

40574

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

**BETA RESEPTÖR STİMÜLANI İLAÇLARLA
İPRATROPIUM BROMİDE'İN BRONŞİYAL ASTMA VE
KOAH TEDAVİSİNDEKİ DEĞERLERİ**

JZMANLIK TEZİ

DR.TUNCER TUĞ

ELAZIĞ - 1995

KISALTMALAR

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

SFT: Solunum fonksiyon testi

IV: İntravenöz

µg: Mikrogram

mg: Miligram

Kg: Kilogram

α: Alfa

β: Beta

Dak: Dakika

Sat: Satürasyon

O₂: Oksijen

P_aO₂: Arteriyel oksijen parsiyel basıncı

IPBS: İntermitan pozitif basınçlı solunum

KY: Kalp yetmezliği

ASA: Asetil salisilik asit

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

cGMP: Siklik guanozin monofosfat

ATP: Adenozin trifosfat

GTP: Guanozin trifosfat

res: Reseptör(leri)

VC: Vital kapasite

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

RV: Rezidüel volüm

TLC: Total akciğer kapasitesi

MEAV: Zorlu ekspirasyon akım-volüm eğrisi

FEV₁: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü

FVC: Zorlu vital kapasite

FEF_{25-75%}: Maksimum ekspirasyon ortası akım hızı

MVV: Maksimum solunum kapasitesi

MEF_{50%}: Vital kapasitenin %50'sindeki maksimum akım hızı

MEF_{25%}: Vital kapasitenin %25'indeki maksimum akım hızı

ALB: Albuterol

İPR: İpratropium bromide

Bkz.: Bakınız

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
I. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. BRONŞİYAL ASTMA.....	3
A1. ETYOLOJİ.....	3
A2. PATOGENEZ VE PATOLOJİ.....	5
A3. KLİNİK BULGULAR.....	7
A4. LABORATUAR BULGULARI.....	7
A5. AYIRICI TANI.....	9
A6. KOMPLİKASYONLAR.....	9
A7. TEDAVİ.....	9
B. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI.....	15
B1. PATOGENEZ VE PATOLOJİ.....	15
B2. KLİNİK BULGULAR.....	16
B3. LABORATUAR BULGULARI.....	17
B4. AYIRICI TANI.....	19
B5. PROGNOZ.....	19
B6. TEDAVİ.....	19
C. KOAH VE BRONŞİYAL ASTMADA BRONKODİLATATÖR TEDAVİ.....	21
C1. BETA ADRENERJİK RESEPTÖR AGONİSTİ İLAÇLAR.....	21
C2. ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR.....	28
C3. METİL KSANTİNLER.....	31
C4. KORTİKOSTEROİDLER.....	33
C5. PROSTAGLANDİNLER.....	36
C6. ALFA ADRENERJİK RESEPTÖR BLOKÖRLERİ.....	36
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
IV. BULGULAR.....	41
V. TARTIŞMA.....	60
A. ASTMALI HASTA GRUBU.....	60

	<u>Sayfa</u>
B. KOAHLI HASTA GRUBU.....	66
VI.SONUÇ.....	76
A. ASTMALI HASTA GRUBUNA AİT SONUÇLAR.....	76
B. KOAHLI HASTA GRUBUNA AİT SONUÇLAR.....	76
VII.ÖZET.....	78
VIII.KAYNAKLAR.....	80



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik bronşit, amfizem ve bronşiyal astma patolojik olarak farklı fakat aynı semptomları ortaya çıkaran üç kronik hastalıktır. Bir hastada bu patolojik durumların her birinin tek başına bulunuşu nadirdir. Bir kronik bronşitlide, genellikle amfizem oluşur. Bronş obstrüksiyonu astma krizleri gibi akut olarak şiddetlenen dönemlerde belirginleşir. Bazı vakalarda ise hastalığın bronşiyal astma veya kronik bronşit olduğunu kesin olarak ayırabilmek hekimler için de zordur. Bugün yaygın olan tutum, bronşiyal astmayı ayırarak sadece kronik bronşit ve amfizemin KOAH ismi altında beraberce incelenmesidir (1).

Bronşiyal astma ile kronik bronşit bir arada bulunabilir. Bazı astmalılar dispne krizlerinden sonra normal hale dönmezler. Zamanla ekspirasyonun normalden uzun olduğu bir kronik bronşit yerleşir. Böyle bir kronik bronşitlide endojen ve eksojen allerjenler dispne krizine neden olabilir (2).

Son yıllarda, astmanın ve KOAH'ın tedavisi için çeşitli yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Ancak bu hastalıkların tedavisinde hala ciddi sorunlar söz konusudur. Astmanın prevalansı, morbiditesi ve mortalitesi, bu yeni ilaçlara rağmen artmaktadır. KOAH ise sık görülmesi, genellikle solunum ve kalp yetersizliğine doğru gidişi ve sosyo-ekonomik yönüyle de önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir (2.3).

KOAH'lı kişiler mevcut dispnelerine rağmen, nadiren bronkodilatatörlere astmalılar kadar iyi cevap verebilirler. Yine de SFT'lerinde biraz yükselme ve dispnede azalma elde edilebilir (4).

Hava yolu daralması nedenlerinden biri düz kas spazmıdır. SFT laboratuvarının önemli işlemlerinden biri, akım obstrüksiyonu olan bir hastada obstrüksiyondan sorumlu mekanizmanın düz kas spazmı olup olmadığını araştırmaktır. Akım hızlarında, bronkodilatatör vermeyi takiben düzelme olması reversibl veya reaktif bir hava yolu hastalığının kanıtıdır. Ancak bir kez yapılan test ile düzelme saptanmadığı taktirde reversibl hava yolu hastalığı ekarte edilemez. Reaktif hava yolu hastalığı teşhis edilenlerde optimal tedaviyi düzenlemek üzere seri akım hızları takibi yapılmalıdır (5).

Biz bu çalışmamızda, kliniğimizde bronşiyal astma ve KOAH tanısıyla takip edilmekte olan hastalarda, bronkodilatatör olarak kullanılan selektif β_2 adrenerjik

reseptör agonisti olan ALB ile antikolinergic bir ilaç olan İPR'in inhaler şekillerinin tek başlarına ve birlikte, SFT'nin değişik parametrelerine etkilerini plaseboyla karşılaştırmalı olarak araştırmayı hedefledik.



II. GENEL BİLGİLER

A. BRONŞİYAL ASTMA

Solunum yollarının, çeşitli stimuluslara karşı aşırı duyarlılığı (hiperreaktivitesi) sonucu oluşan, intermitan ve değişik şiddette, öksürük, hırıltı, göğüs sıkışması ve nefes darlığı atakları ile karakterize, kendiliğinden veya tedaviyle düzelebilen, fakat bazen ağır hatta öldürücü olabilen, yaygın daralmasıdır (6).

Astmada temel özellik, hava yolu obstrüksiyonunun reversibilitesidir (7). Astmada ataklar, basit bir öksürükten, ekspiratuar fazı belirgin wheezingli dispneye, hatta günlerce süren, tedaviye dirençli şiddetli status astmatikusa kadar varabilir (8).

Son yıllarda yukardaki tanıma ilave olarak astmanın, hava yollarının, hümorale mekanizmalarla başlayan ve hücrele enflamasyonla sonuçlanan, kronik, persistan enflamatuar bir hastalığı olduğu (9); astmadaki bronkokonstrüksiyonun ise tamamen reversibl olmadığı ve kronikleştikçe reversibl komponentinin giderek azaldığı görüşü vurgulanmaktadır (10).

İlk atak her yaşta görülebilmesine rağmen, intrinsek astma, sıklıkla orta yaşlarda, ekstrinsek astma ise hemen her zaman 30 yaş öncesinde belirir (7). Son yıllarda bronşiyal astmanın tedavisindeki ilerlemelere rağmen, hastalığın insidensi, mortalite ve morbiditesi artmıştır (3). Astmalı olguların büyük kısmı 1-10 yaş arasında ortaya çıkmaktadır. Çocuk yaş grubunda erkek/kız oranı 3/1 iken, ileri yaşlarda bu oran gitgide azalarak, 25 yaş üzerinde kadınlarda daha sık görülmektedir (1.11).

A1. ETYOLOJİ: Etyolojik olarak, kabaca ekstrinsek (atopik-allerjik) ve intrinsek (non atopik-infektif) bronşiyal astma olarak ayırım yapılabilir (2).

A1a. Ekstrinsek bronşiyal astmada etkenler:

1-Konak predispozisyonu: En azından ekstrinsek tip için, astmanın genetik bir temeli olduğu genellikle kabul edilmektedir (7).

2-Çeşitli çevresel allerjenler: Çimen, ağaç, çiçek gibi bitki polenleri, termofil aktinomiçesler (çiftçi akciğeri etkeni), fungal sporlar (cladosporium,

alternaria, aspergillus, penicillium ve mucor) (12), yiyecekler (Yumurta, balık, kabuklu deniz hayvanları, kuru yemişler, çikolata, süt, baharatlar, unlu maddeler, çilek) (11), böcekler, böcek atıkları ve böcek sokmaları (dermatofagoides türü ev tozu akarları: Mite'lar, hymenoptera türü böcek sokmaları: Arılar vs.) (9), hayvan tüyleri ve üzerlerindeki tozlar, iş çevrelerinde çalışma ortamına yayılan endüstriyel ve kimyasal (organik ve inorganik) inhale kirlilik oluşturan maddeler (12), lokanta ve hazır gıdalarda (fast-food) renk verici, lezzet verici, oksidasyonu ve bozulmayı önleyici, olarak kullanılan katkı maddeleri (11) ve ilaçlar (antibiyotikler, analjezikler, sülfite içeren ilaçlar: Alupent, ısuprel, adrenalin gibi bronkodilatörler, lokal anestezipler, decadron ve celeston gibi steroidler, gentamisin gibi enjektabl ve deksamisin göz damlası gibi preparatlar) dır (6.8).

A1b. İntrensek (nonatopik) bronşiyal astmada etkenler:

1-Bu grupta major provoke edici faktörün enfeksiyon olduğuna inanılır (1). En sık üst solunum yolu enfeksiyonu ve sinüzitle ilişkilidir (7). Major enfeksiyon etkenleri viral solunum yolu hastalıklarıdır. Erişkin infektif astmasında, etken daha ziyade viral ajanlar (rhino viruslar ve influenza virusları) dır (6.7).

2-Egzersiz, stres (emosyonel faktörler), soğuk ve/veya kuru hava, ani ısı ve rutubet değişiklikleri, basınç değişiklikleri (2).

3-İlaçlar: Acetilsalicylik acid (ASA) ve diğer nonsteroid analjezikler (indomethacin, pyrazolone, phenilbutazone vs.) (8); morphine ve codein (6); gıdalarda renk verici olarak kullanılan tartrazine (sarı hidrazine) (11), betablokörler, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitörleri (8).

İntrensek veya ekstresek bir nedenle başlayan astmada, ilerleyen yıllarda, başlangıçtaki faktörler dışındaki çeşitli allerjenler, iritan ve/veya farmakolojik mekanizmalar, duyarlılığı ve krizi provoke edebilirler (2.7). Predispoze kişilerde, enfeksiyon veya egzersiz, hem ekstresek hem de intrensek astma atağını başlatabilir. Endüstride karşılaşılan maddelerin büyük çoğunluğu (irrite edici etkenler), bronkospazmı başlatıcı, tetikleyici olarak kabul edilmektedir (8). Sigara dumanının ve hava kirliliğinin, allerjene duyarlılığı arttırdığı kabul edilmektedir (9.11).

Ekstresek ve intrensek astmanın özellikleri, Tablo-1'de karşılaştırılmalı olarak özetlenmiştir (10.12).

Tablo-1: Ekstresek ve intrinsek astmanın karşılaştırması.

EKSTRESEK (ATOPIK) ASTMA	İNTRINSEK (NONATOPIK) ASTMA
--Belirli dış allerjen vardır,	--Dış allerjen yoktur,
--Deri testi pozitif bulunur,	--Deri testi negatif bulunur,
--IgE %50-60 vakada yükselir,	--IgE normal yada düşüktür,
--Başlangıç genellikle çocukluk veya erken erişkin dönemindedir,	--Başlangıç genellikle, erişkin ve ileri yaştadır,
--Krizler belirgin ve kısadır,	--Krizler daha uzun ve silik,
--Başka allerjik hastalıkların eşlik etmesi siktir (%54),	--Başka allerjik hastalıkların eşlik etmesi seyrekir (%7),
--Ailede allerji hikayesi siktir (%50),	--Ailede allerji hikayesi nadir görülür (%20),
--Kan ve balgamda eozinofili sık gözlenir,	--Kan ve balgamda, eozinofili anlamlı değildir.

A2. PATOGENEZ VE PATOLOJİ: Astmada, duyarlı kişilerde, hümmoral mekanizmalarla başlayan ve hümmresel enflamasyonla sonuçlanan, mast hümmreleri ve eozinofiller başta olmak üzere, birçok hümmrenin rol oynadığı, hava yollarında gelişen kronik enflamatuar olaylar sonucu, bronş dümm adale spazmı, submukoza ve mukoza ödemi ile birlikte visküz mukus artışının yol açtığı havayolu obstrüksiyonu tablosu mevcuttur (8.13). Çeşitli uyaranlara karşı artmış hava yolu duyarlılığı, hümmresel enflamasyon sırasında salınan mediatörlerle meydana gelmektedir (14.15). Astma nöbetinin gelişim safhaları üç dönemde izlenmektedir (13):

A2a. ERKEN FAZ (Bronkoobstrüksiyon dönemi): Uyarıdan sonraki 10-15 dakikada başlar, 30 dakikada pik yapar, 2 saat içinde son bulur. Mast hümmrelerinden salınan histamin ve diğer mediatörler rol oynar. Temel hümmre mast hümmresidir. Eozinofil, trombosit, makrofaj gibi IgE reseptörü taşıyan hümmreler de rol oynarlar.

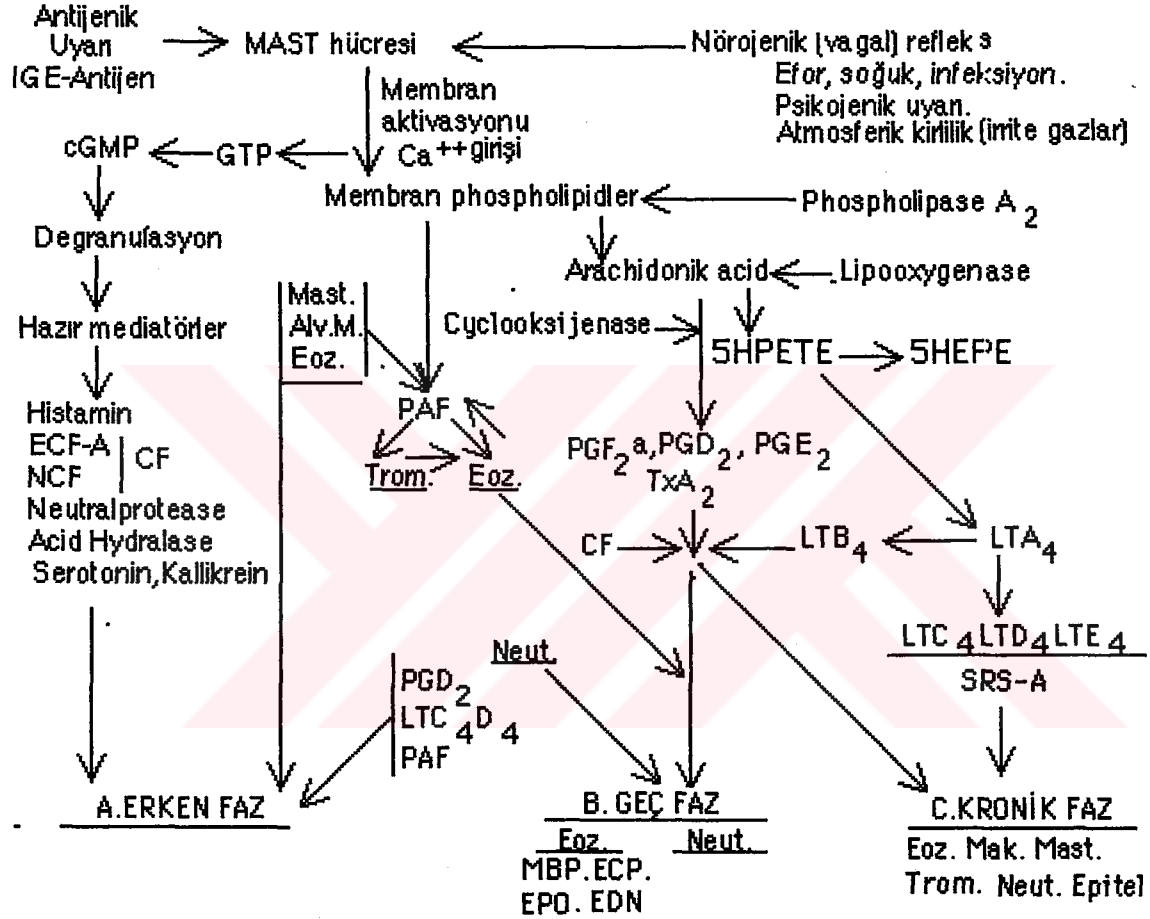
A2b. GEÇ FAZ (enflamasyon dönemi): Uyarıdan 3-8 saat sonra başlayan, 2-3 gün sürebilen reaksiyonlardır. Önemli hedef hümmre eozinofillerdir. Kemotaktik ve enflamatuar etkili mediatörler de rol oynar.

A2c. KRONİK FAZ (Hiperreaktivite-aşırı cevaplılık dönemi): Klinik tablo

tam düzelse bile, bronş ağacında hücre yığılması ve enflamasyon hali devam eder. Vagus reseptörleri de önemli rol oynarlar.

Bu fazlarda, Tip I ve Tip III immün cevaplar rol oynar (2).

Astmanın gelişim safhaları ve bu safhalarda etkili faktörler Şekil-1'de gösterilmiştir (8.13.14).



Şekil-1. Bronşiyal astmada, erken, geç ve aşırı duyarlılık dönemleri.

PG- : Prostaglandinler, LT- : Lökotrienler, SRS-A: Anafaksinin yavaş etkili maddesi, 5 HPETE: 5 Hydroperoxyeicosatetraenoic asit, 5 HEPE: 5 Hydroeicosatetraenoic asit, CF: Kemotaktik faktör, ECF-A: Eozinofilik kemotaktik faktör, NCF-A: Nötrofil kemotaktik faktör, PAF: Platelet aktive edici faktör, MBP: Büyük ana protein, ECP: Eozinofilik kationik protein, EPO: Eozinofilik peroksidaz, EDN: Eozinofilden derivate nörotoksin, Mast: Mast hücresi, Alv.M: Alveoler makrofaj, Eoz: Eozinofil, Neut: Nötrofil, Trom: Trombosit, Mak: Makrofaj.

A3. KLİNİK BULGULAR: Hastaların çoğunda anamnez tipiktir; nöbetler halinde gelen dispne, wheezing ve çok kere öksürük yakınmaları olup, nöbetler dışında semptomsuz dönemler vardır. Nöbetler sıklıkla, allerjene veya tetikleyici bir faktöre maruz kalma sonrasında başlar (7.16). Öksürük, bazen hastalığın ilk ve tek belirtisi olabilir (8.17). Bunu, ekspiryum zorluğunun ön planda olduğu dispne izler (1). Kriz genellikle, 30-60 dakika içinde, öksürükle, az miktarda, yapışkan, mukoid balgam çıkartmakla kendiliğinden veya tedaviyle geçer (7). Uzun süre devam eden, sık tekrarlayan dispne nöbetleri, klasik tabloyu değiştirir, 40 yaş üzerinde kronik bronşit ve amfizem kliniğine benzer tablo oluştururlar (2.13).

Tedaviye cevap vermeyen ve 12 saatten uzun süren kriz, status astmatikus olarak değerlendirilir. Status astmatikus sıklıkla 40 yaş üzerindeki eski astmatiklerde görülür (18). Fizik muayenede, vibrasyon torasik azalmıştır, perküsyonda yaygın sonorite artışı mevcuttur (19). Kalp matitesi örtülmüş, karaciğer matitesi aşağı itilmiştir. Oskültasyonda, genellikle gürültülü bir solunum mevcut olup, yaygın ronküsler işitilir. Ekspiryum uzamıştır ve ronküsler ekspiryumda daha belirgin işitilirler. Daha şiddetli ve tehlikeli krizde, sessiz göğüs vardır, solunum sesleri ve raller zayıf işitilir veya alınamazlar (8.17).

A4. LABORATUAR BULGULARI:

A4a. KAN VE BALGAM BULGULARI: Balgam, az miktarda, renksiz, kokusuz, şeffaf ve koyu kıvamdadır (1). Curschmann spiralleri, mikroskopik charcot-leyden kristalleri ve bol eozinofil bulunabilir (16). Komplikasyon yoksa, lökosit, sedimantasyon genellikle normaldir veya lökosit hafifce yükselebilir. Vakaların 3/4 ünde, %5-10 düzeyinde eozinofili vardır (2.7). Ekstresek astmada, total IgE ve spesifik IgE düzeylerinde artış olur (9). Gaitada parazit yumurtaları görülebilir (6).

Kriz dışında, arter kan gazları genellikle normaldir. Astmalı hastaların çoğunda, değişik derecelerde hipoksemi bulunur (8.20).

Astma krizinin şiddetine göre, kan gazı ve pH ilişkileri Tablo-2'de verilmiştir (21).

Tablo-2: Astma krizi ile, kan gazları ve pH ilişkileri.

Astma krizinin şiddet derecesi	pH	PaO ₂	PaCO ₂
I	Normal	Normal	Normal
II	Artmış	Normal	Azalmış
III	Artmış	Azalmış	Azalmış
IV	Normal	Azalmış	Normal
V	Azalmış	Azalmış	Artmış

A4b. EKG: Bronşiyal astmada, EKG bulguları, ilerlememiş vakalarda sinüs taşikardisi haricinde genellikle normaldir (24.25).

A4c. RÖNTGEN BULGULARI: Astmalı hastaların çoğunda, göğüs röntgenogramı normaldir. Radyolojik değişimler, astmanın başlangıç yaşı, ciddiyeti ve sürekliliği ile önemli derecede etkilenirler. Status astmatikus ve uzamış ciddi astmada, akciğer filmleri amfizemdekine benzer bulgular verebilir. Löeffler tipinde geçici infiltrasyonlar, atılamayan mukus tıkaçlarına bağlı (mucoid impaction) küçük atelektazik sahalar, tüberküloz, pnömoni veya akciğer apsesine benzer radyolojik görünümeler ortaya çıkarabilir (2.6.7).

A4d. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ (SFT): Remisyonadaki birçok hasta, normal SFT'ne sahiptir. Obstrüksiyon ciddiye veya büyük hava yollarında spazm mevcutsa, ekspiratuar rezistans artışı, FEV₁'deki azalma veya pletismografik ölçümlerle tayin edilebilir (1.7). FVC, FEF_{25-75%}, MVV ve FEV₁, yaygın bronş obstrüksiyonunu meydana çıkarmada duyarlı testlerdir. FVC ve FEV₁ normalken, FEF_{25-75%}, MEF_{50%} ve MEF_{25%} gibi parametrelerdeki azalma, küçük havayolu obstrüksiyonlarının erken tanımını sağlayabilir (5.22). FEV₁/FVC oranı günlük havayolu rezistansı değişikliklerini değerlendirmede faydalıdır (22.23). Astma teşhisinde, reverzibilite testi gereklidir. Bronkodilatatör aerosole ait bir cevap olarak, FVC, FEV₁ ve FEF_{25-75%}'de bazal değere göre, %15 veya üzerinde bir artma, obstrüksiyonda reverzibilite kriteridir (5.23). Bronkodilatatör testine cevabı değerlendirmede FEV₁/FVC oranı yeterli kabul edilmemektedir. Hastada hem FEV₁ hem de FVC aynı oranda artış gösterdikleri için birbirlerine oranları değişmemektedir (22). Astma kronikleştikçe, SFT giderek

anormalleşir ve bu, irreversibl karakter kazanır (6).

A5. AYIRICI TANI: Ayırıcı tanıda, dispne, hışırtılı solunum ve öksürük yapabilen aşağıdaki nedenler düşünülmelidir (2.26.27):

A5a. Üst solunum yolları hastalıkları: Solunum yollarını daraltan, konjenital, enfeksiyöz ve tümoral kökenli hastalıklar,

A5b. Hava yolu ödemi ve vagal irritasyona yol açan hastalıklar: Kalp-dolaşım sistemi hastalıkları,

A5c. Bronş ve bronşiyollerin hastalıkları: Spesifik ve nonspesifik, enfeksiyöz, kimyasal, fiziksel, paraziter ve granüloamatöz hastalıkları,

A5d. İnflamatuar veya immünolojik: Anafilaksi veya anafilaktoid reaksiyonlar, laringeal ödem ve laringospazm, epiglottitis, amiloidozis, vaskülitler, pulmoner emboli.

A5e. Psikolojik: Histerik vokal kort disfonksiyonu.

A6. KOMPLİKASYONLAR: --Enfeksiyonlar --Pnömoni --Atelektazi Spontan pnömotoraks ve Pnömomediastinum --Toraks deformiteleri ve kaburga kırıkları --Gelişme geriliği --Anafilaktik reaksiyon gelişmesi --Arteriyel hava embolisi --Kronik bronşit ve bronşektazi --Kilitlenmiş akciğer sendromu --Mukoid impakt --Amfizem --Sekonder pulmoner hipertansiyon --Aritmiler --Myokardiyal kontraksiyon bant nekrozu --Ağır krizlerde akut korpulmonale (seyrek), kronik korpulmonale (nadirdir) --Atak sırasında, solunum yetmezliği, kalp ve solunum arresti gelişebilir --İatrojenik komplikasyonlar (sempatomimetiklerin aşırı kullanımı, aritmi ve kardiyak komplikasyonları artırır. Adrenal yetmezlik) --Beklenmedik ve açıklanamayan ani ölümler (brittle astma) --Boerhaave sendromu (8.21.28).

A7. TEDAVİ: Astmanın, krizler arasında (dışında) kronik dönemdeki tedavisi ile akut kriz dönemlerindeki tedavileri birbirinden farklıdır (9.29):

A7a. Astma krizleri arasındaki dönemde tedavi: Krizi başlatan faktörlerden kaçınma ve bu faktörlerin kontrol altına alınması (etkenlerin ortadan kaldırılması veya desensitizasyon); krizlerin tekrarının önlenmesi esastır.

Kronik enflamasyon, astma patogeneğinde merkezi bir rol oynuyor görüldüğü için, alevlenmeler arasındaki dönemde bronş enflamasyonunun baskılanması ve önlenmesi amacıyla, antiinflamatuvar ilaçlar kullanılır (29.30). (Tablo-3) (31). Bronkodilatatörler, bronkokonstrüksiyonu ve akut astma

semptomlarını düzeltebildiği ve/veya durdurabildiği halde, bronşiyal enflamasyonu ve aşırı duyarlılığı geriye döndüremezler (9.29). Kontrol altındaki veya hafif, arasıra görülen astmada, gerektiğinde β_2 adrenerjik ilaçların inhalasyon yoluyla kullanım ihtiyacının artması -hatta günlük kullanımları- hastalığın kötüye gittiğini gösterir ve rutin antienflamatuar tedaviye başlama endikasyonu teşkil eder. Bazı astma tedavi klavuzlarında, hafif astma vakalarında bile, antienflamatuar ilaçlar tavsiye edilmektedir (32). Bu amaçla kullanılan antienflamatuar ilaçlar:

Tablo-3: Antiastmatik ilaçların bronkokonstriksiyona ve enflamasyona etkileri.

