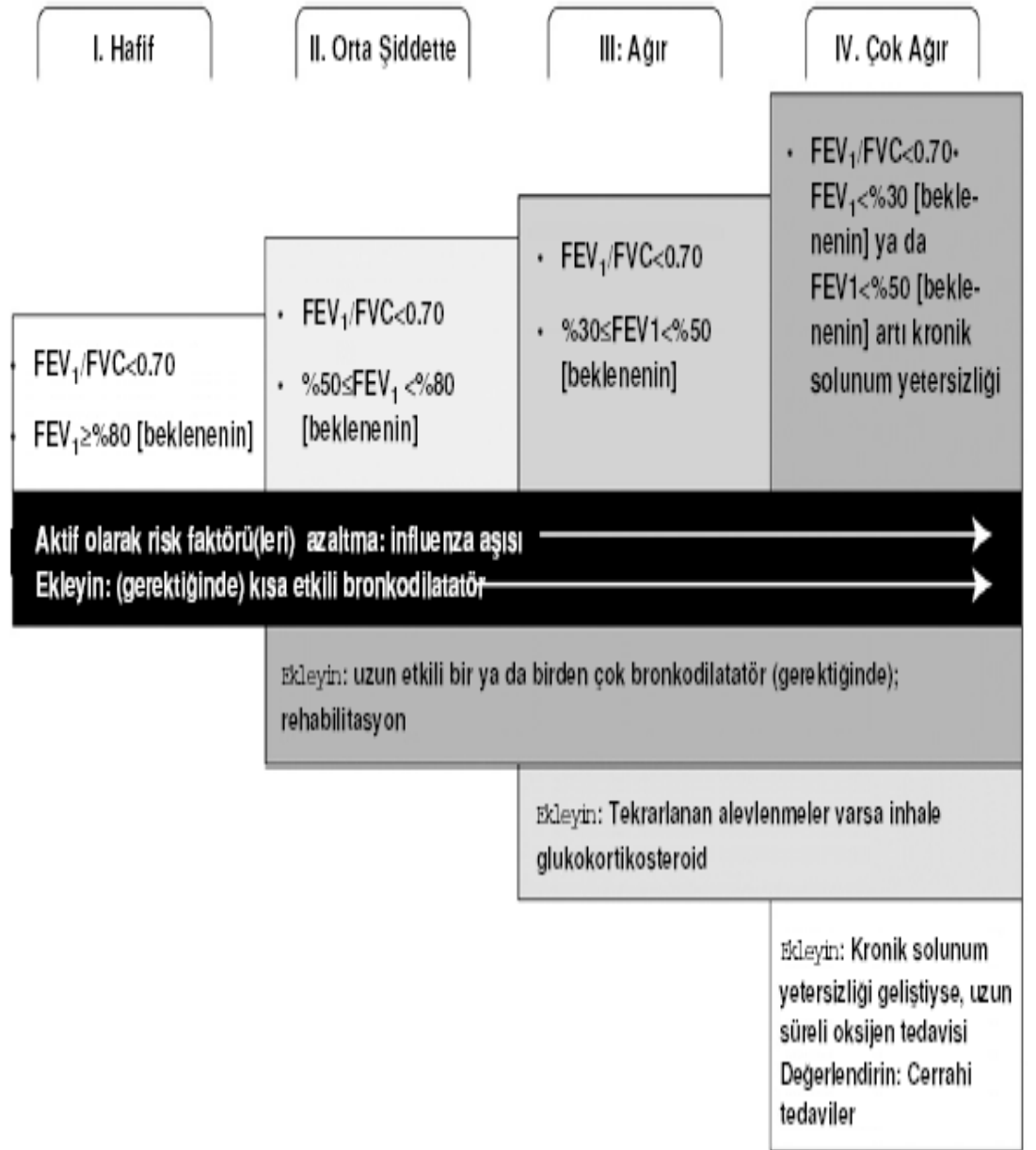
Hasta eğitimi genelde bütün kronik hastalıklarda tedavisinin önemli bir bölümüdür. Ancak KOAH'da, akciğer fonksiyonu ölçümlerinde objektif düzelme sağlayabilmek için oldukça uzun bir sürenin gerekmesi nedeniyle eğitimin yararını değerlendirmek güç olabilir. Sigarayı bırakma konusunda hasta eğitimi, KOAH'da hastalığın doğal seyrini etkileyebilecek en önemli faktördür (Kanıt A). Ancak, sadece hasta eğitimiyle egzersiz performansı ya da akciğer fonksiyonu düzelmez (69- 72) (Kanıt B); ancak becerileri geliştirmede, hastalıkla baş edebilmede ve sağlık durumunu düzeltmede eğitimin yararı olur (73).

Sigarayı bırakmak KOAH risk faktörlerinden kaçınmanın en etkili (ve en maliyet-etkin) yoludur. Sigara içen herkese, gerek KOAH riskiyle karşı karşıya olanlar, gerekse KOAH hastaları olsun, mümkün olan en etkin sigara bırakma girişimi sunulmalıdır. Günümüzde sigarayı bırakmaya yönelik çok sayıda etkin farmakoterapi bulunmaktadır (74, 75, 76) (Kanıt A). Hastanın sigarayı bırakmasında danışmanlık yeterli olmuyorsa, bu farmakoterapilerden biri önerilmelidir. Hangi formda olursa olsun (nikotin sakızı, inhaler, nazal sprey, transdermal yama, sublingual tablet ya da pastil) nikotin yerine koyma tedavisiyle uzun süreli sigara bırakma oranlarında güvenilir artışlar sağlandığı pek çok çalışmayla gösterilmiştir (74, 77).

Kişinin tütün dumanı, mesleki tozlar ve kimyasallar ve biyomas yakıt kullanılarak yemek pişirilmesinden kaynaklanan duman da dahil olmak üzere iç ve dış ortam hava kirleticilerine toplam maruz kalma düzeyini azaltmak, KOAH gelişimini ve hastalığın ilerlemesini önlemede önemli bir hedeftir.

Genelde stabil KOAH tedavisinde, hastalığın şiddetine ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak tedavinin artırılması yaklaşımı benimsenmelidir. KOAH tedavisinde bireysel olarak hastalığın şiddeti ve çeşitli tedavilere verilen yanıt temel alınır. Hastalığın şiddeti ve tedaviye verdiği yanıtla KOAH'ın stabil döneminde hastalığın sınıflaması yapılır. Hava akımı kısıtlanmasının derecesi tedavi için genel bir rehber oluştursa da, tedavi seçiminde esas olarak hastanın semptomları ve klinik tablosu göz önünde bulundurulur. Tedavide aynı zamanda hastanın eğitim düzeyi ve önerilen tedaviyi uygulamaya yatkın olup olmadığı, kültürel ve yerel uygulama koşulları ve ilaçların temin edilme olanakları da temel alınır.

Farmakolojik tedavi, semptomları önlemek ve kontrol altına almak (Şekil 2. 3), alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, hastanın sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmak amacıyla uygulanır. Mevcut KOAH ilaçlarından hiçbirinin (Tablo 2.4.), hastalığın temel özelliği olan uzun dönemde akciğer fonksiyonundaki hızlı azalmayı değiştirebildiği gösterilememiştir (78- 81) (Kanıt A). Bununla birlikte, bu durum semptomları kontrol altına almada ilaç kullanımından vazgeçmeyi gerektirmez.



Şekil 2. 3. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının bütün evrelerinde tedavi (GOLD 2007 çalışma özeti raporundan alınmıştır).

Tanıda ve KOAH'ın şiddetinin değerlendirilmesinde bronkodilatör sonrası FEV_1 ölçümü önerilir.

Tablo 2. 4. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında yaygın kullanılan ilaç formülleri (GOLD 2007 çalışma özeti raporundan alınmıştır).

İlaç	İnhaler (mikrog)	Nebülizatör Çözeltisi (mg/ml)	Oral	Enjeksiyon Flakonları (mg)	Etki Süresi (saat)
Beta2-Agonist					
Kısa etkili					
Fenoterol	100-200 (ODİ)	1	0.5% (şurup)		4-6
Salbutamol (albuterol)	100, 200 (ODİ and KTİ)	5	5 mg (pill) 0.24% (şurup)	0.1, 0.5	4-6
Terbutalin	400, 500 (KTİ)			0.2, 0.25	4-6
Uzun etkili					
Formoterol	4.5-12 (ODİ and KTİ)				12+
Salmeterol	25-50 (ODİ and KTİ)				12+
Antikolinerjikler					
Kısa etkili					
İpratropium bromür	20, 40 (ODİ)			0.25-0.5	6-8
Oksitropium bromür	100 (ODİ)			1.5	7-9
Uzun etkili					
Tiotropium	18 (KTİ)				24+
Tek bir inhalerde kısa etkili beta2-agonist artı antikolinerjik kombinasyonu					
Fenoterol/ipratropium	200/80 (ODİ)			1.25/0.5	6-8
Salbutamol/ipratropium	75/15 (ODİ)			0.75/4.5	6-8
Metilksantinler					
Aminofilin			200-600 mg (hap)	240	Değişken, yak. 24
Teofilin (SR)			100-600 mg (hap)		Değişken, yak. 24
İnhale glukokortikosteroidler					
Beklometazon	50-400 (ODİ and KTİ)	0.2-0.4			
Budesonid	100, 200, 400 (KTİ)	0.20, 0.25, 0.5			
Flutikazon	50-500 (ODİ and KTİ)				
Triamsinolon	100 (ODİ)	40		40	
Tek bir inhalerde uzun etkili beta2-agonist artı glukokortikosteroid kombinasyonu					
Formoterol/budesonide	4.5/160, 9/320 (KTİ)				
Salmeterol/flutikazon	50/100, 250, 500 (KTİ)				
	25/50, 125, 250 (ODİ)				
Sistemik glukokortikosteroidler					
Prednizon			5-60 mg (hap)		
Metilprednizolon			4, 8, 16 mg (hap)		

Kısaltma tanımları: KTİ = kuru toz inhaler; ODİ = ölçülü doz inhaler; SR = yavaş salımlı (slow release).

2.8.1.Bronkodilatörler

Bronkodilatör ilaçlar semptomatik KOAH tedavisinin temelini oluşturmaktadır (82-85) (Kanıt A) (Tablo 2. 5). Kronik ve gittikçe artan semptomları gidermek için gerektiğinde uygulanabileceği gibi, semptomları önlemek ya da azaltmak için düzenli olarak da kullanılabilir. Bronkodilatör tedavisinin yan etkileri farmakolojik olarak öngörülebilir ve doza bağlıdır. İstenmeyen yan etkiler, inhale tedavide oral tedaviden daha seyrek görülür ve tedavinin kesilmesinden sonra daha hızlı düzelir. Tedavi inhalasyon yoluyla uygulandığında, ilacın etkin biçimde alındığına dikkat edilmesi ve hastanın inhaler tekniği konusunda eğitilmesi önemlidir.

KOAH tedavisinde yaygın olarak kullanılan bronkodilatör ilaçlar β_2 mimetikler, antikolinerjikler ve metilksantinlerdir. Seçimde ilaçları temin olanakları ve hastanın yanıtı göz önünde bulundurulur. KOAH'da bütün bronkodilatör kategorileriyle egzersiz kapasitesinin arttığı; ancak FEV₁ 'de mutlaka anlamlı değişiklikler sağlanamadığı gösterilmiştir (86- 89) (Kanıt A).

Uzun etkili bronkodilatörlerle düzenli tedavi, kısa etkili bronkodilatörlerle tedaviden daha etkilidir ve daha uygundur (90- 93) (Kanıt A). Yapılan çalışmalarda KOAH'ın erken evrelerinde de uzun etkili bronkodilatör kullanımının faydalı olduğu gösterilmiştir (94, 95). Uzun etkili β_2 mimetiklerin (91) ya da kısa ya da uzun etkili antikolinerjiklerin düzenli kullanılması sağlık durumunu olumlu etkilemektedir (90-92). Uzun etkili inhale antikolinerjik ilaç tedavisi KOAH alevlenme sıklığını azaltıp (96) pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini arttırmaktadır (97). Teofilin KOAH'da etkilidir; ancak bu ilacın olası toksisitesi nedeniyle, temin edilebiliyorsa inhale bronkodilatörler tercih edilmektedir. KOAH'da teofilinin etkili olduğunu gösteren bütün çalışmalarda yavaş salımlı preparatlar kullanılmıştır.

Farklı etki mekanizmaları ve farklı etki süreleri olan bronkodilatörlerin kombinasyonu yoluyla, eşit düzeyde ya da daha az yan etkiyle daha fazla bronkodilatasyon sağlamak mümkün olabilir. Kısa etkili bir β_2 mimetik ile bir antikolinerjik ilacın kombinasyon halinde uygulanması durumunda, her iki ilacın tek başına uygulanmasına göre FEV₁ 'de daha fazla ve daha uzun süreli düzelme sağlanabilmiş ve 90 günlük tedavide taşiflaksi bulgusu saptanmamıştır (5) (Kanıt A).

Bir β_2 mimetik, bir antikolinerjik ve/veya teofilin kombinasyonu ile akciğer fonksiyonunda ve sağlık durumunda (5) ek düzelme sağlanabilmektedir. İlaç sayısının artırılması genellikle maliyeti de artırır. Bu nedenle yan etki görülüyorsa bir bronkodilatörün dozunun artırılmasıyla eşit ölçüde yarar sağlamak da mümkün olabilir.

Doz-yanıt ilişkisine FEV₁ ile bakıldığında bütün bronkodilatör ilaçlarda görece lineer bir ilişki saptanır. Toksikite de dozla ilişkilidir. Özellikle nebulizatör kullanıldığında β_2 mimetik ya da antikolinerjik ilaç dozunu bir derece yükseltmek akut ataklarda subjektif yarar sağlamaktadır (Kanıt B); ancak bu uygulamanın stabil hastalığındaki yararı kesin değildir (5) (Kanıt C).

Tedavinin inhalasyon yoluyla uygulanması durumunda, ilacın etkin biçimde verilmesi ve hastanın inhaler tekniği konusunda eğitilmesi büyük önem taşımaktadır. İnhaler gerecinin seçiminde erişim olanakları, maliyet, reçeteleyen hekim ve hastanın yeti ve becerileri belirleyici olacaktır. Sağlıklı gönüllülerle ve astımlı genç hastalarla karşılaştırıldığında, KOAH hastaları etkili bir koordinasyon sağlamakta daha fazla sorun yaşayabilir ve basit bir ölçülü doz inhaleri kullanmakta zorlanabilir. Doğru inhaler tekniğini yerleştirmek ve bunu her görüşmede yeniden kontrol etmek çok önemlidir.

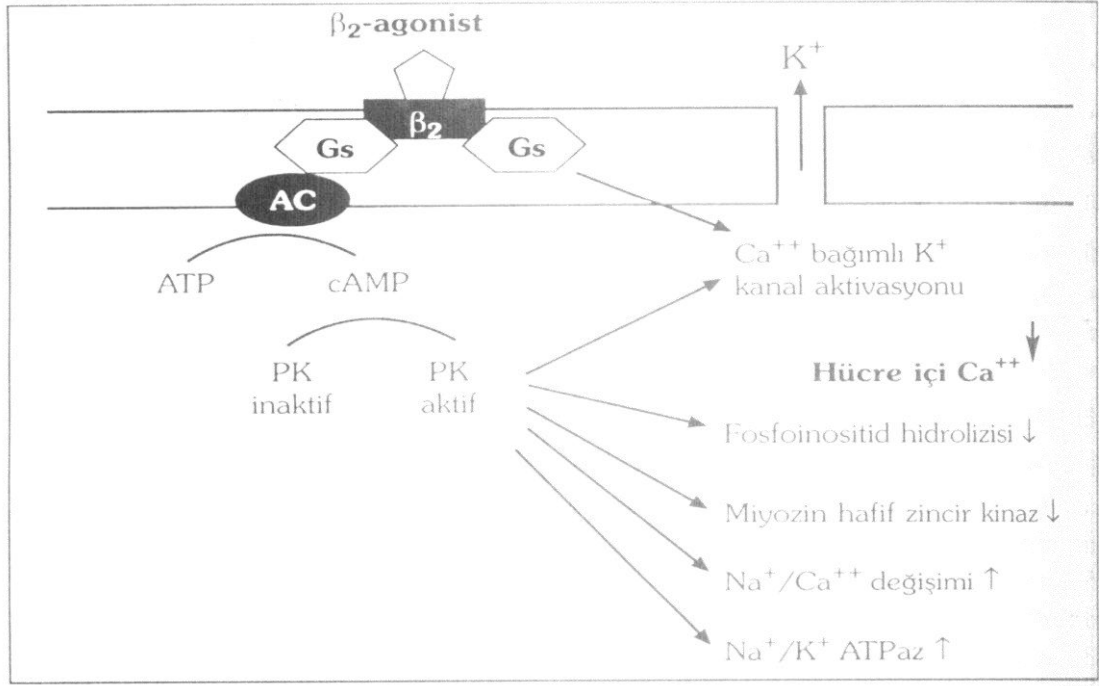
Tablo 2. 5. Stabil Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında bronkodilatörler

- Bronkodilatör ilaçlar semptomatik KOAH tedavisinin temelini oluşturur.
- İnhaler tedavi tercih edilir.
- β_2 mimetik, antikolinerjik, teofilin ya da kombinasyon tedavisi tercihinde erişim olanakları ve semptomların giderilmesi ve yan etkiler açısından bireysel yanıt temel alınır.
- Bronkodilatörler semptomları önlemek ya da gidermek amacıyla gerektiğinde ya da düzenli olarak uygulanır.
- Uzun etkili inhale bronkodilatörler daha etkili ve daha uygundur.
- Tek bir bronkodilatör dozunu yükseltmeyle göre, bronkodilatör kombinasyonları kullanımı daha etkin ve daha az yan etki riski taşır.

2.8.1.1. β_2 mimetik ilaçlar:

β_2 mimetikler 1960'lı yıllarda inhale izoprenalin geliştirilmesiyle bronkodilatör tedavide yer almıştır. 1961 yılında β_2 selektif reseptör agonist ilaç olan metaproterenol üretilerek Avrupa'da kullanıma sunulmuş ve o tarihten bu yana kısa ve uzun etkili β_2 mimetikler Astım ve KOAH tanısı almış hastalarda kullanılmaya başlanmıştır.

