

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI DR. SUAT SEREN
İZMİR GÜĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ŞEF: Dr. Gültekin TİBET

REVERSİBL KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIKLI OLGULARDA
BRONKODİLATÖRLERİN
ERKEN REVERSİBİLİTEYE ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülay DAŞDEMİR

İZMİR-2003

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI DR. SUAT SEREN
İZMİR GÜĞÜS HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

ŞEF: Dr. Gültekin TİBET

**REVERSİBL KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER
HASTALIKLI OLGULARDA
BRONKODİLATÖRLERİN
ERKEN REVERSİBİLİTEYE ETKİLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülay DAŞDEMİR

İZMİR-2003

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	1
GİRİŞ VE AMAÇ.....	2
GENEL BİLGİLER.....	4
Epidemiyoloji.....	5
Risk Faktörleri.....	7
Patoloji	7
Klinik Özellikler.....	9
Tanı Yöntemleri.....	11
Prognoz.....	16
Evrelendirme.....	16
Tedavi.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
BULGULAR.....	33
TARTIŞMA.....	36
ÖZET.....	45
KAYNAKLAR.....	47

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi olarak hazırladığım bu çalışmayı sunarken her türlü ilgi ve yardımını gördüğüm klinik şefim Sn. Dr. Gültekin TİBET'e,

Hastanemiz değerli başhekimini Sn. Dr. Salih Zeki GÜÇLÜ'ye,

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hastanemiz göğüs hastalıkları şefleri, Sn.Dr. Ayşe ÖZSÖZ'e, Sn.Doç.Dr. Hüseyin HALİLÇOLAR'a, Sn.Dr. Emel ÇELİKTEN'e, Sn.Doç.Dr. Rıfat ÖZACAR'a, Sn.Doç.Dr. Serir AKTOĞU'ya, göğüs cerrahisi şefi Sn.Dr. Oktay BAŞOK'a, rotasyonlarım sırasında yanlarında çalışma imkanı bulduğum İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi 2. Dahiliye Servis Şefi Sn. Dr. Tuncay SOYAK'a, İntaniye Servis Şefi Sn.Dr. Nejat Ali COŞKUN'a, ve Radyoloji Servis Şefi Sn.Dr. Engin ULUÇ'a,

İhtisas sürem boyunca eğitimim ve tez çalışmamda sabır göstererek, katkı ve desteklerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum kliniğimiz şef yardımcılarını Sn. Dr. Muharrem YÜKSEL ve Sn. Dr. Gülay UTKANER'e, eğitimim ve tez çalışmamda katkı ve desteklerinden dolayı kliniğimiz uzmanlarından Sn. Dr. Sabri KALENCİ ve Sn. Dr. Ali KÖMÜRÇÜOĞLU'na,

Başasistanlarımı Sn. Dr. Gülru POLAT'a, Sn. Dr. Gülcan ÜRPEK'e, Sn. Dr. Emel TELLİOĞLU'na ve Sn. Dr. Cenk KIRAKLI'ya,

Her zaman destekleriyle yanımda olan ailem ve dostlarıma, hastanemiz diğer şef yardımcılarını, başasistanları ve uzmanlarına, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma ve tüm hastane hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Dr.Gülay DAŞDEMİR

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) morbidite ve mortalitesi son yıllarda gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. İstatistiksel rakamlar ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın önemli nedenleri, KOAH'ın geniş bir spektrum oluşumundan kaynaklanan, hastalık tanımındaki ayrılıklar ve ülkeler arası farklılık gösteren sigara içim oranları ile mesleki-çevresel maruziyetlerdir.

KOAH, kronik bronşit ve amfizeme bağlı, genellikle geri dönüşsüz hava akımı (kısıtlaması) ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı obstrüksiyonu çoğu olguda ilerleyicidir. Hastaların üçte birinde solunum fonksiyon testleri reversibl bulunabilir ve bronş hiperreaktivitesi ile birlikte olabilir. KOAH'lı olgularda reversibilitenin saptanması astımla ayırıcı tanının yanında, hastanın en iyi fonksiyonel durumunu görmek ve potansiyel tedavi cevabını saptamak için de önemlidir (1).

Reversibilite testinde bronkodilatör olarak beta-2 mimetik ve antikolinerjik ayrı ayrı ve kombine olarak kullanılabilir. Erken reversibilitede FEV1 üzerinden hesaplama en sık kullanılan yöntemdir. Başlangıç değeri üzerinden %12-15'lik değer reversibilite kriteri olarak yaygın olarak kabul edilmektedir. Test sırasında verilecek ilaç dozu önemlidir. Maksimum etkinin sağlandığı doz kullanılmalıdır. KOAH hastalarının %10-30'unda reversibilite testi pozitif kabul edilmektedir. Bir tek testle bronkodilatör cevabın elde

edilememiş olması, bronkodilatör tedavisinin yararlı olmayacağı anlamına gelmediği gibi FEV1'de önemli artış olmaksızın da semptomatik düzelme görülebilir.

Bronkodilatörler hastalığın tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlardır. Bronkodilatörler, beta-2 agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinler olmak üzere üç grupta toplanırlar. Bronkodilatör uygulamasına erken ve düzenli olarak başlamanın KOAH'ın seyrinde değişiklik yaptığına dair kanıt yoktur. Bu nedenle aralıklı semptomları bulunan hastalarda hızlı etkisinden ötürü, gerektiğinde kısa etkili bir beta-2 agonist verilmesi yerinde olur. Akut ataklarda ise yüksek dozda kısa etkili inhale beta-2 agonistler kullanılmaktadır. Antikolinerjik tedavinin KOAH'da bronkodilatör etkisi kısa etkili beta-2 agonistlerinki kadar veya biraz daha fazladır. KOAH'da uzun süreli tedavide antikolinerjikler tek başına veya beta-2 agonistlerle birlikte kullanılmaktadır.

Çalışmamız 45 KOAH'lı olguda salbutamol, ipratropiyum bromür (İB) ve salbutamol ile İB kombinasyonunun erken reversibilite üzerine 15.dakika ve 120. dakikalardaki etkilerini görmek ve kıyaslamak amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Geçtiğimiz on yılda birçok ülkede KOAH'ın tedavisi için rehberler ve standartlar geliştirilmiştir. KOAH için Küresel Girişim (GOLD), ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü ve Dünya Sağlık Örgütü'nün görüşleri dikkate alınarak, KOAH tedavisinde uluslararası çabaları standartlaştırmak için oluşturulmuştur (3).

KOAH'da Küresel Girişim, KOAH'ı "Tam olarak reversibl olmayan hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlaması genellikle progresiftir, aynı zamanda da akciğerlerin rahatsız edici partiküllere ve gazlara karşı inflamatuvar cevabı ile ilişkilidir" şeklinde tanımlamaktadır. Bu tanım, hastalıkta bulunan biyopatolojik ve fonksiyonel anormallikleri de gayet iyi açıklamaktadır. KOAH'ın altında yatan inflamatuvar koşullar yıllardır bilinmesine rağmen, bu rapor hastalığın tanımında inflamasyonun da yer aldığı ilk uzlaşma raporudur. "Amfizem" ve "kronik bronşit" gibi önceki tanımlarda çok sık kullanılan ifadeler bu raporda terkedilmiştir. Her iki terim de sırasıyla patolojik ve klinik tanımlayıcılar olarak kullanışlı olmuşlarsa da bu iki kategori progresif hava akımı kısıtlamasının KOAH morbidite ve mortalitesindeki etkisini yeterince vurgulamamaktadır. Diğer önemli bir kavram da anormal cevabın, batı ülkelerinde en sık neden olarak vurgulanan tütün tüketiminin yanı sıra diğer bazı etkenlerle de ortaya çıkabileceğidir. Bu diğer nedenler arasında, odun dumanı gibi rahatsız edici partiküller ve çocukluk çağında yineleyen akciğer enfeksiyonları bulunur (4).

EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın tanısında herkes tarafından uygulanabilecek basit tanı kriterlerinin bulunmaması, tersine anket ve laboratuvar çalışmalarına gerek duyulması, uzun yıllar subklinik seyretmesi, genelde yeteri kadar önemslenmemesi gibi nedenlerle KOAH prevalansı hakkındaki bilgiler bütün dünyada yetersizdir.

Morbidite-Prevelans: Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre tüm dünyada KOAH prevalansı tüm yaş grupları için erkeklerde %9.34, kadınlarda ise %7.33'tür. ABD'de tanı konulan KOAH prevalansının yetişkin erkeklerde %4-6 kadınlarda %1-3 olduğu bildirilmiştir. Tüm Avrupa'da KOAH'lı olguların ancak yaklaşık %25'ine tanı konulabildiği sanılmaktadır. İngiltere'de 45 yaş üstü erkeklerin %4'ünün ve kadınların %2'sinin KOAH tanısı aldıkları bildirilmiştir. Hastalık erkekler arasında daha yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanmaktadır (5).

Ülkemizde yaklaşık 2.5 – 3 milyon KOAH'lı olduğu tahmin edilmektedir. Devlet İstatistik Enstitüsü'nün yayınladığı hastaneye yatış ve mortalite rakamlarına göre 1965-1997 yılları arasındaki dönemde "Bronşit + Amfizem + Astma" tanıları ile hastanelerden taburcu edilen hastaların sayısı 3.1 kat (100 binde 65.9-202.9), ve bu hastalar arasında ölümler 5.1 kat (100 binde 0.46-2.33) artmıştır. Bu verilere göre KOAH, hastanelerde gerçekleşen en yaygın ölüm nedenleri arasında 11. sırada yer almaktadır. Bulguların

değerlendirilmesinde astma ile KOAH ortak bildirim olması, tanı ve bildirim eksiklikleri ile KOAH'ın rol oynadığı pnömoni gibi ölümle sonuçlanabilen diğer hastalıkların da akılda tutulması gerekir. Türkiye ile ilgili eklenebilecek bir diğer KOAH nedeni de ev içi yakıt olarak kullanılan tezek, odun gibi "biomass" denen maddelerin yakılması sonucu açığa çıkan ve CO, NO₂, partiküller başta olmak üzere solunum sistemine zararlı etkenlerdir (6).

Mortalite: Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre bugün tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmaktadır ve her yıl 2.3 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmektedir (7). KOAH ve diğer hava yolu hastalıkları ile ilgili mortalite hızları, ülkeler arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Risk faktörleri ile karşılaşmadaki farklılıkların ve metod farklılıklarının (ölüm kayıtlarında ve kodlamada) bu sonuçlardan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre tüm dünyada KOAH'a ikincil mortalite hızları erkeklerde binde 4.55, kadınlarda binde 4.19'dur (tüm yaş gruplarında). Avrupa ülkelerinde KOAH, astım ve pnömoniden oluşan hastalık grubu ölüm nedenleri içinde 3. sırayı alırken, ABD'de KOAH tek başına 4. ölüm nedeni olarak izlenmektedir. Bugün tüm dünyada en sık rastlanan ölüm nedenleri içinde 6. sırada yer almaktadır (8).

