

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**YAVAŞ SALINIMLI ORAL TEOFİLİNİN STABİL KOAH
HASTALARINDA FEV₁ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Meyrem BAKIR

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

2009

T.C. KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**YAVAŞ SALINIMLI ORAL TEOFİLİNİN STABİL KOAH
HASTALARINDA FEV₁ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Meyrem BAKIR

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TEZ DANIŞMANI: Pof. Dr. Ahmet ILGAZLI
ANABİLİM DALI BAŞKANI: Prof. Dr. Füsun YILDIZ

2009

Etik Kurul Onay Tarihi: 10.04.2007
Sayısı: İAEK 5/15

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her alanda desteklerini gördüğüm değerli hocalarım; sonsuz sevgi ve şefkat dolu kalbiyle bizleri kucaklayan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Füsun Yıldız'a, tez danışmanlığımı yapan ve desteğini esirgemeyen değerli hocamız Sayın Prof. Dr. Ahmet Ilgazlı'ya, değerli hocamız Sayın Doç. Dr. Haşim Boyacı'ya, sonsuz içtenliğiyle tüm sıkıntılarımıza katlanan, emeğini ve yardımlarını her zaman hissettiğimiz sevgili ablamız Sayın Doç. Dr. İlknur Başyiğit'e, ihtisasım süresince acıyı tatlıyı birlikte paylaştığım çalışma arkadaşlarım Dr. Ayşe Pala'ya, Dr. Serap Argun Barış'a, Dr. Aysun Şengül'e, Dr. Kübra Gacar'a, Dr. Sibel Arslan'a, Dr. Aslı Balaban'a ve Dr. Aysel Karğı'ya, uzmanlık eğitimimin son günlerinde tanışma fırsatı bulduğum yeni arkadaşlarımız Dr. Esra Kuşlu Uçar, Dr. Gonca Örnek'e, servis hemşire ve personel ekibine, özverili çalışmalarıyla hep güler yüzlü olan SFT teknisyenimiz Songül Kurt'a, poliklinik sekreterimiz Aylin Başkaya'ya sonsuz teşekkürler...

Hayatımın boyunca sevgileriyle yanımda olan, fedakarlıktan hiçbir zaman kaçınmayan, alın terini ve emeğini asla esirgemeyen canım annem ve babama, kardeşlerime en içten duygularıyla sonsuz teşekkürler...

Dr. Meyrem BAKIR

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR	II
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
TABLolar DİZİNİ	V
AMAÇ VE KAPSAM	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM	52
BULGULAR	56
TARTIŞMA	62
SONUÇ VE ÖNERİLER	68
ÖZET	69
ABSTRACT	70
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
GOLD	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığına Global Girişim
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DALY	: Hastalık bağlı erken ölümler ve sakatlıklar nedeniyle kaybedilen yılların toplamı
ERS	: Avrupa Toraks Derneği
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BTS	: İngiliz Toraks Derneği
MMRC	: Modifiye Medical Research Council Dispne Skalası
AAT	: Alfa-1 antitripsin
IL-8	: İnterlökin-8
IL-6	: İnterlökin-6
TNF- alfa	: Tümör nekrozis faktör alfa
LTB4	: Lökotrien B4
NF-κB	: Nükleik faktör kapa B
NO	: Nitrik Oksit
MMP	: Matrix Metalloproteinleri
ATP	: Adenozin-Trifosfat
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
MPO	: Myeloperoksidaz
ECM	: Ekstraselüler matrix
ECP	: Eozinofil katyonik protein
EPO	: Eozinofil peroksidaz
GM-CSF	: Granulosit makrofaj-koloni stimülasyon faktörü
G-CSF	: Granulosit-koloni stimülasyon faktörü
TGF-β	: Transforming büyüme faktörü-beta
MCP-1	: Makrofaj kemotaktik protein-1
ET-1	: Endotelin 1
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj

SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
FVC	: Zorlu vital kapasite
FEV1	: Zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniye
PEF	: Peak Expiratory Flow (zirve ekspiratuvar akım)
VC	: Vital kapasitesi
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DLCO/VA	: Akciğer volümüne göre difüzyon kapasitesi
AKG	: Arter Kan Gazı
LABA	: Uzun etkili beta agonist
LAIA	: Uzun etkili antikolinergik
İKS	: İnhal Kortikosteroid
TEO	: Teofilin
BD	: Bronkodilatör
ÖDİ	: Ölçülü Doz İnhaler
KTİ	: Kuru Toz İnhaler
USOT	: Uzun Süreli Oksijen Tedavisi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1 : KOAH' da hava akımı kısıtlamasının altında yatan mekanizmalar	15
Şekil-2 : KOAH patogenezi.....	16
Şekil-3 : KOAH hücreler ve mediyatörler	20
Şekil 4 : Tedavi öncesi ve sonrası FEV1, FVC, VC değerleri.....	58
Şekil 5 : Tedavi öncesi ve sonrasında MMRC skorlaması	60

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Türkiye’de durum nedir?	6
Tablo-2: KOAH’ da risk faktörleri.....	6
Tablo 3 : AAT eksikliğinin araştırılması gereken klinik durumlar.....	12
Tablo 4: KOAH’ da artmış inflamatuvar hücrelerin yerleşimleri.....	17
Tablo 5: ERS, ATS, BTS, GOLD ve Toraks Derneği Ulusal Uzlaş Raporlarına göre fonksiyonel yönden KOAH’ ın sınıflandırılması.....	28
Tablo 6: KOAH ile astım arasındaki farklılıklar.....	36
Tablo 7: KOAH şiddetinin spirometrik sınıflaması.....	37
Tablo 8: KOAH’ ın bütün evrelerinde tedavi	39
Tablo 9 : KOAH’ da bronkodilatörlerin terapötik etkileri.....	40
Tablo 10: Stabil KOAH’ ta β_2 -agonistlerin günlük kullanım dozları	41
Tablo 11: Serum teofilin düzeyleri.....	46
Tablo 12: Teofilin serum düzeyini etkileyen faktörler.....	46
Tablo 13: Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları	49
Tablo 14: MMRC dispne skalası	54
Tablo 15: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	56
Tablo-16: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri	57
Tablo 17: Çalışmaya alınan hastaların bazal spirometrik değerleri.....	57
Tablo 18: Tedavi öncesi ve sonrası spirometrik ölçüm sonuçları.....	58
Tablo 19: Çalışmaya alınan hastaların serum teofilin düzeyleri.....	59
Tablo 20: Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal tetkik sonuçları.....	59
Tablo 21: Tedavi sonrası MMRC dispne skoru değerlendirilmesi.....	60
Tablo 22: Tedavi öncesi ve sonrası EKG bulguları.....	61

YAVAŞ SALINIMLI ORAL TEOFİLİNİN STABİL KOAH HASTALARINDA FEV₁ ÜZERİNE ETKİSİ

1. AMAÇ VE KAPSAM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlamasıyla karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtı ile ilişkilidir. KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açmaktadır. Akciğer dışı organlardaki bazı önemli etkileri hastalığın daha ağır seyretmesine katkıda bulunabilir (1).

KOAH'da etkin tedavi için tanı erken konulmalıdır. Tedavi ömür boyu sürdüğünden, yan etkisi az, toleransı iyi, maliyeti düşük olan farmakolojik tedavi tercih edilmelidir. Tedavide hedefler; semptomların giderilmesi, yaşam kalitesinin düzeltilmesi, egzersiz gücünün artırılması, komplikasyonların önlenmesi, hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılması, atakların sayısının azaltılması ve yaşam süresinin uzatılmasıdır (2).

Stabil KOAH tedavisinde genel yaklaşım kişiye özgü planlanmalıdır ve semptomları azaltmayı, yaşam kalitesini arttırmayı hedeflemelidir. Mevcut KOAH ilaçlarından hiçbirisinin, hastalığın ayırt edici özelliği olan, “uzun dönemde akciğer fonksiyonlarındaki azalma” yı, değiştirdiği gösterilmemiştir. Bu nedenle KOAH ta farmakolojik tedavi, semptomları ve/veya komplikasyonları azaltmak için kullanılır. Semptomatik KOAH tedavisinin temeli bronkodilatör ilaçlardır. Bu ilaçlar semptomları ve/veya alevlenmeleri önlemek ya da azaltmak için gerektiğinde ya da düzenli olarak verilir. Temel bronkodilatatör ilaçlar; tek başına ya da kombine şekilde kullanılan β_2 -agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinlerdir (1).

Bronkodilatatör tedaviler KOAH' da hem fizyolojik olarak ölçülebilen hem de klinik olarak değerlendirilebilen etkilere neden olmaktadır. Beklenen fizyolojik etkiler; FEV₁ (birinci saniye zorlu ekspiratuvar volümü) ve FVC (zorlu vital

kapasite) de artma, istirahat ve dinamik hiperinflasyonda azalma, VO₂ max ve yürüme kapasitesinde artmadır. Klinik olarak, istirahat ve egzersiz dispnesinde düzelme, egzersiz kapasitesinde artma, gece semptomlarında ve ataklarda azalmaya neden olmaktadır (3).

Bronkodilatör olarak kullanılan metilksantinler, fosfodiesteraz, adenozin ve prostaglandin inhibisyonu yapıcı, katekolamin salınımını arttırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini arttırıcı, diürez yapıcı, diyafragma ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkilere de sahiptir. Teofilinin tedavi aralığının dar olması ve klirensinin kişiden kişiye farklı olması, klinik kullanımında zorluklara neden olmaktadır. Son yıllarda yavaş salınlı teofilinlerin kullanıma sunulması, bu olumsuzluklarını hafifletmiştir. Stabil KOAH hastalarının kullanmakta olduğu tedaviye teofilin eklenmesinin klinik yarar sağladığı gösterilmiştir (3, 4, 5, 6).

Teofilinin KOAH'da klinik üzerine olumlu etkilerine rağmen tedavideki yeri tartışmalıdır. Gelişmiş ülkelerde ve uluslararası kılavuzlarda KOAH tedavisinde yedek bronkodilatör olarak kullanılmasına rağmen ucuz ve kolay ulaşılabilir olması, oral kullanılabilmesi gibi avantajları nedeniyle birçok ülkede sıklıkla kullanılmaktadır (2).

Çalışmamızın amacı; yavaş salınlı oral teofilinin stabil KOAH hastalarında FEV₁ üzerine etkilerini araştırmaktır. Bu çalışma ile üçüncü grup ilaç olarak sınıflanmasına rağmen, ülkemizde yaygın olarak kullanılan oral teofilinin, klinik, laboratuvar bulgularına olan etkinliğini ve yan etkilerini göstermek hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI

2.1. TANIM

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) terimi, kronik hava akımı obstrüksiyonu ile seyreden ve sık rastlanan klinik bir antiteyi tanımlamaktadır. Günümüze kadar pek çok araştırmacı KOAH'ı kendi birikimleri açısından ele alarak ya da en belirgin özelliklerini öne çıkararak, farklı isimlerle tanımlamışlardır. Bunlardan bazıları “Kronik Obstrüktif Hava Yolu Hastalığı”, “Kronik Obstrüktif Bronşit”, “Generalize Obstrüktif Akciğer Hastalığı” terimleridir (7).

KOAH, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlamasıyla karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtla ilişkilidir. KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açmaktadır. Akciğer dışı organlardaki bazı önemli etkileri hastalığın daha ağır seyretmesine katkıda bulunabilir (1).

KOAH, uzun yıllardır bilinen bir hastalıktır, tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu nedenle, hastalığın sıklığını ve nedenlerini belirlemeye yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. 1998 yılında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığına Karşı Küresel Girişim (Global Initiative for Obstructive Lung Disease, GOLD) programı oluşturulmuş, tüm dünyada KOAH konusundaki duyarlılığı artırmak, tedaviyi ve korumayı iyileştirmek amaçlanmıştır (8).

Daha önceki tanımlamalar. “ KOAH'ı kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı kısıtlaması olarak vurgulanmaktaydı. Kronik bronşitin tanımı klinik tabloyu, amfizem ise histopatolojik görünümü içermektedir. Ancak amfizem tanımı klinik ve radyolojik tabloyu tanımlamak için de kullanılmaktadır.

Kronik Bronşit; bu yakınmalara neden olacak başka bir hastalık yok ise, ardı ardına iki yıl, yılda en az üç ay boyunca öksürük, balgam çıkarma yakınmalarının varlığı olarak tanımlanır. Amfizem; terminal bronşiyolün distalinde kalan anatomik

yapıların destrüksiyon nedeniyle kalıcı olarak genişlemesi halidir. Bu alan akciğerde gaz değişiminin sağlandığı bölge olduğundan tablo farklı semptom ve bulgulara neden olur. Ancak kronik bronşitteki semptomlar, amfizemde bozulan işlevler KOAH'ı tek başına açıklamaz. KOAH her iki durumu yansıtan bir hastalıktır (3).

KOAH'ın temel özelliği olan kronik hava akımı kısıtlanmasına küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiyolit) ile parankim harabiyetine (amfizem) birlikte yol açar ve bu iki bileşenin katkısı kişiden kişiye değişir (9).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

KOAH'ta prevalans, morbidite, mortalite ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik gösterir. Ancak genelde doğrudan tütün kullanımı prevalansı ile ilgilidir, diğer yandan birçok ülkede odun ve diğer biomass yakıt kullanımına bağlı hava kirliliğinin de risk faktörü olduğu belirlenmiştir. KOAH risk faktörlerine maruz kalma durumunun sürmesi ve dünyadaki yaş dağılımının değişimi nedeniyle önümüzdeki dönemde KOAH prevalansının ve yükünü artacağı öngörülmektedir (9).

2.2.1.Mortalite

KOAH günümüzde önemli ve giderek artan ölüm nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre 2000 yılında tüm dünyada yaklaşık 2,75 milyon kişi KOAH nedeniyle ölmüştür (8). DSÖ'nün 2002 yılındaki raporuna göre, KOAH dünyada 5. ölüm nedenidir. Hastalığın prevalansı ve mortalitesinde önümüzdeki yıllarda artışlar beklenmektedir (10).

Küresel Hastalık Yüğü Çalışmasında (Global Burden of Disease Study) 1990'da dünyada önde gelen 6. ölüm nedeni olan KOAH'ın, '2020' de 3. sıraya yükseleceği öngörülmüştür. Bu mortalite artışına sigara içme salgınının giderek yayılması, ülkelerin çoğunda demografik yapının değişmesi ve nüfusunun daha büyük bir bölümünün daha uzun yaşaması yol açmaktadır (9).

2.2.2.Morbidite ve Prevalans

Morbidite ile ilgili değerlendirmede geleneksel olarak poliklinik sayıları, acil servis başvuruları, hastaneye yatışlar gibi ölçütler kullanılmaktadır. Fakat morbiditeyi değerlendirmede kullanılan ölçütler, hastane yatak sayısı, birinci-ikinci basamak sağlık kuruluşları arasında sevk zinciri gibi dış faktörlerden etkilenmeye eğilimli oldukları için mortalite verilerinden daha az güvenilirdir (11).

Son yıllarda morbiditeyi ve hastalık yükünü değerlendirmede YLD ve DALY ölçütü kullanılmaktadır. Gerek sakatlık nedeniyle kaybedilen yıllar olarak tanımlanan YLD, gerekse erken ölümler ve sakatlık nedeniyle kaybedilen yılların toplamı olarak tanımlanan DALY açısından KOAH önemli bir morbidite nedenidir. Önümüzdeki yıllarda hastalığın yaygınlaşmasına paralel olarak KOAH'a ikincil YLD ve DALY'nin artması beklenmektedir (7). DSÖ göre KOAH, 1990 yılında en sık görülen DALY nedenleri içinde 12. sırada yer alırken, 2020 yılında en sık görülen 5. DALY nedeni olması beklenmektedir (3) . Eldeki veriler KOAH' a bağlı olarak morbiditenin yaşla arttığını ve erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir (12).

KOAH prevelansını değerlendirmede birçok yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlar; kişilerin verdiği bilgiye dayalı doktor tanı KOAH prevelansı, anketlerle sorgulanan solunum semptomlarının prevelansı ve spirometri ile hava akımı kısıtlamasının varlığına dair prevelansdır (7).

DSÖ verilerine göre 1990'da tüm dünyada KOAH prevelansı; erkeklerde 9.34/1000, kadınlarda 7.33/1000'tür (13). Hastalık erkekler arasında yaygındır ve yaşla birlikte artmaktadır. Cinsiyet farklılığı erkeklerin daha çok sigara içmeleri ve mesleki toksik ajanlarla daha çok karşılaşmaları ile açıklanmaktadır.

Türkiye'de 1976 yılında Etimesgut bölgesinde yapılan bir çalışmada, 40 yaş üstündeki KOAH prevelansının %13,6 olduğu bildirilmiştir (14). Mevcut veriler ülkemizde 2,5-3 milyon KOAH'lı hastanın bulunduğunu işaret etmektedir (Tablo 1). 1997 yılı verilerine göre 126.832 hasta kronik bronşit, amfizem ve astım tanıları ile hastanelerden taburcu edilmiş ve bunların 1460'ı ölmüştür. Bu verilere göre KOAH,

hastanelerde gerçekleşen en yaygın ölüm nedenleri sıralamasında 11. sırada yer almaktadır (15).

Tablo 1: Türkiye’ de durum nedir?

<ul style="list-style-type: none">• Tütün kullanımı yaygın:18 yaŗta erkek %50.8; kadın %19.1• Biomass kullanımı yaygın• İŗyeri sağlığı ile ilgili önlemler yeterli değil• Güvenilir epidemiyolojik veriler yok• Birinci basamakta spirometri kullanımı yok denecek kadar az• Kamuoyu, sağlık personeli ve yöneticiler arasında KOAH bilinci yetersiz

2.3.RİSK FAKTÖRLERİ

Günümüzde üç risk faktörünün KOAH geliŗimindeki rolü çok iyi bilinmektedir. Bunlar, sigara içimi, mesleki/çevresel toz-dumana maruz kalma ve kalıtsal alfa-1 antitripsin eksikliğidir. Bunlara ek olarak bazı risk faktörlerinin KOAH geliŗiminde rol oynayabileceği dŗnlmektedir (Tablo 2).

Tablo 2: KOAH’ da risk faktörleri

	evresel Faktörler	Kiŗiye Bağlı Faktörler
KESİN	Sigara İçimi Mesleksel Toz ve Dumanlar	Genetik Faktörler (1-antitripsin yetmezliği)

OLASI	İç-Dış Ortam Hava Kirliliği Sosyoekonomik Faktörler Beslenme - Yüksek tuzlu diyet - Antioksidan vitaminlerin azlığı - Doymamış yağ asitlerinin azlığı Solunum Yolu İnfeksiyonları	Diğer Genetik Faktörler Cinsiyet Irk Oksidatif Stres Akciğer Büyüme ve Gelişimi Aile Öyküsü Ek Hastalıklar
--------------	---	--

Tüm bu risk faktörlerinin, bireysel genetik duyarlılık ve yaşanan/çalışılan çevrenin karşılıklı etkileşimi çerçevesinde işlev gördüklerine inanılmaktadır (16). KOAH gelişiminde rol oynayan risk faktörleri karmaşık bir şekilde birbirleriyle ilişkilidir ve bu ilişkilerin anlaşılabilmesi için daha çok çalışmaya gereksinim bulunmaktadır (8).

2.3.1. Çevresel Faktörler

2.3.1.1. Sigara

Sigara içimi KOAH gelişiminde en önemli çevresel risk faktörüdür. Gelişmiş ülkelerde KOAH gelişiminden %80-90 oranında sigara içiminin sorumlu olduğu, sigara içmeyenlere göre içenlerde KOAH gelişme riskinin 9,7-30 kat arttığı, KOAH nedeniyle gerçekleşen ölümlerin erkeklerde %85'inden, kadınlarda ise %69'undan sigara içiminin sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ancak sigara içicilerin ancak %20'ye yakın kısmında klinik olarak anlamlı KOAH gelişmektedir (8).

İçmeyenlere göre sigara içicilerde, solunum semptomları ve akciğer fonksiyon anormallikleri daha yaygındır, FEV₁'deki yıllık azalma hızı daha büyüktür ve KOAH mortalite hızı daha fazladır (9).

Son 30 yılda yapılan çalışmalarda, sigara içimi ile KOAH gelişimi arasındaki ilişki, herhangi bir kuşkuya yer bırakmayacak açıklıkta gösterilmiş ve içilen sigara miktarı ile yıllık FEV₁'deki azalma hızı arasında çok güçlü bir doz-cevap ilişkisinin bulunduğu öğrenilmiştir (8).

Ancak sigara içme en iyi araştırılmış KOAH risk faktörü olsa da, tek faktör değildir. Epidemiyolojik çalışmalarda sigara içmeyen kişilerde de kronik hava akımı obstrüksiyonu gelişebileceğini gösteren kanıtlar artmaktadır (17,18).

Sigaranın etkileri, sigara içme yoğunluğu ile ilişkili bulunmuştur. Sigara içiminin bırakılması durumunda akciğer fonksiyonlarında düzelme, yıllık FEV₁ kaybında azalma ve solunum semptomlarında hafifleme gözlenmektedir (13). Sigara bırakılması çoğu kişide KOAH gelişme riskini önleyen ve KOAH'ın ilerlemesini durduran en etkili ve en maliyet-etkin girişimdir (9).

Pasif sigara içimi sigara içmeyen bir kişinin, başkasının içtiği sigara dumanı ile karşılaşması, çevresel tütün dumanı ile karşılaşma olarak tanımlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda, anne babaları sigara içen çocuklarda ve çevresel tütün dumanı ile karşılaşan yetişkinlerde solunumsal semptomların ve solunum sistemi hastalıklarının daha sık görüldüğü bildirilmiştir (19). Gebelikte sigara içimi, intauterin akciğer gelişimini, büyümesini, immün sistemini etkileyerek fetüs için risk oluşturabilir (7).

2.3.1.2. Mesleki Tozlar ve Kimyasallar

Mesleksi maruziyet KOAH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Mesleki alanda maruz kalınan maddeler arasında, organik ve inorganik tozlar, kimyasal maddeler ve buharlar bulunmaktadır. Amerikan Toraks Derneği (ATS) tarafından yayımlanan bir bildiri KOAH ile uyumlu semptomların ya da fonksiyon bozukluklarının %10-20' sinden mesleki nedenlerle maruz kalınan risklerin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (20).

