

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN
KİŞİLERDE İNHALER FORMOTEROL VE TİOTROPİUMUN
TEKLİ VE KOMBİNE KULLANIMLARININ SOLUNUM
FONKSİYONLARINA AKUT DÖNEMDEKİ ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zehra Canan KAÇAR

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Teyfik TURGUT

ELAZIĞ- 2007

Rahmetli Babam'ın anısına...

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd. Doç. Dr.Teyfik TURGUT'a, Anabilim Dalı Başkanımız saygı değer hocam Prof. Dr. M. Hamdi MUZ'a, Doç. Dr. Figen DEVECİ ve tezimin yazım aşamalarında büyük yardımını gördüğüm Yrd. Doç. Dr. Gamze KIRKIL'a, tez çalışmam sırasında yardımcı olan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizde görevli tüm hemşire ve personele, ayrıca her zaman ve her konuda bana büyük destek olan sevgili eşime, sabrı için de kızıma teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
1. ÖZET	1
2.ABSTRACT.....	3
3.GİRİŞ.....	5
3.1. KOAH'IN TANIMI.....	5
3.2. KOAH'IN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
3.3. KOAH'DA RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
3.4. KOAH'IN PATOGENEZİ	7
3.5. KOAH'DA PATOLOJİ	7
3.6. KOAH'IN PATOFİZYOLOJİSİ	8
3.7. KOAH'DA KLİNİK BULGULAR	9
3.8. KOAH'IN TANI YÖNTEMLERİ.....	9
3.8.A. Solunum Fonksiyon Testleri.....	10
3.8.A.a.Spirometrik Ölçümler.....	10
3.8.A.b. Reversibilite Testi.....	13
3.8.A.c. Statik Akciğer Volümleri:.....	13
3.8.B. Pulse Oksimetri -Arteriyel Kan Gazları (AKG).....	14
3.8.C. Radyolojik Bulgular:.....	14
3.8.C.a. Akciğer Grafisi:.....	14
3.8.C.b. Bilgisayarlı Tomografi (BT):.....	15

3.8.D. Elektrokardiyografi-Ekokardiyografi (EKG-EKO).....	15
3.9. KOAH'IN EVRELENDİRİLMESİ.....	16
3.10. KOAH'DA TEDAVİ HEDEFLERİ VE TEDAVİ STRATEJİSİ	17
3.10.A. Sigaranın Bıraktırılması.....	18
3.10.B. Çevresel ve Mesleki Maruziyetin Önlenmesi	18
3.10.C. Stabil KOAH Tedavisi.....	18
3.10.C.a. Eğitim.....	18
3.10.C.b. Farmakolojik Tedavi.....	18
3.10.C.c. Farmakolojik Olmayan Tedavi.....	30
3.10.E. Cerrahi Tedavi.....	34
3.11. KOAH ve BRONKODİLATÖRLER	34
4.GEREÇ VE YÖNTEM :.....	36
5. BULGULAR.....	39
7. KAYNAKLAR	52

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1 Şiddetine göre KOAH evrelemesi.....	16
Tablo 2 KOAH tedavisinde sık kullanılan bronkodilatörler.....	20
Tablo 3 Çalışma planı	37
Tablo 4 Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve başlangıç SFT değerleri.	39
Tablo 5 Formoterol, tiotropium ve iki ilacın kombine kullanılması sonucu FEV ₁ (% beklenen) ve FEV ₁ / FVC (%) ölçümlerinde başlangıç Değerlerine göre elde edilen değişimler ile gruplar arası yapılan karşılaştırmaların istatistiksel sonuçları.....	42
Tablo 6 Formoterol, tiotropium ve iki ilacın kombine uygulanması sonucu çalışma günlerinde ölçüm zamanlarında elde edilen değerlerin başlangıç FEV ₁ (% beklenen) ve FEV ₁ / FVC (%) değerleri ile karşılaştırılması.	43

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1 Obstrüktif hastalarda volüm-zaman eğrisinde FEV₁ ve FVC'deki azalma (ekspirasyon akım hızı azalır, normale göre daha uzun bir sürede tamamlanır). 11
- Şekil 2 KOAH'da akım volüm halkasının ekspirasyon kısmının akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelmesi..... 12
- Şekil 3 GOLD evrelendirmesine göre KOAH'da tedavi. 19
- Şekil 4 Hastalara formoterol, tiotropium ve her iki ilacın kombine uygulanması sonucu elde edilen ortalama FEV₁'deki değişim değerleri 40
- Şekil 5 Hastalara formoterol, tiotropium ve her iki ilacın kombine uygulanması sonucu elde edilen ortalama FEV₁ / FVC'deki % değişim değerleri. 40

1. ÖZET

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir ve tedavisinde bronkodilatör ilaçlar önemli bir yer tutar.

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda inhaler formoterol ve tiotropiumun tekli ve kombine kullanımlarının solunum fonksiyonları üzerine akut dönemdeki etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

30 KOAH'lı hastaya (GOLD'a göre evre II ve III) 1. çalışma günü formoterol inhaler kapsül, 2. çalışma günü tiotropium inhaler kapsül, 3. çalışma günü formoterol ve tiotropium inhaler kapsüller kombine halde uygulandı. Çalışma günleri arasında birer gün ara verildi. İlaçların verilmesinden hemen önce ve sabah verilen dozlardan sonra 15, 30, 60. dk, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12. saatlerde, akşam dozlarından sonra ise hastanın uyku kalitesinin bozulmaması için 15, 30, 60. dk, 2, 7, 10, 11, 12. saatlerde ölçümler yapıldı.

Kombine tedavi ile formoterol karşılaştırıldığında gündüz 10 ve 12. saatlerde (sırasıyla, $p=0.013$, $p=0.010$), gece ise 10, 11, 12. saatlerde (sırasıyla, $p=0.004$, $p=0.026$, $p=0.011$) FEV₁'de istatistiksel olarak anlamlı artış olduğu görüldü. Tiotropium ile karşılaştırıldığında ise kombine tedavi lehine olan bu artışın sadece gece 10, 11, 12. saatlerde (sırasıyla, $p=0.012$, $p=0.043$, $p=0.011$) olduğu görüldü.

Sonuç olarak hem formoterol hem de tiotropiumun orta ve ileri evre KOAH’lılarda solunum fonksiyonları üzerinde kısa sürede bile etkili olduğunu, birlikte kullanılmaları ile bu etkinin daha da arttığını ve 24 saat boyunca devam ettiğini söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: KOAH, formoterol, tiotropium, solunum fonksiyon testleri

2.ABSTRACT

THE ACUTE EFFECTS OF SINGLE AND COMBINED USE OF INHALED FORMOTEROL AND TIOTROPIUM ON PULMONARY FUNCTIONS IN COPD PATIENTS

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterized as totally non-recovered airflow limitation, bronchodilators has been considerably engaged for the treatment of it.

In this study, the effect of combined or alone use of inhaler formoterol and tiotropium on respiratory functions in acute phase in patients with COPD was evaluated and compared.

Inhaler formoterol was given in the first study day, inhaler tiotropium capsule was given in the second study day, inhaler formoterol and inhaler tiotropium capsules combination was given in the third study day to 30 patients with COPD. One day off was established between study days. Measurements were obtained prior to given medications and 15th 30th and 60th minutes, 2nd, 3rd, 4th, 6th, 8th, 10th, 12th hours following the morning doses. Measurements were also obtained 15th 30th and 60th minutes, 2nd, 7th, 10th, 11th, 12th hours following evening doses due to prevent sleep quality of patients.

When combined therapy and formoterol were compared, FEV₁ was noticed significantly increased in daylight 10th and 12th hours (p=0.013 and p=0.010, respectively) and in the evening 10th, 11th and 12th hours (p=0.004, p=0.026 and p=0.011, respectively). When tiotropium was discussed, in favor of combined

therapy was only noticed in the evening 10th, 11th and 12th hours (p=0.012, p=0.043 and p=0.011, respectively).

In conclusion; it can be said that either formoterol or tiotropium can also effect on respiratory functions in short period of time in patients with moderate and advanced COPD. Combination of these medications augments of these effect and continue 24 hours.

Key words: COPD, formoterol, tiotropium, pulmonary function tests

3.GİRİŞ

3.1. KOAH'IN TANIMI

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterizedir. Bu hava akım kısıtlanması genellikle ilerleyici, aynı zamanda da akciğerin zararlı partikül ve gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtıyla ilişkilidir (1).

KOAH vakaları; amfizem ağırlıklı (A tip KOAH, pink puffer) ve bronşit ağırlıklı (B tip KOAH, blue bloater) şeklinde ikiye ayrılmıştır. Kronik bronşit klinik, amfizem ise patolojik-anatomik bir tanımlamadır. Kronik bronşit; birbirini izleyen iki yıl her yılın en az üç ayında kronik prodüktif öksürük halinin bulunduğu durumu ifade ederken, bu kronik semptomu açıklayıcı başka bir patolojinin tespit edilmemiş olması gerekir. Amfizem tanımı ise; terminal bronşiollerin distalinde kalan hava yollarında belirgin bir fibrozis olmaksızın anormal kalıcı dilatasyonların bulunması halidir. Ancak GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)'un KOAH tanımı kronik bronşit ve amfizem terimlerini içermemektedir (2).

3.2. KOAH'IN EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 verilerine göre tüm dünyada 600 milyon KOAH'lı hasta bulunmakta ve tüm dünyada 1990 yılında 6. en sık ölüm nedeniyken 2020 yılında 3. sıraya yükseleceği tahmin edilmektedir. KOAH prevalansı erkeklerde 9.34/1000, kadınlarda 7.33/1000 olarak hesaplanmıştır. Her yıl 2.3 milyon insan bu hastalıktan ölmektedir (3).

ATS'nin (American Thoracic Society) KOAH tarifine (hava yolu obstrüksiyonu, amfizem ve kronik bronşit) göre yapılan çalışmasında ABD'de 4,8 milyon erişkinin KOAH'lı olduğu (erişkin nüfusun %2,9'u) hesap edilmiştir. Sadece havayolu obstrüksiyonuna dayalı çalışmalarda ise ABD'de ERS'ye (European Respiratory Society) göre 24,2 milyon (%14,3) ve GOLD'a göre 23,6 milyon (%13,9) KOAH'lı hasta bulunduğu ifade edilmektedir (4).

Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla artmaktadır. Bu cinsiyet farklılığı, erkeklerin daha çok sigara içmesi ve meslek nedeniyle toksik maddelerle daha çok karşılaşması ile açıklanmaktadır (1). Ülkemizdeki KOAH'lı hasta sayısı hakkında kesin bilgiler olmamakla birlikte mevcut verilere göre hasta sayısı 2,5-3 milyon olarak tahmin edilmektedir (5).

3.3. KOAH'DA RİSK FAKTÖRLERİ

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörleri sigara kullanımı, mesleki maruziyet ve alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliğidir. KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini, çevresel ve konakçı ile ilgili faktörler olarak sınıflandırabiliriz (3).

1. Çevresel Faktörler

- Sigara içimi
- Mesleki maruziyet
- Hava kirliliği (dış ve iç ortam)
- Sosyoekonomik faktörler
- Diyetle ilgili faktörler (antioksidan vitaminlerin ve doymamış yağ asitlerinin az alınması)
- Enfeksiyonlar

2. Konakçı ile İlgili Faktörler

- Genetik faktörler (Alfa-1 antitripsin eksikliği vb)
- Hava yolu aşırı cevabı
- Atopi
- Düşük doğum ağırlığı

3.4. KOAH'IN PATOGENEZİ

KOAH'daki inflamasyon temel olarak sürece katkıda bulunan çeşitli inflamatuvar hücreler (makrofajlar, T lenfositler, özellikle CD8+ T lenfositler, nötrofiller) ve bunlardan salgılanan değişik mediyatörlerin (proteazlar, oksidanlar) etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Zararlı toz ve partiküllerin inhalasyonu, hava yolu epitel hücrelerini ve makrofajları uyarmakta; aktive olan makrofajlardan da tümör nekrozis faktör α (TNF α), interlökin 8 (IL8) ve lökotrien B₄ (LB₄) gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir. Kemotaksik faktörlerce hava yollarına çekilen nötrofiller, nötrofil elastaz ve diğer proteazları sekrete ederek hem parankim harabiyetine katkıda bulunmakta, hem de mukus hipersekresyonuna neden olmaktadır. KOAH'da gelişen akciğer inflamasyonu proteaz-antiproteaz ve oksidan-antioksidan dengesini bozarak hava yollarında ve akciğer parankiminde hasar gelişmesine neden olmaktadır (3).

3.5. KOAH'DA PATOLOJİ

İnflamasyon, akciğerlerin koruyucu/tamir mekanizmaları ile ortadan kaldırılamazsa doku hasarına neden olabilmektedir. İnflamasyon büyük hava yollarında, küçük hava yollarında ve parankimde farklı hasarlarla sonuçlanabilmektedir.

Büyük havayollarında; sigara dumanı ve diğer iritanlara kronik olarak maruz kalma sonucu submukozal bez hücrelerinin sayı ve büyüklüğünde, ayrıca yüzey epitelindeki mukus salgılayan hücrelerin sayısında artış ortaya çıkmaktadır. İnflamasyon, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümende ilerleyici daralmaya yol açabilmektedir.

Küçük hava yollarında (çapı 2mm'den küçük bronş ve bronşiyollerden oluşan periferik hava yollarında); muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi oluşabilmektedir.