İlaç	Erken Reaksiyona Etkisi	Geç Reaksiyona Etkisi	Bronş Aşırı Duyarlılığına Etkisi
β_2 agonistler	VAR	VAR	YOK
Teofilin	ÇOK AZ	ÇOK AZ	YOK
Steroidler	YOK	VAR	VAR
Kromolin	VAR	VAR	VAR
Nedocromil Na	VAR	VAR	VAR

1. Kortikosteroidler: Astma tedavisinde en etkili ilaçlardan olan kortikosteroidlerin, kesin etki mekanizmaları tam açıklığa kavuşmuş değildir. İnhal steroidlere erken başlanması, semptomları düzeltebilir, hava yollarının aşırı duyarlılığını ve akut alevlenme riskini azaltabilir. Steroidlerin uzun süre kullanılmasının, egzersize bağlı astmayı önlediği bulunmuştur (32.34). Gerek geç, gerekse (yeterince erken uygulanmaları durumunda) erken astma cevabının gelişmesini de engelleyebilirler (30). (Bkz. Sayfa: 33)

2. Disodyum kromoglikat (kromolin): Sentetik bir bis-kromon türevidir. Suda çözünür fakat mide barsak kanalından iyi absorbe edilmez. Ancak bronş mukozasına iyi nüfuz eder. Vücutta metabolize edilmez, karaciğer ve böbreklerden değişmeden itrah edilir. İnhalasyonla verilen tozunun ancak %3-5 kadarı akciğerde absorbe edilir. Yarılanma ömrü 1,5 saat kadardır (35).

Kesin etki mekanizması tam anlaşılamamıştır (9). Mast hücrelerini stabilize edip, mediyatörlerin salıverilmesini önleyerek akciğerde duyuşal sinirlerin

uyarılmasını engeller. Erken ve geç astma yanıtını önler, ancak oluşmuş bronkospazmı geri döndüremez. Allerjene bağlı ve egzersize bağlı astmanın önlenmesinde özellikle etkilidir. Soğuk hava, sigara, endüstriyel kirlilik gibi inhale irritanlara karşı da etkilidir. Astmalı hastaların %43-67'sinde etkili olduğu bildirilmektedir (3.33).

Eozinofiller ile nonkolinerjik, nonadrenerjik sinir sistemi üzerinde de önleyici etkisinin olduğu kabul edilmektedir (35). Steroide bağımlı ve bronkodilatatör ilaç alan kronik astmalılarda da yararlı olduğu gösterilmiştir (31).

Kromolin, inhalasyon yoluyla günde 4 kez 1-2 kapsül dozunda uygulanır. Profilaktik etkinliği 3-4 haftalık uygulama sonrasında belirginleşir (35).

Yan etkileri seyrek olup ciddi düzeyde değildir (%2 düzeyinde). Ensik olan yan etkisi, jeneralize veya lokal dermatitdir. Ayrıca, öksürük, boğazda yanma-gıcık hissi ve bazen hafif bronkospazm, myozit ve buna bağlı özellikle bacaklarda ağrı meydana gelebilir. Nadiren akciğerde infiltrasyon yapar. Bronkospazm yan etkisi nedeniyle bronkodilatatör bir ilaçla birlikte uygulanmalıdır (31.35).

Kromolin, akut krizlerde etkili olmadığı gibi irritasyonla durumu dahada kötüleştirebilir. Bu nedenle hafif ve orta şiddetteki astmada, kriz dışında kullanılır (29).

3. Nedocromil sodium (tilade): Bir pyranoquinoline dicarboxylic acide'dir. Enflamatuvar hücre aktivasyonunu önlediği bildirilmektedir. Sensoriyal nöropeptitlerin açığa çıkmasını ve akson refleks mekanizmasını önleyerek etkili olur. Önemli yan etkileri ve antijenik özelliği yoktur (9.31). Egzersiz, kükürt dioksit ve adozin gibi nonspesifik uyarılara bağlı bronkospazmı inhibe etmektedir (9). Astma şiddetini azaltır, gece kötüleşmelerini ortadan kaldırır ve bronkodilatatör ilaç ihtiyacını azaltır. Damar geçirgenliğini azaltır ve geç bronşiyal reaksiyonu da önler. İnhalasyon yoluyla kullanılır. Oniki yaşın üstündeki kişiler, sabah-akşam ikişer püskürtme uygularlar (31).

4. Ketotifen (zaditen) ve diğerleri: Benzosikloheptatien türevidir. Etki mekanizması kromoline benzer. Oral olarak kullanılır (35). Ayrıca bir antihistaminik olduğu için, histaminin dokulardaki etkisini H₁ reseptörlerini bloke ederek önlediği de bildirilmiştir. Astma tedavisindeki rolü tartışmalıdır. Ekstresek astmada uzun etkili formlarının yararlı olabileceği bildirilmiştir (29).

Diğer antienflamatuvar ilaçlar: Methotrexate, altın ve troleandomycin⁴⁸ ile iodoxamide, zaprinast, WY-41195, sudexanox ve henüz deneme safhasında bulunan, BW-755C, FPL-55712, FPL-59257 dir (30.33).

A7b. Akut kriz tedavisi: Akut krizde tüm hastalarda, ventilasyon bozukluğuna (hipo ventilasyon) bağlı, değişik derecelerde hipoksemi mevcuttur (9.29). Kötüleşme genellikle, günler veya haftalar sonra görülür, ama bazen birkaç dakika içinde oluşabilir (18). Alevlenmelerin primer tedavisi, β_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin tekrarlanarak verilmesi ve kortikosteroidlerin erken uygulanmasını gerektirir (3.9).

Akut kriz tedavisinde, hipoksemiye ve ventilasyonu düzeltmek, hava yolu obstrüksiyonunu mümkün olduğunca çabuk ortadan kaldırmak, akciğer fonksiyonlarını mümkün olduğunca çabuk düzeltmek amacına yönelik olup gerekli uygulamalar sırasıyla (9.29):

1. Oksijen tedavisi: Bronkodilatatör ilaçlar, bazen hipoksemiye arttırabilirler. Astmada hipoksemi, %25-35 oksijen inhale ettirilerek tedavi edilebilir. Yüksek dozlarda oksijen tedavisi, respiratuar asidoza veya mevcut olan hafif asidozun artmasına yol açabilir. %25-35 oksijen oranında, bu nadirdir veya önemsizdir (8.29). Arteriyel oksijen satürasyonu %90'ın üzerinde, arteriyel oksijen parsiyel basıncı (PaO_2), en az 70-90 mmHg civarında tutulmaya çalışılır (9.18).

2. Bronş obstrüksiyonunun giderilmesi: Akut krizde ilk tercih, β_2 adrenerjik ilaçlardan birinin nebulizasyonla veya özel spacer cihazı ile inhalasyon şeklinde veya enjeksiyon halinde tekrarlanarak verilmesidir. Nebulizasyonla yüksek doz veya devamlı tedaviye rağmen, yeterli başarı (bir saatlik tedavi sonucu objektif iyileşme kriterleri) sağlanamazsa parenteral β_2 adrenerjik ilaçlar (I.M. veya S.C.) kullanılabilir (9.18.29). Antikolinergik ilaçlar, β_2 adrenerjik ilaçlara alternatif olarak veya onlarla birlikte inhalasyon şeklinde kullanıldıklarında, iyi bir bronkodilatasyon sağlayabildikleri bildirilmekte ve bu nedenle tavsiye edilmektedirler (9.37).

Yan etkileri nedeniyle, teofilinlerin ilk tercih ilacı olarak kullanılmaları önerilmemektedir. Ayrıca astma krizlerinin tedavisinde rolü tartışmalıdır. Tedavinin ilk 4 saatinde intravenöz aminofilin tavsiye edilmez. Ama ağır, akut astmalı, yatan hastaların tedavisinde rolü olabilir. β_2 adrenerjik agonistlerle ve steroidlerle kombine kullanılabilirler (9). Astma krizlerinde, aşağıdaki durumlarda, kortikosteroid başlama endikasyonu vardır:

- Alevlenme orta şiddette ise,
- İlk β_2 adrenerjik ilaç inhalasyonu, iyileşmeyi sağlayamıyorsa veya rutin olarak oral kortikosteroid kullanılmasına rağmen alevlenme oluşmuşsa,
- Daha önceki alevlenmelerde oral kortikosteroid kullanmak gerekmişse

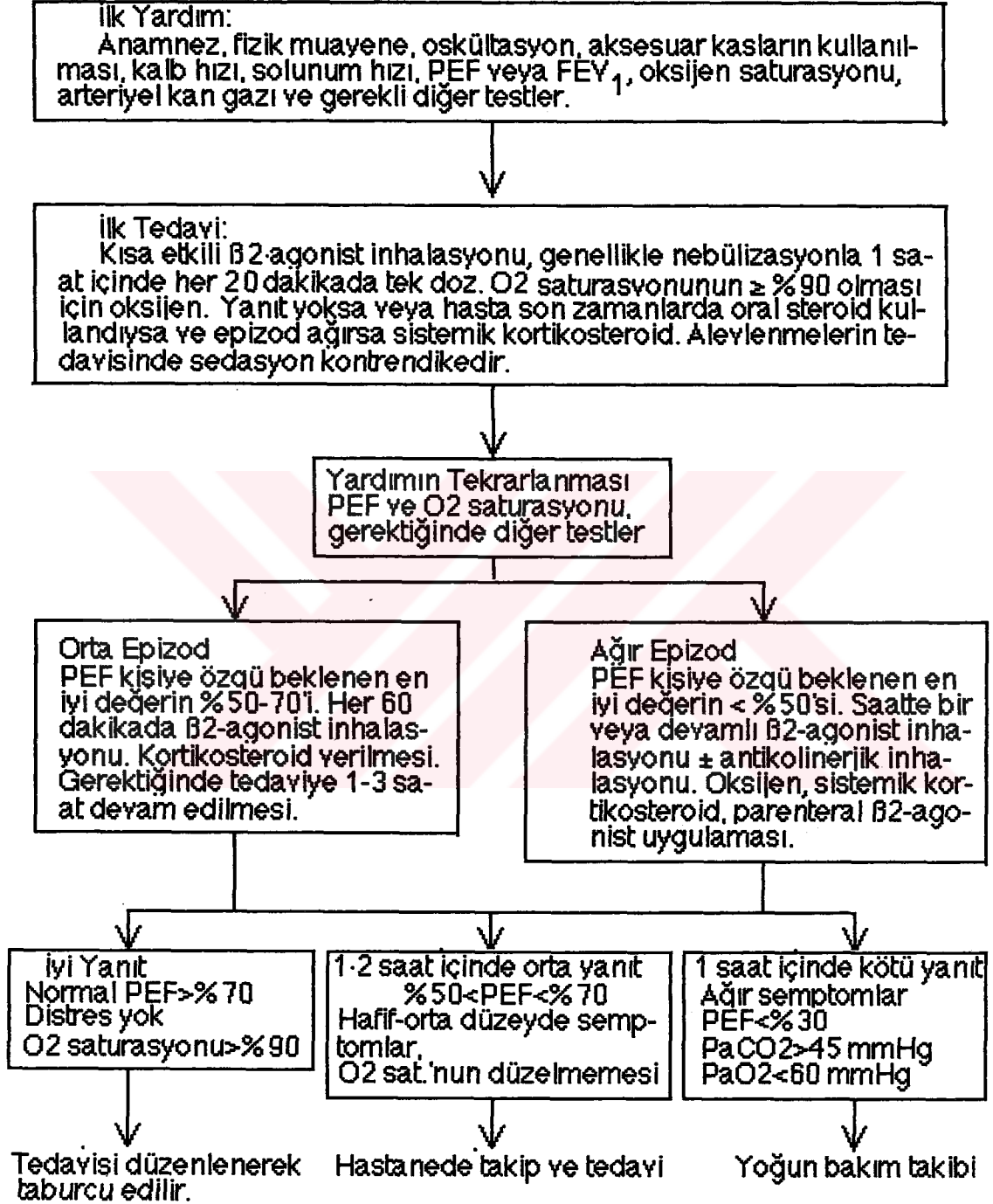
(9.30).

Son yıllarda, atakların ciddiyetine bağlı olmaksızın, steroid tedavisine erken dönemde başlanmasının, mortalite ve statusa girme oranını belirgin olarak düşürdüğü bildirilmekte, erken steroid uygulanması önerilmektedir (3.29). Klinik olarak iyileşme sağlayabilmeleri için 4 saat gereklidir (36). (Bkz. Sayfa: 21).

3. Destekleyici tedaviler: Antibiyotikler, ateş ve pürülan balgamı olan veya bakteriyel enfeksiyon düşünülen hastalarda kullanılmalıdır (2.6). İnhalasyon mukolitik ajanların, krizlerde yararı olmadığı, bazen tabloyu daha kötüye götürebilecekleri bildirilmektedir. Krizlerde sedatif ajanlardan kesinlikle kaçınılması tavsiye edilmektedir (9.29). Antihistaminiklerin, alevlenmelerde kesin rolü yoktur. Solunum egzersizleri yararsızdır ve gereksiz stress oluşturabilir. Aşırı miktarda sıvı ve hidrasyon sağlanması, ağır alevlenmelerin tedavisinde rol oynamaz (9).

Arter kan gazları, sık kontrol edilmelidir. Tüm tedavilere rağmen status gelişmişse, respiratuar asidoz oluşabilir. Ciddi vakalar, kan elektrolitleri, EKG, pH, kan gazları ile de takip edilmelidirler. Gerekirse, endotrakeal tübe entübasyon veya trakeostomi ve IPBS. Bazı vakalarda mukus tıkaçlarını, bronkoskopi veya entübasyon tübünden lavaj ve aspirasyonla açmak gerekebilir (1.18).

Astma krizinde, tedavi yaklaşımı Şekil-2'de şematize edilmiştir (9).



Şekil-2 Astma atağında tedavi şeması

B. KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

Kronik bronşit ve amfizem, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOAİ) tanımı altında toplanmaktadır (7.8).

Kronik bronşit, diğer kronik öksürük ve ekspektorasyon nedenleri elimine edildikten sonra, bronş mukozasında aşırı mukus (hipersekrezyon) yapımı sonucu ortaya çıkan ve birbirini izleyen iki yılda en aşağı üçer ay süren kronik ve tekrarlayıcı öksürük ve balgam çıkarma ile karakterize bir hastalıktır. Akciğer amfizemi, terminal bronşiyollerin distalindeki hava yolları ve alveollerin gerilme veya çeper harabiyeti nedeniyle genişlemesidir. Bir terminal bronşiyolün havalandırdığı akciğer bölümüne ise asinüs denir (1.2).

Sıklık ve mortalite, yaş, cins, çeşitli etyolojik etkenler ve mevsim değişiklikleri ile değişir. Şehirlerde, kırsal alanda yaşayanlara göre ve erkeklerde, kadınlara oranla daha sıktır (6.39). İstatistiki olarak, toplumdaki erişkin erkeklerin yaklaşık %20'sinde çeşitli derecelerde kronik bronşit vardır. Amfizem genellikle bir orta ve ileri yaş hastalığıdır (19).

KOAİ etyolojisinde değişik etkenler olmakla birlikte en önemlileri, sigara (tütün), hava kirliliği ve mesleki faktörler, enfeksiyonlar, sosyo-ekonomik koşullar ve hereditedir (8.19).

B1. PATOGENEZ VE PATOLOJİ: Kronik bronşitte, bronş ve bronşiyollerde yaygın nonspesifik kronik bir enflamasyon vardır. İlk patolojik değişiklik, goblet hücrelerinin sayıca artışıdır. Normalde goblet hücresi-silli epitel hücresi oranı 1/4 iken, kronik bronşitte bu oran 1/2 hatta 1/1'e kadar yükselir (1.7). Bronş sekresyonunun miktarı ve vizkozitesi artmıştır. Hava akımı obstrüksiyonunda, küçük hava yollarındaki (2-3 mm'den küçük çaplı bronşiyoller) değişikliklerin major rol oynadığı görülmüştür (6).

Büyük hava yollarındaki anatomik değişikliklerin kantitatif değerlendirilmesi Reid indeksi ile yapılır. Normal kişilerde bu oran, 0.44 ± 0.09 (<0.40)'dur. Kronik bronşitli hastalarda ise, 0.52 ± 0.09 (>0.40) hatta 0.7-0.8'e kadar çıkabilir (39).

Amfizemde, zorlu ekspirasyonda çıkarılamayan rezidüel volümün artması, akciğeri devamlı şişkin hale getirir. Amfizem hiçbir çevresel faktör olmadan da

ortaya çıkabilmektedir. Serumda α_1 -antitripsin ve α_2 -makroglabulinin kalıtımsal olarak eksikliği, amfizemli vakaların %1-10'undan sorumludur. Kronik bronşit amfizeme predispozisyon yapan hastalıkların başında gelir. Astma ve yaygın akciğer fibrozisi yapan hastalıklar da amfizeme predispozisyon oluştururlar (1.7).

Distal hava yollarında genişleme 3 primer mekanizmaya bağlıdır:

1-Artmış transpulmoner basınç,

2-Akciğer esnekliğinde azalma,

3-Havanın girişini çıkışa göre daha az engelleyen sübap mekanizması (26).

Amfizemin sentriasiner ve panasiner olmak üzere iki patolojik tipi vardır. Sentriasiner amfizemde kronik bronşit hemen her zaman bulunur. Panasiner amfizem de ise bu beraberlik daha düşük orandadır. Sentriasiner amfizemde asinüsün merkezindeki hava yolları genişlemiş, sakkulus ve alveoller korunmuş olup, arterlerde değişik derecelerde intima ve media kalınlaşması vardır. Daha çok üst loblarda yerleşir. Panasiner amfizemde ise bütün asinüs genişlemiş olup bronş ve arterler genellikle normaldir. Daha çok alt loblarda yerleşir (1.6).

B2. KLİNİK BULGULAR: Kronik bronşitli hastalarda bulgular aylar veya seneler boyunca yavaş yavaş belirgin hale gelir. Bu durumda hastalar, uzunca süre öksürük ve balgam şikayetlerinin olduğundan bahsederler. Esas semptom, öksürük ve balgamdır. Hastalığın ileri dönemlerinde dispne de eklenir. Birçok hastada, sistemik enfeksiyon bulgusu olmadan devamlı veya intermitan pürülan balgam mevcuttur (2.6.8).

Kronik bronşitte, hafif veya orta derecede sentriasiner amfizem sıklıkla birlikte bulunur. KOAH'lılarda, bronşitin dominant olduğu (B tipi) hastalar şişman, yüzleri ve konjonktivaları kırmızı-siyanozedir. Bu hastalar, blue bloater (mavi şişkin) ismi ile tanımlanırlar. Konjestif kalp yetmezliği ve siyanoz, amfizemin dominant olduğu (A tipi) KOAH'lı hastalara oranla daha erken ortaya çıkar (8). B tipi hastalarda akciğerlerin fizik muayenesi, erken dönemlerde şiddetli solunumla ortaya çıkarılabilen tek tük ronküsler dışında normaldir. Hastalığın ileri dönemlerinde ve akut ataklarda, ekspiryumda daha belirgin olmak üzere her iki akciğer sahalarında yaygın, bifazik, çok kez multipl monofonik ronküsler işitilir. Vibrasyon torasik ve perküsyon sesi normaldir. Erken inspiryum ralleri tipiktir. A tipi hastalar ise genel olarak ileri dönemlere kadar siyanozu olmayan, hiperventilasyonlu, zayıf, şişkin göğüslü astenik kişilerdir. Tipik amfizemli hastalar pembe tıknafes olarak adlandırılırlar. Önde gelen bulgu dispnedir. İlk ortaya çıkan belirti efor dipnesidir. Öksürük prodüktif vasıfta değildir ve sık

rastlanmaz. Hiperventilasyon nedeniyle siyanoz (B tipine kıyasla) geç bir bulgudur (2.8). Fizik muayenede, göğüs ön arka çapının arttığı, solunumun yüzeysel, inspirasyonun hızlı ve kısa, ekspirasyonun uzun ve dudaklar büzülerek yapıldığı tesbit edilir. Amfizemli sahalarda genişse vibrasyon torasik azalmıştır. Aşırı havalı ve büllü bölgelerde timpanizm, küçük amfizemli sahalarda sonoritede artma tesbit edilir. Solunum sesleri hafiflemiş olup, ilerlemiş vakalarda ve büyük hava kistlerinde ise kaybolmuştur. Nadiren seyrek ronküsler, erken inspiryum ralleri ve ekspirasyonda uzama tesbit edilebilir (1).

KOAH'lı hastalarda kalp seslerinde hafifleme ve pulmaner odakta ikinci kalp sesinde şiddetlenme, tiküsbitde yetmezlik üfürümü tesbit edilebilir. İleri dönemlerinde, pulmoner hipertansiyona bağlı sağ kalp hipertrofisi ve corpulmonalenin gelişimi ile birlikte, kan gazı değerlerinde belirgin bozulmalar sonucu, hipoksemi, sekonder polisitemi, siyanoz, aşırı terleme ve konjestif kalp yetmezliği bulguları bulunur (19).

B3. LABORATUAR:

B3a. KAN VE BALGAM BULGULARI: Akut alevlenmeler haricinde eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı normaldir. Kronik hipoksemi gelişmiş vakalarda polisitemi oluşabilir ve hematokrit yükselmiştir (7.19). A tipi hastalarda akut dönemde balgam mukoid ve köpüklüdür. Nadir olmakla birlikte balgam, hemopteik olabilir (2.6). Enfekte balgamın kültüründe, sıklıkla pnömokok, hemofilus influenza ve stafilokokkus aureus ürer (39). B tipi hastalarda balgam çok az müköz vasıfta veya yoktur. Kanda α_1 -antitripsin düzeyi bakılabilir (1).

B3b. EKG: Hastalağın erken dönemlerinde ve orta derecede ilerlemiş vakalarda, EKG bulguları sıklıkla normaldir veya nonspesifiktir. İleri dönemlerde, kalp pozisyon değişiklikleri ve sağ kalbin yüklenmesine bağlı sağ kalp tutulumu ile ilgili belirtiler ortaya çıkabilir. Bunlar, D₂, D₃ ve aVF'de P pulmonale, S₁Q₃ örneği, S₁S₂S₃ örneği, sağ aks deviasyonu, inkomplet sağ dal bloku, V₅ ve V₆'da R/S oranının 1'den küçük olmasıdır (1.24.25).

B3c. RADYOLOJİK BULGULAR: Tüm kronik bronşit vakalarının yaklaşık %40'ında akciğer radyografisi normaldir. Başlıca radyolojik anormallikler:

a. Tübüler gölgeler ve tren rayı görünümü: Kalınlaşmış bronş duvarlarının neden olduğu görüntülerdir.

b. Akciğer bronkovasküler gölgelerinde artma: Kronik bronşitte %15 vakada izlenir. Kirli akciğer görünümü ortaya çıkar (2.7).

Bronkografi yapılması halinde, bronş çeperinde genişlemiş mukozal glandlara bağlı tırtıl ayağı gibi girintili çıkıntılı, mukus tıkaçlarına bağlı kuru ağaç

dalı, alveoler ve bronşiyolektazik doluşa bağlı mimoza çiçeği ve havuzlanma şeklinde görüntüler izlenebilir (2).

Amfizemin belirgin ve/veya birlikte olduğu hastalarda radyolojik bulgular:

1-Akciğerde aşırı şişkinlik (hiper inflasyon) bulguları,

2-Kardio-vasküler bulgular olarak gruplanabilir. Minimal akciğer amfizeminde bu bulguların hiçbirini görülmeyebilir (26).

B3d. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ: Kronik bronşitin erken dönemlerinde rutin SFT'leri normal sonuç verebilir. Diffüz obstrüktif akciğer hastalıklarında, erken değişiklikler çapları 2 mm'den küçük hava yollarında gelişmektedir. Ancak, küçük hava yollarına ait direnç artışlarını erken dönemlerde rutin hava yolu direnç ölçümleri ile ortaya koymak zordur (38,40).

Volüm-zaman eğrisinde, KOAH'daki erken değişiklikleri saptamada (FEV₁ ve FEV₁/FVC normal olduğu halde) FEF_{25-75%} (200-1200) ve MEAV eğrisinde düşük akciğer volümlerine uyan akım hızlarındaki (MEF_{50%}, MEF_{25%}) düşüklük, küçük hava yollarındaki direnç artışlarını göstermede daha hassas indikatörler olup, diffüz obstrüktif akciğer hastalığını erken teşhis ettirebilirler (23,38,40). Ortalama transit zamanı, FEF_{25-75%} ve MEF_{75%-50%-25%}, FEV₁ ve FEV₁/FVC'den daha hassas bulunmuştur (38).

Periferik hava yolu hastalığının ilerlemesi ve daha büyük hava yollarında hastalığa iştiraki ile solunum yollarında total rezistans artar. Bu dönemde basit spirometri, obstrüktif patolojiyi ortaya çıkarabilir (1,5). Bu dönemde obstrüktif ventilasyon bozukluğunun tesbitinde yararlanılan maksimum ekspirasyon akım hızı testleri (zorlu vital kapasite testleri), belirgin bozukluk gösterir: FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%} ve MVV düşüktür (5,23).

Amfizemin belirgin olduğu vakalarda, VC'de azalma, RV, TLC, FRC ve RV/TLC'de artma tesbit edilebilir (23).

Ekspirasyon akım hızları normalin %80'inin altına düşünce obstrüktif spirometrik patern sözkonusudur. Ancak FEV₁/FVC oranı yaşlanma ile de %80'in altına düşebilir (5).

Hava yolu obstrüksiyonunun derecelendirilmesinde kullanılan FEV₁/FVC oranı, sık başvuru alan faydalı bir index olarak kabul edilmektedir (5,38). Buna göre; %80 ve üzeri normal, %60-79 hafif, %40-59 orta, %40'ın altı ağır, %35 ve altı çok ağır bozukluk olarak kabul edilmektedir (5,38).

Hava yolu obstrüksiyonunu, akım hızı değerinden çok, akım hızı ile volüm arasındaki ilişki belirlemektedir (38). Akım hızı ile, volüm arasındaki ilişkiyi yansıtan en sık kullanılan parametre, 1. saniyedeki zorlu-vital kapasitedir

(23.38.40).

B4. AYIRICI TANI: --Astma --Bronşektazi --Kistik fibrozis --Konjenital büllöz akciğer --Sistemik vaskülitler --Lenfanjitis karsinomatozis --Tüberküloz (parenkimal ve endobronşiyal) --Polisitemiye neden olan diğer hastalıklar,

--Hava yollarında tümör, granülom ve yabancı cisim:

1-Larinks obstrüksiyonu yapan nedenler: Tümör, vokal kord paralizisi, inflamasyon ve laringospazm.

2-Trakeal obstrüksiyon nedenleri: Stenoz, tümör, yabancı cisim.

--Restriktif akciğer hastalıkları:

1-İntersitisyel akciğer hastalıkları: Sarkoidozis, romatoid akciğer, skleroderma, pnömokonyozis, histiyositozis-x, lenfanjitis karsinomatozis ve idyopatik fibrozan alveolit.

2-Alveoler dolum hastalıkları: Alveoler proteinoz, alveoler hücre karsinomu, desküamatif intersitisyel pnömoni, lipid pnömonisi (19.20.26).

B5. PROGNOZ: KOAH ilerleyici bir seyir gösterir. Hava yollarındaki obstrüksiyon ve parankimal hasarın ilerlemesiyle, sıklıkla amfizematöz değişiklikler, pulmoner hipertansiyon, hipoksemi, respiratuar asidoz, metabolik asidoz ile birlikte solunum yetmezliği, korpulmonale, sekonder polisitemi, küçük ve multipl pulmoner emboliler ve intrapulmoner şantlar oluşarak, kardiyak aritmiler gelişebilir (7.8). Mevcut dengelyi bozarak, tablonun ağırlaşmasına yol açan ve akut solunum yetmezliğini presipite eden faktörler:

1-Enfeksiyonlar (özellikle üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları -sıklıkla, streptococcus pneumoniae ve hemophilus influenza),

2-Konjestif KY ve akciğer tromboembolileri,

3-Allerjik faktörler ve atmosferik kirlilik,

4-Uzun süre yüksek konsantrasyonda O₂ verilmesi,

5-Narkotik, sedatif ve trankilizanlar,

6-Abdominal gerginlik ve ağrı, pnömotoraks, göğüs travması ve operasyon ağrıları (8.19).

B6. TEDAVİ : Tedavi iki amaca yöneliktir (1.6.8):

B6a. Prevansiyon ve uzun süreli tedavi: Etyolojide önemli rolü olan sigara, hava kirliliği, endüstriyel kirlilik, enfeksiyon, iklim ve sosyo-ekonomik şartların önlenmesine yönelik tedbirler.

--Enfeksiyon gelişmesi durumunda veya prevantif uzun süreli veya fasıllı

antibakteriyel tedavi --Bronkodilatatör, ekspektoran tedavi --Allerji kontrolü --Bağışıklık (influenza aşısı gibi) --Hasta eğitimi, psikolojik kontrol, rehabilitasyon ve genel egzersizler (1.6).