Madenlerde, metal işlerinde, fırınlarda, ulaşımda, odun / kağıt işlerinde, tahıl ve pamuk işlerinde, inşaat / beton işlerinde, hayvan yemi gibi işlerde çalışan işçilerde ve çiftçilerde KOAH gelişme riski yüksektir. Mesleki riskler arasında, kadmiyum, silika ve tozlarla karşılaşmanın KOAH gelişimine neden olduğu konusunda güvenilir kanıtlar bulunmaktadır (21).

KOAH gelişiminde temel risk faktörü sigara içimi olmakla birlikte, sigara içicilerde KOAH'ın %15-19'u mesleki maruziyete bağlanabilir (22). Yaşam boyu sigara içmeyenlerde bu oran %30'lara yükselmektedir (9).

2.3.1.3. İç ve Dış Ortam Hava Kirliliği

Ev içi ve dış ortam kirliliği, KOAH önemli bir risk faktörleridir. Isınmak veya yemek pişirmek amacıyla iyi havalanmamış evlerde odun, tezek, kurutulmuş bitki atıkları ve kömürün açık ateş şeklinde veya iyi çalışmayan sobalarda kullanılması çok yüksek düzeylerde iç ortam kirliliğine neden olmaktadır (23).

Ortadoğu, Afrika ve Asya'da sigara içmeyen kadınlarda gözlenen yüksek KOAH prevalansından yemek pişirme amacıyla kullanılan biyomass yakıtlar sorumludur. Biyomas yakıtların kullanılmasına bağlı iç ortam kirliliğinin KOAH için (özellikle gelişmekte olan ülkelerde) önemli bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar giderek artmaktadır (24, 25).

Buna karşılık kentlerdeki hava kirliliği kalp ve akciğer hastalığı olan kişilere zararlıdır; ancak KOAH'a neden olma açısından dış ortamdaki hava kirliliğinin rolü yeterince açık değildir. Hava kirliliğinin hangi elementlerinin zararlı olduğu tam olarak bilinmemektedir. Dış ortam kirleticilerinin, okside edici etkilerinden ötürü KOAH gelişiminde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür Yüksek hava kirliliği olan kentlerde yaşayanlarda solunum sistemi semptomlarının daha yaygın olduğu ve akciğer fonksiyonlarında hafif azalma olduğu gösterilmiştir. Özellikle 10µm'den küçük partiküllerle yüksek düzeyde karşılaşmanın bu gelişmeden sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (19).

2.3.1.4. İnfeksiyonlar

Çocukluk çağında şiddetli solunum sistemi enfeksiyonu öyküsünün erişkin çağda akciğer fonksiyonlarında azalma ve solunum semptomlarında artışla bağlantılı olduğu ileri sürülmüştür (26).

Çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonlarla KOAH gelişimi arasındaki ilişkiye dair kanıtlar bulunmaktadır, fakat bu ilişkinin nedensel olup olmadığı netleşmemiştir (27). Bununla birlikte, viral enfeksiyonlara duyarlılık, yine KOAH' la ilişkili olan düşük doğum ağırlığı gibi başka bir faktöre de bağlı olabilir.

Son yıllarda, latent viral enfeksiyonların KOAH patogenezindeki önemi tartışılmaktadır. Adenovirüs enfeksiyonundan sonra latent adenoviral DNA' nın uzun

yıllar akciğerde kalabileceği gösterilmiş ve bu durumun sigara içicilerde hava yolu inflamasyonunu arttırabileceği ve hava akımı obstrüksiyonu gelişimine yol açabileceği ileri sürülmüştür (28).

Akut bakteriyel veya viral infeksiyonlar KOAH'lı hastalarda hava akımı kısıtlamasında geçici azalmalara neden olabilir. Fletcher ve arkadaşları bu alevlenmelerin FEV₁'deki azalma hızını etkilemediğini ve sonuç olarak yetişkinlerde KOAH'ın özel bir nedeni olmadığını bildirmişlerdir (7).

2.3.1.5. Sosyoekonomik Durum

KOAH gelişme riskinin sosyoekonomik durumla ters orantılı olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Düşük sosyoekonomik düzey ile KOAH'ın diğer risk faktörlerinden özellikle sigara içimi, beslenme, mesleki maruziyet ve iç-dış ortam hava kirliliği yakından ilişkilidir. Bu nedenle KOAH gelişimine etkisini araştırmada güçlük bulunmaktadır. Fakat sosyoekonomik durumun diğer risk faktörlerine göre düzeltilmiş etkisini araştıran çalışmalarda, genellikle toplam gelire ölçülen düşük sosyoekonomik durumun bağımsız olarak, KOAH için bir risk faktörü olduğu ve bu gruplarda akciğer fonksiyonlarının düşük olmaya eğilimli olduğu bildirilmiştir (29).

Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada düşük eğitim düzeyindeki erkek ve kadınlarda KOAH mortalite oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir (30).

2.3.1.6. Beslenme

Beslenmenin KOAH gelişimindeki rolü konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (9).

Buna karşılık malnütrisyon ve kilo kaybının solunum kas kitlesinde ve gücünde azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda açlığın ve anabolik / katabolik durumun amfizem gelişimi ile ilgili olduğu raporlanmıştır.

Beden kitle indeksi (BKİ) düşük olan erkeklerde KOAH gelişme riskinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar vardır (31).

2.3.2. Konakçıya Bağlı Faktörler

2.3.2.1. Genetik Faktörler

KOAH' da ailevi birikim olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır, fakat aktif ve pasif sigara içiminin, potansiyel karıştırıcıların bağımsız etkilerini ayırt etmede güçlük bulunmaktadır. En iyi belgelenen genetik risk faktörü alfa-1 antitripsinin (AAT) ağır kalıtsal eksikliğidir. Fakat AAT eksikliği yaygın değildir ve tüm KOAH'lı hastaların sadece küçük bir kısmını (%1-3) açıklayabilir.

Genetik epidemiyoloji çalışmaları KOAH'ın bir poligenik hastalık olduğunu ve gen-çevre etkileşiminin klasik bir örneği olduğunu göstermektedir (28). Değişik çalışmalarda vitamin D bağlayan protein geni, kistik fibrozis transmembran düzenleyici gen, ABO kan grubu, alfa-1 antitripsin, mikrozomal epoksid hidrolaz, TNF-alfa ve matriks metalloproteinaz genlerindeki polimorfik değişikliklerin KOAH'la ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fakat değişik çalışmalarda elde edilen sonuçlar arasında çelişkiler bulunmaktadır ve KOAH gelişimini etkileyen fonksiyonel genetik değişiklikler AAT dışında tam olarak belirlenememiştir (7).

Proteolitik enzimlerin major inhibitörü olan AAT temel olarak karaciğerden, aynı zamanda da alveoler makrofajlar tarafından sentez edilen bir akut faz proteindir ve nötrofil elastazın akciğerler üzerine yıkıcı etkisini engelleyen temel maddedir. Eksikliğinde alveol duvarında harabiyet ve amfizem gelişir (32).

AAT' nin eksikliği, 14. kromozom üzerinde bulunan pleomorfik bir gendeki mutasyona bağlıdır. Bu genin 82' den fazla fenotipi vardır ve elektroforetik ortamdaki özelliklerine göre; F (hızlı), M (orta hızlı), S (yavaş hızlı), Z (çok yavaş hızlı) olarak sınıflandırılmaktadır. Bu enzim eksikliğine en sık sebep olan mutasyonlar "Z" ve "S" mutasyonlarıdır. Toplumun % 90-95'i normal fenotipik özelliğe (PiMM) sahiptir. S

fenotipi %2-3 oranında görülmekte olup, AAT düzeyinin hafifçe düşmesine neden olur. Sadece %1 oranında rastlanan PiZZ ya da PiZ-null fenotiplerine sahip olan bireylerde ATT hepatositlerin dışına çıkamamaktadır (33).

Bunun sonucunda enzimin kandaki düzeyi belirgin bir şekilde düşmekte ve dolayısıyla akciğerin nötrofil elastaza karşı korunması da zayıflamaktadır. Ciddi AAT yetmezliği olan kişilerin %95'inden fazlası bu fenotipik özelliğe sahiptir. AAT'nin koruyucu etki sağlaması için normal serum düzeyinin(150-300 mg/ml) en az %35'i kadar olması gerekir. PiZZ ve PiZ fenotipindeki kişilerde serum AAT düzeyi, normal değerlerin %15-16'sı kadardır (33).

Ağır AAT eksikliği, amfizem ile birlikte sıklıkla bronşite, nadiren de bronşektaziye yol açar. Amfizem panasiner tiptedir ve genellikle akciğerin alt loblarında görülür. AAT eksikliğini düşündüren klinik durumlar Tablo 3'de görülmüştür (4).

Tablo 3: AAT eksikliğini araştırılması gereken klinik durumlar

1. Sigara içmeyen bir kişide hava yolu obstrüksiyonu ile birlikte kronik bronşit
2. Risk faktörü olmaksızın bronşektazi
3. Elli yaşın altında başlayan KOAH
4. Bazal amfizem görünümü
5. Özellikle 50 yaş altında düzelmeyen astım
6. Ailede AAT yetmezliği ve 50 yaş altında başlayan KOAH öyküsü
7. Risk faktörü olmaksızın siroz

2.3.2.2. Akciğer Büyümesi ve Gelişimi

Akciğerin büyümesi, gebelik, doğum ve çocukluk dönemiyle ilişkili bir süreçtir. Bu süreci etkileyen olaylar, akciğerin maksimal büyümesini olumsuz yönde etkiler ve ulaşılmaması gereken maksimal akciğer fonksiyonu düzeyine ulaşamayan bireyler KOAH gelişimi için artmış riske sahiptir (27). Annenin sigara içimi, beslenme,

genetik eğilim, doğum ağırlığı, aktif ve pasif sigara içimi, atopi, eozinofili, yoksulluk gibi faktörler akciğer gelişimini etkileyebilir (7).

2.3.2.3. Cinsiyet

Cinsiyetin KOAH gelişimi üzerine etkisi tartışmalıdır. Gelişmiş ülkelerde yürütülen çalışmalarda, günümüzde kadın ve erkeklerde hastalık prevalansının eşitlendiği gösterilmekte, bunun da tütün kullanımında değişen kalıpları yansıtıyor olabileceği düşünülmektedir (34). Bazı çalışmalar da, kadınların tütünün etkilerine erkeklerden daha duyarlı olabileceğini düşündürmektedir (35).

2.4. PATOLOJİ

KOAH' a özgü patolojik değişiklikler proksimal hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gözlemlenmektedir (37). Rol oynayan temel patoloji ise, kronik ve tekrarlayan inflamasyon, hava yollarının hasarlanması, yeniden yapılanması ve bu süreçte gelişen tamir mekanizmalarının neden olduğu değişikliklerdir (7).

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara ve diğer irritanlara kronik olarak maruziyet sonucu, yüzey epitelindeki mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış, epitel hücrelerinde atrofi, skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayı ve fonksiyonunda azalma, submukozal mukus salgılayan bezlerde artış ve genişleme, bronş duvarında kalınlaşma ve inflamasyon görülür (4).

Periferik hava yollarında ise (çapları 2 mm'den küçük bronş ve bronşiyoller) müköz tıkaçlar, goblet ve skuamöz hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis ve düz kas hipertrofisi görülür. Bu değişiklikler, hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümeni daraltmakta ve hava yolu obstrüksiyonu gelişimine katkıda bulunmaktadır. Normalde bronşiyollerin temel sekretuar hücresi olan Clara hücreleri, sigara içenlerde azalmakta ve goblet

hücrelerinin sayısı artmaktadır. Bu durum, küçük hava yollarında mukus birikimine, antiproteaz savunmanın kaybına neden olmaktadır (4).

Bronşiyol duvarında lenfosit ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görülebilir. Hastalık ilerledikçe duvarda düz kas ve bağ dokusu artışına bağlı daralmalar izlenir (Obliteratif Bronşiyolit). Terminal respiratuvar ünitenin proksimal kısmı olan respiratuvar bronşiyollerde meydana gelen değişiklikler çoğunlukla ünitenin distal kısmında kalıcı doku hasarının olduğu amfizemle içiçedir. Klinikte özellikle sigara içicilerde terminal bronşiyollerde görülen hafif şiddette inflamatuvar hasar, kronik bronşit ya da amfizem oluşturmadan respiratuvar bronşiyolit meydana getirir (37). Respiratuvar bronşiyolitte en önemli özellik bronşiyol yüzey epitelinde goblet hücre metaplazisidir (7).

KOAH'ta akciğer parankiminde görülen temel değişiklik amfizemdir. Amfizem terminal bronşiyol distalindeki hava boşluklarında, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanır (4). Harabiyet özellikle alveol duvarlarında elastik liflerdedir. Elastik lifin yeniden yapımı sınırlı derecede olduğundan lezyon irreversibldir. Patolojik anatomik lokalizasyonuna göre amfizem tipileri; proksimal asiner (sentriasiner ya da sentrlobüler) amfizem, panasiner (panlobüler) amfizem, distal asiner amfizem, düzensiz (irregüler) amfizemdir (7).

Sentriasiner amfizem; respiratuvar ünitenin proksimal kısmı olan respiratuvar bronşiyollerde geri dönüşümsüz genişleme vardır. Ünitenin distal kısmı olan alveol duktuslar ve alveoler sakküluslar normal ya da çok az etkilenmiştir. Genellikle üst loblarda, sıklıkla uzun süre sigara içicilerde ve maden işçilerinde görülür.

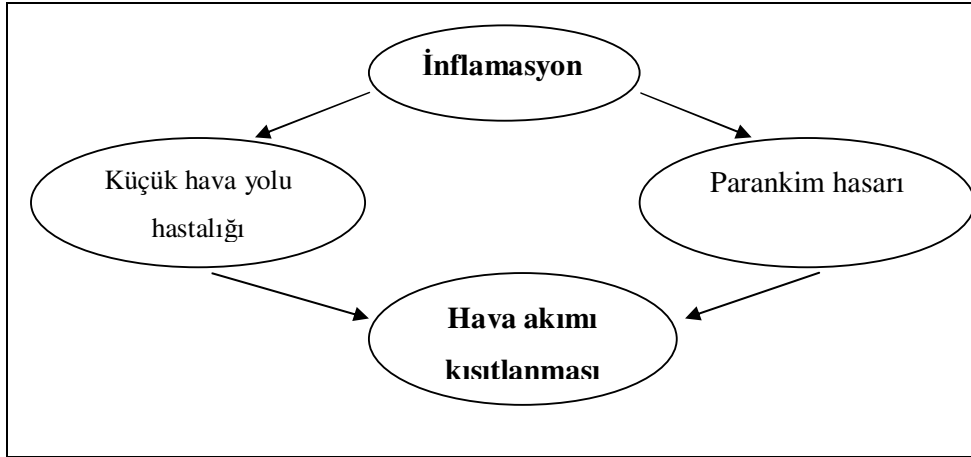
Panasiner amfizem; her iki akciğerde diffüz tutulum şeklinde ve terminal respiratuvar ünitenin tüm anatomik yapılarında geri dönüşümsüz genişleme şeklindedir. Sıklıkla AAT eksikliği olan kişilerde, intravenöz ilaç ve uyuşturucu kullananlarda saptanır. Genellikle akciğerlerin alt loblarını tutar (7).

Akciğer damarlarındaki değişiklikler, hastalığın erken dönemlerinde başlayan damar duvarlarında kalınlaşma ile karakterizedir. İntima tabakasında kalınlaşma, düz kas hiperplazisi ve damar duvarının inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu damar duvarında görülen yapısal değişikliklerdir (31). Bunlara ek olarak amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişmektedir (19).

2.5. PATOGENEZ

KOAH, zararlı partikül ve gazlara karşı akciğerlerde gelişen anormal inflamatuvar yanıtla ilişkili, tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. KOAH patogeneğinde kronik inflamasyonun rolü çok önemlidir. Kronik inflamasyon ile ilişkili patolojik değişiklikler, santral ve küçük hava yollarında, akciğer parankiminde ve pulmoner damarlarda bulunmaktadır (3).

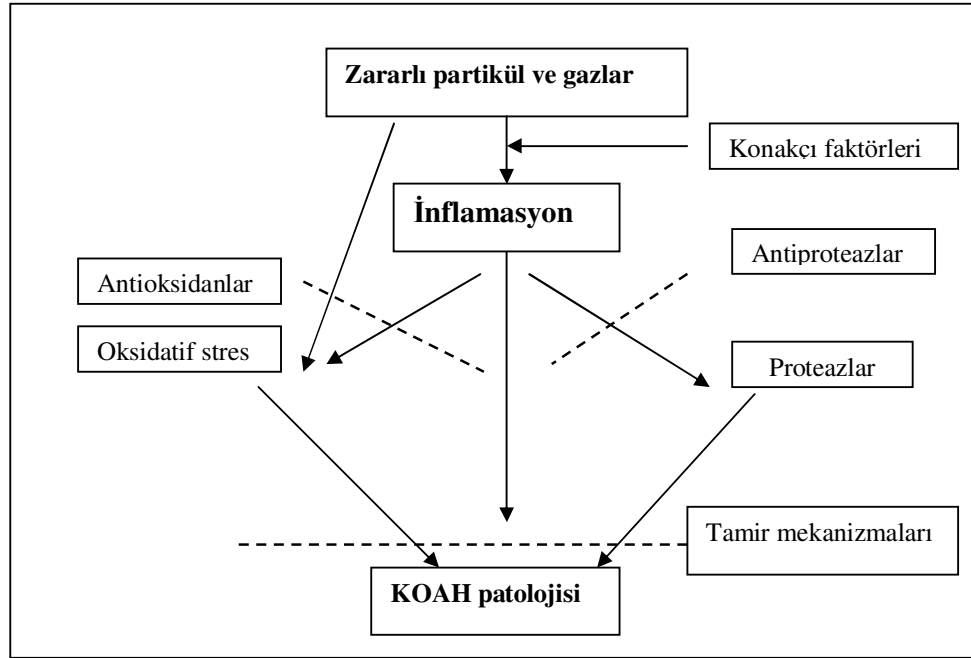
KOAH gelişimine yol açan inhale zararlı partiküller ve gazlar akciğerde kronik inflamasyona neden olur, doku destrüksiyonunu indükler, normal koşullarda destrüksiyonun sınırlanmasını sağlayan defans mekanizmalarına zarar verir ve onarım mekanizmalarını bozar. Böylece akciğer doku hasarı sonucunda mukus hipersekresyonu, hava yolu daralması ve fibrozis ile birlikte parankim destrüksiyonu ve damarsal değişiklikler ortaya çıkar. Tüm bu patolojik değişiklikler, hava akımı kısıtlamasına ve KOAH'da gözlenen diğer fizyolojik değişikliklerin gelişimine yol açar (Şekil 1) (3).



Şekil 1. KOAH' da hava akımı kısıtlamasının altında yatan mekanizmalar.

Sigaraya maruz kalan bireylerin bronş duvarının histopatolojik incelemelerinde, duvar epitelinde yer yer destrüksiyon, periferik hava yollarında goblet hücrelerinin sayısında artış, epitelyal ve subepitelyal tabakada nötrofil, makrofaj, T-lenfosit birikimi izlenmektedir (38). Ayrıca bronş duvarında ödem (permeabilite artışına bağlı olarak) ve düz kas kitlesinde artış bulunmaktadır (3).

İnflamasyon dışında, akciğerlerde ortaya çıkan proteaz/antiproteaz dengesizliği ve oksidatif stresin de KOAH gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir. Şekil 2’de bu mekanizmaların birbirleriyle olan ilişkileri gösterilmiştir. KOAH’lı hastaların hava yolunda, farklı inflamatuvar hücrelerin sayısında artış bulunmaktadır. Ancak bu hücrelerden hangisinin hastalık patogenezi ve progresyonuna ne ölçüde katkıda bulunduğu tam olarak bilinmemektedir (3).



Şekil 2. KOAH patogenezi

2.5.1. İnflamatuvar Hücreler

KOAH, çeşitli inflamatuvar hücreler ile inflamatuvar mediatörlerin rol aldığı kompleks bir hastalıktır.

KOAH'daki inflamasyonun temel hücreleri; nötrofiller (lümende), makrofajlar ve T lenfositlerdir (submukozada, özellikle CD8+). Bu inflamatuvar hücreler, akciğer dokusunun farklı noktalarında artış göstermektedir (3).

İnflamasyon kaybolabilir veya inflamasyona fibrozis, proteoliz ve yapısal değişiklikler eşlik edebilir. İnflamatuvar infiltratın yapısı, büyük ve küçük hava yollarında, alveol içinde, pulmoner arter duvarında genel olarak benzerdir (39).

KOAH'da artmış inflamatuvar hücrelerin yerleşimleri tablo 4'de gösterilmiştir. Özellikle atak sırasında, eozinofillerin sayısında da artış saptanabilmektedir (3).

Tablo 4. KOAH' da artmış inflamatuvar hücrelerin yerleşimleri

Büyük Hava Yolları	T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller (sadece ciddi hastalıkta) Eozinofiller (bazı hastalıklarda)
Küçük Hava Yolları	Makrofajlar T-lenfositler (CD8+) Eozinofiller (bazı hastalarda)
Parankim	Makrofajlar T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller
Pulmoner Arterler	T-lenfositler (CD8+) Nötrofiller

2.5.1.1. Nötrofiller

KOAH' da nötrofillerin rolü tartışmalıdır (39). KOAH'lı olguların balgam ve bronkoalveoler lavaj sıvısında yüksek olarak saptanan nötrofil sayısının (40) neden bronş mukozası ve subepitelyal alanda bulunmadığı anlaşılamamıştır (42). Bu durum nötrofillerin, akciğer parankimi ve havayolu aracılığı ile daha hızlı bir geçiş yaptıklarını ya da histolojik örneklerde tanınmadıklarını düşündürmektedir (3). Nötrofil aktivasyonunu gösteren en önemli bulgu, nötrofil lipokalin ve miyeloperoksidaz artışının tespit edilmesidir.

Nötrofiller, nötrofil elastaz, nötrofil katepsin G, nötrofil proteaz-3 gibi serin proteazlar ile matriks metalloproteaz (MMP)-8 ve MMP-9 sekrete etmektedirler. Bu proteazlar, alveol hasarına yol açmaktadır. Serin proteazlar, güçlü mukus stimulanı olarak kronik mukus hipersekresyonuna katkıda bulunmaktadır (3).