Adrenerjik reseptörler, stimulator alfa reseptörler ve inhibitör β reseptörler olarak sınıflandırılır. Akciğerde β_1 ve β_2 reseptörlerin her ikisinin de bulunmasına rağmen, bronkodilatasyon hemen hemen tamamıyla β_2 reseptörlerin görevidir. β_2 mimetikler hava yolu düz kas, epitel hücresi, mast hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücrelerinin hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanırlar. β adrenerjik agonistler etkilerini, hücre içi siklik adenosin 3' 5' monofosfatın (cAMP) düzeyini arttıran adenil siklazın aktivasyonu ile gerçekleştirirler. cAMP, hücre içi bazı proteinleri fosforilleyen ve düz kas gevşemesine neden olan protein kinaz A'yı aktive eder (şekil 2. 4). Protein kinaz A'nın katalitik alt grubu da hedef hücrelerde fosforilasyona neden olarak β reseptör stimülasyonunun en önemli fizyolojik etkilerini ortaya çıkarmaktadır. cAMP, hücre içinde bulunan fosfodiesteraz enzimleri ile yıkılır. Fosfodiesteraz tip 3 ve 4'ün en önemli cAMP düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir. β mimetiklerin insan mast hücrelerinden mediatör salınımını engelleyerek inflamasyonu baskıladıkları da düşünülmektedir. Ancak bu etki kortikosteroidler kadar güçlü değildir. Ayrıca submukozal bezlerden mukus sekresyonunu ve hava yolu epitelinden iyon transportunu arttırarak mukosiliyer klirensin artışına neden olmaktadır. β_2 adrenerjik reseptörlerin bir karakteristik özelliği, yüksek dozlarda veya tekrarlayan uygulamalarda desensitizasyondur.



Şekil 2. 4. β_2 agonistlerin etki mekanizması

β_2 mimetikler hava yolu düz kaslarında uzun süreli bronkodilatör etki gösterirler. Düz kaslarda gevşeme, adenil siklaz aktivasyonu sonucu düz kas hücrelerindeki intrasellüler cAMP konsantrasyonunun artışına bağlıdır. Bronkodilatör etkilerinin yanı sıra, düz kas proliferasyonunu inhibe ederek hava yollarındaki yeniden yapılanmayı da engellemektedir. Hücresel düzeyde de özellikle KOAH'lı olgularda vasküler endotele nötrofillerin yapışmasını ve nötrofillerden medyatör salınımını engelleyici, mikroorganizmalara karşı epitel hücrelerini koruyucu, ayrıca mukosiliyer transportu arttırıcı etkileri de bildirilmiştir.

β_2 mimetikler inhalasyon yolu ile (ölçülü doz inhaler, kuru toz inhaler veya nebulizasyon) oral ya da parenteral olarak uygulanabilirler. Inhalasyon yolu, uygulanma kolaylığı, maliyet, oral ya da parenteral kullanımdakine oranla yan etkilerin daha az olması nedeniyle tercih edilmektedir. Kuru toz inhaler (KTİ) ve ölçülü doz inhalerin (ÖDİ) avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. ÖDİ'ler, daha küçük boyuttadır ve daha çok toz içerir; ancak birçok hasta için zor olan el ve nefes alma koordinasyonu gerektirir. Buna karşı KTİ'ler, hasta nefes aldığı anda ilaç geldiğinden, inhalasyon için senkronizasyon gerektirmez. 30 L/dk'lık bir inspiratuvar akım yeterli olmaktadır. Bu özellik hastalar için büyük kolaylık sağlamakta, ancak

maliyet de artmaktadır. Farklı inhalasyon cihazlarının kullanımına yönelik olarak yapılan birçok çalışmada KTİ'lerin, zirve akım hızı, FEV₁ üzerindeki etkilerinin ÖDİ'ler kadar etkili olduğu bildirilmiştir(99)

Kısa etkili β_2 mimetikler olan metaproterenol, salbutamol, levabuterol ve terbutalin'in etkileri dakikalar içinde başlayıp 15–30 dakikada maksimum düzeye ulaşır ve etkileri 4–6 saat kadar sürer. Genellikle iyi tolere edilir ancak tedavi başlangıcında hafif tremor olabilmekte ve tedavi süresince de devam edebilmektedir. Uzun zamandır kullanılmasına rağmen genellikle yan etkiler nedeniyle maksimum dozdan kaçınılmakta ve etkili bronkodilatasyon sağlanamamaktadır.

β_2 mimetiklerin etkinliğini değerlendirmek için salbutamol ile birçok çalışma yapılmıştır. Salbutamol, KOAH'lı olgularda nefes darlığı semptomu, FEV₁ değeri ve yaşam kalitesinde plaseboya göre anlamlı iyileşme sağlamıştır. Belman ve ark. yaptıkları bir çalışmada egzersiz sırasında nefes darlığı ve dinamik hiperinflasyonu azalttığını göstermişlerdir(100).

Uzun etkili β_2 mimetiklerin etki başlama süreleri ise değişkenlik gösterir. Formoterol 1–2 dakikada etki gösterir ve bu etki 9- 12 saat kadar devam eder. Salmeterol ise 20 dakikada etki gösterir ve bu etki 12 saatten uzun sürer.

Formoterol Fumarat: Orta derecede lipofilik özelliği nedeniyle bronş düz kası lipid katmanları arasında kalabilir ve böylece uzun süreli etkiye sahiptir. Sıvı fazda da bulunabildiğinden β_2 reseptörlerin hızlı aktivasyonuna neden olur. Bu şekilde etkisi hızlı başlar. Bağlandığı membrandan yavaş bir şekilde ayrılarak β_2 reseptörlerde etkisini uzun süre devam ettirir ve bu şekilde etkisi de uzun sürer. Formoterol'ün önerilen dozu, ÖDİ veya inhalasyon kapsülleri ile günde iki kez 12 µg'dır. Semptomlar yeterli düzeyde kontrol edilemediğinde ise bu doz ikiye katlanabilir.

Formoterol'ün akciğer fonksiyonları üzerindeki etkisi, kısa etkili β_2 mimetikden daha fazladır. Hafif ve orta KOAH'da 24 µg Formoterol ile 50 µg salmeterol, FEV₁'de ortalama %15'lik bir artışa neden olmuşlardır; FVC'deki artış da benzer bulunmuştur (101). Bu etkilerin yanı sıra yaşam kalitesini de belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (102). Formoterol'ün salmeterol'e göre avantajı, etkisinin kısa etkili β_2 mimetikler gibi hızlı başlaması ve doz arttıkça bronkodilatör etkisinde de artışın görülebilesidir.

Salmeterol Ksinafoat: Salmeterol ve ksinafoik asit ayrı ayrı emilir, dağılır ve elimine edilirler. Salmeterol plazma proteinlerine bağlanırken, ksinafoik asitin farmakolojik aktivitesi yoktur. Salmeterol lipofilik özelliği nedeniyle hücre membranındaki β_2 reseptörlere uzun süreli olarak bağlanır ve bu bölgenin uzun süreli stimülasyonu sonucu etkisini sürdürür.

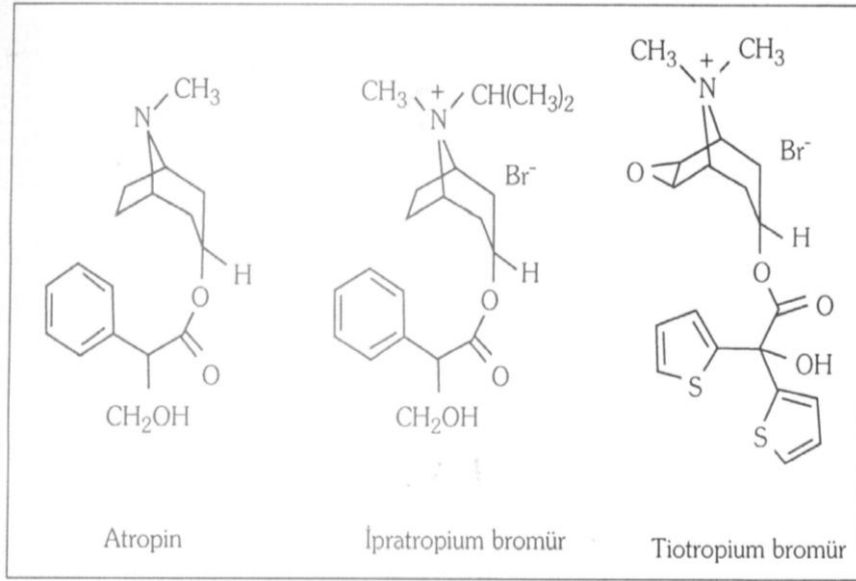
KOAH'lı olgularda salmeterol'ün solunum fonksiyonları üzerine pik düzeyde etkisi 2–5 saat arasında değişir ve etki süresi 12 saat ve üzerinde devam eder. Semptomatik KOAH'lı olgularda yürütülen çok merkezli bir çalışmada; FEV₁ 2 saatte 280 mL'lik bir artış göstermiş ve 12 saat boyunca 180 mL düzeyinde kalmıştır. 1. ve 84. günde de aynı sonuçlar elde edilmiştir. 3-4 aylık tedavi sonrasında taşiflaksi kanıtı bulunmamıştır. Salmeterol ile tedavi sonrasında; nefes darlığında ve akciğer hiperinflasyonunda azalma (103, 104), yaşam kalitesinde artış bildirilmiştir (105).

Uzun etkili β_2 mimetikler, akciğer fonksiyonlarındaki azalmada kısmen geri dönüşe yol açmasına rağmen anlamlı klinik iyileşme sağlayabilir ve atak sayılarını da azaltabilir. Bu şekilde de KOAH'lılar için sağlık giderlerinin azalmasına katkıda bulunmaktadır.

β_2 mimetiklerin yan etkileri: Yan etkiler oral ya da parenteral uygulamaya göre inhalasyon yolu ile daha az görülmektedir. Toksisite, doza bağlıdır ve ekstrapulmoner β reseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkar. Kardiyovasküler yan etkiler ise en ciddi yan etkilerdir. Kan basıncında artış, taşikardi, aritmiler, çarpıntı, kas hücrelerindeki β reseptörlerin uyarılmasına bağlı titreme görülebilir. Titreme, günlük 100 μ g dozda 50 μ g dozuna göre daha belirgindir. β_2 mimetikler pulmoner vazodilatasyonu ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğunu artırarak arteriyel oksijen basıncında geçici ve az miktarda düşmeye neden olabilmektedir. β_2 mimetikler, metabolik yan etkilere de sahiptir. Potasyumun hücre içine yer değiştirmesi ile hipokalemi, ayrıca yüksek dozlarda serum glikoz, insülin, laktat, pirüvat ve serbest yağ asitlerinde artış görülebilir.

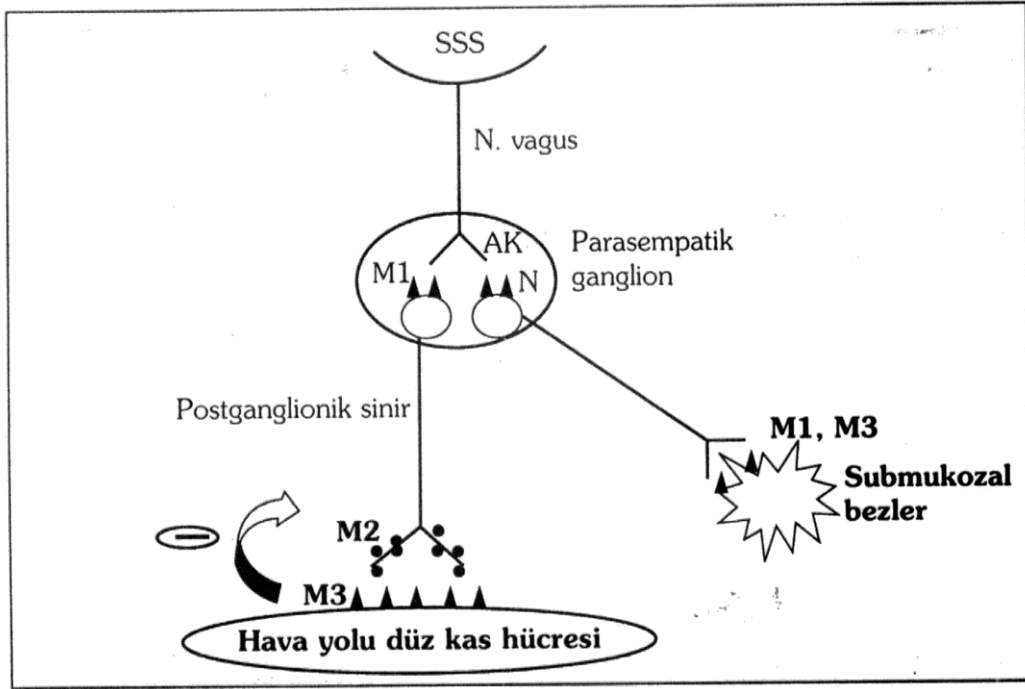
2.8.1.2. Antikolinerjik (Antimuskarinik) İlaçlar:

Antikolinerjik ilaçlar, parasempatolitik, vagolitik ve antimuskarinik ilaçlar olarak da adlandırılırlar. Datura bitkisinde bulunan stramonium muskarinik antagonistik etki gösterir. İki yüzyıl önce Hindistan’da bu bitkinin yaprak ve kökleri nefes darlığını rahatlatmak amacı ile kullanılmaya başlanmıştır. Stramonium tedavisine batıda, 19. yüzyılda, ilk kez astım sigarası olarak kullanılmasıyla başlanmıştır. Atropa belladonna ekstrelerinden elde edilen atropin alkaloidi bilinen ilk antikolinerjiktir. Yirminci yüzyılın son çeyreğinde hava yollarının otonomik innervasyonu ve kolinerjik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla ve yan etkileri düşük antikolinerjik ilaçların geliştirilmesiyle, bu ilaçların kronik hava yolu kısıtlanması bulunan hastalıklarda kullanımı artmıştır. Bunlar; ipratropium bromid, oksitropium bromid ve yeni geliştirilen tiotropium bromiddir. Antikolinerjikler, kuarterner amonyum deriveleridir, atropin molekülünün kimyasal modifikasyonu ile elde edilmişlerdir (106). Doğal antikolinerjik ajan olan atropin tersiyer amonyum bileşiğidir ve suda ve lipitlerde serbest olarak eriyebildiklerinden mukozal yüzeylerden ve deriden emilirler. Tüm vücuda dağılırlar ve kan-beyin bariyerini geçerler. Böylece parasempatik aktiviteyi tüm sistemlerde gösterirler, doza bağlı sistemik yan etkileri de böylece ortaya çıkar. Kuarterner amonyum deriveleri ise mukozal yüzeylerden zayıf bir şekilde emilir ve kan-beyin bariyerini geçemezler, bu nedenle yan etkileri de azdır (Şekil 2. 5).



Şekil 2. 5. Antikolinerjiklerin farmakolojik yapıları

Hava yollarının otonomik innervasyonu; hava yolu çapı, hava yolu düz kas tonusu, kan akımı ve mukus sekresyonunu kontrol eder. Hava yolunun nöral kontrolü oldukça komplekstir. Üç tip nöral kontrol mekanizması hava yolu düz kas tonusunu düzenler. Bunlar; kolinerjik sistem, sempatik sistem ve noradrenerjik nonkolinerjik sistemdir. Kolinerjik sinirler hava yollarının majör nöral bronkokonstrüktör mekanizmasıdır. Kolinerjik sinirler beyinde Nükleus ambigu'stan çıkar, Nervus vagus ile ilerler, hava yolu duvarı içindeki parasempatik gangliyonlarda sonlanır. Bu gangliyonlardan başlayan kısa postganglionik sinirler hava yolu düz kas hücresi ve submukozal bezlerde sonlanır (şekil 2. 6) (107).



Şekil 2. 6. Solunum sistemi kolinerjik innervasyonu ve muskarinik reseptörlerin yerleşimi

Kolinerjik sinirler daha çok büyük hava yollarında sonlanırken, periferik hava yollarında giderek azalır. Bu durum β_2 reseptörlerin tersidir, çünkü β_2 reseptörler büyük çoğunlukla periferik hava yollarında bulunmaktadır (98, 106). Sağlıklı bir kişide bazal kolinerjik innervasyon, bazal motor tonusu sağlar, hava yolu daralmasının tek reversibl komponentidir. Bu sinir uçlarından salınan asetil kolin (AK), düz kas hücresi ve submukozal bezlerde bulunan muskarinik reseptörler yoluyla etkisini gösterir. Muskarinik reseptörler tüm hava yolu düz kas hücrelerinde bulunur. Bugüne kadar beş tip muskarinik reseptör tespit edilmiştir (M1, M2, M3, M4, M5). Hava yolu düz kas hücresinde M1, submukozal bezlerde M1 ve M3 reseptörleri bulunmaktadır; bu reseptörler bronkokonstrüksiyon ve mukus sekresyonunun uyarılmasından sorumludur. Endotel hücrelerinde bulunan M3 reseptörleri aracılığıyla da vazodilatasyon meydana gelir (nitrik oksit yoluyla). M1 reseptörleri aynı zamanda parasempatik gangliyonlarda bulunur, nikotinik (N) reseptörlerle, nöral iletiminden sorumludur. M4 ve M5 reseptörlerin fonksiyonları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (106, 107).

M2 reseptörler ise otoreseptörlerdir, kolinerjik sinir uçlarında bulunur, AK salınımını inhibe eder, vagal bronkokonstrüksiyonu engeller. Bu nedenle bu reseptörlerin bloke edilmesi AK salınımını artırır ve bronkokonstrüksiyona neden olur. Bu otoreseptörlerin normal fonksiyonların baskılandığı durumlarda (örneğin; bronşiyal astım da olduğu gibi), kolinerjik refleks artar, çünkü AK salınımindaki “feed back” inhibisyonu azalmıştır. Öte yandan bu reseptörler bazı viral reaksiyonlarda, inflamatuvar cevaba veya oksidanlara bağlı olarak fonksiyonlarını yitirebilir ve kolinerjik bronkokonstrüksiyona neden olabilir (107).

Antikolinerjikler muskarinik reseptörleri bloke ederek, uyarı geçişini engeller (vagal blokaj yaparlar). AK'nin kompetitif agonistidirler. İpratropium bromid ve atropin gibi nonselektif muskarinik antagonistler M1 ve M3'ün yanı sıra M2'yi de inhibe eder, bu nedenle AK salınımını artırır, kas hücrelerindeki muskarinik inhibisyonu azaltabilirler. M1 ve M3'e yüksek afinite gösteren M2'ye ise düşük afinitesi olan antikolinerjikler KOAH tedavisinde ideal olan ilaçlardır. Yeni geliştirilen Tiotropium bromid bu özelliklere sahip bir antimuskariniktir (108).

Tiotropium Bromid: Tiotropium bromid, kuarterner amonyum yapısı içerir. Bu yapı gastrointestinal sistemden emilimi kısıtlayan önemli bir faktördür. Öte yandan tiotropium bromidin içerdiği tiofen grubu, bu ilaca lipofilik özellik kazandırır.

Beyaz sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada tiotropium bromidin reseptörlere bağlanma afinitesi, ipratropium bromid'in afinitesine benzer bulunmuş, fakat tiotropium bromidin M1 ve M3'den 100 kat daha yavaş ayrıldığı görülmüştür. Öte yandan M2'den ayrılmanın oldukça hızlı olduğu gösterilmiştir (109).