RİSK FAKTÖRLERİ

Günümüzde üç risk faktörünün KOAH gelişimindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Bunlar; sigara içimi, mesleki-çevresel toz ve

dumanlarla karşılaşma ve kalıtsal alfa-1 antitripsin(AAT) eksikliğidir. Bunlara ek olarak bazı risk faktörlerinin de KOAH gelişiminde rol oynayabileceği düşünölmektedir. Bu olası risk faktörleri içinde hava kirliliği, pasif sigara içimi, viral enfeksiyonlar, sosyoekonomik faktörler, alkol, yaş, cinsiyet, beslenme ve hava yolu aşırı duyarlılığı bulunmaktadır.

PATOLOJİ VE FİZYOPATOLOJİ

KOAH hava yolları, parankim ve vasköler yapıların inflamasyonu ile karakterizedir. Hastalığın patogeneğinde inflamasyona ek olarak proteinaz-antiproteinaz dengesizliği ve oksidatif stresin de etkisi vardır. Akciğerlerdeki harabiyet, AAT yetmezliğinde olduğu gibi direkt olarak proteinaz-antiproteinaz dengesizliğine bağlı olabileceği gibi; sıklıkla çevresel etkenlerin başlattığı inflamasyon ve bunun sonucu olan proteolitik etkiye bağlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar partiköl, toz ve dumanın, özellikle de sigara dumanının major rol oynadığını göstermiştir. KOAH'daki inflamasyonun mekanizmaları henüz çok iyi bilinmemektedir. İnflamasyona katılan değişik hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle CD8+ T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salgılanan mediyatörler (proteazlar, oksidanlar ve toksik peptidler) akciğerlerde hasar gelişimine neden olmaktadır. Akciğerlerin koruma tamir mekanizmaları da yetersiz ise bu etkenler, mukus hipersekresyonu, vasköler yapılarda bozulma, hava yolu daralması, fibrozis ve parankim destrüksiyonu gibi patolojik değişikliklere yol açar.

KOAH'a özgü patolojik bir görünüm yoktur. KOAH'da bronşial müköz glandlarda büyüme ve bunların kanallarında genişleme söz konusudur. Müköz glandların bronş duvarı kalınlığına oranına "Reid indeksi" denir. Normalde 0.35 olan bu oran KOAH'lı hastalarda artmıştır. Goblet hücrelerinin sayısında artış vardır. Fokal olarak skuamöz metaplazi ve hava yollarındaki düz kaslarda hipertrofi söz konusu olabilir (9).

2 mm altındaki membranöz bronşiollerde değişik derecelerde mukusla tıkanma, goblet hücre metaplazisi, hava yolları duvarı inflamasyonu, artmış düz kas ve fibrozise bağlı distorsiyon görülür. Bu değişiklikler ve amfizemin obstrüktif değişiklikleri nedeniyle alveolar bağın kaybı parankim kaybına neden olur (10).

Hastalık ilerledikçe orta çaplı pulmoner arterlerin kas tabakasında artış meydana gelir. Alveoler hipoksi intrasellüler kalsiyumu arttırarak düz kas hücrelerinde kontraksiyona ve buna bağlı pulmoner vazokonstrüksiyona neden olur. Şiddetli amfizemde aynı zamanda vasküler yatak kaybı da ortaya çıkar. Kronik hipoksili olgularda artan pulmoner arter basıncına sekonder olarak sağ ventrikülde dilatasyon ve/ veya hipertrofi gelişir (11).

KOAH'da saptanan temel fizyopatolojik değişiklik, ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonudur. KOAH'daki hava yolu obstrüksiyonunda inflamasyon, fibrozis, goblet hücre metaplazisi ve terminal bronşial düz kaslardaki hipertrofi önemli rol oynamaktadır. Ayrıca amfizemdeki destrüktif değişikliklere bağlı alveolar bağların

kaybı da obstrüksiyona katkıda bulunur. Ancak KOAH'da kronik hava yolu obstrüksiyonu gelişmesinde hangi mekanizmanın egemen rol oynadığı bilinmemektedir.

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava yolu obstrüksiyonu, ekspiratuar akım hızında azalmaya, ventilasyon dağılımı ve gaz değişiminde bozulmaya ve akciğerlerde aşırı havalanmaya neden olur. Ekspiratuar akım hızındaki azalma üç farklı mekanizmayla gelişmektedir. Bunlar akciğerin elastik geri çekilme özelliğindeki kayıp (amfizem), hava yolu direncinde artma (küçük hava yolu hastalığı) ve hava yollarının kollabe olma eğilimindeki artıştır (12).

KLİNİK ÖZELLİKLER

Semptomlar: Hastalığın erken dönemlerinde hastaların çoğunda hiçbir semptom bulunmaz. KOAH'da semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir ilişki vardır. Hastalar genellikle FEV1 değerleri beklenenin %50'si olduğunda hafif egzersizlerde nefes darlığı hissetmeye başlar. Hekime başvurduklarında FEV1 değeri genellikle 1.5 litrenin altındadır. Hastaları hekime getiren en önemli nedenlerden biri de hastalığın seyri sırasında görülen akut ataklardır.

KOAH'lı hastaların anamnezinde genellikle semptomlar başlamadan önce 20 yıl veya daha uzun süre sigara içme hikayesi vardır. Genellikle 50 yaş civarında prodüktif öksürük veya akut başlangıçlı bir solunum rahatsızlığıyla başvururlar. Efor dispnesi

genellikle 50 yaş üzerinde belirginleşir. Balgam genellikle mukoiddir, akut ataklar sırasında pürülan da olabilir. Artmış öksürük, pürülan balgam, wheezing, dispne ve nadiren ateşle karakterize akut ataklar gelişebilir. Hastalık ilerledikçe bu ataklar arasındaki süre kısalır. Hastalığın ileri safhalarında akut atakların neden olduğu hipokseminin sonucu olarak siyanoz, eritrositoz gelişebilir. Sabahları görülen başağrıları genellikle hiperkapninin belirtisidir. Şiddetli hipoksemiyle birlikte hiperkapni sıklıkla ileri dönemlerde görülür. Bu hastalarda kor pulmonale gelişebilir. KOAH'ın ileri aşamalarında anoreksi ve kilo kaybı görülür (13).

Fizik Muayene: Başlangıçta fizik muayene bulguları çok belirgin değildir. Ekspirasyon uzar ve zorlu ekspirasyonda ronküsler ortaya çıkabilir. Obstrüksiyon ilerledikçe hiperinflasyon belirginleşir, hipersonarite ve göğüs ön-arka çapında artma dikkati çeker. Diyafragma hareketleri ve solunum sesleri azalır, ekspirasyon uzar, ronküsler belirginleşir ve kalp sesleri derinden gelir. Bazallerde raller duyulabilir.

Yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması veya büyük dudak solunumunun varlığı genellikle ileri derecede hava akımı obstrüksiyonunun varlığını gösterir, bu dönemde santral siyanoz görülebilir. Kor pulmonale gelişmesi ile periferik ödem, jügüler venöz dolgunluk, KC'de büyüme ve hassasiyet bulguları ortaya çıkar (13).

TANI YÖNTEMLERİ

Solunum Fonksiyon Testleri (SFT): SFT tanı için gerekli olduğu kadar hastalığın şiddetinin, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesi ve tedaviye cevabı izlemede yararlıdır. Bu testlerden elde edilen temel bilgi hava yolu obstrüksiyonudur. FEV1 ve zorlu ekspiratuar akım akım hızlarında (PEFR, FEF25, FEF50, FEF75, FEF25-75) azalmalar saptanır. Küçük hava yollarındaki orta akım hızları özellikle hastalığın ilk laboratuvar belirtisi olabilir. Obstrüksiyon arttıkça FEV1 de azalacaktır.

Spirometrede FEV1/FVC'nin kadınlarda beklenenin %89'unun, erkeklerde %88'inin altında olması hava yollarında obstrüksiyon bulunduğunu gösterir. Hava yolu obstrüksiyonunun derecesi sıklıkla FEV1 ile belirlenir. FEV1 ölçümü, hastalık gelişiminin izlenmesini de sağlar, FEV1'in yılda 50 ml'den fazla azalması, akciğer fonksiyonlarının hızlı bozulmasının göstergesidir. FEV1'in yıllık azalma hızını saptamak için en az dört yıllık seri ölçümlere gerek vardır. Akciğer volümlerinden total akciğer kapasitesi (TLC), rezidüel volüm (RV) ve fonksiyonel rezidüel volüm (FRC) artar. RV artışına bağlı vital kapasite (VC) azalmış olabilir. Ağır amfizemde TLC 'de belirgin artış saptanır (14).

Reversibilite Testi: Obstrüktif hava yolu hastalıkları KOAH ve astım olarak iki gruptur. Bu hastalıkların patogenezi farklı olmakla birlikte obstrüksiyon ortak özelliktir. Beta-2 mimetik inhalasyonuna göre obstrüksiyon kısa sürede geri dönebileceği gibi (erken reversibilite) günler içerisinde de geri dönebilmektedir (geç

reversibilite). Bir diğer grupta ise geri dönüşüm sağlanamamaktadır (irreversibl grup). Obstrüktif hava yolu hastalığı olanlarda yapısal değişikliğin meydana gelmesi ile hastalarda reversibilite ortadan kalkmaktadır. Obstrüktif hava yolu hastalıkları reversibilitelerine göre reversibl veya irreversibl olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Bu hastalıklar hava yolu obstrüksiyonunun zamanla değişim göstermesi ve tedaviye verdikleri cevap ayırımında önemli rol oynamaktadır. Obstrüksiyona neden olan unsur reversibilite cevabını etkiler. Kronik bronşit zeminli KOAH'da vagal uyarı artışının olduğu durumlarda beta-2 mimetiğe cevap vermez iken antikolinerjik tedaviye cevap verebilmektedir (15).

Reversibilite testleri tanı, tedavi, ilaç seçimi gibi birçok durumda faydalıdır. Çalışmaların çoğu obstrüksiyon ile reversibilite arasında negatif korelasyonun olduğunu göstermiştir. Obstrüksiyon ne kadar fazla ise reversibilite o derece fazla saptanmaktadır. En çok kullanılan yöntem başlangıç değeri üzerinden reversibilitedir. Reversibilite testinde bronkodilatör olarak beta-2 mimetik ve antikolinerjik ayrı ayrı ve kombine olarak kullanılabilir. Bronkodilatör cevap için yaklaşık 1 saat beklenmesi söylenirken yapılan çalışmalarda 20 dakika bekleme ile 1 saat arasında anlamlı farkın olmadığı görülmüştür (16).