KOAH atakları sırasında BAL' da nötrofil sayısının önemli derecede arttığı ve aktive nötrofillerden nötrofil elastaz, nötrofil katapsin G ve nötrofil proteinaz gibi doku yıkımından, kronik mukus hipersekresyonundan sorumlu proteinazların salındığı bilinmektedir (43).

KOAH'lı hastaların bronş biyopsilerinde ve balgamda saptanan nötrofil sayısı ile hastalığın ciddiyeti ve akciğer fonksiyonlarındaki azalma hızı arasında korelasyon bulunmaktadır (44). Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre KOAH'ın ciddiyeti arttıkça, bronş inflamasyonunun paterni değişmekte ve nötrofillerin daha baskın olduğu bir görünüm kazanmaktadır (3).

2.5.1.2. Makrofajlar

Makrofajlar, sigara dumanı ve diğer inhale edilen iritanlarca aktive edilirler ve KOAH' daki inflamatuvar olayların gelişiminde önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (39). Makrofajların sayısı KOAH hastalarının BAL sıvısında artmıştır ve amfizemin en belirgin olduğu sentriasiner zonlarda yoğunlaşmıştır (43). Alveol duvarında bulunan makrofajlar ve T lenfositlerin sayısı parankim hasarıyla yakın ilişkilidir (41).

Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan tümör nekroz faktör- α (TNF- α), interlökin 8 (IL-8), lökotrien B4 (LTB4) ve reaktif oksijen radikallerini içeren çeşitli inflamatuvar mediyatörler salgılayabilirler (39). Ayrıca alveoler makrofajlardan MMP-2, MMP-9, MMP-12, katepsin K, L, S ve nötrofil elastaz gibi elastolitik enzimler de sekrete edilmektedir (3).

Sonuçta, makrofajlar KOAH'da nötrofilik inflamasyonun oluşumunda yönetici rol oynamaktadırlar (45). Hava yolundaki makrofaj sayısı ile KOAH'ın ciddiyeti (amfizem ve küçük hava yolu obstrüksiyonu) arasında korelasyon bulunduğu

gösterilmiştir (42). Hastalığın yavaş progresyonu ve kronik seyri de makrofajların kronik artışı ile paralellik göstermektedir .

2.5.1.3. T-lenfositler

KOAH hastalarının bronş biyopsilerinin histopatolojik değerlendirmesinde T lenfositlerden özellikle sitotoksik CD8+ T lenfositlerin arttığı bulunmuştur (41). Kronik bronşitte CD45 (total lökosit), CD3 (T lenfositleri), CD25+ ve VLA-1+ (çok geç antijen) hücrelerinde anlamlı artışlar olduğu bildirilmiştir (47). T lenfositleri yüzey epiteli ve subepitelyal alanda artar. KOAH' da, CD8+ (sitotoksik / supresör) lenfositler sayı ve oran olarak artarak, temel T hücre alt grubunu oluşturur. CD8+ hücrelerdeki artışlar akciğer fonksiyonundaki azalma ile ilişkilidir (41).

CD8 fenotip ve CD8/CD4 oranındaki artışlar hem mukoza hem de submukozada görülür ve mukus salgılayan bezler ile ilişkilidir (41). KOAH' da santral ve periferik havayolları, akciğer parankiminde CD8+ T hücrelerinin sayısı artar (46, 47). Bu hücreler tip I alveolar hücrelerde apoptozisi indükleyen granzimler, perforinler ve TNF- α yı oluşturarak patogeneze katkıda bulunur (47).

2.5.1.4. Eozinofiller

KOAH gelişiminde eozinofillerin varlığı ve rolü ile ilgili bilgiler yetersizdir. Stabil KOAH'lı olguların balgam örneklerinde, artmış sayıda eozinofil gösterilemese de eozinofil katyonik protein (ECP) ve eozinofil peroksidaz (EPO) düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Bu durum eozinofillerin degranüle olarak ışık mikroskopunda görülememeleri ile açıklanmıştır (48).

Eozinofil degranülasyonundan, balgamda aktive nötrofillerden kaynaklanan nötrofil elastazın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Çalışmaların çoğu atak sırasında hava yolunda eozinofillerin arttığını göstermektedir (46). Ayrıca KOAH'lı hastalarda eozinofil varlığının, tedavide kortikosteroidlere yanıtın tahmin edilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir (49).

2.5.1.5. Epitelyal Hücreler

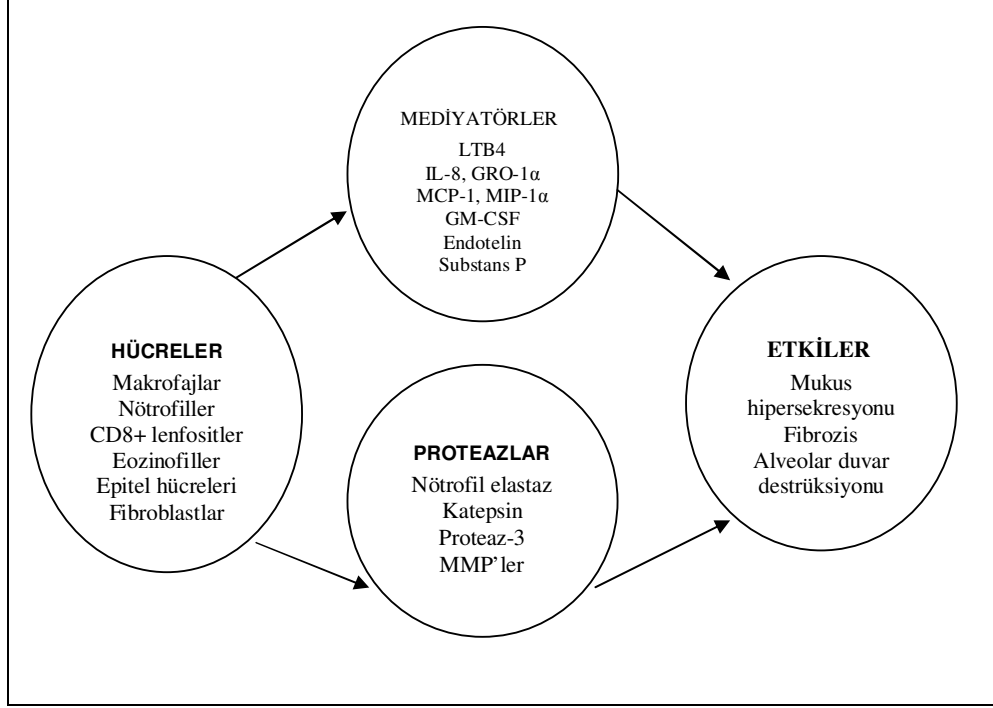
KOAH'da hava yolları ve alveolar epitelyal hücreler inflamatuvar mediatörlerin önemli kaynaklarıdır. Epitel hücreleri sigara dumanı ile aktive edilirler ve TNF- α ve IL-8 üretirler. Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) ise lokal fibrozisi indükler (50). Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) alveolar hücre sağ kalımı için gerekli olabilir. Sıçanlarda VEGF reseptörlerinin (VEGFR2) blokajı ile hücrelerin apoptozisinin ve amfizem benzeri patolojinin indüklendiği gösterilmiştir (51). Ayrıca bronş epitel hücrelerinin nitrik oksit, endotelin ve arasıdonik asit gibi çeşitli proinflamatuvar mediyatörleri de sentez edebildiği gösterilmiştir (3).

2.5.1.6. Dendritik Hücreler

Hava yolları ve akciğerler zengin bir dendritik hücre ağına sahiptir. Makrofaj, nötrofil ve lenfositler gibi çeşitli inflamatuvar hücrelerce aktive edilerek immün yanıtın başlamasında temel rol oynadığı düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde daha fazla sigara dumanına maruz bırakılan ratlarda dendritik hücre sayısında artış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle, sigara dumanına pulmoner yanıtın belirlenmesinde dendritik hücrelerin önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (3).

2.5.2. İnflamatuvar Mediyatörler

KOAH'da aktive olmuş farklı inflamatuvar hücrelerden proteazlar, oksidanlar ve toksik peptidler gibi çeşitli mediyatörler sekrete olmaktadır. Bu mediyatörler arasında LTB₄, IL-8 ve TNF- α özellikle önemlidir. Çünkü bu mediyatörlerin akciğer yapılarına zarar verebilme ve/veya nötrofilik inflamasyonu devam ettirebilme yetenekleri bulunmaktadır (52). KOAH patolojisinde yer alan hücre ve mediyatörler şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. KOAH’ da hücreler ve mediyatörler (39).

2.5.2.1. Lökotrien B4

KOAH’lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, güçlü bir nötrofil kemoatraktanı olan LTB4 düzeyi artmıştır (52).

LTB4, büyük oranda alveolar makrofajlar ve nötrofil kaynaklıdır. AAT eksikliği olan hastalardaki alveolar makrofajlar daha fazla LTB4 salgılar (53). Sonuçta akciğerlerde nötrofil aracılıklı hasarlanma artmaktadır (3).

2.5.2.2. İnterlökin 8

IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir (CXC kemokin). Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev yapar. IL-8 makrofajlar, nötrofiller ve hava yolu epitel hücrelerinden salgılanır (3). KOAH’lı hastaların indüklenmiş balgamında ve BAL sıvısında yüksek konsantrasyonlarda bulunur (48).

IL-8 aynı zamanda eozinofil aktivasyonunda da temel rol almakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin saptanmasında bir belirleyici olarak

kullanılabilmektedir. Özellikle ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (3).

2.5.2.3. Tümör Nekroz Faktör- α

TNF- α , transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'yi aktive ederek, epitelyal hücrelerde ve makrofajlarda IL-8 genini aktive etmektedir. KOAH'lı hastaların balgam örneklerinde, özellikle alevlenme dönemlerinde TNF- α yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır (48).

TNF- α serum konsantrasyonları ve periferik kan monositlerinden uyarılmış TNF- α yapımı, kilo kaybeden KOAH hastalarında artar (54). TNF- α NF- κ B'yi aktive ederek çizgili kas proteinlerinin ekspresyonunu engeller (55). Makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1- β ve 1- α (MIP 1- α ve 1- β), GM-CSF, TGF- β , epidermal growth faktör (EGF), endotelin-1 (ET-1), nöropeptidler ve komplemanlar da KOAH gelişiminde rol alan diğer mediyatörlerdir (3).

2.5.3. Proteaz/Antiproteaz Dengesizliği

Proteaz/antiproteaz dengesizliğinde, proteazların üretiminin veya aktivitesinin artması ya da antiproteazların inaktive olmaları veya üretimlerinin azalması etkilidir. Bu dengesizlik, sıklıkla inhalasyonla alınan zararlı partikül ya da gazların başlattığı inflamasyonun bir sonucudur. KOAH patogenezinde rol aldığı düşünülen tüm hücreler (nötrofil, makrofaj, epitelyal hücreler) proteaz sekresyonu yapabilmektedir. Dengesizlik, özellikle sigara kaynaklı oksidatif stres tarafından ya da antiproteaz aktivitesinde gelişen bir azalmadan da meydana gelebilmektedir (9). Amfizem, proteazlar ve antiproteazlar arasındaki dengesizlik sonucu gelişir (56).

Nötrofil elastaz, AAT eksikliğinde, akciğer destrüksiyonundan sorumlu tutulan en önemli proteazdır. KOAH gelişiminde rol aldığı düşünülen diğer proteazlar arasında katepsin G, nötrofil proteaz-3, makrofajlardan salınan katepsinler (katepsin B, K, L, S) ve çeşitli MMP'ler bulunmaktadır. Tüm bu proteazların başta elastin ve kollajen olmak üzere, alveol duvarının tüm ana komponentlerini yıkabilme özellikleri bulunmaktadır. Nötrofil elastaz, nötrofil proteaz-3 gibi bazı proteazlar mukus sekresyonunu indüklemekte, ayrıca nötrofil elastaz mukus bez hipertrofisine

neden olmaktadır. Artmış proteinaz aktivitesine, endojen antiproteinazlarca karşı konulmaktadır. Bu antiproteinazlar arasında AAT, sekretuar lökoproteinaz inhibitör (SLPI) ve MMP'ların doku inhibitörleri (TIMPs) bulunmaktadır (56).

2.5.4. Oksidatif Stres

KOAH'lı hastalarda oksidatif stresin arttığına ve reaktif oksijen türlerinin KOAH patofizyolojisine katkıda bulunduğu dair ciddi kanıtlar vardır (57). Reaktif oksijen radikalleri, sigara dumanında çok yoğun konsantrasyonda bulunur, ayrıca endojen olarak nötrofil ve makrofajları içeren aktif inflamatuvar hücrelerce de yapılır. Oksidatif stres çeşitli yollarla KOAH gelişimine katkıda bulunmaktadır (39).

Oksidanlar protein, lipid ve nükleik asit (özellikle deoksiribonükleik asit) gibi çeşitli biyolojik moleküllerle reaksiyona girmektedirler. Bu şekilde hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açmaktadırlar. Akciğer dokusunda oluşturduğu direkt hasarın dışında, aynı zamanda MMP gibi proteazları aktive, AAT, SLPI gibi antiproteazları inaktive ederek, proteaz/antiproteaz dengesizliğine de neden olmaktadır (58). Sağlıklı erişkindeki sürfaktan, glutasyon ve vitamin C alveoler yüzeyi oksidanlardan korur. Vitamin C miktarının sigara içenlerde BAL ve plazmada düşük olduğu ve FEV₁'deki azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (59).

Oksidatif stres, reversibl hava yolu daralmasında da rol alabilmektedir. Hem H₂O₂'nin (hidrojen peroksit) hem de bir prostaglandin izomeri olan izoprostan F₂α-III'ün hava yolu düz kasları üzerinde kontraksiyon oluşturucu etkileri bulunmaktadır. Oksidatif strese ait belirleyicilerden H₂O₂ hem stabil hem de atak sırasındaki KOAH'lı bireylerin solunum havasında artarken, NO özellikle atak sırasında solunum havasında artmış olarak ölçülmektedir (3).

Serum kaynaklı albümin, laktoferin, transferin, sekretuar kaynaklı musin, epitel hücre kaynaklı süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutasyon peroksidaz antioksidanları oluşturmaktadır (8). Reaktif oksijen türleri normal olarak endojen (glutasyon, ürik asit, bilirubin) ve eksojen (vitamin C ve E) antioksidanlar ile dengelenmektedir (7).

2.6. FİZYOPATOLOJİ

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler sırasıyla; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akımı kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir (61).

KOAH'ı fizyopatolojik olarak tanımlamak istersek;

- 1- KOAH daha çok periferik solunum yollarında daralma, solunum yolu açıklığının korunmasında azalma ve elastik geri çekim basıncında (elastic recoil) azalmadan kaynaklanan ekspiratuvar itici basınçta azalma,
- 2- Ventilasyonun ve kan akımının denksiz dağılımının sebep olduğu arteriyal hipoksemi ve ilerlemiş KOAH olgularında oluşan hiperkapni,
- 3- Solunum mekaniğindeki değişikliklere ilave olarak çizgili kas performansındaki azalmalara bağlı olarak KOAH'ta egzersiz performansında azalma,
- 4- Ekspirasyonda solunum yollarının aşırı daralması, yüksek volümlerde solunumu sürdüren KOAH hastalarında aşırı havalanmaya sebep olur. Aşırı havalanma ekspirasyon sonu intrinsek pozitif basıncın (iPEEP) artmasına ve inspiratuvar solunum kasları üzerinde aşırı yük oluşmasına neden olur. İspiratuvar solunum kas yorgunluğu ve güçte azalma,
- 5- Total akciğer kapasitesi, statik kompliyansın elastik geri çekim basıncı ve difüzyonda azalma ile karakterize kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (60).

2.7. KLİNİK

2.7.1. Semptomlar

KOAH'lı hastaların başlıca yakınmaları; öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı ve hırıltılı solunumdur. Hastaların çoğu erken dönemde asemptomatiktir. KOAH'ta semptomların şiddeti ile akciğer fonksiyonları arasında zayıf bir ilişki vardır.

Hastaları hekime getiren en önemli nedenlerden biri hastalığın seyri sırasında görülen ataklardır (4). Hastalığın ileri dönemlerinde dahi yakınma olmayabilir. Semptomlar belirgin hale geldiğinde genellikle ventilatör kapasitenin büyük kısmı kaybedilmiş olur (2).

KOAH hastalarının çoğu semptomların ortaya çıkmasından önce öyküsünde en az 20 paket/yıl sigara içim öyküsü olan kişilerdir. Genellikle hekime ik kez 50 yaş civarında başvururlar (4). Hastalığın 50 yaşından önce ortaya çıkması ve ailevi olması α -1 antitripsin eksikliğini düşündürmelidir (8). Semptomların başlama yaşı, şekli, sigara dumanı veya iritan gaz ve tozlara maruziyet gibi doğru olarak elde edilmesinin, ayırıcı tanıda, KOAH tanısını koymada, kabaca KOAH evresini belirlemede yardımcı olduğu unutulmamalıdır (7).

Öksürük; KOAH hastalarının, en çok şikayet ettikleri, hastalık sürecinde genellikle ilk olarak başlayan semptom olarak belirttikleri yakınmadır (61). Öksürük refleksine yol açan değişikliklerin başında; mukus bezlerinin sayıca artması ve hipertrofi olmasına bağlı aşırı mukus salgılanması gelir. Ek olarak da bronş epitelinde meydana gelen kronik hasar ile afferent sinir uçlarının ortaya çıkışı öksürük refleksi döngüsünü kolaylaştırır (39). Hastalarda sıklıkla sabahları daha da şiddetlenen ve çoğu zaman prodüktif, kronik öksürük vardır ve öksürük şiddetinin fonksiyonel bozuklukla ilişkisi yoktur (4).

KOAH hastaları, az miktarda, yapışkan, sert balgam üretirler. Balgam çıkarma başlangıçta sadece sabahları olurken, zamanla gün içinde de görülmeye başlar. Günlük miktar 40-50 ml kadardır. Stabil KOAH hastalarının balgam rengi beyaz ve mukoid karakterdedir. Balgam miktarının artması, renginin sarı veya yeşile dönmesi, solunum yolu enfeksiyonunun en güvenilir bulgusudur (4). Balgam pürülansı direkt enfeksiyonu yansıtmaz, inflamasyon durumunda da balgam pürülan karakter kazanabilir. Balgamın kokusu genellikle normaldir, kötü kokulu balgam anaerobik etkenlere bağlı süperenfeksiyonu gösterir. KOAH alevlenme dönemlerinde kanlı balgam olabilir, bu durumda karsinom ayırıcı tanıda akla gelmelidir (2).

Nefes darlığı şikayeti öksürük ve balgam çıkartma şikayetlerinden farklı olarak klinik tam oluşmadan ortaya çıkmaz (61). Ayrıca KOAH hastaları nefes darlığı başlamış olsa bile, yaşam şekillerini bu yeni duruma adapte ettiklerinden hastalığın ilerleyen dönemlerine kadar şikayetçi olmazlar (62). Nefes darlığı yakınması ile

başvuran hastaların çoğunluğu, FEV₁ değerleri beklenenin %50'sinden daha az olan ciddi-çok ciddi evre KOAH'lıdırlar. Nefes darlığı şikayetinin diğer önemli yanı da, şikayeti algılamamanın kişiden kişiye belirgin şekilde değişiklik göstermesidir (7).

Nefes darlığı algılaması gerek periferik reseptörler düzeyinde, gerekse de santral reseptörler ve algılama merkezleri düzeyinde farklılık içermektedir. Ayrıca KOAH hastalarının genel olarak zamanla nefes darlığı yakınmasını algılamasında küntleşme olduğu bilinmektedir. Son zamanlarda hastaların değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın ölçülmesinde bazal ve karşılaştırmalı nefes darlığı ölçüm teknikleri önemli rol oynamaya başlamıştır (7).

Zaman zaman KOAH hastalarında, göğüs ağrısı, hemoptizi olabilir. Ataklarda yakınmalarla beraber hemoptizi görülebilir. Kan, inflamasyonlu solunum yolları kaynaklıdır, genellikle balgamda sıyrık şeklindedir. Hemoptizi varlığında, pnömoni, kanser, bronşektazi veya kalp yetmezliği ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Göğüs ağrısı, genellikle hastalığın kendisine bağlı olmayıp, gelişen bir komplikasyon nedeniyle ortaya çıkar. Pnömotoraks, pulmoner emboli en sık nedendir. Bazen de, peptik ülser ve reflüye bağlı gelişebilir (8).

Hastalığın ileri döneminde iştahsızlık ve anoreksi gelişir. Kilo kaybı; metabolizma artışı, hipoksemi, inflamasyonun sistemik etkileri ve yetersiz kalori alımına bağlı olabilir ancak kötü prognoz göstergesidir.

Hastalık ilerledikçe gelişen aktivite kısıtlaması, hareketsizlik, sosyal izolasyon psikolojik bozuklukların gelişmesinde etkindir. Özellikle depresyon sık görülmektedir (8).

2.7.2. Fizik Muayene Bulguları

Fizik muayene bulgularının normal olması KOAH'ı dışlamazken, muayene bulguları hastalığın tanısı için oldukça hassas ve spesifik olabilir (8).

Erken dönemde göğüs muayenesinde ekspiryum uzunluğu ve zorlu ekspirasyonda hışıltılı solunum duyulabilir. Obstrüksiyon ilerledikçe istirahatte hışıltılı solunum ve zorlu ekspirasyon zamanında uzama saptanır. Diyafragma hareketleri sınırlanır. Palpasyonda vokal fremitusta azalma ve göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma olur. Perküsyonda sonorite artmış bulunur.

Oskültasyonda amfizem komponenti belirgin olan hastalarda solunum sesleri derinden gelir, ekspiryum uzamıştır, ronküsler ve kaba raller duyulabilir. Kalp sesleri çoğu zaman derinden işitilir (4).

KOAH hastalarında kalp muayenesi de büyük önem taşır. Sinüzal taşikardi ve aritmi bulunabilir. Kalp sesleri amfizemli hastalarda hiperaerasyon nedeniyle çoğu zaman derinden işitilir. Sağ ventriküler galo, ikinci sesin şiddetlenmesi, ikinci ses çiftleşmesi, pulmoner ve triküspid kapak yetersizliği üfürümleri duyulabilir (8).