Akciğer parankiminde ise görülen temel değişiklik amfizemdir. Pulmoner vasküler yapıdaki temel bozukluk ise damar duvar kalınlaşmasıdır. Pulmoner arterlerde endotelial disfonksiyon hem sigara içimine bağlı olarak hem de KOAH'daki inflamatuvar mediyatörlere bağlı olarak gelişir (6). Bu yapısal değişiklikler nedeniyle pulmoner basınç artar. Sonuçta sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ile birlikte kor pulmonale gelişir.

Ayrıca alveolar hipoksi gelişimi ile pulmoner arteriollerin medial düz kasları, normalde kas içermeyen distaldeki damarlara doğru yayılır. Amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağındaki kayıp da pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine yol açabilir (3).

3.6. KOAH'IN PATOFİZYOLOJİSİ

KOAH'da saptanan temel fizyopatolojik değişiklik; ekspiratuvar akım hızlarında azalma yani obstrüksiyondur. Bunun nedeni akciğer parankim hasarı ve küçük hava yolları değişiklikleridir. KOAH'da alveol duvarındaki itici basınç (alveollerin desteğini oluşturan elastik lifler destrüksiyona uğradığı için ve çizgili

kasların kasılma gücü azaldığından) azalmıştır. Solunum yollarında darlık, direnci ve sürtünmeyi artırır, solunum yolunda akım kısıtlanır. Amfizem ve küçük hava yolları hastalığı, hem hava yolu direncinde artmaya, hem de maksimum ekspiratuar hava akım hızında azalmaya neden olur. Bu da ventilasyon dağılımında, gaz değişiminde bozulmaya ve akciğerde aşırı havalanmaya neden olur. İlerlemiş KOAH'da periferik hava yolu obstrüksiyonu, parankimal yıkım ve pulmoner damar anormallikleri akciğerlerin gaz değişim kapasitesini azaltır, hipoksemiye daha sonra da hiperkapniye yol açar. Pulmoner hipertansiyon KOAH'ın geç döneminde gelişir ve en önemli komplikasyonudur (7).

3.7. KOAH'DA KLİNİK BULGULAR

KOAH'ın en belirgin semptomları olan öksürük ve balgam çıkarma, hastalığın başlangıcından beri mevcuttur. Bu semptomların şiddeti hafif ve sadece sabahları oluyorken daha sonraları günün diğer saatlerinde de görülmeye başlar. Başlangıçta ağır eforlarda, daha sonraları günlük yaşantıda ortaya çıkan nefes darlığı vardır ve genellikle 50 yaş üzerinde belirginleşir. Akut alevlenme dönemlerinde sigara dumanı, soğuk hava, mesleki gazlar ve tozlara maruziyet sonrası dispne artabilir (8).

3.8. KOAH'IN TANI YÖNTEMLERİ

Kronik öksürük ve balgam çıkarma, dispne semptomları olan ve/veya risk faktörlerine maruz kalma öyküsü bulunan kişilerde KOAH düşünülmeli, tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Spirometrenin olmadığı yerlerde nefes darlığı, öksürük, balgam ve ekspiryumda uzama bulguları gibi klinik özellikler önem kazanmaktadır (1,9).

3.8.A. Solunum Fonksiyon Testleri

KOAH'da solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılır. Spirometri, dispnesi olmasa da öksürük ve balgamı olan her hastaya yapılmalıdır (1).

KOAH'da en belirgin fonksiyonel bulgu, diffüz hava yolları obstrüksiyonudur ve zorlu ekspirasyon testleri ile ortaya konur (10).

Spirometrik sonuçlar, ölçümü yapılan kişinin cinsiyeti, yaşı ve boyuna göre uygun normal değerler kullanılarak, normalin veya beklenen değer yüzdesi (% beklenenin) şeklinde ifade edilir.

3.8.A.a.Spirometrik Ölçümler

KOAH tanısında kullanılan spirometri ölçümleri şunlardır:

FEV₁ (Birinci saniyede çıkarılan zorlu ekspirasyon hacmi): Maksimum bir inspirasyondan sonra yapılan maksimum bir ekspirasyonun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmidir. Akciğerlerin ne kadar hızlı boşalabildiğini gösteren bir ölçümdür ve hava yolu dinamiğini değerlendiren en yararlı testtir.

VC (Vital kapasite): Derin bir inspirasyon yapıldıktan sonra derin ekspirasyonla dışarı atılan maksimum hava hacmidir.

FVC (Zorlu vital kapasite): Derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir ekspirasyonla çıkarılabilen hava hacmidir.

FEV₁/FVC oranı: FVC'nin yüzdesi olarak ifade edilen FEV₁, hava akımındaki sınırlanmanın klinik açıdan yararlı bir göstergesidir. Hastanın kendi vital

kapasitesinin ne kadarını 1 saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametrelerden biridir.

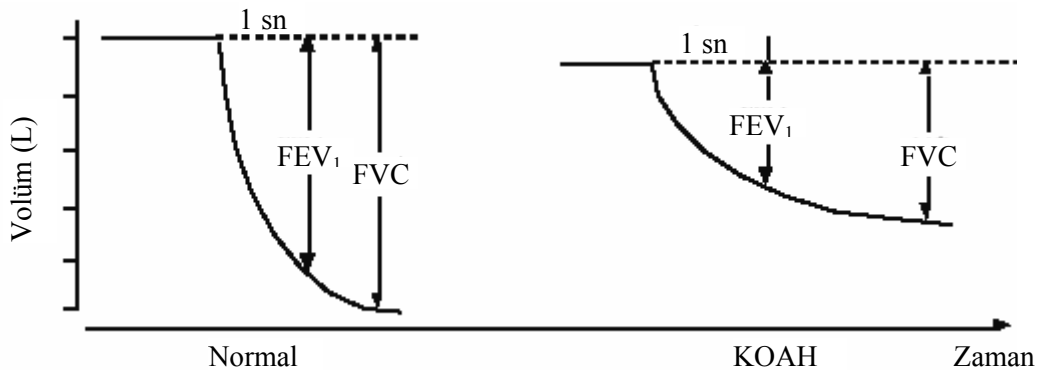
PEF (Zirve ekspiratuar akım): Efora bağımlıdır ve akciğer fonksiyonunun kaba ölçümünü yapar. Ancak KOAH'da FEV_1 kadar yararlı değildir ve tanı amaçlı kullanılmamalıdır.

FEF₂₅: FVC manevrası sırasında volümün %25'inin çıkarıldığı esnadaki akım hızı, trakea ve ana bronşlar gibi büyük hava yollarının akım özelliklerini yansıtır.

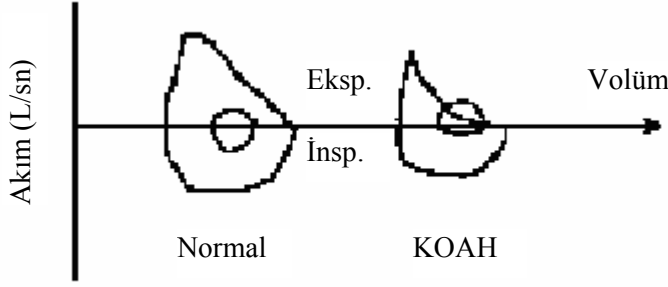
FEF₅₀ ve **FEF₇₅**: FVC manevrasında volümün %50'sinin ve %75'inin çıkarıldığı esnadaki akım hızını gösterirler. Küçük (periferik) hava yolları hakkında bilgi verirler.

FEF₂₅₋₇₅ (MMFR=Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı): Zorlu ekspirasyon sırasında volümlerin %25 ile %75'inin atıldığı dönemdeki ortalama akım hızıdır. Zorlu ekspirasyonun efora bağlı olmayan kısmı olduğundan küçük hava yolları obstrüksiyonunu belirleyen en hassas test olarak kabul edilir (11).

Zorlu ekspirasyondaki hava akım sınırlanması spirometre aracılığı ile, volüm-zaman eğrisi ve/veya akım-volüm eğrisi çizdirilerek ölçülür (Şekil 1 ve 2) (12).



Şekil 1. Obstrüktif hastalarda volüm-zaman eğrisinde FEV_1 ve FVC'deki azalma (ekspirasyon akım hızı azalır, normale göre daha uzun bir sürede tamamlanır).



Şekil 2: KOAH'da akım volüm halkasının ekspirasyon kısmının akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelmesi.

GOLD'da FEV_1/FVC 'nin erken obstrüksiyon göstergesi olduğu ve FEV_1/FVC oranının %70'in altında olmasının KOAH tanısı için gerekli olduğu bildirilmiştir. FVC değeri VC'den daha düşük olabilir. Bunun nedeni zorlu manevra sırasında hava yollarının erken kapanmasıdır. Bu yüzden FEV_1/FVC hava yolu obstrüksiyonu için daha hassas bir indekstir ve KOAH'ın erken döneminde tanı kriteri olarak kullanılabilir. Daha ileri dönemdeki hastalık tanısı için ise FEV_1 değerindeki düşme daha anlamlıdır (11,13).

FEV_1 kolay ölçülebilmesi ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla daha az değişiklik göstermesi nedeniyle, hava yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan parametredir. Bununla birlikte FEV_1 genellikle büyük hava yollarındaki değişimleri yansıttığı için KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir (13).

FEV_1 ölçümü, hastalık gelişiminin izlenmesini de sağlar. FEV_1 'in yılda 50ml' den fazla azalması, akciğer fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. FEV_1 'in yıllık azalma hızını saptamak için en az 4 yıllık seri ölçümlere gerek vardır (1, 14).

3.8.A.b. Reverzibilite Testi

KOAH'da hava akımı obstrüksiyonu kısmen reverzibldir. Bu nedenle revezibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmede, reverzibilitenin derecesini saptamada, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp göremeyeceklerini tahmin etmede ve prognoz tayininde kullanılır (3).

Bu testte hastaya ilk spirometrinin ardından 400 mcg salbutamol veya eşdeğeri terbutalin inhale ettirilir. 15 dakika sonra ölçülen FEV₁ değerinde başlangıca göre %15 ve üzerinde artış veya 200 ml ve üzerinde artış olması reverzibilite kriteri olarak kabul edilir (12). Böyle bir sonuç KOAH'da bronkodilatör yanıtın olduğunu gösterir. FEV₁'de 400 ml ve üzerinde artış olursa astım lehine kabul edilmesi tavsiye edilir (15).

GOLD'a göre postbronkodilatör FEV₁'in beklenen değerin %80'inden küçük olması ve eş zamanlı olarak FEV₁/FVC oranının %70'ten küçük olması hava akım kısıtlamasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. FEV₁'in %80'den büyük olmasına karşın, FEV₁/ FVC oranının %70'ten küçük olması ise hava akımı kısıtlamasının erken göstergesi olarak kabul edilmiştir (1).

3.8.A.c. Statik Akciğer Volümleri:

KOAH'da küçük hava yolu obstrüksiyonu ve parankim hasarı nedeniyle, zaman içerisinde statik akciğer volümleri değişir. Ağır obstrüksiyonda, rezidüel volüm (RV), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), total akciğer kapasitesi (TLC) ve RV/TLC artar, VC ve inspirasyon kapasitesi (IC) azalır. IC hava hapsi ile yakından ilişkilidir. Ağır amfizemde TLC'de belirgin artış saptanır Bu volümler vücut pletismografi veya helyum dilüsyon tekniği ile ölçülür (16).

Obstrüktif ventilasyon bozukluğunda zorlu manevrada solunum yolları erken kapandığı için FVC, VC'den daha düşüktür. Obstrüksiyona bağlı hava hapsi nedeniyle RV arttığından VC ve FVC azalmaktadır. İnspirasyonda ise hava yollarının yeterince açılmaması solunum yolu direncinin ekspiryum başından itibaren yüksek olmasına, ekspiryum sonu pozitif basıncın (PEEP) yükselmesine, FRC'nin artıp IC'nin düşmesine yol açar (7,16).

8.3.B. Pulse Oksimetri -Arteriyel Kan Gazları (AKG)

Stabil hastalarda oksimetre ile ölçülen oksijen saturasyonu (SaO₂) %92'nin altında ise AKG ölçülmelidir. Alevlenmeler sırasında SaO₂ normal olsa bile PaCO₂ anormal olabileceği için AKG bakılmalıdır. KOAH'da başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette bir hipoksemi vardır. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir. FEV₁<1 litre olan durumlarda hiperkapni sık görülür (3).

3.8.C. Radyolojik Bulgular:

3.8.C.a. Akciğer Grafisi:

Özellikle amfizemin egemen olduğu ileri evre KOAH'da, hafif ve orta KOAH'a göre belirgin radyolojik bulgular görülür. Havalanma artışına bağlı olarak diyafragmalar düşük konumda, bazen çentikli ve düzleşmiş, kosta-diyafragmatik sinüsler genişlemiş, kostalar daha paralel ve interkostal mesafe geniş görülür. Kalp gölgesi uzun ve dar olarak izlenir (vertical veya damla kalp). Hiluslarda vasküler gölgelerde artış görülürken, periferik akciğer alanlarında damar gölgeleri azalmıştır (vanishing lung).

Kronik bronşitte PA akciğer grafisi genellikle normal olmakla birlikte bronşiyollerin duvarında kalınlaşma ve bronkovasküler izlerde artma (dirty lung-kirli akciğer) izlenebilir (17).