Erken reversibilitede FEV1 üzerinden hesaplama en sık kullanılan yöntemdir. İlaç sonrası değer ile ilaç öncesi değer farkının predikte değere bölünmesi ile predikte değer üzerinden (pred.%FEV1), ilaç öncesi değere bölünmesi ile başlangıç değer

üzerinden (Inl.%FEV1) reversibilite değeri elde edilir. Absolü reversibilite ise ilaç sonrası ve ilaç öncesi değerinin farkıdır, 200 ml'lik artış pozitif kabul edilir. Başlangıç değeri üzerinden %12-15' lik değer reversibilite kriteri yaygın olarak kabul edilmektedir. Küçük hava yolu hastalığında aynı akciğer hacimlerinde ölçülen akım değerleri reversibilite tayininde en hassas metottur (iso=eş hacim). Revesibilitesi olan obstrüktif hastalardan elde edilen değerlere göre iso FEF25-75 %'deki artış ile FEV1 artışı arasında ileri derecede korelasyon mevcuttur. Reversibilite tayininde kriter olarak alınabilir. Genellikle iso FEF25-75 %'de artış %20 ve üzerinde ise veya FEV1'de elde edilen değer iki misli değer reversibilite olarak kabul edilir (17).

Test sırasında verilecek ilaç dozu önemlidir. Maksimum etkinin sağlandığı doz kullanılmalıdır. Reversibilite testi salbutamolün 200 veya 400 mcg verilmesinden 15 dakika sonra yapıldığında farklı etkiye yol açmaz. İpratropium bromür 40 mcg dozunda maksimum etki gösterir. Reversibilite her yaşta saptanabilir. Hastalık yaşı arttıkça reversibilite cevabı artmaktadır. Erkeklerde reversibilite daha fazla saptanır. KOAH hastalarının %10-30'unda reversibilite testi pozitif bulunmaktadır. Bir tek testle bronkodilatör cevabın elde edilememiş olması, bronkodilatör tedavisinin yararlı olmayacağı anlamına gelmediği gibi FEV1'de önemli artış olmaksızın da semptomatik düzelme görülebilir (18).

Difüzyon Kapasitesi: Amfizemin şiddetine bağlı olarak gelişen alveoler-kapiller yataktaki kayıp nispetinde tek nefes karbon

monoksit difüzyon kapasitesi azalır. Ancak test amfizem için spesifik olmayıp, hafif vakalarda değişiklik göstermediği halde, amfizem varlığının ve şiddetinin en iyi fonksiyonel parametresidir (19).

Radyoloji: Kronik bronşite özgü bir radyolojik görüntü mevcut değildir. Bu hastalarda en çok rastlanan radyolojik belirti kirli akciğer görüntüsüdür. Amfizem geliştiğinde daha belirgin kanıtlar elde edilebilir. Diyafragmalarda düzleşme ve aşağı inme, retrosternal havalanmada artış, uzun ve daralmış bir kalp gölgesi akciğerlerin havalanma fazlalığının belirtileridir. Buna ek olarak vasküler gölgelenmede azalma ve büller bulunabilir. Pulmoner hipertansiyon ve kalp yetmezliği geliştiğinde hiler damar gölgeleri belirginleşir, kalp gölgesi genişler.

Özellikle yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi standart akciğer filmlerine göre çok daha fazla sensitiviteye ve spesifiteye sahiptir. Bilgisayarlı tomografide amfizem fokal, sınırları belirgin olmayan, hipodens alanlar olarak görülür. Ancak KOAH'lı hastaların rutin takibinde yeri yoktur. Bununla birlikte rezeksiyon düşünülen dev bülleri olan hastalarda ve komplike olan bronşektaziyi tespit etmek için gerekli olabilir (19).

Arteriyel Kan Gazları: Hastalığın başlangıç dönemlerinde arteriyel kan gazlarında rastlanan özellik, hiperkapni olmaksızın hafif-orta derecede hipoksemidir. Hastalığın ilerleyen safhalarında hipoksemi artarken hiperkapni eklenir. Hiperkapni sıklıkla FEV1 bir litrenin altına düştüğünde görülmektedir. Kan gazlarındaki

bozukluklar akut ataklar sırasında ortaya çikarken, egzersiz ve uykuda da gelişebilir. Eritrositoz, PaO₂ 55 mmhg'dan düşük olduğunda sık görülür (20).

Egzersiz Testleri Ve Solunum Kasları Fonksiyonu: KOAH'da solunum kasları fonksiyonu ölçümleri, beslenme bozukluğu ve steroid myopatisinden kuşulanıldığında ya da FEV₁ ile nefes darlığı veya hiperkapni arasında uyumsuzluk söz konusu olduğunda yapılmalıdır. Bu amaçla kullanılan kardiyopulmoner egzersiz testleri ile KOAH'da akciğer rehabilitasyonuna alınacak hastaların seçimi ve izlenmesinde, preoperatif değerlendirme ve iş görmezlik değerlendirilmesinde kullanılır.

Balgam İncelemesi: KOAH'da balgam mukoiddir. Mikroskopik incelemede daha çok makrofajlar bulunur. Akut atak sırasında ise balgam pürülanlaşır ve polimorfonükleer lökositler dikkati çeker. Balgamın gram boyamasında genellikle birden fazla mikroorganizma saptanır. Ataklarda Streptococcus pneumonia, Haemophilus influenza ve Moraxella catarrhalis en sık görülen patojenlerdir. Antibiyotik tedavisine genellikle ampirik başlanır (21).

PROGNOZ

KOAH'da prognoz üzerine etkili birçok faktör tanımlanmıştır. Bu faktörlerin bir bölümü yaşam süresine olumlu yönde katkıda bulunurken, bir bölümü ise olumsuz yönde etkilemektedir (Tablo 1). KOAH'da prognozun en önemli göstergesi FEV₁ değeridir. Buna

göre FEV1 \geq 1 lt olan hastalarda 10 yıllık mortalitede yaşitlarına göre hafif bir artış vardır. FEV1<0.75 lt olanlarda 1 yıllık mortalite %30, 10 yıllık mortalite ise %95'dir. Bundan başka hava yolu obstrüksiyonundaki reversibilitesinin de iyi bir prognostik faktör olduğu ileri sürülmektedir (22).

Tablo 1: KOAH'da prognozu etkileyen başlıca faktörler

Pozitif etkileyen faktörler	Negatif etkileyen faktörler
FEV1	Yıllık FEV1 düşüşü
Difüzyon kapasitesi	Şigara
PaO2	PaCO2
Reversibilite	Bronş hiperreaktivitesi
Egzersiz kapasitesi	Yaş
Oksijen tedavisi	AAT eksikliği
	Malnütrasyon
	İstirahat halindeki kalp hızı
	Pulmoner arter basıncı ve kor pulmonale varlığı

EVRELENDİRME (Tablo 3)

Yapılan çalışmalarda mortalite ve morbiditeyle ilişkisi gösterilen en iyi parametreNİN FEV1 olduğu görülmüştür.

Hafif dereceli KOAH hastaları 1. basamak sağlık kuruluşları tarafından izlenebilir ancak akut atakları göğüs hastalıkları uzmanının değerlendirilmesi gerekir. Orta ve ağır şiddette KOAH hastalarının yaşam kaliteleri önemli oranda etkilenmiştir. Bu grup hastalar, göğüs hastalıkları uzmanlarınca takip ve tedavi edilmelidir.

TEDAVİ

KOAH tanısı konulduktan ve hastalığın derecesi belirlendikten sonra uygun bir tedavi ile hastalığın ömür boyu takibi gerekmektedir. KOAH tanı ve tedavisi konusunda hazırlanan rehberler zaman içinde yenilenememiş ve günün gerisinde kalmıştır. Bu duruma Dünya Sağlık Örgütü ve ABD Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü'nün katkılarıyla hazırlanan ve 2001 Nisan ayında yayınlanan GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) rehberi çözüm olmuştur. Buna göre KOAH tedavisinin amaçları ve tedavi programı aşağıda belirtilmiştir.

KOAH Tedavisinin Amaçları;

- *Hastalığın ilerlemesini önlemek
- *Semptomları iyileştirmek
- *Egzersiz toleransını arttırmak
- *Yaşam kalitesini yükseltmek
- *Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- *Akut atakları önlemek ve tedavi etmek
- *Mortaliteyi azaltmak

Yukarıda belirtilen amaçlara yönelik tedavi programı başlıca üç başlık altında yer alan tedavi ve takip prensiplerinden oluşur.

Tedavi Programı;

*Risk faktörlerinin azaltılması (sigaranın bırakılması, çevresel ve mesleki maruziyetin kontrolü)

*Stabil KOAH tedavisi

*Akut atak tedavisi

RİSK FAKTÖRLERİNİN AZALTILMASI

Sigaranın Bıraktılması: KOAH gelişmesinde en önemli risk faktörü sigaradır. Sigara aynı zamanda KOAH'ın doğal seyrini belirler. KOAH'da erken dönemde sigaranın bırakılması akciğer fonksiyonlarında ufak ancak istatistiksel anlamlı bir düzelme sağlamakta, akciğer fonksiyonlarının artmış yıllık kaybı azalmakta, yıllık FEV1 kaybı sigara içmeyenlerdeki kayıp düzeyine düşmektedir. Daha ileri dönem KOAH'da, örneğin FEV1<%50 beklenen bulunanlarda sigara bırakılmasının etkilerine ait bilgiler oldukça sınırlıdır. Sigarayı bırakan hastalarda inflamasyonun devam ettiğine dair kanıtlara rağmen sigara bırakılmasının önemli bir önlem olduğuna inanılmaktadır.

Sigarada bağımlılık yapan madde nikotindir. Sigara bıraktığında anksiyete, depresyon, irritabilite, konsantrasyon güçlüğü, yorgunluk, insomnia, iştahta artma ile kilo alma gibi nikotin yoksunluk semptomları ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle sigarayı bırakmak isteyen kişilere tıbbi yardım gerekebilir. Günümüzde mevcut sigara bırakma programlarının hemen hepsinde hekim tarafından sigara öyküsünün sorgulanması, sigaranın zararları konusunda bilgilendirme ve motive etme, gerektiğinde farmakolojik

tedavi uygulanarak hastanın yakından izlenmesi öngörülmektedir. Tüm dünyada en sık kullanılan ve en iyi yöntem insanların sigarayı kendi kendilerine bırakmalarıdır. Bu şekilde hastaların % 18-23 'ünün sigarayı bıraktığı görülmüştür.