Terminal dönemde, hastalar öne eğik oturup kollarını dışa doğru açarak, vücut ağırlığını avuçlarına yükleyerek dispneyi azaltacak pozisyon alırlar. Bu pozisyon boyun ve omuz bölgesindeki yardımcı solunum kaslarının daha etkin çalışmasını sağlar. Çoğu hasta dudaklarını büzerek ekspiryum yapar (büyük dudak solunumu). Alt interkostal aralıklarda paradoksal içe çekilme (Hoover belirtisi) görülebilir. Yardımcı solunum kaslarının solunuma katılması veya büyük dudak solunumu genellikle ileri derecede hava akımı obstrüksiyonunun varlığını gösterir. Bu dönemde hipoksemi ve santral siyanoz görülebilir. Kor pulmonale gelişimi ile periferik ödem, jüğüler venöz dolgunluk, hepatomegali ve hassasiyet bulguları ortaya çıkar (4).

Özellikle ciddi atak durumlarında, solunumun neredeyse yapılamamasına bağlı, solunum seslerinin tamamen kaybolması, enfeksiyon durumunda özellikle inspiyumun erken döneminde duyulan yaygın ral ile sekresyonun aşırı arttığı durumlarda büyük hava yollarından kaynaklanan ronflan ronküsler KOAH hastalarında duyulan diğer patolojik solunum sesleridir (61).

2.8. TANI YÖNTEMLERİ

2.8.1. Solunum Fonksiyon Testleri (SFT)

KOAH'ta solunum fonksiyon testleri hastalığın tanısında, hastalığın şiddetinin belirlenmesinde, hastalık seyrinin ve prognozunun değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın izlenmesinde kullanılır (4). Hastalığın evrelendirilmesinde klinik semptom ve bulguların yanı sıra FEV₁ ve FEV₁/FVC oranındaki azalma kriter olarak

kullanılmaktadır. Dolayısıyla KOAH tanımlanabilir bir hastalıktır ve bu hastalığın değerlendirilmesinde spirometrik testlerin büyük önemi bulunmaktadır (7).

2.8.1.1. Spirometrik Ölçümler

Hava akımı kısıtlılığının ölçülmesinde kullanılan en önemli ve tekrarlanabilir laboratuvar yöntemi spirometredir. Spirometrede saptayacağımız en önemli değişiklikler ekspiratuvar akımlardaki kısıtlanmadır (8). Bundan dolayı, spirometre ile zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1) ve zorlu ekspiratuvar akım hızlarında (PEFR, FEF_{25} , FEF_{50} , FEF_{25-75} , FEF_{75}) azalmalar saptanır. Bu ölçümler içinde en sık kullanılan, en güvenilir parametre FEV_1 'dir (4).

FEV_1 ölçümünün kolaylığı ve hava yolu dinamiğini yansıtan parametrelere oranla değişkenliğinin daha az olması nedeniyle havayolları obstrüksiyonunun değerlendirilmesinde en yaygın olarak kullanılan parametredir. Hem volüm-zaman, hem de akım-volüm eğrilerinden edinilebilir (63). FEV_1 'in azalması havayolları obstrüksiyonunun tipik bulgusudur, ancak genellikle büyük havayollarındaki değişimleri yansıtmaması nedeniyle KOAH'ın erken dönemlerinde hassas olmayabilir. Bu nedenle erken dönemde KOAH'ın değerlendirilmesinde FEV_1/FVC oranının daha duyarlı bir indeks olduğu kabul edilmektedir. Orta-ileri derecedeki KOAH' da ise FEV_1 değeri hava akımındaki kısıtlanmayı daha iyi yansıtmaktadır. Dolayısıyla GOLD, KOAH'da havayolu obstrüksiyonunun şiddetinin ve hastalığın evresinin belirlenmesinde FEV_1 'in mutlak değeri ve FEV_1/FVC oranının birlikte değerlendirilme zorunluluğunu getirmiştir (7).

GOLD 2007'ye göre postbronkodilatör FEV_1 'in predikte değerinin %80'inden küçük olması ve eşzamanlı olarak FEV_1/FVC oranının %70'den küçük olması hava akımı kısıtlanmasının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Değişkenliği en aza indirmek için spirometri yeterli dozda kısa etkili bir inhale bronkodilatör uygulandıktan sonra yapılmalıdır (1). Spirometrinin sağlıklı değerlendirilebilmesi için veriler en az üç doğru teknikte yapılmış testten alınmalıdır. FVC ve FEV_1 üç testin arasında en yüksek değerlerden seçilir, diğer akım hızları ise FVC ve FEV_1 toplamının en yüksek olduğu test eğrisinden elde edilir (8). Test sırasında zorlu

ekspirasyon volümler bir plato çizene dek sürdürülmelidir, ileri derecede hastalığı bulunanlarda bu süre 15 sn bulabilir. FEV₁ ve FVC değerleri testler arasında 100 ml veya %5'ten fazla değişiklik göstermemelidir (62).

Kılavuzlarda KOAH evrelemesi FEV₁'e göre yapılmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5: ERS, ATS, BTS, GOLD ve Toraks Derneği Ulusal Uzlaş Raporularına göre fonksiyonel yönden KOAH'ın sınıflandırılması

Evre	ATS* (1995) FEV ₁ %	ERS [¥] (1995) FEV ₁ %	BTS [§] (1997) FEV ₁ %	GOLD ^Φ (2006) FEV ₁ %	Ulusal Uzlaş Raporu (2000) FEV ₁ %
I (Hafif)	>50	70	60-80	>80	>70
II (Orta)	35-49	50-69	40-59	50-79	50-70
III (Ağır)	<35	<50	<40	30-49	35-50
IV (Çok Ağır)				<30	<35

*American Thoracic Society (Amerikan Toraks Derneği), ¥ European Respiratory Society (Avrupa Toraks Derneği), § British Thoracic Society (İngiliz Toraks Derneği)

2.8.1.2. Bronkodilatör Yanıt (Reversibilite Testi)

GOLD' da KOAH' lı olgularda tanı sırasında olmak üzere yalnızca bir kez bronkodilatör yanıtın ölçümü önerilmektedir. Reversibilitenin pratikte en sık kullanım alanı astım ile KOAH'ın ayırıcı tanısının yapılmasıdır (8). KOAH'ta hava akımı obstrüksiyonu kısmen reversibldir. Bu nedenle reversibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmede, reversibilitenin derecesini belirlemede, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayininde kullanılabilir (4).

Bronkodilatör yanıtın değerlendirilmesi amacıyla, ölçülü doz inhaler ve spacerla ya da nebulizatör aracılığıyla verilmelidir. Testten 6 saat önce kısa etkili, 12 saat önce uzun etkili bronkodilatörler, 24 saat önce teofilin preparatları kesilmelidir. GOLD'un önerdiği bronkodilatör dozları β_2 agonist için 400 mg, antikolinergik için 160 mg veya iki ajanın kombinasyonu şeklindedir. Bronkodilatör uygulandıktan 10-

15 dakika sonra FEV₁ ölçümü tekrarlanır. Bazal değerlere göre FEV₁'de 200 ml ve %12'nin üzerinde artış pozitif kabul edilir. Reversibilite testinin negatif olması hastanın bronkodilatör tedaviden yararlanamayacağını göstermemektedir. Bu nedenle KOAH'ın değerlendirilmesinde bu testin önemli olmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak astım öyküsü bulunan şüpheli olgularda uygulanması son uzlaşma raporunda önerilmektedir (61).

2.8.1.3. Difüzyon Kapasitesi

Difüzyon herhangi bir maddenin yüksek konsantrasyonlu bölgeden düşük konsantrasyonlu bölgeye geçişidir. Akciğerde ise difüzyon, gaz ve sıvı fazlar arasında elektrokimyasal bir olay olup, gazların parsiyel basınç gradienti doğrultusunda olur (8). Alveol ve pulmoner kapiller arasındaki gaz transportu pasif difüzyonla sağlanmaktadır. Alveole ulaşan oksijen molekülü pasif difüzyonla yüksek basınçtan alçak basınca doğru alveol epitelini döşeyen sıvı tabaka, epitel, bazal membranlar, endotel, plazma ve eritrosit membranını geçerek hemoglobine birleşir.(7).

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) testi; karbonmonoksitin alveolokapiller membrandan bir birim zamanda belli bir basınç farkı altında, yüksek basınçtan alçak basınca doğru geçişidir. Hemoglobine afinitesinin oksijenden 210 kat yüksek, kandaki solübilitesinin fazla olması, venöz kanda bulunmaması gibi nedenlerle difüzyon kapasitesinin ölçümünde indikatör gaz olarak karbonmonoksit (CO) tercih edilmiştir (3).

DLCO, membran difüzyon kapasitesi ya da kapiller volümde meydana gelen değişiklikler sonucu azalabilir (64). DLCO ile birlikte difüzyon kapasitesinin alveoler volüme oranı olan transfer katsayısı (DLCO/VA)'nın da azalması obstrüksiyon için tipik bir bulgudur (65). Amfizemde, alveolokapiller membran hasarı sonucunda difüzyon yapılan total alanın azalması, aynı zamanda alveolokapiller membrana komşu kapillerlerde parçalanma sonucunda vasküler yatak kaybı, doku harabiyeti sonucu oluşan büyük hava keseciklerinde oksijen molekülünün alveol epiteline kadar kat ettiği mesafede genişleme ve ventilasyon/perfüzyon oranında bozulmaya bağlı olarak azalır. Amfizemin

fonksiyonel tanımlamasında havayolları obstrüksiyonu, hiperinflasyon ile birlikte DLCO ve DLCO/VA'daki azalma kriter olarak kabul edilmiştir (64).

Difüzyon kapasitesi, amfizemin diğer obstrüktif hastalıktan ayırımında da kullanılabilir. KOAH'ın amfizem paterninde azalır fakat parankim hasarının bulunmadığı kronik bronşitte değişmez. Obstrüktif hastalıklardan astımda da genellikle değişmez veya ataklar sırasında hafifçe artabilir (3). İnterstisyel akciğer hastalıklarında DLCO azalırken, DLCO/VA genellikle normaldir (8).

Bir diğer endikasyonu ise, amfizemin düzeyinin değerlendirilmesidir. Amfizemde DLCO ve DLCO/VA ile akım hızları arasında anlamlı korelasyon bulunmuştur (65). Amfizem varlığının saptanmasında, yaygınlığının değerlendirilmesinde DLCO önemli bir role sahiptir. Ayrıca eforla oksijen desatürasyonu gelişme olasılığı bulunan hastaların belirlenmesinde yararlıdır. DLCO değeri %55'in altında bulunan KOAH hastalarında, eforla arteriyel desatürasyon geliştiği saptanmıştır (66).

2.8.1.4. Direnç Ölçümü

KOAH'ta hava yolu direnci (Raw) hava yolu obstrüksiyonuna bağlı olarak artar. Klinik uygulamada direnç ölçümünün FEV₁ ölçümüne üstünlüğü yoktur (4).

2.8.1.5. Statik Akciğer Volümleri ve Kompliyans

KOAH hastalarında fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV) ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı (RV/TLC) artmıştır. Ağır amfizemde total akciğer kapasitesinde (TLC) belirgin artış saptanır (4). Statik akciğer kompliyansında artma ve akciğerin elastik geri çekilme basıncında azalma amfizemin karakteristik özellikleridir. Ancak klinik değerlendirmede bu testler yaygın olarak kullanılmamaktadır (4).

2.8.1.6. Solunum Kaslarının Değerlendirilmesi

İleri derecede obstrüksiyonu bulunan KOAH hastalarında, hava akımı hızlarının azalması, havayolu rezistansının artması ve hiperinflasyon zaman içinde solunum kas yorgunluğuna neden olur (7).

Solunum kas gücü, maksimal ağız oklüzyon basınçları ölçülerek gösterilebilir. Solunum kas gücünün indirekt olarak değerlendirilebileceği en kolay ve noninvazif testler, maksimum inspirasyon (MİP, $P_{i_{max}}$) ve maksimum ekspirasyon (MEP, $P_{e_{max}}$) basınç ölçümleridir (8). KOAH'ta solunum kasları fonksiyonu ölçümleri, beslenme bozukluğu ve steroid miyopatisinden kuşkulandığında ya da FEV₁ ile nefes darlığı veya hiperkapni arasında uyumsuzluk olduğunda yapılmalıdır. (4).

2.8.2. Arter Kan Gazları (AKG)

KOAH'lı hastalarda, en belirgin özellik hipoksemi ve bazı olgularda buna eklenen hiperkapnidir. Hipoksemnin en önemli fizyolojik nedenleri; ventilasyon/perfüzyon oranındaki bozulma ve alveoler hipoventilasyondur (7). Hafif KOAH'ta oksimetre ile ölçülen oksijen satürasyonu (SaO₂) oksijenasyon konusunda yeterli bilgi verir. Ancak, SaO₂<%92 olduğunda AKG ölçümüne başvurulur. Orta ve ağır KOAH hastaları ile ataklarda gelişen solunum yetmezliğinde AKG analizi gerekir (4).

KOAH'ta başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette hipoksemi vardır. FEV₁<%50 oluncaya kadar genellikle hipoksemi görülmez. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir ve hiperkapni gelişir. Her ne kadar AKG ile FEV₁ yakın ilişkili değilse de FEV₁<1 litre olan durumlarda hiperkapni sık görülür. Kan gazı anormalliği ataklarda, efor ve uyku sırasında daha da ağırlaşır (4).

Alveoler ve arteriyel parsiyel oksijen basınçları arasındaki fark olarak tanımlanan alveoloarteriyel oksijen gradienti ((A-a)PO₂) de bu analizlerden hesaplanır. Gaz alışverişi hakkında bilgi veren önemli bir indekstir. V/Q bozuklukları olan hastalarda bu oran artar, alveoler hipoventilasyonda ise değişmez (67).

2.8.3. Egzersiz Testleri

Genelde FEV₁ ile uyumsuz nefes darlığı varlığında egzersiz performansının değerlendirilmesi amacıyla yapılır. Kardiyopulmoner egzersiz testleri; maksimum egzersiz kapasitesi ölçümü yanında, egzersizi sınırlayan faktörlerin ortaya konmasına, egzersizle gelişen semptomların değerlendirilmesine de olanak sağlar. KOAH'ta akciğer rehabilitasyonuna alınacak hastaların seçimi ve izlenmesinde, preoperatif değerlendirme, iş görmezlik değerlendirmesinde bu testlere gereklidir (4).

2.8.4. Radyoloji

2.8.4.1. Göğüs Radyografisi

PA akciğer grafisi KOAH tanısı için duyarlı değildir. Ancak, ilk değerlendirmede yararlıdır. Ayrıca, akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek hastalıklarda, ataklarda, pnömoni, pnömotoraks gibi komplikasyonların tanısında yararlıdır (4).

Akciğer hacminde artış amfizemin en önemli bulgusudur. Diyafragmanın düzleşmesi, retrosternal hava gölgesinin genişlemesi, diyaframın 7. ön kosta ucunun altına inmesi, hiler pulmoner arterlerde genişleme, periferik damar gölgelerinin azalması hiperinflasyonu düşündürür ve amfizeme özgü bulgulardır. Akciğer dokusu kaybı, grafilerde büller ve düzensiz radyolüsent alanlar şeklinde görülebilir (7).

Kronik bronşit hastalarının çoğunda akciğer grafisi normaldir. Lineer ve nodüler dansitelerde artma, peribronşiyal kalınlaşma görülebilir. Bronşların kalınlaşması ve pulmoner damarların belirginleşmesi bronkovasküler izlerin artışına sebep olur. Bu görünüme “kirli akciğer” de denir. Peribronşiyal ve periarteriyel ödemin de eklenmesi ile sınırlar belirsizleşir (68).

Pulmoner hipertansiyonun temel radyografik bulgusu santral pulmoner arterin genişlemesidir. Hiluslarda pulmoner arter gölgeleri genişlerken periferdeki damar gölgeleri azalır. Pulmoner arterin sağ inen dalının çapının 16 mm'den büyük olması pulmoner hipertansiyon açısından anlamlı kabul edilmektedir (8). Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur (4).

2.8.4.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

KOAH tanısında özellikle yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), standart göğüs radyografisine oranla çok daha duyarlı ve özgüldür. BT'de akciğer dansitesinde azalma ve buna bağlı olarak düşük yoğunluklu alanlar görülmesi, amfizem bulgularıdır. Bu görüntüleme yöntemi ile amfizemin anatomik tipini (sentrasiner ve panasiner) belirlemek mümkündür (4).

KOAH'ta BT, dev bülleri olan hastalarda akciğer rezeksiyonunun sağlayacağı yararın tahmini, volüm azaltıcı cerrahiye karar verilmesi ve bu hastalıkla birlikte bulunabilecek bronşektazi, tromboemboli veya akciğer kanseri kuşkusunun araştırılmasında da yararlıdır (69).

2.8.5. Diğer Laboratuvar İncelemeleri

2.8.5.1. Hemogram

KOAH'lı hastalarda arteriyel oksijen desatürasyonuna sekonder olarak, özellikle PaO₂:55 mmHg'nın altındaki olgularda, sekonder eritrositoz gelişir. Hematokrit değeri kadınlarda %47, erkeklerde %52'nin üzerinde olduğunda ya da hemoglobin değeri kadınlarda 16 g/dl, erkeklerde 18 g/dl'nin üzerinde olduğunda polisitemi düşünülmelidir. KOAH'lı hipoksemik hastalarda, trombosit aktivasyonundaki değişmelerin ve trombositlerden salınan faktörlerin hiperkoagülabilitate ve tromboembolik olayların gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (70).

2.8.5.2. Biyokimya

KOAH'lılarda sık görülen bir elektrolit bozukluğu hipokalemidir. Oral alımın bozulması, kusma veya diyare gibi gastrointestinal kayıplar ya da diüretik veya beta agonist verilmesi gibi iyatrojenik nedenlerle gelişebilir. Ciddi kardiyak aritmiler ve solunum kaslarında güçsüzlüğe neden olabilir. KOAH'lı hastalarda, tuz ve su retansiyonu sonucunda hiponatremi gelişebilir. Hipomagnezemi ve hipokalsemi de solunum kas zayıflığına neden olabilir (70).

2.8.5.3. Elektrokardiyogram (EKG)

KOAH'a özgü EKG değişiklikleri yoktur. Sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait EKG değişiklikleri bulunabilir. KOAH'lı hastalarda iskemik kalp hastalığı, aritmiler gibi ek kardiyak bulguların değerlendirilmesinde yardımcı olabilir (4). Belirgin hava yolu obstruksiyonu olan hastaların yaklaşık %75'inde EKG değişiklikleri görülür. Bunlar sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonuna ait, sağ dal blokları, sağ aks sapması, V6'da R/S oranının 1'in altında olması, V1'de R/S oranının 1'in üstünde olması gibi bulgulardır.

2.8.5.4. Balgam İncelemesi

Balgamın hücresel analizi KOAH'lı hastaların değerlendirilmesinde yardımcı bir yöntemdir. Stabil kronik bronşitte balgam mukoiddir ve hakim hücre makrofajlardır. Ataklarda balgamda nötrofillerin artması ile pürülan hale gelir. Balgamın Gram boyamasında genellikle birden faza mikroorganizma saptanır. Ataklarda *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* en sık görülen patojenlerdir (4).

2.8.5.5. Pulmoner Arter Basıncının Değerlendirilmesi

Ağır KOAH hastalarının tümünde pulmoner hipertansiyon (PHT) vardır. PHT derecesi hastalığın prognozu ile ilişkilidir. Pulmoner damar basıncını ölçmede en güvenilir yöntem sağ kalp kataterizasyonudur. Son yıllarda doppler ekokardiyografi gibi invazif olmayan başka yöntemler de geliştirilmiştir (4).

2.8.5.6. Uyku Çalışması

KOAH'ta uyku çalışması (polisomnografi) 'Uyku Apne Sendromu' düşünöldüğünde yapılmalıdır. Ayrıca, hafif havayolu obstrüksiyonu ile açıklanmayan polisitemi ve kor pulmonale bulgularının varlığında, uykuda oksijen tedavisi endikasyonunu belirlemede noktürnal oksijen satürasyonu ölçümleri yararlı olabilir. Hastaların rutin değerlendirilmeleri sırasında uyku çalışmasına gerek yoktur (4).

2.8.5.7. Yaşam Kalitesi Anketi

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kişinin sağlık açısından, özgül fiziksel, psikolojik ve sosyal durumunu ifade eder. Yaşam kalitesi anketi, hastalığın günlük yaşam ve iyilik hali üzerindeki etkilerini kurallı ve standart bir şekilde ölçer. Bu amaçla geliştirilmiş birçok anket vardır. Ancak, bunlardan hiçbiri henüz klinik uygulamaya için kabul görmemiştir. KOAH'ta kullanılan en ayrıntılı ve standardizasyonu sağlanmış anket St. George Solunum Anketi'dir (4).

2.9. AYIRICI TANI

KOAH ile en sık karışan hastalıklar, kalp yetmezliği, kistik fibrozis ve bronşektazi gibi dispneye sebep olan ve/veya hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden klinik durumlardır. Bu hastalıkların başında astım gelmektedir.

Bazı KOAH hastalarında obstrüksiyonun geridönüşlü bölümünün belirgin olması ve bazı yaşlı astım hastalarında geridönüşsüz hava akımı obstrüksiyonu bulunması, bu iki hastalığın birbirinden ayırt edilmesini güçleştirebilmektedir. Bazı klinik ve fonksiyonel özellikler bu hastalıkların ayırımına yardımcı olmaktadır (Tablo 6) (4) .