B6b. Akut alevlenmelerin tedavisi: Birçok farklı durum-faktör bronkospazmı provoke edebilir veya mukus sekresyonu ve tıkaçında artışa yol açabilir. Üst solunum yolu enfeksiyonları, akut alevlenmelerin en sık belirlenebilen nedenleridir (8). Alevlenmelerde izlenen tedavi yaklaşımları:

Uygun gaz değişiminin sürdürülmesi: Hipoksemi ve siyanoz mevcutsa, düşük akım hızında oksijen (nazal kanül ile 1-3 litre/dakika veya yüz maskesi ile %25-35 oksijen), PaO₂ en az 60 mmHg ve üzerinde (%88-90 ve üzerinde oksihemoglobin saturasyonu) olacak ve bu değerlerde kalacak şekilde uygulanmalıdır. Hiperkapni ve respiratuar asidozu kabul edilemez seviyelere çıkan hastalarda mekanik ventilasyon uygulanabilir (2.41).

Bronkodilatatörler: Kronik bronşitli hastalarda mevcut bronkoobstrüksiyon, bronkodilatatörlere çoğu kez astımlı hastalar kadar iyi cevap vermemektedir (3.4). Bununla birlikte, solunum fonksiyon testlerinde FEV₁'de biraz yükselme ve dispne azalma elde edilebilir. Bazı bronkodilatatörler silier aktiviteyi uyararak mukosilier klirensi de artırırlar (42). Kronik bronşitdeki bronkoobstrüksiyonun reversibilitésinin, iritan reseptör reflekslerinin artışına bağlı olabileceği de belirtilmektedir (10.43).

KOAH'da kullanılan başlıca bronkodilatatörler olarak, öncelik sırasına göre, inhaler antikolinergikler, β₂ adrenergik ilaçlar, metil ksantinler (teofilinler) ve bir kısım KOAH'lı hastada bronkodilatatör etki gösteren kortikosteroidler sayılabilir (4). (Bronkodilatatör tedavi: Bkz. Sayfa: 21)

Diğer destekleyici tedaviler: Akut ataklarda, kan gazları, pH ve elektrolitlerin kontrolü ile uygun sıvı tedavisi uygulanır. Tabloya enfeksiyon eklenirse uygun antimikrobiyal tedavi verilir.

Ekspektorasyon ve mukolitik tedavi: Artmış bronş sekresyonuna karşı, ekspektoran ve mukolitik ajanlar yanında, yeterli hidrasyon ve buhar inhalasyonunun da eşit etkide oldukları gösterilmiştir (6.9). Amfizemin belirgin olduğu vakalar bronkodilatatörlerden yeterince yararlanamazlar (20).

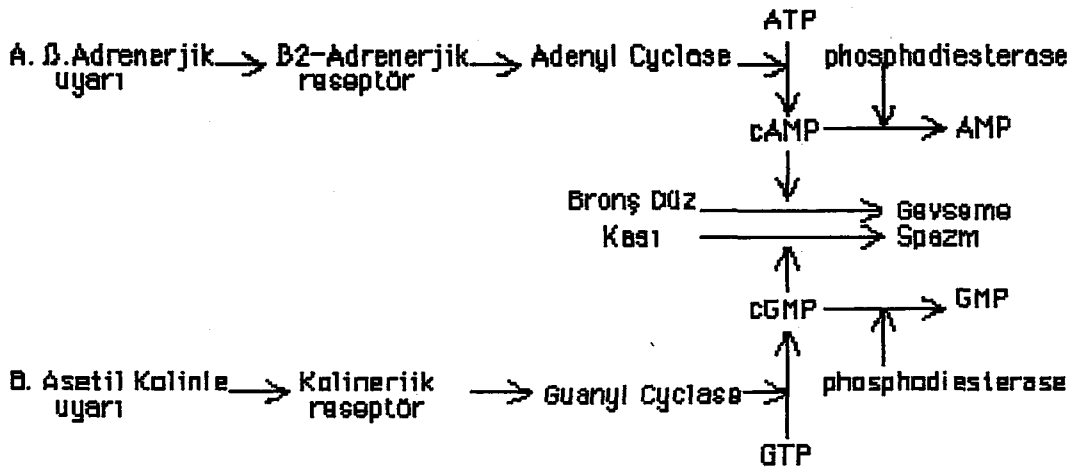
C. KOAH VE BRONŞİYAL ASTMADA BRONKODİLATATÖR TEDAVİ

KOAH ve bronşiyal astmada, bronkodilatatör amaçla kullanılan ilaçlar:

- C1. β adrenerjik reseptör agonistleri (β -adrenerjik ilaçlar),
- C2. Antikolinerjikler,
- C3. Metil ksantinler,
- C4. Kortikosteroidler,
- C5. Prostaglandinler (PG-E₁ ve PG-E₂ inhalasyonu),
- C6. α adrenerjik reseptör blokörleri ve MgSO₄ solüsyonudur

(33.35).

C1. β adrenerjik reseptör agonisti ilaçlar: Bronş ve bronşiyol düz kaslarında direkt sempatik innervasyonun az olmasına karşın, β adrenerjik reseptörlerin sayısı fazladır. Bunların çoğunu β_2 adrenerjik reseptörler oluşturur. Bronş kasının, β_2 adrenerjik reseptörler yoluyla uyarılması, adenil siklazın aktive olmasına ve buna bağlı olarak da hücre içinde, bronkodilatatör etkinin ana maddesi olan cAMP miktarının artmasına yol açar. Kolinerjik reseptörlerin uyarılması ise guanil siklazın aktive olmasına ve hücre içinde bronkokonstrüktör etkili cGMP miktarının artmasına neden olur (Şekil-3) (8.35).



Şekil-3: Bronş tonusunun sinirsel dengesi.

Hücre içindeki, cAMP ve cGMP düzeylerinin yükselmesinde etkili faktörler (13):

A. cAMP düzeyini yükseltenler:

1. β adrenerjik res.
2. Prostaglandin E₂ res.

B. cGMP düzeyini yükseltenler:

1. Kolinerjik ve α adrenerjik res.
2. Histamin, bradikinin, serotonin res.
3. PG-F₂ α res.
4. SRS-A res.'dir.

α , β_1 ve β_2 reseptörlerin uyarılması ile oluşan farmakolojik ve metabolik etkiler Tablo-4'de gösterilmiştir (44).

Tablo-4: α ve β adrenerjik reseptör agonistlerinin temel farmakolojik ve metabolik etkileri

Doku veya metabolik etki	α Etkisi	β_1 Etkisi	β_2 Etkisi
Düz kas			
Bronş kası	Konstrüksiyon		Relaksasyon
Uterus kası	Kontraksiyon		Relaksasyon
Sindirim yolu	Sfinkterlerin kontraksiyonu, motilite ve tonüs azalması		Motilite ve tonüsün artışı
Periferik kan damarları	Konstrüksiyon		Dilatasyon
İskelet adalesi (tremor)			Artış
Kalp kası		Artmış kronotropik ve inotropik etki	
Biyokimya			
Glikojenolizis			Stimülasyon
Glikolizis			Stimülasyon
Lipolizis	İnhibisyon	Stimülasyon	
İnsülin sekresyonu	İnhibisyon		Stimülasyon
Laktik asidemi			Stimülasyon

Selektif olmayan β adrenerjik reseptör agonistlerinin yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile bronkodilatatör tedavide selektif β_2 adrenerjik reseptör agonistleri tercih edilmektedir. Selektif olmayan β adrenerjik ilaçlar, koroner kalp hastalığı, hipertansiyon, serebrovasküler hastalık ve hipertiroidide özellikle kontrendikedirler (33.35).

Önemli ve sık yan etkilerine rağmen, α etkili de olan adrenerjik agonistler (epinefrin vb.), vazokonstrüktör etkileri ve bronş mukoza ödemi azaltıcı etkileri nedeniyle anaflaktik şokla birlikte gelişen bronkospazma karşı aynı yoldan verilen diğer β adrenerjik reseptör agonistlerine tercih edilebilirler. Çünkü α etkileriyle, düşmüş kan basıncını ve varsa larinks ödemi düzeltebilirler. Ayrıca, selektif β_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin aksine epinefrin α etkisi nedeniyle vazodilatasyonu önleyerek, intrapulmoner şant ve hipoksiyi önleyebilir. Bu bakımdan, ciddi kontrendikasyon yoksa, astma ataklarında epinefrin kullanımının avantajlı olduğu durumlar olabilir (29.35).

Selektif β_2 adrenerjik reseptör agonistleri, bronşları gevşetirler, mukosilier aktiviteyi düzenleyerek bronş sekresyonunun atılımına yardımcı olurlar ve bronkokonstrüksiyona yol açan mediatör salınımını inhibe ederler. İki olumsuz özellikleri vardır. Biri tolerans gelişimi, diğeri yan etkileridir (Tablo-5) (33.35).

Tablo-5: Bronkodilatatör olarak kullanılan adrenerjik ilaçların, solunum sistemi ve diğer sistemler üzerindeki yan etkileri.

KVS:	Taşikardi, aritmiler, kan basıncı değişiklikleri, anjina, enfarktüs, vazokonstrüksiyon veya vazodilatasyon,
Sinir sistemi:	Anksiyete, ajitasyon, uyku bozuklukları, adinami, iştahsızlık,
GÜS:	Uriner retansiyon,
Oftalmik sistem:	Glokom,
Metabolik:	Hiperglisemi, hipertiroidizm,
GİS:	Ağız kuruluğu, bulantı, kusma,
Sol. sistemi:	Bronşial irritasyon, bronkospazm,
Gebelik:	Erken doğumun önlenmesi,
Kan gazları:	Arteriyel PaO ₂ 'de düşme,
Lok. sistem:	Çizgili kaslarda tremor ve kramp,
Diğer:	Taşiflaksi, paradoks cevap.

NOT : KVS: Kardiovasküler sistem, GÜS: Genito üriner sistem, GİS: Gastrointestinal sistem, LOK: Lokomotor, SOL: Solunum.

Tolerans kronik kullanımda ortaya çıkar, kısmi olup etkide hafif derecede azalma meydana gelir. Bu kısmi tolerans, dozun yükseltilmesi ile giderilebilir (35.45). Bazı yayınlarda ise, toleransın sağlıklı kişilerde tesbit edildiği, astmalı hastalarda ise tolerans gelişmediği bildirilmektedir (44). En önemli yan etkileri ise, yüksek plazma düzeylerinde taşiaritmi (aminofilin ve deksametazon varlığında artar) ve myokardın oksijen tüketimini arttırmalarıdır. Bronkospazm sırasında gelişen hipoksi ve asidoz, β_2 adrenerjik agonistlerin bronkodilatatör etkinliğini azaltır, aritmojenik etkinliğini ise potansiyelize eder [33.35]. β_2 adrenerjik aerosollerin, sık olarak ve aşırı dozda inhalasyonunun kalp durması ile ölüme yol açabileceği bildirilmiştir. Püskürtücü freon gazının veya bu gazın β_2 adrenerjik ilaçla etkileşiminin, kardiyak yan tesiri artırma potansiyeli mevcuttur [9].

β_2 adrenerjik reseptör agonistleri oral yolla verildiklerinde, inhalasyon yoluna kıyasla küçük hava yollarında daha belirgin etki gösterirler (44). Ancak en az yan etki ve düşük dozla maksimum etki inhalasyon yoluyla sağlandığı için, ilacın inhalasyonla uygulanması tercih edilir (29). İlacın inhalasyonla, direkt hedef organa verilmesi ile çok daha hızlı etki elde edilir. 5 dakika içinde ölçülebilen düzeyde bir bronş genişletici etki oluştururlar. 10 dakikada maksimum etkilerinin, %80-90'ına ulaşırlar. Basınçlı aerosollerle verilen dozun, ancak %10'u akciğere ulaşmakta ve bir püskürtmede, aynı derecede bronkodilatasyon yapan oral dozdan 40 kez daha az etkili madde bulunduğu halde, maksimum etki elde edilmektedir (9.35.44).

β_2 adrenerjik reseptör agonistleri inhalasyonla, ihtiyaç durumunda günde 3-4 kezden fazla alınmamalıdır. Inhalasyonla kullanılan uzun etkili formları (formoterol ve Salmeterol), erken ve geç astma yanıtını ve histaminle indüklenen havayolu duyarlılığını inhibe ederler. Enflamatuar hücre yanıtını ise azaltmadıkları bildirilmiştir. Nokturnal astma semptomlarının kontrol altına alınmasında, antiinflamatuar ilaçlar ve steroid dozunun düşürülmesinde yararlı oldukları bildirilmektedir (4.9).

Tablo-6'da çeşitli β adrenerjik reseptör agonistlerinin, adrenerjik reseptörlere etki şekilleri ve tek doz inhalasyonla meydana gelen etki süreleri özetlenmiştir (1.8).

Tablo-6: Çeşitli β adrenerjik ilaçların, adrenerjik reseptörlere etki şekilleri ve tek doz inhalasyonla meydana gelen etki süreleri

	Alfa	Beta ₁	Beta ₂	Etki süresi (saat)
Epinefrin	+	+	+	
Efedrin	±	+	+	
İsoproterenol	zayıf	+	+	1-2
İsoetharine	-	±	+	1-2
Metaproterenol	-	±	+	3-4
Terbutalin	-	±	+	4-8
Carbuterol	-	±	+	4-8
Fenoterol	-	±	+	4-8
Salbutamol	-	±	+	4-8
Salmeterol	-	±	+	12-14
Formoterol	-	±	+	12-14

NOT : +, tam etkinliği; ±, minimal etkinliği ifade eder.

Selektif β_2 adrenerjik reseptör agonisti (β_2 adrenerjik) ilaçlar:

1. **Orsiprenalin (metaproterenol):** Kimyasal olarak izoprenalin izomeridir. Oral olarak, günde 3-4 kez 10-20 mg , inhalasyonda ise 0.65 mg'lık dozda bir puff yapılır ve aradan 3-4 saat geçmeden tekrarlanmamalıdır. Enjeksiyon yolu ile 1.5 mg IM veya SC uygulanır. Etki 5-30 dak. sonra başlar; 2-5 saat devam eder (4).

2. **Terbütalin:** Kimyasal bakımdan orsiprenalin'in N-tersiyer butil türevidir. Orsiprenaline göre daha selektiftir. Oral alındığında, günde 3 kez 2.5-5 mg verilir. İnhalasyon yolu ile günde 4x2 puff (100 μ g/puff etken madde), enjeksiyon yolu ile de SC 0.25 mg ve 15-30 dakikada tekrarlanabilir fakat 4 saat içinde total doz 0.50-0.75 mg'ı geçmemelidir. %1'lik solüsyonları nebülizörde kullanılır. En sık yan etkisi tremordur (33). Nebülizasyon dozu, 0.2-0.3 mg/kg/saat'dir (total saatlik maksimum doz 10 mg, 2cc SF içinde) (29).

3. **Carbuterol:** Farmakolojik olarak aşağıda bahsedilen salbutamole benzer ve yüksek derecede selektif, uzun etkili bir β_2 adrenerjik reseptör

stimülatörüdür (33).

4. Fenoterol: β_2 adrenerjik reseptörlere çok selektif bir metaproterenol derivesidir. Oral ve inhaler olarak kullanılır. Terbütalin ve salbutamol kadar potenttir. Erişkinlerde inhalasyonla 180-360 μg dozunda, günde 3 kez kullanılır. Oral yolla günde 3-4 kez 5 mg olarak verilir (35).

5. Salbutamol (albuterol): Bir saligenindir. Çok selektif bir β_2 adrenerjik reseptör agonistidir. Potent ve emin bir bronkodilatatördür. Bronşiyal astma nöbetlerinin önlenmesi için daha çok inhalasyon yoluyla kullanılır. Ölçülü basınçlı inhalatörünün her bir puff'u 100 μg ilaca eşdeğer olup, her defasında 2 puff kullanılır. Etkisi 5 dakikada başlar, 30-40 dakikada maksimuma çıkar ve 4-8 saat kadar sürer. Bu şekilde günde 3-4 kez uygulanabilir (33,35). Kuru toz halinde inhalasyona uygun formları, bir kezde 200-400 μg dozunda inhale edilir. Yan etkileri, inhalasyon şeklinde uygulandığında daha düşüktür. Diğer β_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin yan etki özelliklerini taşır. En sık taşikardi ve tremor gözlenir (3,32). Akut bronşiyal astma ataklarının tedavisinde ve egzersize bağlı bronkospazmda prevantif olarak etkilidir (3,33).

Salbutamol, intravenöz olarak uygulandığında prematüre doğumu inhibe eder. Muhtemelen, pankreatik β_2 adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu sonucu, insülin salınımı nedeniyle serum potasyum seviyesinde düşmeye sebep olabilir. Bu nedenle, familial periodik paralizi atakları ile birlikte olan hiperkaleminin tedavisinde faydalı oldukları bildirilmiştir (33).

6. Salmeterol: Uzun etkili, yan etkileri az, selektif β_2 adrenerjik reseptör agonistidir. Taşiaritmi görülmemesi ve günde iki kez inhalasyonunun yeterli bronkodilatasyon sağlaması (12 saat'lik etki) avantajıdır. Salmeterolün 50 μg 'lık dozu, salbutamolün 200 μg 'lık dozuna eşit etki sağlar (4).

7. Formoterol: Uzun etkili katekolamin analogu olup, potent bir β_2 adrenerjik reseptör agonistidir. İn hale formu, salbutamolden 10 kat daha potenttir. Yaşlılarda iyi tolere edilir. 12 saat etkilidir. Yan etkileri azdır ve %10 vakada tremor izlenir. Doz 24 μg /gün dür. Formoterol inhalasyon tedavisindeki hastalarda, ekstra inhalasyonlara ve steroid kullanımına gerek kalmaz. Nokturnal astma tedavisinde de iyi sonuç alınır (46).

Ülkemizde bulunan selektif β_2 adrenerjik ilaçların inhaler formları Tablo-7'de, oral formları ise Tablo-8'de gösterilmiştir (44).

Tablo-7: Ülkemizde bulunan inhaler β_2 adrenerjik ilaçların müstahzar isimleri, doz ve etki süreleri

İlaç adı (müstahzar adı)	Şekli	Etken Madde Miktarı	Önerilen Doz
Orciprenalin sulphate (Alupent)	Aerosol	750 μ g/puff	750-1500 μ g günde 4-6 defa
Salbutamol (ventolin) (salbutol) (ventide) (salbulin) (ventolin)	Aerosol	100 μ g/puff	200 μ g günde 3-4 defa
	Rota caps	200-400 μ g/cap	400 μ g günde 3-4defa
	Respiratör solüsyonu	5 mg/ml	2.5-5 mg (%0.1 veya % 0 . 2 oranında sulandırılır)
	Nebülizör solüsyonu	2.5 mg / 2.5ml	Günde 3-4 defa
Terbütalin sulphate (Bricanyl)	Aerosol	250 μ g/puff	250-500 μ g günde 3-4 defa
	Nebülizör solusyonu	2.5 mg/ml ve 10 mg/ml	2.5-10 mg günde 3-4 defa
Salmeterol (serevent) (astmerole)	Uzun etkili inhaler	25 μ g/puff	50-100 μ g günde 2 defa
	Rota caps	50 μ g	50-100 μ g günde 2 defa
Formoterol (Foradil)	Uzun etkili inhaler	12 μ g/puff	12 μ g günde 2 defa

Tablo-8: Ülkemizde bulunan oral yol ile kullanılan β_2 adrenerjik ilaçların müstahzar isimleri, doz ve etki süreleri.

İlaç Adı (Müstahzar Adı)	Şekli	Etken Madde Miktarı	Önerilen Doz
Orciprenalin (Alupent)	Tablet	20 mg	Günde 3-4 defa
Salbutamol (Ventolin)	Tablet	2 mg, 4 mg	Günde 3-4 defa
(Salbutol)	"	" "	" "
(Volmax)	Uzun etkili tablet	4 mg, 8 mg	8 mg, geceleri veya
(Salbutam-SR)	" " "	" "	günde 2 kez
Terbutalin (Bricanyl)	Tablet	2.5 mg	Günde 2-3 kez
	Uzun etkili tablet	5-7.5 mg	Geceleri veya günde 2 kez

C2. Antikolinergik ilaçlar: Doğal alkaloid olan tersiyer ve bunların sentetik formu olan kuvaterner amonyum bileşikleri olmak üzere 2 gruptur (Tablo-9) (4).

Tablo-9: Bazı antikolinergik bileşikler.

A.Tersiyer amonyum bileşikleri	B.Kuvaterner amonyum bileşikleri
-Atropin	-Atropin metil nitrat
-Scopolamin	-Glukopyrolate
-L.Hyosiyamin	-Ipratropium bromide
-Homatropin	-Oxitropium
	-Deptropine

Antikolinergik bronkodilatator etki üç mekanizmayla olur:

1. Normal kişilerde veya bronkospazmı olan hastalarda, bronş düz kaslarında ve mukoza salgı bezi hücrelerinde bulunan muskarinik tipteki kolinerjik reseptörlerin etkisini, asetilkolinle kompetitif inhibisyona girerek bloke etmek suretiyle, hücre içindeki c-GMP düzeyini azaltarak, bronkokonstrüktör nitelikte olan parasempatik tonüsü etkisiz duruma getirirler (parasempatolitik veya atropin benzeri etki). Böylece zorlu ekspirasyon hacmini arttırırlar ve bronkodilatasyon yaparlar.

2. Vagovagal refleksleri inhibe ederler.

3. Bronş çeperindeki parasempatik postgangliyonik sinir uçlarından salıverilen asetilkolinin, bu uçların yakınındaki mast hücrelerinin muskarinik reseptörlerini aktive etmesini ve bronkokonstrüktör etkili ve mukus salgısını arttırıcı mediatörlerin açığa çıkmasını önlerler (43.47).

Bu grupta, günümüzde oldukça popüler olan, KOAH'da bronkodilatator tedavide ilk seçenek olarak önerilen; bronşiyal astmada da β_2 adrenerjik ilaçlara alternatif olarak kabul edilen ipratropium bromide sık kullanılmaktadır (4).

Tersiyer (atropin sülfat) ve kuvaterner (ipratropium bromide) amonyum bileşiklerinden birer örnek farmakolojik özellikleriyle karşılaştırılmıştır:

C2a. Atropin sülfat:

Üç değerlikli bir amonyum bileşiği olan atropin, inhalasyon yoluyla uygulandığında, yapısal özelliği nedeniyle hava yollarından sistemik dolaşıma emilir ve bronşlardan daha erken kaybolduğundan etki süresi ipratropium bromide'den daha kısadır. Sistemik emilimi nedeniyle, ağız ve ciltte kuruluk, ciltte kaşıntı, taşikardi, miyozis, bulanık görme, 5 mg'ın üzerinde emiliminde konuşma ve yutma zorluğu, ciltte ısı artışı ve kızarma, kan-beyin bariyerini kolayca geçtiğinden bellek, öğrenme ve duyu bozuklukları, konfüzyon, konvülsiyon, glokom ve idrar kesesi boynu obstrüksiyonu, atropin uygulamasının yan etkileridir (37.47).

C2b. İpratropium bromide (Sch-1000):

Kuvaterner azot içeren sentetik bir atropin derivativesi olup (N-isopropyl-notropinetropic acid ester methyl bromide), yağlarda erimez, bu nedenle mide-barsak sisteminden absorpsiyonu zayıf olduğundan oral kullanılmaz, inhalasyon yoluyla etkili antikolinergik bir ilaçtır (35).

Aerosol müstahzarların türüne göre, her puff'unda 20 veya 40 μ g etken madde bulunur. Mutad dozu erişkinlerde 40-80 μ g'dır. Günde 3-4 kez verilir. Bir

kezik doz 120 µg'a kadar yükseltilebilir. Genellikle 80 µg'lık bir dozla, maksimum bronkodilatasyon elde edilmektedir. Nebülizasyon dozu günde 4 kez 100-500 µg'dır (4.33.43).

İPR'e bronkodilatatör cevap, genel olarak β adrenerjik agonistlerden daha yavaş gelişir. β adrenerjik agonistlerin inhalasyonundan 5-15 dakika sonra pik etki elde edilirken, İPR inhalasyonundan itibaren maksimum etkinin %50'si ilk 3 dakika içinde, %75-80'i ilk 15-30 dakika içinde, tamamı veya tamama yakın kısmı ise 1,5-2 saat içinde elde edilir. Bu nedenle astma atağında ilk seçenek olarak düşünülmemektedir (4.43). İn hale antikolinergic ilaçların doz, preparat ve etki süreleri Tablo-10'da gösterilmiştir (3).

Tablo-10: İn hale antikolinergic ilaçlar.

İlaç	Doz	Zaman (saat)
İpratropium bromide		
İnhaler	40-120 µg	6-8
Nebülizör sol.	0.5 mg	6
Atropin sülfat neb. sol.	≤ 0.025 mg / kg	6-8
Atropin metilnitrat neb. sol.	1.5 mg	6-10
Oksitropium bromide inhaler	0.2-0.5 mg	8-10
Glikopyrolat neb. sol.	0.2-1.0 mg	6-12

NOT: neb. : Nebülizör, sol. : Solusyonu

Atropin inhalasyonunun, hava yollarında mukus sekresyonunun miktarını ve vizkozitesini arttırıcı etkisi vardır. Ayrıca silier aktivite hızını, mukus transport hızını düşürdüğü gösterilmiştir. İPR ise, balgam ve bronşiyal sekresyonun miktarı ve vizkozitesini etkilemediği; muko-silier motiliteyi ise ya hiç etkilemediği veya uygulanmasını takiben stimüle ettiği; mukus transportunda herhangi bir etki yapmadığı bildirilmektedir (43.48). İPR maksimal inhalasyon dozlarında, normal kişilerde ve hatta dar açılı glokomlu hastalarda bile intra oküler basıncı etkilemediği, önemli kardiyovasküler yan etkilere neden olmadığı, mesane boynu obstrüksiyonuna yol açmadığı, arteriyel kan gazlarında değişiklik meydana getirmediği, uzun süre kullanılmasına rağmen, etkinliğinde azalma-tolerans oluşmadığı gösterilmiştir (43).

İPR'in arasına yol açtığı bronkokonstrüksiyonun, kolinerjik reseptörlerin alt tipi olan muskarinik M₂ reseptör blokajına, bileşiminde bulunan bromür iyonuna hassasiyete, nebülizasyon solusyonundaki koruyucu maddeye veya solusyonun hipotonisitesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (3.37).

İPR, yapısal özelliği nedeniyle, inhalasyonla bronşlara uygulandığında, bronş mukozasından çok az (inhale edilen dozun %1'i) absorbe edilir. Kan-beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle, atropinden iki kat potent bronkodilatatör olduğu halde, önemli yan etkileri yoktur (35).

Minör yan etkileri ise, inhalasyon sonu ağızda kötü tat, boğazda gıcıklanma, öksürük ve ağız kurumasıdır (37).

Egzersize bağlı astmada bazen etkili olan inhale antikolinerjik ilaçlar, psikojenik astmada ise etkilidirler (4). Profilaktik amaçla kullanıldıklarında, erken ve geç allerjik reaksiyonları ve egzersiz sonrası görülen reaksiyonları azaltmazlar (3.29). Ayrıca nonatopik astmalı hastalarda, açık allerjenik astmalılara göre; yaşlılarda da gençlere göre daha etkili oldukları bildirilmektedir (37). 40 yaşın üzerinde ve uzun süreli astma hikayesi olan hastalarda daha etkili oldukları bildirilmiştir (43).

Astmalı hastalarda genellikle β adrenerjik ilaçlara yeterli cevap vermeyen veya onların yan tesirleri nedeniyle kullanılamadığı hastalarda teofilinlerden önce alternatif ilaç olarak önerilmektedirler. Hatta bu vakalarda daha tesirli oldukları bildirilmektedir (3.9.43). Astmada, β adrenerjik ilaçlarla kombine edilmesinin aditif etki yaptığını bildirir yayınlar da vardır (48).

İPR'in primer etkisinin, büyük ve orta çaplı hava yollarında görüldüğü; β adrenerjik ilaçların ise buna ilaveten, primer olarak küçük hava yollarını etkiledikleri bildirilmiştir (29.37).