KOAH'da göğüs radyografileri, pulmoner hipertansiyon ve korpulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon, hilus damar gölgelerinin belirginleşmesine yol açar. Sağ inen pulmoner arterin çapının 18 mm'den fazla olması pulmoner hipertansiyonun işareti kabul edilir. Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur. Kalpteki büyüme eski radyografilerle karşılaştırıldığında daha iyi fark edilir.

KOAH'da göğüs radyografileri, akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek diğer hastalıkların ve akut ataklarda pnömoni ve pnömotoraks gibi komplikasyonların tanısında da yararlıdır (3).

3.8.C.b. Bilgisayarlı Tomografi (BT):

KOAH'da BT'nin rolü, dev bülleri olan hastalarda akciğer rezeksiyonunun sağlayacağı yararın tahmini, volüm azaltıcı cerrahiye karar verilmesi ve bu hastalık ile birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasıyla sınırlıdır (3).

3.8.D. Elektrokardiyografi-Ekokardiyografi (EKG-EKO)

KOAH'a özgü EKG değişiklikleri yoktur ancak belirgin hava yolu obstrüksiyonu olan hastaların yaklaşık %75'inde EKG değişiklikleri bulunmaktadır. Sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait bulgular görülebilir. Ekokardiyografi, sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu tanısında kullanılan invazif olmayan yararlı bir yöntemdir (16).

3.9. KOAH'IN EVRELENDİRİLMESİ

KOAH'ın evrelemesinde FEV₁ ve FEV₁/FVC oranı birlikte kullanılır. Hastalığın ağırlığının belirlenmesinde; semptomların ve hava akımı obstrüksiyonunun şiddeti, atakların şiddeti ve sıklığı, komplikasyon varlığı, solunum yetmezliği, eşlik eden hastalıklar (kardiyovasküler hastalıklar, uyku ile ilişkili hastalıklar vb), hastanın genel sağlık durumu gibi faktörler etkilidir (1). Tablo 1'de KOAH evrelemesi sunulmuştur.

Tablo 1. Şiddetine göre KOAH evrelemesi

Evre	Özellikleri
Evre 0:Riskli Grup	·Normal spirometri ·Kronik semptomlar (öksürük ve balgam çıkarma)
Evre 1:Hafif KOAH	·FEV ₁ /FVC< %70, ·FEV ₁ ≥ %80 ((beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 2:Orta KOAH	·FEV ₁ /FVC< %70, ·%50≤ FEV ₁ < %80 (beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 3:Ağır KOAH	·FEV ₁ /FVC< %70, ·%30≤ FEV ₁ < %50 (beklenen değer) ·Kronik semptomlar var veya yok
Evre 4:Çok Ağır KOAH	·FEV ₁ /FVC< %70, ·FEV ₁ <%30 (% beklenen değer) veya FEV ₁ <%50 (% beklenen) olması+sağ kalp yetmezliği ve/veya solunum yetmezliği varlığı

3.10. KOAH'DA TEDAVİ HEDEFLERİ VE TEDAVİ STRATEJİSİ

KOAH'da etkin bir tedavi için tanı erken konulmalıdır. Tedavi ömür boyu süreceğinden, yan etkisi az, toleransı iyi, maliyeti düşük olan ilaçlar tercih edilmelidir.

Hava akımı obstrüksiyonu, KOAH'ın temel özelliği olduğu için KOAH tedavisinde en doğru yaklaşım, tedavinin hastalık şiddeti dikkate alınarak, hastaya özgü düzenlenmesi ve sürekli, etkili bir bronkodilatasyonun sürdürülebilmesidir. Aynı zamanda tedavi, atakların sayısına ve ağırlığına, eşlik eden hastalıkların, komplikasyonların ve solunum yetmezliğinin varlığına göre düzenlenmelidir (8,18).

GOLD kılavuzunda (1) KOAH tedavisinin hedefleri:

- Hastalığın ilerlemesini önlemek
- Semptomları gidermek
- Egzersiz toleransını artırmak
- Sağlık durumunu iyileştirmek
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- Alevlenmeleri önlemek ve tedavi etmek
- Mortaliteyi azaltmak olarak belirlenmiştir.

Yine bu uluslar arası kılavuzda KOAH Tedavi Planı 4 aşamadan oluşturulmuştur. Bunlar:

1. Sigaranın bırakılması
2. Çevresel ve mesleki maruziyetin önlenmesi
3. Stabil KOAH tedavisi
4. Atakların tedavisidir.

Güncel farmakolojik tedaviler, KOAH'ı iyileştirememesine veya patolojik süreçlerin ilerlemesini önleyememesine rağmen, hastaların genel fonksiyonu ve yaşam kalitesi üzerine önemli bir pozitif etki oluşturabilir. Uygun tıbbi tedavi, hastalık maliyetini ve morbiditeyi de anlamlı derecede azaltabilir (19).

3.10.A. Sigaranın Bıraktırılması

Sigaranın bırakılması KOAH gelişme riskini azaltan ve KOAH gelişmiş olgularda da progresyonu engelleyen en etkili ve en ekonomik tedavi yöntemidir (1). Bu nedendir ki KOAH tedavisinde sigaranın bırakılması en önemli amaç olmalıdır (20).

3.10.B. Çevresel ve Mesleki Maruziyetin Önlenmesi

İş yerlerinde çeşitli maddelere maruz kalmanın azaltılması veya ortadan kaldırılması önemlidir. Ev içi ve dışı hava kirliliği, iritan toz ve gazlarla karşılaşma KOAH semptomlarını artırmakta ve alevlenmeye yol açabilmektedir (1).

3.10.C. Stabil KOAH Tedavisi

Stabil KOAH tedavisi 3 başlıkta incelenebilir:

3.10.C.a. Eğitim

KOAH gelişiminde en önemli risk faktörü olan sigaranın bırakılması, KOAH ve patofizyolojisi hakkında temel bilgi, tedaviye genel yaklaşım, kendi kendine tedavi becerileri, dispneyi en aza indirmeye yardımcı stratejiler gibi konular hakkında bilgi verilmesi önerilmektedir (1).

3.10.C.b. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavide amaç; bronkodilatasyonu sağlamak, enflamasyonu azaltmak, atakların sayısını ve şiddetini azaltmak, balgamın atılmasını kolaylaştırarak hastanın nefes darlığını gidermek ve egzersiz toleransını artırmaktır.

Ancak kullanılan ilaçların hiçbiri akciğer fonksiyonlarında uzun dönemdeki düşüşü engelleyememektedir (1).

Hastalığın şiddetine göre tedavide basamak şeklinde artış yapılmalıdır (Şekil 3).

Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Risk faktörlerinden kaçınılması				
İnfluenza aşısı				
		Gerektiği zaman kısa etkili β_2 agonist inhalasyonu		
			Düzenli uzun etkili bronkodilatör tedavi (öncelikle inhaler) Pulmoner rehabilitasyon	
				İnhaler steroid
Uzun süreli oksijen tedavisi				

Şekil 3: GOLD evlendirmesine göre KOAH'da tedavi.

A) Bronkodilatörler:

KOAH'da akciğer fonksiyonlarında bozulmanın nedeni; daralmış hava yolları, artmış kolinerjik tonus ve azalmış elastik recoildir. Hava yolu düz kas tonusunu değiştirerek FEV₁'de ya da diğer spirometrik değerlerde artış yapan ilaçlar bronkodilatör olarak adlandırılır. Bronkodilatör kullanımı ile ekspirasyon sırasında akciğerlerin daha iyi boşalması sağlanır, bu ise istirahatte ve egzersiz sırasında dinamik hiperinflasyonu azaltarak hastaların egzersiz kapasitesini artırmaktadır (1,21).

KOAH tedavisinde sık kullanılan bronkodilatör ilaçlar; β_2 agonistler, antikolinerjikler, metilksantinlerdir. Bu ilaçların dozları ve kullanım şekilleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: KOAH tedavisinde sık kullanılan bronkodilatörler (1,22).

İlaç	Doz (µg) Uygulama Şekli	Nebulizer için solüsyon(mg/ml)	Etki süresi (saat)
β₂ agonistler :			
Kısa Etkili: Fenoterol			
Salbutamol(albuterol)	100-200 (ÖDI)	1	4-6
Terbutalin	100-200 (ÖDI-KTI)	5	4-6
Uzun Etkili:			
Formoterol	250-500 (ÖDI-KTI)		4-6
Salmeterol	12-12 (ÖDI- KTI)		12+
	25-50 (ÖDI-KTI)		12+
Antikolinergikler			
Kısa Etkili:			
İpratropium bromid	20,40 (ÖDI)	0.25-0.5	6-8
Oxipropium bromid	100 (ÖDI)	1.5	7-9
Uzun Etkili			
Tiotropium	18 (ÖDI)		24
Metilksantinler			
Aminofilin			~24
Teofilin(SR)			~24
İnhale			
Glukokortikoidler			
Beklametazon	50-400 (ÖDI-KTI)	0.2-0.4	
Budesonid Flutikazon	100, 200,400 (KTI)	0.20,0.25,0.5	
Triamsinolon	50-500 (ÖDI- KTI)		
	100 (ÖDI)	40	
Sistemik			
glukokortikoidler			
Prednizon			
Metil-prednizon	10-2000mg		

ÖDI: Ölçülü doz inhalatör, KTI: Kuru toz inhalatör

İlaçların inhalasyonla uygulanmalarının tercih edilmesinin başlıca nedenleri şunlardır;

- 1) Bronş düz kaslarına sistemik uygulamaya göre daha yüksek konsantrasyonda eriştikleri için maksimal bronkodilatasyon yapar.
- 2) Bronş çeperinde lokal metabolizmaları yavaş olduğu için etkileri daha uzun sürer.
- 3) Bronşlar üzerindeki selektiflikleri artırılmış olur ve sistemik dolaşıma az ve yavaş geçtikleri için kalp ve diğer organlar üzerindeki yan etkileri azaltılmış olur.

A.1. Beta-Adrenerjik Reseptör Agonistleri (Beta-Mimetikler)

Bu gruptaki ilaçlar, bronş düz kaslarının membranındaki β_2 adrenerjik reseptörleri uyararak bronş ve bronşioelleri genişletirler. β -agonistler, β_2 reseptör aktivasyonu sonucu adenilat siklaz-cAMP sistemini stimüle ederler. cAMP, protein kinaz A'yı (cAMP'ye bağımlı protein kinazı) aktive ederek bronş düz kas hücre membranındaki Ca^{2+} ile aktive edilen K^+ kanallarının açılmasını sağlar; bu olay düz kasın hiperpolarizasyonu ve gevşemesi ile sonuçlanır.

Yeterli dozda verildiklerinde bu gruptaki çeşitli ilaçların yaptıkları bronş dilatasyonunun derecesi farklı değildir. Bronkodilatör olarak eşit-etkin dozda verildiklerinde aralarındaki fark esas olarak kardiyak β_1 reseptörleri etkileme dereceleridir. Bazı beta-agonist ilaçlar (adrenalin ve izoproterenol gibi) bronkodilatör olarak selektif değildirler; yani β_1 reseptörleri de belirgin derecede uyarırlar ve sıklıkla kalp ile ilgili yan etkiler yaparlar. Beta-mimetik bronkodilatörlerin kalp ile ilgili yan etkilerinin önemli olanları; taşikardi, çarpıntı ve aritmi yapmaları ile miyokardın oksijen tüketimini artırmalarıdır (koroner kalp hastalığı olanlarda sorun

yaratır). Bronkospazm sırasında gelişen hipoksi, beta-agonist ilaçların aritmojenik etkinliğini potansiyelize eder; hipoksi zemininde ventriküler aritmi oluşturabilirler. Hatta bazılarının ilave olarak alfa-agonist etkileri de vardır, böylece kan basıncını da yükseltirler (adrenalin ve efedrin gibi) (23).

Uzun süre (bazen birkaç hafta) kullanılmaları halinde, bronkodilatör etkilerine karşı kısmi tolerans gelişmesi beta-mimetik ilaçların terapötik değerini olumsuz yönde etkiler. Ayrıca hipoksiye bağlı gelişmiş asidoz varsa beta-mimetik ilaçların bronkodilatör etkisi azdır, bu durumda tedaviden önce asidozun düzeltilmesi gerekir.

Diğer bir yan etkileri tremor oluşmasıdır. Tremor esas olarak beta-mimetiklerin periferik etkileri ile çizgili kaslardaki nöromusküler kavşakta aşırımı artırmalarına bağlıdır. Ayrıca çizgili kas krampı yapabilirler. Kan biyokimyası ile ilgili yan etkilerinin en önemlisi hipokalemidir. Bundan başka hiperglisemi, hiperlaktik asidemi ve serbest yağ asidi düzeyinde yükselme yapabilirler (23). Sistemik etkileri, sadece akciğerden emilen ilaca değil, aynı zamanda farenkste biriken ve yutulan ilaca bağlıdır. Bu yan etkiler, oral birikimi azaltan bir spacer aletin kullanılması ile azaltılabilir (24).

Selektif Olmayan Beta-Agonistler;

1) Adrenalin: β_2 reseptörler yanında β_1 reseptörleri de uyarabildiği için, mutad dozda kullanıldığında kalp atım sayısını artırabilir. α reseptörleri de aynı kolaylıkla uyardığından kan basıncında yükselme yapabilir.