Tablo 6: KOAH ile astım arasındaki farklılıklar (4)

ÖZELLİKLER	KOAH	ASTIM
Klinik		
Genç yaşta başlama	(-)	(++)
Ani başlangıç	(-)	(++)
Sigara öyküsü (halen veya daha önce)	(+++)	(+)
Atopi	(+)	(++)
Eozinofili	(+)	(++)
Tekrarlayan nefes darlığı, hışıltılı solunum	(+)	(++)
Nazal semptomlar	(-)	(++)

Başlıca anormallikler		
Hava yolu hiperreaktivitesi	(++)	(+++)
Reversibilite	(+)	(++)
Parankim hasarı	(++)	(-)
Difüzyon kapasitesinde azalma	(++)	(-)

2.10. EVRELEME

KOAH'lılar birbirlerinden farklı özellikler gösterirler. Bu nedenle hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir evreleme sisteminin kullanılması, hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır. Bu hastalarda mortalite ve morbidite ile en yakın ilişkili parametre FEV₁ olduğu için, hastalığın ağırlığı hava yolu obstrüksiyonunun derecesine göre belirlenir (4).

Son olarak GOLD uzlaşısı raporunda KOAH tanısının, spirometrik testlerde, postbronkodilatör FEV₁'in predikte değerin %80'inden küçük ve eşzamanlı olarak FEV₁/FVC oranının %70'den küçük olması ile konulacağı belirtilmiş ve 4 evreden oluşan bir sınıflama önerilmiştir (1) (Tablo 7).

Tablo 7: KOAH şiddetinin spirometrik sınıflaması (1)

EVRE	ÖZELLİKLER
I: Hafif KOAH	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < %70 • FEV₁ ≥ %80 beklenen
II: Orta KOAH	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < %70 • %50 ≤ FEV₁ < %80 beklenen
III: Ağır KOAH	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < %70 • %30 ≤ FEV₁ < %50 beklenen
IV: Çok KOAH	<ul style="list-style-type: none"> • FEV₁/FVC < %70 • FEV₁ < %30 beklenen veya FEV₁ < %50 beklenen ile birlikte kronik solunum yetmezliği klinik bulguları

(FEV₁: Birinci saniye zorlu ekspirasyon hacmi, FVC: Zorlu vital kapasite, Solunum yetersizliği; deniz seviyesinde arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) <60 mmHg± arteriyel parsiyel CO₂ basıncı (PaCO₂)>50 mmHg)

2.11. TEDAVİ

KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli, tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye yönelik önlemler alınmalıdır (4). KOAH tedavisinde hedefler; semptomların giderilmesi, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, egzersiz toleransının artırılması, sağlık durumunun iyileştirilmesi, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi, alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi, mortalitenin azaltılmasıdır (1).

Etkili bir KOAH tedavi planı dört bileşenden oluşur; hastalığın değerlendirilmesi ve izlenmesi, risk faktörlerinin azaltılması, stabil KOAH tedavisi ve alevlenmelerin tedavisidir (1).

2.11.1. Risk Faktörlerinin Azaltılması

KOAH'ın başlamasını ve ilerlemesini önlemede, kişinin; tütün dumanı, mesleki toz ve kimyasallar, ev içi ve dış ortam hava kirliliğine toplam maruziyetinin azaltılmasının hedeflenmesi önemlidir. Pek çok kişide KOAH'ın gelişme riskini azaltmak ve ilerlemesini durdurmak için sigaranın bırakılması en ucuz ve en etkili olan tek girişimdir (1). Ayrıca, sigara içmeyenlerin karşı karşıya oldukları riskleri azaltmak için pasif içiciliğinin üzerinde de durulmalıdır (4).

Sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve sigaranın bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı azalmayı ve KOAH'ın doğal seyrini önleyememektedir (71). Sigarayı bırakmak için, etkili çok sayıda farmakolojik ajan mevcuttur ve danışmanlık hastanın sigarayı bırakmasında yeterli olmadığında, farmakolojik tedavi önerilir (1).

Tedavi seçeneği olarak nikotin yerine koyma tedavisi, bupropion ya da vareniklin önerilmektedir (61). Birçok çalışmada tüm formlarda (nikotin sakızı, inhaler, nazal sprey, transdermal yama, sublingual tablet, pastil) nikotin yerine koyma tedavisiyle uzun dönemli sigara bırakma oranlarında güvenilir artışlar gösterilmiştir

(72). Antidepresan olan bupropionun uzun dönemli sigara bırakma oranlarını yükselttiği belirlenmiştir (73). Vareniklin, nikotinik asetilkolin reseptörü parsiyel agonistidir. Nikotin yoksunluk semptomlarını giderir, nikotinin ödüllendirici özelliklerini azaltarak sigara bırakmaya yardımcı olmaktadır ve güvenli, etkili olduğu gösterilmiştir (74).

Mesleki solunum bozukluklarının çoğu, inhale partikül ve gaz yükü azaltılarak kontrol altına alınabilir. İç ve dış ortam hava kirliliğinden doğan riski azaltmak mümkündür.

2.11.2. Stabil KOAH Tedavisi

Genelde stabil KOAH tedavisinde, hastalığın şiddetine ve hastanın klinik durumuna bağlı olarak tedavinin artırılması benimsenmelidir (61). Genel yaklaşım kişiye özgü planlanmalıdır, semptomları azaltmayı ve yaşam kalitesini arttırmayı hedeflemelidir (1). Evrelere göre stabil KOAH'ın tedavisi tablo 8'de gösterilmektedir (61).

Tablo 8: KOAH'ın bütün evrelerinde tedavi (61).

Evre	I: Hafif	II: Orta	III: Ağır	IV: Çok ağır
Özellik	FEV ₁ /FVC < %70 FEV ₁ ≥ %80, (beklenenin)	FEV ₁ /FVC < %70 %50 ≤ FEV ₁ < %80 (beklenenin)	FEV ₁ /FVC < %70 %30 ≤ FEV ₁ < %50 (beklenenin)	FEV ₁ /FVC < %30 (beklenenin) Cerrahi tedavileri değerlendirilmelidir (beklenenin)
				ile beraber solunum yetmezliği
	Aktif olarak risk faktörlerini azaltma, influenza aşısı Gerektiğinde kısa etkili bronkodilatörler			
		Uzun etkili bir veya daha çok bronkodilatörü düzenli tedaviye ekle +		
		Pulmoner rehabilitasyon		Tekrarlayan alevlenmeler varsa inhale glikokortikosteroid (İKS) ekleyin

Tedavi, hasta eğitimi temel alınarak farmakolojik ve non-farmakolojik tedavilerden oluşmaktadır. Nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları; sigaranın bırakılması, pulmoner rehabilitasyon, beslenmenin düzenlenmesi, volüm azaltıcı cerrahi ve koruyucu önlemlerdir (7). Farmakolojik tedavinin esasını, bronkodilatörler, inhale kortikosteroidler, kombinasyon tedavileri ve uzun süreli oksijen tedavisi oluşturmaktadır (75).

2.11.3. İlaçlar

Farmokolojik tedavi, semptomları önlemek ve kontrol altına almak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını arttırmak amacıyla uygulanır (61).

Mevcut KOAH ilaçlarından hiçbirisinin, hastalığın ayırt edici özelliği olan, “uzun dönemde akciğer fonksiyonlarındaki azalma” yı, değiştirdiği gösterilmemiştir . Bu nedenle KOAH ta farmakolojik tedavi, semptomları ve/veya komplikasyonları azaltmak için kullanılır (1).

A-Bronkodilatörler

Semptomatik KOAH tedavisinin temeli bronkodilatör ilaçlardır. Semptomları ve alevlenmeleri önlemek ya da azaltmak için gerektiğinde ya da düzenli olarak verilir (1). Solunum yolu kollapsı ve remodeling bronkodilatörlerin etkisinin sınırlı olmasına neden olur. Hastaların bronkodilatör tedaviye verdikleri yanıt FEV₁'de meydana gelen artışla izlenir (8). KOAH'lılarda bu yanıt 100-300 ml arasında değişir. Bronkodilatörler, FEV₁'de sadece hafif bir düzelme sağlasa da, semptomlarda, egzersiz yanıtında ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlarlar (7). KOAH'da bronkodilatörlerin terapötik etkileri tablo 9'da gösterilmektedir (5).

Tablo 9: KOAH'da bronkodilatörlerin terapötik etkileri (8).

Fizyolojik	Klinik
FEV ₁ ve FVC'de artış	İstirahat ve egzersizde nefes darlığında azalma
İstirahat ve egzersizde dinamik	Egzersiz kapasitesinde artış

hiperinflasyonda azalma VO _{2max} 'ta artış Solunum kas fonksiyonunda artış	Gece semptomlarında azalma (LABA) Yaşam kalitesinde artış • (LABA, LAIA, düzenli AC ve T) Atak sıklığında azalma • (LABA, LAIA ve AC)
--	---

(LABA: Uzun etkili β_2 -agonist, LAIA: Uzun etkili antikolinergik, AC: Kısa etkili antikolinergik, T: Teofilin)

Temel bronkodilatör ilaçlar; tek başına ya da kombine şekilde kullanılan β_2 agonistler, antikolinergikler, metilksantinlerdir. Uzun etkili bronkodilatörler ile düzenli tedavi kısa etkililere göre daha etkili ve kullanışlıdır (1).

Bronkodilatör ilaçlar inhalasyonla, oral veya parenteral yolla verilebilir. İlaçların doğrudan hava yoluna verilmesi sonucu sistemik yan etkilerinin olmaması ya da çok az olması nedeniyle inhalasyon yolu tercih edilir. Bu amaçla ölçülü doz inhaler (ÖDİ), kuru toz inhaler (KTİ) ve nebulizatörler kullanılmaktadır (3).

Bronkodilatörlerin aditif, sinerjik etkilerinin yanı sıra hava yolunun farklı bölümlerini etkilemeleri, akciğere penetrasyonlarının ve etki sürelerinin farklı olması nedeniyle kombine kullanılması önerilmektedir. Ayrıca, bir ilacın dozunu arttırmak yerine birden fazla ilacın düşük dozda birlikte kullanılması daha az yan etki oluşumuna neden olmaktadır (8).

1- β_2 -agonistler:

β_2 -agonistler, katekolamin türevli semptomimetik bronkodilatörlerdir. Havayolu düz kas hücreleri temel olmak üzere, epitel hücresi, mast hücreleri, vasküler düz kas hücreleri, endotel hücrelerinin hücre membranında bulunan reseptörlere bağlanırlar. β adrenerjik agonist etkilerini, hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP)'ın düzeyini arttıran adenil siklazın aktivasyonu ile gerçekleştirirler (7).

β_2 -agonistler, inhalasyon yolu (ölçülü doz inhalatör, kuru toz inhalatör veya nebulizasyon), oral ya da parenteral olarak uygulanabilirler (Tablo 10). Kısa etkili inhaler β_2 -agonistler dakikalar içinde etki gösterip 15-30 dakikada maksimum düzeye ulaşırlar ve etkileri 4-6 saat sürer. Uzun etkili β_2 -agonistlerde etki başlama süresi

değişkenlik gösterir (7). Formoterol, 1-2 dakikada etki gösterir ve bu etki 9-12 saat kadar devam eder. Salmeterol ise 20 dakikada etki gösterir ve bu etki 12 saatten uzun sürer (8).

Tablo 10: Stabil KOAH'ta β_2 -agonistlerin günlük kullanım dozları (3)

β_2 -agonist	ÖDİ	KTİ	Nebülizatör solüsyonu
Kısa etkili			
Terbutalin	250 μ g 4-6 s, 1-2 kere	500 μ g 4-6 s, 1 kere	(10 mg/ml solüs), 0.5 ml 4-6 s, 1 kere
Salbutamol	100 μ g 4-6 s, 1-2 kere	200 μ g 4-6 s, 1-2 kere	(2.5 mg/2.5 ml solüs), 2.5 ml 4-6 s, 1 kere
Uzun etkili			
Salmeterol	25 μ g, 12 s, 2-4 kere	50 μ g 12 s, 1-2 kere	
Formoterol	12 μ g 12 s, 1-2 kere	12 μ g, 9 μ g 12 s, 1-2 kere	

(ÖDİ: Ölçülü doz inhaler, KTİ: Kuru toz inhaler)

β_2 -agonistler, havayolu düz kas tonusunu ve dinamik hiperinflasyonu azaltan, bu nedenle semptomlarda hızlı bir azalma, egzersiz toleransında artışa neden olan bronkodilatör ilaçlardır. Buna rağmen KOAH seyrini değiştiremezler. Semptomatik iyileşme orta-ağır KOAH' da daha fazladır. Bronkodilatasyon FEV₁'de artışa neden olur ancak bu değişiklikler %10 kadardır. Aşırı havalanmayı azaltırlar. Rezidüel volüm ve fonksiyonel kapasitedeki azalma ile karakterize azalmış dinamik inflasyonu ve dispneyi azaltarak yarar sağlar. Egzersiz kapasitesini artırır, belirgin olarak egzersiz toleransını artırır (7).

Plazma eksüdasyonunda azalma, mukosilyer klirenste düzelme, ventilatuvar yanıtta artış sağlarlar. İnflamasyonda dolaylı azalmaya neden olurlar (7). Kortikosteroidlerin varlığında bu aktivitelerinde artış olur (75). Bakteriyel adezyonu azaltarak, infeksiyon gelişimini azaltırlar (77).

β_2 -agonistler olağan dozlarda kullanıldığında nadir olmakla beraber ciddi kardiyak komplikasyonlara neden olabilir. Aritmi olasılığı olan ya da kalp hastalığı bulunan kişilerde dozun dikkatli ayarlanması gerekir (4). β_2 -agonistlerin yan etkileri sıklıkla oral veya parenteral kullanımla ortaya çıkmaktadır (3). Toksikite doza bağlıdır, ekstrapulmoner β_2 reseptörlerin aktivasyonu ile ortaya çıkar. Başta tremor

olmak üzere, taşikardi, çarpıntı, aritmi ve periferik vasküler dirençte artış gibi kardiyovasküler yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunların yanında, kan şekerinde, HDL kolesterol düzeyinde artışa, hiperpotasemiye yol açabilir. Kalp debisini arttırarak, pulmoner vazodilatasyona neden olur, PaO₂' de geçici düşmelere neden olabilir (4).

2- Antikolinergikler

Akciğerlerin dominant innervasyonu kolinerjik sistem tarafından sağlanır. Vagusun sinir lifleri boyunca devam eder ve peribronşiyal ganglionda sinaps yapar. Bu ganglionlardan çıkan lifler havayolu düz kaslarını, submukozal bezleri ve akciğer damarlarını innerve eder. Bu sinirlerden salınan asetilkolin postsinaptik muskarinik reseptörlere bağlanarak etkisini gösterir. Muskarinik reseptör aktivasyonu ile havayolu tonusunun regülasyonu, mukus sekresyonu, düz kas kontraksiyonu ve vazodilatasyon meydana gelir. KOAH'da havayolu obstrüksiyonunun tek reversibl komponenti havayolu tonusudur (7).

Büyük hava yollarında, küçük havayollarından daha fazla sayıda bulunan muskarinik reseptörler; M1, M2, M3 olmak üzere 3 tiptir. M1 reseptörler, peribronşiyal parasempatik ganglionlardadır, bronkokonstrüksiyona neden olurlar. M3 reseptörler, havayolu düz kası ve submukozal bezlerde bulunurlar, bronkokonstrüksiyon ve hipersekresyona neden olurlar. M2 otoreseptördür (7).

Muskarinik reseptörleri bloke ederek etkisini gösteren antikolinergik ilaçlar, kuarterner ve tersiyer amonyum bileşikleri şeklindedir. Doğal ajanlar, atropin ve skopolaminidir. Sistemik etkileri nedeniyle yan etkileri fazladır. Kuarterner amonyum bileşikleri ipratropium bromür, oxitropium ve tiotropium bromürdür. Mukozal yüzeyden az emildiklerinden yan etkileri azdır (7).

Antikolinergikler, bronkodilatasyon yaparak havayolu düz kas tonusunda gevşeme FEV₁'de artışa neden olur, ancak KOAH'da bu etki %10'nun altındadır. Aşırı havalanmayı azaltır, dinamik hiperinflasyonu azaltarak dispneyi azaltır. Egzersiz toleransındaki artış sağlar. Antikolinergiklerin, mukosilyer klirens üzerine olumsuz etkileri yoktur. Solunum kas fonksiyonlarında iyileşme sağlarlar (7).

Klinikte inhalasyonla kullanılır. İpratropium bromürün, bronkodilatör etkisi 30 dk da başlar, 3-4 saatte pik yapar, 6-8 saat sürer. ÖDİ'in her püskürtmesi 20 µg ipratropium bromür içerir. Önerilen günlük doz 4x2 puff şeklindedir, nebulizasyonla

verilen 100 µg doza eşdeğerdir. Tiotropium bromür, M2 reseptörlerinden hızlı, M1 ve M3 reseptörlerinden yavaş ayrılan kuarterner amonyum bileşimidir. Tek doz, kolinerjik tonusa karşı 72 saat üzerinde etki gösterirken, 24 saate kadar uzayabilen uzun süreli bronkodilatör etki göstermektedir. Günde tek doz (18 µg) kullanılır (7).

Antikolinerjiklerin, prostatizm, mesane boynu obstrüksiyonu, konstipasyon, sekresyonları kurutma ve glokomu presipite etme gibi yan etkileri bulunmaktadır. Nebülize formlarının kullanımında maske yüze iyi oturmadığında, göze doğrudan teması ile glokomu presipite etmesi nedeniyle dikkatli olunmalıdır (8).

3- Metilksantinler

Kafein, kahve çekirdekleri, kola fındığı (coca cola) ve çay yapraklarının içinde bulunan bir bitkisel alkoloiddir . Doğal metabolit ksantin bir ürik asit prekürsürüdür, teofilin ve kafein metillenmiş ksantin türevleridir. Nitrojen-1 (olası) ve nitrojen-3'e bağlanan metil yapı ksantin bronkodilatör özelliklerini artırır ve teofilin 1,3 dimetil ksantinden oluşur (39).

Teofilin ve türevleri, KOAH tedavisinde yıllardır yaygın olarak kullanılmaktayken, 1990'lı yıllardan itibaren, özellikle gelişmiş ülkelerde KOAH tedavisinde yedek bronkodilatör haline gelmiştir. KOAH tedavisinde teofilinin bronkodilatör etkisi yanında diğer etkilerinden de faydalanılır. Bunlar; solunum merkezini uyarıcı etki, antiinflamatuvar etki, solunum kaslarını özellikle diyafragma fonksiyonlarını güçlendirici etki, mukosilyer klirensde artış, pulmoner vazodilatasyon, pulmoner vasküler dirençte azalma, sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda artış şeklindedir (7).

Teofilin, hücre içindeki siklik nükleotidlerin parçalanarak hücre içi siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyi artışına neden olan fosfodiesteraz enziminin (PDE) nonselektif inhibitörüdür (8). Bu yolla cAMP artışı olur ve bronkodilatasyon meydana gelir.

Teofilinin PDE inhibisyonu yanında; adenozin reseptör antagonizması, katekolamin salınımının stimülasyonu, mediyatör inhibisyonu (Prostaglandinler, TNF-α), intraselüler kalsiyum salınımının inhibisyonu, histon deasetilaz aktivitesinin

arttırılması (kortikosteroidlerin etkinliğini arttırıcı etki) gibi mekanizmaları yoluyla da etki ettiği düşünülmektedir (7).

Teofilin terapötik dozlarda, temel bronkodilatör etki olduğu düşünülen adenosin reseptör antagonistidir. A1 ve A2 reseptörlerine, A3 reseptörlerinden daha fazla etki göstermektedir. Teofilin adrenal medulladan katekolamin salınımına neden olur ancak, bronkodilatör etki yapacak düzeyde değildir. Periferik kan monositlerinde TNF- α 'yı inhibe ettiği, antiinflamatuvar IL-10'u arttırdığı saptanmış ancak bu etkiler teofilinle tedavi edilen olgularda BAL'daki makrofajlarda görülmemiştir (78).

Voltaj bağımlı kanallardan kalsiyum iyon girişi üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır, ancak reseptör bağımlı kanallardan kalsiyum girişini etkilediği, intraselüler depolardan salınımı sağladığı veya en azından intraselüler kalsiyum salınımında etkili olduğu düşünülmektedir (7).

Teofilin, proinflamatuvar transkripsiyon faktörü olan NF- κ B'nin nükleusa translokasyonunu önler. Histon asetilasyonu, histondeasetilaz enzimi tarafından inhibe edilir. Astım ve KOAH'da bu enzim aktivitesinde azalma vardır. Teofilin histondeasetilaz enzimini aktive ederek inflamatuvar genlerin ekspresyonunu önler. Teofilin ve kortikosteroidler arasındaki sinerjik etki bu mekanizmayla açıklanır (7). Teofilin, eozinofil ve nötrofildeki hücre apoptozisini inhibe eder, bu etki adenosin 2A antagonizması üzerinden gerçekleşmektedir (79).

Antiinflamatuvar etkisi tam olarak açıklanamamıştır. Bazofillerden histamin ve bazı mediyatörlerin salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir (80). Ayrıca nötrofillerden superoksit anyon salınımını engeller. Adenosin A2A reseptör inhibisyonu ile nötrofil göçünü önler (7). Kronik havayolu inflamasyonu kontrolünde rolü olan supressör T lenfositler (CD8+) üzerinde stimulan etkisi bulunmaktadır. T-lenfositlerinde IL-2 sentezini inhibe ederek hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırır (81).

Teofilinin KOAH'daki fonksiyonel bozukluklar üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda parametre olarak genellikle solunum fonksiyonları, arter kan gazları (AKG), dispne skoru, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi değerlendirilmiştir (7). Bronkodilatasyon yaparak hiperinflasyonu ve dispneyi azaltır (82). Gaz alışverişinde, solunum fonksiyonlarında (FEV₁), solunum kas gücünde düzelme sağlar (83).

Diyafragmanın ve inspiratuvar kasların gücünü artırır, yorulmasını geciktirir. Solunum kasları üzerine olan etkisi kas yorgunluğunun belirginleştiği ağır KOAH'lı olgularda daha anlamlıdır. Teofilin yaşam kalitesinde de düzelmeye neden olur (82). Pulmoner arter basıncını, pulmoner vasküler direnci, sağ ve sol ventriküler diyastol sonu basıncı azaltarak, ejeksiyon fraksiyonunu ve kardiyak indeksi artırarak egzersiz kapasitesini artırır (82, 84).