İPR'in asıl yararlı olduğu hastaların KOAH' lı hastalar olduğu ve bu vakalarda bronkodilatatör amaçla ilk tercih ilacı olması gerektiği savunulmaktadır (3.47). KOAH'lı hastalarda, astmalılara göre daha etkili olma nedeni olarak, kolinerjik tonüsün KOAH'da, astmadan daha fazla olmasıyla açıklanmaktadır (43). Bazı yayınlarda, mutad dozuyla, yüksek dozda uygulanması arasında etkinlik açısından anlamlı farkın olmadığı bildirilmektedir (3).

C3. Metil ksantinler: Bronkodilatatör amaçla en sık kullanılan şekli teofilindir. Çeşitli türevleri vardır. En sık kullanılan türevi olan aminofilin, teofiline etilen diamin radikalının eklenmesiyle, daha çözünür hale getirilmiş bir bileşiktir (35). Etki mekanizması açık değildir. Bu gün şu görüşler öne sürülmektedir:

1. *Prostaglandin inhibisyonu.*
2. *Endojen katekolamin serbestleşmesi.*
3. *Beta-2 agonist aktivasyonu.*
4. *c-GMP inhibisyonu.*
5. *Diyafragmatik kasılma gücünün arttırılması.*
6. *Mast hücrelerinden mediatör salınımının engellenmesi.*
7. *Adenozin reseptör blokajı.*
8. *İntrasellüler Ca⁺⁺ 'a bağlı olayların engellenmesi (4.33.44).*

Bu gün için en popüler olan görüş, adenozin reseptör blokajıdır (4). Teofilinin, kısa etkili oral, sıvı, klasik tablet ve enterik tablet formlarının absorpsiyonları hızlı ve düzensizdir. Serum düzeyleri ileri derecede dalgalanma gösterir, kolaylıkla toksik düzeye ulaşabilirler. Yan etki riskleri yüksektir. Rektal uygulamada düzensiz emilmesi ve proktit yapabilmesi nedeniyle, bu formlar, bugün tercih edilmemektedirler (4). Bu gün tercih edilenler yavaş salınan teofilin preparatlarıdır. Absorpsiyonları yavaş fakat düzenlidir. Plazma pik düzeyine 4-6 saatte ulaşırlar. Yarı ömürleri ortalama 12-14 saattir. Günde iki kez verilerek, yaklaşık 3 gün içinde nisbeten sabit serum düzeyine ulaşırlar. Serum düzeyleri fazla dalgalanma göstermez, bu nedenle toksik etkileri az görülür. 14 saatten sonra (günde 1 kez verilirse) plazma düzeyleri terapötik düzeyin altına düşer (49).

Karaciğerde %90 oranında metabolize edilerek, böbreklerden de %10 oranında değişmeden elimine edilirler. Terapötik serum düzeyi 10-20 µg/ml'dir (33). Teofilin metabolizması, çeşitli faktörlerden etkilenir (Tablo-11) (4).

Tablo-11: Teofilin metabolizmasını etkileyen faktörler.

A.Kilrensi hızlandırıcılar	B.Kilrensi yavaşlatanlar
-Sigara	-Kor pulmonale
-Yüksek proteinli diet	-Konjestif kalp yetmezliği
-Düşük karbonhidratlı diet	-Karaciğer yetmezliği
-Kistik fibrozis	-Enfeksiyon
-Fenitoin	-Ateş
-Fenobarbital	-Makrolid antibiyotikler
-Karbamazepin	-Kinolon antibiyotikler
	-Propranolol
	-Allopurinol
	-Oral kontraseptifler

En sık görülen yan etkiler, bulantı, kusma ve baş ağrısıdır. Mukozalar üzerinde lokal tahriş edici etkisi vardır bu nedenle inhalasyonla kullanılmaz. Hayatı tehdit eden iki yan etkisi ise ventriküler aritmi ve büyük kasılma nöbetleridir. Yan etkiler serum düzeyi ile ilişkilidir. Bulantı genellikle 15 µg/ml ve üzerinde, ventriküler aritmiler 35 µg/ml üzerinde, büyük kasılma nöbetleri de 40 µg/ml ve üzerinde görülürler (4.44). Daha nadir olarak gastrik kanama bildirilmiştir. Ayrıca, sinirlilik, karın ağrısı, baş dönmesi, ajitasyon, postüral hipotansiyon yapabilir. Peptik ülserlilerde kontrendikedir. Bu nedenlerle serum düzeyi kontrolü ile uygulanması önemlidir (35). Oral günlük doz, 10 mg/kg (maksimum 900 mg) dir. Karaciğer ve kalp yetmezliğinde bu doz 4-8 mg/kg düzeyinde hesap edilir. Astma krizinde IV ve infüzyon şekli tercih edilir. IV olarak bir defada başlangıç yükleme dozu, 5-6 mg/kg (maksimum 400 mg ilaç eşdeğeri) dir. IV enjeksiyon, 20 ml SF ile sulandırılarak 1 dakikada 25 mg ilaç miktarını geçmeyecek hızda uygulanır. Hızlı enjeksiyon aritmi ve kalp durması yapabilir (33). İnfüzyon hızı aşağıdaki şekilde uygulanır (Tablo-12) (35):

Tablo-12: Teofilin infüzyon hızının hesaplanması.

Erişkin	İnfüzyon hızı mg / kg / saat
Sigara içmeyen	0.40
Sigara içen	0.70
Kalp ve karaciğer yetmezliğinde	0.20

Bazı yayınlarda uzun etkili formlarının astmanın nokturnal semptomlarının kontrolünde yararlı olduğu bildirilmekte (9); bazı yayınlarda da beklenen yararın sağlanamadığı bildirilmektedir (49).

Serum düzeyi kontrol imkanı yoksa, infüzyona 24 saatten daha uzun süre devam edilmemelidir. Hasta 24 saat içinde teofilin almışsa başlangıç dozu %50 azaltılmalıdır. Bu nedenlerle β adrenerjik ilaçlar ve inhale antikolinerjik ilaçlardan sonra 3. sırada tercih edilmektedirler (9.35). Antienflamatuar özelliği nedeniyle kronik astmanın günlük tedavisinde, metil ksantinler (teofilinler)'in yavaş salınımlı formları tercih edilebilir (29).

C4. Kortikosteroidler: Astmadaki ve KOAH'daki etkileri aşağıdaki

şekilde özetlenebilir:

- Araşidonik asit metabolizmasını inhibe ederler.
- Hücre içine kalsiyum girişini düzenlerler.
- Bronkokonstriktör mediatör cevabını baskırlarlar.
- Katekolaminlere ve adrenerjik nörotransmitterlere cevabı arttırlar.
- Enflamasyon mediatörlerinin salınımını inhibe eder.
- Antijen-antikor birleşmesini izleyen iltihabi cevabı (iltihabi hücre kemotaksisi ve migrasyonu) engellerler.
- Lizozomal enzimlerin salınımını inhibe ederler.
- Vasküler permeabiliteyi düzeltirler. Pulmoner vasküler direnci düşürürler.
- Fibroblast yapımını baskılayarak akciğerde skar dokusu gelişimini önlerler.
- Anormal mukus yapımını azaltırlar.

Bu etkileriyle mukazal ödemi ve enflamasyonu giderici rol oynayarak hava yolu hiperreaktivitesini ve obstrüksiyonunu önlerler (4.33.34).

Steroidler, oral, I.V., I.M. ve inhalasyon şekillerinde kullanılmaktadırlar (29). Diğer formlara göre yan etkileri belirgin olarak hafif ve seyrek olan oral inhaler formlar, ilk tercih olmalıdır. İnhalasyonda yeterli proflaksi elde edilemezse, oral/parenteral şekiller uygulanabilir (29.35). Oral steroidler, uzun süreli kullanılacaksa, mümkün olan en düşük dozda kullanılmalıdırlar (3-7 gün yükleme sonrası iki günde bir veya günde tek doz). Kortikosteroid inhalasyonu (günde maksimum 2 mg) spacer aleti ile verilmelidir. Hastalar oral kortikosteroidden, yüksek doz inhaler kortikosteroid uygulamasına geçildiğinde, adrenal yetersizlik yönünden yakından takip edilmelidirler (9).

Bazı sistemik steroidlerin, rölatif antienflamatuar etkinliği ve plazma yarı ömürleri Tablo-13' de özet olarak gösterilmiştir (34).

Tablo-13: Bazı sistemik steroidlerin özelliklerinin kıyaslanması

Bileşik	Eşdeğer Etki Gösteren Doz (mg)	Antiinflamatuvar Etki	Sodyum Tutucu Etki	Biyolojik Yarı Ömür (saat)
Hidrokortizon	20	1	1	8-12
Prednizolon	5	4	0.25	18-36
Metilprednizolon	4	5		18-36
Triamsinolon	4	5		18-36
Deksametazon	0.75	25		36-54
Betametazon	0.60	25		36-54

Steroidler akut astma nöbetlerinde akut küratif etkili değillerdir ve akut nöbet sırasında tek başlarına kullanılmamaktadırlar. Nöbeti geçirebilen primer bronkodilatör ilaçlarla birlikte onların etkinliğini pekiştirmek için kullanılabilirler (35). İnhalasyon kortikosteroidlerinin astma ve KOAH'da, endikasyonları aşağıda belirtilmiştir (30,34).

- 1.Kronik astmalı, sürekli olarak kortikosteroid kullanmak zorunda olanlar,
- 2.Tekrarlayan akut epizodları olan veya non spesifik kronik prodüktif öksürüğü olan hastalar,
- 3.Belirgin semptomları olmayan fakat normal düzeyin altında akciğer fonksiyon testlerine sahip hastalar,
- 4.Sezona bağlı şikayetleri olan allerjik astmalı hastalar,
- 5.Diğer tedavilere dirençli hastalarda veya diğer bronkodilatörlerin etkinliğini arttırmak amacıyla,
- 6.Sistemik steroidlerin yan etkileri bulunduğu veya sistemik steroidlerle kontrol edilemeyen hastalarda. (Bkz. Sayfa:10).

Bunlardan ülkemizde de bulunanlar, beklametazon dipropiyonat ve budesoniddir (34). Status durumlarında ve ağır krizlerde inhaler formların etkileri yoktur. Diğer şekiller kullanılır (29). İnhaler kortikosteroidlerin en sık görülen yan etkisi oral kandidiazisdir. Bazı hassas kişilerde wheezing ve ses kısıklığı görülebilmektedir. İnhaler steroidlerin diğer yan etkileri arasında, adrenal supresyon, osteopeni, mani, ses kalınlaşması, sub kapsüler katarakt sayılabilir

(3). Ayrıca bronş ve akciğer dokusunda atrofi yapıp yapmadıkları, enfeksiyon riskini artırıp, artırmadıkları belirsizdir. İnhaler ilacın spacer ile kullanılması yan etkileri azaltır ve etkinliği artırır (4). Bunların, günlük doz olarak 1500-1600 µg'a kadar adrenal supresyon yapmadıkları bildirilmiştir (4.34). İnhalasyon steroidleri ve etki dereceleri, Tablo-14'de görülmektedir (34).

Tablo-14: İnhalasyon kortikosteroidler (yerel kortikosteroidler).

Yerel kortikosteroidler	Etki Derecesi
Betametazon	0.8
Deksametazon	0.8
Beklametazon	0.8
Deksametazon izonikotinat	8.0
Triamsinolon asetonid	100.0
Baklametazon dipropiyonat	500.0

Kortikosteroidlerin, kronik bronşitli bazı hastalarda da, akut alevlenmeler ve solunum yetmezliğinde, hava akımını dramatik şekilde düzelttikleri gösterilmiştir (1.30). Stabil KOAH'lı hastalardaki etkileri ise tartışmalıdır. Bu stabil hastaların da %13-29'u yüksek doz steroid tedavisinden fayda görmektedir (42).

KOAH'da β adrenerjik ilaçlarla birlikte kullanıldıklarında, noktürnal hipoksemi, hiperkapni ve bunlara bağlı komplikasyonları engelledikleri bildirilmektedir (50).

C5. Prostaglandinler (PG-E₁ ve PG-E₂ inhalasyonu gibi):

Henüz araştırma safhasında olduğundan rutin tedaviye girmemiştir (35).

C6. α adrenerjik reseptör blokörleri: Araştırma safhasında olduklarından; **MgSO₄ solüsyonunun** İ.V. infüzyonunun ise, risk-yarar açısından tedavi değerleri, genellikle yeterli bulunmadığından rutin kullanılmamaktadırlar (35).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 1994 ve Şubat 1995 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniğinde yapılmıştır.

Çalışma, bronşiyal astma ve KOAH tanısı ile izlenmekte olan iki ayrı grup hastanın oluşturduğu toplam 21 kişiye uygulandı. Astmalı hasta grubunun seçiminde:

1. Anamnez, fizik muayene ve SFT ile astma tanısı konulan,
2. Salbutamol inhalasyonu ile FEV₁ değerlerinde %15'den fazla düzelme görülen,
3. Bazal FEV₁ değerleri olması gerekenin %40 ile %80'i arasında (orta veya hafif derecede astım kliniğine sahip) olan,
4. Önemli başka hastalığı (iskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler, kor pulmonale, hipertiroidi, diabet veya hipertansiyon) olmayan ve çalışmaya istekli olan hastalar tercih kriterleriydi.

Ciddi astma kliniği (FEV₁ değerleri beklenenin %25'inden daha düşük) olan, sigara kullanan, düzenli bronkodilatatör ilaç kullanma ihtiyacı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Astmalı hastalarda etyolojik ayırımı gidilmedi.

KOAH'lı hasta grubunun seçiminde:

1. Klinik ve radyolojik olarak KOAH tanısı alan, sigara içme hikayesi olan,
2. İskemik kalp hastalığı, kardiyak aritmiler, kor pulmonale, hipertiroidi, diabet veya hipertansiyon gibi ciddi başka hastalığı bulunmayan,
3. Başlangıç FEV₁ değerleri beklenenin %30 ile %60'ı arasında, belirgin hava yolu obstrüksiyonu (1500 ml'den düşük) olan, fakat 500 ml'den daha az olmayan,
4. Akut alevlenme kliniği olmayan, kısmen stabil durumda olan ve bronşiyal astma düşündürülen hikaye vermeyen, uzun süre bronkodilatatör ilaç tedavisine ihtiyacı olan ve çalışmaya istekli hastalar tercih edildi.

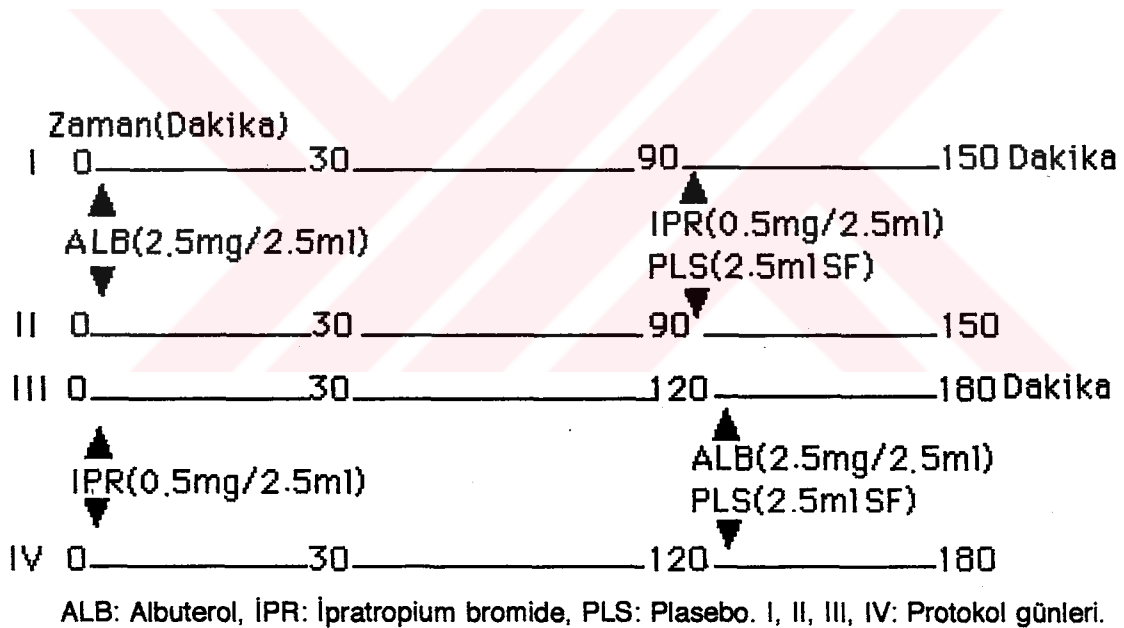
Astmalı hastaların tamamı aralıklı β_2 adrenerjik reseptör agonistler, bunlara ilave olarak 4 hasta aralıklı teofilin preparatları, 7 hasta da aralıklı inhale steroid kullanmaktaydı.

KOAH'lı hastaların tamamı aralıklarla değişik oral bronkodilatatörleri, ayrıca 7 hasta sürekli inhale β_2 adrenerjik reseptör agonistleri ve 5 hasta da

aralıklı inhale steroidleri kullanmaktaydı.

Çalışma süresince her hastanın yatışı yapılarak, çevresel standardizasyonları amaçlandı. Çalışma öncesi hastaların fizik muayeneleri, rutin laboratuvar tetkikleri, Waters ve rutin göğüs röntgen filmleri, EKG ve bazal spirometrik ölçümleri, tansiyon arteriyel ve nabız ölçümleri tamamlanarak kaydedildi.

Çalışma başlangıcından en az 48 saat önce metil ksantinler, steroidler, oral ve uzun etkili inhaler β_2 adrenerjik reseptör agonistleri ve en az 14 saat önce de kısa etkili inhaler β_2 adrenerjik reseptör agonistleri kesildi. Test süresince hastalara test solüsyonları dışında başka bir ilaç verilmedi. Test solüsyonları, her iki grup hastaya da aynı protokollerle uygulandı. İnhalasyon ajanları birbirini izleyen 4 ayrı günde aynı saatlerde başlayan (saat 09.³⁰) 4 ayrı protokolle uygulandı. 4 protokolün her biri farklı bir günde uygulandı. Her bir bronkodilatatör protokolü de rastgele seçildi. Protokollerde uygulanan nebülizör dozları ve SFT'nin ölçüm zamanları Şekil-4'de gösterilmiştir.



Şekil-4: Solunum fonksiyon testleri ve test solüsyonlarının (bronkodilatatör ve plasebo) uygulanış protokolleri.

Test solüsyonları şu şekilde hazırlandı:

1. Fizyolojik tuzlu su (SF) 2.5 ml (plasebo),

2. İpratropium bromide 0.5 mg (%0.025'lik solüsyonundan 2 ml: Atrovent LS %0.025 solüsyon 20 ml Boehringer Ingelheim-Germany) 0.5 ml fizyolojik tuzlu su içinde,

3. Albuterol, 2.5 mg/2.5 ml'lik ampul halinde hazır nebülizör solüsyonu (Ventolin Nebules 2.5 mg, %0.1'lik 2.5 ml lik ampul Glaxo),

Test solüsyonları ultrasonik nebülizatör (Pulmo-Sonik Nebulizer, DeVilbiss, Somerset, Pennsylvania) cihazıyla, belirlenen protokol dahilinde oda havasında, özel ağızlıkla haznedeki solüsyonlar bitinceye kadar (yaklaşık 10 dakikada) inhale ettirildi. Test solüsyonlarındaki etken bronkodilatatör miktarı, bir kezlik kullanım için tavsiye edilen mutad dozları içeriyordu.

Her protokol gününde birbirini izleyen toplam iki ayrı inhalasyon (ilk ve ikinci inhalasyonlar) uygulandı. Başlangıç inhalasyonu olarak ALB'ün uygulandığı protokol çiftinden birinde, başlangıç inhalasyonunu takip eden 90'ıncı dakika sonunda ikinci inhalant olarak İPR eklendi. ALB'ün başlangıç inhalantı olduğu diğer protokolda, ikinci inhalant olarak, ilk inhalasyonu takip eden 90'ıncı dakika sonunda plasebo inhalasyonu eklendi. ALB inhalasyonu ile başlayan her iki protokolda da ilk inhalasyon öncesinde, ilk inhalasyonu takip eden 30'uncu ve 90'ıncı dakikada eklenen ikinci inhalasyon öncesinde ve ikinci inhalasyonu takip eden 60'ıncı dakikada spirometrik ölçümler yapıldı.

Başlangıç inhalasyonu olarak İPR'in uygulandığı protokol çiftinden birinde, ilk inhalasyondan sonraki 120'inci dakikada ALB eklendi. Diğerinde İPR inhalasyonundan sonraki 120'inci dakikada plasebo eklendi. Bu protokol çiftinde ilk inhalasyon öncesinde, takip eden 30'uncu dakikada ve 120'inci dakikada eklenen ikinci inhalasyon öncesinde ve ikinci inhalasyonu takip eden 60'ıncı dakikalarda spirometrik ölçümler yapıldı. İPR'in ilk inhalasyon olduğu protokol çiftinde, İPR'in maksimal etkisinin ALB'den daha geç (ortalama iki saatte) ortaya çıkması nedeniyle, ikinci inhalasyon, diğer protokol çiftinden daha geç (ilk inhalasyondan 120 dakika sonra) uygulanmıştır.

Spirometrik ölçümler mikrokompüterize (SPIROSIFT 500, Fukuda Denshi, Japan) SFT cihazıyla, hasta oturtularak, oda ısısında, burun kısıkaçla kapatılarak yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi. Spirometrik parametrelerden FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%} ve PEF elde edildi. Bu parametreler kişinin yaş, boy ve ağırlığına göre olması gereken değerler ile birlikte çalışmamızda kullanıldı.

ALB ve İPR'in yalnız başlarına veya kombine olarak kullanılmaları ile spirometrik parametrelerde oluşturdukları değişiklikler, birbirleriyle ve plaseboyla paired t-testi kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Dört

protokolün her birinin başlamasından önce ölçülen her bir parametrik değişken için başlangıç değerleri, birbiriyle ilişkili olmayan kişisel sebeplere ait inhalasyon öncesindeki sistematik farklılıkların elde edilmesi için, tekrarlayan ölçümlerin varyans analizleri (ANOVA) testi kullanılarak istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır.

İstatistik değerlendirme, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD Başkanlığınca Macintosh-Colour Classic bilgisayar sistemi kullanılarak, Stat Wiew ve SPSS istatistik programlarından yararlanılarak yapılmıştır.



IV. BULGULAR

Çalışmaya alınan bronşiyal astmalı 11 hasta ve KOAH'lı 10 hastanın yaş, boy, ağırlık, hastalık süreleri ve başlangıç FEV₁ değerleri ortalamaları ile başlangıç FEV₁ değerlerinin beklenene göre yüzde ortalamaları Tablo-15'de gösterilmiştir.

Tablo-15: Astmalı ve KOAH'lı hastaların ortalama yaş, boy, ağırlık, hastalık süreleri ve başlangıç FEV₁ değerleri.

	Astmalı Hastalar	KOAH'lı Hastalar
Hasta sayısı (n)	11	10
Erkek/Bayan	3/8	7/3
Yaş (yıl)	37 (19-48)	57 (45-74)
Boy (cm)	160 (151-164)	162 (145-171)
Ağırlık (kg)	65 (53-77)	60.5 (46.5-73)
Hastalık süresi (yıl)	7.5 (1-15)	12 (4-20)
FEV ₁ (L)	1.79 (±0.44)	0.99 (±0.31)
FEV ₁ (% beklenen)	%61 (±14.4)	%38 (±10.2)

L: Litre, FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm; FEV₁ değerleri standart sapmalarla birlikte verilmiştir.

Astmalı hastalarda, dört protokolün her birine başlamadan önce ölçülen her bir parametrik değişkene ait başlangıç değerleri, birbiriyle ilişkili olmayan kişisel sebeplere ait inhalasyon öncesindeki sistematik farklılıkların elde edilmesi için, istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Herbir parametrenin (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%} ve PEF) dört ayrı protokoldeki başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuyordu (Tablo-16).

Tablo-16: Astmalı hastalarda dört ayrı protokolde incelenen parametrelere (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%} ve PEF) ait ortalama başlangıç değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Spirometrik Parametreler	UYGULANAN PROTOKOL				t-test
	Albuterol + İPR	Albuterol + Plasebo	İPR + Albuterol	İPR + Plasebo	
FVC	2.35 (±0.74)	2.13 (±0.82)	2.28 (±0.56)	2.17 (±0.58)	0.45=P>0.05
FEV ₁	1.75 (±0.63)	1.60 (±0.66)	1.71 (±0.49)	1.61 (±0.56)	0.53=P>0.05
FEV ₁ /FVC	74.46 (±9.17)	75.11 (±8.53)	75.00 (±8.38)	74.19 (±8.03)	0.53=P>0.05
FEF _{25-75%}	1.45 (±0.69)	1.37 (±0.81)	1.50 (±0.63)	1.35 (±0.68)	0.53=P>0.05
PEF	3.52 (±1.26)	3.43 (±1.37)	3.63 (±1.01)	3.40 (±1.21)	0.83=P>0.05

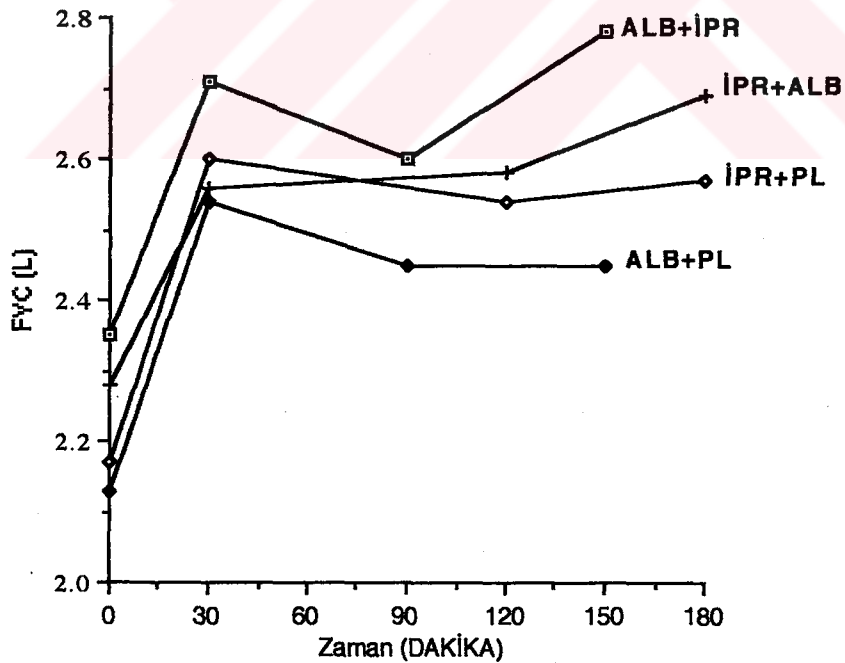
FVC (litre), FEV₁ (litre), FEV₁/FVC (%'de oran), FEF_{25-75%} (litre/saniye), PEF (litre/saniye). İPR: İpratropium bromide. Parantez içindeki rakamlar standart sapmalardır.

Astmalı 11 hastanın, albuterolün başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FVC değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.01). ALB'e 90'ıncı dakikada İPR eklenmesiyle FVC'de, inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluştu (P<0.05). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FVC değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.01). İPR'e 120'inci dakikada ALB eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre belirgin bir artış olmakla birlikte bu artış, istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05) (Tablo-17). FVC'de oluşan etki düzeyleri, grafiksel olarak Şekil-5'de gösterilmiştir.

Tablo-17: Astmalı hastalarda, dört ayrı protokol gününde ölçülen ortalama zorlu vital kapasite (FVC) değerleri, %'de artış oranları ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	FVC ORTALAMALARI (L) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ								
	Günleri	Başlangıç	30.DAK	%'de artış	t-test	90.DAK	150.DAK	%'de artış	t-test
I		2.35	2.71	%15	0.004	2.60	2.78	%6	0.014
		(±0.74)	(±0.50)		=P<0,01	(±0.55)	(±0.50)		=P<0,05
II		2.13	2.54	%19	0.001	2.45	2.45	%0.4	0.98
		(±0.82)	(±0.74)		=P<0.01	(±0.77)	(±0.74)		=P>0.05
III		2.28	2.56	%13	0.015	2.58	2.69	%4	0.15
		(±0.56)	(±0.39)		=P<0.05	(±0.45)	(±0.45)		=P>0.05
IV		2.17	2.60	%20	0.001	2.54	2.57	%0.13	0.61
		(±0.58)	(±0.36)		=P<0.01	(±0.39)	(±0.47)		=P>0.05

I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, parantez içindeki rakamlar standart sapmalarıdır.