Köpekler üzerinde yapılan başka bir çalışmada, tiotropium bromidin, AK'e bağlı bronkokonstrüksiyonu, ipratropium bromid'den daha uzun süreli olarak önlediği gösterilmiştir. Ayrıca, giderek artan dozlarda uygulanan ipratropium bromid; bronkospazmı %58'den %100'e varan oranlarda inhibe ettiği, bu inhibisyon süresinin 78 dakikadan 107 dakikaya uzayabildiği gösterilmiştir. Öte yandan tiotropium bromidin ise giderek artan dozlarda 6 saate kadar çıkan ve %85'ten %100'e ulaşan bronkospazm inhibisyonuna yol açtığı izlenmiştir.

Tiotropium bromid, ipratropium bromid'den ve atropinden 10 kat daha potent bir ilaç olduğu, tiotropium bromidin insan akciğer muskarinik reseptörlerine oldukça yüksek afinite gösterdiği bilinmektedir (110).

Tiotropium bromidin, ipratropium bromid ve atropin gibi, M2 reseptör yoluyla AK salınımını artırdığı saptanmıştır. Fakat tiotropium bromidden 2 saat sonra bu etkinin sonlandığı, buna karşın bronkodilatör cevabın devam ettiği gösterilmiştir. Böylece ilacın M3 reseptör-kinetik selektivitesinin olduğu kanıtlanmıştır. Sonuçta, tiotropium bromid etkisi yavaş başlayan, uzun süreli etki gösteren, yüksek etkinliğe sahip ve M3 reseptör kinetik selektif etkili bir ilaçtır (110).

Tiotropium bromid sadece lokal etki gösterir, bu nedenle ilaç sonrası plazma konsantrasyonu oldukça düşüktür. İnhalasyondan yaklaşık 5 dakika içinde maksimum plazma konsantrasyonu gözlenir ve bir saatten daha kısa bir zamanda hızla azalır. Düzenli kullanımda ilaç plazma düzeyinin artışına dair bir bulgu elde edilememiştir. Plazmadan eliminasyon yarı ömrü ortalama 5- 6 gündür. %7 oranında idrarla değişmeden atılır (109).

Sağlıklı kişiler üzerinde yapılan çalışmalarda, tiotropium bromidin değişik dozlarda nabız sayısında, kan basıncında, elektrokardiyografide, sekresyonlarda ve rutin laboratuvar tetkiklerinde herhangi bir değişikliğe rastlanmamıştır. Sadece yüksek dozlarda ağızda kuruluk bildirilmiştir (109).

Tiotropium bromidin tedavide önerilen dozu günde bir kez 18 µg'dır, inhalasyon şeklinde kullanılır. İlaç alımından sonra 1 saatten kısa sürede bazı kaynaklara göre 5 dakikada etkisi başlar, 90–120 dakika içinde pik etki görülür ve 24 saat etkisi sürer (109).

Tiotropium Bromidin KOAH Tedavisindeki Yeri: Tiotropium bromidin KOAH'da kullanımına ilişkin yapılan erken dönem çalışmalarda, daha çok ilacın tek doz ve kısa süreli uygulamaları sonrası hastada gözlenen yanıtlar değerlendirilmiş. Maesen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada altı ağır dereceli KOAH'lı olguda (ortalama FEV₁: %46), 10–160 µg, günde tek doz tiotropium bromid, doza bağımlı değişen bronkodilatör etkisi gözlenmiştir. Tiotropium bromid ultrasonik nebulizatör ile beş ayrı dozda (10, 20, 40, 80, 160 µg), ayrı günlerde uygulanmış ve hastaların 24 saat süresince spirometrik ve pletismografik olarak takipleri yapılmıştır. Tedaviden sonra

en yüksek yanıtın 90 ve 120. dakikalarda alındığı ve bu etkinin 10–15 saat sürdüğü, yaklaşık 19 saatten sonra FEV₁'in bazal değere geri döndüğü gözlenmiştir. 80 µg tiotropium bromid ile maksimum bronkodilatör yanıt alındığı (90.dakikada FEV₁'de %47'lik artışın sağlandığı), ilaca bağlı herhangi bir yan etkinin gözlenmediği bildirilmiştir (111). Aynı araştırmacılar 35 KOAH'lı hastaya (ortalama FEV₁: %44), kuru toz halinde günde tek doz olarak 10–80 µg dozlarında uygulamışlar. Tiotropium bromid tedavisinin 1–4 saat içinde pik bronkodilatasyona neden olduğunu (FEV₁'de %19-24'lük düzelme) ve bu bronkodilatasyonun 32 saat kadar sürdüğünü ve tedaviye alınan doz-cevap ilişkisinin lineer olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, KOAH'da tiotropium bromidin uzun etkili bronkodilatasyonda etkili ve güvenilir bir tedavi olduğunu vurgulamışlardır (112).

Littner ve ark.'nın 9 ayrı merkezde 162 KOAH'lı (ortalama FEV₁: % 42, 1.08L) ile tamamladıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada; 4 hafta süreyle, farklı dozlarda (4.5, 9, 18, 36 µg), kuru toz inhaler şeklinde günde tek doz olarak tiotropium bromid uygulamışlar ve olguları spirometrik olarak (FEV₁, FVC, PEF) ve yan etki yönünden takibe almışlardır. Tedavinin birinci haftasında spirometrik olarak alınan belirgin yanıtın dört hafta süreyle devam ettiği görülmüştür. Tedavinin artan dozlarıyla FEV₁'de %7- 19 oranında artışlar kaydedilmiş; FVC'de ise 4.5 ve 18 µg dozlarında anlamlı artışlar; sabah, öğle ve akşam PEF'lerinde de tüm tedavi dozlarında plasebodan farklı olarak artışlar bildirilmiştir. Tedavi kesildikten sonra üç hafta içinde FEV₁ ve PEF'de tedrici olarak, bazal değerlere dönüş görülmüştür. Tedavi süresince yan etki yönünden de takip edilen hastalarda plasebodan farklılık saptanmamış, toplam yedi hastada ağız kuruluğu (üçü 36 µg alanlarda), dört hastada bulantı (ikisi 36 µg alanlarda), altı hastada KOAH atağı (üçü 36 µg alanlarda) gözlenmiştir. Sonuçta yazarlar, KOAH'da tiotropium bromidin efektif bir tedavi olduğunu, 36 µg altındaki dozlarda güvenilirliğin arttığını; özellikle 18 µg'lik tedavinin uzun süreli KOAH tedavisinde oldukça güvenli olduğunu bildirmişlerdir (113).

Casaburi ve ark.'nın üç ay süreyle, günde tek doz 18 µg tiotropium bromidin plaseboya etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırdıkları çok merkezli, randomize, çift kör çalışmada; 470 KOAH'lı (ortalama FEV₁: %38.6) hastanın 279'u tiotropium bromid, 191'ine plasebo verilmiştir. FEV₁ ve FVC'deki en iyi yanıt

(%12’lik artış) sekizinci günde sağlanmış ve bu etkinin tedavi süresince devam ettiği; kurtarıcı ilaca ihtiyacın azaldığı; sabah-akşam PEF değerlerinin arttığı gözlenmiştir. Hışiltı, nefes darlığı, öksürük ve göğüste sıkışma hissi yönünden global olarak takip edilen hastaların birinci haftadan itibaren semptom skorlarında belirgin düzelme kaydedilmiş; özellikle hışiltı ve nefes darlığında anlamlı düzelme tespit edilmiştir. En sık yan etki olarak ağız kuruluğu görülmüştür. Araştırmacılar sonuçta tiotropium bromidin KOAH’ın düzenli tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (114).

Yine Casaburi ve ark.’nın bir yıl süreyle uygulanan günde tek doz 18µg tiotropium bromidin, KOAH’da etkinlik ve güvenilirliğine yönelik bir çalışmada; 550 KOAH’lı (ortalama FEV₁: %39) hastada uzun süreli tedaviyle, FEV₁’de %11-13’lük, FVC’de ve PEF’de %12-13’lük artış gözlemişlerdir. Olguların yaşam kalitesi “St. George’s Respiratory Questionnaire (SGRQ) ve “Short form-36 (SF-36)” ile değerlendirilmiş ve plaseboya göre anlamlı düzelme kaydedilmiştir. Ataklar yönünden de takip edilen olguların, atak sıklığında azalma tespit edilmiş; tedavi grubunda %36 oranında, plasebo grubunda %42 oranında atak tespit edilmiştir. Tedavi alanlarda ataktan sonra hastaneye yatış oranı ve yatış süresinde anlamlı azalma bulunmuştur. Ağız kuruluğu %16 olguda gelişmiştir. Tiotropium bromid KOAH’da etkin bir tedavidir, nefes darlığını, atak sayısını ve hastaneye yatışı azaltır ve yaşam kalitesini arttırır (115, 116).

van Noord ve ark. tarafından tiotropium bromid ve ipratropium bromid’in farmakodinamik özelliklerini in vivo göstermek amacı ile yapılan çalışmada; 35 KOAH’lı (ortalama FEV₁: %38) olgunun üçte ikisine günde tek doz 18 µg tiotropium bromid, üçte birine ise günde dört kez 40 µg ipratropium bromid uygulanmış. Belirli aralılarda spirometrik çalışma yapılmış. Tiotropium bromid inhalasyonundan 30 dakika sonra FEV₁’de anlamlı artışın başladığı (%21), pik artışın ise 3–4 saatte sağlandığı (%30) ve 8 saate kadar %23’lük artışın korunduğu; tedavinin ikinci gününde aynı ölçüm değerlerinin daha yüksek olduğu; sekizinci günde ise FEV₁’de bazale göre %18’lik artışın stabil kaldığı gösterilmiştir. FEV₁’deki bu düzelmelerin yaklaşık %90’ı ilk 24 saat içinde sağlanmıştır (%16’lık artış). FVC’deki düzelme ise FEV₁’e göre biraz daha gecikmiş; FEV₁ ilk 48 saatte sabit düzeye ulaştığı halde FVC’deki artışlar daha sonraki günlerde devam etmiştir.

Yazarlar tiotropium bromidin FVC'ye olan tedrici etkisinin hiperinflasyondaki düzelmeyi gösterdiğini düşünmüşlerdir (117).

Tiotropium bromid ile ipratropium bromid'in etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada; günde tek doz 18 µg tiotropium bromid tedavisinin spirometrik olarak ve salbutamole gereksinim yönünden, günde dört kez 40 µg ipratropium bromidden daha üstün olduğu gösterilmiştir (118).

Yine spirometrik ve klinik olarak her iki ilacın tedavi etkinlikleri ve güvenliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; tiotropium bromid alan hastalarda SGRQ'nun total ve etki skorunda belirgin düzelme ve salbutamole gereksinimde azalma bildirilmiştir. Öte yandan tiotropium bromid tedavisiyle, atak sayısında anlamlı azalmayı, ilk atağa kadar geçen sürede ve atağa nedeniyle hastaneye yatış aralıklarında uzama sağladığı; yan etki açısından da ağız kuruluğu dışında bir fark olmadığı bildirilmiştir (119).

Tiotropium bromid ve uzun etkili β_2 mimetik olan salmeterolün KOAH'da etkinlik ve güvenilirlik yönünden karşılaştırıldığı, uzun dönem uygulamalı (altı ay), plasebo kontrollü bir çalışmada; her iki ilacın ilk 12 saatteki FEV₁ üzerine olan etkisinin benzer olduğu; 24 hafta sonunda ise tiotropium bromid alan hastalarda FEV₁'deki ve FVC'deki düzelmenin daha fazla olduğu bulunmuştur. SGRQ'da görülen değişimin de daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuçta tiotropium bromidin bu hastalarda salmeterole göre daha etkili bronkodilatasyona, nefes darlığında azalmaya ve yaşam kalitesinde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (119, 120, 121).

2.8.1.3. β_2 mimetik – Antikolinergik Kombinasyon Tedavisi:

KOAH'lı hastalarda β_2 mimetik ve bir antikolinergik ajandan oluşan kombinasyon tedavisin, tek bir ajana kıyasla etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğunda, birleşim tedavisinin daha iyi bronkodilatasyon sağladığı gösterilmiştir.

Orta-ağır KOAH'ı olan 534 olguda, ipratropium bromid ve salbutamol kombinasyonu tek başına ipratropium bromid (40 µg) ve salbutamol (200 µg) tedavisinden daha fazla bronkodilatasyon sağlamıştır. FEV₁'deki zirve artış salbutamol için 290mL, ipratropium bromid için 300mL ve kombinasyon tedavisinde

370mL bulunmuştur (98). Sonuç olarak kombinasyon tedavisi, tek başına yüksek doz kullanımından daha etkili bulunmuştur.

Kombinasyon tedavisinin bir avantajı da tedavi sırasında ortaya çıkabilecek yan etkilerin az olmasıdır. Aynı zamanda kombinasyon tedavisi ile hasta uyumunun sağlanması ve maliyet açısından da yararlar bildirilmiştir (98).

Cazzola ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 20 stabil dönemdeki KOAH hastası günde tek doz 12 µg formoterol, 18 µg tiotropium bromid ve kombinasyonlarının uygulandığı üç gruba ayrılmışlar. 24 saat süreyle tekrarlayan FEV₁ ölçümleri yapılmış. Formoterol'ün tek başına ve tiotropiumla kombine olarak kullanıldığında, tek başına tiotropium bromid kullanımına göre, bronkodilatör etkisinin daha fazla olduğu ve daha hızlı başladığı saptanmıştır. 24. saatteki ortalama FEV₁ düzeyinin, ilaç uygulaması öncesine göre tek başına tiotropium bromid ve tiotropium-formoterol kombinasyonunu takiben belirgin yükseldiği gözlenmiştir. Tiotropium bromidin ise uzun süreli bronkodilatasyon sağladığı ve formoterol eklenmesi ile hızlı ve daha yüksek pik etki yaptığı gösterilmiştir (122, 123).

van Noord ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 71 stabil dönemdeki KOAH'lı hasta çalışmaya alınmış (ortalama FEV₁: %37). Hastalar günde tek doz 18 µg tiotropium bromid, günde iki kez 12 µg formoterol ve her ikisinin de günde bir kez verildiği gruplara ayrılmış. 24 saat süreyle FEV₁ ve FVC değişimleri ve kurtarıcı ilaç ihtiyaçları izlenmiştir. Tiotropium bromid grubunda FEV₁ artışının 30.dakikada başladığı görülmüş. Günde iki kez formoterol alan grupta ise FEV₁' in 8. saatten sonra azaldığı görülmüş. Çalışmada FEV₁ için ilk 12 saatlik sürede tiotropium bromid alanlarda günde iki kez formoterol alan gruba göre anlamlı artış saptanırken, sonraki 12 saatlik sürede fark saptanmamış. Kombine grupta ise, tek başına verilen gruplara göre her iki zaman periyodunda da anlamlı artış saptanmış. Kombinasyon grubunda, tek başına tiotropium bromid alan gruba göre en anlamlı artış 30.dakikada saptanırken, günde iki kez formoterol alan grupta en anlamlı artış 8. saatte saptanmış. FVC için değerlendirildiğinde ise FEV₁ değişiklikleri ile uyumlu idi. Kombinasyon grubunda kurtarıcı ilaç kullanımı diğer gruplara göre anlamlı oranda düşük saptanmış (124, 125).

van Noord ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada 95 stabil dönemdeki KOAH'lı hasta (ortalama FEV₁: %38), üç gruba ayrılmışlar. 1. grup günde tek doz 18 µg tiotropium bromid, 2. grup günde tek doz 18 µg tiotropium bromid ve günde tek doz 12 µg formoterol, 3. grup ise günde tek doz 18 µg tiotropium bromid ve günde iki kez 12 µg formoterol almaktaymış. Hastaların SFT ölçümleri ve kurtarıcı ilaç kullanım ihtiyaçları takip edilmiş. SFT ölçümlerinde ilk 12 saatlik periyotta tek başına tiotropium bromid alan gruba, günde bir veya iki kez formoterol eklenmesi ile FEV₁'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış. İkinci 12 saatlik periyotta ise tek başına tiotropium bromid alan gruba günde bir kez formoterol eklenmesi ile FEV₁'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış. Tiotropium bromide günde iki kez formoterol eklendiğinde ise, hem tek başına tiotropium bromid alan hemde günde bir kez formoterol ile birlikte verilen gruplarda FEV₁'de istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmış. Formoterol alan gruplarda, alınan formoterol dozu ile ters orantılı olmakla birlikte, kurtarıcı ilaç ihtiyacı daha az görülmüş (126).

2.8.2.Glukokortikosteroidler

KOAH hastalarında inhale glukokortikosteroidlerle düzenli tedavi FEV₁ düzeyinde uzun dönemde bir artma sağlamamaktadır. Bununla birlikte, FEV₁ < beklenenin %50'si olan (evre III ve IV) ve tekrarlayan (örneğin; son 3 yılda üç kez) alevlenmeler gelişen semptomatik KOAH hastalarında düzenli inhale glukokortikosteroid tedavisi uygundur (Kanıt A). Bu tedavinin alevlenme sıklığını azalttığı, böylece sağlık durumunu iyileştirdiği (Kanıt A) ve inhale glukokortikosteroid tedavisinin kesilmesinin bazı hastalarda alevlenmelere yol açabildiği gösterilmiştir. KOAH'da daha uzun süreli birkaç inhale glukokortikosteroid çalışmasının bir araya getirilerek verilerinin yeniden analizinde, tedaviyle bütün nedenlere bağlı mortalitenin azaldığını düşündüren sonuçlar alınmıştır; ancak güncel tedavi önerilerinde değişiklik yapılmadan önce ileriye dönük çalışmalarla bu sonucun doğrulanması gerekmektedir. Bir inhale glukokortikosteroid ve bir uzun etkili β_2 mimetik kombinasyonu, her iki ilacın tek başına uygulanmasından daha etkilidir (5) (Kanıt A). KOAH'da inhale glukokortikosteroidlerin doz-yanıt ilişkisi ve uzun dönemli güvenilirliği bilinmemektedir.

KOAH'da uzun dönemli oral glukokortikosteroid tedavisi önerilmemektedir (Kanıt A). Uzun dönemli sistemik glukokortikosteroid tedavisinin yan etkilerinden biri ste-

roid miyopatisidir (5); bu da ileri KOAH bulunan kişilerde kas zaafına, fonksiyonelliğın azalmasına ve solunum yetersizliğine katkıda bulunmaktadır.

2.8.3. Diğer Farmakolojik Tedaviler

Aşılar: İnfluenza aşısı KOAH hastalarında ciddi hastalık ve ölüm riskini yaklaşık %50 azaltabilmektedir (Kanıt A). İleri yaştaki KOAH hastalarında daha etkili olması nedeniyle, ölü ya da canlı inaktive edilmiş virüs içeren aşılar önerilmektedir. Aşının etkili olması için her yıl suşlar uyarlanmaktadır ve aşı yılda bir kez tekrarlanmalıdır. Altmış beş yaş ve üzerindeki KOAH hastalarında pnömokoksik polisakkarid aşı önerilmektedir. Ayrıca, bu aşının FEV₁'i < beklenenin %40'ı olan 65 yaşın altındaki KOAH hastalarında toplumda edinilmiş pnömoni insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (5) (Kanıt B).