Teofilin oral ya da parenteral kullanılabilir. İntravenöz (IV) uygulama için hasta daha önceden teofilin kullanmıyorsa 5-6 mg/kg yükleme dozu 30 dk da uygulanır, idame olarak 0.5 mg/saat dozunda devam edilir. Aminofilin dozu teofilin/0.8 olacak şekilde ayarlanır. Hasta stabilize olduktan sonra IV teofilin oral forma geçilerek devam edilir. Oral teofilinler 10 mg/kg/gün dozunda başlanır ve serum düzeyine göre doz ayarlaması yapılır. Genellikle tedavinin 2-12. haftalar arasında stabil serum düzeyine ulaşılmaktadır. Tedavide yavaş salımlı preparatlar oldukça kullanışlıdır. (7).

Teofilinin terapötik aralığı dardır. Bu nedenle teofilin kullanan tüm hastalarda serum teofilin düzeyine bakılmalıdır. Ölçüm ilacın zirve emilim döneminde yapılmalıdır. Sabah teofilin dozunun alınmasından 5-9 saat sonrasında yapılır. En uygun serum teofilin düzeyi 10-12 µg/ml arasındadır (87) (Tablo 11).

Tablo 11: Serum teofilin düzeyleri (39).

Teofilin Serum Düzeyi (µg/ml)	Klinik Etki
> 30	Konvulsiyon
>25	Kardiyak aritmi
>20	Bulantı ve kusma
10-20	Terapötik aralık
10-12	Optimum aralık
< 5	Bronkodilatör etki gözlenmez.

Teofilin karaciğerde sitokrom p450 sistemi tarafından metabolize olur. Bazı faktörler teofilinin karaciğerdeki metabolizmasını etkiler. Bu nedenle aynı dozlarda kişiler arasında farklı serum düzeyleri olabilir (7). Teofilin klirensini azaltan veya artıran faktörler iyi bilinmelidir. İlaç etkileşim olasılığı yüksektir (Tablo 12). Ayrıca kalp, akciğer ve karaciğer hastalığı olanlarda dikkatle kullanılmalıdır (39).

Tablo 12: Teofilin serum düzeyini etkileyen faktörler (39).

Klirens Artışı	Klirens Azalması
<ol style="list-style-type: none">1. Enzim indüksiyonu; rifampisin, antikonvulzan, fenobarbital.2. Etanol,3. Sigara kullanımı,4. Çocukluk çağı,5. Yüksek protein, düşük karbonhidratlı diyet,	<ol style="list-style-type: none">1. Enzim inhibisyonu; simetidin, eritromisin, siprofloksasin, allopurinol, ketokonazol, zafirlukast.2. İleri yaş,3. Konjestif kalp yetersizliği,4. Karaciğer sirozu,5. Viral hepatit,6. Respiratuvar asidoz,7. Yüksek karbonhidratlı diyet.

Yan etkileri serum konsantrasyonuna bağlıdır ve bazı hastalarda daha belirgindir. En sık görülen yan etkiler; bulantı ve kusma, iştahsızlık, gastrik yanma, abdominal rahatsızlık, diyare ve hematemezdir (39). Diğer yan etkiler, başağrısı, diürez, aritmi ve epileptik nöbettir. Toksisitenin ortaya çıkmasında genetik yatkınlık da etkilidir. İleri yaşlı kişilerde, kalp, karaciğer hastalığı olanlar, aritmisi olanlar yan etkiler açısından yakın takip edilmelidir (7).

B. Kortikosteroidler

KOAH'ın erken dönemlerinde bile özellikle küçük havayollarında belirgin inflamatuvar süreç mevcuttur ve hastalığın ilerlemesiyle daha da artmaktadır (7).

Glukokortikoidler, gen transkripsiyonuna bağlı olarak pek çok sitokin ve proteini azaltarak güçlü immunsupresif ve antiinflamatuvar etki oluştururlar. Bu etkiler büyük oranda glukokortikoid reseptörleriyle gerçekleşmektedir. Buna ek olarak, “steroid-reseptör kompleksi”, aktive edici protein-1 ve “nükleer faktör kapa B” gibi hücre içi transkripsiyon faktörleriyle direkt etkileşirler. Bu faktörlerin yol açtığı inflamasyonu direkt olarak baskırlar. Bu olaylar, hücre nükleusunda kromatin ağının açılarak inflamatuvar sinyallerin oluşmasını önleyen “histon deasetilaz (HDA)” ile hızlandırılmaktadır. KOAH'lı olguların akciğerlerinde, HDA ve glukokortikoid reseptör ekspresyonunda azalma vardır (85).

FEV₁ < beklenenin %50'si (Evre III: Ağır KOAH ve Evre IV: Çok Ağır KOAH) ve tekrarlayan alevlenmeler geçiren semptomatik KOAH'lı hastalarda bronkodilatör tedaviye düzenli inhale kortikosteroid (İKS) tedavi eklenmesi uygundur. İnhalasyonluk glukokortikosteroidle uzun etkili bronkodilatörün birlikte kombine edildiği tedaviler diğer tedavilerden daha etkili bulunmuştur (1).

Uzun süreli inhale kortikosteroid kullananlarda yan etkilerin de görülebileceği bilinmektedir. İKS farmakokinetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda, İKS'lerin sistemik dolaşıma emildiği ve yüksek dozlarda kullanıldığında osteoporoz, adrenal supresyon, katarakt ve glokom gibi önemli yan etkilerin ortaya çıktığı gösterilmiştir (86). KOAH'ta inhale glukokortikosteroidlerin doz-cevap ilişkisi ve uzun dönem faydaları bilinmemektedir. Yarar-risk oranının uygunsuz olması nedeni ile sistemik glukokortikosteroidlerle uzun süreli tedaviden kaçınılmalıdır (1).

C. Mukolitik ilaçlar

Mukustaki mukoproteinleri parçalayan, böylece balgamı viskozitesini azaltarak sıvı haline getirebilen ilaçlardır. Başlıcaları; N-asetilsistein ve S-karboksimetil sisteindir. Asetilsistein bir glutatyon prekürsörü olduğundan serbest radikalleri inhibe edici etkisinden de yararlanılmaktadır. Asetilsisteinin antioksidan etkisinin KOAH'daki yeri tartışmalıdır (4). GOLD'a göre mukolitikler, stabil KOAH tedavisinde önerilmemektedir (1).

D. Antibiyotikler

Birçok etken KOAH atağına yol açmakla birlikte, %80'inden infeksiyonlar sorumludur (%40-50 bakteriler, %30 viruslar ve %5-10 atipik bakteriler). Bakteriyel infeksiyonlara bağlı ataklarda en sık saptanan mikroorganizmalar, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*' tir (4).

Ataklarda; dispne şiddetinde, balgam miktarında ve pürülansında artış semptomlarından en az ikisinin varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir (87). KOAH'ta profilaktik amaçla sürekli antibiyotik kullanılmasının alevlenmelerin sıklığı üzerine hiçbir etki yapmadığı gösterilmiştir (1).

E. Aşılar

KOAH'ta atak oluşmasını önlemek veya şiddetini azaltmak amacıyla influenza aşısı kullanılmaktadır (4). KOAH hastalarında influenza aşısı ciddi hastalıkları azaltabilir (1). Pnömonokokkal polisakkarit aşı, 65 yaş ve üstü KOAH hastalarına ve $FEV_1 < \text{beklenenin } \% 40$ 'ı olan tüm KOAH hastalarına önerilmektedir (1).

2.11.4. Diğer Tedavi Yöntemleri

Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT), ventilasyon desteği, pulmoner rehabilitasyon ve cerrahi yöntemlerdir.

2.11.4.1. Uzun Süreli Oksijen Tedavisi (USOT)

Kronik solunum yetmezliği olan KOAH'lı hastalara uzun süreli oksijen tedavisi (günde >15 saat) verilmesinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (1).

Tablo 13. Uzun süreli oksijen tedavisi endikasyonları (4).

<p>Mutlak ölçütler:</p> <ul style="list-style-type: none">• $PaO_2 \leq 55$ mmHg veya $SaO_2 \leq \%88$ (en az 3-4 haftalık stabil dönemde) <p>Kor pulmonale varlığında:</p> <ul style="list-style-type: none">• PaO_2 55-59 mmHg ve $SaO_2 \geq \%89$ olması• EKG'de 'p pulmonale' bulunması, hematokritin $> \%55$ olması, konjestif kalp yetmezliği <p>Sadece özel durumlarda:</p> <ul style="list-style-type: none">• $PaO_2 \geq 60$ mmHg veya $SaO_2 \geq \%90$• Noktürnal desatürasyonun CPAP ile düzeltilemediği uyku apne olguları <p>Sadece efor ya da uyku sırasında desatürasyon geliyorsa, uyku ve efor sırasında da oksijen tedavisi uygulanmalıdır. Uykuda gelişen desatürasyon varlığında BİPAP veya CPAP düşünülebilir.</p>
--

CPAP: Sürekli pozitif hava yolu basıncı, BİPAP: 2 düzeyli pozitif hava yolu basıncı

USOT'nin hedefi; PaCO₂'de 10 mmHg'dan fazla artış olmadan ve asidoz gelişmeden PaO₂'yi 60-65 mmHg arasında tutmaktır. USOT, yaşam süresini uzatır, pulmoner arter basıncını düşürür, sağ ve sol ventrikül fonksiyonunu düzeltir, uykuda desatürasyon periyodlarını azaltır, dispneyi azaltır, kas fonksiyonlarını ve nöropsikiyatrik fonksiyonları düzeltir, hastaneye yatma gereksinimi azaltır ve yaşam kalitesinde düzelme sağlar (7).

2.11.4.2. Mekanik Ventilasyon Desteği

Noninvaziv mekanik ventilasyonun respiratuar asidozu iyileştirdiği (pH da artış, PCO₂ de düşüş ve endotrakeal entübasyon ihtiyacında azalma), solunum hızı, nefes darlığı, hastanede kalış süresi ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (1).

2.11.4.3.Cerrahi

- Büllektomi
- Akciğer hacim azaltıcı cerrahi
- Akciğer transplantasyonu

2.11.4.4. Rehabilitasyon

Tüm KOAH'lı hastaların egzersiz eğitim programlarından yarar gördüğü ve bunun hem egzersiz toleransı hem de dispne ve yorgunluk semptomlarında azalma sağladığı gösterilmiştir (1).

İdeal koşullarda, rehabilitasyon programları KOAH hakkında bilgili ve deneyimli profesyonel sağlık görevlileri tarafından uygulanır. Rehabilitasyon programı ile, KOAH'lı hastalarda semptomlar azalır, egzersiz toleransı artar, yürüme ve benzeri fiziksel etkinliklerde artış olur, günlük yaşam aktiviteleri artar, anksiyete ve depresyon azalır, yaşam kalitesi ile ilgili nesnel ölçütlerde artış meydana gelir (4).

2.11.5. KOAH'da Yeni Tedavi Yaklaşımları

KOAH'ın artık sadece akciğerleri etkilemediği pek çok sistemik etkisinin olduğu ve kardiyovasküler hastalıklar, kas güçsüzlüğü, kilo kaybı, kanser gibi pek çok komorbidite ile birlikte bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenlerden ötürü yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

KOAH'ta yeni geliştirilmekte olan tedavi ajanları; semptomların giderilmesi ve yaşam kalitesini arttırmaya yönelik ajanlar ile doku hasarını ve hastalığın progresyonunu önleyici ajanlar olarak sınıflandırılabilir (88).

2.11.5.1. Mediyatör Antagonistleri

Nötrofilleri ve reaktif oksijen radikallerini aktive eden yeni mediyatörler dikkat çekmektedir. Bu sınıfta LTB-4 antagonistleri, lipooksijenaz inhibitörleri, kemokin inhibitörleri ve TNF- α inhibitörleri bulunmaktadır (88).

2.11.5.2. Proteaz İnhibitörleri

KOAH'da proteolitik aktivite artışı doku hasarı ve amfizeme yol açan en önemli fizyopatolojik mekanizmadır. Dejeneratif ve rejeneratif süreç arasındaki dengede meydana gelen değişimler doku hasarının şiddetini belirlemektedir (88). Son yıllarda proteazların inhibisyonu ve antiproteazların artırılması konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu ilaçlardan beklenen en önemli etki, doku hasarının azaltılması ve dolayısıyla hastalığın ilerlemesinin yavaşlatılmasıdır.

2.11.5.3. Antioksidanlar

KOAH'da oksidan strese karşı antioksidan tedavinin de etkili olabileceği düşünülmektedir. KOAH'da özellikle ataklarda oksidatif stres artmaktadır. Bu oksidanlar sigara dumanında bulunmaktadır. Endojen olarak da nötrofil ve makrofaj gibi aktive olmuş inflamatuvar hücreler tarafından üretilmektedir.

N-asetil sistein (NAC), antioksidan özelliklere sahip bir mukolitik ajan olup, endojen glutatyon üretimini artırır. Resveratrol kırmızı şarabın fenolik komponentidir. Antiinflamatuvar ve antioksidan özelliklere sahiptir. Bu maddeyi

içeren ilaç geliştirilmesi söz konusudur. Şu ana kadar yapılan çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış bir antioksidan ilaç saptanmamıştır. Vitamin ve antioksidan zengin meyve ve sebze ile beslenmenin faydaları epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiş olsa da bu konuda da güçlü çalışmalar henüz yoktur (85).

2.11.5.4. Mukoregülatuvarlar

Mukus hipersekresyonu olan KOAH' lılarda FEV₁ azalmasının daha büyük oranda olduğu ve daha sık alevlenme geçirdikleri görülmüştür. Bu nedenle mukoregülatuvar tedavi ajanları yeni tedavi hedefleri arasında yer almaktadır. Klor kanal inhibitörleri gibi goblet hücrelerinden mukus salınımını azaltıcı ajanlar üzerinde son yıllarda çalışmalar sürmektedir (85).

2.11.5.5. Retinoidler

KOAH' da gelişen alveoler hasarın engellenmesinde retinoidlerin etkileri üzerine ilgi son zamanlarda artmıştır. Retinoidlerin primer etkisi doku hasarının tersine döndürülerek hastalık progresyonunun engellenmesi ve solunum fonksiyonlarının düzeltilmesidir. Özellikle amfizem tedavisi yönünden etkili olabileceği düşünülmektedir (3).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Populasyonu:

Kocaeli Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran, KOAH tanısı konmuş 1 kadın, 38 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterlerine göre hasta populasyonu belirlendi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- 1- GOLD 2007 rehberine göre KOAH tanısı (postbronkodilatör FEV₁/FVC oranı % 70'in altında) olan,
- 2- 40 yaş üzeri erkek ya da kadın,

3- En az 10 paket-yıl sigara içme öyküsü olan hastalar,

Çalışmadan dışı bırakma kriterleri;

1- SFT'de bronkodilatör (400µg salbutamol inhalasyonu) sonrası ölçülen FEV₁'de %12 ya da 200ml ve üzeri reversibilite saptanması,

2- Son 4 hafta içinde atak geçirmiş ve klinik olarak stabil olmayan KOAH hastaları,

3- Son 6 ay içinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olanlar,

4- Belirgin prostat hipertrofisi olanlar,

5- Teofiline karşı bilinen reaksiyon öyküsü olanlar.

3.2. Çalışma Planı:

Bu çalışma 10 hafta süre ile prospektif olarak planlandı. Kasım 2007- Ekim 2008 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Göğüs Hastalıkları Polikliniğine başvuran ve KOAH tanısı konmuş 39 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (10.04.2007 - İAEK 5/15). Çalışmaya alınmasına karar verilen her hastaya çalışma sırasında yapılacak işlemleri detaylı biçimde anlatan bilgilendirme formu ilk değerlendirmede okutularak imzalatıldı.

Stabil KOAH olup, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan, teofilin kullananların, çalışmaya başlamadan 2 hafta önce bu ilacı kesildi. Bu dönem süresince hastaların almakta oldukları tedaviye devam etmeleri istendi. İkinci haftanın sonunda tüm hastalar vizit 1'e çağrıldı.

Vizit 1'de, hastalar muayene edildi. Solunum fonksiyon testi, difüzyon testi yapıldı. Serum teofilin, açlık kan şekeri, elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakıldı. MMRC (Modified Medical Research Council) dispne skalasıyla dispne şiddeti değerlendirildi. EKG'leri çekildi. Bu aşamalardan sonra tüm hastalara kullanmakta oldukları bronkodilatör tedaviye ilave olarak, yavaş salımlı oral teofilin 400 mg/gün (200 mg dozda 12 saat arayla günde iki kez) dozda başlandı.

Çalışmaya alınan hastalar tedavi başladıktan sonra 4 hafta arayla 2. ve 3. vizite çağrılarak, toplam 8 hafta süreyle takip edildi. Her vizitte fizik muayene yapıldı,

teofilin yan etkileri olup olmadığı sorgulandı. EKG ve spirometrik testleri yapıldı. MMRC dispne skalası ile dispne şiddeti değerlendirildi. Serum teofilin, açlık kan şekeri, elektrolit düzeyleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakıldı.

3.3. Spirometrik İnceleme:

Hastalarda spirometrik inceleme Sensormedics Vmax Spectra 22D cihazı kullanılarak yapıldı. GOLD 2007'ye göre postbronkodilatör FEV₁/FVC < %70 olan hastalar çalışmaya alındı. İlk vizitten 2 hafta önce, kullanan hastalardan teofilin preparatını kesmeleri istendi. Vizit 1'e çağrılan hastaların, FEV₁, FVC, FEV₁/ FVC, VC, DLCO değerleri ölçüldü. Testler her vizitte tekrarlanarak değerlendirildi.

3.4.Serum Teofilin Düzeyi:

Çalışmaya dahil edilen stabil KOAH hastalarının, kullandıkları teofilin preparatları tedaviden çıkarıldı. Hastalara, vizit 1'de yavaş salımlı oral teofilin 400mg/gün (200mg dozda 12 saat arayla günde iki kez) dozda başlandı. Tüm vizitlerde hastaların serum teofilin düzeyleri ölçüldü ve değerlendirildi.

Serum teofilin düzeylerine, enzyme immunoassay tekniği ile bakıldı. Çalışmamız için terapötik aralık 5-15 µg/ml olarak kabul edildi.

3.5. MMRC Dispne Skalası:

“Medical Research Council Scale (MRCS)” dispne skalası, günümüzde genellikle efor sırasındaki dispneyi tanımlamak için kullanılmaktadır. Günlük yaşam aktiviteleri sırasında dispneyi sorgular. Uygulaması kolaydır ve kişinin kendi tarafından bildirilen yakınmaları ile iyi bir korelasyon gösterir. Genellikle yürürken ortaya çıkan dispne üzerine yoğunlaşmaktadır. Yeniden revize edilmiş şeklinde, 0 ile 4 arasında değişen toplam beş kategori içermektedir (7). Çalışmamızda hastaların

nefes darlığı modifiye MRC dispne skalası ile skorlandı Bu skorlama, her vizitte tekrarlandı.

Tablo 14: MMRC dispne skalası (7).

0	Ağır egzersizler dışında nefes darlığı ile ilgili bir sorun yok.
1	Hızlı hareketle veya hafif bir yokuşu çıkarken nefes darlığının olması.
2	Yaşlıları ile birlikte yürürken nefes darlığı nedeniyle yavaşlamak veya düz yolda normal yürürken nefes darlığı nedeniyle durmak zorunda kalması.
3	Düz yolda yaklaşık 100 m veya birkaç dakika yürüyünce nefes darlığı nedeniyle durması.
4	Evden ayrılamayacak kadar nefes darlığının olması veya giyinip soyunurken nefes darlığının olması

3.7. EKG:

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçta ve ziyaret 1’de EKG ile ciddi aritmi, iskemik atak bulguları olmadığı gösterildi. Her ziyarette EKG tetkiki tekrarlandı ve patoloji gelişip gelişmediği değerlendirildi.

3.8. Biyokimyasal Tetkikler:

Çalışmaya aldığımız hastalara ziyaret 1’de, serum elektrolit düzeyleri (Na, K, Cl, Ca), karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, total ve indirekt bilirubin LDH), böbrek fonksiyon testleri (BUN, kreatinin) bakılarak bazal değerler belirlendi. Her ziyarette bu tetkikler tekrarlanarak değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz:

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi, SPSS 13.0 programında yapıldı. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Değerlendirilen parametrelere tedavinin etkisi araştırılırken tedavi öncesi ve sonrası değerler, nonparametrik Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından p değeri <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya GOLD rehberinde tanımlanan kriterlere uygun 1'i kadın 38'i erkek olmak üzere toplam 39 KOAH'lı hasta alındı. Hastaların demografik özellikleri tablo 15 ve 16' da gösterilmiştir.