ALB: Albuterol. İPR: İpratropium bromide, PL: Plasebo.
FVC: Zorlu vital kapasite, L: Litre.

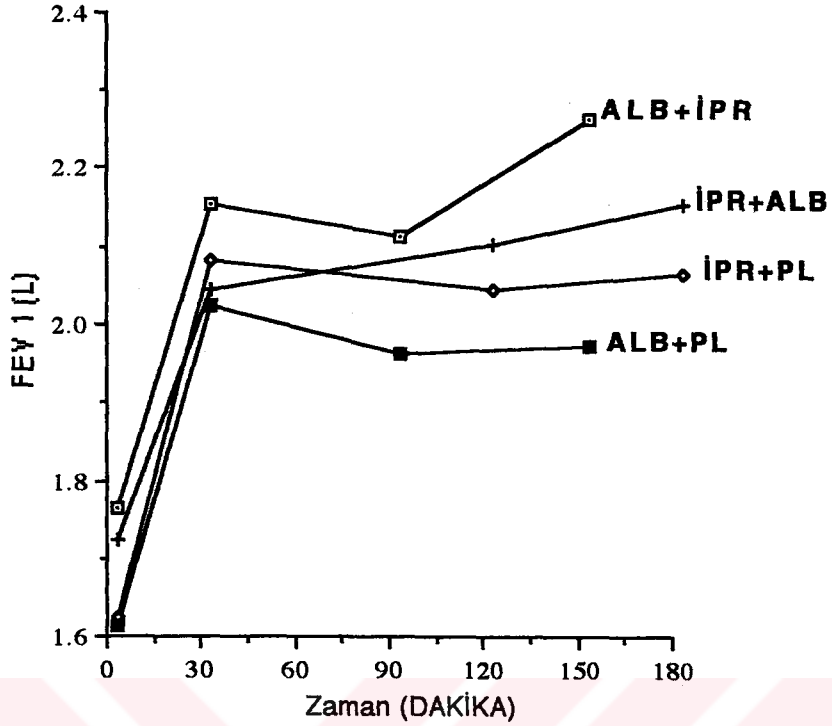
Şekil-5: Dört protokolde, FVC'de oluşan değişim düzeyleri.

Astmalı 11 hastanın, ALB başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEV₁ değerleri arasında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.001). ALB'e 90'ıncı dakikada İPR eklenmesiyle FEV₁'de oluşan artış, inhalasyon öncesi değerden ve plasebodan istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlıydı (P<0.001). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEV₁ değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.01). İPR'e 120'inci dakikada ALB eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere göre artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). İPR'e 120'inci dakikada plasebo eklenmesiyle ise FEV₁'de, ikinci inhalasyon öncesi değere göre hemen hiç artış olmadı ve istatistiksel olarak ilişki anlamsızdı (P>0.05) (Tablo-18). FEV₁'de oluşan etki düzeyleri, grafiksel olarak Şekil-6'de gösterilmiştir.

Tablo-18: Astmalı hastalarda, dört ayrı protokol gününde ölçülen birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁) ortalamaları, %'de artış oranları ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	FEV ₁ ORTALAMALARI (L) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ								
	Günleri	Başlangıç	30.DAK	%'de artış	t-test	90.DAK	150.DAK	%'de artış	t-test
I		1.75 (±0.63)	2.14 (±0.53)	%22	0.000 =P<0.001	2.10 (±0.57)	2.25 (±0.54)%	%7.5	0.0002 =P<0.001
II		1.60 (±0.66)	2.01 (±0.72)	%25	0.000 =P<0.001	1.95 (±0.76)	1.96 (±0.70)	%00.5	0.96 =P>0.05
		Başlangıç	30.DAK	%'de artış	t-test	120.DAK	180.Dak	%'de artış	t-test
III		1.71 (±0.49)	2.03 (±0.50)	%18	0.005 =P<0.01	2.09 (±0.50)	2.14 (±0.51)	%2.5	0.63 =P>0.05
IV		1.61 (±0.56)	2.07 (±0.48)	%28	0.000 =P<0.001	2.03 (±0.47)	2.05 (±0.49)	%0.1	0.64 =P>0.05

I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, L: Litre, parantez içindeki rakamlar standart sapmalardır.



ALB: Albuterol, İPR: İpratropium bromide, PL: Plasebo.
FEV 1: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü, L: Litre.

Şekil-6: Dört protokolde, FEV₁'de oluşan değişim düzeyleri.

ALB'ün başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEV₁/FVC değerleri arasında (bu oranı oluşturan parametrelerdeki artışa göre daha az düzeyde) istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edildi ($P < 0.05$). ALB'e 90'ıncı dakikada İPR eklenmesiyle FEV₁/FVC'de oluşan artış, inhalasyon öncesi değerden ve plasebodan istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEV₁/FVC değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi ($P < 0.001$). İPR'e 120'inci dakikada ALB eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere göre artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$). İPR'e 120'inci dakikada plasebo eklenmesiyle ise FEV₁/FVC'de, ikinci inhalasyon öncesi değere göre hemen hiç artış olmadı ve ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı ($P > 0.05$) (Tablo-19).

Tablo-19: Astmalı hastalarda, dört ayrı protokol gününde ölçülen birinci saniye zorlu ekspirasyon volümünün, zorlu vital kapasiteye oranının (FEV₁/FVC) % ortalamaları, %'de artış oranları ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	FEV ₁ /FVC ORTALAMALARI (%) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ								
	Günleri	Başlangıç	30.DAK	%'de artış	t-test	90.DAK	150.DAK	%'de artış	t-test
I		74.46	78.96	%0.7	0.03	80.76	80.93	%00.6	0.75
		(±9.17)	(±10.98)		=P<0.05	(±10.51)	(±9.51)		=P>0.05
II		75.11	79.13	%0.5	0.13	79.59	80.00	%00.9	0.53
		(±8.53)	(±10.95)		=P>0.05	(±12.18)	(±9.98)		=P>0.05
III		Başlangıç	30.DAK	%'de artış	t-test	120.DAK	180.Dak	%'de artış	t-test
		75.00	79.29	%0.7	0.001	81.00	79.55	%0.3	0.21
	(±8.38)	(±9.59)		=P<0.01	(±10.13)	(±8.33)		=P>0.05	
IV		74.19	79.61	%0.8	0.0001	79.92	79.76	- %00.1	0.99
		(±8.03)	(±10.98)		=P<0.001	(±9.85)	(±9.10)		=P>0.05

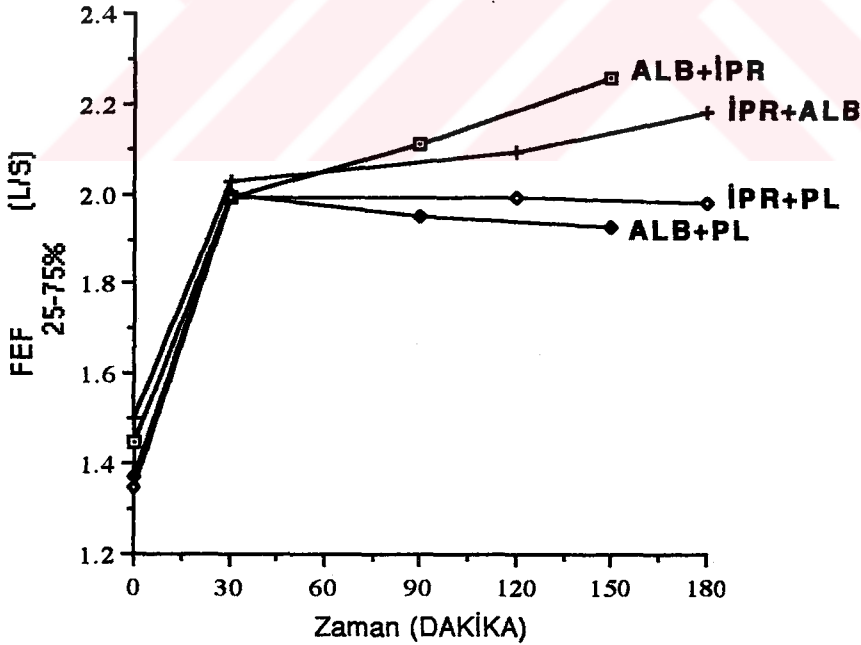
I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, parantez içindeki rakamlar standart sapmalardır.

Astmalı 11 hastanın, ALB'ün başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEF_{25-75%} değerleri arasında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.001). AIB'e 90'ıncı dakikada İPR eklenmesiyle, FEF_{25-75%}'de oluşan artış, ikinci inhalasyon öncesi değerden ve plasebodan istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEF_{25-75%} değerleri arasında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.001). İPR'e 120'inci dakikada ALB eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere göre artış olmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). İPR'e 120'inci dakikada plasebo eklenmesiyle ise FEF_{25-75%}'de, ikinci inhalasyon öncesi değere göre hemen hiç artış olmadı ve ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı (P>0.05) (Tablo-20). FEF_{25-75%}'de oluşan etki düzeyleri, grafiksel olarak Şekil-7'de gösterilmiştir.

Tablo-20: Astmalı hastalarda, dört ayrı protokol gününde ölçülen maksimum ekspirasyon ortası akım hızı (FEF_{25-75%}) ortalamaları, %'de artış oranları ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	FEF _{25-75%} ORTALAMALAR (L/S) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ							
	Başlangıç	30.DAK	%'de artış	t-test	90.DAK	150.DAK	%'de artış	t-test
I	1.45 (±0.69)	1.99 (±0.87)	%37	0.000 =P<0.001	2.11 (±1.15)	2.26 (±1.05)	%0.6	0.23 =P>0.05
II	1.37 (0.81)	2.00 (±1.25)	%45	0.002 =P<0.01	1.95 (±1.21)	1.93 (±1.27)	- %00.8	0.87 =P>0.05
	Başlangıç	30.DAK	%'de artış	t-test	120.DAK	180.Dak	%'de artış	t-test
III	1.50 (±0.63)	2.03 (±0.27)	%35	0.001 =P<0.01	2.09 (±0.97)	2.18 (±1.28)	%0.4	0.62 =P>0.05
IV	1.35 (±0.68)	1.99 (±0.27)	%46	0.000 =P<0.001	1.99 (±1.02)	1.98 (±0.92)	- %00.2	0.96 =P>0.05

I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, L: Litre, S: Saniye. Parantez içindeki rakamlar standart sapmaları göstermektedir.



FEF 25-75%: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı, L/S: Litre/Saniye.
ALB: Albuterol, İPR: İpratropium bromide, PL: Plasebo.

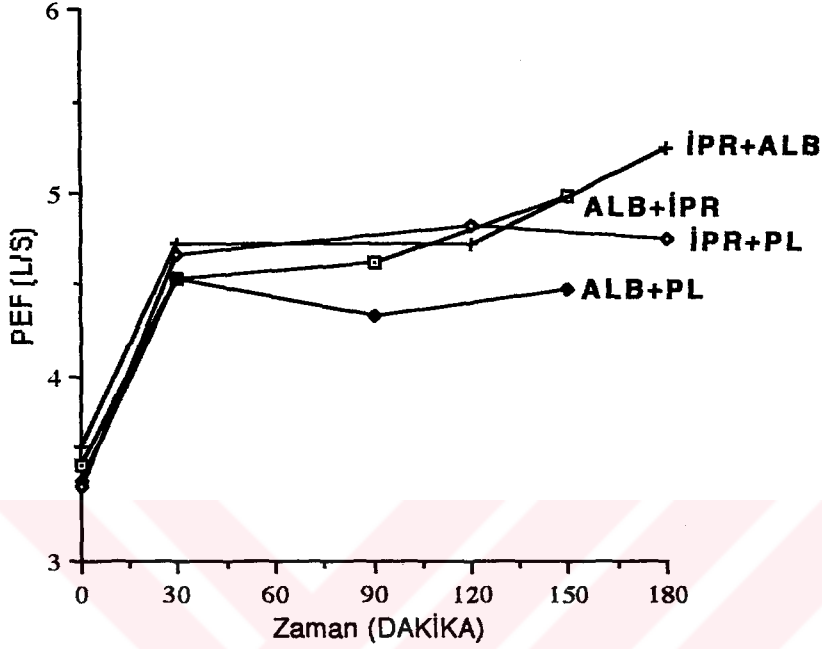
Şekil-7: Dört protokolde, FEF_{25-75%}'de oluşan değişim düzeyleri.

Astmalı hastalarda, ALB'ün başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki PEF değerleri arasında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi ($P<0.001$). ALB'e 90'ıncı dakikada İPR eklenmesiyle PEF'de oluşan artış, ikinci inhalasyon öncesi değerden ve plasebodan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki PEF değerleri arasında istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi ($P<0.001$). İPR'e 120'inci dakikada ALB eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi ($P<0.01$). İPR'e 120'inci dakikada plasebo eklenmesiyle ise PEF'de, ikinci inhalasyon öncesi değere göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma meydana geldi ($P>0.05$) (Tablo-21). PEF'de oluşan etki düzeyleri grafiksel olarak Şekil-8'de gösterilmiştir.

Tablo-21: Astmalı hastalarda, dört ayrı protokol gününde ölçülen pik ekspirasyon akım hızı (PEF) ortalamaları, %'de artış oranları ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	PEF ORTALAMALARI (L/S) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ								
	Günleri	Başlangıç	30.DAK	%'de artış	t-test	90.DAK	150.DAK	%'de artış	t-test
I		3.52 (±1.26)	4.53 (±1.19)	%28	0.000 =P<0.001	4.62 (±1.32)	4.99 (±1.17)	%0.8	0.026 =P<0.05
II		3.43 (±1.37)	4.54 (±1.60)	%32	0.000 =P<0.001	4.34 (±1.61)	4.48 (±1.63)	%03.5	0.44 =P>0.05
		Başlangıç	30.DAK	%'de artış	t-test	120.DAK	180.Dak	%'de artış	t-test
III		3.63 (±1.01)	4.72 (±1.18)	%30	0.000 =P<0.001	4.72 (±1.23)	5.25 (±1.26)	%11	0.008 =P<0.01
IV		3,40 (±1.21)	4.66 (±1.23)	%36	0.000 =P<0.001	4.83 (±1.13)	4.75 (±1.05)	- %01.5	0.595 =P>0.05

I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, L: Litre, S: Saniye. Parantez içindeki rakamlar standart sapmaları göstermektedir.



PEF: Pik ekspiratuar akım hızı, L/S: Litre/Saniye.
 ALB: Albuterol, İPR: İpratropium bromide, PL: Plasebo.

Şekil-8: Dört protokolde, PEF'de oluşan değişim düzeyleri.

Astmalı hastalarda, ALB ve İPR'in yalnız başlarına kullanımlarında bütün parametrik ölçümlerde, ilk 30 dakika sonunda meydana getirdikleri etkiler birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Her iki ilacın bronkodilatör etkileri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($P>0.05$) tesbit edilmedi (Tablo-22).

Tablo-22: Astmalı hastalarda, albuterol ve ipratropium bromide'in yalnız başlarına kullanımlarında çeşitli parametrelerde oluşturdukları ortalama artışlar ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Spirometrik Parametreler	Ortalama Artışlar		t-test
	Albuterol	Ipratropium Bromide	
FVC (L)	0.38 (±0.21)	0.35 (±0.28)	0.63=P>0.05
FEV ₁ (L)	0.40 (±0.13)	0.38 (±0.20)	0.79=P>0.05
FEV ₁ /FVC (%'de)	4.3 (±6.1)	5.5 (±3.9)	0.54=P>0.05
FEF _{25-75%} (L/S)	0.58 (±0.38)	0.58 (±0.34)	0.98=P>0.05
PEF (L/S)	1.05 (±0.33)	1.17 (±0.52)	0.23=P>0.05

FEV₁/FVC değeri %'de fark olarak gösterilmiştir. Parantez içinde rakamlar standart sapmaları göstermektedir. L: Litre, S: Saniye.

KOAH'lı hastalarda, dört protokolün her birine başlamadan önce ölçülen her bir parametrik değişkene ait başlangıç değerleri, birbiriyle ilişkili olmayan kişisel sebeplere ait inhalasyon öncesindeki sistematik farklılıkların elde edilmesi için, istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Herbir parametrenin (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%} ve PEF) dört ayrı protokoldeki başlangıç değerleri, kendi aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmuyordu (Tablo-23).

Tablo-23: KOAH'lı hastalarda dört ayrı protokolde incelenen parametrelere (FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, FEF_{25-75%} ve PEF) ait ortalama başlangıç değerleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Spirometrik Parametreler	UYGULANAN PROTOKOL				t-test
	Albuterol + İPR	Albuterol + Plasebo	İPR + Albuterol	İPR + Plasebo	
FVC	1.51 (±0.44)	1.52 (±0.47)	1.44 (±0.47)	1.52 (±0.53)	0.34=P>0.05
FEV ₁	0.93 (±0.35)	0.91 (±0.26)	0.80 (±0.30)	0.84 (±0.30)	0.04=P<0.05
FEV ₁ /FVC	61.58 (±10.39)	59.86 (±9.14)	55.5 (±9.5)	55.26 (±11.31)	0.17=P>0.05
FEF _{25-75%}	0.64 (±0.32)	0.61 (±0.17)	0.54 (±0.19)	0.51 (±0.21)	0.12=P>0.05
PEF	1.92 (±0.73)	1.95 (±0.69)	1.89 (±0.70)	1.90 (±0.68)	0.92=P>0.05

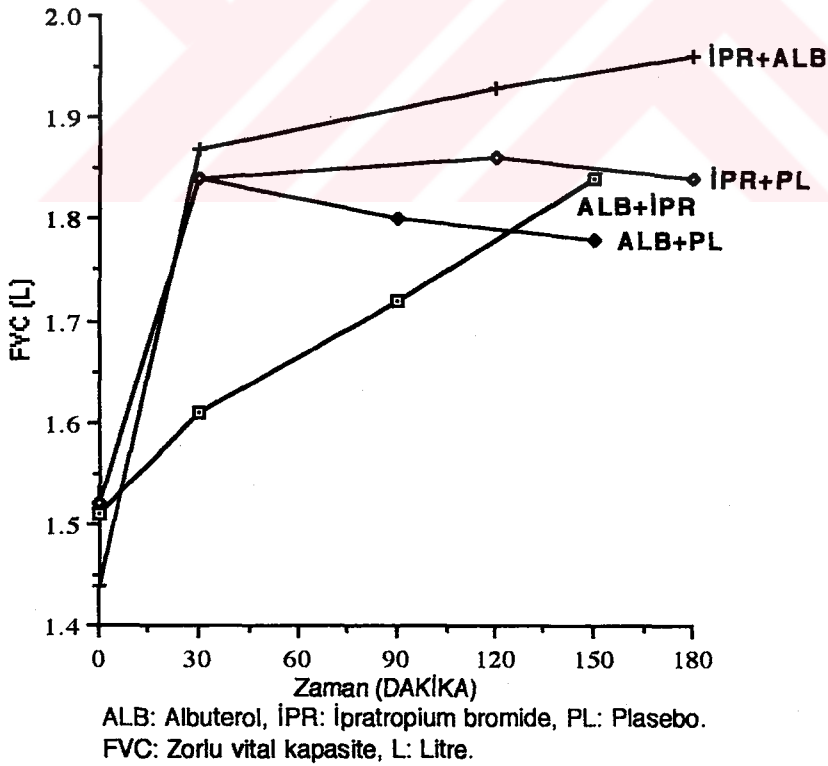
FVC (litre), FEV₁ (litre), FEV₁/FVC (%'de oran), FEF_{25-75%} (litre/saniye), PEF (litre/saniye). İPR: İpratropium bromide. Parantez içindeki rakamlar standart sapmalardır.

KOAH'lı 10 hastanın, ALB'ün başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.05). ALB'e 90'ıncı dakikada İPR eklenmesiyle FVC'de, inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşmadı (P>0.05). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.01). İPR'e 120'inci dakikada ALB eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre çok az miktarda artış oldu ve bu artış istatistiksel olarak anlamsızdı (P>0.05) (Tablo-24). FVC'de oluşan etki düzeyleri, grafiksel olarak Şekil-9'da gösterilmiştir.

Tablo-24: KOAH'lı hastalarda, dört ayrı protokol gününde ölçülen ortalama zorlu vital kapasite (FVC) değerleri, artış düzeyleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	FVC ORTALAMALARI (L) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ							
	Başlangıç	30.DAK	Artış (L)	t-test	90.DAK	150.DAK	Artış (L)	t-test
I	1.51 (±0.44)	1.61 (±0.49)	0.10 (±0.19)	0.13 =P>0.05	1.72 (±0.50)	1.84 (±0.71)	0.12 (±0.60)	0.52 =P>0.05
II	1.52 (±0.47)	1.84 (±0.70)	0.32 (±0.42)	0.04 =P<0.05	1.80 (±0.67)	1.78 (±0.74)	- 0.02 (±0.16)	0.60 =P>0.05
	Başlangıç	30.DAK	Artış (L)	t-test	120.DAK	180.Dak	Artış (L)	t-test
III	1.44 (±0.47)	1.87 (±0.76)	0.43 (±0.33)	0.003 =P<0.01	1.93 (±0.76)	1.96 (±0.68)	0.03 (±0.22)	0.60 =P>0.05
IV	1.52 (±0.53)	1.84 (±0.79)	0.32 (0.38)	0.025 =P<0.05	1.86 (±0.86)	1.84 (±0.81)	- 0.02 (±0.17)	0.70 =P>0.05

I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, L: Litre, Artış: Ortalamalar arası farkı ifade etmektedir. Parantez içindeki rakamlar standart sapmalardır.



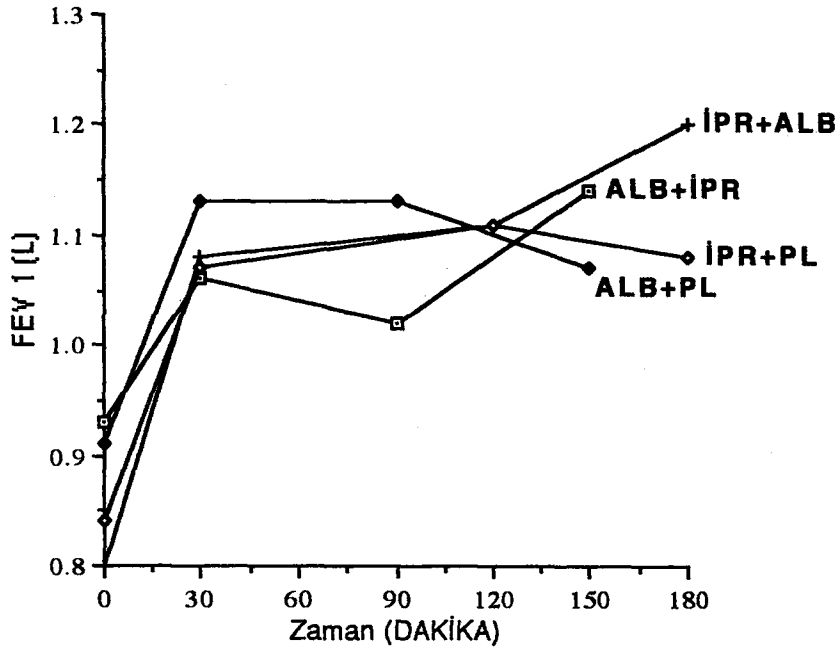
Şekil-9: Dört protokolde, FVC'de oluşan değişim düzeyleri.

KOAH'lı 10 hastanın, ALB'ün başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEV₁ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.05). ALB'e 90'ıncı dakikada İPR eklenmesiyle FEV₁'de, inhalasyon öncesi değere ve plaseboya (plasebo inhalasyon öncesi değere göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı azalma oluşturdu) göre belirli bir artış meydana gelmekle birlikte bu artış, istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEV₁ değerleri arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.01). İPR'e 120'inci dakikada ALB eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış meydana geldi (P<0.05) (Tablo-25). FEV₁'de oluşan etki düzeyleri grafiksel olarak Şekil-10'da gösterilmiştir.

Tablo-25: KOAH'lı hastalarda, dört ayrı protokol gününde ölçülen birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV₁) değerleri, artış düzeyleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	FEV ₁ ORTALAMALARI (L) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ								
	Günleri	Başlangıç	30.DAK	Artış (L)	t-test	90.DAK	150.DAK	Artış (L)	t-test
I		0.93 (±0.35)	1.06 (±0.36)	0.13 (±0.13)	0.014 =P<0.05	1.02 (±0.35)	1.14 (±0.50)	0.12 (±0.24)	0.16 =P>0.05
II		0.91 (±0.26)	1.13 (±0.49)	0.22 (±0.30)	0.05 =P	1.13 (±0.48)	1.07 (±0.48)	- 0.06 (±0.05)	0.007 =P<0.01
		Başlangıç	30.DAK	Artış (L)	t-test	120.DAK	180.Dak	Artış (L)	t-test
III		0.80 (±0.30)	1.08 (±0.45)	0.28 (±0.24)	0.007 =P<0.01	1.11 (±0.44)	1.20 (±0.46)	0.09 (±0.09)	0.019 =P<0.05
IV		0.84 (±0.30)	1.07 (±0.48)	0.23 (±0.22)	0.01 =P<0.05	1.11 (±0.52)	1.08 (±0.52)	- 0.03 (±0.08)	0.34 =P>0.05

I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, L: Litre, Artış: Ortalamalar arası farkı ifade etmektedir. Parantez içindeki rakamlar standart sapmalardır.



FEV₁: Birinci saniye zorlu ekspirasyon volumü, L: Litre.
 ALB: Albuterol, İPR: İpratropium bromide, PL: Plasebo.

Şekil-10: Dört protokolde, FEV₁'de oluşan değişim düzeyleri.

KOAH'lı 10 hastanın, ALB'ün başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEV₁/FVC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edilmedi ($P>0.05$). ALB'e 90'ıncı dakikada İPR eklenmesiyle FEV₁/FVC'de, inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşmadı ($P>0.05$). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEV₁/FVC değerleri arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). İPR'e 120'inci dakikada ALB eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre belirli bir artış oluşmakla birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$) (Tablo-26).

Tablo-26: KOAH'lı hastalarda, dört ayrı protokol gününde ölçülen birinci saniye zorlu ekspirasyon volümünün, zorlu vital kapasiteye oranının (FEV₁/FVC) % ortalamaları, %'de artış düzeyleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	FEV ₁ /FVC ORTALAMALARI (%) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ								
	Günlere	Başlangıç	30.DAK	Artış (%)	t-test	90.DAK	150.DAK	Artış (%)	t-test
I		61.58	65.83	4.86	0.06	59.30	61.95	3.09	0.43
		(±10.39)	(±13.12)	(±7.24)	=P>0.05	(±15.41)	(±15.81)	(±12.03)	=P>0.05
II		59.86	61.41	- 0.41	0.83	62.77	60.11	- 1.95	0.18
		(±9.14)	(±7.46)	(±5.81)	=P>0.05	(±11.23)	(±9.98)	(±4.34)	=P>0.05
	Başlangıç	30.DAK	Artış (%)	t-test	120.DAK	180.Dak	Artış (%)	t-test	
III		55.50	57.75	- 0.07	0.96	57.51	61.24	2.71	0.10
		(±9.51)	(±12.32)	(±4.44)	=P>0.05	(±12.60)	(±11.88)	(±4.71)	=P>0.05
IV		55.26	58.15	1.97	0.23	59.67	58.69	- 1.52	0.46
		(±11.31)	(±9.73)	(±4.83)	=P>0.05	(±13.07)	(±10.88)	(±6.35)	=P>0.05

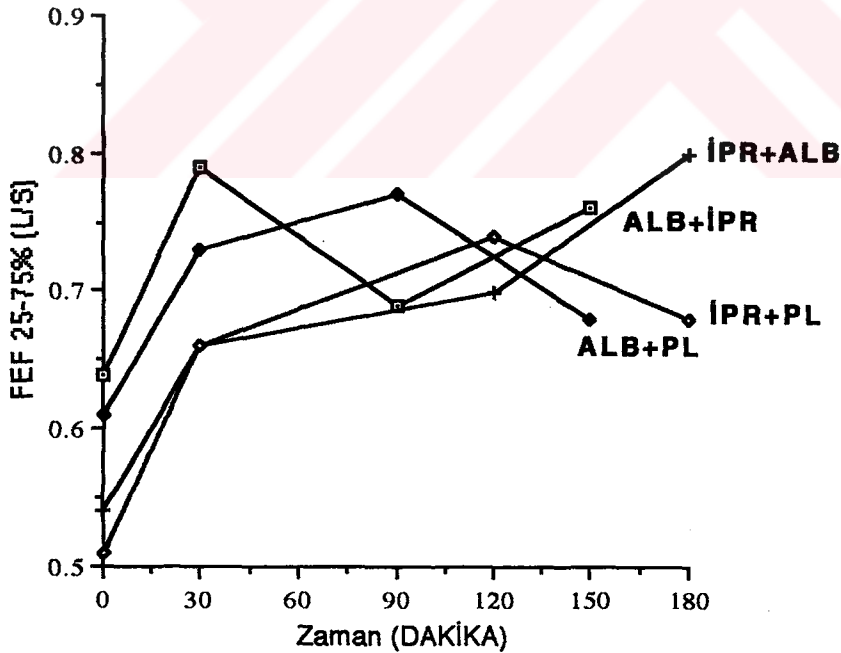
I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, Artış: Ortalamalar arası farkı ifade etmektedir. Parantez içindeki rakamlar standart sapmaları göstermektedir.