α_1 -antitripsin düzeyini artırma tedavisi: Şiddetli kalıtsal α_1 -antitripsin eksikliği ve kalıcı amfizem bulunan genç hastalar α_1 -antitripsin düzeyini artırma tedavisine uygundur. Bununla birlikte, bu tedavi çok pahalıdır, birçok ülkede ilaç bulunmamaktadır ve KOAH'ın α_1 -antitripsin eksikliğiyle ilgili olmadığı hastalarda önerilmemektedir (Kanıt C).

Antibiyotikler: KOAH'da profilaktik amaçla sürekli antibiyotik kullanılmasının alevlenmelerin sıklığı üzerinde hiçbir etki yapmadığı gösterilmiş ve 5 yıl boyunca kış aylarında sürdürülen kemoprofilaksinin etkinliğini araştıran bir çalışmada hiçbir yarar sağlanmadığı sonucuna varılmıştır. Günümüzde infeksiyöz KOAH alevlenmeleri ve diğer bakteriyel infeksiyonlar dışında antibiyotik kullanımının yararlı olduğunu gösteren kanıt bulunmamaktadır (5) (Kanıt A).

Mukolitik mukokinetik, mukoregülatör ilaçlar: Bu grup içinde ambroksol, erdos-tein, karbosistein, iyotlanmış gliserol yer almaktadır. KOAH'da düzenli mukolitik kullanılması bir dizi uzun dönemli çalışmada değerlendirilmiş ve çelişkili sonuçlar alınmıştır. Mukolitik tedavisinden visköz balgamı olan az sayıda hasta yararlansa da (5), genel yararın çok az olduğu düşünülmektedir ve günümüzde bu ilaçların yaygın kullanımı önerilmemektedir (Kanıt D).

Antioksidanlar: Küçük çaptaki bazı çalışmalarda antioksidanların, özellikle de N-asetilsistein tedavisinin alevlenme sıklığını azalttığı bildirilmiş, bu da yineleyen alevlenmeler bulunan hastaların tedavisinde bu ilaçların bir rolü olabileceği spekülasyonuna yol açmıştır (Kanıt B). Bununla birlikte, büyük çaplı, rasgele yöntemli, kontrollü bir çalışmada, inhale glukokortikosteroid tedavisi uygulanmayan hastalar dışında, N-asetilsistein tedavisinin alevlenme sıklığı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (5).

İmmün regülatörler (immün simülatörler, immün modülatörler): KOAH'da bağışıklığı düzenleyici bir ilacın kullanıldığı çalışmalarda hastalığın şiddetinde ve alevlenme sıklığında azalma olduğu görülmektedir. Bununla birlikte, bu tedavinin düzenli kullanılmasının önerilebilmesi için uzun dönemli etkilerinin araştırıldığı ek çalışmalara gerek vardır (5).

Öksürük giderici ilaçlar (antitussifler): KOAH'da öksürük zaman zaman rahatsız edici bir semptom sayılsa da, önemli bir koruyucu rol oynamaktadır. Dolayısıyla, stabil KOAH'da düzenli öksürük giderici ilaç uygulanması önerilmemektedir (5) (Kanıt D).

Vazodilatörler: KOAH hastalarında inhale nitrik oksit hipoksik ventilasyon-perfüzyon dengesi regülasyonunu değiştirdiği için, gaz alışverişini olumsuz etkileyebilir (5). Dolayısıyla, eldeki kanıtlara dayanarak stabil KOAH'da nitrik oksit için kullanım endikasyonu yoktur.

Narkotikler (morfin): İleri evre KOAH hastalarında oral ve parenteral opioidler nefes darlığı tedavisinde etkilidir. Kanıtlar nebülize opioidlerin etkili olup olmadığı konusunda karara varmak için yeterli değildir. Bununla birlikte, bazı klinik çalışmalar nefes darlığının kontrol altına alınmasında kullanılan morfinin ciddi istenmeyen etkileri olabileceğini ve yararlarının az sayıda duyarlı kişiyle sınırlı olduğunu düşündürmektedir (5).

Diğerleri: Nedokromil, lökotrien modifiye edici ilaçlar ve alternatif sağaltım yöntemleri (örneğin; bitkisel ilaçlar, akupunktur, homeopati) KOAH hastalarında yeterince sınanmamıştır ve bu nedenle günümüzde önerilemez.

2.8.4.Farmakolojik olmayan tedaviler

Rehabilitasyon: Pulmoner rehabilitasyonda başlıca hedefler semptomları azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek ve günlük yaşam aktivitelerine fiziksel ve duygusal katılımı artırmaktır. Bu hedeflere ulaşmak için, KOAH ilaç tedavisinden yeterince sonuç alınamayan birçok sorun pulmoner rehabilitasyonda ele alınmaktadır. Bunlar arasında özellikle evre II ile evre IV arasındaki KOAH hastalarını etkileyen kondisyon kaybı, görece sosyal tecrit, duygudurum değişiklikleri (özellikle depresyon), kas kaybı ve kilo kaybı gibi sorunlar bulunmaktadır.

Oksijen Tedavisi: Kronik solunum yetersizliği bulunan hastalarda uzun süreli oksijen uygulamasının (günde >15 saat) sağkalımı olumlu etkilediği gösterilmiştir. Bu uygulama hemodinamik ve hematolojik özellikler, egzersiz kapasitesi, akciğer mekaniği ve mental durum üzerinde de yararlı etki yapabilir (5).

Uzun süreli oksijen tedavisi şu özellikteki KOAH hastalarında uygulanmaktadır:

Mutlak ölçütler :

- $\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$ veya $\text{SaO}_2 \leq \%88$
(en az 3–4 haftalık stabil dönemde)

Kor pulmonale varlığında :

- PaO_2 55–59 mmHg ve $\text{SaO}_2 \geq 89$ olması
- EKG’de “p” pulmonale bulunması, hematokritin $>\%55$ olması, konjestif kalp yetmezliği

Sadece özel durumlarda :

- $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$ veya $\text{SaO}_2 \geq \%90$
- Noktürnal desatürasyonun ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$) CPAP ile düzeltilemediği uyku apne olguları gibi özel klinik durumlar (Sadece efor ya da uyku sırasında desatürasyon geliyorsa, uyku ve efor sırasında da oksijen tedavisi uygulanmalıdır)

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, EKG: Elektrokardiyogram.

Oksijen tedavisinde birincil hedef deniz seviyesinde ve istirahat halinde başlangıçtaki PaO₂ değerini en az 60 mmHg düzeyine çıkararak ve/veya SaO₂ değerini en az %90 düzeyinde tutarak, yeterli oksijeni sağlamak ve yaşamsal organların fonksiyonunu korumaktır. Uzun süreli oksijen kullanımı kararında, uyanır uyanmaz alınan arter kanındaki PaO₂ değerleri temel alınmalıdır. Reçetede mutlaka oksijen desteğinin kaynağı (gaz ya da likit), uygulama yöntemi, kullanım süresi ve istirahat halinde, egzersiz sırasında ve uykuda akım hızı belirtilmelidir.

Ventilasyon Desteği: KOAH'a bağlı kronik solunum yetersizliği olan kişilerde uzun süreli invazif olmayan pozitif basınçlı ventilasyonu (noninvasive positive-pressure ventilasyon: NIPPV) rutin tedavi olarak önermek mümkün olmasa da, seçilmiş bir hasta altgrubunda, özellikle gündüz belirgin hiperkapnisi olanlarda uzun süreli oksijen tedavisiyle birlikte NIPPV uygulamak belirli ölçüde yararlı olabilir (5).

Cerrahi Tedaviler:

Büllektomi: Dikkatle seçilmiş hastalarda bu girişim nefes darlığını azaltma ve akciğer fonksiyonunu iyileştirmede etkilidir (5) (Kanıt C). Hastanın bül rezeksiyonuna uygun olup olmadığına karar vermeden önce, toraks BT görüntülemesi, arteriyel kan gazı ölçümü ve kapsamlı solunum fonksiyon testleri yapılması zorunludur.

Akciğer Hacim Azaltma Cerrahisi: Akciğer hacim azaltma cerrahisinin ilaç tedavisiyle karşılaştırıldığı 1200 hastayı kapsayan çok merkezli büyük ölçekli bir çalışmada, üst lob amfizemi ve düşük egzersiz kapasitesi olan hastalardan cerrahi girişim uygulananlarda 4.3 yıl sonra sağkalım oranının, ilaç tedavisi uygulanmış benzer hastalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%39.7' ye karşı %54). Ayrıca, cerrahi hastalarında maksimum iş kapasitesinde ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde daha fazla düzelme sağlanmıştır. Cerrahi girişim öncesinde egzersiz kapasitesi yüksek olan ve farklı bir amfizem dağılımı bulunan hastalarda cerrahi yaklaşımın ilaç tedavisine üstünlüğü daha az anlamlıdır. Bu çalışmada seçilmiş bir hasta grubunda çok olumlu sonuçlar elde edilmiş olmasına karşın (5), akciğer hacim azaltma cerrahisi pahalı bir palyatif cerrahi girişimdir ve yalnızca dikkatle seçilmiş bazı hastalarda önerilebilir.

Akciğer Transplantasyonu: Uygun şekilde seçilmiş bazı çok ileri KOAH hastalarında, akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi artırdı-

ğı gösterilmiştir (Kanıt C). Akciğer transplantasyonuna sevk ölçütleri $FEV_1 < \text{beklenenin } \%35'i$, $PaO_2 < 55-60 \text{ mmHg}$, $PaCO_2 > 50 \text{ mmHg}$ ve ikincil pulmoner hipertansiyon olmasıdır (5).

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.HASTA GRUBU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan onay alındı ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na 2006 ve 2007 tarihleri arasında başvuran GOLD 2006'ya göre stabil dönemdeki orta-ağır KOAH tanısı almış, 24 saat bronkodilatör tedavi almadan sorunsuz dönem geçirebilecek ve ek hastalıkları bulunmayan olgular çalışmaya dahil edildi. Onamları alınan 33 olgu prospektif olarak çalışmaya alındı. 4 olgu SFT'ye koopere olamadığı için çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları 62.1 ± 12 idi. % 6.1'i (n:2) kadın, %93.9'u (n: 31) erkekti. Ortalama hastalık süresi 9.6 ± 5.9 yıl olarak saptandı.

Hastaların demografik ve bazal karakteristik özelliklerin tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3. 1. Hastaların demografik ve bazal karakteristik özellikleri

	T+P	T+F	Toplam
Hasta sayısı	16	17	33
Yaş	61.2 ± 13	62.8 ± 11	62.1 ± 12
Kadın/ Erkek	0/ 16	2/ 15	2/ 31
Sigara içmeyen	1	4	5
Sigara içen	15	13	28
Sigara hikâyesi (p-y)	41 ± 29.1	35 ± 22.7	38.8 ± 26
KOAH süresi (yıl)	10.8 ± 6.9	8.4 ± 4.7	9.6 ± 5.9
FEV ₁ (beklenenin %'si)	%48±23	%40±17	%44±20

3.2. YÖNTEM

Olgular rastgele Tiotropium Bromid+ Plasebo (T+P), Tiotropium Bromid+ Formoterol (T+F) gruplarına ayrıldı. Olguların almakta oldukları bronkodilatör tedavileri 24 saat süreyle kesildi. Bu süre zarfında nefes darlığı olan hastaya inhale yolla kısa etkili β_2 mimetik kullanılması planlandı. Bu, ilaç etkilerinin temizlenme gününün ertesinde, tüm hastalara oda havasında dik oturur pozisyonda burun kısılacı kullanılarak ML 3500 MK6 model spirometri ile SFT yapıldı. Bazal SFT (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , PEF, MMF) değerleri alındı. Her hastaya en az üç test yaptırıldı ve en iyi değer kaydedildi. Eğer sekiz kez tekrarlanmasına rağmen kabul edilebilir bir sonuç elde edilemediyse test sonlandırıldı. Ardından her iki gruba da kuru toz formunda tek seferde 18 μg T ve Plasebo veya 18 μg T ve 12 μg F uygulandı. 20.dakika, 120.dakika, 6.saat ve 24.saatte SFT'leri tekrarlandı. İlaç ve plasebo uygulamaları çalışmadan habersiz bir hemşire tarafından yapıldı. Plasebo olarak, hastalara ilaç kullanımı eğitimi amacıyla temin edilen plasebo kapsülleri kullanıldı.

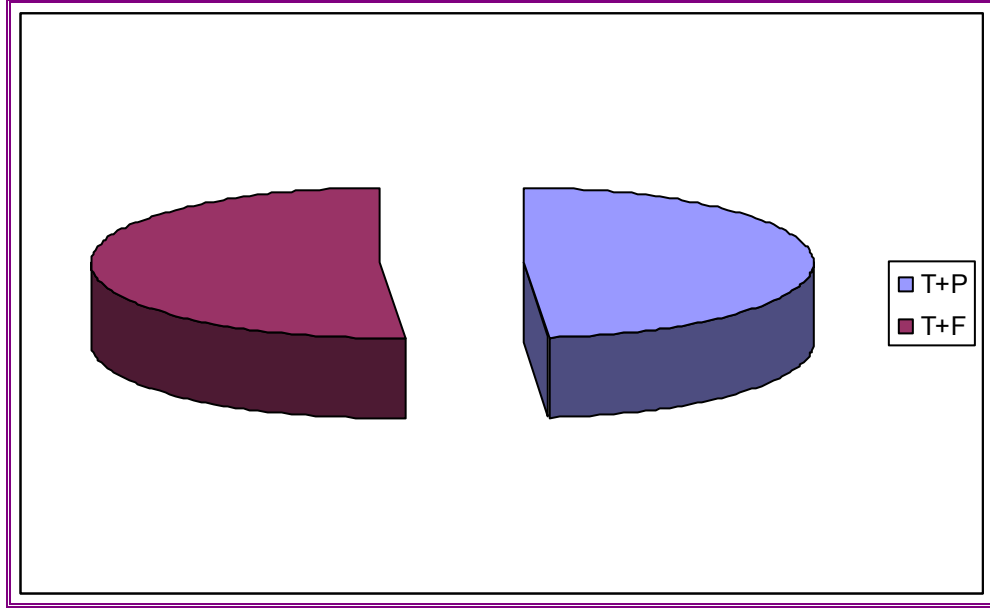
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz SPSS 11.5(statistical pacage for Social Sciences for Windows) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm parametrelerin ayrı ayrı ortalama, standart sapma ve medyan değerleri hesaplandı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara ve KOAH süreleri t-testi, ki-kare, Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Her bir grup için ayrı ayrı bazal, 20.dakika, 120.dakika, 6.saat ve 24.saat ölçümleri Friedman testi ile değerlendirildi. Farklılığın hangi ölçüm zamanından kaynaklandığı Multiple comparisons test ile bakıldı ve değerlendirmede Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Başlangıca göre hesaplanan yüzde değişimlerinin iki grupta farklı olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

BÖLÜM 4

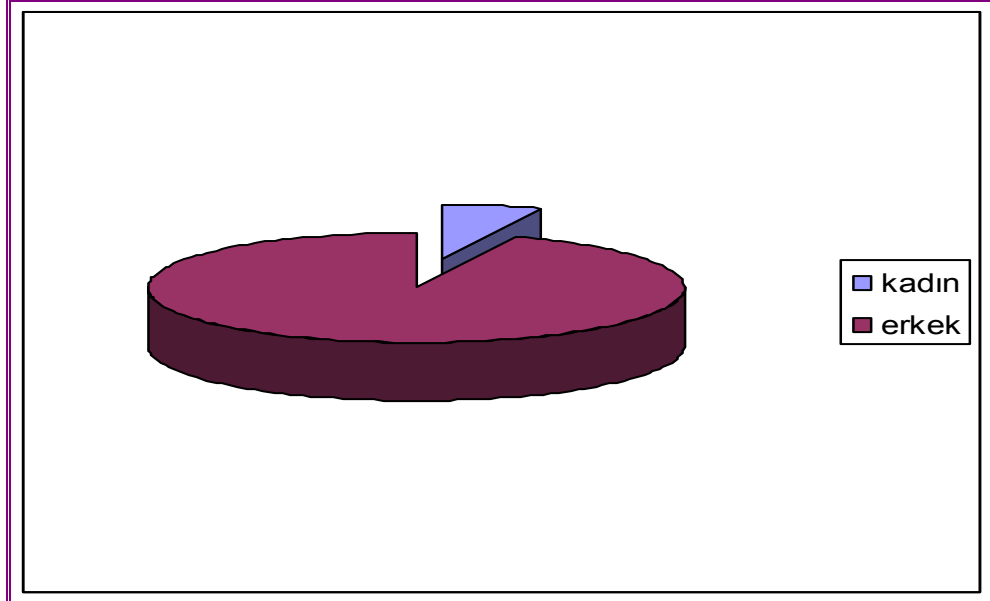
BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 orta-ağır evrede KOAH hastanın 16'sı T+P grubundan, 17'si T+F grubundan idi.



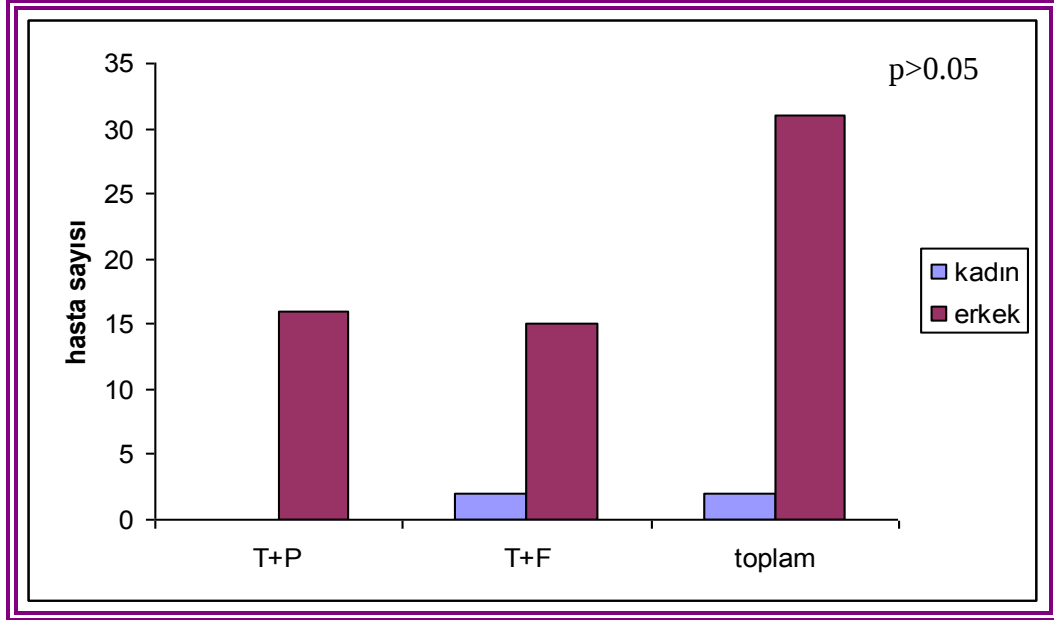
Şekil 4. 1. Hastaların gruplara göre ayrımları

Çalışmaya katılan toplamda 33 hastanın 2'si (% 6.1) kadın, 31'i (% 93.9) erkekti.