Tablo15: Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri

ÖZELLİKLER	SAYI	ORAN (%)
CİNSİYET		
Kadın	1	2.6
Erkek	38	97.4

SİGARA		
Bırakmış	34	87.2
Halen içici	5	12.8
EVRE		
Evre 1	2	5.1
Evre 2	25	64.1
Evre 3	11	28.2
Evre 4	1	2.6
MRC DİSPNE SKALASI		
0	1	2.6
1	13	33.3
2	19	48.7
3	6	15.4
TEDAVİ		
Almayan	1	2.6
LABA + İKS	6	15.4
LABA + İKS + LAIA	13	33.3
LABA + İKS + LAIA + TEO	10	25.6
LAIA	8	20.5
LAIA + T	1	2.6

(LABA: Uzun etkili β_2 -agonist, LAIA: Uzun etkili antikolinergik, İKS: İnhalasyon kortikosteroid, TEO: Teofilin)

Tablo16: Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri

ÖZELLİKLER	Minimum	Maksimum	Ortalama
Yaş (yıl)	39	87	63.2 ± 8.7
Sigara (paket-yıl)	20	110	49 ± 21.1
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	19	30.8	24.8 ± 2.9
MMRC Dispne Skalası	0	3	1.77 ± 0.74

4.1. Spirometrik Ölçümler:

Çalışmaya alınan hastaların bazal spirometrik değerleri tablo 17’de gösterilmiştir. Hastaların tedavi öncesinde ve 8 haftalık tedavi sonrası spirometrik parametreler karşılaştırıldı (Şekil 4). FVC (170 ml artış, p:0.015), FEV₁ (90 ml artış,

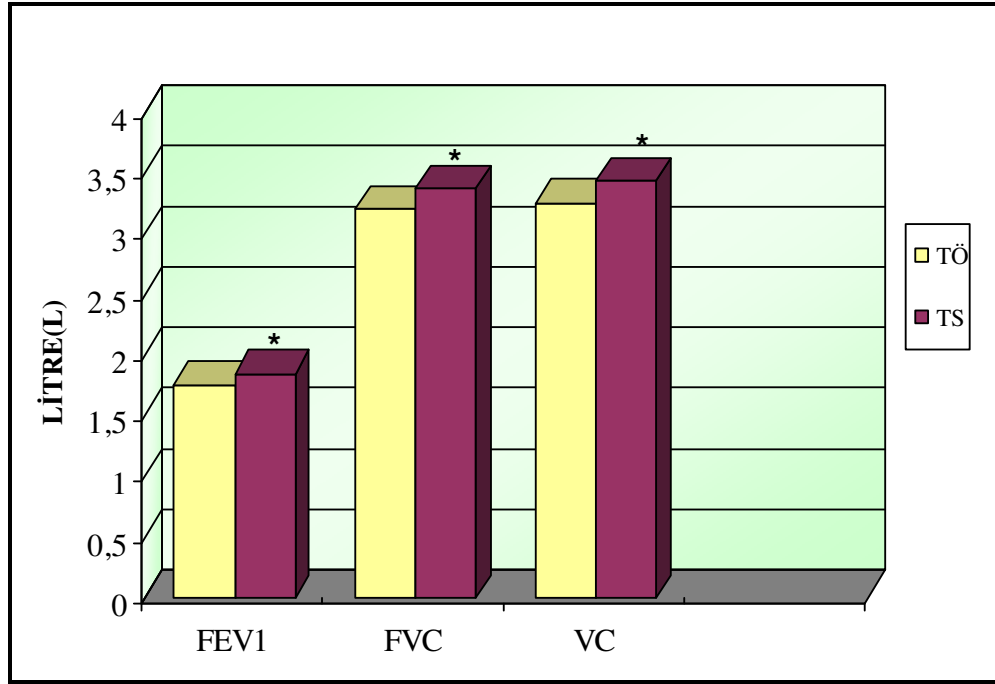
p: 0.008) ve VC'de (180 ml artış, p:0,015) anlamlı istatistiksel artış saptandı. Buna karşılık, FEV₁/FVC ve DLCO'daki değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo 18).

Tablo17: Çalışmaya alınan hastaların bazal spirometrik değerleri

ÖZELLİKLER	Minimum	Maksimum	Ortalama
FVC (L)	1.64	4.59	3.21 ± 0.73
FVC(%)	47	109	83.6 ± 16.5
FEV ₁ (L)	0.68	2.81	1.76 ± 0.55
FEV ₁ (%)	23	83	57.9 ± 14.6
FEV ₁ /FVC	36	69	54.3 ± 9.72
VC(L)	1.75	4.59	3.26 ± 0.70
VC(%)	45	105	82.1 ± 15.1
DLCO(L)	6.2	26.2	18.2 ± 4.9
DLCO(%)	26	90	68.9 ± 16.2

Tablo 18: Tedavi öncesi ve sonrası spirometrik ölçüm sonuçları.

	TEDAVİ ÖNCESİ	TEDAVİ SONRASI	p
FVC (L)	3.21 ± 0.73	3.38 ± 0.82	0.015
FVC (%)	83.6 ± 16.5	88.21 ± 16.61	0.014
FEV ₁ (L)	1.76 ± 0.55	1.85 ± 0.64	0.008
FEV ₁ (%)	57.9 ± 14.6	61.0 ± 17.53	0.006
FEV ₁ /FVC (%)	54.3 ± 9.72	54.26 ± 11.39	0.948
VC(L)	3.26 ± 0.7	3.44 ± 0.78	0.015
VC(%)	82.1 ± 15.1	86.74 ± 14.63	0.011
DLCO(L)	18.2± 4.95	18.57 ± 6.46	0.961
DLCO(%)	68.9 ± 16.21	70.46 ± 23.2	0.917



Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası FEV₁, FVC, VC değerleri (*p<0,05)

4.2. Serum Teofilin Düzeyleri:

KOAH tedavilerine uzun etkili oral teofilin eklenen hastaların 4 hafta aralıklarla serum teofilin düzeylerine bakıldı. Vizit 2 ve 3'te ölçülen serum teofilin düzeyleri tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Çalışmaya alınan hastaların serum teofilin düzeyleri

	Minimum (µg/ml)	Maksimum (µg/ml)	Ortalama (µg/ml)
VİZİT 2	0.36	17.13	5.78 ± 3.78
VİZİT 3	1.02	18.50	6.16 ± 3.52

4.3. Laboratuvar Sonuçları:

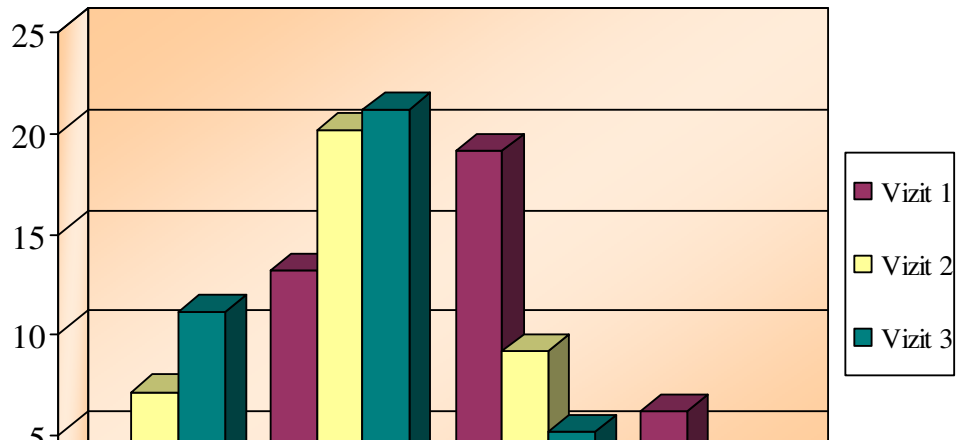
Çalışmaya alınan hastaların tedavi başlanmadan önce ve tedavi başladıktan sonra 4 hafta aralıklarla serum elektrolit düzeylerine, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakıldı. Tetkik sonuçlarına göre tedaviye engel olacak düzeyde patolojik sonuç saptanmadı. Tedavi öncesi ve sonrası saptanan laboratuvar değişiklikleri tablo 20’de gösterilmiştir.

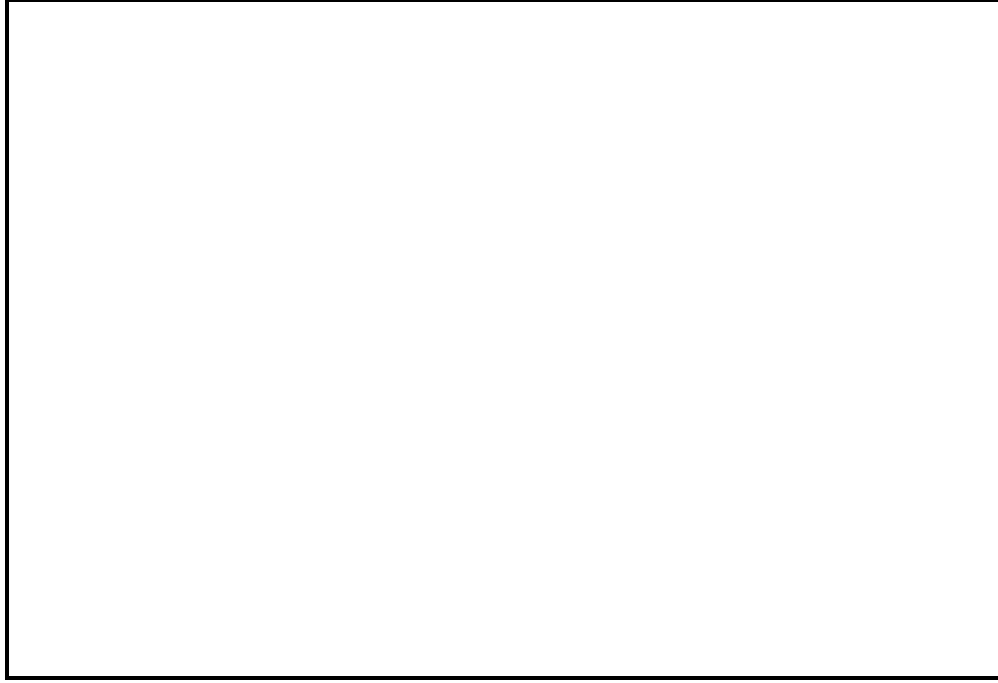
Tablo 20: Çalışmaya alınan hastaların biyokimyasal tetkik sonuçları

	VİZİT 1			VİZİT 2			VİZİT 3		
	n	%	değer	N	%	değer	n	%	değer
AST/ALT yüksekliği	1	2.6	60/88	1	2.6	35/48	1	2.6	37/54
Kreatin yüksekliği	1	2.6	1.4	1	2.6	1.6	1	2.6	1.4
AKŞ yüksekliği	1	2.6	174	1	2.6	149	1	2.6	162
Patoloji yok	36	92.3		36	92.3		38	92.3	

4.4. MMRC Dispne Skorlaması:

Çalışmaya alınan hastaların tedavilerine uzun etkili oral teofilin ilave edilmeden önce MMRC skalası ile dispne yakınmaları skorlandı. 4 hafta aralıklarla skorlama tekrarlandı. Tedavi öncesi ve sonrası değerler şekil 5’te gösterilmiştir. Tedavi sonrasında 31 hastada dispne şiddetinde azalma saptandı (Tablo 21).





Şekil 5. Tedavi öncesi ve sonrası MMRC dispne skorlaması.

Tablo 21: Tedavi sonrası MMRC dispne skoru değerlendirilmesi

DİSPNE	SAYI	YÜZDE(%)
Kötüleşen (Dispne yakınması artan)	0	0
Değişmeyen (Dispne şiddeti değişmeyen)	8	20.5
İyileşen (Dispne yakınması azalan)	31	79.5

4.5. EKG:

Çalışmaya alınan hastaların başlangıçta ve ziyaret 1'de EKG ile ciddi aritmi, iskemik atak bulguları olmadığı gösterildi. İki hastada ventriküler erken atım, 1 hastada geçirilmiş miyokard enfarktüsüne ait patoloji, 1 hastada hafif bradikardi (55/dk) saptandı. Bulgular oral teofilin kullanımı için kontrendike kabul edilmedi. Her ziyarette EKG tetkiki tekrarlanarak değerlendirildi. Tedavi öncesi ve sonrası

saptanan bulgular tablo 22’de gösterilmiştir. Tedavi sonrasında 2 hastada klinik önemi olmayan aritmi saptandı.

Tablo 22: Tedavi öncesi ve sonrası EKG bulguları

	TEDAVİ ÖNCESİ		TEDAVİ SONRASI	
	SAYI	ORAN (%)	SAYI	ORAN (%)
Normal	35	89.7	33	84.6
Aritmi (ventriküler erken atım)	2	5.1	4	10.3
Geçirilmiş MI bulgusu (2 yıl önce)	1	2.6	1	2.6
Bradikardi (55 atım/dk)	1	2.6	1	2.6

5.TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlamasıyla karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava akımı kısıtlılığı genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ya da gazlara karşı anormal inflamatuvar yanıtı ile ilişkilidir. KOAH akciğerleri etkilemekle birlikte, ciddi sistemik etkilere de yol açmaktadır. Akciğer dışı

organlardaki bazı önemli etkileri hastalığın daha ağır seyretmesine katkıda bulunabilir (1).

KOAH' da tedavi spirometri ile saptanan hastalık evresine göre belirlenir. Her tedavi rejimi hastaya özgü olmalı ve tedavinin etkisi, alevlenme sıklığı ve ağırlığı ile komplikasyonları yakından değerlendirilmelidir (7). KOAH' da etkin tedavi için tanı erken konulmalıdır. Tedavi ömür boyu sürdüğünden, yan etkisi az, toleransı iyi, maliyeti düşük olan farmakolojik tedavi tercih edilmelidir (2).

Mevcut ilaçlarından hiçbirisinin, hastalığın ayırt edici özelliği olan, “uzun dönemde akciğer fonksiyonlarındaki azalma” yı, değiştirdiği gösterilmemiştir (1). Tedavinin amacı, yaşam kalitesini, egzersiz kapasitesini arttırmak, yaşam süresini uzatmak, semptomları kontrol altında tutmak, atakları ve komplikasyonları önlemektir (4). KOAH' da kullanılan bronkodilatörler; β_2 agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinlerdir. Teofilin metilksantin türevi bronkodilatör ilaçtır. GOLD 2007 KOAH rehberinde, bu iki ilacın ardından 3.sıra ilaç olarak yer almaktadır.

Kombine bronkodilatör kullanımıyla ilgili birçok çalışmada, bronkodilatör etkinin daha fazla arttığı izlenmiştir (3, 4). Yapılan çalışmalarda stabil KOAH' da teofilin ile solunum fonksiyonları üzerinde anlamlı düzelme sağlandığı gösterilmiştir (90, 98, 100). Teofilinin başka bir bronkodilatörle kombine edildiği durumlarda bronkodilatasyon etkinliği daha belirgindir (91, 92, 93).

Teofilinin KOAH' daki fonksiyonel bozukluklar üzerine etkisini değerlendiren çalışmalarda parametre olarak genellikle solunum fonksiyonları, arter kan gazları (AKG), dispne skoru, yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi değerlendirilmiştir (7).

Bizim çalışmamızda, yavaş salımlı oral teofilinin stabil KOAH' da etkileri araştırıldı. Bu çalışma ile 3.grup ilaç olarak sınıflanmasına rağmen, ülkemizde yaygın olarak kullanılan oral teofilinin, solunum fonksiyonları, dispne yakınması üzerine etkinliğini ve tolerabilitesini göstermek hedeflendi. Bu amaçla, evreI-IV KOAH hastalarında, tedaviye yavaş salımlı teofilin eklenmesiyle FEV₁, FVC, VC, DLCO, MMRC dispne skalası ile dispne yakınmasına etkileri, yan etki riski açısından EKG, biyokimyasal parametreler üzerine etkileri değerlendirildi.

Ram ve arkadaşlarının 2005 yılında, randomize plasebo kontrollü 20 çalışmayı içeren meta-analizinde, stabil orta-ağır KOAH' lı hastalarda tedaviye en az yedi gün süreyle eklenen oral teofilinin akciğer fonksiyonları, ventilatuvar kapasite ve arter

kan gazı üzerine etkisi araştırılmıştır. Bazı hastalarda, FEV₁'de ortalama 100 ml, FVC'de ortalama 210 ml artışla istatistiksel olarak anlamlı düzelme olduğu belirtilmiştir. Sonuçta, akciğer fonksiyonlarında, arter kan gazında ve ventilatuvar kapasitede anlamlı düzelme sağladığı, plasebo ile karşılaştırıldığında yan etki riskine rağmen hastalar tarafından tercih edildiği bildirilmiştir (5).

Ram 2006 yılında 22 çalışmayı gözden geçirmiş, teofilinin stabil KOAH tedavisinde rolünü araştırmıştır. 2005'deki meta-analizine benzer şekilde akciğer fonksiyonlarında, arter kan gazında, ventilatuvar kapasitede anlamlı düzelme sağladığını, plaseboya göre yan etki riskine rağmen faydalarının ağır bastığını belirtmiştir (89).

Zhou ve arkadaşları, 110 KOAH'lı hastada yaptıkları randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 400mg/gün yavaş salımlı teofilinin KOAH'da, spirometrik ölçümler, atak sayısı, yaşam kalitesi, dispne skoru, tedavi memnuniyeti ve yan etki riskine etkilerini araştırmıştır. Atak sayısında ve şiddetinde azalma, ilk atağın geçirilme zamanında gecikme, FEV₁'de 180ml artış, yaşam kalitesinde, dispne yakınmasında plaseboya göre düzelme saptamıştır. Sonuçta, yavaş salımlı teofilinin uzun süreli tedavide faydalı ve güvenli olabileceğini vurgulamıştır (90).

Teofilinin başka bir bronkodilatörle kombine edildiği durumlarda bronkodilatasyon etkinliği daha belirgindir (91, 92, 93). Kombinasyon tedavilerinde teofilin etkinliğini gösteren birçok çalışma vardır. Bu çalışmalarda uzun-kısa etkili β_2 agonisler, antikolinerjik bronkodilatörlerle ikili veya üçlü kombinasyonların etkinliği araştırılmıştır.

Thomas ve arkadaşlarının yayınladıkları çift kör, randomize çalışmada, oral teofilin, inhale salbutamol ve ikili kombinasyonu 4 aşamalı plasebo kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, kombinasyon tedavisinin, tek başına teofilin ve inhale salbutamol tedavilerine göre FEV₁ ve FVC üzerinde anlamlı düzelme, semptomatik iyileşme sağladığı saptanmıştır (91).

Vaz Fragoso ve arkadaşları, teofilinin KOAH tedavisinde klinik etkilerini incelemiştir. Sonuçta KOAH hastalarında, teofilin ve beta-agonistlerin kombine kullanımının tek başına kullanıma göre, objektif ve subjektif olarak daha fazla fayda sağladığı bildirilmiştir (6).

Giessel ve arkadaşları 2000 yılında yaptıkları çalışmada, KOAH'lı hastalarda teofilin ve salmeterolün kombine kullanımının tek kullanıma göre, FEV₁'de daha anlamlı düzelme oluşturduğu gösterilmiştir (92).

Karpel ve arkadaşlarının yaptıkları, 48 olgu içeren çalışmada, inhale ipratropium, oral teofilin-inhale albuterol, inhale ipratropium-inhale albuterol, oral teofilin tedavi gruplarını karşılaştırmıştır. Tüm tedavi gruplarında plaseboya göre FEV₁'de artış saptamış, bu artışın kombinasyon gruplarında, özellikle de üç bronkodilatörün kullanıldığı kombinasyon tedavisinde FEV₁ ve FVC üzerinde daha anlamlı düzelme yaptığını göstermiştir (93).

ZuWallack ve arkadaşları randomize, çift kör paralel grup, 943 KOAH'lı hastayı kapsayan çalışmalarında, salmeterol-teofilin kombinasyon tedavisinin etkinliğini araştırmıştır. Oniki hafta sonunda, kombinasyon tedavisinin, diğer gruplara göre akciğer fonksiyonlarında (FVC'de 240 ml, FEV₁'de 160 ml artış) anlamlı düzelme, semptomlarda, dispne skorunda, albuterol kullanımında ve atak sayısında azalma sağladığını göstermiştir (94).

Chen ve arkadaşları, 2005 yılında 10 haftalık prospektif çalışmada, yaş gruplarına göre oral aminofilinin etkilerini ve tolerabilitesini araştırmıştır. Tüm yaş gruplarında FEV₁, FVC ve semptom skorunda anlamlı düzelme gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda, gençlere göre PEF_R'de düzelme daha az saptanmakla beraber, yaşlı KOAH hastalarında nefes darlığı semptomunda daha fazla rahatlama olmuştur. Bu çalışma sonucunda oral aminofilin tedavisinin tüm yaş gruplarında güvenli ve faydalı olduğunu belirtilmiştir (95).

Tsukino ve arkadaşları 21 KOAH'lı hastayı içeren, plasebo kontrollü çalışmada, oral teofilin (600mg/800mg) ve ipratropium bromide (160µg) tedavisinin egzersiz performansı üzerine etkilerini araştırmıştır. Sonuçta, kombinasyon tedavisinin akciğer fonksiyonlarında, FEV₁'de, dispne şiddetinde düzelme ve egzersiz performansında artış sağladığını, tekli tedaviye göre daha faydalı olduğunu göstermiştir (96).

Zacarias ve arkadaşları randomize, çift kör plasebo kontrollü 8 çalışmayı içeren meta-analizde, kısa ya da uzun etkili β₂ agonist kullanan stabil KOAH'lı hastalarda, teofilinin tek başına veya kombine kullanımının etkinliğini araştırmıştır. Kombinasyon tedavisinin, plasebo ve tek bronkodilatör kullanımına göre, FEV₁'de

270 ml artışla akciğer fonksiyonlarını ve dispneyi düzeltme oranının daha fazla olduğunu göstermiştir (97).

Malfino ve arkadaşları, plasebo kontrollü randomize 18 çalışma içeren meta-analizde, stabil KOAH'da oral teofilin kullanımının etkinliğini araştırmıştır. Sonuçta oral teofilin tedavisinin, FEV₁ ve FVC'de sırasıyla ortalama 108 ml ve 186 ml artışla, anlamlı düzelme sağlandığını bildirmiştir (98).

Bizim çalışmamızda, stabil KOAH'lı hastalarda kullandıkları bronkodilatör tedavilerine eklenen yavaş salınımlı oral teofilinin, spirometrik parametreler ve dispne yakınması üzerine etkileri araştırıldı. Sonuçlarımızda, FEV₁, FVC ve VC'de istatistiksel olarak anlamlı düzelme olmasına karşılık, FEV₁/FVC ve DLCO'da anlamlı değişiklik izlenmedi. Ortalama olarak FEV₁'de 90 ml (p:0.008), FVC'de 170 ml (p:0.015), VC'de 180 ml (p: 0.015) artış tespit edildi. Bu düzelme, teofilinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarla benzerlik göstermektedir (5, 90, 94, 98).

Bronkodilatörler FEV₁'de hafif düzelmeye neden olsa da, semptomlarda, egzersiz yanıtında ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde belirgin iyileşme sağlarlar. Cazzola ve arkadaşları, randomize plasebo kontrollü çalışmalarında, 4 hafta süreyle formoterol ve tiotropium içeren kombinasyon tedavisi alan stabil KOAH'lı hastalarda, 4 hafta boyunca eklenen teofilinin etkinliğini araştırmıştır. Sekiz haftalık tedavinin sonunda, akciğer fonksiyonlarında düzelme, dispne skorunda ve salbutamol kullanımında azalma saptanmış ancak iki grup arasında anlamlı farklılık gösterilmemiştir. Bununla birlikte, teofilin eklenen grupta 5 hastada, dispne yakınmalarında anlamlı rahatlama rapor edilmiştir (99).

Eaton ve arkadaşları, oral teofilin tedavisinin KOAH hastalarındaki etkilerini araştırdıkları plasebo kontrollü çalışmalarında, oral teofilin tedavisinin anlamlı istatistiksel spirometrik düzelme ve semptomatik faydaları olduğunu göstermiştir (101).