ALB'ün başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEF_{25-75%} değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.05). ALB'e 90'ıncı dakikada İPR eklenmesiyle FEF_{25-75%}'de, inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi (P>0.05). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki FEF_{25-75%} değerleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edildi (P<0.05). İPR'e 120'inci dakikada ALB eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir artış elde edildi (P<0.01) (Tablo-27). FEF_{25-75%}'de oluşan etki düzeyleri grafiksel olarak Şekil-11'de gösterilmiştir.

Tablo-27: KOAH'lı hastalarda, dört ayrı protokol gününde ölçülen maksimal ekspirasyon ortası akım hızı (FEF_{25-75%}) ortalamaları, artış düzeyleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	FEF _{25-75%} ORTALAMALARI (L/S) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ							
	Başlangıç	30.DAK	Artış (L/S)	t-test	90.DAK	150.DAK	Artış (L/S)	t-test
I	0.64 (±0.32)	0.79 (±0.38)	0.15 (±0.18)	0.02 =P<0.05	0.69 (±0.38)	0.76 (±0.44)	0.07 (±0.12)	0.09 =P>0.05
II	0.61 (±0.17)	0.73 (±0.33)	0.12 (±0.21)	0.11 =P>0.05	0.77 (±0.39)	0.68 (±0.32)	- 0.09 (±0.11)	0.03 =P<0.05
	Başlangıç	30.DAK	Artış (L/S)	t-test	120.DAK	180.Dak	Artış (L/S)	t-test
III	0.54 (±0.19)	0.66 (±0.33)	0.12 (±0.19)	0.07 =P>0.05	0.70 (±0.32)	0.80 (±0.37)	0.10 (±0.08)	0.004 =P<0.01
IV	0.51 (±0.21)	0.66 (0.32)	0.15 (±0.14)	0.01 =P<0.05	0.74 (±0.41)	0.68 (±0.37)	- 0.06 (±0.19)	0.41 =P>0.05

I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, L: Litre, S: Saniye, Artış: Ortalamalar arası farkı ifade etmektedir. Parantez içindeki rakamlar standart sapmalardır.



FEF 25-75%: Zorlu ekspirasyon ortası akım hızı, L/S: Litre/Saniye.
ALB: Albuterol, İPR: İpratropium bromide, PL: Plasebo.

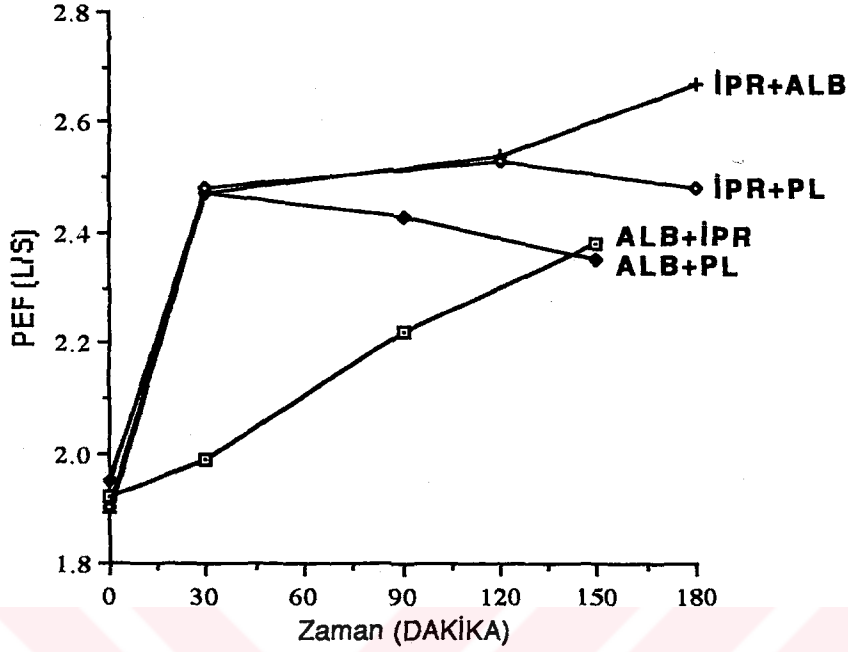
Şekil-11: Dört protokolde, FEF_{25-75%}'de oluşan değişim düzeyleri.

KOAH'lı 10 hastanın, albuterolün başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokollerde (I ve II), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki PEF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tesbit edildi ($P<0.05$). ALB'e 90'inci dakikada İPR eklenmesiyle PEF'de, inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre artış olmasına rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$). İPR'in başlangıç inhalasyonu olarak kullanıldığı protokol çiftlerinde (III ve IV), başlangıç inhalasyonu öncesi ve bu inhalasyonu takip eden 30'uncu dakikadaki PEF değerleri arasında, istatistiksel olarak çok ileri derecede anlamlı bir artış tesbit edildi ($P<0.001$). İPR'e 120'inci dakikada albuterol eklenmesiyle, ikinci inhalasyon öncesi değere ve plaseboya göre belirli bir artış elde edilmekle birlikte, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P>0.05$) (Tablo-28). PEF'de oluşan etki düzeyleri, grafiksel olarak Şekil-12'de gösterilmiştir.

Tablo-28: KOAH'lı hastalarda,dört ayrı protokol gününde ölçülen pik ekspirasyon akım hızı (PEF) ortalamaları, artış düzeyleri ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Protokol	PEF ORTALAMALARI (L/S) VE ÖLÇÜM SÜRELERİ								
	Günleri	Başlangıç	30.DAK	Artış (L/S)	t-test	90.DAK	150.DAK	Artış (L/S)	t-test
I		1.92 (±0.73)	1.99 (±0.58)	0.07 (±0.36)	0.55 =P>0.05	2.22 (±0.99)	2.38 (±1.13)	0.16 (±0.56)	0.38 =P>0.05
II		1.95 (±0.69)	2.47 (±1.05)	0.52 (±0.56)	0.017 =P<0.05	2.43 (±1.08)	2.35 (±1.09)	- 0.08 (±0.23)	0.31 =P>0.05
		Başlangıç	30.DAK	Artış (L/S)	t-test	120.DAK	180.Dak	Artış (L/S)	t-test
III		1.89 (±0.70)	2.47 (±0.96)	0.58 (0.33)	0.000 =P<0.001	2.54 (±0.99)	2.67 (±0.99)	0.13 (±0.25)	0.12 =P>0.05
IV		1.90 (±0.68)	2.48 (±1.06)	0.58 (0.51)	0.005 =P<0.01	2.53 (±1.19)	2.48 (±1.26)	- 0.05 (±0.13)	0.26 =P>0.05

I: Albuterol+İpratropium bromide, II: Albuterol+Plasebo, III: İpratropium bromide+Albuterol, IV: İpratropium bromide+Plasebo; DAK: Dakika, L: Litre, S: Saniye, Artış: Ortalamalar arası farkı ifade etmektedir. Parantez içindeki rakamlar standart sapmalardır.



PEF: Pik ekspiratuar akım hızı, L/S: Litre/Saniye.
 ALB: Albuterol, İPR: İpratropium bromide, PL: Plasebo.

Şekil-12: Dört protokolde, PEF'de oluşan değişim düzeyleri.

KOAH'lı hastalarda, ALB ve İPR'in yalnız başlarına kullanımlarında bütün parametrik ölçümlerde, ilk 30 dakika sonunda meydana getirdikleri etkiler birbirleri ile istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. İPR'in FVC ve PEF değerlerinde meydana getirdiği artış, ALB'ün aynı parametrelerde meydana getirdiği artıştan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha üstündü ($P < 0.05$). FEV₁'de İPR, ALB'den daha fazla artış oluşturmakla birlikte bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P > 0.05$). Diğer parametrelerde (FEV₁/FVC, FEF_{25-75%}) İPR ve ALB etkileri arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($P > 0.05$) (Tablo-29).

Tablo-29: KOAH'lı hastalarda, albuterol ve ipratropium bromide'in yalnız başlarına kullanımlarında çeşitli parametrelerde oluşturdukları ortalama artışlar ve istatistiksel olarak karşılaştırılması.

Spirometrik Parametreler	Ortalama Artışlar		t-test
	Albuterol	İpratropium Bromide	
FVC (L)	0.208 (±0.29)	0.376 (±0.33)	0.043=P<0.05
FEV ₁ (L)	0.171 (±0.16)	0.249 (±0.22)	0.12=P>0.05
FEV ₁ /FVC (%'de)	2.22 (±5.00)	0.95 (±2.87)	0.49=P>0.05
FEF _{25-75%} (L/S)	0.135 (±0.11)	0.136 (±0.15)	0.99=P>0.05
PEF (L/S)	0.294 (±0.31)	0.583 (±0.41)	0.02=P<0.05

FEV₁/FVC değeri %'de fark olarak gösterilmiştir. Parantez içinde rakamlar standart sapmaları göstermektedir. L: Litre, S: Saniye.

V. TARTIŞMA

Her iki hasta grubundan elde edilen parametrelerden FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF değerleri büyük hava yollarına ait spirometrik parametreler olarak ve kesin kriter olmamakla birlikte FEF_{25-75%} de küçük hava yollarına ait spirometrik parametreler olarak değerlendirilmektedir (23.38.40). FEV₁/FVC oranı günlük havayolu rezistansı değişikliklerini değerlendirmede (22.23), ayrıca hava yolu obstrüksiyonunun derecelendirilmesinde sık başvuru olan bir kriter olmakla birlikte (5.38), bronkodilatatör testine cevabı değerlendirmede yeterli bir kriter olarak kabul edilmemektedir, çünkü bronkodilatatörlerin kullanımıyla, hastada hem FEV₁ hem de FVC aynı oranda artış gösterdikleri için birbirlerine oranları değişmemektedir (22).

A. Astmalı hasta grubu:

Astma heterojen bir hastalıktır. Kişilerin ilaçlara verdiği cevaplar farklıdır. Atropin ve türevleri inhalasyonla verildiğinde β adrenerjik reseptör agonistlerine oranla etkileri biraz geç ortaya çıkmakta (15-30 dakika), ancak daha uzun sürmektedir (6-10 saat) (51).

Crane ve Gamble 10 stabil astmalı hastada, ölçülü doz aerosoller kullanarak ALB (200 µg) ve fenoterol (F) (200 µg) / İPR (İ) (80 µg) kombinasyonunun tavsiye edilen tek dozluk etkilerini karşılaştırmışlardır. ALB sonrası FEV₁ değerlerinde oluşan artışın, 30-120 dakikalarda plasebodan anlamlı düzeyde farklı olduğunu, 90'ıncı dakikada pik düzeye ulaştığını 150'inci dakikada plasebodan anlamlı farkın bulunmadığını bildirmişlerdir. Kombinasyon için ise plasebodan bu farkı doz sonrası 15-240 dakikalarda aynı düzeyde önemli bulmuşlar, 120-240 dakikalar arasında pik etkinin devam ettiğini bildirmişlerdir. Kombinasyon ile FEV₁ ve PEF'de, ALB'e göre daha büyük artışlar elde etmişlerdir. Her iki aktif tedavi arasında, herhangi bir zamanda FVC değerleri arasında önemli fark olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar, hava akımı obstrüksiyonunun rahatlatılmasında F/İ kombinasyonunun ALB'e kıyasla doz sonrası 2 ve 4'üncü saatler arasında anlamlı düzeyde ilave faydalar sağladığı sonucuna varmışlardır. ALB'e kıyasla, etkin bronkodilatasyon

süresindeki uzunluğun, β_2 adrenerjik ilaca İPR'in eklenmesiyle belirgin hale geldiği, β_2 adrenerjik ilaçların tek başına kullanımlarına karşı alternatif ve üstünlüğü olabileceği sonucu vurgulanmıştır (52).

Fenoterol ve ALB eşit etkide selektif β_2 adrenerjik reseptör agonistleri olmalarına rağmen, inhalasyon sonrasındaki relatif bronkodilatasyon süreleri fenoterol için daha uzun tahmin edilmekle birlikte, çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir (53). ALB'e cevap süresinin kısalması, uzun süre β_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin kullanımı sonucu taşiflaksi gelişimine bağlı olabileceği, terapötik dozlarda ispat edilememiştir (44.54). Bu çalışmada kombinasyonda bulunan her bir ilacın pik etki süreleri ve efektif yarılanma sürelerindeki farklılıkların, ölçüm sürelerindeki rölatif etkilerinin istatistiki değeri açık değildir. ALB ve İPR'in tek başlarına etkileri de karşılaştırılmamıştır. Bu nedenle farklı bir β_2 adrenerjik ilacın İPR ile kombine edilmesiyle elde edilen avantajların, kombinasyona mı yoksa İPR'e mi ait olduğu belirlenemez.

Leahy ve ark., akut astma atağı geçirmekte olan 12 hastada nebulizörle uygulanan ALB ve İPR'in etkilerini, PEF değerleri ile karşılaştırmışlardır. Tek başına uygulanan İPR'in, aynı şartlarda uygulanan ALB kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir. ALB inhalasyonunu takip eden 60'ıncı dakikada uygulanan İPR ile PEF'de, ALB'ün etkisine ilave olarak, önemli derecede belirgin yükselme elde etmişlerdir. Fakat İPR'i takip eden 60'ıncı dakikada uygulanan ALB kombinasyonu ile aynı yükselmeyi elde edememişlerdir. β_2 adrenerjik ve antikolinerjik ilaç kombinasyonlarının, bu ilaçların tek başlarına kullanımlarından daha büyük etki sağladıkları görüşünün, ALB uygulanmasını takip eden 60'ıncı dakikada İPR eklenmesi ile elde ettikleri etki düzeylerine uyumlu olduğu sonucuna varmışlardır (55).

Leahy ve ark.'nın elde ettikleri bu sonuçlar bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgularla paralellik göstermektedir.

Storms ve ark. 10 stabil astmalı hastada, ölçülü doz inhalerle uygulanan tek doz isoproterenol (150 μ g) ve İPR'in iki ayrı (40 ve 80 μ g) dozunun etkilerini karşılaştırmışlardır. FEV₁ değerlerinde İPR ve isoproterenol ile ilk 5 dakikada anlamlı artışlar gözlediklerini, bu anlamlı artışın İPR ile en az 4 saat, isoproterenol ile ise sadece 2 saat devam ettiğini bildirmişlerdir. Benzer şekilde İPR ve isoproterenol'ün ayrı ayrı 5'inci dakikada FEF_{25-75%} değerlerinde anlamlı artışlar oluşturdukları, İPR ile bu anlamlı artışın 3 saat devam ettiği isoproterenol ile ise sadece 1 saat devam ettiği bildirilmiştir. İPR'in de büyük ve küçük hava yolu obstrüksiyonunu gösteren parametrelerde en az isoproterenol kadar, fakat ondan daha uzun süreli etkili olduğu sonucuna

varmışlardır. İPR'in ölçülü doz inhaler ile mutad tek doz (40 µg) etkisi ile bu dozun iki katı miktarındaki (80 µg) dozunun etkileri arasında anlamlı fark olmadığını tesbit etmişlerdir. Araştırmacılar her iki ilaca bağlı yan etki gözlemediklerini rapor etmişlerdir. Bu çalışmada İPR'in iki ayrı dozu ile, β adrenerjik reseptör agonisti ilaçlardan olup artık ilk tercih ilacı olarak kullanılmayan isoproterenolün tek dozluk kullanımları karşılaştırılmış, kombinasyon etkileri ise incelenmemiştir (56).

Petrie ve Palmer, ölçülü doz inhalerle uygulanan tek doz İPR ve ALB etkilerini 8 astmalı ve 8 kronik bronşitli hastada karşılaştırmışlardır. Her iki ilacın da astmalı hastaların FEV₁ değerlerinde, 240 dakikalık test süresince anlamlı artışlar oluşturduğunu tesbit etmişlerdir. Ancak astmalı hastalarda, tüm ölçüm sürelerinde ALB'ün İPR'den anlamlı düzeyde (P<0.05) daha etkili olduğunu tesbit etmişlerdir. Her iki ilaç kombinasyonunun, iki ilacın yalnız kullanımlarına göre hafif derecede daha fazla ve daha uzun etki düzeyi sağlamasına rağmen bu farkın anlamlı düzeyde olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar her iki ilaca bağlı kardiyovasküler yan etki tesbit etmemişlerdir. Araştırmacılar ALB'ü tavsiye edilen bir defalık dozun üst sınırında (200 µg olarak) uygulamalarına rağmen, İPR'i tavsiye edilen en düşük doz sınırında (40 µg olarak) uygulamışlardır (57).

Rebuck ve ark., astma ve KOAH'lı iki ayrı grup hastada akut hava yolu darlığının acil tedavisinde nebülizörle tek doz olarak uygulanan antikolinergik (0.5 mg tek doz İPR) ve sempatomimetik (1.25 mg tek doz fenoterol) ilaçlar ve her iki ilaç kombinasyonunun etkilerini araştırmışlardır. Astmalı hasta grubunda fenoterol, İPR ve her iki ilaç kombinasyonu ile yapılan tedavi sonrasındaki 45 ve 90'ıncı dakikalarda FVC, FEV₁, FEF_{25-75%} ve PEF değerlerinde ileri düzeyde anlamlı artışlar meydana geldiğini belirtmişlerdir. 90'ıncı dakika değerlerinde, 45'inci dakika değerlerine ilave olarak küçük düzeyde artış olduğu kaydedilmiştir. FEV₁'de (paralel olarak FVC, FEF_{25-75%} ve PEF'de de) en büyük artışı, kombinasyonun oluşturduğunu tesbit etmişlerdir. Kombinasyon etkisinin, her iki ilacın yalnız kullanımlarına göre belirgin (anlamlı) fark oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmayla her iki ilacın akut astma atağında oldukça etkili bronkodilatatörler olduğu belirtilmekle birlikte, kombinasyon tedavisinin üstünlüğü vurgulanmıştır. Çalışmada bronkodilatatör etki akut tedavi sürecinde incelenmiştir (tek doz ilaç uygulamasını takip eden 45 ve 90'ınci dakikalarda iki ölçüm yapılmıştır) (58).

Higgins ve ark., 9 astmalı ve 10 kronik bronşitli hasta üzerinde, ALB ve İPR'in hava yolu kalibresine ve bronşiyal reaktiviteye etkilerini mukayeseli olarak karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar her iki ilacı farklı günlerde gittikçe artan 4 doz

halinde (20'şer dakika aralıklarla) uygulayarak maksimum kümülatif etki amaçlamışlardır. ALB ve İPR'in astmalı hastalarda eşit potente oldukları, FEV₁ ve spesifik hava yolu iletimi (sGaw) değerlerinde benzer maksimal artışa neden oldukları sonucuna varmışlardır (59).

ALB'e (200X3 µg) cevap vermeyen bir grup (9) astmalı hastada, İPR'in konvansiyonel dozlarının (40 µg), atropinin yüksek dozlarına (1.5 mg) oranla, önemli derecede daha az düzeyde bronkodilatasyon meydana getirdiği gösterilmiştir. Atropinin bilinen yan etkileri nedeniyle (43.48) tercih edilen İPR'in, daha etkili bronkodilatasyon oluşturabilmesi amacıyla yüksek dozlarının kullanılması tavsiye edilmektedir (60).

Hockley ve Johnson, 9 stabil astmalı hastada, İPR'in üç yüksek dozunun (80 µg, 200 µg ve 400 µg ölçülü doz inhaler cihazı ile) etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya göre, İPR'in her üç dozu da başlangıç değerlerine göre 15 dakikadan 5 saate kadar olan sürede, bronkodilatatör etkide önemli derecede anlamlı artış (FEV₁ değerine göre) sağlamıştır. Araştırmacılar, 200 ve 400 µg'lık dozların 80 µg'lık dozla karşılaştırıldığında küçük, fakat istatistiksel olarak tercih ettirici önemli farkları olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca 400 µg'lık dozun 200 µg'dan daha uzun etki süresine sahip olduğunu gözlemişlerdir. 200 µg'ın, 80 µg ile kıyaslandığında 4 saat süresince FEV₁'de daha fazla artış sağladığı fakat sadece 45'inci dakikada anlamlı fark bulunduğu bildirilmiştir.

400 µg doz sonrası bir hastada boğaz ağrısı, 200 µg doz sonrası bir diğerinde göz irritasyonu ve öksürük, 200 ve 400 µg'lık doz sonrası bu hastalarda ayrıca tremor da kaydedilmiştir.

Bu çalışmada İPR'in stabil kronik astmada etkili bir bronkodilatatör olduğu teyit edilmiştir. Ayrıca yüksek dozların iyi tolere edildiği, dozun artırılması ile daha üst seviyede bir pik cevap ve etki süresinde uzama elde edilebileceği vurgulanmıştır. FEV₁ ve FVC'de 80, 200 ve 400 µg'lık dozların meydana getirdikleri değişiklikler arasındaki farkların küçük düzeyde oldukları belirtilmiştir. Çalışmacılar 40 µg dozunu çalışma kapsamına almadıkları için bu düzeyde bir karşılaştırma yapamamışlardır. Güçlü bir doz-cevap ilişkisi ortaya koyamadıklarını, bununla birlikte kronik stabil astmada optimal doz düzeyinin 40-80 µg olması gerektiğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, İPR'in yüksek dozlarının (ölçülü doz inhaler ile verilen 80, 200 ve 400 µg) etkili bronkodilatasyon oluşturdukları, kişisel cevaplarda göz önünde bulundurulmak şartıyla bazı astmalı hastaların tedavisinde tavsiye edilen dozlardan daha yüksek dozların kullanılması ile hızlı ve daha uzun süreli bronkodilatatör etki elde edilebileceği bildirilmiştir (61).

İPR'in (ölçülü doz inhaler ile) halen en yaygın tavsiye edilen bir defalık dozu 40 µg'dır (56.60). Fakat son çalışmalarda, astmalılarda daha yüksek dozlarla, gerek pik etki düzeyinin artırılmasında, gerekse etki süresinin uzatılmasında daha üst seviyede bir cevabın alınabileceği hatırlatılmaktadır. Astmada 40-80 µg'lık dozun maksimal etki elde edilen optimal doz olduğu bildirilmiştir. Astma krizinde en yüksek cevabın 500 µg'lık nebülizör uygulamasıyla alındığı gözlenmiştir. İPR'in 40 µg'lık aerosol dozunun, 100 µg'lık ALB (aerosol) dozuna eşit etkide olduğu, 200 µg'lık ALB dozundan ise anlamlı derecede daha düşük etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Status astmatikusda İPR'in 500 µg'lık nebülizör solusyonunun ALB'ün 10 mg'lık nebülizör dozuna eşit etkide olduğu bildirilmiştir (43.47).

Biz çalışmamızda, tek dozla yüksek düzeyde anlamlı bir etki sağlamak ve hasta uyumsuzluğunu en aza indirmek amacıyla İPR'i nebülizör solusyonu halinde ve tavsiye edilen doz aralığının üst sınırında uyguladık.

Bryant'ın fenoterol (1 ve 2 mg) ve fenoterol (1 mg)+İPR (0.5 mg) kombinasyonunun akut astmalı hastalarda yapmış olduğu karşılaştırılmalı bir çalışma, bizim çalışma sonuçlarımızla uyumludur. Bu çalışmada, her iki ilaç, tek doz olarak maksimum etki oluşturduğu bildirilen normal doz aralığının en üst düzeyinde uygulanmıştır. Fenoterole İPR eklenmesiyle, fenoterolün tek başına kullanımına oranla FEV₁ değerlerinde önemli düzeyde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir. Fenoterol dozunun 1mg'dan 2mg'a kadar artırılmasının ise, bronkodilatatör cevapta bir artış oluşturmadığı bildirilmiştir (62).

Fenoterol ve ALB birbirine eşit etkide iki ilaç olarak değerlendirildiklerinden (35), bizim çalışma sonuçlarımızın fenoterol ile yapılan çalışma sonuçlarıyla karşılaştırılması uyumlu bulunmuştur.

Akut astmalı bir grup çocuk hastada, nebülize ALB ve İPR'in etkileri karşılaştırılmıştır. PEF değerleri temel alındığında, ALB'ün astmada önemli derecede anlamlı etkiye sahip olduğu, buna rağmen ALB'e 30 dakika sonra eklenen İPR kombinasyonunun ek bir fayda sağlamadığı bildirilmiştir (63).

Gross, orta veya ciddi derecede astması bulunan 10 hastada, farklı dozlarda İPR (10, 20, 40 ve 80 µg) ve isoproterenol'ün (0.075 mg ve 0.150 mg), FEV₁ ve FEF_{25-75%}'e etkilerini karşılaştırmıştır. İPR'in FEV₁ ve FEF_{25-75%}'deki belirgin etkisinin (en az %15 artış oluşturan) 15 ile 30 dakika arasında ortaya çıktığı; isoproterenolün ise aynı kriterlere göre etkisinin ilk 5 dakikada başladığı, maksimal seviyesine 5 ile 15 dakika arasında ulaştığı ve daha sonra hızla etkisinin azaldığını gözlemiştir. İPR'in ayrı ayrı her bir dozu ile FEV₁ değerinde maksimal etki düzeyine 2'inci saatte ulaşıldığı ve elde edilen anlamlı artışın 6

saat süresince devam ettiği; FEF25-75%'de ise maksimal etki düzeyi ile doz ilişkisi bulunmadığı ve elde edilen anlamlı artışın 4 saat süresince devam ettiği bildirilmiştir. İsoproterenolün FEV₁ ve FEF25-75% değerlerinde oluşturduğu anlamlı artışın ise, sadece 1 saat devam ettiği belirtilmiştir.

İPR ve isoproterenolün etkili bronkodilatatörler olduğu, İPR'in etkisinin isoproterenole göre daha geç başladığı fakat daha uzun süre devam ettiği gösterilmiştir. İPR'in yüksek dozları ile elde edilen bronkodilatasyonun, 10 µg'lık dozu ile elde edilenden önemli bir üstünlüğü olmadığı ancak, çalışmada kullanılan 80 µg'lık dozunun daha küçük dozlarına kıyasla daha uzun etki süresine sahip olduğu vurgulanmıştır. Rölatif olarak İPR'in küçük hava yollarını gösteren parametrelerde, büyük hava yollarını gösteren parametrelere göre daha ileri derecede anlamlı artışa yol açtığı gösterilmiştir. İki hastada isoproterenole bağlı taşikardi ve çarpıntı dışında, İPR'e bağlı herhangi bir yan etki rapor edilmemiştir (64).