Nikotin yerine koyma tedavisi, nikotin bağımlılık testi sonuçlarına göre nikotin bağımlılığı saptanan ve de günde 15 adetten fazla sigara içen kişilere ya da düşük derecede bağımlı olmasına karşın diğer sigara bıraktırma yöntemlerinden yarar görmemiş kişilere uygulanır. Bu tedavi ile vücuda verilen nikotin dozu, sigara ile alınandan çok daha düşüktür. Ancak sigara bırakmaya bağlı hoş olmayan etkileri ortadan kaldırmaya yeterlidir. Nikotin yerine koyma tedavisi ile sigarayı bir yıl bırakma oranının %15-25 arasında değiştiği bildirilmektedir. Günümüzde halen kullanılmakta olan nikotin formları sakız, transdermal plaster, nazal sprey ve oral inhalerdir. Nikotin yerine koyma tedavisi üç ay civarında olup bu süre içinde nikotin dozları giderek azaltılır .

Nikotin dışı tedavide bupropion HCL hem nikotin yoksunluk semptomlarını, hem de sigara içme isteğini azaltmaktadır. Bupropion antidepresif bir ilaç olmakla birlikte noradrenerjik ve dopaminerjik aktivitesi ile nikotin bağımlılığını azaltmaktadır. Bupropion ile sigarayı bir yıl bırakma oranı %30 kadardır (23).

Çevresel ve Mesleksi Maruziyetin Kontrolü: KOAH için risk olduğu bilinen mesleksi maruziyeti kontrol altına almak için bu işyerlerinde çalışanların maske kullanması, hijyenik tedbirlerle

korunmaları gerekir. Ayrıca bu işyerlerinde çalışanlara muntazam aralıklarla spirometrik ölçümler yapılmalıdır. KOAH hastalarının ev içi ve dışı hava kirliliğinden de uzak kalmaları sağlanmalıdır.

STABİL KOAH TEDAVİSİ

Stabil KOAH tedavisinin esasını hava akımı obstrüksiyonunu düzeltmeye yönelik bronkodilatör tedavi ile inflamasyonun azaltılmasına yönelik antiinflamatuvar tedavi oluşturur (32). Farmakolojik tedaviye ilaveten hastanın eforla nefes darlığı şikayetinin başlaması ile uygulamaya giren akciğer rehabilitasyonu ile kronik hipoksemisi bulunan hastalarda uygulanan uzun süreli oksijen tedavisi stabil KOAH tedavisinin önemli bir kısmıdır. İleri dereceli hiperkapnisi bulunan hastalarda noninvaziv yöntemlerle akut veya kronik ventilasyon desteği ile ileri dereceli KOAH'da ve özellikle çevre akciğer yapılarına baskıda bulunan büyük büllerin mevcudiyetinde söz konusu olan cerrahi tedavi de stabil KOAH tedavisinin bir diğer önemli kısmıdır.

Farmakolojik Tedavi

KOAH'da farmakolojik tedavi, semptomları önlemek ve iyileştirmek, akut atakların sıklığı ve süresini azaltmak, yaşam kalitesini yükseltmek, egzersiz toleransını arttırmak amacıyla yapılır. Ancak hiçbir ilaç hastalığın başlıca özelliği olan "uzun sürede akciğer fonksiyonlarının giderek kötüleşmesi"ni değiştirememektedir.

Bronkodilatörler: KOAH'da semptomların kontrolünde en yaygın kullanılan ve en etkili ilaçlar bronkodilatörlerdir. Beta-2

agonistler, antikolinergikler ve metilksantinler olmak üzere başlıca üç grup bronkodilatör ilaç bulunmaktadır. Bronkodilatörler ya semptomları azaltmak ve düzeltmek amacı ile 'düzenli' ya da kötüleşen semptomları iyileştirmek amacı ile 'gerektiğinde' kullanılır. Bu ilaçlar inhalasyon, oral ve parenteral yolla kullanılır (Tablo2). Doğrudan havayoluna verilmeleri yanında yan etkilerinin az veya hiç olmaması nedeni ile en çok inhalasyon yolu tercih edilir. Inhalasyon yolu ile ölçülü doz inhaler (ÖDI), kuru toz inhaler (KTI) ve nebülizatörler kullanılmaktadır. ÖDI kullanımı senkronizasyon ve koordinasyon gerektirdiğinden yanlış kullanımı önlemek amacı ile spacer (hava odacığı) kullanılabilir. Spacer ağız ve farenks mukozasında ilacın birikmesi ve yapışmasını azaltarak inhaler steroidlerle görülen komplikasyonları azaltır ve ilaç etkinliğini artırır.

Beta-2 Agonistler; B2 agonistler hava yolu düz kaslarında beta-2 adrenerjik reseptörleri stimülasyonu ile c-AMP'yi artırarak bronkodilatasyon sağlayan ilaçlardır. Aynı zamanda mast hücrelerinde mediatör salınımını inhibe edici ve silier aktiviteyi artırıcı etkileri de mevcuttur. Beta-2 agonistlerin kısa ve uzun etkili formları vardır. Semptomların sürekli olduğu, gece ve sabah semptomları bulunan hastalarda uzun etkili beta-2 agonistler yararlıdır. Inhalasyon tedavisinin diğer bir avantajı etkisinin hızlı başlamasıdır, inhalasyonu takiben etki birkaç dakika içinde başlar, 15-30 dakikada maksimuma erişir, etkileri 4-5 saat devam eder.

Bu ilaçların yan etkileri oral ve özellikle parenteral kullanım ile ortaya çıkar, bu yüzden inhalasyonla alınmaları tercih edilir. Özellikle

sistemik kullanıldıklarında beta agonistlerin doz kısıtlamasına yol açan en önemli yan etkileri başta tremor olmak üzere taşikardi, kardiyak aritmi, periferik vasküler dirençte artma gibi kardiyovasküler yan etkileri yanında kan şekeri ve HDL kolesterolde artma ve özellikle tiazid diüretikleri ile birlikte kullanıldığında hipopotasemi gibi yan etkileri vardır. Kalp debisini arttırarak ve pulmoner vazodilatasyona neden olarak yetersiz ventile olan akciğer alanlarında ventilasyon-perfüzyon dengesizliğini arttırarak PaO₂'de düşmeye neden olabilirler (24).

Antikolinerjikler; Antikolinerjikler, muskarinik reseptörleri (M₁,M₂,M₃) seçici olmayarak bloke ederek bronkodilatasyon sağlayan ilaçlardır. Etkisi 5-30 dakikada başlar, maksimal etki 60-120. dakikalarda oluşur. Bronkodilatasyon beta-2 agonistlere göre daha uzun sürer ve 6-8 saat boyunca giderek azalır. Bu nedenle 'gerektiğinde' kullanımda beta-2 agonistler kadar elverişli olmayıp, 'düzenli' kullanımda önerilirler.

Kısa etkili bir antikolinerjik ilaç olan, ipratropium bromür (IB) ÖDİ'nin her püskürtmesi 20 mcg ipratropium bromür içerir. Önerilen günlük doz 4×2 püskürtme olup gerektiğinde ilave doz alınabilir. Tiotropium, akut başlayan ve 24 saati aşan etki süresi olan uzun etkili bir antikolinerjiktir. Antikolinerjiklerin başlıca yan etkileri ilacın tadının beğenilmemesi ve öksürüğe neden olmasıdır. Yanlış kullanımı ile göze kaçması glokomlu hastalarda semptomları arttırabilir. Yüksek dozlarda bile üriner sisteme etkileri seyrek. KOAH'da topikal kullanıldıklarında antikolinerjikler, beta-2

agonistlerden daha etkilidirler ve yan etkileri de daha azdır. Semptomlar sürekli olduğunda antikolinergiklerin düzenli kullanımı önerilmektedir. Ancak inhale antikolinergik bronkodilatörler FEV1'in uzun dönemdeki düşüşünü etkilemezler (25).

Metilksantinler; Teofilin nonselektif bir fosfodiesteraz inhibitörü gibi hareket eder. Bronkodilatasyon dışı pek çok etkisi vardır. Bunlar katekolamin salınımını arttırıcı, solunum merkezini uyarıcı, solunum kas fonksiyonunu güçlendirici, kalp debisini arttırıcı, pulmoner vasküler direnci azaltıcı, iskemik myokard perfüzyonunu düzeltici ve antiinflamatuvar etkileridir. Bu nedenle ilerlemiş KOAH ve korpulmonale, kalp hastalığı bulunan hastalarda önem taşıyabilir. Özellikle inhalasyon tedavisine uyum sağlayamayan hastalar için yararlı olabilir. Teofilin tedavi aralığının dar olması ve klirensinin kişiden kişiye farklı olması nedeniyle klinik kullanımda ortaya çıkan zorluklar son yıllarda kullanılan yavaş salınımlı teofilinlerle kısmen azalmıştır. Teofilin metabolizmasını etkileyen pek çok fizyolojik neden ve ilaç vardır. Sigara, alkol, antikonvülsanlar ve rifampisin karaciğer enzimlerini yükselterek teofilinin yarı ömrünü kısaltır. Yapılan çalışmalarda stabil KOAH'lı hastalarda salbutamol ve ipratropium kombinasyonuna teofilin eklenmesinin maksimum fayda sağladığını göstermektedir (26).

Antiinflamatuvarlar; KOAH hava yolu inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Ancak antiinflamatuvarların KOAH tedavisindeki rolleri halen açık değildir. Kromolin ve nedokromolinin yararları gösterilememiştir. KOAH'da kullanılan yegane

antiinflamatuvar kortikosteroidlerlerdir. Stabil KOAH'da oral kortikosteroid tedavisinin yararlı olduğuna dair kesin kanıtların bulunmayışı ve uzun süre kortikosteroid kullanımının steroid myopatisi, solunum yetmezliği gibi ciddi yan etkilere neden olması dolayısıyla hastalara oral steroid tedavisi önerilmemektedir. KOAH'da uzun süreli kullanımda inhaler steroidler tercih edilmektedir.

KOAH'da uzun süreli tedavide Inhaler steroidlerin FEV1 azalma hızına etkisi olmadığını, sadece ağır KOAH'da atak sıklığını azalttığını ve yaşam kalitesini arttırdığını ve çok az KOAH hastasında FEV1'de düzelmeye neden olduğunu söyleyebiliriz. GOLD, stabil KOAH'da uzun süreli inhaler steroid kullanımını iki grup hastada önermektedir. Birinci grup, FEV1 <% 50 beklenen olan ve yılda en az bir akut atak geçiren ağır KOAH hastalarıdır. İkinci grup ise yüksek doz inhaler steroid ile 6 hafta ile 3 ay arası sürede tedavi sonucu FEV1'de 200 ml ve %12 artış ile olumlu spirometrik cevabın alındığı semptomatik KOAH hastalarıdır (27).