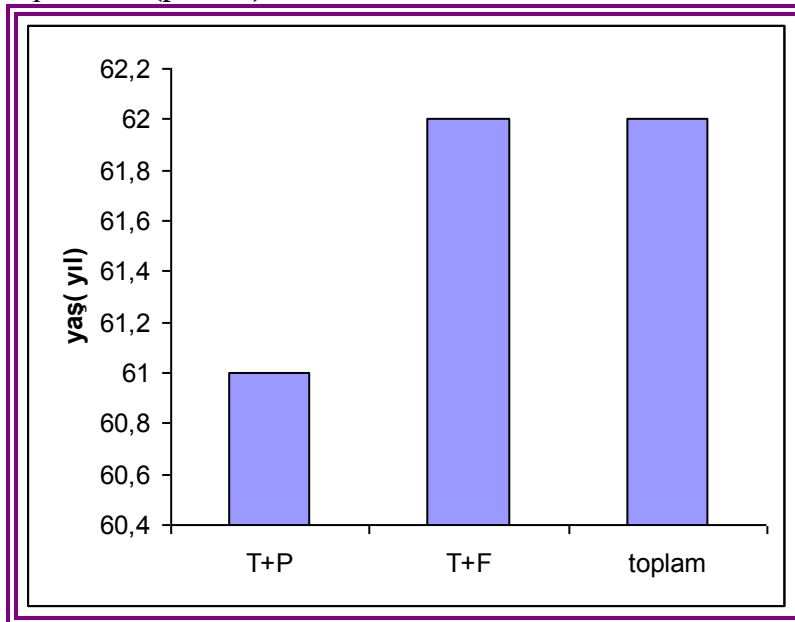
Şekil 4. 2 Hastaların kadın ve erkek oranları

Gruplar arasında kadın erkek dağılımına bakılacak olursa T+P grubunda hiç kadın hasta bulunmazken 16 hastanın hepsi erkekti. T+F grubunda ise 2'si (%11.8) kadın, 15'i(% 88.2) erkekti. Yapılan istatistiksel değerlendirmede bu fark anlamlı bulunmadı($p>0.05$).



Grafik 4. 1. Gruplara göre kadın ve erkek sayıları

Hastaların ortalama yaşları 62.1 ± 12 idi. T+P grubunda ortalama yaş 61.2 ± 13 iken, T+F grubunda ise 62.8 ± 11 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı($p>0.05$).



Grafik 4. 2. Gruplara göre yaş dağılımları

Her iki grupta toplam 5 hasta (%15.2) sigara içmiyordu. Bunlardan 1'i (% 6.3) T+P grubunda, 4'ü (%23.5) T+F grubundan idi. Sigara içmeyen bu beş olgunun özellikleri tablo 4. 1.'de özetlenmiştir. Kalan 28 hasta (%84.8) sigara içiyordu. Bunlardan 15'i (%93.8) T+P grubunda, 13'ü (%76.5) T+F grubunda idi. Sigara içen ve içmeyenlerin sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4. 2).

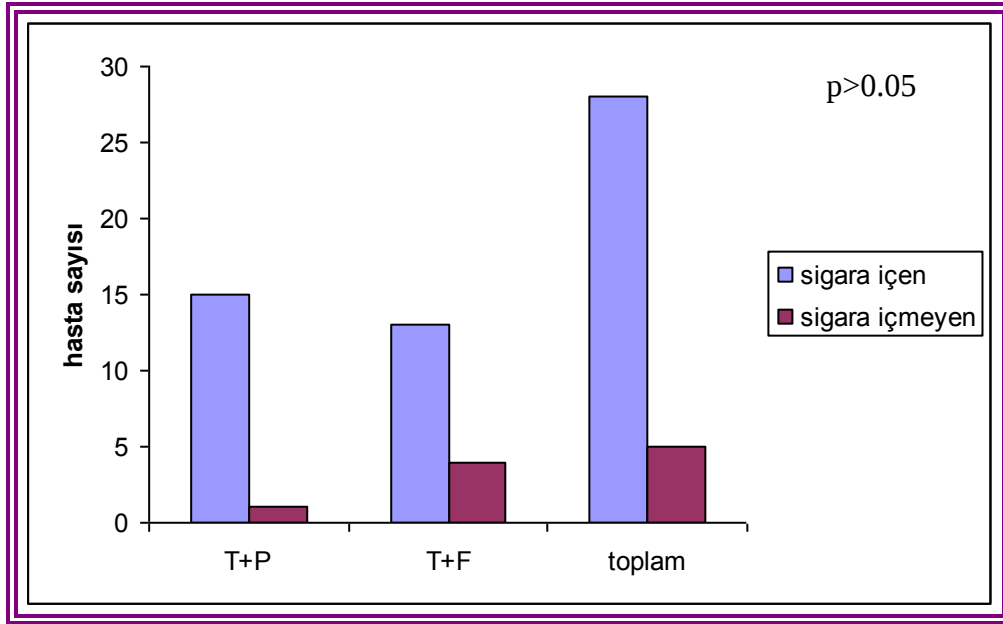
Tablo 4. 1. Sigara içmeyen beş olgunun özellikleri

Yaş (yıl)	Cinsiyet	Meslek	Maruziyet
70	Kadın	Ev hanımı	Biyomas maruziyeti
48	Erkek	Aşçı	İyi havalandırılmayan çalışma ortamı
73	Erkek	Temizlik görevlisi	Toza maruziyet, kimyasal?
69	Erkek	Memur	Toza maruziyet, kimyasal?
76	Erkek	Memur	Toza maruziyet, kimyasal?

Tablo 4. 2 Gruplara göre sigara içen ve içmeyenlerin sayı ve yüzde değerleri

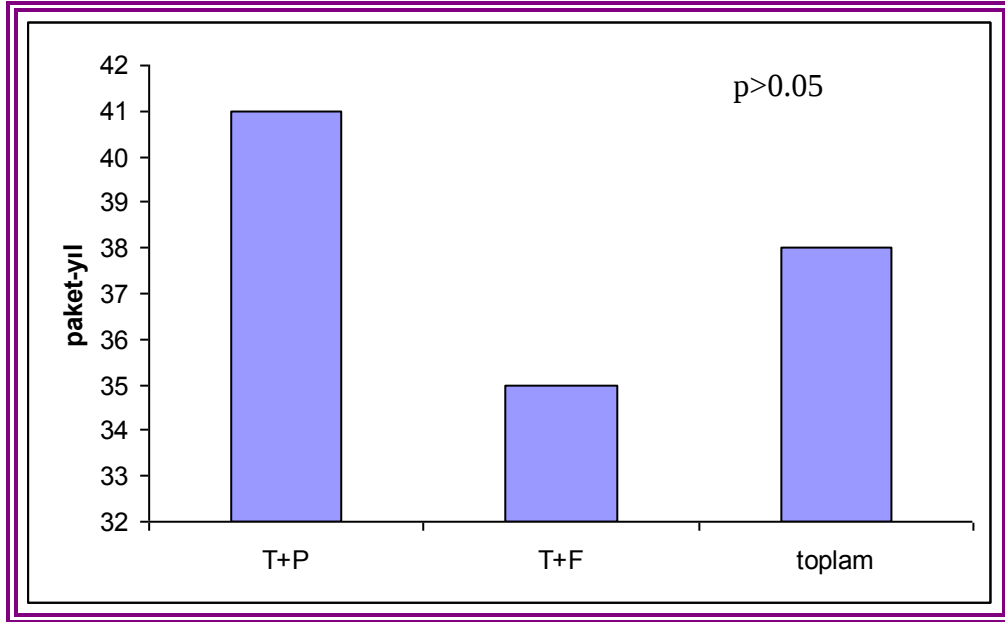
	Sigara içmeyen		Sigara içen	
	n	%	n	%
T+P	1	% 6.3	15	% 93 . 8
T+F	4	% 23. 5	13	% 76. 5
Toplam	5	% 15. 2	28	% 84 .8

n: hasta sayısı



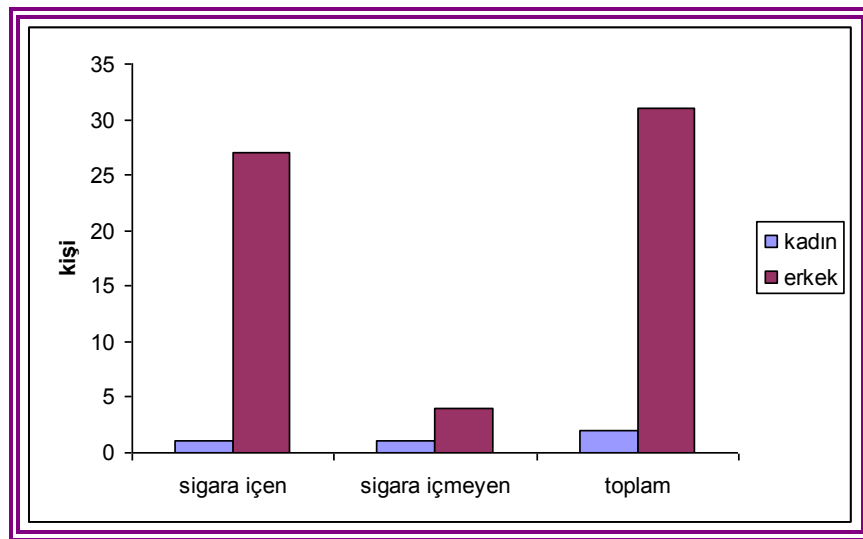
Grafik 4. 3 Gruplara göre sigara içen ve içmeyen hastaların dağılımı

Her iki grupta sigara içen olgular ortalama 38.8 ± 26 paket-yıl (p-y) sigara içmişti. Bu değer, T+P grubunda 41 ± 29.1 p-y, T+F grubunda ise 35 ± 22.7 p-y idi. İki grup sigara alışkanlığı açısından birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$).



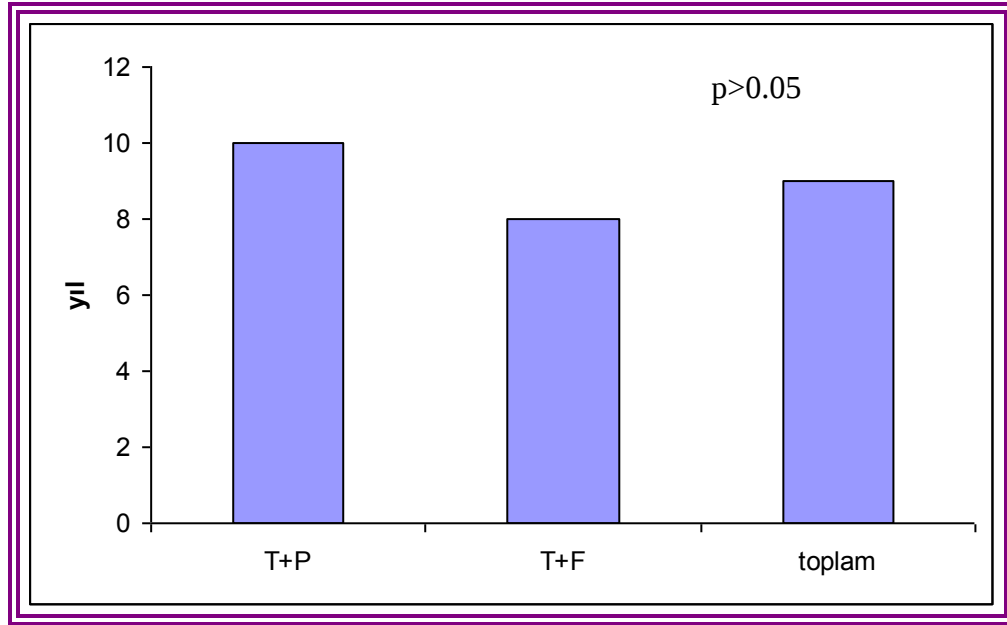
Grafik 4. 4 Gruplara göre sigara içme miktarları

Sigara içen ve içmeyen olgular cinsiyet farkına göre değerlendirildiğinde ise sigara içen 28 olgudan 1'i kadın, 27'si erkekti. Sigara içmeyen 5 olgunun ise yine 1'i kadinken 4'ü erkekti.



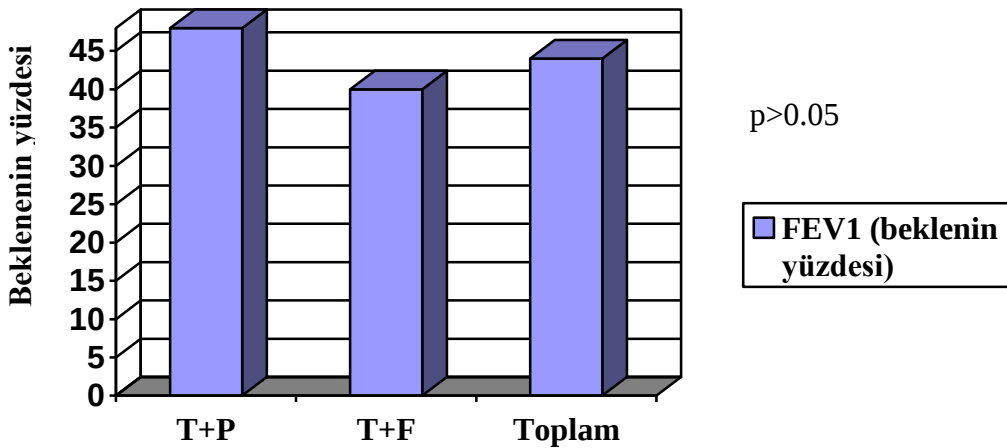
Grafik 4. 5 Cinsiyet farkına göre sigara içen ve içmeyenlerin dağılımı

Tüm olgularda KOAH süresi 9.6 ± 5.9 yıl idi. T+P grubunda 10.8 ± 6.9 , T+F grubunda ise 8.4 ± 4.7 yıl idi. İki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$).



Grafik 4. 6. Gruplara göre KOAH süreleri

Çalışmaya alınan 33 hastanın 4'ü SFT'ye koopere olamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 29 hastanın yapılan SFT değerlendirmesinde $\%FEV_1$ değerlerinin ortalaması tüm olgularda $\%44 \pm 20$ idi. Bu değer T+P grubunda $\%48 \pm 23$, T+F grubunda $\%40 \pm 17$ idi. İki grup birbiri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0.05$).



Grafik 4. 7. Gruplara göre $\%FEV_1$ değerleri

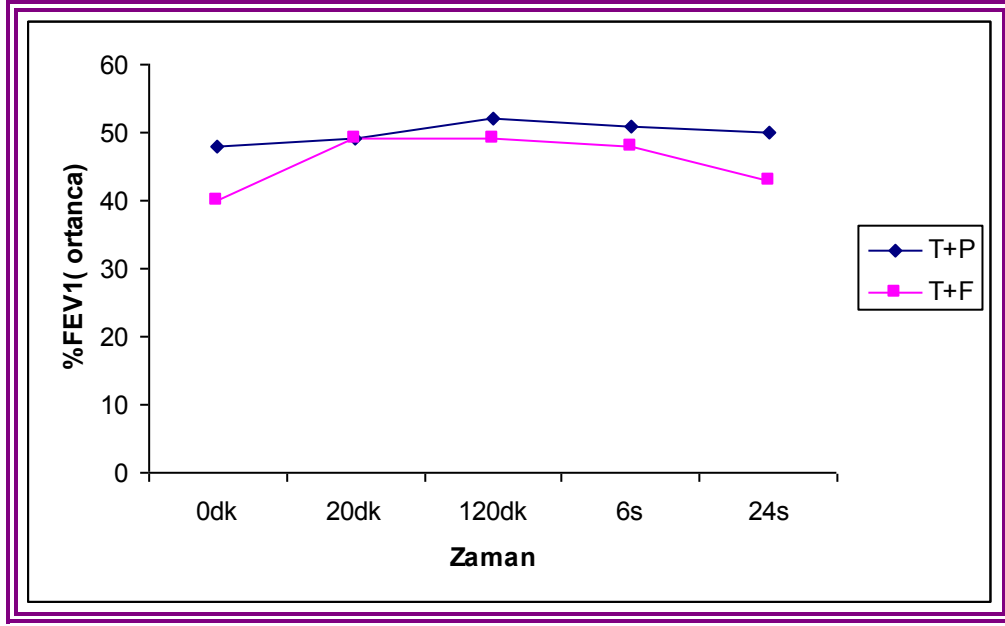
SFT'ye koopere olan stabil dönemdeki orta-ağır KOAH olgularının almakta oldukları bronkodilatör tedavileri 24 saat süreyle kesildi. Bu süre zarfında nefes darlığı olan hastalara kısa etkili β_2 mimetik verilmesi planlanmıştı ancak 24 saatlik ilaçsız takipleri sırasında hiçbir hastanın ek tedaviye ihtiyacı olmadı. İlaç etkilerinin temizlenme gününün ertesinde, bazal SFT (FEV_1 , FVC, FEV_1/FVC , PEF, MMF) değerleri alındı. Ardından her iki gruba da kuru toz formunda tek seferde 18 μ g T ve Plasebo veya 18 μ g T ve 12 μ g F uygulandı. 20.dakika, 120.dakika, 6.saat ve 24.saatte SFT'leri tekrarlandı.

T+P grubunda 120. dakikada kendi bazal değerine göre FEV_1 'de anlamlı artış gözlemlendi ($p<0.05$). T+F grubunda da FEV_1 değerinde 20.dakikada istatistiksel anlamlı artış saptandı ($p<0.001$). Bu artış 120.dakikada da devam edip 6. saatte nispeten azalma eğilimli bir platoya çizerek 24. saatte azalmakta ancak yine de başlangıç değerine göre yüksek değerlerde devam etmekteydi. T+P grubunda sadece 120. dakikada FEV_1 'de artış varken T+F grubunda 20., 120. dakikalar ve 6.saatte başlangıca göre FEV_1 artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

FEV_1 'deki artış miktarı iki grupta karşılaştırıldığında, kendi bazal değerlerine göre 20. dakikada, T+F grubunda, T+P grubuna göre daha belirgin bir yükselme izlendi ($p<0.01$).