Bronkodilatör etkisi; bronş ve bronşiollelerin düz kaslarını gevşetme, vazokonstriktör etkisiyle bronş mukozasını büzme ve mukoza ödemi azaltma yolu ile ortaya çıkar. Adrenalin hidroklorürün % 0.1-1'lik solüsyonu nebulizör içine

konularak inhalasyon suretiyle uygulanabilirse de, tahriş edici niteliği dolayısıyla bu yoldan kullanımı tercih edilmez (23).

2) İzoproteranol (izoprenalin): Adrenalin gibi güçlü bronkodilatör etkisi olan ve katekolamin yapılı beta-mimetik bir ilaçtır. Adrenalinden farklı olarak vazokonstriktör değil vazodilatördür. Bronş düz kaslarını gevşeterek bronş ve bronşiollerini genişletir. Adrenalin'in aksine mukozanın ödemini azaltmaz (23).

3) Efedrin: Zayıf beta-mimetik etkisi yanında alfa-mimetik etki de yapar. Bronkodilatör etkisi zayıf olup pek kullanılmamaktadır (23).

Selektif Etkili Beta 2-Agonistler (β_2 agonistler, β_2 mimetikler);

Akciğerlerde β_1 ve β_2 reseptörlerin her ikisinin de bulunmasına rağmen, bronkodilatasyon hemen hemen tamamıyla β_2 reseptörlerin görevidir (25).

β_2 reseptörlerine karşı afiniteleri daha fazla olan selektif bronkodilatör ilaçlar üretilmiştir. Bu ilaçların selektifliği görecelidir; mutad dozlarda uygulandıklarında kalbi uyarma potansiyelleri vardır, fakat adrenalin kadar belirgin kalp stimülasyonu yapmazlar.

1) Kısa Etki Süreli Olanlar: Kısa etkili β_2 agonist bronkodilatör ilaçların semptomlarda inhalasyon yoluyla kısa sürede etki göstermeleri, klinik düzelmeye sağlamaları, oral ya da parenteral kullanıma oranla yan etkilerinin daha az olması onları acil tedavide ideal tedavi seçeneği yapar.

Salbutamol (Albuterol): Etkisi 5 dakikada başlar, 30-40 dakikada maksimuma çıkar ve 4-8 saat kadar sürer. %0.5'lik solüsyonu nebulizör içinden inhale edilebilir veya bir ventilatör aracılığı ile uygulanabilir. Ağız yolundan tablet şeklinde günde 3-4 kez 2-4 mg dozunda verilebilirse de yan etkileri fazla olduğu için

bu şekilde kullanılması tercih edilmez. Bu yoldan kullanılmak üzere yavaş salınan (uzun etkili) tablet içinde günde bir kez 8 mg veya iki kez 4 mg verilebilir.

Yan etkileri diğer beta-agonistlerinkine benzer. Salbutamol'un santral sinir sistemi (SSS) üzerinde de etkisi vardır. Çocuklarda yan etki olarak hiperaktivite ve manik davranış olduğu görülmüştür.

Levabuterol: Reverzibl hava yolu obstrüksiyonunda nebulizasyon yolu ile kullanılabilen bir bronkodilatör ilaçtır.

Terbutalin: Farmakolojik profili bakımından salbutamola benzer. İnhalasyon için ölçülü inhalatör içindeki basınçlı aerosolü kullanılır veya %1'lik solüsyonu nebulizör içinde uygulanabilir. Oral yolla 2.5 mg dozunda günde 3 kez (yaklaşık 8 saat arayla) verilir. Bir kerelik doz giderek 5 mg'a kadar çıkartılabilir. Oral yoldan alındığında 8 saate kadar süren bir bronkodilatör etki yapar. İnhalasyon yoluyla uygulandığında ise etkisi 4-8 saat kadar devam eder (23).

2) Uzun Etki Süreli Olanlar: Uzun etkili β_2 agonistler hava yolu obstrüksiyonunu, semptomları azaltmakta ve egzersiz performansını artırmakta, hastalarda kurtarıcı ilaç kullanım sıklığını azaltmakta, hastaların yaşam kalitesini artırmaktadır (8,26). Uzun etkili β_2 agonistler bronkodilatasyon yanında, düz kas proliferasyonunu inhibe ederek hava yollarındaki yeniden yapılanmayı da önleyebilirler. Hücresel düzeyde de özellikle KOAH'lı olgularda vasküler endotele nötrofil yapışmasını ve nötrofillerden mediatör salınımını engelleyici, mikroorganizmalara karşı epitel hücrelerini koruyucu, ayrıca mukosilyer transportu artırıcı etkileri de vardır (27,28).

Salmeterol Ksinafoat: Salbutamolun, daha uzun lipofilik yan zincir içeren uzun etkili bir türevidir. Sistemik verildiğinde plazmadaki eliminasyon yarılanma

ömrü, salbutamolünkine yaklaşık olarak eşittir (3-4 saat). Etkisi 20 dakikada başlar. İnhalasyonla bronş mukozasına lokal uygulandığında 10-12 saat kadar süren uzun bir bronkodilatasyon yapar. Bu süre aynı yoldan salbutamol uygulandığında 4-6 saat ve terbutalin uygulandığında 4 saat kadardır. Lokal uygulanan salmeterolun uzun etkili olması, hedef hücre membranında β_2 reseptör yakınındaki bir 'ekzo-reseptör' noktaya sıkı bir şekilde bağlanarak orada uzun süre kalmasına bağlı olabilir.

Aerosol şeklinde günde 2 kez 50-100 μg dozunda verilir. Bu doz günde 4 kez uygulanan 200 μg salbutamolünkine yaklaşık olarak eşit derecede etkinlik gösterir. Uzun etkili olması nedeniyle gece semptomları olan hastalarda tercih edilir. Kaslarda tremor, baş ağrısı ve baş dönmesi yapabilir. Dozu yükseltirirse uykuyu bozabilir. Mutad dozlarda kan basıncı ve kalp hızı üzerindeki etkileri minimal derecededir. Koruyucu etkisine karşı diğer beta-mimetiklerinkine göre daha çabuk tolerans gelişir.

Salmeterolün hava yolunda ve lümende nötrofil sayısında ve aktivasyonunda azalmaya neden olarak, inflamatuvar hücre aktivasyonunu ve ödem oluşumunu azalttığı, bakteriler tarafından indüklenen epitelyal hasarı önlediği gözlenmiştir (8). Aynı zamanda dispne ve atak riskinde önemli derecede azalmaya neden olduğu, inhaler kortikosteroidlerin (İKS) periferik dokularda depolanmasını artırarak ve antiinflamatuvar özelliklerini de artırdığı bildirilmiştir (8,29).

Formoterol: Etkisinin uzun sürmesi dokuda yıkımının yavaş olmasına bağlıdır. İnhalasyon yoluyla verildiğinde bronkodilatör etkisi 1-2 dakikada başlar ve yaklaşık 12 saat kadar devam eder. Salmeterol gibi günde 2 kez uygulanması yeterli olmaktadır. Aerosolün bir pufu 12 μg ilaç verir. Uygulanacak doz günde 12 veya 24 μg (ikişer puf)'dır (23).

Fenoterol: Farmakolojik etki kalıbı bakımından salbutamola benzeyen selektif etkili bir ilaçtır. Ancak mide-barsak kanalından absorbe edildikten sonra karaciğerde ilk geçiş eliminasyonu (sülfat konjugasyonu ile) fazladır. Erişkinlerde inhalasyonla 180-360 µg dozunda günde 3 kez kullanılır. Ağız yolundan erişkinlere günde 3-4 kez 5 mg verilir (23).

A.2. Antikolinergikler

Etkileri β_2 agonistlerden geç başlar ama daha uzun sürer. Hava yollarında 3 tip muskarinik reseptör (M1-M2-M3) bulunur. M1 reseptörler; peribronşiyal kolinerjik iletimi sağlayarak bronkokonstrüksiyona yol açar; M2 reseptörleri asetilkolin salınımını inhibe ettiğinden negatif feedback rolü görür; M3 reseptörleri ise düz kas hücreleri ve submukozal bezlerde bulunup düz kas kontraksiyonu ve mukus sekresyonu artışına neden olurlar. M2 reseptörünün blokajı hava yollarında asetilkolin salınımını artırır. Atropin ve ipratropium bromür, non selektif muskarinik antagonistler olduğundan M1 ve M3 reseptörler kadar M2 reseptörlerini de bloke eder. İdeal bir muskarinik reseptör antagonisti selektif olarak M1 ve M3 reseptörlerini bloke ederken M2 reseptör inhibisyonu yapmaz. Böylece antikolinergik etkinlik maksimum düzeyde sağlanabilir (30).

Antikolinergikler, KOAH'ın özelliklerinden olan dinamik hiperinflasyon üzerinde de etkilidir (31).

1) Atropin: Gastrointestinal ve solunum sistemi mukozasından iyi emilir. Atropin hava yollarından emildikten 1 saat kadar sonra kandaki pik düzeyine ulaşır. Yarı ömrü erişkinlerde yaklaşık 3 saattir. Yan etkilerinin fazlalığı ve etkisinin sınırlı olması nedeniyle klinik kullanımı da sınırlıdır. İnhalasyon formu yoktur (23).

2) İpratropium Bromür (İB): Kuvaterner azot içeren sentetik antimuskarinik ilaçtır. Bu yapı özelliği nedeniyle, inhalasyonla bronşlara uygulandığında oradan çok az absorbe edilir ve dolaşıma geçen kısım beyine giremez. Bu nedenle sistemik yan etki potansiyeli düşüktür. Yüksek olmayan dozlarda mukosilyer transportu (havayolu temizlenmesini) bozmaz ve balgamın viskozitesinde belirgin bir artma yapmaz. Mide-barsak kanalından çok az absorbe edildiğinden ağızdan kullanılmaz. İpratropium bromür, kısa etkili antikolinergik ilaç olup her üç kolinerjik reseptöre (M1-M2-M3) bağlanarak etkili olur.

Ölçülü tipte inhalatör içindeki aerosolü inhalasyon şeklinde uygulanır. Aerosol müstahzarlarının bir pufu, 20 veya 40 µg ilaç verir. Erişkin dozu 40-80 µg'dır, günde 3-4 kez tekrar edilir. Bir kerelik doz 120 µg'a kadar yükseltilebilir. İnhal edilen ipratropium bromür'ün bronkodilatör etki gücü, aynı yoldan uygulanan salbutamolünkine göre genellikle biraz daha azdır.

İlaç nebulizörle, solüsyon içinde 0.5-1 mg dozunda da uygulanabilir. İB hava yolu mukozasından az da olsa absorbe edilir ve atropin benzeri çeşitli yan etkiler oluşturur (23).

İB'nin etkisi 15 dakika içinde başlayıp pik etkisi 30-90. dakikalarda ortaya çıkar; etkisi kısa etkili β2 agonistlere göre daha geç başlayıp etki süresi 4-6 saate uzamaktadır. Bu nedenle, gerektiğinde kullanıma elverişli olmayıp düzenli kullanımı önerilmektedir (1,2,32).

3) Oksitropium Bromür: Farmakolojik etkileri ve kullanılışı bakımından ipratropiuma benzer. Aerosolü günde 2-3 kez 200 µg uygulanır (23).

4) Tiotropium (T): T'nin İB'den en önemli farkı uzun etkili olmasıdır. T aslında nonselektif bir ajan olmakla beraber M1 ve M3 reseptörlerine uzun süre

bağlanıp M2 reseptöründen kısa sürede ayrıldığı için selektif bir ajan gibi çalışır. Etkisi 30 dakikada başlar, maksimum etki 3-4 saatte gelişir (1,30). Kolinerjik tonusa karşı 72 saat üzerinde etki gösterirken, 24 saatin üzerinde bronkodilatasyon sağlamaktadır (33).

M2 reseptörü asetilkolin salınımını kontrol eden bir otoreseptör olduğu için bloke olması hava yollarında asetilkolin salınımını artırır, ilacın antikolinerjik etkisini azaltır. T'nin kuvvetli bronkodilatör etkisi yanında atak sayısını azalttığı, ilk atak ve ilk hospitalizasyon başvuru zamanlarını geciktirdiği gösterilmiştir (34, 35).

T'nin en sık görülen yan etkisi ağız kuruluğudur (36). Bu yan etki 3-4 haftalık standart tedavi sonrası görülür, genellikle hafiftir ve tedavinin devamında azalır. Diğer bronkodilatörlerle karşılaştırıldığında antikolinerjikler benzer bronkodilatör etki gösterir, ama yan etkileri daha azdır (37, 38).

Diğer yan etkileri; prostatizm semptomları, yüz maskesi ile nebulizer solüsyonun kullanımına bağlı akut glokom ve mukosilyer klirens azalmasıdır (1).