Tablo 2 : Stabil KOAH'da Bronkodilatör Tedavi

İlaçlar	ÖDİ(mg)	KTI(mg)	Nebülizatör solüsyonu	Oral(mg)	Etki süresi(saatt)
Beta-2 agonistler					
Terbutalin*	250	500	5	5	4-6
Salbutamol*	100	200	2,5	4	4-6
Formoterol**	12	12	-	-	12
Salmeterol**	25,5	50	-	-	12
Antikollnerjikler					
İpratropium bromid*20	-	-	0,25	-	6-8
Oxitropium bromid**200	-	-	-	-	7-9
Metilksantinler					
Aminofilin(ya)**	-	-	-	225-450	24 saate kadar
Teofilin(ya)**	-	-	-	100-400	24 saate kadar

* :4-6 saatte 1 kez, 1-2 kez

** :12 saatte 1 kez, 1-2 kez

ya: yavaş salımlı

Aşılar: İnfluenza aşısı, akut atak oluşmasını önlemek veya atağın şiddetini azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Her yıl sonbaharda parenteral ölü influenza aşısı uygulanmalıdır. Antijenik özelliklerinden dolayı aşının kompozisyonu her yıl değişir. Enfeksiyonların sıklığı ve ağırlığına göre seçilmiş vakalarda pnömokok aşısı uygulaması düşünülebilir (28).

Psikoaktif ilaçlar: İleri yaş KOAH'da depresyon, anksiyete, uykusuzluk ve ağrı tedavisi amacı ile psikoaktif ilaçlara gerek duyulabilir. Bu ilaçlar dikkatli kullanıldıklarında ve solunum

merkezinde depresyon yapma özellikleri göz önünde bulundurduğu zaman yararlı olabilir.

Pulmoner Rehabilitasyon: Pulmoner rehabilitasyon solunum kasları antrenmanı, egzersiz, eğitim ve psikososyal danışmanlığı içerir. Rehabilitasyon kuvveti ve dayanıklılığı artırarak kullanılmamadan kaynaklanan kas bozukluklarını geri döndürebilir. Gözetim altındaki yoğun bir program şiddetli KOAH'lı hastalarda fizyolojik iyileşme sağlar. Rehabilitasyon semptomları azaltır, yaşam kalitesini artırır ve 2 yıl kadar sürebilen psikososyal yararlar sağlar (29).

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi: KOAH'da ilerleyici bir hipoksemi söz konusudur. Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) oksijenlenmeyi düzeltmekle kalmaz, hipoksemiye bağlı polisitemiyi düzeltir, pulmoner hipertansiyonun progresyonunu önler, korpulmonaleye bağlı sağ kalp yetmezliğini düzeltir. Günlük yaşam etkinliklerine olumlu etki ile yaşam kalitesini artırır ve yaşam süresini uzatır. Oksijen tedavisinde amaç PaO₂'nin 80 mmHg ve oksijen saturasyonunun %90'ın üstünde tutulmasıdır. Günlük kullanım 15 saatin altına düşmemeli ve uyku sırasında da oksijen alınmalıdır.

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi Endikasyonları:

Mutlak kriterler;

*PaO₂ ≤ 55 mmHg veya SaO₂ ≤ %88 (en az 3-4 haftalık stabil dönemde)

Kor pulmonale varlığında;

*PaO₂ 55-59 mmHg ve SaO₂ ≥ %89 olması

EKG'de "p" pulmonale bulunması, hematokritin > %55 olması, konjestif kalp yetmezliği

Sadece özel durumlarda;

*PaO₂ ≥ 60 mmHg veya SaO₂ ≥ %90

Noktömal desatürasyonun CPAP ile düzeltilemediği uyku apne vakaları

*Sadece efor ya da uyku sırasında desatürasyon (PaO₂<55 mmHg) geliyorsa uyku ve efor sırasında da oksijen tedavisi uygulanmalıdır (30).

Uzun Süreli (Ev) Mekanik Ventilasyon Tedavisi: İleri derecede hiperkapnisi bulunan solunum yetmezliğinde ağır KOAH hastalarında hiperkapninin azaltılması, semptomların iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin yükseltilmesinde mekanik ventilasyon tedavisi söz konusu olabilir. Mekanik tedavi ile düzeltilemeyen ağır hiperkapnisi (PaO₂ 60-70 mmHg) olan hastalarda burun ya da yüz maskesi gibi invaziv olmayan yöntemlerle mekanik ventilasyon önerilmektedir. Bu tedaviden en çok ileri derecede noktömal hipoksemisi veya solunum kas güçsüzlüğü olan hastalar yararlanırlar (31).

Cerrahi Tedaviler: Cerrahi girişimler büllektomi, akciğer volüm azaltıcı cerrahi (LVRS) ve akciğer transplantasyonunu içerir. Dikkatle seçilmiş hastalarda akciğer işlevlerinde iyileşme (FEV₁ ve inspiratuar kapasitede artma ve total akciğer kapasitesi ve rezidüel volümde azalma), egzersiz kapasitesinde artma ve dispnenin değişen

derecelerde azalması bildirilmiştir. Özellikle üst lobda olmak üzere lokalize hastalığı olanlar ve inspirasyonda akciğer direnci düşük olanlar en fazla yarar görmüşlerdir. Ulusal Amfizem Araştırma Grubu çok düşük FEV1' i (beklenen \leq %20) ve homojen amfizemi veya çok düşük difüzyon kapasitesi (beklenen \leq %20) olan hastaların mortalite risklerinin yüksek olduğunu ve LVRS' den yararlanma ihtimallerinin düşük olduğunu bildirmiştir. Akciğer nakli son 15 yılda hızla gelişmiştir. Amfizemli hastalar için önerilen seçenek tek akciğer naklidir (SLT). Bilateral akciğer nakli şiddetli bronşiti olan hastalarda ve belki yaygın bülleri olan hastalarda önerilir. Akciğer naklinde sevk kriterleri FEV1'in beklenenin %25'inin altında olması, PaO2'nin 55-60 mmHg'nin üstünde olması ve sekonder pulmoner hipertansiyondur (32).

AKUT ATAK TEDAVİSİ

KOAH akut atağı "stabil KOAH hastasında günlük değişiklikler dışında ani başlayan ve süreklilik gösteren, hastanın mevcut tedavisinde değişikliğe ihtiyacın görüldüğü kötüleşme" şeklinde tanımlanabilir.

KOAH hastalarında yılda yaklaşık 1-4 kez akut atak görülür. Atak tedavisi atak nedenlerinin bilinmesini gerektirir. Stabil KOAH'da akut atak nedenleri başlıca; trakeobronşial enfeksiyonlar, hava kirliliği, pnömoni, pulmoner emboli, pnömotoraks, kalp yetmezliği-aritmiler, kosta kırıkları-göğüs travması, ilaçlar (narkotikler, sedatifler, beta blokerler vb.) dir.

Akut atak saptanan KOAH hastasının hangi koşullarda tedavi edilmesine karar verilirken atağın şiddetinin belirlenmesi gerekmektedir. Ataklar tedavi koşulları dikkate alınarak hafif, orta ve ağır dereceli atak olarak sınıflandırılır. Hafif dereceli atak, hastanın almakta olduğu tedavide artışın gerek görüldüğu ancak evde tedavi edilebilen ataktır. Orta dereceli atak, hastanın almakta olduğu tedavide artışın gerek görüldüğu ancak tıbbi yardımla tedavi edilebilir ataktır. Ağır dereceli atak, hastanın durumunda aşırı kötüleşme ile hospitalizasyonun gerek görüldüğu ataktır. Atağın süresi, semptomların progresyon şiddeti, son günlerde aldığı tedavi ve beslenme özellikleriyle birlikte ayrıntılı bir anamnez atak şiddetini saptamada yardımcıdır. Hastaneye yatış endikasyonlarına ait objektif verilerin saptandığı yeterli sayıda çalışma yoktur. Hospitalizasyon süresi de hastaya göre değişmektedir.

Atak tedavisinin amaçları; atak nedenlerini saptayarak tedavi etmek, farmakolojik tedavi ile hava akımı obstrüksiyonunu düzeltmeye çalışmak, gerektiğinde kontrollü oksijen tedavisi uygulamak, gerektiğinde mekanik ventilasyon uygulamak ve hastanın atak öncesi stabil duruma dönmesini sağlamaktır (33).

Tablo 3 : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Her Aşamasında Tedavi

Evre	Özellikler	Önerilen tedavi
Tüm olgular		Risk faktörlerinden kaçınma İnfluenza aşısı
0= Riskli grup	Kr. Semptomlar(öksürük,balgam) Risk faktörleri ile karşılaşma Normal spirometri	
I:Hafif KOAH	FEV1/FVC<%70 FEV1≥%80 beklenen	Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatör
II:Orta şiddette KOAH	IIA; FEV1/FVC<70 %50≤FEV1<%80beklenen Semptom olsun veya olmasın IIB; FEV1/FVC<%70 %30≤FEV1<%50 beklenen Semptom olsun veya olmasın	*Bir veya daha fazla Bronkodilatörle düzenli tedavi *Rehabilitasyon *Önemli derecede semptom varsa ve Akc. Fonksiyonlarında cevap alınırsa Glukokortikoidler *Bir veya daha fazla bronkodilatörle düzenli tedavi *Rehabilitasyon *Önemli derecede semptom varsa ve Akc. Fonksiyonlarında cevap alınırsa glukokortikoidler
III:Şiddetli KOAH	FEV1/FVC<%70 FEV1<%30 beklenen veya solunum yetmezliği veya sağ kalp yetmezliği	*Bir veya daha fazla bronkodilatörle düzenli tedavi *Önemli derecede semptom varsa ve akciğer fonksiyonlarında cevap alınırsa inh. Glukokortikoidler *Komplikasyonların tedavisi *Rehabilitasyon *Solunum yetmezliği varsa uzun süreli oksijen tedavisi *Cerrahi tedavilerin değerlendirilmesi

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2002-Eylül 2002 tarihleri arasında hastanemiz 2.servisinde KOAH tanısı ile yatarak tedavi gören 45 kadın olguyu kapsayan, prospektif bir çalışmadır. Olgulara öykü, fizik muayene, akciğer grafisi, spirometrik testler, elektrokardiyografi (EKG) bulguları ve arteriyel kan gazları değerlendirilerek tanı konulmuştur. Çalışmaya 40 yaş üzeri stabil KOAH' lı, FEV1 değeri beklenenin % 70 'inden düşük olan, 200 mcg salbutamol inhalasyonu ile FEV1'de en az %12' lik artış görülen olgular alınmıştır. Ağır derecede KOAH'lı olgular medikal tedavi sonrası stabilize olduktan sonra çalışmaya alınmıştır.

Astım, allerjik rinit, atopi geçmişi varsa veya total kan eozinofil sayısı $>500/mm^3$ üzerinde olanlar, çalışmaya alınmadan önceki bir ay içerisinde KOAH semptomlarını baskılamak için günde 10 mg'dan fazla prednizolon alan olgular, uzun süreli oksijen kullanım gereksinimi olan olgular, 8 saat ilaçsız izlemi tolere edemeyen olgular, SFT sırasında kooperasyon kuramayan olgular, myokardial enfarktüs (1 yıl veya daha az süre önce), kalp yetmezliği (3 yıl veya daha az süre önce) veya ilaç terapisi gerektiren kardiyak aritmi geçmişi olan olgular çalışma kapsamına alınmamıştır.