Dreyse ve arkadaşları, kısa etkili β_2 agonist ile tedavi edilen KOAH'lılarda oral teofilin kombinasyonunun, dinamik hiperinflasyonu azalttığını, egzersiz toleransı, dispne ve yaşam kalitesinde düzelme sağladığını göstermiştir (101).

Bizim çalışmamızda spirometrik incelemenin yanında dispne yakınmasındaki değişikliklerde değerlendirildi. Yapılan çalışmaların bazılarında dispne yakınması BORG (96), VAS (visual analogic scale) skalaları (99, 102) ile değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise hastaların nefes darlığı yakınmasının şiddeti, MMRC dispne skalası kullanılarak ölçüldü. Elde ettiğimiz sonuçlara göre, yavaş salımlı oral teofilinin dispne yakınmasında düzelme sağladığı tespit edildi.

Birçok çalışmada terapötik aralık hedef kabul edilmekle beraber, ölçülen teofilin düzeyleri değişkendir. ZuWallack ve arkadaşları hedef konsantrasyonu 10-20 µg/ml kabul etmiş, ancak çalışmaya alınan hastaların %37'sinde ise düzeyi 8-10 µg/dl olarak ölçülmüştür (94). Makino ve arkadaşları çalışmalarında, 81 hastanın serum teofilin konsantrasyonunu 1.88-19.79 µg/dl arasında bulmuş ve teofilin bronkodilatör etkinlik aralığını 5-20 µg/ml olarak kabul etmiştir (103).

Teofilin dar terapatik aralığı olan bir ilaçtır. Bu terapötik aralıkta (8-15 µg/ml) bile yan etki oluşabilir. Celli ve arkadaşları KOAH tedavisinde teofilinin dar terapötik aralık, kompleks farmakokinetik yapısı nedeniyle dikkatli kullanımını önermektedir. Burada modern yavaş salımlı oral teofilinin stabil plazma düzeyi rehberliğinde bu sorunun giderildiğini belirtmekte, en düşük efektif doz ile sağlanan terapötik aralığın (8-14 µg/ml) ölçümlerle kontrolü önerilmektedir (83). Bazı faktörler teofilinin karaciğerdeki metabolizmasını etkilediğinden, aynı dozlarda kişiler arasında farklı serum düzeyleri bulunabilir. Son yıllarda serum düzeyinin 5-15 µg/ml arasında tutulması önerilmektedir (7).

Bizim çalışmamızda teofilin serum düzeyi değişken bulundu. 2-18 µg/ml arasında değerler elde edildi. Sonuçlarımızda elde ettiğimiz ortalama teofilin düzeyinde (6,16±3,52 µg/ml) anlamlı spirometrik düzelme saptandı. Genç hastalarda (4.-6. dekatta) 400 mg/gün dozda teofilin ile serum teofilin düzeyi düşük bulundu. Çalışmamızda saptanan düşük düzey ise, hastalarda sigara, diyet, yaş gibi karaciğerdeki metabolizmasını etkileyen faktörlerin varlığına bağlandı.

Ohta ve arkadaşları 1997'si KOAH'lı olan, astım ve KOAH tanılı 3810 hastada 1-6 ay boyunca 400 mg/gün dozda yavaş salımlı teofilinin güvenilirliğini araştırmıştır. Yan etki oluşan 261 hastanın 179'u gözlemlenmiş, en sık bulantı (%1,05), iştahsızlık (%0,39), alkalen fosfataz yüksekliği (%0,28), hiperürisemi (%0,42), çarpıntı (%0,39) saptanmış, hiçbir hastada konvülsiyon rapor edilmemiştir (104).

Zhou ve arkadaşları, yavaş salımlı teofilinin KOAH'da etkinliğini, fayda ve güvenilirliğini araştırmıştır. Çalışmaya aldıkları hastaların %8.8'inde ilaca bağlı yan

etki saptamıştır. Yan etki olarak en sık bulantı, uykusuzluk, çarpıntı, mide şikayetleri ve başağrısı yakınmalarını rapor etmiştir (90).

Chen ve arkadaşları oral teofilinin tolerabilitesini araştırmış, anlamlı yan etki saptamamıştır. Hastaların %5'inde serum potasyum düzeyinde klinik anlamı olmayan bir yükselme rapor etmiştir (95).

ZuWallack ve arkadaşlarının kombinasyon tedavi grupları arasında, oral teofilinin etkinliğini araştırdıkları çalışmada ilaca bağlı yan etkileri de incelenmiştir. Bazal EKG'ye göre, prematür ventriküler kontraksiyonlar saptanan hastaların 3'ü teofilin+salmeterol, 3'ü teofilin grubunda izlemiştir. Nonspesifik ST-T dalga değişiklikleri saptanan hastaların 4'ü teofilin+salmeterol, 2'si salmeterol, 1'i teofilin grubunda izlemiştir. Bu yan etkiler değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık rapor edilmemiştir (94).

Bizim çalışmamızda hiçbir hastamızda, serum teofilin düzeyi 20 µg/dl üzerinde saptanmadı, maksimum değer 18.2 µg/ml bulundu. İlaça bağlı yan etkileri değerlendirdiğimizde, çalışmayı sonlandırmayı gerektirecek semptom ve bulgu tespit edilmedi. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar yan etki insidansını araştıran çalışmalarla benzer olarak değerlendirildi (90, 94, 95) .

Sonuç olarak, yavaş salımlı oral teofilinin bronkodilatör ilaç olarak, spirometrik ölçümlerde FEV₁, FVC, VC'de anlamlı istatistiksel düzelme, dispne yakınmasında azalma sağladığını, bunun yanında ciddi yan etki insidansının düşük bulunması nedeniyle güvenli olduğunu düşünmekteyiz. Ancak teofilinin KOAH'da olumlu etkilerine rağmen tedavideki yeri tartışmalıdır. Bu nedenle, daha fazla sayıda olgu içeren, daha farklı dozların kullanıldığı, etkinlik ve güvenirliliğin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlamasıyla karakterize, önlenemez ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. GOLD 2007 KOAH Rehberinde inhale β₂ agonist ve antikolinergiklerin ardından

3.sıra ilaç olarak tavsiye edilen teofilinin klinik olumlu etkilerine rağmen tedavideki yeri tartışmalıdır. Gelişmiş ülkelerde ve uluslararası kılavuzlarda KOAH tedavisinde yedek bronkodilatör olarak kullanılmasına rağmen, ucuz, kolay bulunabilir olması, oral kullanılabilmesi gibi avantajları nedeniyle gelişmekte olan birçok ülkede sıklıkla tercih edilmektedir (7, 89, 90).

Çalışmamızda, yavaş salımlı oral teofilinin solunum fonksiyon testi parametrelerinde istatistiksel anlamlı düzelmeler sağladığı saptandı. Klinik değerlendirmede, dispne şiddetinde azalma sağladığı, yan etki açısından güvenli olduğu ve hastalar tarafından da kolay tolere edildiği gösterildi.

Son yıllarda düşük yan etki, etkin bronkodilatör ve antiinflamatuvar etkilerinin gösterildiği, KOAH tedavisindeki rolünü arttıracak yeni ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

7.ÖZET

AMAÇ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlamasıyla karakterize, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir

hastalıktır. Bu çalışmanın amacı, β_2 agonist ve antikolinerjiklerin ardından 3.grup ilaç olarak sınıflanmasına rağmen, ülkemizde yaygın olarak kullanılan yavaş salımlı oral teofilinin semptom ve spirometrik testler üzerine etkinliğini, yan etkilerini araştırmaktır. **METOD:** On haftalık prospektif çalışmaya, KOAH tanısı konmuş 39 hasta dahil edildi. Hastaların 2 hafta süreyle oral teofilin preparatları kesildi. İkinci haftanın sonunda, devam eden bronkodilatör tedavilerine ilave olarak, yavaş salımlı oral teofilin 400mg/gün (200mg dozda 12 saat arayla günde iki kez) dozda başlandı. Tedavi öncesi vizit1 'de, tedavi sonrası vizit 2 ve 3 'te, MMRC dispne skalası ile dispne skorlandı, spirometrik testler, laboratuvar tetkikleri, EKG tetkiki ve serum teofilin düzeylerine bakıldı. **BULGULAR:** Tedavi sonrası FEV₁, FVC, VC'de anlamlı istatistiksel düzelme saptandı. (FEV₁' de 90ml artış p:0,008, FVC' de artış 170 ml, p: 0,0015, VC'de 180 ml artış p:0,015). Otuzbir (%79,5) hastada dispne yakınmasında azalma oldu, 8 (%20,5) hastada değişiklik izlenmedi. Tedavi süresince serum teofilin düzeyi ortalama 6,16 ± 3,52 µg/ml olarak ölçüldü. İlaça bağlı oluşan yan etkiler araştırıldığında, 2 hastada (%5,1) klinik önemi olmayan hafif aritmi saptandı. Hiçbir hastada tedaviyi sonlandırmaya neden olacak semptom ve laboratuvar bulgu tespit edilmedi. **SONUÇ:** KOAH 'da yavaş salımlı oral teofilinin spirometrik ve klinik olarak faydalı, serum teofilin düzeyi takibiyle güvenli bir bronkodilatör olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: KOAH, spirometri, bronkodilatör tedavi, teofilin.

8. ABSTRACT

AİM: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a treatable and preventable disease that is characterized by partially reversible airflow limitation. Theophylline is

a bronchodilator agent that is a third line drug in COPD treatment. In our study we aimed to investigate the side effects of slow releasing oral theophylline on symptoms and spirometric parameters in COPD. **METHOD:** 39 patients with COPD were included in this prospective study for 10 weeks. We stopped their oral teophyllin treatment for 2 weeks. At the end of 2 weeks, slow releasing oral theophylline 400mg/day (200mg, 2x2) was added to their ongoing bronchodilator treatment. Dyspnea was use scaled by MMRC dyspnea scale before the and on second and third visits after the treatment. During these visits we also evaluated spirometric parameters, laboratory tests, ECG and serum theophylline levels. **RESULTS:** After the treatment we found significant statistical improvement in FEV1, FVC, VC. (90ml increase in FEV1 p: 0.008, 170 ml increase in FVC p:0.0015 and 180 ml increase in VC p:0.015). The severity of dyspnea was decreased in 31 patients while there was no difference in 8 of them. During treatment mean serum theophylline level was 6.16 ± 3.52 µg/ml. When drug-induced side effects were investigated; clinically insignificant arrhythmia was seen in 2 patients as side effects. There was no severe side effects that require to stop treatment in any patients. **CONCLUSION:** We suggested that slow releasing oral theophylline might have a significant effects both in clinical and spirometric parameters in patients with COPD and it is also a safe bronchodilator agent if serum levels are monitorized.

Key Words: COPD, spirometry, bronchodilator treatment, theophylline

9.KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Report 2007.

2. Demir R (Ed), *Türkiye Klinikleri Göğüs Hastalıkları Dergisi* 2003;1:25.
3. Saryal S, Acıcan T (Eds), *Güncel Bilgiler Işığında KOAH. Bilimsel Tıp* Yayınevi Ankara , 2003.
4. Toraks Dergisi, *Toraks Derneği KOAH Tanı ve Tedavi Rehberi* 2000.
5. Ram FS, Jardin JR, Atallah A, et al. Efficacy of theophylline in people with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respir Med* 2005; **99**:135-44.
6. Vaz Fragoso CA, Miller MA. Review of the clinical efficacy of theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993;**147**:40-7.
7. *Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Toraks Kitapları Sayı 6. Türk Toraks Derneği Yayınları , 2008.
8. Umut S, Yıldırım N. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık, İstanbul, 2005.
9. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığının Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi İçin Küresel Strateji GOLD Çalışma Raporu Özeti 2006.
10. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; **364**:613-620.
11. Chapman KR, Mannino DM , Sorino JB et al. Epidemiology and cost of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; **27**:188-197.
12. Soriano JR, Maier WC, Egger P, Visick G, Thakar B, Sykes J, Pride NB. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. *Thorax* 2000; **55**:789-794.
13. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global burden of disease study. *Lancet* 1997;**349**:1498-1504.
14. Baykal Y. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı üzerinde epidemiyolojik bir araştırma. *Tüberküloz ve Toraks* 1976; **24**:3-18.
15. Sağlık İstatistikleri 1964-1994. SB APK Dairesi Yayınları, Ankara; 1995
16. Busset AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996; **6**:253-258.

17. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;**118**:1364-1372.
18. Behrent CE. Mild and moderate-to-severe COPD in non-smokers: distinct demographic profiles. *Chest* 2005;**128**:1239-1244.
19. Rijcken B, Britton J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Resp Monograph* 1998; **3**:41-72.
20. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Kreiss K, Mapp C, Milton D, Schwartz D, Toren K, Viegi G. American Thoracic Society statement: occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **167**:787-797.
21. Singh N, Davis GS. Occupational and environmental lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; **8**: 117-125.
22. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease-a systemic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993; **148**:38-48.
23. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005; **366**:104-106.
24. Warwick H, Doig A. Smoke the killer in the kitchen: indoor air pollution in developing countries. London, 2004.
25. Sezer H, Akkurt I, Güler N, Marakoğlu K, Berk S. A case-control study on the effect of exposure to different substances on the development of COPD. *Ann Epidemiol* 2006;**16**:59-62.
26. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;**149**:616-619.
27. Annesi-Maesano I. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;**38**:41-70.
28. Hogg J. Latent adenoviral infections in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 1997;**7**:216-220.

29. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: result from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;**13(5)**: 1109-1114.
30. Huisman M, Kunts AE, Bopp M et al. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight western European population. *Lancet* 2005;**365**:493-500.
31. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and risk of COPD. *Chest* 2002; **121**:370-376.
32. Sandford AJ, Joss L, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2002; **8(2)**: 87-94.
33. Numanoğlu N. *Klinik solunum sistemi ve hastalıkları*. Ankara, Antıp Yayınları, 2001.
34. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance: United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;**51**:1-16.
35. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994; **7**:1056-1061
36. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; **364**:709-721.
37. Travis WD, Colby TV, Koss MN, Rosado-de-Christensen ML, Müller NL, King TE. *Obstructive pulmonary diseases*. In Atlas of non-tumor pathology, Nonneoplastic disorders of lower respiratory tract. 1 st eds. Washington DC AFIP books 2002:435-457.
38. Joos L, Pare PD, Standford AJ. Genetic risk factors. In: Voelkel NF, MacNee W (eds), *Chronic Obstructive Lung Disease*, London, BC Decker Inc, 2002; 56-64.
39. Hansel T, Barnes P, Eds. *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease COPD*. London, New York, Parthenon Publishing Group, 2004.
40. Peleman RA, Rytala PH, Kips JC, Joss GF, Pauwels RA. The cellular composition of induced sputum in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; **13**:839-843

41. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8⁺ T lymphocytes with FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**:852-857
42. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152**:1666-1672
43. Balbi B, Bason C, Balleari E, Fiasella F, Pesci A, Ghio R, *et al.* Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; **10**:846-850
44. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, *et al.* Airways obstruction, chronic expectoration, rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; **51**:267-271
45. Tetley TD. Macrophages and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002; **121**: 156S-159S
46. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8⁺ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **157**: 822-826
47. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001; **17**:946-953
48. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; **155**: 449-453
49. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, Parker D, Morgan MD, Wardlaw AJ, *et al.* Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; **356**:1480-1485

50. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, Ohtosshi T, Ito K, Satoh M, *et al.* Increased expression of transforming growth factor beta 1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**163**:1476-1483
51. Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman PK, *et al.* Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000; **106**:1311-1319
52. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160(3)**: 893-898
53. Hubbard RC, Fells G, Gadek J, Pacholok S, Humes J, Crystal RG. Neutrophil accumulation in the lung in alpha 1-antitrypsin deficiency. Spontaneous release of leukotriene B4 by alveolar macrophages. *J Clin Invest* 1991; **88**: 891-897
54. De Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; **153(2)**: 633-637
55. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *FASEB J* 2001; **15**:1169-1180
56. Stockley RA. The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **150**:S109-113
57. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;**156**:341-357
58. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; **160**: S49-52
59. Tuder RM, Voelkel NF. *Chronic Obstructive Lung Disease*. London. 2002
60. Stanescu DC, Pride NB. *Patophysiology of chronic obstructive pulmonary disease*. In:Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk PJ, Corrin B (eds), *Respiratory Medicine*. Edinburg, WB Saunders Company, 2003; 1155-1170

61. *Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Executive summary 2006; 1-32
62. Calverley PMA, Pearson MG. *Clinical and Laboratory Assesment*. In: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2nd.Ed. Calverley PMA, MacNee W, Pride NB, Rennard SI (Eds). Arnold . London, 2003:282-309
63. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE *et al*. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; **6**:5-40
64. Crapo RO, Forster RE. Carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med* 1989; **10**:187-197
65. Akkoca Ö, Karabıyıklıoğlu G. Kronik obstrüktif akciğer hastalığıyla diffüzyon kapasitesinin,spesifik diffüzyon kat sayısının önemi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 1996; **49**:39-44
66. Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, *et al*. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1984; **310**: 1218-1221.
67. Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obctructive lung disease:risk factors and use of guidelines for management. *Thorax* 1992; **47**:34-40.
68. Arseven O. *Akciğer Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevi 2002. s:145-158.
69. Webb WR. Radiology of obstructive pulmonary disease. *ARJ* 1997;**169 (3)**: 637-647.
70. Donahoe M, Rogers RM. *Laboratory evaluation of the patient with chronic obstructive pulmonary disease*. In: Cherniack NS (ed). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Philadelphia, WB Saunders Company,1991; 373-386.
71. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; **152(2)**: S77-121.
72. American Medical Association. Guidelines for the diagnosis and treatment of nicotine dependence: how to help patients stop smoking. Washington, DC: American Medical Association; 1994.

73. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowdwn A. Effectiveness of intervention to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000; **321**:355-358.
74. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, Varenicline Phase 3 study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; **296**:64-71.
75. Hanania NA, Ambrosino N, Calverly P, et al. Treatments for COPD. *Respir Med.* 2007; **101**:1049-1065.
76. Johnson M. Effect of beta2-agonists on resident and infiltrating inflammatory cells. *Allergy Clin Immunol* 2002; **110**:282-90.
77. Dowling RB, Johnson M, Cole PJ, Wilson R. Effect of salmeterol on Haemophilus influenzae infection of respiratory mucosa in vitro. *Eur Respir J* 1998; **11**:86-90.
78. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Measurement of symptoms, lung hyperinflation and endurance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; **158**:1557-1559.
79. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, et al. A long term evaluation of once daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur respir J* 2002; **217**-224.
80. Persson CGA. Xanthines as airway anti inflammatory drugs. *J Allergy Clin Immunol* 1998; **81**:615-617.
81. Landells LJ, Szilagy CM, Jones NA, Banner K, Allen JM, Doherty A, et al. Identification and quantification of phosphodiesteraz 4 subtypes in CD4 and CD8 lymphocytes from healthy and asthmatic subjects. *Br J Pharmacol* 2001; **133**:722-729.
82. Celli BR, MacNee. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; **23**:932-946
83. Ashutosh K, Sedat M, Fragale-Jackson J. Effect of theophylline on respiratory drive in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Pharmacol* 1997; **37**:1100-1107.

84. Mahon JL, Laupacis A, Hodder RV, et al. Theophylline for irreversible chronic airflow limitation: A randomized study comparing n of 1 trials to standard practice. *Chest* 1999; **115**:38-48.
85. Bilgiç H, Karadağ M. *Tanımdan Tedaviye KOAH*. İstanbul, Özgün Ofset 2008.
86. Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, Mortimer K. Safety of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; **1**:171-175.
87. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; **106**:196-204.
88. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: New treatments for COPD. *Thorax* 2003; **58**: 803-808.
89. Ram FS. Use of theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: examining the evidence. *Curr Opin Pulm Med*. 2006; **12**(2):132-139.
90. Zhou YM, Wang XP, Zeng XY, et al. Theophylline in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2006; **29** (9): 577-582.
91. Thomas P, Pugsley JA, Stewart JH. Theophylline and salbutamol improve pulmonary function in patients with irreversible chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1992; **101**: 160-165.
92. Giessel G, ZuWallack R, Cook C, et al. A comparison of serevent and theophylline on pulmonary function in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; **159**: A 523.
93. Karpel JP, Kotch A, Zinny M, Pesin J, Alleyne W. A comparison of ipratropium , oral theophylline plus inhaled β -agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994; **105**:1089-1094.
94. ZuWallack RL, Mahler AD, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, Knobil K. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; **119**: 1661-1670.
95. Chen CY, Yang KY, Lee YC, Peng PP. Effect of oral aminophylline on pulmonary function improvement and tolerability in different age groups of COPD patients. *Chest* 2005; **128**:2088-2092.

96. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Hajiro T, Koyama H, Izumi T. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; **53**:269-273.
97. Zacarias EC, Castro AA, Cendon S. Effect of theophylline associated with short-acting or long-acting beta2-agonists in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *J Bras Pneumol* 2007; **33**(2): 152-160.
98. Malfino NA, Zhang P. A meta-analysis on the efficacy of oral theophylline in patients with stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; **1**(3): 261-266.
99. Cazzola M, Matera MG. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD : A pilot study. *Respir Med* 2007; **101**(5):957-962.
100. Eaton ML, Gren BA , Church TR, McGowan T, Niewoehner DE. Efficacy of theophylline in ‘ irreversible’ airflow obstruction . *Ann Intern Med* 1980; **92**: 758-761.
101. Dreyse J, Silva F, Borzone G, Lisboa C. Clinical and functional benefits of adding theophylline to a Standard treatment with short acting bronchodilators in patients with COPD. *Rev Med Chil* 2005; **133**(10):1211-19
102. Ram FS, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, Mazuni R, Goldstein R, Cendon S. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; **4**: CD003902.
103. Makino S, Adachi M, Ohta K, Kihara N, Nakajima S, Nishima S, Fukuda T, Miyamoto T. A prospective survey on safety of sustained-release theophylline in treatment of asthma and COPD. *Allergol Int* 2006; **55**: 395-402.
104. Ohta K, Fukuchi Y, Mizutani R, Rabe KF, Rennard SI, Zhong NS. A prospective clinical study of theophylline safety in 3810 elderly with asthma or CODD. *Respir Med* 2004; **98**(10): 1016-1024