Tablo 4. 3. Grupların zamana göre FEV_1 değişimleri

	Bazal FEV_1	20. dakika FEV_1	120. dakika FEV_1	6.saat FEV_1	24.saat FEV_1
T+P($X\pm SS$)	48.8 $\pm$ 23.2	49.9 $\pm$ 24.0	<u>52.0$\pm$24.9</u>	51.5 $\pm$ 24.3	50.2 $\pm$ 24.0
T+F($X\pm SS$)	40.4 $\pm$ 17.3	<u>49.0$\pm$22.2</u>	<u>49.0$\pm$21.0</u>	<u>48.0$\pm$21.8</u>	43.7 $\pm$ 16.9



Grafik 4. 8 Grupların zamana göre FEV₁ değişimleri

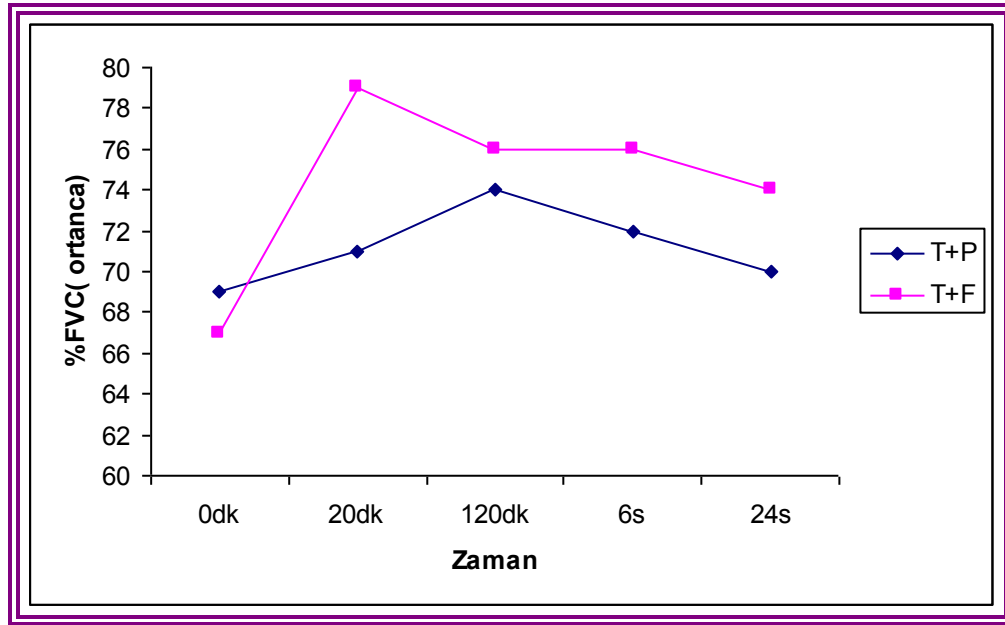
T+P grubunda 120.dk'da ($p<0.05$), T+F grubunda 20.dk, 120.dk, 6.s'de başlangıca göre anlamlı FEV₁ artışı izlendi ($p<0.001$).

FVC için bakıldığında T+P grubunda 120.dakikada en yüksek düzeye ulaştı ($p<0.05$) ancak sonrasında azaldı ve 24.saatte hemen hemen bazal değere geriledi. T+F grubunda ise FVC 20. dakikada en yüksek değere ulaştı ($p<0.001$), 120.dakikada nispeten azalmakla beraber artışın seyrettiği, 6. saatte plato çizdiği ve 24.saatte etkinin kaybolduğu görüldü. T+P grubunda sadece 120. dakikada FVC'de artış varken T+F grubunda 20., 120. dakikalar ve 6.saatte başlangıca göre FVC artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

FVC'deki artış miktarı iki grupta karşılaştırıldığında, kendi bazal değerlerine göre 20. dakikada, T+F grubunda, T+P grubuna göre daha belirgin bir yükselme izlendi ($p<0.01$).

Tablo 4. 4. Grupların zamana göre FVC değişimleri

	Bazal FVC	20. dakika FVC	120. dakika FVC	6.saat FVC	24.saat FVC
T+P(X±SS)	69.5±17.9	71.2±20.2	<u>74.5±20.3</u>	72.5±20.4	70.5±20.9
T+F(X±SS)	67.7±20.2	<u>79.4±24.9</u>	<u>76.5±28.0</u>	<u>76.5±22.4</u>	74.2±21.1



Grafik 4. 9 Grupların zamana göre FVC değişimleri

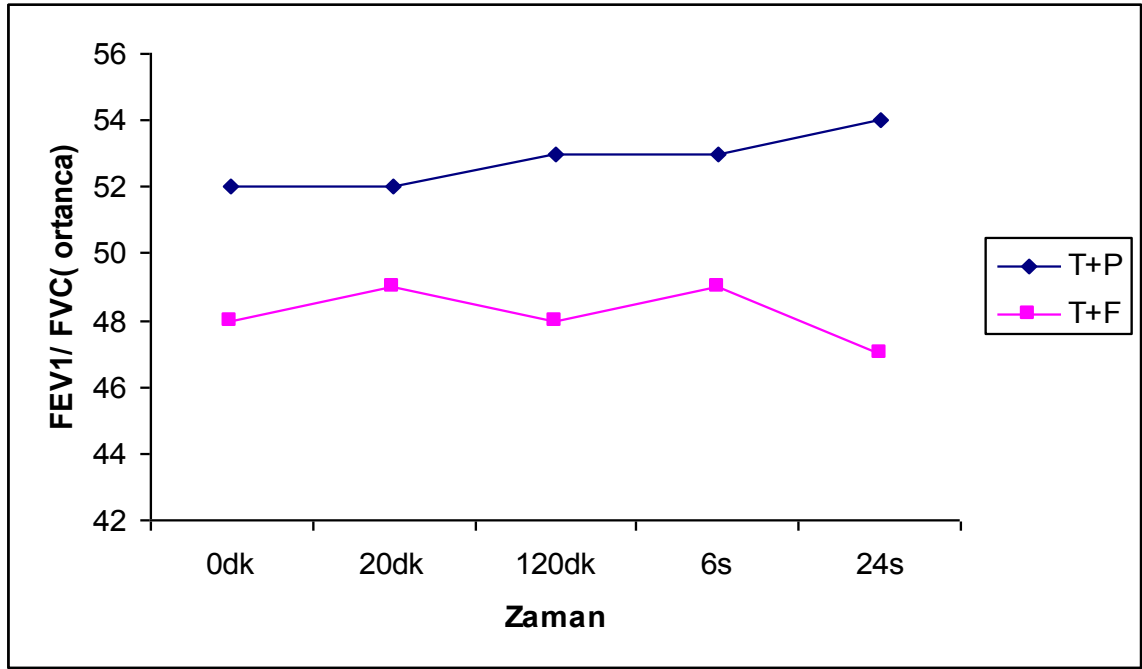
T+P grubunda 120.dk'da ($p<0.05$), T+F grubunda 20.dk, 120.dk, 6.s'de başlangıca göre anlamlı FVC artışı izlendi ($p<0.001$).

Her iki grubun bazal FEV₁/ FVC'de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). T+P grubunda 52.7±12.7 ile başlayan bazal değerler 24.saatın sonunda 54.0±12.4 oldu, ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. 48.1±11.6 ile başlayan T+F grubundaki değerlendirmede de 24. saatin sonunda değerler 47.6±12.9 olarak ölçüldü ve bazale göre zamanlar arasında birbirleri ile istatistiksel olarak anlamlı

sonuç bulunmadı. Her iki gruptaki FEV₁/ FVC değişimi, kendi bazal değerlerine göre değerlendirildiğinde anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 4. 5 Grupların zamana göre FEV₁/ FVC değişimleri

	Bazal FEV ₁ / FVC	20. dakika FEV ₁ / FVC	120. dakika FEV ₁ / FVC	6.saat FEV ₁ / FVC	24.saat FEV ₁ / FVC
T+P(X±SS)	52.7±12.7	52.6±11.6	53.0±12.0	53.6±12.8	54.0±12.4
T+F(X±SS)	48.1±11.6	49.0±13.2	48.8±13.8	49.4±11.5	47.6±12.9



Grafik 4. 10 Grupların zamana göre FEV₁/ FVC değişimleri

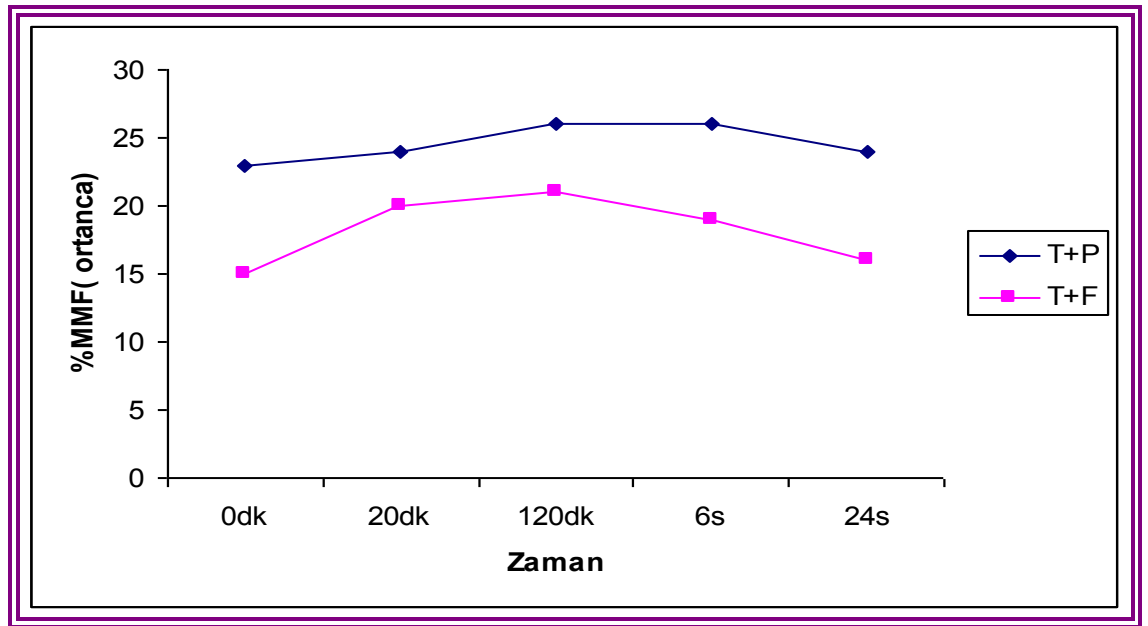
Gruplar kendi içinde ve birbirleri ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunamadı (p>0.05)

T+P grubunun MMF değerinde bazale göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı (p>0.05). T+F grubunda ise 120.dakikada anlamlı

yükselme saptandı ($p<0.05$). Ancak her iki gruptaki bazal değere göre olan değişim birbirleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4. 6. Grupların zamana göre MMF değişimleri

	Bazal MMF	20.dakika MMF	120.dakika MMF	6.saat MMF	24.saat MMF
T+P(X±SS)	23.8±21.4	24.6±23.6	26.0±25.1	26.5±23.9	24.7±22.1
T+F(X±SS)	15.6±10.0	20.0±18.4	<u>21.3±16.2</u>	19.8±16.8	16.7±9.7



Grafik 4. 11. Grupların zamana göre MMF değişimleri

T+P grubunda bazale göre anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). T+F grubunda 120.dk'da başlangıca göre anlamlı artış izlendi ($p<0.05$).

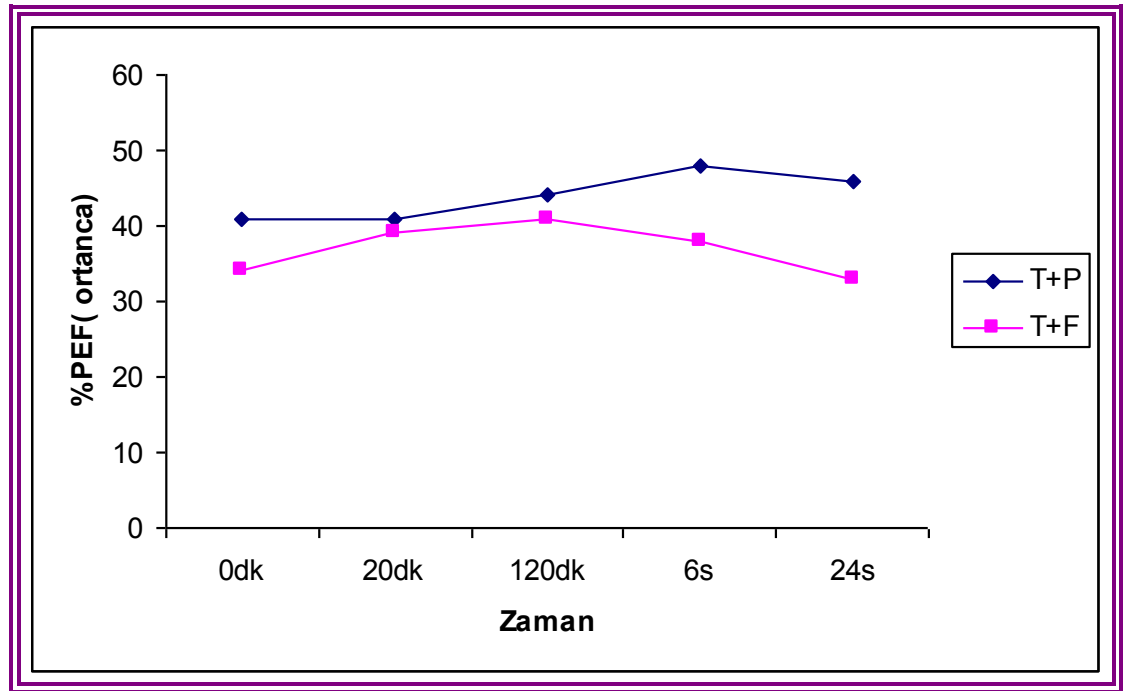
PEF için yapılan değerlendirmede T+P grubunda 120.dakikada başlangıca göre istatistiksel anlamlı yükselme saptandı ($p<0.01$).

T+F grubunda ise 20.dakikada başlayıp 120.dakikada en yüksek düzeye ulaşan değerler saptandı. Bu değerler başlangıca göre anlamlı yüksekti ($p<0.001$).

Ancak her iki gruptaki bazal değere göre olan değişim birbirleri ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 4. 7 Grupların zamana göre PEF değişimleri

	Bazal PEF	20.dk PEF	120.dk PEF	6.saat PEF	24.saat PEF
T+P(X±SS)	41.2±17.6	41.7±16.9	<u>44.7±15.9</u>	48.4±21.6	46.0±21.7
T+F(X±SS)	34.0±18.6	<u>39.9±20.1</u>	<u>41.0±20.9</u>	38.5±20.4	33.6±17.6



Grafik 4. 12 Grupların zamana göre PEF değişimleri.

T+P grubunda 120.dk'da ($p<0.01$), T+F grubunda 20. ve 120.dk'da başlangıca göre anlamlı artış izlendi ($p<0.001$).

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı morbiditesi ve mortalitesi yüksek olup hala da artmakta olan sistemik bir hastalıktır. Akciğer tutulumu genellikle ilerleyici, tamamıyla geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterlidir (5) .

KOAH önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Toplumda ekonomik ve sosyal yükü arttırmaktadır. Üretkenliği azaltmakta, iş gücünde kayba neden olmaktadır. 2000’li yıllarda dördüncü ölüm nedenidir, 2020’li yıllarda dünyada üçüncü ölüm nedeni olacağı hesaplanmaktadır. Hastalığın ilerlemesi ile beraber maliyet artmaktadır. Bu nedenle erken dönemde tanı konulmalı ve tedavi edilmelidir (127).

KOAH, kırk yaşın üstünde, topluma katkısı bulunan erişkin nüfusu etkilemekte ve genellikle erkeklerde görülmektedir (5, 23, 127) . Bizim hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması da genel literatür bilgileri ile benzer olarak 62.1 ± 12 idi ve büyük oranda erkek hakimiyeti mevcuttu, 33 hastanın 31’i (%93.9) erkekti. Mannino ve ark.’nın 1980’lerden 2000’li yıllara kadar ABD’de yaşayan KOAH’lı hastalarda yaptıkları geniş çaplı çalışmada (43), Silverman ve ark.’nın sigara içiminin FEV₁ üzerindeki değişikliklerini cinsiyet farklılıklarına göre değerlendirdikleri araştırmada (45) ve Xu X ve ark.’nın değişik yaş gruplarına ve cinsiyet farklılıklarına göre sigara içme alışkanlıklarını incelediği çalışmada (44) kadınlarda sigara içimindeki artış, sigaranın etkilerine karşı erkeklerden daha duyarlı olmaları ve iş hayatında daha fazla bulunmaları gibi sebeplerle kadınlarda da KOAH sıklığının arttığı görülmüştür (19). Ancak bizim çalışmamızda ise 33 hastanın yalnızca 2’si (% 6.1) kadın idi. Çelik ve ark.’nın 1052 lise öğrencisinde sigara içimini değerlendirdikleri bir çalışmada erkeklerde sigara içme oranı %17.2 iken, kız öğrencilerde bu oran %7.1 olarak bulunmuş (128). Sezer ve ark.’nın 1990 yılında yayınladıkları, sağlık çalışanlarının sigara içme prevalansını araştırdıkları bir çalışmada K/ E oranı % 39.5/ 52.9 olarak bulunmuş (129). Erbaycu ve ark.’nın 2004 yılında yayınladıkları, yine sağlık çalışanlarının sigara içme prevalansını değerlendirildiği 821 kişiden oluşan anket çalışmasında K/ E oranı % 54/ 55.4 olarak bulunmuş (130). Bu göstermektedir ki;son

yıllarda ülkemizde de kadınlar arasında sigara alışkanlığının artışı artmaktadır. Bu durum, bizi gelecekte kadınlarda KOAH gelişimi açısından uyanık tutmalıdır.

Sigaranın KOAH'a sebep olan en önemli risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (5, 22, 24, 25). Bu çalışmada da olguların büyük çoğunluğunda sigara içimi bulunmakta idi, 33 hastanın 28'i (% 84.8) sigara içmişlerdi. Sigara kullanan hastalarımızdan biri kadın, kalan 27 hasta ise erkek idi.

Literatür bilgilerine bakıldığında 20p-y üzerinde sigara kullanmış olanlarda KOAH gelişimi görülmektedir (131). Jimenez-Ruiz ve ark.'nın İspanya'da geniş bir hasta grubu (n: 236.412) ile yaptığı çalışmada sigara içenlerin %15'inde KOAH geliştiğini ve bu hastaların ortalama 30p-y sigara içme öyküsü olduğunu bildirmişlerdir (23). Bizim çalışmamızda da literatür bilgileri ile uyumlu olarak hastalarımızın ortalama sigara içim süreleri 38.8 ± 26 p-y idi.