Yukarıda belirtilen koşullara uyan olgularda iki farklı bronkodilatör ilaç ile bunların kombinasyonunun 2 saat boyunca SFT'ye etkileri araştırıldı. 24 saat öncesinden teofilin, 8 saat öncesinden beta-2 agonist ya da antikolinergik bronkodilatörler

kesildi. Solunum fonksiyon testleri tüm olgularda aynı saatlerde 8.30-9.30 arasında yapıldı.

Boy ve vücut ağırlıkları tespit edildikten sonra solunum fonksiyon testleri kuru spirometre (Vimax 20 C) cihazı ile yapılarak SFT değerleri ve akım volüm eğrileri kaydedildi. Ardından bir ölçülü doz inhalatörden "spacer" aracılığı ile 200 mcg (2 puff) salbutamol uygulandı. İnhalasyondan 15 dakika sonra ölçüm tekrarlandı. KOAH'lı hastalarda bronkodilatör cevabı bazal değerlere kıyasla %12'lik artış olarak değerlendirildi. 200 mcg salbutamol ile FEV1'de %12'lik artış görülen hastalar çalışmaya dahil edildi. Olgulara 1. gün 200 mcg (2 puff) salbutamol, 2. gün 40 mcg (2 puff) ipratropium bromür ve 3. gün 200 mcg salbutamol + 40 mikrogram ipratropium bromür birlikte uygulandı. İnhalasyon sonrasında 15 ve 120. dakikalarda SFT tekrarlandı ve kaydedildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi, Ege Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı'nda yapıldı. Veriler değerlendirilirken SPSS 10.0 for Windows paket programı kullanıldı. Ortalama-standart sapma, frekans ve % değerleri hesaplandı. Repeated Measures ANOVA (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi) ve Bonferroni testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 kadın olgunun yaş ortalaması 59.1 ± 10.9 , hastalık süresi ortalama 10.3 ± 9 yıl idi. Olguların % 40'ında sigara öyküsü mevcuttu ve ortalama sigara yükü 15.4 ± 14.2 paket-yıl idi. Olguların çalışma öncesi SFT parametreleri ortalamaları Tablo 4' te verilmiştir.

Tablo 4 : Olguların SFT ortalama değerleri

FVC(L)	1.27 ± 0.61
FVC(%)	51.0 ± 15.3
FEV1(L)	0.79 ± 0.38
FEV1(%)	40.1 ± 13.4
FEV1/FVC	62.3 ± 9.6
FEF25-75(L/sn)	0.63 ± 0.40
FEF25-75(%)	23.5 ± 13.4

Salbutamol, ipratropium bromür ve kombine tedavi verildiğinde 15 ve 120. dakikadaki FEV1 ve FEF25-75 değişimleri sırayla tablo 5,6,7,8'de verilmiştir.

Tablo 5 :Olguların 15. dakikadaki FEV1 değişimleri

	Bazal(%)
Salbutamol(SB)	15.13 ± 3.81
İpratropium(IB)	14.42 ± 6.02
SB+IB	16.24 ± 7.04

Salbutamol, ipratropium bromür ve kombine uygulama sonunda 15. dakikadaki FEV1 değişimi üç ilaç arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak ipratropium bromür ile İB+salbutamol uygulama arasındaki fark bonferroni testine göre İB+salbutamol kombinasyonu lehine anlamlıydı ($p<0.05$). 15.dakikada en fazla değişimin İB+salbutamol kombinasyonunda, daha sonra salbutamol ile gerçekleştiği görüldü (tablo 5).

Tablo 6 : Olguların 120. dakikadaki FEV1 değişimleri

	Bazal(%)
Salbutamol	15.34±11.39
İpratropium	47.80±17.59
SB+İB	48.70±17.26

120. dakikadaki FEV1 değişimlerine baktığımızda üç ilaç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.Salbutamol ile ipratropium bromür karşılaştırıldığında ipratropium bromür lehine fark anlamlıydı. Salbutamol ile İB+salbutamol kombinasyonu karşılaştırıldığında ise İB+salbutamol kombinasyonu lehine fark anlamlıydı. İpratropium bromür ile İB+salbutamol kombinasyonu arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu ancak İB+salbutamol kombinasyonunda artış daha fazlaydı. 15. dakikaya göre ipratropium bromür ve İB+salbutamol ile 120. dakikada FEV1'de artış saptanırken, salbutamolde değişiklik izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 7: Olguların 15. dakikadaki FEF25-75 değişimler

	Bazal(%)
Salbutamol	14.91±14.16
İpratropium	15.07±13.86
SB+İB	17.20±15.02

15.dakikada FEF25-75 değişimi yönünden üç ilaç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak en fazla değişimin İB+salbutamol kombinasyonu ile olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 8: Olguların 120. dakikadaki FEF25-75 değişimleri

	Bazal(%)
Salbutamol	16.00±12.84
İpratropium	24.68±17.85
SB+İB	16.52±12.83

120. dakikadaki FEF25-75 değişimlerine baktığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buna göre salbutamol ile ipratropium bromür arasında, ipratropium bromür lehine anlamlı fark saptandı. İpratropium bromür ile İB+salbutamol kombinasyonu karşılaştırıldığında gene ipratropium bromür lehine fark anlamlıydı. Salbutamol ve İB+salbutamol kombinasyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 15. dakikaya göre salbutamol ve İB+salbutamol kombinasyonunda 120. dakikada hafif bir artış saptanırken, ipratropium bromürde düşüklük izlendi (tablo 8).

TARTIŞMA

Çalışmamızda salbutamol ve ipratropium bromür kombinasyonu ile yapılan reversibilite testinde sonuçların FEV1 için tek başına salbutamol ve ipratropium bromürden daha iyi olduğu görülmüştür. FEF25-75 için ise sonuçların ipratropium bromür ile salbutamol ve IB+salbutamol kombinasyonundan daha iyi olduğu görülmüştür.

Daha önceleri irreversibl hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanan KOAH'ın son yıllarda kısmen reversibl olabileceği kabul edilmektedir. KOAH'lı olguların yaklaşık %10-30'unda reversibilitenin pozitif bulunabileceği ileri sürülmektedir. Son olarak GOLD raporunda da reversibilite testinin KOAH'lılarda tanı sırasında yapılmasının yararlı olacağı bildirilmiştir (1).

Astımdaki kullanımına paralel olarak KOAH'da da reversibilite testinde sıklıkla beta-2 agonistleri kullanılmaktadır. 1995'deki ATS (American Thoracic Society)'nin KOAH kılavuzunda reversibilite testinde yalnızca beta-2 agonistlerden sözedilmektedir (34). ERS (European Respiratory Society)'nin KOAH konsensus raporunda reversibilite testi olarak hem beta-2 agonistlerin hem de antikolinerjiklerin kullanılabileceği belirtilmektedir (30). 1997'de yayınlanan BTS (British Thoracic Society)'nin KOAH kılavuzunda salbutamol, ipratropium bromür ya da ikisinin kombinasyonu önerilmiştir. Bu kılavuzda ipratropium bromür kullanımında reversibilitenin salbutamolün aksine 15 dakika yerine 30 dakikada

bakılması belirtilmiştir. Toraks Demeği'nin KOAH tanı ve tedavi rehberinde reversibilite tayini için sempatomimetik ve antikolinergik ilaçların inhalasyonu önerilmekte ancak, örnek olarak salbutamol anlatılmaktadır (35). GOLD raporunda da salbutamol, ipratropium bromür ya da ikisinin kombinasyonundan söz edilmektedir (2). Ancak yine de pratikte ve birçok çalışmada reversibilite testinde yalnızca salbutamol kullanıldığı görülmektedir.

Kolinergik yol, hava yollarında bronkokonstriksiyonu sağlayan ana mekanizmadır. Parasempatik sinirler ağırlıklı olarak büyük hava yollarında daha az olarak küçük hava yollarında bulunurlar. Hava yollarındaki duysal sinirlerin stimülasyonu ile oluşan bronkokonstriksiyon da kolinergik yolla olur (36). KOAH'daki hava yolu obstrüksiyonunda kolinergik mekanizmaların astıma göre daha baskın olmasından dolayı antikolinergik ilaçlar KOAH'da daha etkin bronkodilatasyon sağlamaktadır. Antikolinergiklerde beta-agonistlerde görülen ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı hipoksemi görülmez. Bu nedenle akut ataklarda hipoksi belirgin olduğunda antikolinergikler öncelikli olarak tercih edilebilir (37).

Inhale bronkodilatörlerin düzenli olarak kullanılmasının KOAH vakalarında FEV1 azalma hızını artırıp artırmadığı tartışılmakla beraber, ipratropium ya da metaproterenol kullanan hastaların 3 ay boyunca yapılan izlemlerinde FEV1, FVC ya da PEFr parametrelerinde anlamlı yükselme gözlenmiştir, yükselmelerin en fazla olduğu hastalar bronş hiperreaktivitesi yüksek olan KOAH vakalarıdır. Bronş hiperreaktivitesi artmış olan hastalar herhangi bir

bronkodilatörle düzenli ve sistematik olarak tedavi edildiğinde, bunlardaki FEV1 azalma hızı, hava yollarındaki hiperreaktivitenin artmamış olduğu hastalardakinden daha yavaş gözükmetedir (38).

Küçük çaplı araştırmaların erken sonuçları, bir antikolinergik ya da beta agonistin yeterli dozlarda kullanılmasıyla, KOAH'da maksimum bronkodilatasyonun elde edildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle geleneksel dozlarda kombinasyonun her bir komponente üstün olduğunu bildiren çalışmalar, iki submaksimal etkiyi göz önünde bulundurarak eleştirilmektedir. Bununla birlikte, bu tür kombinasyonların çok popüler olduğu kanıtlanmıştır ve kombinasyon her bir komponentin toksisitesini azaltmaktadır. Kombinasyonun sinerjik ya da en azından işbirliği etkisi vardır. Bu bağlamda, beta reseptörler ve kolinerjik reseptörler hava yollarında farklı olarak dağılmıştır, bu ajanların farklı noktalara etki yaptığı düşünülmektedir (39).

Çok sayıda araştırma formoterole eklenen antikolinergiklerin bronkodilatasyon etkiyi arttırdığını düşündürmektedir ve kombinasyon her bir ajanın tek başına kullanılmasından daha fazla etkilidir. Benzer şekilde Noord ve arkadaşları ipratropiyumun salmeterole eklendiğinde bronkodilatasyon etkisini arttırdığını, etkinin en az 6 saat sürdüğünü göstermişlerdir. Kombinasyon tedavisi 12 haftalık dönemde semptomları azaltmıştır. Bu çalışmalar bronkodilatörler arasında yararlı etkileşim olduğunu göstermektedir. Uzun etkili beta agonist bronkodilatörlerin klinik uygulamada

antikolinergiklerle kombine kullanılabileceğini kuvvetle desteklemektedir (40).

Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada salbutamol, ipratropium bromür ve salbutamol+ipratropium bromür kombinasyonun KOAH'da erken reversibilite üzerine etkileri karşılaştırılmış ve salbutamol +ipratropium bromür kombinasyonu ile sonuçların tek başına salbutamol ve ipratropium bromürden daha iyi olduğu görülmüştür (41). Polatlı ve arkadaşları KOAH'da ipratropium bromürün salbutamole oranla daha fazla ve daha uzun süreli bronkodilatör etki yaptığını göstermişlerdir (42). Ikeda'nın çalışmasında ise 26 KOAH'lı olguda 40 mcg ipratropium dozunun iki katına çıkarılması ek bir etki sağlamazken, 200 mcg salbutamol eklenmesi bronkodilatör etkiyi arttırmıştır. En iyi cevap ise 80 mcg ipratropium ile birlikte 400 mcg salbutamol kullanımı ile elde edilmiştir (43). Dorisky ve arkadaşlarının çalışmasında ise KOAH'lı hastalardaki bronkodilatör cevabın salbutamol ve ipratropiumun birlikte kullanılmasında bu ajanların tek tek kullanılmasından daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada iki ajanın birlikte kullanımının bronkodilatör cevabın tekrarlanabilirliğini arttırdığı görülmüştür (44). Inhaler ve nebülizer formların kullanıldığı iki farklı çalışmada da salbutamol ile ipratropiumun birlikte kullanılmasının daha fazla bronkodilatör etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (54,55). Lightbody ve arkadaşları 40 mcg ipratropium ile 200 mcg salbutamol kombinasyonunun aditif etki oluşturduklarını belirtmişlerdir (45). Wesseling ve arkadaşları, stabil KOAH'lı hastalara üç tedavi gününde ÖDİ ile plasebo, 40 mcg ipratropium, 80 mcg ipratropium,

40 mcg ipratropium+200 mcg salbutamol, 80 mcg Ipratropium+400 mcg salbutamol vermişler, solunum fonksiyonlarında en yüksek düzelmeyi 80 mcg ipratropium+400 mcg salbutamol verildiği gün saptamışlardır (46). Ayrıca Guleria ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada da antikolinerjiklerin aditif etki sağladığı saptanmıştır (47). Çalışmamızda 15. dakikada FEV1'de 200 mcg salbutamol ile %15, 40 mcg ipratropium bromür ile %14, 200 mcg salbutamol+40 mcg IB ile %16'lık artışla en iyi sonuçların ipratropium ve salbutamol kombinasyonu ile alınmış olması yukarıdaki literatür bulguları ile uyumludur. Çalışmamızda olguların yaşının (ortalama 59) ileri olması, obstrüksiyonun fazla olması (ortalama FEV1 0.79 L ile orta şiddette ve şiddetli KOAH) reversibilitenin bu kadar yüksek olmasının nedeni olabilir.

Harmancı ve arkadaşlarının çalışmasında ise ipratropium ile salbutamolün erken bronkodilatör cevaba etkilerinin farklı olmadığı gösterilmiştir (47). Karpel ve arkadaşlarının aynı hastalara stabilken ve akut atak sırasında 54 mcg ipratropium ve 1.95 mcg metaproteranol vererek yaptıkları çalışmalarında, her iki ilacın da her iki durumda pulmoner fonksiyonları eşit oranda arttırdığı sonucunu elde etmişlerdir (49). Yine Easton ve arkadaşları, maksimum dozda uygulanan ipratropiuma (120 mcg) 2 saat sonra albuterol ilave edilmesinin ek bir bronkodilatasyon oluşturmadığını göstermişlerdir (50). Bundan başka O'Driscoll ve arkadaşları acil servise başvuran hava yolu obstrüksiyonu olan 47 KOAH'lı hastada ipratropium ve salbutamolün benzer etki gösterdiğini, ikisini birlikte kullanmanın ek bir gelişmeye yol açmadığını göstermişlerdir (51). Le

Doux ve arkadaşları da stabil KOAH'lı 12 hasta üzerinde ipratropium ve metaproteranol kombinasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada bronkodilatasyon açısından anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (29).

Değişik çalışmalarda beta-2 agonistlerle antikolinergik ilaçların kombine kullanımıyla değişik sonuçların çıkması çeşitli nedenlere bağlanmıştır. Le Doux ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada beta agonistler ile antikolinergik kombinasyonunun aditif etki oluşturmaması çalışma boyunca hastalardan kesilmeyen ve beta-2 agonistlere cevabı maskeleyecek teofiline bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bunların dışında çalışmalarda değişik hasta popülasyonlarının seçilmiş olması sonuçlardaki farklılıkları doğurabilir (yaş arttıkça reversibilitenin artması ve erkeklerde reversibilitenin daha fazla olması gibi). Bronkodilatörlere cevap verme KOAH'lı hastalarda hastalığın şiddetinin bütün aşamalarında aynı değildir, obstrüksiyon ne kadar fazla ise reversibilite o kadar fazla saptanmaktadır. Obstrüksiyona neden olan unsur da reversibilite cevabını etkiler. Kronik bronşit zeminli KOAH'da vagal uyarı artışının olduğu durumlarda beta-2 mimetiğe cevap vermez iken antikolinergik tedaviye cevap verebilmektedir (18).

Küçük hava yolu hastalığında aynı akciğer hacimlerinde ölçülen akım değerleri reversibilite tayininde en hassas yöntemdir. Reversibilitesi olan obstrüktif hastalardan elde edilen değerlere göre FEF25-75'deki artış ile FEV1 artışı arasında ileri derecede korelasyon mevcuttur. Reversibilite tayininde kriter olarak alınabilir.

Genellikle FEF25-75'de artış %20 ve üzerinde ise veya FEV1'de elde edilen değerin iki misli değer reversibilite olarak kabul edilir (17).

FEF25-75'i reversibilite yöntemi olarak kullanan çalışmalar daha azdır. Polatlı ve arkadaşları orta şiddette 35 KOAH'lı hastanın SFT'leri yapılarak 1. gün salbutamol, 2. gün ipratropium inhalasyonundan 15 dakika ve daha sonra 6 saat boyunca spirometrik izlemleri yapılmış. Bazal değere göre meydana gelen bronkodilatör etki salbutamol ile FEV1'de %14, FEF25-75'de %10 olarak bulunmuş. Bazal değere göre İB ile FEV1'de %14, FEF25-75'de ise %13 oranında artış saptanmış (52). Bone ve arkadaşlarının yaptığı orta şiddette stabil KOAH vakalarında 12 haftalık 534 hastayı kapsayan çalışmada ise, salbutamolün ve ipratropiumun tek başlarına birlikte kullanıldığı rastgele oluşturulan gruplarda 4 test gününde (1.,29.,57.,85. günler) spirometrik ölçümler yapılmış. 4 test gününde FEV1 değerinin başlangıca göre gösterdiği en yüksek ortalama artış yüzdeleri kombinasyon kullanıldığında %31-33, ipratropium ile %24-25, salbutamol ile %24-27 arasında değişmiştir. Kombinasyon ve monoterapiler arasındaki sonuçların istatistiksel farkı tüm test günlerinde devam etmiştir. FVC ve FEF25-75 değerleri de sekonder akciğer fonksiyon parametreleri olarak benzer şekilde değerlendirilmiş. FEF25-75 sonuçları büyük ölçüde FEV1 ve FVC sonuçlarıyla paralel bulunmuştur ancak ölçüm sonuçları akciğer hacmine göre düzeltilmediğinden son derece değişken saptanmıştır (53). Bir başka çalışmada orta ve ağır şiddette 652 KOAH'lı hasta, 85 gün boyunca 3 mg salbutamol, 0,5 mg ipratropium bromür veya küçük hacimli nebulizer (SVN) ile kombinasyonunun verildiği gruplara

randomize olarak ayrılmış. 4 test gününün (1,29,57,85) her birinde her bir tedavi grubunda denekler FEV1'de başlangıç değerinden en az %15'lik bronkodilatör cevaba sahip bulunmuş. Kombinasyon tedavisine FEF25-75'deki bronkodilatör cevabı FEV1 ve FVC'de olduğu gibi ipratropium bromür ve salbutamolden daha iyi saptanmıştır. Ancak, FEF25-75 sonuçları daha çok değişkenlik gösterip farklar genellikle istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (54). Friedman ve arkadaşlarının yaptığı, nebülize bronkodilatör solüsyonlarının kullanıldığı çok merkezli bir çalışmada, 0,5 mg ipratropium bromür ile 15 mg metaproterenolün, 85 gün süren, hastaların tedavi gruplarına rastgele ayrıldığı, orta derecede şiddetli stabil KOAH vakalarının 1.,43.,85. günlerde spirometrik ölçümleri yapılmış. Sekonder etkinlik parametreleri olarak PEFr, FEF25-75, FVC değerlerine de bakılmış. Her üç test günündeki ortalama FEV1 cevabının, iki tedavi grubunda da inhalasyon sonrası >%15 arttığı görülmüştür. İpratropium bromür grubundaki sekonder etkinlik parametrelerinin hepsi, metaproterenol grubundakinden daha iyi bulunmuştur. FEF25-75'e ait eğrinin altında kalan alan, maksimal ve inhalasyon öncesi değerleri her iki tedavi grubunda birbirini yakın bulunmuştur (55). Çalışmamızda 15. dakikada FEF 25-75'de 200 mcg salbutamol ile %14, 40 mcg ipratropium bromür ile %15, 200 mcg salbutamol+40 mcg İB ile %17'lik artışla en iyi sonuçlar ipratropium ve salbutamol kombinasyonu ile elde edilmiştir.

Yaptığımız çalışmanın verileri her iki ilacın ve kombinasyonunun uzun süreli kullanımıyla elde edilecek sonuçlar hakkında yorum yapmamıza imkan vermemektedir; ancak, her iki

ilacın ve kombinasyonunun FEV1 ve FEF25-75 üzerinde 15. dakikadaki etkileri benzer görünmekle birlikte 2. saatteki etkileri ipratropium bromür ve salbutamol+IB kombinasyonunda daha fazladır. Antikolinergik ajanlar, beta-2 agonistlere oranla maksimum etkilerini daha yavaş gösterirler.