Tufan ve ark. intrensek astmalı 10 hasta üzerinde inhalasyonla verilen tipik bir antikolinergik olan atropinin etkilerini araştırmışlardır. Tek doz atropin sülfat inhalasyonu sonrasında ki 20'inci dakikada, 2 ve 8'inci saatlerde FEV₁ ve FEF25-75% değerleri elde edilmiştir. Her iki parametrede inhalasyon sonrası 20'inci dakikada anlamlı düzeyde artış elde edilmiş, ikinci saatte maksimal etkiye ulaşılmıştır. 8'inci saatte FEV₁'de başlangıç değeriyle anlamlı olmayan küçük bir artış gözlenmiş, FEF25-75%'de ise başlangıç değerine yakın bir değer tesbit edilmiştir. İnhalasyonla kullanılan atropin ve atropin türevlerinin diğer inhaler bronkodilatatörlere alternatif olabileceği bildirilmiştir (65).

Filiz ve ark., astmalı 10 hastada tek doz aerosol İPR (80 µg) + fenoterol hidrobromide (200 µg) kombinasyonu ile aerosol ALB'ün (200 µg) etkilerini karşılaştırmışlardır. Her iki ilaçla da FEV₁ ve PEF değerlerinde 15 dakikadan başlayıp 5 saate kadar devam eden anlamlı artışlar bildirmişlerdir. Ancak her iki ilacın FEV₁ ve PEF'e etkileri arasında anlamlı fark olmadığını belirtmişler, ilaç kullanımına bağlı yan etki gözlememişlerdir. Kombinasyon tedavisinin, alternatif olarak çeşitli endikasyonlar için tercih edilebileceği hatırlatılmıştır (66).

Biz çalışmamızda, ALB sonrası 30'uncu ve 90'ıncı, İPR sonrası 30'uncu ve 120'inci dakikalarda FVC, FEV₁, PEF ve FEF25-75%'de ileri derecede anlamlı artışlar tesbit ettik. İPR ile ilk 30 dakikada elde ettiğimiz anlamlı artışlar, azalmaksızın 120'inci ve plasebo sonrasında da 180'inci dakikada devam etmekte idi. ALB ile oluşan artış ise 90'ıncı ve plasebo sonrası 150'inci dakikada anlamlı düzeyde devam etmekle birlikte düşme eğilimi gösteriyordu. Bu sonuçlarımız, ALB'ün etkileri açısından Crane ve Gamble'nin, Filiz ve ark.'nın

çalışmasıyla, ALB ve İPR'in etkileri açısından Leahy ve ark.'nın, Petrie ve Palmer'in, Higgins ve ark.'nın sonuçlarıyla, İPR ve β_2 adrenerjik ilacın etkileri açısından Storms ve ark.'ı ile Rebuck ve ark.'nın ve Gross'un çalışmasıyla, İPR açısından da Hockley ve Johnson'un çalışmasıyla uyumludur.

Storms ve ark. ile Gross, İPR ile β_2 adrenerjik ilaç olarak isoproterenolü kullanmışlardır. Biz çalışmamızda isoproterenolden daha güçlü, daha spesifik ve daha uzun etkili bir β_2 adrenerjik ilaç olan ALB'ü tercih ettik.

Tufan ve ark.'nın inhaler antikolinergik ilaç olarak kullandıkları atropin ile elde ettikleri sonuçlar, sentetik bir atropin derivesi olan İPR ile bizim elde ettiğimiz sonuçlara paralellik göstermektedir.

Her iki ilacın da FEF25-75%'de, FVC, FEV₁ ve PEF'e göre daha fazla etki oluşturduklarını tesbit ettik. Gross'un çalışması bu sonucumuzu, İPR için desteklemektedir.

Biz ALB'ü, rutin kullanımda tavsiye edilen bir defalık dozda, İPR'i ise bir defalık kullanımda tavsiye edilen doz miktarının üst sınırında kullandık. ALB ve İPR'in ilk 30 dakikadaki başlangıç etkileri açısından eşit güçte bronkodilatatörler olduklarını gözledik. Leahy ve ark.'ı, Rebuck ve ark.'ı ile Higgins ve ark.'nın bulguları bu sonucumuzu desteklemektedir.

ALB sonrası uyguladığımız İPR kombinasyonu ile FVC, FEV₁, PEF ve FEF25-75%'de her iki ilacın tek başına oluşturdukları etkiye göre daha anlamlı ve en iyi artış düzeylerini elde ettik. Buna karşılık İPR sonrası ALB uyguladığımızda ise PEF'deki anlamlı artış dışında, her iki ilacın etkilerine oranla diğer parametrelerde ek yarar elde edemedik. Bu bulgularımız, Leahy ve ark.'nın bulgularıyla uyumludur. Bizim ALB sonrası eklediğimiz İPR kombinasyonuna ait sonuçlar ile β_2 adrenerjik ilaç ve İPR'i aynı anda kombine uygulayan Crane ve Gamble, Rebuck ve ark.'ı ile Bryant'ın sonuçları da paralellik göstermektedir.

Her iki ilaçla da herhangi bir yan etkiye (astma tablosunun ağırlaşması nedeniyle kayıtlarımızdan çıkarttığımız bir hasta dışında) rastlamadık.

B. KOAH'lı hasta grubu:

Astmada hava yollarındaki daralmanın reversibilitisine karşılık (7), kronik bronşitli hastalarda bu daralma kısmen geri dönüşlüdür (4). Kronik bronşit ve astmanın temelindeki artmış bronşiyal reaktivite mekanizma ve derecelerinin farklı olduğu kabul edilmektedir (2.59). KOAH'daki hava yolu kalibresi ile bronşiyal reaktivite arasındaki ilişkinin mahiyeti hala müzakere edilmemiştir, ama reaktivitede yükselmeye yol açan inflamasyonun rolünün küçük olduğu

bildirilmektedir (8.59). Çoğu çalışmada, İPR'in ALB'e kıyasla KOAH'da, astmada olduğundan daha etkili olduğu ileri sürülmüştür (32.47).

Easton ve ark. ciddi hava yolu obstrüksiyonu bulgusu veren 11 KOAH'lı hastada, ALB (400+200+200=800 µg) ve İPR'in (80+40=120 µg) her birinin kümülatif olarak uygulanan (ilk 30 dakikada) maksimal dozlarının etkilerini tek başına ve kombine olarak, bizim çalışmamıza benzer şekilde karşılaştırmışlardır. İlk inhalant olarak verilen her iki ilacın maksimal dozu, mutad olarak önerilen tek dozu aşmasına rağmen, her birinin kümülatif miktarı, günlük tavsiye edilen maksimal dozları aşmamaktadır. Takiben ikinci inhalant olarak verilen her bir ilacın dozu, tavsiye edilen mutad tedavi dozunu göstermektedir. Her bir ilacın tam doz verilmesinden sonra, hava akımında dramatik olarak düzelleme gözlenmiş, İPR veya ALB'ün ikinci ajan olarak eklendiğinde daha fazla düzelleme tesbit edilememiştir. Her iki ilacın yalnız başına uygulanan yüksek seviyedeki dozları, bronkodilatör etki bakımından eşit düzeyde bulunmuştur. Tek bir ilacın maksimal kullanımından yeterli bronkodilatasyon sağlanıyorsa, ikinci bir ilacın ilave edilmesine (kombinasyon tedavisine) gerek olmadığı ileri sürülmüştür (67). Bir bronkodilatörün maksimal dozu ile oluşturulan maksimal cevabın, arzu edilen sınır cevap düzeyi olduğu sonucu elde edilmiştir. Bu sonuçlar kombinasyon tedavisinin kullanımını desteklememekle birlikte, bazı hastalarda her iki ilacın submaksimal dozlarda kombinasyonunun potansiyel değerini engellemez (özellikle tek bir ajanın yüksek doz ile oluşan yan etkilerine rastlanılması durumlarında). Bu çalışmada ayrıca, kümülatif maksimum dozda uygulanan ilk ilaca eklenen ikinci ilaç eşit maksimum dozda uygulanmamıştır. Her iki kombinasyonda kullanılan ilaçların doz-cevap ilişkisi veya dengesizliğinin, sonuç üzerindeki etkileri açık değildir.

Çoğu raporlarda, ölçülü doz inhaler cihazları ile İPR'in 40 ile 80 µg arasındaki miktarları tek doz kullanımlar için tavsiye edilmiştir. Daha yüksek dozların cevapta ilave bir artış meydana getirmediği gösterilmiştir (44.56.61.64). Bir çalışmada İPR'in nebülizörle uygulanan 125 µg'ının meydana getirdiği bronkodilatör etkinin, 500 µg'la oluşturulandan ayırt edilemediği gösterilmiştir (67). ALB için ölçülü doz inhaler cihazlar ile bir defada 200 µg kadar küçük optimal dozlar standart olarak kabul edilmektedir. ALB için standart (hazır tek kullanımlık) nebülizör dozu 2,5 mg'dır. Bazı yayınlarda daha büyük dozlar tavsiye edilmekle birlikte, bir grup araştırmacı, 1,5 saatlik bir sürede 100+200+600µg (kümülatif 900 µg) ALB verilmesinden sonraki sürede doz cevap eğrisinde seviye farkı olmadığını bildirmişlerdir (44.67).

11 KOAH'lı hastanın incelendiği bir çalışmada inhalasyonla uygulanan

düşük ve yüksek doz terbutalinin β_2 adrenerjik reseptörler üzerindeki uzun süreli etkileri karşılaştırılmıştır. FEV₁ değerlerinde her iki doz ile ileri derecede anlamlı artışlar elde edilmiş, fakat iki dozun etki düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Yüksek dozda sistemik yan etkiler önemli derecede daha fazla tesbit edilmiştir (68).

Braun ve ark. ciddi KOAH'lı bulunan bir grup hastada tek doz İPR (0,036 mg) ve ALB'ün (0,18 mg) 6 saatlik bir sürede FEV₁, FEF_{25-75%}, kalp hızı ve kan basıncı üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. İlk iki saat içinde her iki ilaçla da, FEV₁'de birbirine benzer düzeyde anlamlı artışlar bildirmişlerdir. 3'üncü saatte ise İPR ile ALB'den önemli derecede daha büyük cevaplar elde etmişlerdir. FVC'de 1, 2, 3'üncü saatlerde İPR ile, ALB'den önemli derecede daha büyük etki tesbit etmişlerdir. Toplam takip süresince İPR ile, ALB'e kıyasla FEV₁'de %25, FVC'de %50 daha fazla cevap gözlemişlerdir. Kalp hızı ve kan basıncına ait yan etkiler açısından iki ilaç arasında önemli fark tesbit edememişlerdir (69). Çalışma, KOAH'lı hastalarda daha uzun etki süreleri nedeniyle İPR'in ALB'e üstünlüğünü teyit etmektedir. Ayrıca, β_2 adrenerjik ilaçların etkili olmadığı durumlarda İPR'in etkili olabileceği belirtilmektedir.

Chan ve ark. stabil KOAH'lı bir grup hastada nebülizörle uygulanan ALB (5 mg) ve İPR'İ (0.5 mg) tek tek ve kombinasyon halindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Tek başına kullanılan her iki ilacın etkisinin de 15 dakikada başladığı ve benzer düzeyde bronkodilatasyon oluşturdukları gözlenmiştir. Kombinasyonun, her iki ilacın yalnız başına kullanımına kıyasla daha büyük ve daha uzun süreli bronkodilatasyon meydana getirdiğini tesbit etmişlerdir (70).

Connolly ve Chan'nın kısmi reverzibl hava yolu obstrüksiyonu bulunan bir grup hastada yaptıkları bir çalışmada, yüksek doz ALB, İPR'in yalnız ve aynı dozlarla kombinasyonunun subakut dönemde akciğer fonksiyonlarında (FEV₁, FVC ve PEF) anlamlı artışlar oluşturdukları bildirilmiştir. Akciğer fonksiyonları üzerinde her üç tedavi arasında belirgin bir fark bulunamamıştır. Buna rağmen 6 dakikalık gidiş mesafesi testinde, ALB ve İPR'in her birinden belirgin derecede anlamlı fark oluşturan en iyi sonuçlar, sadece kombinasyon tedavisiyle alınmıştır. FEV₁ ve FVC değerlerindeki iyileşme düzeyleri ve 6 dakikalık gidiş mesafesindeki değişiklikler (başka tabirle, sonuçlar, gerçek yararlılıkları ile) %17-20 oranında uyumlu bulunmuştur. Bu çalışmada, her bronkodilatatöre karşı oluşan cevabın ayrı, ayrı değerlendirilmesi gerektiği fikri ileri sürülmüştür (71).

Nisar ve ark. stabil KOAH'lı bir grup hastada, nebülizör cihazı ile ayrı, ayrı tek doz halinde uygulanan 5 mg ALB ile 0,5 mg İPR'ün etkilerini ve bunları takiben iki hafta süresince günde 30 mg prednizolon tedavisi sonrasında oluşan

değişiklikleri test ederek karşılaştırmışlardır. ALB ve İPR'in hastaların 2/3'ünde FEV₁'de benzer etkiler oluşturduklarını gözlemişlerdir. Bu hastalarda İPR'e daha büyük cevap eğilimi olmadığını bildirmişlerdir. Gerek yaş, gerekse allerjik şartların bu hastalarda ilaç sonrası FEV₁ değişiklikleri üzerinde etkili olmadığı belirtilmiştir. KOAH'lı hastalarda, yüksek doz nebülize bronkodilatörler ile yapılan testlerle, hastaların büyük çoğunluğunda hava yolu darlığının reverzibilitesinin tayin edilebileceği; β_2 adrenerjik reseptör agonistleri ve antikolinergiklerin, kortikosteroidlere potansiyel cevabı belirlemede etkili olabilecekleri vurgulanmıştır. Hastalarda bireysel olarak muskarinik reseptör sayısı ve dağılımında farklılık olabileceği, predominant reseptör tipinin ve reseptör stimülasyonu ve blokajına bağlı cevabın farklı olabileceği görüşü öne sürülmüştür. Bununla birlikte, β_2 adrenerjik reseptör agonistlerinin sadece β_2 reseptörler ve hava yolu düz kası üzerine değil, aynı zamanda asetil kolin tutulumunu stimüle ederek kolinerjik gangliyonlar üzerinde de etkili olduğu belirtilmiştir (72).

Wesseling ve ark. stabil KOAH'lı bir grup hastada, toz inhaler formda İPR (40 μ g), fenoterol (200 μ g) ve İPR (40 μ g) ile fenoterol (100 μ g) kombinasyonunun ayrı ayrı üç farklı günde hava yolu direncine ve FEV₁'e etkilerini karşılaştırmışlardır. İPR ile total hava yolu direncinde anlamlı bir azalma tesbit edememişlerdir. Buna karşılık fenoterol ile 20 dakika sonra, kombinasyon tedavisinden de 40 dakika sonra total hava yolu direncinde önemli düzeyde azalma gözlemişlerdir. Fenoterol ve kombinasyonla ayrı ayrı, FEV₁'de önemli derecede anlamlı ve birbirine eşit etkide artışlar elde etmişlerdir. İPR'un yalnız kullanımında ise FEV₁'de gene önemli düzeyde anlamlı artış elde edilmekle birlikte, bu artış fenoterol ve kombinasyona kıyasla daha düşük düzeyde gerçekleşmiştir. 60'ıncı dakikada fenoterolün eşit miktarda tekrarlayan dozundan veya kombinasyon'a eklenen eşit miktardaki ikinci kombinasyon dozundan sonraki 120'inci dakikada ilave anlamlı artışlar elde edilmiştir. İPR' un ilk dozundan sonra, 60'ıncı dakikada eklenen eşit miktardaki ikinci dozunu takibeden 120'inci dakikada ise ilave anlamlı artış elde edememişlerdir (73).

Aerosol yolla uygulanan İPR ve ALB'ün, KOAH'lılarda egzersiz toleransı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, 40 μ g İPR ve 200 μ g ALB'ün FEV₁ ve FVC'de ileri derecede anlamlı ve benzer artışlar sağladığı bildirilmiştir. İki ilaç birlikte kullanıldıklarında, FEV₁ ve FVC'de daha fazla yükselme gözlenmiş, ancak bu yükselme ile ilaçların yalnız kullanıldıklarında oluşturdukları yükselme arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmiştir. ALB, 12 dakikalık gidiş mesafesini ileri derecede anlamlı düzeyde arttırmıştır. İPR'in 12 dakikalık gidiş mesafesinde

oluşturduğu artış ise anlamlı bulunmamıştır. Her iki ilacın birlikte kullanılması durumunda, 12 dakikalık gidiş mesafesinde ALB'den daha fazla iyileşme gözlenmekle birlikte bu farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir. İPR ile 12 dakikalık gidiş mesafesinde önemli derecedeki artış yokluğunun açıklanamadığı bildirilmektedir. KOAH'lı hastalarda egzersiz toleransını geliştirmek amacıyla, aerosol bronkodilatatörler konvansiyonel dozda kullanılacaksa ilk seçeneğin ALB olması gerektiği vurgulanmaktadır. Çalışmada, son zamanlarda 12 dakikalık gidiş mesafesinin, KOAH'lı hastalarda FEV₁ ölçümlerinden veya diğer hava yolu obstrüksiyon kriterlerinden daha hassas bir yetersizlik indeksi olabileceği fikrinin savunulduğu ileri sürülmektedir (74).

Diğer bir çalışmada, steroidler ve kısa süreli β_2 adrenerjik ilaçlarla yeterli bronkodilatasyon sağlanamayan ciddi KOAH'lı hastalarda, bir kaç hafta süresiyle evde nebülizörle uygulanan bronkodilatatör ilaç tedavisi sonrası bronkodilatasyon elde edilebileceği bildirilmiştir. Reversibilite laboratuvar testlerinin bu cevabı tahmin edemeyeceği, aralıklı laboratuvar ölçümlerinin de bununla güçlü olarak uyumlu olmadığı belirtilmiştir. Daha iyi bir uyum derecesi, belirgin bir PEF cevabı artışı, kısa süreli inhaler bronkodilatatör kullanımında azalma, 5 dakika gidiş mesafesinde artış ve kişisel (subjektif) yararların sağlanması olarak gösterilmiştir. β_2 adrenerjik ilaçlarla yeterli bronkodilatatör cevap sağlanan hastalar dışında, evde nebülizör tedavi uygulanması, bu tedavi sonrasındaki PEF'de en az %15 artış gösteren ve subjektif olarak yarar gören hastalarda tavsiye edilmiştir. Nebülizör tedavinin değerlendirilmesinde fizyolojik ve subjektif yararlılığın da birlikte değerlendirilmesi gerektiği, çünkü eğer fizyolojik olarak kullanışsızsa nebülizör tedavinin kontrendike olabileceği belirtilmiştir (75).

Gross ve ark., antikolinergik ilaçların diğer bronkodilatatörlere kıyasla daha geniş bir emniyet sınırına sahip olduklarını ve β_2 adrenerjik ilaçlara kıyasla da, daha üstün kümülatif bronkodilatatör etki ve daha uzun etki süresine sahip olduklarını bildirmişlerdir. İPR'in benzer şekilde oral teofilinlerden de daha etkili bronkodilatasyon oluşturduğu, buna rağmen pik etki süresinin daha geç başlaması nedeniyle acil ve akut durumlarda ilk tercih ilacının β_2 adrenerjik ilaçlar olması gerektiği vurgulanmıştır. Araştırmacılar İPR'in, β_2 adrenerjik ilaçlar ve oral teofilinlerle kombinasyonlarının aditif etki yaptığını bildirmişlerdir. İPR'in KOAH'lı hastalarda, astmalı hastalara göre daha yararlı olduğunu belirtmişlerdir (76).

Bu çalışmaya karşılık, Lulling ve ark., ciddi kronik hava yolu obstrüksiyonu bulunan 10 hastada, İPR'in FEV₁ ve FVC'de anlamlı artışlar sağladığını, buna

karşılık tekrarlayan (kümülatif) dozlarının gittikçe artan bir düzelme meydana getirmediğini bildirmişlerdir (77).

Diğer bazı çalışmalarda, KOAH'lı hastalarda ALB ve İPR'in etkili ilaçlar olduğu, fakat etkileri arasında anlamlı fark olmadığı belirtilmekte (57,58); her iki ilacın kombinasyonunun, her birinin yalnız kullanımına kıyasla hafif derecede daha fazla ve daha uzun süreli etki sağladığı, bu etkinin ise anlamlı bir fark meydana getirmediği (57); veya kombinasyonun her iki ilacın yalnız kullanımlarına göre ek bir yarar sağlamadığı (58), bildirilmektedir.

Higgins ve ark. 10 vakalık bir seride yapmış oldukları bir araştırmada, ALB ve İPR'in KOAH'lı hastalarda, astmalılara kıyasla daha küçük maksimum cevap oluşturmalarına rağmen benzer etkide olduklarını (FEV₁ ve spesifik hava yolu direnci üzerinde) bildirmişlerdir. Astmalı ve KOAH'lı hastalarda, bronşiyal reaktivitede ALB'ün İPR'den daha fazla etkisi olduğu ve iki hastalıkta da her iki ilacın, temelde olan patolojik farklılıklara ve astmalı hastalarda gözlenen daha büyük bronkodilatasyona rağmen benzer etkilere sahip oldukları sonucuna varmışlardır (59).

Higgins ve ark.'nın çalışmasında, KOAH'da İPR'in ALB'den daha etkili olduğu görüşü teyit edilmemektedir. Çalışmacılar, İPR'in ALB'e kıyasla KOAH'da, astmada olduğundan daha etkili olduğunu bildiren çalışmalarda genellikle, yeterince eşit etkide olmayan iki ilacın tek tek dozlarının karşılaştırılmasının bu sonuca yol açtığı görüşünü savunmalarına ve kendi çalışma sonuçlarına rağmen KOAH'da her iki ilacın eşit etkide olmalarının daha az güvenilir olduğunu vurgulamışlardır (59).

Bartu ve ark., 16 stabil KOAH'lı hasta üzerinde İPR ve ALB'ün bronkodilatatör etkilerini, solunum fonksiyonu parametreleri ile karşılaştırmışlardır. Nebülizör cihazı ile İPR'i 0.5 mg, ALB'ü 5 mg dozlarında ve her iki ilacı aynı dozlarda kombinasyon halinde uygulamışlardır. Her üç ilaç inhalasyonu ile plaseboya oranla FEV₁, FEF_{25-75%} ve PEF değerlerinde anlamlı artışlar elde etmişlerdir. Her üç ilacın etkisi de 15 dakikada başlamış, 15, 60, 120 ve 180'inci dakikalarda bazal değerlere kıyasla anlamlı artışlar tesbit etmişlerdir. FEV₁ ve PEF değerlerinde, İPR ve ALB ile birbirine yakın etki elde ettiklerini, küçük hava yollarına ait parametrelerde ise İPR'in ALB'e üstünlüğü olduğunu bildirmişlerdir. Kombinasyon ile, küçük hava yollarında obstrüksiyonu gösteren parametrelerde, istatistiksel bakımdan anlamlı olmamakla beraber, İPR veya ALB'den daha fazla düzelme gözlemişlerdir. Çalışmada, kombinasyonun büyük hava yollarını gösteren parametrelerde, İPR veya ALB'e kıyasla tercih edici üstünlüğü olmadığı (istatistiksel karşılaştırılması belirtilmemekle beraber)

gözlenmektedir. Her iki ilaç eş zamanlı olarak kombine edilmiştir. Kombinasyon etkisinin ALB'ün yalnız kullanılmasındaki etkiden farklı olmadığı görülmektedir (78).

Biz çalışmamızda, ALB ile FEV₁, PEF ve FEF_{25-75%}'de anlamlı artışlar gözledik. FVC'de anlamlı düzeye ulaşmayan artışın çalışmadaki hasta sayısının artırılması ile istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşması beklenebilir. İPR ile FVC, FEV₁, PEF'de ileri derecede anlamlı, FEF_{25-75%}'de ise anlamlı artış elde ettik. Biz KOAH'lı hasta grubumuzda, İPR'in FEV₁, FVC ve PEF değerlerinde ALB'den anlamlı düzeyde üstünlüğü olduğunu gözledik. FEF_{25-75%} değerinde ise ALB ve İPR eşit etkide görünmekteydi.

Gross ve ark.'nın çalışmasında teyit edildiği gibi bir çok çalışmada İPR'in ALB'e kıyasla KOAH'da astmada olduğundan daha etkili olduğu görüşü, bizim sonuçlarımızla da paralellik göstermektedir. Sonuçlarımız, Easton ve ark.'ı, Braun ve ark.'ı, Connolly ve Chan, Nisar ve ark.'ı, Gross ve ark.'ı ile Bartu ve ark.'nın çalışmalarıyla uyumludur. Gross ve ark.'ı dışındaki araştırmacıların sonuçları, İPR ve ALB'ün KOAH'da etkili bronkodilatörler olduğu görüşünü desteklemekle birlikte İPR'in ALB'den daha etkili olduğunu teyit etmemektedir. Bartu ve ark.'ı ise sadece FEF_{25-75%}'de İPR'in ALB'e üstünlüğü olduğunu bildirmişlerdir.

Braun ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu olarak, zamana bağlı rölatif bir karşılaştırma ile etki süreleri yönünden İPR'in ALB'e üstünlüğünü destekler sonuçlar elde ettik.

Bronkodilatör ilaç solusyonlarının eş zamanlı veya belli aralıklarla kombine uygulanmalarının fizyolojik sonuçları bir çok çalışmada farklı şekillerde yayınlanmış ancak net yorum ortaya konmamıştır (55.57.67.73). Çalışmamıza göre, her iki ilaç kombinasyonunun etki ve süre yönünden plasebodan üstünlükleri vardı. İPR'e ALB eklenmesi sonucu, FEV₁, PEF ve FEF_{25-75%} değerlerinde ALB'e İPR eklenmesine göre daha anlamlı artışlar tesbit ettik. Bu etkide, başlangıç ilacı ve kombine edilen ikinci ilaç seçiminin rolü araştırılmamakla birlikte, benzer sonuçların yayınlandığı literatürler mevcuttur (55).

Kombinasyonla en iyi cevabı, İPR+ALB ile FEF_{25-75%}'de ileri derecede anlamlı artışla elde ettik. Chan ve ark., Connolly ve Chan ile Gross ve ark.'nın sonuçları da kombinasyonun üstünlüğünü desteklemektedir. Bartu ve ark.'nın çalışma sonuçları ise sadece kombinasyonun FEF_{25-75%} üzerine olan etkisi ile bizi desteklemektedir.

Bizim çalışmamızdaki gözlemlerimiz de, objektif ölçüm kriteri olmamakla birlikte, ALB'ün KOAH'lı hastalarda efor toleransını İPR'den daha fazla arttırdığını bildiren çalışmaları destekler yönde idi (71.74).

Bronkodilatatör seçiminde kişisel farklılıkların göz önünde bulundurulması genellikle kabul edilen bir eğilimdir (60). Bununla birlikte, genel popülasyonda reseptör özelliklerinin kişisel cevapta oluşturacağı farklılıkların, çalışma gruplarından elde edilen ilaç etkilerinin istatistiki sonuçlarını etkilemesi beklenemez.