A.3. Metilksantinler

Ksantin deriveleri, non-selektif fosfodiesteraz inhibitörleri olarak etki gösterir. Bronkodilatör etkileri β_2 agonist ve antikolinerjiklere göre daha azdır. Sistemik ve pulmoner vasküler dilatasyon, su ve tuz atılımında artma, solunum kasları, solunum merkezini uyarma gibi olumlu etkileri nedeniyle kalp hastalığı olanlarda, kor pulmonalede ve ağır KOAH'da önem taşırlar (1). KOAH tedavisinde etkili bir ilaç olan teofilinin, tedavi aralığının dar, klirensinin de değişken olması nedeniyle kullanımı sınırlanmaktadır. Genellikle kombinasyon şeklinde üçüncü seçenek ilaç olarak KOAH tedavisinde yararlıdır. Serum konsantrasyonu ile hava yolu fonksiyonu arasında yakın bir ilişki vardır. 10 $\mu\text{g/ml}$ altındaki dozlarda tedavi

edici etkisi azdır, 25 µg/ml üzerinde ise yan etkiler görülmektedir. Sık aralıklarla ilacın kan düzeyi takip edilmelidir. Hedeflenen kan seviyesi 10-20 µg/ml olmalıdır. Karaciğer enzim sistemi ile metabolize olduğundan klirensini etkileyen faktörler bulunmaktadır. Klirensini artıran durumlar; enzim indüksiyonu (rifampisin, fenobarbital, etanol), sigara içimi, yüksek protein düşük karbonhidratlı diyet alımıdır. Klirensi azaltan durumlar ise; enzim inhibisyonu (simetidin, eritromisin, siprofloksasin), konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, pnömoni, viral enfeksiyonlar, aşılama, yüksek karbonhidratlı diyet ve ileri yaştır.

Teofilin kan düzeyi arttıkça bulantı, kusma, taşikardi, uykusuzluk ve sinirlilik gelişebilir. Baş ağrısı, gastroözefagial reflü, dispeptik yakınmalar, diürez tedavi dozlarında görülmekle beraber, konvülziyonlar, kardiyak aritmi ve ölüm daha yüksek konsantrasyonlarda görülebilir (39).

B. Glukokortikoidler

GOLD'da KOAH tedavisinde, İKS'lerin kullanımının önerilmesi konusunda oldukça ihtiyatlı davranılmıştır. İKS'ler ile düzenli tedavi, sadece FEV₁'i beklenenin %50'sinin altında, semptomatik ve tekrarlayan antibiyotik ya da steroid kullanımını gerektiren atakları olan KOAH'lı hastalar için önerilmiştir. Yan etkilerinin yüksek olması nedeniyle de uzun süreli (>30 gün) oral kortikosteroid kullanımı önerilmemektedir (1,9). Uzun süreli kullanımdan kaçınılması gerekmesine rağmen, sistemik kortikosteroidler, KOAH'ın akut alevlenmesinin tedavisinde yararlıdır (1).

C. Diğer Farmakolojik Tedaviler

Antibiyotikler: Enfeksiyöz ataklar ve diğer bakteriyel enfeksiyonlar dışında stabil dönemde antibiyotik kullanımı önerilmemektedir (1).

Mukolitik ajanlar: Mukus içerisindeki proteinleri parçalayarak balgamın viskozitesini azaltan ilaçlardır (1).

Antioksidanlar: Özellikle N-asetil sistein kullanımının atak sıklığını azalttığı, bu nedenle de tekrarlayan atakları olan hastaların tedavisinde rol alabileceği gösterilmiştir (1).

Aşılar: KOAH'lı hastalarda İnfluenza aşısı, hastaneye yatışı da içeren ciddi komplikasyonlar ile birlikte mortaliteyi %50 oranında azaltabilmektedir. Yılda bir kez (sonbaharda) ya da yılda iki kez (sonbahar-kış) yaptırılması önerilmektedir (1,2,40).

İmmünostimülanlar, vazodilatörler, solunum sitümölanları, alfa-1 antitripsin tedavisi de diğer tedavi seçenekleri arasındadır.

3.10.C.c. Farmakolojik Olmayan Tedavi

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT): PaO₂ 60 mmHg'nın altına indiği zaman doku hipoksisi ortaya çıkmakta ve bu durum da çeşitli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu komplikasyonların önlenmesinde, oksijen tedavisi büyük önem taşır (1,41,42).

Oksijen tedavisi, KOAH'da farmakolojik olmayan tedavide özellikle evre IV (çok ağır) hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir. KOAH'lı hastalarda oksijen; uzun süreli ve sürekli, egzersiz esnasında ve akut olarak dispne hissini azaltmak için uygulanmaktadır. Oksijen tedavisinde amaç, hastanın soluduğu havadaki oksijen fraksiyonunu artırarak, istirahat ve deniz seviyesinde bazal PaO₂ düzeyini 60 mmHg ve/veya oksijen saturasyonunu %90 ve üzerinde tutacak şekilde hipokseminin düzeltilmesidir. Böylece vital dokuların yeterli oksijenizasyonu sağlanmaktadır.

Kronik solunum yetmezliği olan KOAH'lı hastalarda, USOT'un (>15 saat/gün) yaşam süresi üzerine yararlı olduğu, mortaliteyi, polisitemiyi, KOAH'a sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonlu olgularda da pulmoner vasküler direnci düşürerek, kalbin iş yükünü azalttığı ve ayrıca hastalarda nörofizyolojik parametrelerde düzelmeye yol açtığı gösterilmiştir (1,8,43,44).

Rehabilitasyon: KOAH'lı hastalarda solunum fonksiyonlarında progresif azalma ile birlikte dispnede artış ve egzersiz toleransında azalma nedeniyle, egzersiz kapasitesi sınırlanmaktadır. Fizik kondisyonları, solunum kapasiteleri ve fizyolojik rezervleri azalan hastalar, zamanla artan fonksiyonel sınırlanma ile beraber immobil hale gelmektedir. Bu nedenle pulmoner rehabilitasyon (PR) programları geliştirilmiştir. Bu programlar semptomları azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmek, hastaların günlük aktivitelere fiziksel ve emosyonel katılımlarını artırmak amacıyla multidisipliner tedavi imkanlarının uygulanmasını amaçlamaktadır (1-3).

PR, KOAH'lı hastalarda kullanılan medikal tedavilere rağmen çözümlenemeyen sosyal izolasyon, ruhsal durum değışiklikleri (depresyon gibi), kas güçsüzlüğü ve kilo kaybı gibi problemlerin çözümünü de içermektedir. PR özellikle klinik olarak egzersiz semptomları ön planda olan, optimal tedavisi verilmiş hastalar için uygun bir tedavi yaklaşımıdır (1).

Ventilasyon tedavisi: KOAH'lı hastalarda non-invaziv mekanik ventilasyon (NIMV) ile solunum kasları dinlendirilmekte, solunum mekaniği düzeltilerek daha etkili ventilasyon oluşturulmaktadır. NIMV'nin kronik uygulanımı ile ventilasyon perfüzyon (V/Q) oranında düzelme, pulmoner arter basıncında azalma ve nöropsikolojik fonksiyonlarda düzelme sağlanmaktadır (45).

3.10.D. Alevlenmelerin Tedavisi

KOAH alevlenmesi; stabil seyreden bir olguda nefes darlığının artması ile birlikte, günlük performansının azalması (vücut ısısında, öksürükte, balgam miktarı ve rengindeki değişikliklerle birlikte) ve/veya mental durum bozukluğu olarak tanımlanabilir. Ortalama alevlenme sayısı yılda 1-4 kadardır. Akut atak saptanan KOAH hastasının hangi koşullarda tedavi edileceğine karar verilirken atağın ağırlık derecesinin veya şiddetinin belirlenmesi gerekir. Atakların büyük bir kısmı hafif olup evde tedavi edilebilirse de, ağır atak tedavilerinin hastaneye yatırılarak yapılması daha uygundur (1,3, 46).

KOAH alevlenmelerinin nedenleri; (3)

- Trakeobronşial sistem enfeksiyonları
- Pnömoni
- Sağ ve sol kalp yetmezliği, aritmiler,
- Pulmoner emboli,
- Spontan pnömotoraks,
- Uygunsuz oksijen kullanımı,
- İlaçlar (hipnotik, trankilizan, diüretik vb.),
- Gastroözefagial reflü ve/veya aspirasyon,
- Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu vb.),
- Beslenme bozukluğu,
- Solunum kasları yorgunluğu
- Gastrointestinal kanamadır.

Evde atak tedavisi: Evde tedavisine karar verilen hastalarda uygulanacak tedavi; nefes darlığının şiddetine göre bronkodilatör ilaç başlamak veya kullanılıyorsa doz ve sıklığını artırmak, gerekiyorsa oral antibiyotik başlamak ve yine gerekliyse tedaviye kortikosteroid eklemektir. Evde birkaç gün yüksek doz nebulizör tedavi uygulanabilir. Fakat uzun dönemde nebulizör tedavi tavsiye edilmez. Orta ve daha şiddetli ataklarda oral kortikosteroidler kullanılabilir. Kısa süreli (1-2 gün) 0.5 mg/kg/gün prednizolon (veya eşdeğeri) tedavisi yeterli olmaktadır. USOT tedavisi alan hastalar oksijen dozunu değiştirmemeli, düşük karbonhidratlı diyet az miktarda ve sık almalı, bol sıvı içmeli, sık öksürtülerek balgam atılımı kolaylaştırılmalıdır (3).

Hastanede Atak Tedavisi: Şiddetli KOAH ataklarında eğer solunumsal asidoz gelişirse ve önemli komorbidite durumu varsa mortalite riski artar. Bu nedenle riskli hastaların mutlaka hastanede yatırılarak, hatta yoğun bakım ünitesine alınarak tedavi edilmesi gerekir.

KOAH atağında acile getirilen hastaya kontrollü oksijen tedavisi ve yüksek doz bronkodilatör inhalasyonuna başlamak gerekir. Eğer hayatı tehdit edecek kadar çok şiddetli bir atak ise hasta yoğun bakım ünitesine alınmalıdır. Ağır KOAH atağında genellikle şiddetli hipoksemi olduğu için tedavinin önemli bir kısmını oksijen tedavisi oluşturur. Tedavinin amacı; SaO₂ değerini %90, PaO₂ değerini ise 60 mmHg üzerine çıkarmaktır. Oksijen tedavisine başladıktan 30 dakika sonra kan gazı alınarak tedavinin etkinliği kontrol edilir. Aralıklı bakılan kan gazlarında; PaO₂ 50 mmHg üzerine çıkarılamaz, PaCO₂ artmaya devam ederse veya pH 7.30 altına düşerse, hastanın tedavisi yoğun bakım ünitesinde sürdürülmelidir.

Bronkodilatör tedavide β_2 agonist başlanır, gerektiğinde IB eklenir. Yüksek dozlarda kullanılan kısa etkili bronkodilatörler (β_2 agonist ve ipratropium) arasında etkinlik farkının olmadığı kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (38,47). Şiddetli ataklarda semptomlar kontrol altına alınamamışsa, serum düzeylerinin 8-12 μ g/ml olmasını sağlayacak teofilin iv yolla uygulanır.

Kortikosteroidler; ağır atakta 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon (veya eş değeri) uygulanır. 1-2 haftada azaltılarak kesilir (3).

3.10.E. Cerrahi Tedavi

Büllektomi: Gaz değişimine katkısı olmayan büyük bir bülün çıkarılması, fonksiyonu normal olan akciğer dokusu üzerindeki bülün baskısını ortadan kaldırarak, dispnede azalma, egzersiz toleransında artma ve akciğer fonksiyonlarının iyileşmesine yardımcı olmaktadır (1).

Akciğer hacim küçültme cerrahisi (AHKC): Akciğerdeki hiperinflasyonu azaltmak amacıyla, bası yapan amfizemli alanların rezeksiyonunu sağlayan cerrahi işlemdir. AHKC ile VC, FEV₁ ve akciğerlerin elastik recoil gücü artmakta, solunum kas fonksiyonları düzelmekte, gaz değişimi, V/Q dengesizliği ve hemodinamik bozukluklar düzelmektedir (22).

Akciğer transplantasyonu: Verici sorunu nedeniyle çok sınırlı uygulanan bir yöntemdir.

3.11. KOAH ve BRONKODİLATÖRLER

KOAH; tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava akımı kısıtlamasıyla karakterize önlenemez, tedavi edilebilir bir hastalıktır. Bronkodilatör ilaçlar KOAH'ın semptomatik tedavisinin temel ilaçlarını oluşturmaktadır. Bu ilaçlar ya

semptomları gidermek için gerektiğinde, ya da semptomları önlemek veya azaltmak amacıyla düzenli olarak kullanılır. Semptomatik KOAH hastalarının çoğu sürekli olarak bronkodilatör tedavisine gereksinim duyar. GOLD'da KOAH için uzun süreli bronkodilatörlerin tedavide uygun ilaçlar olduğu ve uzun etkili β_2 agonistlerin düzenli tedavide kullanılabileceği rapor edilmiştir (1,9). Uzun etkili β_2 agonistlerden salmeterol ve formoterol yaklaşık 12 saat süreyle akciğer fonksiyonlarında anlamlı iyileşme sağlarlar ve semptomları hafifletirler (48) Son zamanlarda KOAH tedavisinde uzun etkili bir antikolinerjik olan tiotropium klinik kullanıma girmiştir (49). Uzun etkili β_2 agonistlerin aksine, günde tek doz tiotropium uygulaması ile 24 saatlik bronkodilatasyon sağlanır. Tiotropiumun salmeterol ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, tiotropiumun akciğer fonksiyonlarını iyileştirmede salmeterolden üstün olduğu bildirilmiştir (15,50).

Yukarıdaki genel bilgilerin ışığı altında yaptığımız literatür incelemelerinde KOAH'lı hastalarda uzun etkili bir antikolinerjik olan tiotropium ile inhaler uzun etkili bir β_2 agonist olan formoterolün tekli ve kombine kullanımları ile ilgili yeterli sayıda klinik çalışmaya rastlamadığımız için bu çalışmanın yapılması planlanmıştır. Amacımız KOAH tedavisinde bu iki ilacın tek tek ve birlikte kullanımlarının stabil dönemdeki hastalarda solunum fonksiyonları üzerine olan akut etkilerini incelemektir.