Sonuç olarak, hem ipratropium bromür hem de salbutamol kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda obstrüksiyon göstergesi olan parametrelerde bazal değere göre anlamlı düzelme oluşturmakta, ancak normal dozlarda kullanılan ipratropium bromür, IB ve salbutamol kombinasyonu, beta agonist tedavisine kıyasla daha fazla ve uzun süreli etki üstünlüğü sağlamaktadır. Bunda KOAH'da bronkokonstrüksiyonda kolinerjik stimülasyonun hakim olması etken olabilir. KOAH'da reversibilite incelemesi yapılırken ipratropium bromür, IB ve salbutamol kombinasyonunun kullanılabilceği ve değerlendirmenin salbutamolle olduğu gibi 15. dakikada yapılabileceği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Bu çalışma, stabil KOAH'lı hastalarda inhale bronkodilatör ilaçlardan salbutamol ve ipratropium bromürün tek başlarına ve kombine uygulamasının erken reversibilite üzerine 15. dakika ve 120. dakikalardaki etkilerini görmek ve kıyaslamak için yapılan , 45 kadın olguyu kapsayan prospektif bir çalışmadır.

Çalışmaya Ocak 2002-Eylül 2002 tarihleri arasında hastanemiz 2. servisinde KOAH tanısı ile yatıp 40 yaş üzeri, FEV1 değeri beklenenin %70' inden düşük, FEV1/FVC < 75 olan, 200 mcg salbutamol inhalasyonu ile FEV1' de en az %12'lik artış görülen olgular alındı. Ağır derecede KOAH'lı olgular medikal tedavi sonrası stabilize olduktan sonra çalışmaya alındı.

Olgulara 1. gün 200 mcg salbutamol, 2. gün 40 mcg ipratropium bromür, 3. gün 200 mcg salbutamol+40 mcg ipratropium bromür birlikte uygulandı. Inhalasyon öncesi ve inhalasyon sonrası 15 ve 120. dakikalarda SFT ölçümleri yapıldı.

15. dakikadaki FEV1 değişimi üç ilaç arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Ancak ipratropium bromür ile IB+salbutamol arasındaki fark, Bonferroni testine göre IB+salbutamol lehine istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$). 120. dakikada üç ilaç arasında FEV1 değişimi

istatistiksel olarak anlamlıydı, en fazla FEV1 değişimi İB+salbutamol ile daha sonra ipratropium bromür ile en az salbutamol ile saptandı.

15. dakikada FEF25-75 değişimi açısından üç ilaç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak en fazla değişim İB+salbutamol kombinasyonu ile görüldü. 120. dakikada üç ilaç arasında FEF25-75 değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı. En fazla FEF25-75 değişimi İB+salbutamol ile görüldü, ipratropium bromür ve salbutamol ile alınan sonuçlar birbirine oldukça yakındı.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, KOAH'da reversibilite testi yapılırken ipratropium bromür+salbutamol kombinasyonunun en iyi erken reversibilitayı sağladığını, bu etkisinin daha uzun sürdüğünü ve KOAH'da reversibilite incelemesi yapılırken, ipratropium bromür ve ipratropium bromür+salbutamol kombinasyonunun kullanılabileceği ve değerlendirmenin salbutamol ile olduğu gibi 15. dakikada yapılabileceği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute 2001; Publication Number:2701
- 2- Herwaarden CLA. Treatment modules. Proposed management of mild to rate COPD in: COPD: diagnosis and treatment. Herwaarden CLA, Repine JE, wermeire P, Weel C, eds. Reed Elsevier Group, Amsterdam. Excrepta Medica 1996; 78-85
- 3- Pauwels RA, Buist As, Calverley PM, et al.:The Gold Scientific Commitee: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLB / WHO Global initiative for Choronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care 2001; 163: 1256-1276
- 4- Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al.: Activated T-lymphocytes and macrophages in bronchial mucosa of subjects with choronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 301-306
- 5- Highlights from COPD: Clearing the air. Paris 26-29 May 1999
- 6- Sağlık İstatistikleri 1964-1994. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara; 1995.
- 7- Busset AS. Risk factors for COPD. Eur Respir Rev 1996; 6:253-258

- 8- American Thoracic Society Standarts for the diagnosis and care of patients with choronic obstructive pulmonary disease . Am J Respir Crit Care Med 1995;152: 77-120
- 9- Thurlbeck, W.B. Pathology of COPD. Clin Chest Med 1990;11: 389-404
- 10- Wright JL, Cagle P, Churg A, Colby TV, and Myers J. Diseases of the small airways. Am Rev Res Dis 1992;146:240-262
- 11- Calverley PMA. Pathophysiology of choronic obstructive pulmonary disease In: Gross NJ: Anticholinergic therapy in obstructive airways disease. London: Franklin Scientific Publications, 1993:61-80
- 12- Rodriguez-Roisin R. Macnee W. Pathophysiology of choronic obstructive pulmonary disease. Postma DS. Siafakas NM. Management of choronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Monograph 1998;3:107-126
- 13- American Thoracic Society. Standart for the diagnosis and care of patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1991;152: 77-120
- 14- British Thoracic Society. Guidelines for the measurement of respiratory function. Respir Med 1994;88-165
- 15- Eliason B, Degraft AC Jr. The use of criteria for reversibility and obstrction to definepatient groups for bronkodilatör trials. Am Rev Respir Dis 1985;132:858-864.
- 16- Editorial. How to Express the reversibility of bronchial obstruction Eur Respir J. 1992;5:919-920

- 17- Boushy A, Woestinjne KP. Respiratory mechanics and dust exposure in byssinosis. *J Clin Invest* 1970; 49-106
- 18- Newton DM, Grave A, Mc Devit DG, Lipworth BJ. Subsentivity of bronchodilator and sistemyc beta-2 adrenoceptor response after regular twice daily treatment with eformetero dry powder in asthmatic patients. *Thorax* 1995;5:497-504
- 19- Klein JS, GamsuG, Webb WR, Golden JA and Muller NL. High resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992;182:817-21
- 20- Siafokas NM, Vermeire P, Pride NB et al. European Respiratory Society Consensus Statement. *Eur Resp J* 1996;Part 1:501
- 21- Reynolds HY. Antibiotic treatment of bronchitis and chronic lung disease . In Cherniack NY (ed.):Chronic obstructive pulmonary disease. W.B. Saunders, Philadelphia, 1991;456-61
- 22- Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 2:555-69
- 23- Tang JL, Law M, Wald N. How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking *Br Med J* 1994;308: 21-26
- 24- American Thoracic Society. Standard for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1991;152:77-120
- 25- Nicholas J, Gross MD Ipratropium Bromide. *New Engl J Med* 1988;319: 486-494

- 26- Karpel JP, Kater A, Zinny M, Pesin J, Alleyne J. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta-agonist, and the combination of all three in patients with COPD . Chest 1994;105:1089-94
- 27- Rennard S, Bailey W, Tashkin D, et al.: Improvements in airflow and dyspnea in COPD patients following BID treatment with fluticasone propionate 250 mcg and 500 mcg for 24 weeks via the Diskus inhaler. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:A279
- 28- Huchon G, Woodhead M. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. ERR 1998;Vol.861:411-418
- 29- Le Doux EJ, Morris JF, Temple WP, et al Standard and double dose ipratropium and inhaled metaproterenol in COPD. Chest 1989;95:1013-16
- 30- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assesment and management of COPD. Eur Respir J, 1995;1398-1420
- 31- Tobin JM. Ed. Principles and Practice of mechanical ventilation. Mc Graw Hill. New York, St Louis, 1994
- 32- Demertzis S. Lung volume reduction versus lung transplantasyon. Post-Graduate Course on Thoracic Surgery EACTS Prague-October 6, 1996
- 33- Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R. Predicting mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:2094-100

- 34- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:77-120
- 35- Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2000; 1 (Ek 2) :1-25
- 36- Rees PJ. Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998;7:135-149
- 37- Oğuzülgen İK, Tatlıcıoğlu T, Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antikolinergik tedavi. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 1998;46:174-9
- 38- Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in choronic obstructive pulmonary disease. AJM 1996;100:30-39
- 39- Rennard Sİ:Anticholinergic bronchodilators , In Combination Therapy for Asthma and COPD. Edited by Martin RJ, Kraft M. Newyork: Marcel Dekker ;2000:159-180
- 40- Cazzola M, Matera MG, Di Perna E, et al.: Additive effects of salmeterol and fluticasone or theophylline in COPD. Chest 2000;118:1576-1581
- 41- Tunçalp D, Tansu C, Gonca V, Günseli K, KOAH'ta salbutamol, ipratropium bromür ve salbutamol+ipratropium bromür kombinasyonunun erken reversibiliteye etkileri. Solunum Dergisi 2002;1:15-18
- 42- Polatlı M, Karadağ F, Çildağ O.Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ipratropium bromür ve salbutamolün bronkodilatör etkinliği. Toraks Dergisi 2000;1:6-10

- 43- 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
- 44- Dorinsky PM, Reisner C, Ferguson GT, Menjoge SS, Serby CW, Witek TJ. The combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1999;115:966-971
- 45- Lightbody IM, Ingram CG, Legge JS, et al. Ipratropium bromide, salbutamol and prednisolone in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1978;72:181-86
- 46- Akihiko I, Koichi M, Hiroshi K, MD. Takateru I. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD. Marcel Dekker, New York 1990;p. 23-43
- 47- Gulaire R, Behera D, Jindal SK. Comparison of bronchodilatation produced by an anticholinergic, a beta-2-adrenergic and their combination in patients with COPD: an open trial. *J Asso Physicians India* 1991;39:680-82
- 48- Harmancı E, Erginel S, Elbek O, Alataş F, Metintaş M. Stabil KOAH'lı hastalarda ipratropium bromid ve salbutamolün konvansiyonel dozlarının erken bronkodilatasyona etkilerinin karşılaştırılması. *Solunum* 2001;3:14-18
- 49- Karpel JP. Bronchodilator responses to antikolinergic and beta adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991;99:871-76

- 50- Easton PA, Jadue C, Dhingra S, et al. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2-adrenergic agent (albuterol) and antikolinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence . N Engl J Med 1986;315:735-39
- 51- O'driskal BR, Taylor RJ, Harsley MG, et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. Lancet 1989;1:1418-20
- 52- Mehmet P, Fisun K, Orhan Ç. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ipratropium bromür ve salbutamolün bronkodilatör etkinliği. Toraks Dergisi 2000;2:6-10
- 53- Roger B, Michael B, Sonia B. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ipratropium+salbutamol kombinasyonunun bu ilaçların tek başına kullanımıyla karşılaştırılması. Chest 1999;115:635-641
- 54- Donald A, Cherry H, Robert B. KOAH'ta rutin nebulize edilen ipratropium ve salbutamol solüsyonlarının her birinin tek başına kullanımıyla karşılaştırılması. Chest 1997;112:1514-21
- 55- Mitchell F. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında nebülize bronkodilatör solüsyonların kullanıldığı çok merkezli çalışma.