Bronkodilatatör ilaç seçiminde yaygın olan görüş, β_2 adrenerjik ilaçların astmalı hastalarda antikolinergik ilaçlardan daha öncelikle tercih edilmeleri gerektiği fikridir (3.43). Bunda, β_2 adrenerjik ilaçların etkilerinin, İPR'e oranla daha erken başlaması (4.32.35), ayrıca astmalılarda bronkodilatatör etki gücü bakımından β_2 adrenerjik ilaçların İPR'den daha etkili oldukları görüşü etkindir (43.57). β_2 adrenerjik ilaç etkisinin hızlı (ilk 5-15 dakika içinde) başladığı konusunda mevcut literatür bilgileri çoğunlukla birbiriyle uyumlu olmasına karşılık (3.9.32.29), astmalılarda β_2 adrenerjik ilaçların bronkodilatatör etkilerinin, İPR'den daha fazla veya eşit olup olmadığı konusunda ilgili çalışmalar çelişkilidir. Her iki ilacın bronkodilatatör etkinliğinin karşılaştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda, doz etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılan eşit etkide tek doz düzeyinin belirlenmesinde belirli bir standardizasyonun sağlanamadığı dikkati çekmektedir (57.58.59.63). β_2 adrenerjik ilaçların astmada İPR'den daha etkili ilaçlar olduğunu bildirir yayınların çoğunda, β_2 adrenerjik ilaçlar, en azından üretici firmanın tavsiye ettiği bir defalık dozun maksimum düzeyinde kullanılmışken, İPR tavsiye edilen en küçük (ölçülü dozlu aerosollerde 40 μg , nebülizör solusyonlarında 125 μg) dozda kullanılmıştır (47.57.73). İPR'in yeterli dozda (tavsiye edilen bir defalık dozun maksimum düzeyinde) kullanılması durumunda, β_2 adrenerjik ilaçlarla eşit etkide oldukları bildirilmiştir (47.58.59.66). İPR'in tavsiye edilen (mutad) düşük dozlarıyla, yüksek dozları arasında etkinlik açısından anlamlı farkın olmadığını bildirir yayınlar da vardır (3). Bununla birlikte, bazı çalışmalarda İPR'in inhaler cihazlarında tavsiye edilen bir defalık dozu olan 40-80 μg arasındaki miktarlarında uyumlu doz-cevap ilişkisi mevcutken, 80 μg 'ın üzerindeki dozlarda doz-cevap ilişkisi anlamlı bulunmamıştır (51.60.64). Bir çok yayında maksimum cevabın aerosol şeklinde 80 μg 'lık dozla, nebülizörle uygulanan şeklinde 0.5 mg'lık dozla sağlanacağı bildirilmektedir (33.43.44.47). Her iki ilacın (ALB ve İPR) kombine uygulanmasında da, ilaçların eşit etkili doz düzeyleri, verilmiş süre ve sıra aralıkları kombinasyonun etkinliğini belirliyor olabilir (55.57.62). Bazı çalışmalarda, her iki ilacın (tek başına) maksimum kümülatif dozlarıyla, ikinci ilaç eklenmesiyle elde edilen kombinasyonları arasında ilave anlamlı etki artışı gözlenememiştir (67). Bu çalışmalarda her iki ilacın kümülatif dozları ve/veya kombinasyondaki dozları arasında, rölatif oransal bir dengesizlik

bulunabileceği göz önünde bulundurulmamıştır (59). İlaçların kombine edilmelerinde, eş zamanlı veya öncelikli verilmiş sıra ve sürelerinin, her bir ilacın etki-etkileşim-dağılım düzeyinin oluşmasında katkıları olabilir.

İlaçların etkinliğinin belirlenmesinde etkin doz düzeyleri kadar, verilmiş şekilleri ve özellikle inhalasyonla uygulanan şekillerde hastanın uyumunun sağlanması ile birlikte yeterli inspirasyon düzeyi oldukça önemlidir. İnhalasyonla uygulanan ilaçlarda en verimli ilaç uygulama şekli, hasta uyumunun en aza indirildiği nebulizör cihazlarıyla ilacın alınmasıdır. Bu mümkün değilse, ölçülü dozdaki aerosol cihazının bir spacer ile birlikte kullanılması ilacın inhale edilen etkin miktarını arttıracaktır (9.44).

ALB ve İPR'in profilaktik veya tedavi edici etki düzeylerinin farklı olduğu değişik astma şekilleri bildirilmiştir (Bkz. Sayfa-25 ve 28).

İPR'in periferik hava yollarına olan etkisinin, daha genişçe havayollarına olan etkisinden daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Özellikle KOAH'lı hastalarda, küçük hava yollarına ait parametrelerde İPR'in, ALB'e üstünlüğü olduğu bildirilmiştir (66.78). β_2 adrenerjik ilaçlar (ALB), oral yol ile verildikleri zaman inhalasyon yoluna kıyasla, küçük hava yolları üzerinde daha çok etki gösterdikleri ancak yan etkilerinin daha fazla olduğu belirtilmiştir (55).

Bizim çalışmamız reversibl hava yolu obstrüksiyonlarında ALB ve İPR'in (benzer düzeyde) periferik hava yollarına olan etkilerinin, daha genişçe hava yollarına olan etkilerinden daha belirgin olduğunu teyit etmektedir. KOAH'lı hastalarda ise küçük hava yollarına ait parametrelerde İPR'in ALB'e üstünlüğünü tesbit edemedik. Ancak FVC, FEV₁ ve PEF değerlerinde İPR'in ALB'e anlamlı üstünlüğü olduğunu belirledik.

KOAH'lı hastalarda kolinerjik tonusun astmadan daha büyük olduğu bildirilmektedir (4.43). Bir çok çalışmada belirtildiği gibi, İPR'in (antikolinerjikler), KOAH'lı hastalarda, astmalılara oranla daha etkili olduğu görüşü genel olarak benimsenmektedir (32.43.47). Bu çalışmalarda genellikle iki ilacın yeterince eşit etkide olmayan tek, tek dozlarının karşılaştırılması eleştiri konusu olmuştur (59). Bununla birlikte, stabil veya atak dönemindeki KOAH'lı hastalarda İPR ve β_2 adrenerjik ilaçların bronkodilatör etki düzeyleriyle ilgili farklı sonuçlar da bildirilmiştir (59.67.70.72). İlgili çalışmalarda, her iki ilacın doz eşdeğerlerinin standardizasyonunun sağlanıp, sağlanamamış olması sonuçları etkiliyor olabilir.

İPR'in, teofilinler veya steroidlerle kombine kullanılması ile yan etki insidensinde artış olmadan bronkodilatör etkide belirgin artış olduğu gözlenmiştir. Oral veya inhaler kortikosteroid kullanmakta olan orta derecede ciddi astmalı bir grup hastada, inhalasyonla İPR, feneterol ve oral teofilinin (bu

üç ilacın) birlikte kullanımının, bu üç ilacın ikili kombinasyonlarından daha etkili olduğu bildirilmiştir (51). β_2 adrenerjik ilaçların teofilinlerle kombine kullanımının da aditif bronkodilatör etki oluşturduğu bildirilmiştir. Ancak inhaler β_2 adrenerjik ilaçlarla, teofilin birlikte kullanıldıklarında yan etkiler açısından dikkatli olunması ve serum teofilin seviyesi kontrolünün gerekliliği hatırlatılmıştır. Bu kombinasyonun deney hayvanlarında nekroza kadar giden kardiyo toksik etkilere yol açtığı bildirilmiştir. β_2 adrenerjik ilaçların steroidlerle kombine kullanımı ile akciğer fonksiyonlarında hızlı bir düzelme yanında yaşlı, hipertansif ve kardiyak problemi olan hastalarda taşiaritmilerin ortaya çıkabileceği vurgulanmıştır (4).

Standart dozdaki İPR'in aerosol formu, önemli sistemik yan etkilere sebep olmaz. Bazı yayınlarda, hastaların %20-30'unun ilacın acı bir tadı olduğundan şikayet ettikleri tesbit edilmiştir. Sempatomimetiklerin zaman zaman önemli hemodinamik yan etkilere sebep olduğu gösterildiği halde, İPR'le böyle bir yan etkinin gösterilemediği bildirilmiştir. Aerosol şeklindeki İPR'in önemli yan etkilere sebep olması için, normalde kullanılan dozun 100 kat fazlasının kullanılması gerektiği belirtilmiştir (4.43.47).

Bizim çalışmamızda, her iki hasta grubunda da kullandığımız iki ayrı bronkodilatör ilaca atfedilecek bir yan etki tesbit etmedik.

VI. SONUÇ

A. Astmalı hasta grubuna ait sonuçlar:

A1. ALB ve İPR, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF ve FEF_{25-75%} değerlerinde ileri derecede anlamlı artışlar oluşturdu. İki ilacın da FEF_{25-75%}'de meydana getirdikleri %'de artış oranları, FVC, FEV₁ ve PEF'e oranla daha yüksek düzeyde gerçekleşti.

A2. ALB ve İPR'in FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF ve FEF_{25-75%} değerleri üzerindeki etkileri arasında anlamlı fark yoktu (birbirine benzer düzeyde etkileri vardı).

A3. İlk ilacın maksimal etkisinin beklendiği bir sürede eklenen ikinci ilaç kombinasyonu olarak ALB'e İPR eklenmesi, İPR'e ALB eklenmesindeki artışlara oranla, FVC, FEV₁ ve PEF'de çok daha anlamlı artışlar oluşturdu. Her iki kombinasyon da, ilaçların yalnız ve plaseboyla kullanımlarına oranla daha fazla etki oluşmuştu.

A4. Her iki kombinasyon uygulaması da, FEF_{25-75%}'de ALB veya İPR'in her birinin etkilerine ilave olarak anlamlı düzeyde olmayan küçük artışlar sağladı.

A5. ALB'ün tüm parametrelerde ilk 30 dakikada meydana getirdiği anlamlı artış düzeyleri, 90 ve 150'inci dakikalarda da devam etmekle birlikte düşme eğilimi gösteriyordu.

A6. İPR'in tüm parametrelerde ilk 30 dakikada meydana getirdiği anlamlı artış düzeyleri, 120 ve 180'inci dakikalarda da azalma olmaksızın devam etmekteydi.

A7. Etki sürelerinin uzunluğu açısından İPR'in, ALB'den; kombinasyon tedavisinin ise her iki ilacın ayrı ayrı etkilerinden daha avantajlı olduğunu destekler yönde sonuçlar aldık.

B. KOAH'lı hasta grubuna ait sonuçlar:

B1. FVC, FEV₁, FEV₁/FVC, PEF ve FEF_{25-75%} parametrelerinde ALB anlamlı artışlar oluşturdu. Ancak FVC, FEV_{25-75%} ve PEF değerlerinde İPR, ALB'ün etkisinden çok daha ileri düzeyde anlamlı artışlar sağladı. İPR büyük

hava yolları üzerinde, ALB'den daha etkiliydi.

B2. Her iki ilaç, FEF25-75%'de birbirlerine benzer düzeyde anlamlı artış oluşturdu.

B3. Maksimum etki süreleri göz önünde bulundurularak ALB'e İPR eklenmesi, FVC, FEV₁, PEF ve FEF25-75%'de ALB'e ve plaseboya göre anlamlı olmayan bir artış meydana getirdi. İPR'e ALB eklenmesi FEV₁'de anlamlı bir artış oluşturdu. İPR'e ALB eklenmesi ise FEF25-75%'de ileri derecede anlamlı artışlar oluşturdu.

B4. İPR'e ALB eklenmesi, FEF25-75%'de, ALB'e İPR eklenmesinden daha ileri derecede anlamlı artışlar sağladı.

B5. Etki sürelerinin uzunluğu açısından İPR'in ALB'den daha belirgin üstünlüğe sahip olduğu sonucuna vardık.



VII. ÖZET

Bu çalışmada, 11 astmalı ve 10 KOAH'lı hasta üzerinde, β_2 adrenerjik reseptör agonisti ilaçlardan olan albuterol (ALB) ile borkodilatatör amaçla inhalasyon şeklinde kullanılan bir antikolinergik (sentetik bir atropin derivativesi) ilaç olan ipratropium bromide'in (İPR) tek başlarına ve her ikisinin kombinasyon halinde uygulanmaları durumunda oluşturdukları etkiler (tek doz olarak) birbirleriyle ve plaseboyla karşılaştırıldı. Her iki grup hastaya, nebulizatörle tek doz halinde verilen ALB (2.5 mgr) ve İPR (0.5 mgr), her gün bir protokolün yapıldığı 4 ayrı protokol halinde uygulandı. Protokoller: 1. ALB+İPR 2. ALB+Plasebo 3. İPR+ALB 4. İPR+Plasebo şeklindeydi. İlaçların etki dereceleri, büyük hava yollarındaki obstrüksiyonu yansıtan parametreler (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC ve PEF) ve kesin kriter olmamakla birlikte küçük hava yollarındaki obstrüksiyonları yansıtan parametrelerden biri olan FEF_{25-75%} üzerinde oluşturdukları değişiklik düzeyleriyle karşılaştırıldı.

Astmalı hasta grubumuzdan elde ettiğimiz sonuçlarımıza göre, ALB ve İPR tüm parametrelerde ileri derecede anlamlı artış oluşturmuştur. Her iki ilaç eşit düzeyde etki potansiyeline sahip bronkodilatatörlerdir. Anlamlılık dereceleri aynı olmakla birlikte, her iki ilacın FEF_{25-75%}'de oluşturduğu %'de artış oranları, FVC, FEV₁, FEV₁/FVC ve PEF'e oranla belirgin olarak daha yüksek düzeydeydi. İki ilacın kombinasyonları, FVC, FEV₁ ve PEF'e ilaçların yalnız veya plaseboyla kullanımlarına göre daha etkilidir. Bu etki ALB+İPR protokolünde daha anlamlı düzeydeydi. Küçük hava yollarında ise kombinasyon, önemli bir ek etki (artış) oluşturmadı. Sonuçlarımıza göre:

1. Astmalı hastalarda, atak tedavisinde etkilerinin daha erken başlaması nedeniyle β_2 adrenerjik ilaçlar (ALB), İPR'den daha öncelikle tercih edilebilir.

2. β_2 adrenerjik ilaçların sistemik yan etkileri nedeniyle kullanılmadığı (kardiovasküler hastalığı olanlar, yaşlılar vs.) veya etkisiz olduğu hastalarla yüksek dozlarına ihtiyaç duyulduğu ve bu dozları tolere edemeyecek hastalarda, bronkodilatatör olarak en az β_2 adrenerjik ilaçlar kadar etkili olan ve yan etkileri yok denecek kadar önemsiz olan İPR, yalnız veya düşük dozda bir β_2 adrenerjik ilaçla kombine olarak kullanılarak etkili bir bronkodilatasyon sağlanabilir. Hatta bu vakalarda İPR daha etkili olabilir.

3. β_2 adrenerjik ilaçlara İPR kombinasyonu eklenerek, her iki ilacın yalnız başlarına oluşturdukları etkiden daha fazla ve daha uzun süreli bronkodilatatör etki sağlanabilir.

4. β_2 adrenerjik ilaçların (ALB) başlangıç dozlarıyla oluşturulan bronkodilatatör etki, tekrarlayan dozlarıyla arttırılamıyorsa İPR'in kümülatif dozları ile ek bronkodilatatör cevap arttırılabilir.

5. İPR'in nebülizör cihazlarında 500 μ g'lık dozları aynı yolla kullanılan β_2 adrenerjik ilaçların standart dozlarıyla eşit etki oluşturmaktadır. İPR, β_2 adrenerjik ilaçlardan daha uzun süreli bronkodilatasyon meydana getirmektedir.

KOAH'lı hasta grubumuzda, ALB ve İPR, FVC, FEV₁, PEF ve FEF_{25-75%} değerlerinde anlamlı artışlar meydana getirdiler. FVC, FEV ve PEF üzerinde İPR, ALB'den daha fazla etki (artış) oluşturdu. ALB ve İPR'in FEF_{25-75%} üzerindeki etkileri benzer düzeydeydi. İPR'e ALB eklenmesi, bütün parametrelerde, her bir ilaca kıyasla daha anlamlı artış oluşturdu. Bu kombinasyonla, FEF_{25-75%}'de FVC, FEV₁ ve PEF'e oranla ileri derecede daha belirgin artış sağlandı. Ancak ALB'e İPR eklenmesiyle FVC, FEV₁, PEF ve FEF_{25-75%} değerlerinde ALB'e ve plaseboya kıyasla anlamlı olmayan artışlar gözlemlendi.

Sonuçlarımıza göre, KOAH'lı hastalarda İPR, bronkodilatatör etki süresi ve etki gücü yönünden ALB'den belirgin üstünlüğü olan bir ilaçtır. Ayrıca ALB'ün (β_2 adrenerjik ilaçlar) sık ve önemli yan etki risklerine karşın, İPR'ün yan etkileri nadir veya önemsizdir. Kişisel cevapta önemli ve hassas bir gösterge olarak kabul edilen gidiş mesafesi üzerine ALB'ün İPR'e oranla daha etkili olması, her hangi bir yan etkisi yoksa ALB kombinasyonunu avantajlı kılabılır.

Tek doz bronkodilatatör cevabın yetersiz olduğu durumlarda, inhalasyonla uzun süreli (örneğin, evde PEF kontrolüyle 2-3 hafta gibi) bronkodilatatör tedavinin tekrarlanarak uygulanması ile, ölçülebilir düzeyde yeterli cevap elde edilebilir. İlaç uygulamalarında kişisel faktörlerin ve cevabın da göz önünde bulundurulması tedavi etkinliğini arttırabilir.

VIII. KAYNAKLAR

1. Vidinel İ. Akciğer Hastalıkları. 3. Baskı, İzmir: Ege Üniversitesi Yayınları, 1989: 301-349.
2. Balcı K. Göğüs Hastalıkları. 3. Baskı, Konya: Nobel Tıp Kitapları, 1993: 315-418.
3. Skorodin MS. Drug treatment in asthma and COPD. Arch Intern Med., 1993; 153: 814-828.
4. Arab HC, Şengün A, Akkurt İ, Olcay I. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında bronkodilatör tedavi. Solunum Hastalıkları, 1992; 3 (1): 99-112.
5. Tatlıcıoğlu T. Solunum fonksiyon testlerinin klinik uygulaması. Yeni Tıp Dergisi, 1990; 7 (2): 17-33.
6. Gazioğlu K. Akciğer Hastalıkları. İstanbul: Tek Ofset Matbaası, 1978: 2: 529-696.
7. Pare JAP, Fraser RG. Synopsis of diseases of the chest. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1985: 521-572.
8. Higgin's JTT, Reid LM. Chronic obstructif pulmonary diseases. Mc Fadden ER. Asthma. In: Fishman AP, eds. Pulmonary Diseases and Disorders. New York: Mc Graw-Hill Book Company, 1988; 2: 1237-1323.
9. Sheffer AL, Bousquet J, Buse WW, Clark TJH, Dahl R, Evans D, et al. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Bethesda, Maryland: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, 1992: 1-69.
10. Murray JE, Nadel JA. Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia and London. W. B. Saunders Company, 1988: 233-246.
11. Barış Yİ. Astma epidemiyolojisi. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 1-7.
12. Erkan ML. Allerjik Astma. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 50-62.
13. Çavdar T. Bronş Astmasında Patogenez. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 8-24.
14. Canbakan SÖ, Başay N, Aktaş Z, Alpan O, Başer Y. Astım patogeneğinde rol oynayan başlıca hücreler, hücrel immünite, interlökinler,

immünglobulinler ve nöropeptidler. Solunum Hastalıkları, 1992; 3 (3) 457-479.

15. Süerdem M. Astmada mediatörler ve nöropeptidler. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 25-37.

16. Artvinli M. Astma kliniği. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 38-43.

17. Şahin AA. Astma kliniğinin değişik görünümleri. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 44-49.

18. Çelikel T. Değişik astma türlerinde tedavi. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 188-203.

19. Bayındır Ü. Solunum sistemi hastalıkları. Editör: Öbek A. İç Hastalıkları. İstanbul: Güneş Kitabevi, 1990: 436-466.

20. Schwarz MI, Cox PM. Respiratory problems. In: Friedman HH. Problem-Oriented Medical Diagnosis. Boston: Little Brown and Company, 1987: 137-173.

21. Barış Yİ. Astmada ölüm nedenleri. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 210-216.

22. Seber O. Astmada solunum fonksiyon testleri. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 117-141.

23. Miller A. Pulmonary Function Tests. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1987: 152-156.

24. Arab HC. Akciğer hastalıklarında kardiyak problemler. Yeni Tıp Dergisi, 1990; 7 (2): 206-216.

25. Oktay S, Süleymanlar G. Pratik Elektrokardiografi. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 1986; 63-72 / 113-118.

26. Panettieri RA, Murray RK. Chronic obstructive pulmonary diseases (COPD); Asthma. In: Fishman AP. Pulmonary Diseases and Disorders Companion Handbook. Singapore: Mc Graw-Hill, 1994: 170-191.

27. Barış Yİ. Astmanın ayırıcı tanısı. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 103-116.

28. Yılmazkaya Y, Güneş F, Öztürk E, Özşeker N, Akman M, Barut Ş, ve ark. Boerhaave sendromu. II. Akciğer Hastalıkları Kongresi; 1990 Mayıs 3-5; İstanbul: II. Akciğer Hastalıkları Kongresi Panel-Konferans-Serbest Bildiriler, sayfa: 406-410.

29. Özkaragöz F. Bronşial astma tedavisi. Yeni Tıp Dergisi, 1990; 7 (2): 152-158.

30. Başer Y. KOAH tedavisinde yenilikler. Yeni Tıp Dergisi, 1990; 7 (2): 159-165.

31. Başer Y. Astma tedavisinde non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 183-187.

32. Kemp JP. Approaches to the treatment of asthma. Arch Intern Med, 1993; 153: 805-812.

33. Fernandes E, Cherniack RM. β_2 agonists. Szeﬂer SJ, Teophylline and other methylxanthine derivatives. Marshall LM. Cromolyn sodium and other mast-cell-stabilizers. Bethel R, Iron CG. Anticholinergic, antimuscarinic drugs. In: Cherniack RM. Drugs For the Respiratory System. New York: Grune-Stratton, 1986: 1-77.

34. Erk M. Astmada Kortikosteroidler. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 165-182.

35. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. 5. Baskı. Ankara: Ulucan Matbaası, 1990: 1530-1561.

36. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Bryrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on airway hyperresponsiveness and nonsteroid-dependent asthmatics. Am Rev Respir Dis, 1990, 142: 632-636.

37. Cugell DW. Clinical pharmacology and toxicology of ipratropium bromide. Am J Med 1986; 81 (suppl SA): 18-21.

38. Tosun GA, Yıldırım N, Yenel F. Küçük havayolları obstrüksiyonunun erken tanısında ortalama transit zamanının yeri. II. Akciğer Hastalıkları Kongresi; 1990 Mayıs 3-5; İstanbul: II. Akciğer Hastalıkları Kongresi Panel-Konferans-Serbest Bildiriler, sayfa: 310-328.

39. Mc Fadden ER. Asthma. Ingram RH. Chronic bronchitis, emphysema, and airways obstruction. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, eds. Principles of Internal Medicine. French: Mc Graw-Hill Book Company, 1987: 1060-1094.

40. Mead J. Syndromes of chronic airflow limitation. In: Bates DV. Respiratory Function in Disease. Canada: W.B. Saunders Company, 1989: 172-188.

41. Liggett SB, Schuster DP. Akut solunum yetmezliği. In: Dunagan WC, Rinder ML. eviri Editörü: Pınar T. Manual of Medical Therapeutics (Tedavi El Kitabı). Ankara: Türdav Basım ve Yayım, 1991: 185-210.

42. Gross N. Chronic obstructive pulmonary disease, current concepts and therapeutic approaches. Chest, 1990; 97 (Suppl-2): 19-25.

43. Oates JA, Wood J, Gross NJ. Ipratropium bromide. The New England Journal of Medicine, 1988; 319: 486-494.

44. Bayındır Ü. Bronkodilatör ilaçlar. Editör: Barış Yİ. Bronş Astması. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 1991: 150-164.
45. Goodman GA. Catecholamines and Sympathomimetic Drugs. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8. Edition, New York: Macmillian Press, 1990: 187-201.
46. Clifford W, Zwillich S. Nocturnal asthma therapy. Am Rev Respir Dis, 1989; 139: 47-54.
47. Gross NJ, Skorodin MS. Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators. Am Rev Respir Dis, 1984; 129: 856-870.
48. Tatterfield AE, McNicol MW. Antimuscarinic drugs. Respiratory Disease, 1986; 134: 196-202.
49. Bukowskyj M, Nakatsu K, Munt PW. Theophylline reassessed. Ann Int Med, 1984; 101: 63-68.
50. Yılmazkaya Y, Balcı N, Öcal Z, Güneş F, Akman M, İnan A, ve ark. Kronik obstrüktif akciğer hastalarında steroid ve bronkodilatör tedavinin noktürnal hipoksemiye etkileri. II. Akciğer Hastalıkları Kongresi; 1990 Mayıs 3-5; İstanbul: II. Akciğer Hastalıkları Kogresi Panel-Konferans-Serbest Bildiriler, sayfa. 230-237.
51. Chapman KR. The role of anticholinergic bronchodilators in adult asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Lung, 1990; 168 (Suppl): 295-303.
52. Crane J, Gamble S. Single dose comparison of salbutamol and a feneterol / ipratropium combination from metered aerosol in patients with asthma. New Zealand Medical Journal, 1986; 99: 420-421.
53. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Feneterol: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in asthma. Drugs, 1978; 15: 3-32 (51 nolu kaynakta site edilmiştir).
54. Tatterfield AE. Bronchodilator therapy. Auckland: ADIS press, 1984; 76-92, (51 nolu kaynakta site edilmiştir).
55. Leahy B, Gomm S, Allen S. Comparison of nebülized salbutamol with nebülized ipratropium bromide in acute asthma. Br J Dis Chest, 1983; 77: 159-163.
56. Storms W, Dopico G, Reed C. Aerosol Sch 1000, an anticholinergic bronchodilator. Am R Res Dis 1975; 111: 419-422.
57. Petrie GR, Palmer KNV. Comparison of aerosol ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis and asthma, 1975; 1: 430-432.
58. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, Pare PD, Kreisman H, Wolkove

N. et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *The American Journal of Medicine*, 1987; 82: 59-64.

59. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J*, 1991; 4: 415-420.

60. Burge PS, Harnes MG, l'Arson E. Comparison of atropine with ipratropium bromide in patients with reversible airways obstruction unresponsive to salbutamol. *Br J Dis Chest*, 1980; 74: 259-262.

61. Hockley B, Johnson NM. A comparison of three high doses of ipratropium bromide in chronic asthma. *Br J Dis Chest*, 1985; 79: 379-384.

62. Bryant DH. Nebulized ipratropium bromide in the treatment of acute asthma. *Chest*, 1985; 88 (1): 24-29.

63. Rayner RJ, Cartlidge PHT, Upton CJ. Salbutamol and ipratropium in acute asthma. *Arch Dis Child*, 1987; 62: 840-841.

64. Gross NJ. A new anticholinergic bronchodilator. *Am R Resp Dis*, 1975; 112: 823-828.

65. Tufan M, Erdinç E, Erol F. İnhalasyonla verilen atropin sülfatın intrinsek bronş astmasındaki etkisi. *Solunum*, 1990; 13: 294-300.

66. Filiz, Ekinci E, Bulgur D, Dikensoy Ö. Bronş astmalı hastalarda tek doz aerosol salbutamol ile fenoterol / ipratropiumun karşılaştırılması. *Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 1992; 3: 36-42.

67. Easton PA, Jadue C, Dhingra S, Anthonisen NR. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *The New England Journal of Medicine*, 1986; 315 (12): 735-739.

68. Lipworth BJ, Clark RA, Dhillon DP, Devitt MC. Comparison of the effects of prolonged treatment with low and high doses of inhaled terbutaline on beta-adrenoreceptor responsiveness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 142: 338-342.

69. Braun SR, Levy SF, Grossman J. Comparison of ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am J Med*, 1991; 91(4A): 285-285.

70. Chan CS, Brown LG, Kelly CA, Dent AG, Zimmerman V. Bronchodilator responses to nebulised ipratropium and salbutamol singly and in combination in chronic bronchitis. *Br J Clin Pharmacol*, 1984; 17: 103-105.

71. Connolly CK, Chan NS. Salbutamol and ipratropium in partially

reversible airway obstruction. *Br J Dis Chest*, 1987; 81: 55-61.

72. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PM. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*, 1992; 146 (3): 555-559.

73. Wesseling G, Mosters R, Wouters FFM. Comparison of the effects of anticholinergic and β 2-agonist and combination therapy on respiratory impedance in COPD. *Chest*, 1992; 101 (1): 166-173.

74. Leitch AG, Hopkin JM, Ellis DA, Merchant S, Mc Hardy GJR. The effect of aerosol ipratropium bromide and salbutamol on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Thorax*, 1978; 33: 711-713.

75. Morrison JF, Jones PC, Muers MF. Assessing physiological benefit from domiciliary nebulized bronchodilators in severe airflow limitation. *Eu Respir J*, 1992; 5 (4): 424-429.

76. Gross NJ. The influence of anticholinergic agents on treatment for bronchitis and emphysema. *Am J Med*, 1991; 91 (4A): 115-125.

77. Lulling J, Delwich JP, Ledent C, Prignot J. Controlled trial of the effect of repeated administration of ipratropium bromide on ventilatory function of patients with severe chronic airways obstruction. *Br J Dis Chest*, 1980; 74: 135-141.

78. Bartu S, Karabıyıkolu G, Enacar N. Kronik bronşitte uygulanan bronkodilatatörlerin (ipratropium bromide ve salbutamol) etkilerinin karşılaştırılması. *Tüberküloz ve Toraks*, 1989; 37 (3): 183-193.