4.GEREÇ VE YÖNTEM :

Hasta Seçimi:

Eylül 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Göğüs Hastalıkları Kliniği'nde KOAH tanısı (GOLD kılavuzuna göre semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve solunum fonksiyon testi parametreleri göz önüne alınarak) konulan, 40 yaş ve üzerindeki, özgeçmişinde ≥ 10 paket/yıl sigara içme öyküsü bulunan, halen sigara içen veya sigara içmeyi bırakmış ve son 6 haftadır stabil durumda olan ve bu süre içerisinde solunum yolu enfeksiyonu veya KOAH akut atağı geçirmemiş (51) GOLD'a göre evre II ve evre III KOAH'lı hastalar çalışmaya alındı. Geçmişinde astım tanısı konulmuş, atopi ve periferik kan eozinofilisi ($\geq 600/\text{mm}^3$) olan olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca çalışma sırasında KOAH dışında ek bir hastalık gelişen, yakın tarihte myokardial enfarktüs (MI) geçirmiş olan, kalp yetmezliği, bilinen semptomatik prostat hipertrofisi olan ve dar açılı glokomu saptanan olgular çalışma dışı tutuldu.

Alevlenmeler KOAH'ın tüm evrelerinde ortaya çıkabilirse de en sık olarak çok ağır evrede ($\text{FEV}_1 < \%30$) olanlarda gelişir (52), bu nedenle çok ağır evre KOAH olguları çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma planı:

KOAH'lı hastalarda formoterol ve tiotropiumun tek tek ve kombine uygulanmalarının solunum fonksiyonları üzerine akut etkileri araştırıldığı bu çalışma 3 çalışma gününde tamamlandı. Aynı hastalara, 1. çalışma günü formoterol inhaler kapsül (Foradil® inhaler kapsül, Novartis), 2. çalışma günü tiotropium inhaler kapsül (Spiriva® handihaler, Pfizer-Boehringer Ingelheim), 3. çalışma günü formoterol ve

tiotropium inhaler kapsüller kombine halde uygulandı. Çalışma günleri arasında birer gün ara verildi. Çalışma planı tablo-3’de gösterilmiştir.

Tablo-3: Çalışma planı

<i>Çalışma Günü</i>	<i>Sabah Dozu (Saat 09:00)</i>	<i>Akşam Dozu (21:00)</i>
1. Gün	formoterol inhaler kapsül 12 µg + plasebo inhaler kapsül	formoterol inhaler kapsül 12 µg
2. Gün	tiotropium inhaler kapsül 18 µg + plasebo inhaler kapsül	plasebo inhaler kapsül
3. Gün	formoterol inhaler kapsül 12 µg + tiotropium inhaler kapsül 18 µg	formoterol inhaler kapsül 12 µg

İlaçların verilmesinden hemen önce ve verildikten sonraki 12 saat süreyle, çeşitli aralıklarla hastanın solunum fonksiyonları ölçüldü. Sabah verilen dozlardan sonra 15, 30 ve 60. dk ile 2, 3, 4, 6, 8, 10 ve 12. saatlerde, akşam dozlarından sonra ise hastanın uyku kalitesinin bozulmaması için 15, 30 ve 60. dk ile 2, 7, 10, 11 ve 12. saatlerde ölçümler yapıldı.

Eğer hasta daha önceden teofilin, inhaler antikolinergik ve/veya uzun etkili β_2 agonist alıyorsa çalışmadan 48 saat önce, kısa etkili inhaler β_2 agonist alıyorsa 12 saat önce kesildi.

Tüm çalışma olgularına gerekli bilgiler verilerek, yazılı izinleri alındı. Hastalar çalışmaya saat 09.00’da alındı. Çalışma süresi boyunca hastalar hastaneye yatırılarak çevresel standardizasyon sağlandı.

Solunum Fonksiyon Testleri:

Solunum fonksiyon testi kliniğimizde bulunan “MicroMedical Super Spiro” cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak yapıldı. En az 3 ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirilmeye alındı. Veriler Avrupa Solunum Derneğinin tahmini değerlerine göre yorumlandı (53).

İstatiksel Analiz:

Hastalardan elde edilen değerlerin istatistiksel analizinde SPSS for Windows v11.0 paket programı kullanıldı ve sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Üç çalışma günü sonunda elde edilen değerlerin birbirleri ile karşılaştırılmasında ANOVA testi, aynı çalışma günü içinde elde edilen değerlerin başlangıç değerleri ile karşılaştırılmasında ise bağımlı student-t testi kullanıldı. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Grafikler ise Microsoft® Graph programı kullanılarak çizdirildi.

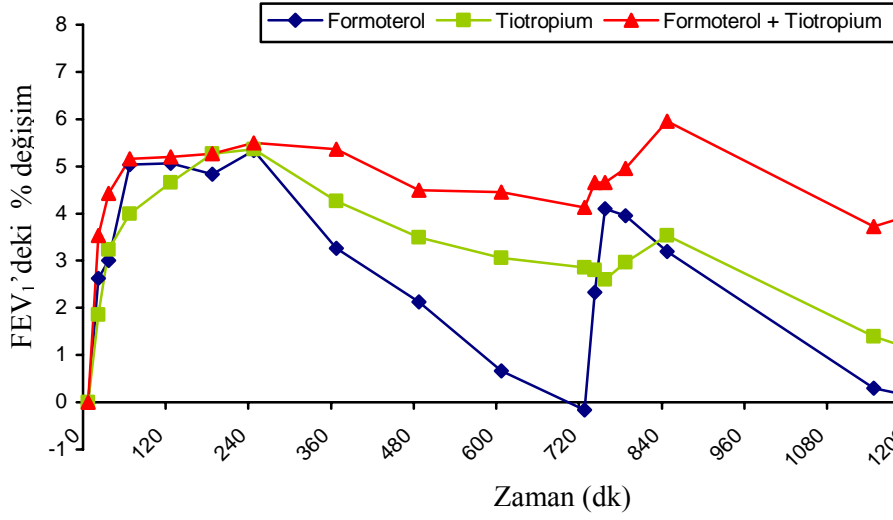
5. BULGULAR

Çalışmaya alınan 30 hastanın 2'si kadın 28'i erkek olup ortalama yaşları 62.87 ± 9.59 idi. Anamnezlerinden ortalama 37.26 ± 20.78 paket/yıl sigara içme sürelerine sahip oldukları saptandı. Hastaların; çalışmanın 1. gününde başlangıçta yapılan SFT ölçümlerindeki ortalama FEV₁ değerleri 1.60 ± 0.48 L (% 55.60 ± 13.63 beklenen) ve FEV₁ / FVC değerleri % 64.20 ± 5.65 olarak bulundu. Çalışmaya alınan 30 hastanın 11'ine daha önceden semptomları olmasına rağmen ilk kez KOAH tanısı konulmuştu. Hastaların ortalama tanı süresi 3.13 ± 3.60 yıl idi. Hastaların demografik verileri tablo-4'de sunulmuştur.

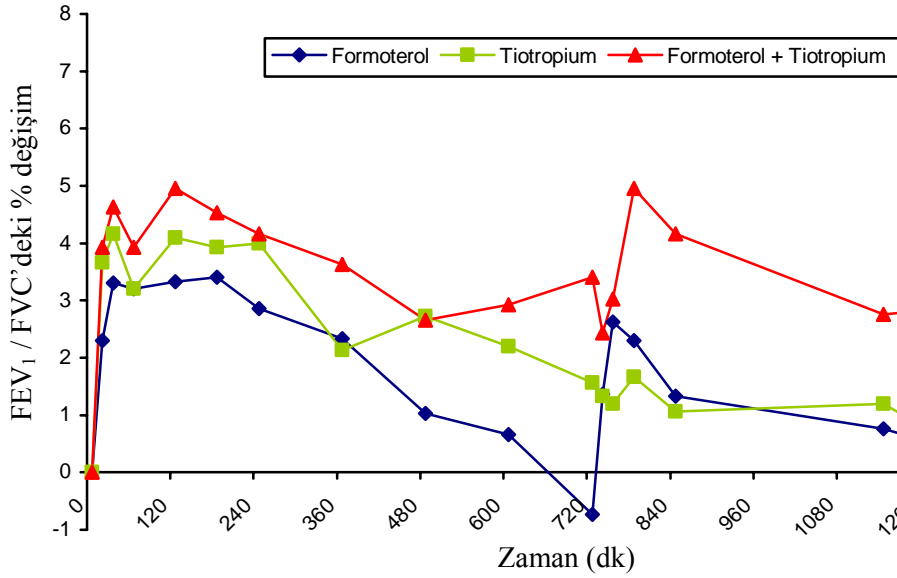
Tablo-4: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri ve başlangıç SFT değerleri.

<i>Özellik</i>	<i>Bulunan Değerler</i>
Yaş (yıl)	62.87 ± 9.59
Cinsiyet (K/E)	2/28
Sigara içme süreleri (pk/yıl)	37.26 ± 20.78
Tanı süresi (yıl)	3.13 ± 3.60
Başlangıç FEV ₁ (L)	1.60 ± 0.48
Başlangıç FEV ₁ (% beklenen)	55.60 ± 13.63
Başlangıç FEV ₁ / FVC (%)	64.20 ± 5.65

Üç çalışma günü sonunda hastalardan elde edilen SFT değerlerinden tanı ve tedavide en önemli olan ve hastaların takiplerinde de kullanılan FEV₁ ve FEV₁ / FVC değerlerine bakıldı. Çalışma günleri içerisinde her güne ait başlangıç FEV₁ ve FEV₁ / FVC değerlerine göre ilaçların inhalasyonundan sonra oluşan farkların ortalamaları şekil 4 ve 5'de grafiksel olarak gösterilmiştir.



Şekil 4: Hastalara formoterol, tiotropium ve her iki ilacın kombine uygulanması sonucu elde edilen ortalama FEV₁'deki değişim değerleri.



Şekil 5: Hastalara formoterol, tiotropium ve her iki ilacın kombine uygulanması sonucu elde edilen ortalama FEV₁ / FVC'deki % değişim değerleri.

Elde edilen değerler istatistiksel olarak değerlendirildiğinde FEV₁ değerlerinde sabah dozundan sonraki 15. dakika, 10. saat ve 12. saat ile akşam dozundan sonraki 10., 11. ve 12. saatlerde; FEV₁ / FVC değerlerinde ise sabah dozundan sonraki 15. dakika ve 12. saat ile akşam dozundan sonraki 1. ve 2. saatlerde gruplar arasında istatistiksel fark olduğu gözlendi. Formoterol, tiotropium ve iki ilacın kombine kullanılması sonucu FEV₁ (% beklenen) ve FEV₁ / FVC (%) lmlerinde başlangıç değerlerine göre elde edilen değişimler ile gruplar arası yapılan karşılaştırmaların istatistiksel sonuçları tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Formoterol, tiotropium ve iki ilacın kombine kullanılması sonucu FEV₁ (% beklenen) ve FEV₁ / FVC (%) ölçümlerinde başlangıç değerlerine göre elde edilen değişimler ile gruplar arası yapılan karşılaştırmaların istatistiksel sonuçları

		<i>Çalışma İlaçları</i>			<i>Ölçülen Sonuçlar Arası p Değerleri</i>		
		<i>F</i>	<i>T</i>	<i>F+T</i>	<i>F & T</i>	<i>F & F+T</i>	<i>T & F+T</i>
GÜNDÜZ	FEV ₁ 15. dk	2.63	1.86	3.53	AD	AD	AD
	FEV ₁ 30. dk	3.00	3.23	4.43	AD	AD	AD
	FEV ₁ 60. dk	5.03	4.00	5.16	AD	AD	AD
	FEV ₁ 2. sa	5.06	4.66	5.20	AD	AD	AD
	FEV ₁ 3. sa	4.83	5.26	5.26	AD	AD	AD
	FEV ₁ 4. sa	5.33	5.36	5.50	AD	AD	AD
	FEV ₁ 6. sa	3.26	4.56	5.36	AD	AD	AD
	FEV ₁ 8. sa	2.13	3.50	4.50	AD	AD	AD
	FEV ₁ 10. sa	0.66	3.06	4.46	AD	0.013	AD
	FEV ₁ 12. sa	-0.16	2.86	4.13	0.026	0.010	AD
GECE	FEV ₁ 15. dk	2.33	2.80	4.66	AD	AD	AD
	FEV ₁ 30. dk	4.10	2.60	4.66	AD	AD	AD
	FEV ₁ 60. dk	3.96	2.96	4.96	AD	AD	AD
	FEV ₁ 2. sa	3.20	3.53	5.96	AD	AD	AD
	FEV ₁ 7. sa	0.30	1.40	3.73	AD	AD	AD
	FEV ₁ 10. sa	-0.26	0.53	4.53	AD	0.004	0.012
	FEV ₁ 11. sa	0.63	1.66	5.06	AD	0.026	0.043
	FEV ₁ 12. sa	0.10	0.86	4.50	AD	0.011	0.011
GÜNDÜZ	FEV ₁ /FVC 15. dk	2.30	3.66	3.93	0.025	0.012	AD
	FEV ₁ /FVC 30. dk	3.30	4.16	4.63	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 60. dk	3.20	3.20	3.93	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 2. sa	3.33	4.10	4.96	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 3. sa	3.40	3.93	4.53	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 4. sa	2.86	4.00	4.16	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 6. sa	2.33	2.13	3.63	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 8. sa	1.03	2.73	2.66	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 10. sa	0.66	2.20	2.93	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 12. sa	-0.73	1.56	3.40	AD	0.018	AD
GECE	FEV ₁ /FVC 15. dk	1.36	1.33	2.43	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 30. dk	2.63	1.20	3.03	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 60. dk	2.30	1.66	4.96	AD	AD	0.019
	FEV ₁ /FVC 2. sa	1.33	1.06	4.16	AD	0.039	0.019
	FEV ₁ /FVC 7. sa	0.76	1.20	2.76	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 10. sa	0.13	-0.06	2.96	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 11. sa	0.36	0.96	2.76	AD	AD	AD
	FEV ₁ /FVC 12. sa	-0.33	0.20	2.53	AD	AD	AD

NOT: İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerleri gri zemin üzerinde belirtilmiştir.