Sigara alışkanlığı en iyi araştırılmış KOAH risk faktörü olsa da, yegâne faktör değildir ve epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de kronik hava yolu kısıtlanması gelişebileceğini gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır. Celli ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hiç sigara içmemiş olguların %9'unda kısıtlanması görülmüş (24). Behrendt geniş hasta serisinden oluşan çalışmasında ABD'deki KOAH hastalarının 24.9 ± 1.4 'ünün sigara içmediğini göstermiş (25). Bizim çalışmamızda da 5 hastanın (%15.2) KOAH'lı olmalarına karşın sigara içmedikleri görüldü. Bu hastalar ayrıntılı değerlendirildiğinde bir hastamız ev hanımı idi ve ısınma amacı ile kullanılan biyomas maruziyeti bulunmaktaydı. Bir hastamız aşçıydı ve iyi havalandırması bulunmayan bir ortamda çalışmaktaydı. Bir hastamız temizlik görevlisi ve iki hastamız memur olup, mesleki toz ve kimyasallara maruz kaldıkları ortamlarda çalışmaktaydılar. Tüm bu faktörlerin KOAH gelişimine katkısı olabileceği düşüncesindeyiz.

Çalışmamıza toplamda 33 orta-ağır dönemde KOAH olgusu alındı. SFT' ye 29 hasta koopere oldu ve bu hastaların ortalama FEV₁ değerleri beklenenin 44 ± 20 idi. Maesen ve ark.'nın 6 hasta ile yaptığı çalışmada ortalama FEV₁ değerinin %46 (111), 35 hasta ile yaptıkları başka bir çalışmada ise %44 (112), Littner ve ark.'nın 9 merkezden 162 hasta ile yaptıkları çalışmada ortalama FEV₁ değerinin %42 (113), Casaburi ve ark.'nın 550 hastadan oluşan çok merkezli çalışmalarında ortalama FEV₁

değerinin % 39 (115), van Noord ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda ise ortalama FEV₁ değerinin % 37- 38 (117, 124, 125, 126) olduğu görüldü. Bizim çalışmamızda bu benzer çalışmalar da olduğu gibi, yaklaşık aynı FEV₁ düzeylerine sahip hastalarla yapılmıştı.

Farmakolojik tedavi, semptomları önlemek ve kontrol altına almak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmak amacıyla uygulanır (5). Bronkodilatör ilaçlar semptomatik KOAH tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Uzun etkili bronkodilatörlerle düzenli tedavinin, kısa etkili bronkodilatörlerle tedaviden daha etkin olduğu saptanmıştır (5, 90- 95). Cazzola ve ark.'nın stabil dönemde orta-ağır evredeki 16 KOAH'lı hastada yaptıkları çalışmada 24 µg formoterol ve 50 µg salmeterol ile kısa etkili bronkodilatörlere göre FEV₁'de ortalama %15'lik artış saptanmış ve yaşam kalitesinin de belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (132). van Noord ve ark.'nın yaptığı tiotropium bromid ve ipratropium bromid etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada spirometrik değerlerde iyileşme ve yaşam kalitesi olarak tiotropium bromidin üstün olduğu gösterilmiş (117, 118). Her ne kadar tedavi rehberleri erken evrelerde kısa etkili bronkodilatörleri önerse de çalışmalarda erken evrelerde uzun etkili bronkodilatörler ile daha iyi sonuçlar elde edilmiştir. Hava yolu daralmasının tek reversibl komponenti olan kolinerjik innervasyon üzerinden etki göstermesi, uzun etki süresi ve yüksek etkinliğe sahip olması bu sayede de hem atakları ve semptomları azaltması hem de yaşam kalitesini artırması gibi sebepler göz önünde bulundurularak tiotropium bromidin uzun etkili bronkodilatör olarak ilk seçilebilecek ajan olduğu yönünde çalışmalar yapılmıştır (109). Maesen ve ark.'nın 24 saat süreyle, değişen dozlarda tiotropium bromid etkinliğine yönelik yaptıkları iki çalışmada, tiotropium bromidin uzun etkili bronkodilatör olarak etkili ve güvenli olduğunu göstermişlerdir (111, 112). Littner ve ark. 4 hafta süreyle takip ettikleri çok merkezli 162 hastadan oluşan çalışmalarında günde bir kez, farklı dozlarda tiotropium bromidin etkisini değerlendirmişler, tiotropium bromidin etkili bir bronkodilatör olduğunu ve 18 µg'lık dozun uzun süreli KOAH tedavisinde oldukça güvenli olduğunu göstermişlerdir (113). Casaburi ve ark. 3 ay boyunca 470 hastadan oluşan çok merkezli günde tek doz 18 µg tiotropium bromidin plaseboya göre etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği çalışmalarında, tiotropium bromidin etkili bronkodilatasyon

sağladığını, semptomları azalttığını, kurtarıcı ilaç ihtiyacını azalttığını görmüş ve tiotropium bromidin bronkodilatör tedavide ilk seçenek olarak kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır (114). Yine aynı araştırmacılar 1 yıl boyunca takip ettikleri 550 KOAH'lı olguda, günde tek doz 18 µg tiotropium bromid vererek etkinlik ve güvenilirliğini plaseboya karşı değerlendirmişler, tiotropium bromidin KOAH'da etkin bir bronkodilatör olduğunu, semptomları ve atak sayısını azalttığını, ataklar arasındaki süreyi uzattığını ve yaşam kalitesinde artışa sebep olduğunu bildirmişlerdir (115, 116). Bizim çalışmamızda da bu sebepler göz önünde bulundurularak çalışma gruplarından biri plaseboyla birlikte tiotropium bromid alanlar olarak belirlendi.

Stabil KOAH tedavisinde, hastalığın şiddetine ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak tedavinin artırılması yaklaşımı benimsenmelidir. Bronkodilatörlerin aditif ve sinerjik etkilerinin yanı sıra, hava yolunun farklı bölümlerini etkilemeleri, akciğer penetrasyonlarının ve etki sürelerinin farklı olması sebebi ile kombine kullanılması önerilmektedir. Antikolinerjiklerin, β_2 mimetiklerle birlikte kullanımı ile uzun sürede taşiflaksiye rastlanmamış olması kombine kullanımlarındaki bir diğer nedendir. Ayrıca, bir ilacın dozunu arttırmak yerine, birden fazla ilacın düşük dozda birlikte kullanılması daha az yan etki oluşumuna neden olmaktadır. İlaç sayısının artırılması maliyeti de arttırmaktadır. Ancak, yeni yaklaşımlara göre orta-ağır KOAH'da uzun etkili β_2 mimetikler ve antikolinerjikler ile düzenli tedavi pahalı olmasına karşın daha etkili olduğu için önerilmektedir (5, 127, 133). Bizim çalışmamızda da bu sebepler göz önünde bulundurularak çalışma gruplarından biri tiotropium bromide ek olarak formoterol alanlar olarak belirlendi.

van Noord ve ark., 3 hafta boyunca, hergün hastalara doz öncesi, 30.dk, 1., 2., 3., 4., 5., 6.saatlerde SFT ölçümleri yapmışlar ve FEV₁'deki düzelmenin %90'ını ilk 24 saatte görmüşlerdir (117). Cazzola ve ark. da 24 saat süreyle planladıkları çalışmalarında hastalara doz öncesi, 10., 20., 30., 60., 90., 120., 180., 240., 360., 480., 600., 720., 1440. dakikalarda SFT ölçümleri yapmışlardır (122). Biz de çalışmamızı 24 saat süreyle tasarladık ve hastalara doz öncesi, ilaç alımından sonra 20.dakika, 120.dakika, 6.saat ve 24saatte spirometrik ölçümler yaptık.

Çalışmamızda FEV₁ için yapılan değerlendirmede T+P grubunda bazal değere göre en anlamlı artışın 120.dakikada olduğu görüldü. Literatürde tiotropium bromidin alımından sonra 1 saatten kısa sürede bazı kaynaklara göre 5 dakikada etkisinin başladığı, 90–120 dakika içinde pik etki gösterdiği ve 24 saat etkisinin sürdüğü bildirilmiştir (109). van Noord ve ark. ise tiotropium bromid ve ipratropium bromidin farmakolojik özelliklerini değerlendirmek amacı ile yaptıkları 35 hastadan oluşan çalışmalarında tiotropium bromid verilmesinin ardından 30. dakikada FEV₁'de anlamlı artış saptandığını, 3- 4 saatte pik yaptığını ve artışın 8 saat kadar korunduğunu gözlemlemişlerdir (117). Cazzola ve ark., tiotropium bromidin etkinliğinin 24.saatteki FEV₁ ölçümlerinde başlangıç değerine göre halen yüksek olduğunu saptanmışlardır (122, 123). Maesen ve ark. tiotropium bromidin doza bağlı değişen bronkodilatör etkisini gözlemledikleri çalışmalarında bronkodilatör etkinin 90. ve 120. dakikalarda en yüksek olduğu ve 19. saatten sonra FEV₁'in bazal değere döndüğünü görmüşlerdir (111). Aynı araştırmacılar 35 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise tiotropium bromidin etkisinin 1- 4 saat içinde pik yaptığını ve 32 saat boyunca etkinin sürdüğünü gözlemlemişler (112). Bizim çalışmamızda da tiotropium bromidin etkisinin 20.dakikada başladığı, 120.dakikada pik yaptığı ve 24. saatte bazal değerlere göre halen etkisini sürdürdüğü gözlendi.

Cazzola ve ark., stabil dönemdeki 20 KOAH'lı hastada yaptıkları çalışmada günde tek doz tiotropium bromid ve formoterol alan grupta FEV₁ değerlerinin 60. dakikada artış gösterdiğini, en yüksek artışın 3. saatte ölçüldüğünü ve 24. saate halen ilaç etkisinin sürdüğünü gözlemişlerdir (122). Çalışmamızdaki T+F grubunda ise, bazale göre FEV₁ değerlerinin 20.dakikada artış gösterdiği, bu etkinin benzer düzeyde 120.dakikada sürdüğü, 6.saatte azalma eğilimi göstermekle beraber 24.saatte halen etkisinin sürdüğü gözlendi. Sonuçta, FEV₁ üzerinde, tiotropium bromid ile uzun bir bronkodilatör etki süresi sağlanırken, bu tedaviye formoterol eklenmesi ile uzun etki süresinin yanı sıra daha hızlı ve güçlü bir etki sağlanmaktadır.

120. dakikada T+P grubunun pik yapması ile başlangıca göre daha yüksek değerlere ulaştığı buna karşın T+F grubunun 20.dakikada anlamlı yükselme gösterdiği, 120.dakikada halen yüksekliğini sürdürdüğü, 6. saat itibari ile her iki grubun da azalma eğilimi gösterdiği ve 24. saatte bazal değerlerine göre halen yüksek seyrettikleri görüldü. Her iki grup bazal değerlerine göre değişimleri birbirleri ile

karşılaştırıldığında en anlamlı farkın 20. dakikada olduğu gözlemlendi. Diğer bir deyişle, formoterolle kombine tiotropium bromid alan grupta kendi bazal değerine göre diğer gruptan daha belirgin FEV₁ yükselmesi izlenmiştir. Benzer şekilde van Noord ve ark.'nın stabil dönemdeki 71 KOAH'lı hastada yaptıkları bir çalışmada günde tek doz tiotropium bromid ve formoterol alan grup ile tek başına tiotropium bromid alan grup birbirleri ile değerlendirildiklerinde en anlamlı artış miktarının 30. dakikada olduğu gözlemlenmiştir (124, 125).

FVC için yapılan değerlendirmede T+P grubunda bazal değere göre en anlamlı artışın 120. dakikada olduğu ve etki süresinin 24. saatte bazal değere gerilediği görüldü. T+F grubunda ise en anlamlı artışın 20.dakikada başladığı, 6.saatte azalma eğilimi gösterdiği, 24. saatte bazal değerlere göre halen etkisinin sürdüğü görüldü. Her iki grup bazal değerlerine göre birbirleri ile değerlendirildiğinde en anlamlı farkın 20. dakikada olduğu görüldü. van Noord ve ark.'nın yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi FVC'deki değişimleri FEV₁'dekine benzer olarak kombinasyon tedavisinin tek başına tiotropium bromid alan gruba göre daha etkin olduğu bulunmuş (124, 125).

Cazzola ve ark.'nın yaptığı stabil dönemdeki 20 KOAH'lı hastadan oluşan bir çalışmada olgular formoterolün tek başına, tiotropium bromid ile kombine olarak veya tiotropium bromidin tek başına kullanıldığı gruplara ayrılmış. Formoterol tek başına ya da tiotropium bromid ile kombine kullanıldığında, tek başına tiotropium bromid grubuna göre daha fazla ve daha hızlı bir etkinliğe sahip olduğu görülmüştür (122, 123). van Noord ve ark.'nın yaptığı stabil evredeki 71 KOAH'lı hastadaki bir çalışmada tek başına günde tek doz tiotropium bromid ve günde iki kez formoterol alan grupların uzun etkili bronkodilatör tercihi yönünden değerlendirilmiş, günün ilk 12 saatlik periyodunda tiotropium bromidin daha iyi etkinlik gösterdiği görülmüş, günün ikinci 12 saatlik periyodunda ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış. Aynı çalışma tiotropium bromide günde tek doz formoterol eklenen grup ile yapılan değerlendirmede ise kombinasyonun tek başına tiotropium bromid alan gruba göre FEV₁ değişimlerinin daha anlamlı olduğu saptanmış ve sonuçta uzun etkili bronkodilatör seçiminde tiotropium bromidin ilk seçenek olabileceği ve kombinasyon tedavisinin tek başına tiotropium bromide göre etkinliğinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (124, 125). Yine van Noord'un stabil dönemdeki 95 KOAH'lı

hasta ile yaptığı bir diğer çalışmada ise hastalar tek başına tiotropium bromid, günde tek doz tiotropium bromid ve formoterol, günde tek doz tiotropium bromid ve günde iki doz formoterol alan gruplara ayrılmış. Günün ilk 12 saatlik periyodunda tiotropium bromide bir veya iki kez formoterol eklenmesinin diğer gruplara göre anlamlı fark yarattığı, sonraki 12 saatlik periyotta ise tiotropium bromide iki kez eklenen formoterolün daha etkin olduğu saptanmış (126). Biz de çalışmamızda, tiotropium bromide günde bir kez formoterol eklenmesi ile etki süresinin uzun olmasına ek olarak, FEV₁ ve FVC’de daha belirgin olmak üzerine, etkinin formoterol katkısı ile 20.dakika gibi kısa sürede ortaya çıktığını ve tiotropium bromidin katkısı ile bu etkinin 120.dakikada devam ettiğini ve tek başına tiotropium bromid verilen gruba göre etkinin daha güçlü olduğunu göstermiş olduk.

PEF için yapılan değerlendirmede T+P grubunda bazale göre en anlamlı artış 120.dakikada saptandı ve 24. saatte azalmakla birlikte etkinin bazale göre halen sürdüğü görüldü. T+F grubunda ise artışın 20.dakikada başladığı en anlamlı yüksekliğin 120.dakikada elde edildiği sonraki zamanlarda ise değerlerin düşerek bazale ulaştığı görüldü. van Noord ve ark., sabah ve akşam olmak üzere günde iki kez PEF ölçümü yapmışlar, günde tek doz tiotropium bromid ve formoterolün kombine kullanıldığı grupta sabah PEF değeri, tek başına günde iki defa formoterol alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş. Akşam PEF ölçümünde ise kombinasyon grubu tek başına tiotropium bromid ve tek başına iki kez formoterol alan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş(124, 125). Sonuç olarak hem bizim çalışmamızda hem de literatür verilerinde kombine tedavinin PEF üzerine tek başına tiotropium bromid tedavisine göre daha etkin olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda MMF için yapılan değerlendirmede T+P grubunda bazale göre anlamlı fark saptanmazken, T+F grubunda 120. dakikada en anlamlı yükseklik saptandı. Literatürler değerlendirildiğinde çalışmalarda MMF ile ilgili veriler bulunamamıştır. Hava yolu kısıtlanmasının önemli bir parametresi olan MMF’in de takipte önemli olacağı kanısındayız.

Diğer çalışmalardan farklı olarak tek başına tiotropium bromid grubunda PEF değerlendirilmesinde 120.dakikada artış gözlenirken, tiotropium bromide formoterol eklenmesi ile PEF’de 20. ve 120.dakikalarda artış görüldü. MMF için

değerlendirildiğinde ise tek başına tiotropium bromid alan grupta anlamlı artış gözlenmezken, tiotropium bromide formoterol eklenmesi ile MMF’de 120.dakikada artış saptanmıştır. Diğer bir deyişle tek başına tiotropium bromidin PEF üzerine etkisi ve tiotropium bromide formoterol eklenmesinin hem PEF hem de MMF üzerine etkisi anlamlı bulunurken, tek başına tiotropium bromidin MMF üzerine anlamlı bir etkisi bulunmamıştır. Bu da kolinerjik sinirlerin daha çok büyük hava yollarında sonlandığı ve β_2 reseptörlerin de büyük çoğunlukla periferik hava yollarında bulunduğu (98) bilgisini desteklemektedir.

Çeşitli çalışmalarda tiotropium bromide formoterol eklenmesi ile tek başına tiotropium bromid alan gruba göre kurtarma ilaç ihtiyacının azaldığı saptanmıştır. van Noord ve ark., tek başına tiotropium bromide formoterol eklenmesi ile tek başına tiotropium bromid alan gruba göre kurtarıcı ilaç gereksiniminin azaldığının göstermişlerdir (124, 125). Yine aynı araştırmacılar tiotropium bromide günde bir kez veya iki kez formoterol eklenmesi ile oluşturdukları gruplarda formoterol eklenmesi ile kurtarıcı ilaç ihtiyacının tek başına tiotropium bromid alan gruba göre ters orantılı olarak azaldığını göstermişler (126). Bu da düzenli uzun etkili bronkodilatör kullanımı ile kurtarıcı ilaç gereksiniminin azalması teorisini desteklemektedir. Ancak bizim çalışmamızın 24 saatlik izlemi kapsamı, hastaların önceki kurtarıcı ilaç kayıtlarının bulunmaması sebebi ile bu açıdan değerlendirme yapılamamıştır. Bununla beraber çalışmamızda hem tek başına tiotropium bromid alan hem de buna formoterol eklenen grupta 24 saatlik izlemde kurtarma ihtiyacı gereksinimi olmamıştır.

BÖLÜM 6

SONUÇLAR

- KOAH mortalite ve morbiditesi yüksek, en önemli risk faktörünün sigara içimi olduğu sistemik bir hastalıktır. KOAH’da semptom kontrolündeki temel ilaçlar bronkodilatörleridir.
- Tiotropium bromid uzun etkili bronkodilatasyon sağlayan bir ajandır.
- Tiotropium bromide formoterol eklenmesi ile FEV₁ için değerlendirildiğinde, uzun etki süresinin yanı sıra daha hızlı ve tek başına tiotropium bromid alan gruba göre FEV₁’de daha belirgin bir artışla kendini gösteren bir etki sağlanmaktadır.
- FVC için değerlendirildiğinde yine kombinasyon grubunda tek başına tiotropium bromid alan gruba göre daha etkin bronkodilatasyon sağlanmaktadır.
- Tek başına tiotropium bromid alan grupta PEF için yapılan değerlendirmede bazale göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanırken, MMF için bakıldığında bazale göre istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmadı. Bu da kolinerjik sinirlerin daha çok büyük hava yollarında sonlandığı ve periferik hava yollarında giderek azaldığı bilgisini desteklemektedir.
- Kombinasyon tedavisi alan grupta hem PEF hemde MMF ile yapılan değerlendirmelerde istatistiksel anlamlı değişiklik saptandı. Bu da daha çok büyük hava yollarında bulunan kolinerjik sinirlerin innerveasyonuna ek olarak β_2 reseptörlerin büyük çoğunlukla periferik hava yollarında bulunmasının katkısı olduğunu düşündürmektedir.
- Kombine tedavinin PEF üzerine tek başına tiotropium bromid tedavisine göre daha etkin olduğu söylenebilir.