F: Formoterol, T: Tiotropium, AD: Anlamlı değil.

Herbir grupta elde edilen değerler tek tek kendi içinde başlangıç FEV₁ (% beklenen) ve FEV₁ / FVC (%) değerleri ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında bulunan p değerleri tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6: Formoterol, tiotropium ve iki ilacın kombine uygulanması sonucu çalışma günlerinde ölçüm zamanlarında elde edilen değerlerin başlangıç FEV₁ (% beklenen) ve FEV₁ / FVC (%) değerleri ile karşılaştırılması.

		Başlangıç FEV ₁ (% beklenen) ve FEV ₁ / FVC (%) değerleri ile karşılaştırıldığında elde edilen p değerleri		
		<i>Formoterol</i>	<i>Tiotropium</i>	<i>Formoterol + Tiotropium</i>
GÜNDÜZ	FEV ₁ 15. dk	<0.001	0.004	<0.001
	FEV ₁ 30. dk	0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ 60. dk	<0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ 2. sa	<0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ 3. sa	<0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ 4. sa	<0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ 6. sa	0.007	<0.001	<0.001
	FEV ₁ 8. sa	AD	<0.001	<0.001
	FEV ₁ 10. sa	AD	0.001	<0.001
	FEV ₁ 12. sa	AD	0.001	0.002
GECE	FEV ₁ 15. dk	0.038	0.002	<0.001
	FEV ₁ 30. dk	<0.001	0.007	<0.001
	FEV ₁ 60. dk	<0.001	0.003	<0.001
	FEV ₁ 2. sa	0.005	0.004	<0.001
	FEV ₁ 7. sa	AD	AD	0.001
	FEV ₁ 10. sa	AD	AD	<0.001
	FEV ₁ 11. sa	AD	AD	<0.001
	FEV ₁ 12. sa	AD	AD	<0.001
GÜNDÜZ	FEV ₁ /FVC 15. dk	<0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ /FVC 30. dk	<0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ /FVC 60. dk	<0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ /FVC 2. sa	<0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ /FVC 3. sa	0.003	<0.001	0.001
	FEV ₁ /FVC 4. sa	0.001	<0.001	<0.001
	FEV ₁ /FVC 6. sa	0.038	0.035	0.001
	FEV ₁ /FVC 8. sa	AD	<0.001	0.019
	FEV ₁ /FVC 10. sa	AD	0.024	0.001
	FEV ₁ /FVC 12. sa	AD	AD	0.004
GECE	FEV ₁ /FVC 15. dk	AD	AD	0.030
	FEV ₁ /FVC 30. dk	0.009	AD	0.004
	FEV ₁ /FVC 60. dk	0.015	AD	<0.001
	FEV ₁ /FVC 2. sa	AD	AD	0.001
	FEV ₁ /FVC 7. sa	AD	AD	0.013
	FEV ₁ /FVC 10. sa	AD	AD	0.009
	FEV ₁ /FVC 11. sa	AD	AD	0.007
	FEV ₁ /FVC 12. sa	AD	AD	0.009

NOT: İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerleri gri zemin üzerinde belirtilmiştir.

AD: Anlamlı değil.

Tablodan da anlaşılacağı gibi; formoterolün ve tiotropiumun kısa sürede FEV₁ üzerinde olumlu etkilerinin başladığı, ancak etkilerinin formoterolde gündüz 8. saatten yeni doz alınana kadar ve gece ise 7. saatten sonra, tiotropiumda ise gece 7. saatten sonra kaybolduğu görüldü. Oysa her iki ilacın birlikte kullanıldığı 3. çalışma gününde FEV₁ üzerinde 24 saat boyunca etkili bir artış sağladığı görüldü. FVC üzerine ise hemen hemen FEV₁'e benzer şekilde etkilerinin olduğu görüldü. Ayrıca her ne kadar aralarında istatistiksel fark olmasa da ilk 15. dakikada formoterolün etkinliğinin tiotropiuma göre biraz daha iyi olduğu görüldü (formoterol için başlangıç ile 15. dakika arası: $p<0.001$, tiotropium için başlangıç ile 15. dakika arası: $p=0.004$).

6. TARTIŞMA

KOAH'lı hastalarda bronkodilatör tedavi, monoterapiye yanıt vermeyen olgularda, iki veya daha fazla bronkodilatör ilacın kombinasyonu şeklinde uygulanabilir (1). Bronkodilatörlerin, aditif ve sinerjik etkilerinin yanı sıra, hava yolunun farklı bölümlerini etkilemeleri, akciğere penetrasyonlarının ve etki sürelerinin farklı olması nedeniyle kombine kullanılması önerilmektedir. Antikolinergiklerin β_2 agonistlerle birlikte kullanımı ile uzun sürede taşıflaksiye rastlanmamış olması kombine kullanımlarının tercih edilmesinin diğer bir nedendir (1). Orta ve ağır KOAH'ta (Evre II ve III) uzun etkili β_2 agonist ve antikolinergikler ile düzenli tedavinin, daha etkili olduğu belirtilerek önerilmektedir.

Kombinasyon tedavisi ile hem etki daha kısa sürede başlamakta, hem de uzun süreli bronkodilatasyon sağlanabilmektedir. Hasta uyumunun sağlanması ve maliyet açısından da yararı bildirilmiştir (54). Tedavide de kademeli bir şekilde artış yapılması (basamak tedavisi) uygun bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (2,8).

Tek bir bronkodilatör ilaç yetersiz kaldığı zaman bu ilacın dozunu artırmak yerine kombine kullanım ile yan etki riski azalır ve daha etkili bronkodilatasyon sağlanabilir (32,55,56).

Yeni bir antikolinergik olan tiotropium bromürün etki süresinin uzun olması, yan etkilerinin azlığı ve vagal kolinerjik tonusu önlemesi KOAH'da ilk seçenek olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda tiotropium bromürün KOAH alevlenmelerinin insidans ve ağırlığını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (35).

Bu bilgiler ışığı altında bizde çalışmamızda uzun etkili bronkodilatasyon sağlayan ve farklı mekanizmalarla etki gösteren iki bronkodilatör ajanın solunum fonksiyonları üzerine ilk 24 saat içerisindeki etkilerini araştırmayı amaçladık. Çünkü yaptığımız literatür incelemelerinden çalışmamızda kullanılan formoterol ve tiotropiumun solunum fonksiyonları üzerine kısa dönemdeki etkilerini gösteren çalışmalar yerine, genellikle bu iki grubun (kısa ve uzun süreli etki gösteren β_2 agonistlerle, kısa ve uzun süreli etki gösteren antikolinerjikler) uzun süredeki etkilerini inceleyen çalışmalar olduğunu gördük.

Çalışmamızın sonucunda formoterol + tiotropium kombinasyonunun ilaçların tek başına verilmesine göre FEV₁ değerinde ilk 24 saat içerisinde daha fazla artış sağladığını gördük.

Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olan, Van Noord ve arkadaşlarının çalışmasında da 71 KOAH'lı hastaya altışar haftalık periyotlarla tiotropium ve formoterol tek tek ve kombine halde verilmiş ve kombinasyon tedavisinin ilaçların bronkodilatasyon etkisinin daha erken başlamasına ve daha uzun sürmesine neden olduğu gözlenmiştir (51). Yine aynı araştırmacının bir başka çalışmasında 95 orta-ileri evre KOAH'lı hastada tiotropiuma eklenen formoterol ile FEV₁, FVC ve IC'de anlamlı artış gözlenmiştir (p<0.01). 24 saatlik izlemde ortalama FEV₁ değerleri tiotropium ile 80 ml, tiotropium + tek doz formoterol ile 160 ml, tiotropium + iki doz formoterol ile 200 ml artış göstermiştir. Sonuç olarak kombine rejimin iyi tolere edildiği ve tiotropiuma formoterol eklenmesinin solunum fonksiyonlarını düzelttiği, kısa etkili β_2 agonist kullanma gereksinimini azalttığı vurgulanmıştır (51). Cazzola ve arkadaşları ise çalışmalarında formoterol yerine tiotropiumla beraber salmeterol

kullanmış ve kombinasyon tedavisinde etki başlama süresinde fark bulmamışlar, ancak 12. saat FEV₁ ölçümlerinde kombinasyonun tek başına salmeterol kullanımına göre istatistiksel olarak anlamlı artış sağladığını göstermişlerdir (57).

Aynı araştırmacının yaptığı diğer bir çalışmada ise gerek tek başına kullanıldığında gerekse tiotropiumla kombine edildiğinde formoterolün tiotropiuma göre daha hızlı etki başlangıcı ve daha fazla bronkodilatasyon sağladığı gösterilmiştir (57).

Bizim çalışmamızda da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ilk 15 dk'da formoterolün tiotropiuma göre FEV₁ değerlerini daha çok arttırdığı görüldü.

Kısa etkili bir antikolinergik olan ipratropiumun β_2 agonistlerle kombine edildiği çalışmalarda da kombine tedavinin solunum fonksiyonlarını daha iyi düzelttiği bulunmuştur.

144 hastayı içeren 12 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada salmeterol ve ipratropium kombinasyonunun tek başına kullanılan salmeterole kıyasla FEV₁'de daha fazla bir düzelme sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca kombinasyon grubunda plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede daha az sayıda alevlenme ($p < 0.01$) saptanmış olup hem salmeterol, hem de kombinasyon grubunda, plasebo ile karşılaştırıldığında, gündüz semptomlarında ve kısa etkili β_2 agonist ilaçlarına duyulan ihtiyaçta anlamlı derecede azalma saptanmıştır (58).

534 stabil KOAH'lı hastada 85 günlük izlemde ipratropium (40 μ g) ile salbutamol (200 μ g) kombinasyonunun, tek bir ajana göre daha etkin olduğu

gözlenmiş; β_2 agonistin etkisinin erken başlaması, ipratropium bromür'ün etkisinin daha uzun sürmesi kombinasyonu avantajlı hale getirmiştir. Kombinasyon tedavisi ile kortikosteroid tedaviye ihtiyaç da azalmıştır (32). Ayrıca ipratropium bromür'ün ağır KOAH'da salbutamole göre daha fazla ve uzun süreli bronkodilatasyon sağladığı (59), ipratropium ve salbutamol'ün eş zamanlı verilmesi veya tek inhaler içindeki kombinasyonunu, bu ilaçların tek tek verilmesi ile karşılaştırılan pek çok çalışma bulunmaktadır (32,56,60,61). Bu çalışmalarda ipratropium FEV₁'e olan etkisi açısından salbutamole üstün bulunmuştur. Ayrıca kombine tedavinin (ipratropium + albuterol) atak sayısını azalttığı gösterilmiştir (62).

Formoterol ile ipratropium bromür (63) ve formoterol ile oksitropium bromür kombinasyonlarının (64,65) ilaçların tek başlarına kullanılmalarından daha etkili olduğu bulunmuştur.

Benzer şekilde D'Urzo ve arkadaşları da kombine bronkodilatör tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda ipratropium bromürün formoterol ile kombine kullanılmasının, ipratropiumun salbutamol ile kombine kullanılmasına göre daha etkili olduğunu göstermişlerdir (66). İki grup ilacın birbirleri ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda ise genellikle kısa etkili olan ipratropium bromür kullanılmış ve solunum fonksiyonları üzerine uzun etkili β_2 agonistlere benzer etkileri olduğu gösterilmiştir.

Mahler ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada salmeterol ve ipratropium bromürün etkinlikleri birbirleri ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda SFT parametrelerinin (FEV₁, FVC) salmeterol ve ipratropium alanlarda plaseboya göre anlamlı olarak düzeldiği tespit edilmiştir ($p < 0.0001$). Salmeterol ve ipratropium,

dispne düzeyini plaseboya göre anlamlı olarak azaltmış, kronik solunum hastalıkları anketi (CRDQ) ile belirlenen hayat kalitesini arttırmıştır, iki ajan arasında ise anlamlı fark gözlenmemiştir. 12 haftalık çalışma döneminde atak oranı salmeterol alan grupta %20.7, ipratropium bromür alan grupta %30.8 ve plasebo alan grupta %32.9 olarak bulunmuştur. Ayrıca salmeterol ile atak başlangıç süresi ipratropium bromür ve plaseboya oranla anlamlı olarak uzun bulunmuştur (29).

405 KOAH'lı hastada 12 haftalık tedavi süresinde salmeterol'ün etkilerinin İB ve plasebo ile karşılaştırıldığı çift kör çalışmada; salmeterol ve ipratropium bromür'ün maksimum bronkodilatasyon etkilerinin benzer olduğu, ancak salmeterol'ün etki süresinin daha uzun olduğu ve bronkodilatasyon seviyesinin sabit olduğu gözlenmiştir. Her iki ajan ile dispne ve hayat kalitesi skorlarında plaseboya göre anlamlı düzelme olmakla birlikte ikisi arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada salmeterole karşı tolerans gözlenmemiştir (67).

Dahl ve arkadaşlarının ise stabil KOAH'lı 780 hastada yaptıkları çift kör, randomize, çok merkezli çalışmada; hastalara 12 hafta süresince 12µg veya 24 µg formoterol, 40µg ipratropium bromür ve plasebo uygulanmıştır. Formoterol (her iki dozda) ve ipratropium, plaseboya göre FEV₁'i anlamlı derecede artırmıştır. Buna karşılık, her iki doz formoterol, ipratropiuma göre anlamlı derecede üstün bulunmuştur. Ayrıca plasebo ile karşılaştırıldığında, formoterolün her iki dozu ile solunum fonksiyonları, semptomlar ve hayat kalitesinde anlamlı düzelme saptanmıştır (68).

183 orta-ağır evre KOAH'lı hastada 12 haftalık formoterol tedavisi İB ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Her iki ilacın da FEV₁, FVC, dispne ve hayat kalitesi

yönünden plaseboya oranla anlamlı fark gösterdiği, ancak kendi aralarında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (69).

Yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak günde bir kere 18µg tiotropium, günde iki kere 50 µg uzun etkili β_2 agonist (salmeterol)'in verildiği 623 KOAH'lı hastada yapılan 6 aylık, plasebo kontrollü bir çalışmada 6 aylık tedavi sonrasında, sabah doz öncesi FEV₁ değerinin tiotropiumda salmeterole göre anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (doz öncesi sabah FEV₁ değeri, plasebo ile karşılaştırıldığında tiotropium ile 135 ml, salmeterol ile 85 ml artmıştır). Benzer şekilde FVC değeri plasebo ile karşılaştırıldığında tiotropium kullananlarda 247 ml, salmeterol kullananlarda 134 ml artmıştır. Sabah ve akşam PEF değerlerinin de tiotropium verilen grupta salmeterol verilen gruptan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Tiotropium, plaseboya göre dispneyi ve yaşam kalitesini anlamlı derecede iyileştirmiştir. Dispne ve yaşam kalitesi açısından, tiotropium ve salmeterol arasında anlamlı fark saptanmamıştır (70).

Bizim çalışmamız ise sadece inhalasyondan sonraki ilk 24 saati kapsamakta olup ilk inhalasyondan sonraki 12. saat dışında tiotropium ve formoterolün tek başlarına kullanımlarının FEV₁ değerleri üzerinde birbirlerine bir üstünlük sağlamadığı bulunmuştur.

Bu çalışmalar β_2 agonistlerin bir antikolinergik ajanla kombinasyonunun daha etkili olacağını göstermiştir. KOAH'ta hafif olgularda monoterapi yeterli olurken; daha ileri hava yolu obstrüksiyonu bulunan, sık atak geçiren semptomatik olgularda ilaç kombinasyonları gereklidir. Uzun etkili antikolinergik ile uzun etkili β_2 agonistin kombinasyonu erken etki ve 24 saat bronkodilatasyon sağlanmaktadır. Tiotropium

daha uzun süreli bronkodilatasyon ve atakları azaltıcı etki, formoterol ise daha hızlı etki başlangıcı ve daha fazla pik etki sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde formoterol + tiotropiumun birlikte kullanımının FEV₁ üzerinde 24 saat boyunca etkili bir artış gösterdiği, ayrıca ilk 15.dk'da formoterol etkinliğinin tiotropiuma göre biraz daha iyi olduğu görüldü.

Sonuç olarak hem formoterol hem de tiotropiumun orta ve ileri evre KOAH'lılarda solunum fonksiyonları üzerinde kısa süre de bile olumlu etkilerinin olduğunu, birlikte kullanılmaları ile bu etkinin daha da arttığını ve 24 saat boyunca devam ettiğini söyleyebiliriz.

7. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2005 Executive Summary. 1-45.
2. Tatlıcıoğlu T (editör). Tanım. Türkiye Klinikleri KOAH Özel sayısı. Ankara: 2005 Cilt 1; (49): 1-4.
3. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Ağustos 2000: 1 (2); 1-25.
4. Mannino DM. COPD: Epidemiology, Prevalance, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity. Chest 2002; 121: 121-126.
5. Kocabaş A. KOAH'ta doğal gelişim. Umut S, Yıldırım N (editörler). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-4. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2005: 10-27.
6. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. Am J Physiol 1998; 274: 1908-1913.

7. Yıldırım N (editör). Akım-volüm halkası. Akciğer Fonksiyon Testleri İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-2. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2004: 41-53.
8. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998;8:6-24.
9. Celli BR, MacNee W and committee members. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. ATS/ERS tasc force. Eur Respir J 2004; 23: 932-946.
10. Saryal SB. KOAH'da tanı yöntemleri. Umut S, Erdiñ E (editörler). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2000: 63-83.
11. Yıldız F. Spirometrik testler ve dinamik akciğer volümleri. Mirici NA, Yıldız F (editörler). Göğüs Hastalıklarında Tanı Yöntemleri. Cilt 2, İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2003: 59-72.
12. Erk M. Tanı ve Ayırıcı Tanı. Tatlıcıoğlu T (editör). Türkiye Klinikleri KOAH Özel sayısı. Ankara: 2005 Cilt 1; (49): 23-32.
13. Quanjer PH, Tammeling JE, Cotes OF, Pedersen R, Peslin R, Yemault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Eur Respir J 1993; 6: 5-40.
14. ATS statement standarts for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120.

15. Donohue JF. Therapeutic responses in Asthma and COPD. Bronchodilators. Chest 2004; 126: 125-137.
16. Umut S. Obstrüktif ve restriktif paternin değerlendirilmesi. Yıldırım N (editör). Akciğer Fonksiyon Testleri. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitap Dizisi-2. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2004: 222-226.
17. Osma E (editor). Hava yolu hastalıkları. Solunum Sistemi Radyolojisi (Normal ve Patolojik) 1.baskı, İzmir: Çağdaş Ofset, 2000: 159-172.
18. Tuncay E. Stabil KOAH'ta basamak tedavisi. Umut S, Yıldırım N (editörler). Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Kitapları Dizisi-4. İstanbul: Turgut Yayıncılık, 2005: 92-96.
19. MacNee W, ZuWallack RL, Keenan J. Kronik obstrüktif akciğer hastalığının klinik tedavisi. Ülker T (çeviren). 1.Baskı, İstanbul: AND Danışmanlık, Eğitim, yayıncılık ve Organizasyon Ltd.Şti, 2005: 149-217.
20. Petty TL. COPD in perspective. Chest 2002; 121: 116-120.
21. MacNee W, Calverly PMA. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of COPD. Thorax 2003; 58: 261-265.
22. Acıcan T, Eriş Gülbay B. Stabil KOAH tedavisi. Tatlıcıoğlu T (editör) In: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Dergisi. 2005; 1 (49): 40-51.

23. Kayaalp SO (editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 2002; 699-719.
24. Süerdem M. İnhalasyon Tedavisi. 1. Baskı, Konya: Erdoğan Ofset, 2002: 36-37.
25. Nelson HS. β adrenergic bronchodilators. N Engl J Med 1995; 333: 499-506.
26. Cazzola M, Donner CF. Long-acting beta-2 agonists in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. Drugs 2000; 60: 307-320.
27. Çelik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. Respiration 1999; 66: 434-439.
28. Johnson M, Rennard S. Alternative Mechanisms for Long-Acting β_2 -Adrenergic Agonists in COPD. Chest 2001; 120: 258-270.
29. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. Chest 1999; 115: 957-965.
30. Demirtaş Ş, Köktürk N. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında uzun etkili yeni bronkodilatör: Tiotropium bromür. Numanoglu N, Kumbasar Özdemir N (editörler) Göğüs Hastalıkları Serisi. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005.
31. Witek TJ Jr. Anticholinergic bronchodilators. Respir Care Clin N Am 1999; 5: 521-536.

32. Combivent Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone: An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105: 1411-1419.
33. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ, Wald FD, Cornelissen PJ. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dutch Study Group. *Eur Respir J* 1995; 8: 1506-1513.
34. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CM, Menjoge SS, Witek TJ. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136-1142.
35. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-224.
36. Panning CA, DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 183–189.
37. Beeh KM, Welte T, Buhl R. Anticholinergics in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2002; 69: 372-379.
38. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta₂-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (4): CD003900.

39. Akkoca Yıldız Ö. KOAH'da Farmakolojik Tedaviler. Bartu Saryal S, Acıcan T (editörler). Güncel Akciğer Hastalıkları Serisi:12. 1.baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005: 82-98.
40. Erginel MS. Stabil KOAH'da tedavi. In: Saryal SB, Acıcan T (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. 1.baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003: 145-156.
41. Gökırmak M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında oksijen tedavisi. Saryal SB, Acıcan T (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. 1.baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2003: 179-190.
42. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, Zielinski J, Levi-Valensi P, Braghiroli A, et al. Survival in COPD patients with a daytime P_aO₂ greater than 60 mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. Chest 1992; 101: 649-655.
43. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: report of Medical Research Council Working Party. Lancet 1998; 1: 681-686.
44. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980; 93: 391-398.
45. Karakurt S. KOAH'lı hastalarda uzun süreli mekanik ventilasyon tedavisi. In: Saryal SB, Acıcan T (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2003: 267-280.

46. Siafakas NM, Bouros D. Management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafahas NM (editors). Management of chronic obstructive pulmonary disease. ERS Monograph. Sheffield: ERS Journal Ltd Publication Office; 1998: 264-277.
47. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. Chest 1990; 98: 835-839.
48. Friedman M, Della Cioppa G, Kottakis J. Formoterol therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. Pharmacotherapy 2002; 22: 1129-1139.
49. Rees PJ. Tiotropium in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2002; 19: 205-206.
50. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax 2003; 58: 399-404.
51. Van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. Eur Respir J 2005; 26: 214-222.
52. Halpin MGD. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Tetikkurt C, Tetikkurt S (Çevirenler). 1.Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2005.

53. Standardized lung function testing. European Community for Steel and Coal, Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993 (Suppl); 6: 16.
54. Benayoun S, Pharm B, Ernst P, Suissa S. The impact of combined inhaled bronchodilator therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 85-92.
55. Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG. The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 747-751.
56. COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest* 1997; 112: 1514-1521.
57. Cazzola M, Marco FD, 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. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17: 35-39.
58. Van Noord JA, de Munck DR, Bantje TA, Hop WC, Akveld ML, Bommer AM. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-885.

59. Braun SR, Levy SF. Comparison of ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease: a three-center study. *Am J Med* 2002; 91: 28-32.
60. Campbell S. For COPD a combination of ipratropium bromide and albuterol sulfate is more effective than albuterol base. *Arch Intern Med* 1999; 159: 156-160.
61. Wesseling G, Mostert R, Wouters EF. A comparison of the effects of anticholinergic and beta 2-agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. *Chest* 1992; 101: 166 -173.
62. Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, Wilson JD, Hilleman DE, Witek TJ. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999; 115: 635-641.
63. Sichletidis L, Kottakis J, Marcou S, Constantinidis TC, Antoniadis A. Bronchodilatory responses to formoterol, ipratropium, and their combination in patients with stable COPD. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 185-188.
64. Cazzola M, Di Perna F, Califano C, Vinciguerra A, D'Amato M. Incremental benefit of adding oxitropium bromide to formoterol in patients with stable COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12: 267-271.
65. Cazzola M, Matera MG, Di Perna E, Califano C, D'Amato M, Mazzarella G. Influence of higher than conventional doses of oxitropium bromide on

- formoterol-induced bronchodilation in COPD. *Respir Med* 1999; 93: 909–911.
66. D’Urzo AD, De Salvo MC, Ramirez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Rapatz G, Kottakis J. In Patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium : a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119: 1347-1356.
67. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, et al. The use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care* 2001; 163: 1087-1092.
68. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-784.
69. Wadbo M, Löfdahl CG, Larsson K, Skoogh BE, Tornling G, Arweström E, et al. Effects of formoterol and ipratropium bromide in COPD: a 3-month placebo-controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20: 1138-1146.
70. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ, et al. A 6-month placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47-55.

8. ÖZGEÇMİŞ

29.09.1967 tarihinde Diyarbakır'da doğdum. İlkokulu Diyarbakır'da, ortaokulu Elazığ'da okudum. 1984 yılında Elazığ Lisesi'nden mezun olup, 1985'te Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 1991 yılında mezun oldum.

Mecburi hizmetimi Kastamonu ili Küre ilçesi Sağlık Merkezinde yaptım. Daha sonra eşimin görevi nedeniyle sırasıyla; Gebze/Kocaeli, Tatvan/Bitlis Sağlık Ocakları ile Hayrabolu/Tekirdağ ve Sivas Verem Savaş Dispanserlerinde görev yaptım. Bu dönem içerisinde RİA ve İşyeri Hekimliği kurslarına katıldım.

31.08. 2001 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk annesiyim.