- Farklı etki mekanizmasına sahip ikinci bronkodilatörün tedaviye eklenmesi bronkodilatasyon etkisinde olumlu değişikliklere yol açar.
- İki ayrı mekanizma ile bronkodilatasyon sağlayan tiotropium bromid ve formoterol tek başına tiotropium bromidle sağlanana göre daha hızlı başlayan ve daha etkin bir bronkodilatasyon sağlamaktadır.

ÖZET

Tiotropium İle Kombine Tiotropium+Formoterol Tedavisinin Stabil Orta-Ağır KOAH'lı Olgulardaki Etkisinin Karşılaştırılması

Tiotropium bromidin KOAH'lı hastalarda kullanımı özellikle son yıllarda tartışmasız olarak kabul görmektedir. Çalışmamızda tiotropium bromidin etkilerinin, formoterol eklenmesi ile artıp artmadığına bakmayı amaçladık.

Bu amaçla A.Ü.T.F. etik kurulundan onay alınarak, 33 orta-ağır stabil dönemdeki KOAH'lı olgu çalışmaya alındı. 4 olgu SFT'ye koopere olamadığı için çalışma dışı bırakıldı. 33 olgunun 31'i erkek, 2'si kadındı. Olgular rastgele tiotropium+plasebo(T+P), tiotropium+formoterol(T+F) gruplarına ayrıldı. Gruplar yaş, KOAH süresi, KOAH derecesi, SFT değerleri bakımından farklı değillerdi. Olguların almakta oldukları bronkodilatör tedavi 24 saat süreyle kesildi. Bu süre sonunda bazal SFT(FEV₁, FVC, FEV₁/ FVC, PEF, MMF) değerleri alındı. Ardından her iki gruba da kuru toz formunda 18 µg T+ P veya 18 µg T+ 12 µg F uygulandı. 20.dakika, 120.dakika, 6.saat ve 24.saatte SFT'leri tekrarlandı. Değerler beklenenin %'si olarak verildi. Sonuçlar ortalama±SS olarak verildi. Dağılımlar normal olmadığı için non-parametrik test (Friedman)ile karşılaştırıldı. Anlamlı bulunan gruplar daha sonra çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi.

Gruplar kendi içinde karşılaştırıldığında kendi bazal değerine göre T+P grubunda 120.dakika FEV₁ değerinde anlamlı değişiklik saptanırken (p<0.05), T+F grubunda kendi bazal değerine göre 20. ve 120.dakikalarda ve 6.saatte anlamlı yükselme saptandı (p<0.001). Her iki gruptaki FEV₁ değişimi bazale göre değerlendirildiğinde 20.dakikada anlamlı fark saptandı(p<0.01).FVC için bakılan değerler de FEV₁ ile benzerdi. Ayrıca PEF için bakıldığında T+P grubunda kendi bazal değerine göre 120.dakikada artış görülürken, T+F grubunda bu artış 20. dakika ve 120.dakikada saptandı. MMF için bakıldığında ise T+P grubunda kendi bazal değerine göre fark saptanmazken, T+F grubunda bu artış 120. dakikada saptandı.

Sonuç olarak tiotropium bromid+formoterol kombinasyonunun tek başına tiotropium bromid tedavisine göre daha çabuk başladığı ve daha etkin olduğu gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: KOAH, FEV₁, Tiotropium bromid, Formoterol, Kombinasyon tedavisi, Bronkodilatör tedavi

SUMMARY

Comparison of The Effect of Tiotropium Versus a Combination with Formoterol in Moderate to Severe COPD Patients

In recent years, tiotropium bromide treatment is certainly accepted in COPD patients. The aim of this study was to determine the changes on the effect of tiotropium bromide by adding formoterol.

33 moderate to severe stable COPD patients were enrolled in the study with the approval of Local Ethics Committee. 4 patients were excluded as they were unable to perform the spirometric tests. 31 of 33 patients were male, and 2 were female. The patients were randomly allocated into two groups; 18 µg Tiotropium+ Placebo (T+P) and 18 µg Tiotropium+ 12 µg Formoterol (T+F). The groups did not differ from each other in respect to age, COPD duration, stage of COPD, and spirometric test results. After a 24 hours wash-out period without any bronchodilator therapy basal spirometric test results (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, PEF, MMF) were obtained. Thereafter either T+P or T+F in dry powder form was applied to each group. Spirometric tests were repeated at 20 and 120 minutes, 6 and 24 hours. Values were given as percentage of expected. Results were given as mean±SD. As results were not normally distributed nonparametric test (Friedman) was used to compare the results. Then, the significant groups were estimated by multiple comparison test.

T+P group showed significant increase in FEV₁ at 120 minutes ($p < 0.05$); whereas in T+F group significant rise in FEV₁ at 20 minutes, 120 minutes and 6 hours were observed, compared to basal value ($p < 0.001$). As the two groups were compared in respect to FEV₁ changes as to their own basal value, a significant difference at 20 minutes was observed ($p < 0.01$). FVC values were similar to FEV₁. There was a significant rise in PEF value at 20 and 120 minutes in T+F group and at 120 minutes in T+P group as to basal value. For MMF, no significant changes were observed in T+P group; whereas there was a significant rise at 120 minutes in T+F group as to their own basal values.

We conclude that bronchodilator effect of combination therapy with tiotropium bromide and formoterol is much more rapid and more effective than tiotropium bromide therapy alone.

Key Words: COPD, FEV₁, Tiotropium bromide, Formoterol, Combination therapy, Bronchodilator therapy

KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Heart, Lung and Blood Institute. Workshop Report, April 2001.
2. Barnes PJ. The Pharmacological Properties of Tiotropium Chest 2000; 117: 63S-66S.
3. Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ. The Spirometric Efficacy of Once-Daily Dosing With Tiotropium in Stable COPD Chest 2000; 118: 1294–1302.
4. Vincken W, Noord JA, Greefhorst APM, Bantje A, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJG. Improved health outcomes in patients with COPD during 1yr's treatment with tiotropium. Eur Respir J 2002; 19: 209–216.
5. Global Strategy for the Diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD Executive Summary. Rabe KF, Hurd S, Anzuato A, Barnes PJ, Buist SA, Carverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 532–555.
6. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest 2005;128:2099–2108.
7. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 367–370.
8. Tirimanna PR, van Schayck CP, den Otter JJ, van Weel C, van Herwaarden CL, van den Boom G, van Grunsven PM, van den Bosch WJ. Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977. Br J Gen Prac 1996; 46: 277–281.
9. Menezes AM, Perez-padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities(the PLATINO Study): a prevalence Study. Lancet 2005; 336: 1875–1881.

10. Halbet RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global Burden of COPD: Systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28: 523–532.
11. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C. COPD in Japan: The Nippon COPD Epidemiology Study. *Respirology* 2004; 9: 458–465.
12. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality: chartbook on cardiovascular, lung, and blood diseases. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health; 1998.
13. Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakrar B, Sykes J, Pride NB. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000;55: 789–794.
14. Schellevis FG, Van de Lisdonk EH, Van der Velden J, Hoogbergen SH, Van Eijk JT, Van Weel C. Consultation rates and incidence of intercurrent morbidity among patients with chronic disease in general practice. *Br J Gen Pract* 1994;44: 259–262.
15. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27. 397–412.
16. Murray CJL, Lopez AD, editors. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.

17. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
18. European Respiratory Society. European lung white book. Huddersfield, UK: European Respiratory Society Journals; 2003.
19. National Heart, Lung, and Blood Institute. 2004 NHLBI morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases [Internet]. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health [accessed 2007 Jul 26]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/cht-book.htm>.
20. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravittles M. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188–207.
21. Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. *Chest* 2002;122:1994–2002.
22. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645–1648.
23. Jimenez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001;119: 1365–1370.
24. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364–1372.

25. Behrendt CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers: distinct demographic profiles. *Chest* 2005;128:1239–1244.
26. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365:2225–2236.
27. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J* 2006;27: 77–84.
28. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, Drazen JM, Kwiatkowski DJ, Chapman HA, Campbell EJ. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet* 2002;70: 1229–1239.
29. U.S. Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 1984.
30. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D’Souza GA, Gupta D, Katiyar SK, Kumar R, Shah B, Vijayan VK. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2006; 48: 23–29.
31. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardawi M, Azahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary function of Saudi males and females. *Trop Geogr Med* 1988;40: 115–123
32. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350:630–633.

33. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Braun P, Bron C, Brutsche M. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 1222–1228.
34. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994; 65: 161–171.
35. U.S. Surgeon General. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A report of the Surgeon General. Washington, DC: Department of Health and Human Services; 2006.
36. Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4: 7–15.
37. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy: effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977–983.
38. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42: 241–249.
39. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegli G. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:787–797.
40. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: indoor air pollution in developing countries. London: ITDG Publishing; 2004.

41. Sezer H, Akkurt I, Guler N, Marakoglu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006; 16: 59–62.
42. Oroczo-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 542–546.
43. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971–2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1–16.
44. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; 7: 1056–1061.
45. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, Denish P, Silverman RA, Celedon JC, Reilly JJ. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152–2158.
46. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes: effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:837–849.
47. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:616–619.
48. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999; 13: 1109–1114.

49. Tao X, Hong CJ, Yu S, Chen B, Zhu H, Yang M. Priority among air pollution factors for preventing chronic obstructive pulmonary disease in Shanghai. *Sci Total Environ* 1992; 127: 57–67.
50. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust. Atlanta, GA: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995.
51. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709–721.
52. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J. Clinical, radiologic, and induced sputum features of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers: a descriptive study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1078–1083.
53. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest* 2002;121:127- 130.
54. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21: 347–360.
55. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Criteria for a recommended standard: occupational exposure to respirable coal mine dust. Atlanta, GA: National Institute of Occupational Safety and Health; 1995.
56. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1151–1156.

57. Calverley PMA. Neuropsychological deficits in chronic obstructive pulmonary disease [editorial]. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51: 5–6.
58. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254–258.
59. Loveridge B, West P, Kryger MH, Anthonisen NR. Alteration in breathing pattern with progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:930–934.
60. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26: 948–968.
61. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002; 20: 1117–1122.
62. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik a: Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1316–1325.
63. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax* 2003; 58: 654–658.
64. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659– 664.
65. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE. A randomized trial comparing lung-volume

reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059–2073.

66. Fairall Lr, Zwarenstein M, Bateman ED, Bachmann M, Lombard C, Majara BP, Joubert G, English RG, Bheekie A, van Rensburg D. Effect of educational outreach to nurses on tuberculosis case detection and primary care of respiratory illness: pragmatic cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:750–754.
67. de Valliere S, Barker RD. Residual Lung damage after completion of treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8: 767–771.
68. Bateman ED, Feldman C, O'Brien J, Plit M, Joubert JR. Guideline for the management of chronic obstructive pulmonary disease(COPD):2004 revision. *S afr Med J* 2004;94: 559–575.
69. Reis AL. Response to bronchodilators. In: Clausen J, editor. *Pulmonary function testing: guidelines and controversies*. New York: Academic Press; 1982.
70. Janelli LM, Scherer YK, Schmieder LE. Can a pulmonary health teaching program alter patients' ability to cope with COPD? *Rehabil Nurs* 1991; 16: 199–202.
71. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; 46: 23–27.

72. Toshima MT, Kaplan RM, Ries AL. Experimental evaluation of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: short-term effects on exercise endurance and health status. *Health Psychol* 1990; 9: 237–252.
73. Celli BR. Pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:861–864.
74. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Fox BJ, Goldstein MG, Gritz E, Hasselblad V, Heyman RB, Jaen CR.; The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 28: 3244–3254.
75. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington, DC: American Medical Association; 1994.
76. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ. Smoking cessation: information for specialists. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research, and Centers for Disease Control and Prevention; 1996.
77. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355–358.
78. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497–1505.

79. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948–1953.
80. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353:1819–1823.
81. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297–1303.
82. Vathenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:850–855.
83. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1188–1191.
84. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988;297:1506–1510.
85. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991;4: 415–420.

86. Ikeda A, Nishimura K, Koyama H, Izumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995;107:401–405.
87. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO, Keller JL, Short HD, Taylor DW, Newhouse MT. Bronchodilators in chronic air-flow limitation: effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:1069–1074.
88. Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, Donaldson N, Polkey MI, Moxham J. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax* 2004;59: 471–476.
89. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23: 832– 840.
90. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJ. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19: 209–216.
91. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Rickard KA, Anderson WH. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957–965.
92. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, Till D, Della Cioppa G. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:778–784.

93. Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Al MJ, Van Noord JA, Vincken W. One-year cost-effectiveness of tiotropium versus ipratropium to treat chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 241–249.
94. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004;125: 249–259.
95. Tashkin DP. Is a long-acting inhaled bronchodilator the first agent to use in stable chronic obstructive pulmonary disease?, *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005; 11: 121-128.
96. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA Jr, Korducki L, Cassino C, Kesten S. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:317–326.
97. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ Jr, Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest* 2005;127:809–817.
98. Atasever A, Erdiñç E. KOAH’da Bronkodilatör tedavi. KOAH. Umut S, Yıldırım N, editörler. İstanbul 2005:109- 123.
99. Chapman KR, Friberg K, Balter MS, Hyland RH, Alexander M, Peters S, Jennings BH. Albuterol via turbuhaler versus albuterol via pressurized metered-dose inhaler in asthma. *Ann Allergy Astma İmmun* 1997; 78: 59- 63.
100. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. İnhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J respir Crit Care Med* 1996; 153: 967- 975.

101. Cazzola M, santangelo G, Piccol A, salzillo A, Matera MG, D'Amtò G, Rossi F. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmo Pharmacol* 1994; 7: 103- 107.
102. Greefhorst APM, Dahl R, Nowak D, nonikov V, Byrne A, Colacchio C, Della Cioppa G, for the FICIPD Study Group. effect of inhaled formoterol and ipratropium bromide on quality of life, bad days and exacerbations in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(suppl): A490.
103. Ramirez-venegas A, Ward J, Lentine T, Mahler DA. Salmeterol reduces dyspnea and improves lung function in patients with COPD. *Chest* 1997; 112: 336- 340.
104. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Rickard KA, anderson WH. Efficacy of salmeterol xinafoate in the Treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957- 965.
105. Jones PW, Bosh YK, in association with an international Study Group. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1283- 1289.
106. Beeh KM, Welte T, Buhl R. Anticholinergics in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2002;69: 372- 379.
107. Barnes PJ. Respiratory pharmacologic: General pharmacologic principles. In: murray JF, nadel JA(eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:231- 265.
108. Barnes PJ. Airway pharmacology. In: Murray JF, Nadel JA(eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 267- 296.
109. Hvizdos KM, Goa KL. Tiotropium bromide. *Drugs* 2002;62: 1195- 1203.

110. Barnes PJ. The pharmacological properties of Tiotropium. *Chest* 2000; 117: 63- 66.
111. Maesen FP, Smeets JJ, Costong MA. Ba 679 Br, a new long- acting antimuscarinic bronchodilator: A pilot dose-escalation Study in COPD. *Eur Respir J* 1993; 6: 1031- 1036.
112. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ. Tiotropium bromide a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic Study in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Dutch Study Group. *Eur Respir J* 1995;8: 1506- 1513.
113. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136–1142.
114. Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF. The spirometric efficacy once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. *Chest* 2000;118: 1294- 1302.
115. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in COPD. *Eur Respir J* 2002;19: 217- 224.
116. Lipson DA. Redefining treatment in COPD: new directions in bronchodilator therapy. *Treat Respir Med* 2004;389–95.
117. van Noord JA, Smeets JJ, Custers FLJ. Pharmacodynamic steady state of tiotropium in patients with COPD. *Eur Respir J* 2002;19: 639- 644.
118. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD. *Thorax* 2000;55:289- 294.

119. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje A, Kesten S, Korducki L, Cornelissen PJG. Improved health outcomes in patients with COPD during 1yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209–216.
120. Donohue JF, van Noord JA, Batemann ED. A 6-month placebo controlled Study comparing lung function and helth status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122: 47–55.
121. Tashkin DP. Is a long-acting inhaled bronchodilator the first agent to use in stable chronic obstructive pulmonary disease?. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2005; 11: 121-128.
122. Cazzola M, Di Marco F, Santus P, Boveri B, Verga M, Matera MG, Centanni S. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulmonary Pharmacology& Therapeutics* 2004; 17: 35–39.
123. Nichols J. Combination inhaled bronchodilator therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2007;27: 447–454 .
124. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, Mueller A, Cornelissen PJG. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 214–222.
125. Reddy CB, Kanner RE. Is combination therapy with inhaled anticholinergics and β_2 -adrenoceptor agonists justified for Chronic Obstructive Pulmonary Disease?. *Drugs Aging* 2007;24: 615–628.

126. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A, Cornelissen PJG. Effects of Tiotropium With and Without Formoterol on Airflow Obstruction and resting Hyperinflation in Patients With COPD. Chest 2006; 129: 509- 517.
127. Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer hastalığı. Türk Toraks Derneği Okulu 2007: 74- 84.
128. Çelik P, Esen A, Yorgancıoğlu A, Şen FS, Topçu F. Manisa ilinde lise öğrencilerinin sigaraya karşı tutumları. Toraks Dergisi 2000; 1(1): 61- 66.
129. Sezer RE, Öztürk ŞZ, Bilgin N, Açık Y, Çandır Z, Özdemir N. Elazığ'da görev yapan hekimlerin ve dış hekimlerinin sigara konusundaki davranışları, tutumları. Tr J Med Sci 1990; 14: 381- 39.
130. Erbaycu AE, Aksel N, Çakan A, Özsöz A. İzmir ilinde sağlık çalışanlarının sigara içme alışkanlıkları. Toraks Dergisi 2004; 5: 6- 12.
131. Acıcan T. Güncel bilgiler ışığında KOAH. Saryal S, Acıcan T, editör. Ankara: Bilimsel Tıp. 2003: 35–48.
132. Cazzola M, Santangelo G, Picocol A, Salzillo A, Matera MG, D'Amto G, Rossi F. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Pulmo Pharmacol 1994; 7: 103–107.
133. Tuncay E. Stabil KOAH'da basamak tedavisi. KOAH. Umut S, Yıldırım N, editörler. İstanbul 2005: 92–96.