

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

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIKLI OLGULARDA
İNHALER STEROİDLERİN YAŞAM KALİTESİ, EGZERSİZ
KAPASİTESİ VE SOLUNUM FONKSİYONLARI ÜZERİNE
ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Bahar ARSLAN

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Teyfik TURGUT

ELAZIĞ
2009

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

.....

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Danışman

Uzmanlık sınavı jüri üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

.....

*Her şeyimi borçlu olduğum
anneme ve babama...*

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını esirgemeyen, bütün sorunlarımızı kendi sorunu gibi sahiplenen değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Teyfik TURGUT'a, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. M. Hamdi MUZ'a, Anabilim Dalımızın değerli hocaları Doç. Dr. Figen DEVECİ ve Doç. Dr. Gamze KIRKIL'a, tezimin her aşamasında yolumu aydınlatan ablam Yrd. Doç. Dr. Ayşe Belin ÖZER'e, asistanlık eğitimim süresince fedakarlığın, dayanışmanın en canlı örnekleri olan arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Funda YILDIRIM ve Arş. Gör. Dr. Levent KILIÇ'a, her zaman ve her konuda bana koşulsuz ve sonsuz destek olan aileme, aradaki uzak mesafelere rağmen her zaman yanımda olan eşime teşekkür ediyorum.

ÖZET

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

Bu çalışmada KOAH'lı hastalarda mevcut bronkodilatör tedaviye inhaler steroidlerin eklenmesinin yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyon testleri üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

40 KOAH'lı hasta (GOLD Kılavuzu'na göre evre III veya IV) rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba tiotropium inhaler kapsül 18 mcg 1x1, 2. gruba da tiotropium inhaler kapsül 1x1 + budesonide inhaler kapsül 400 mcg 2x1 başlandı, Hastaların hem başlangıç, hem de 3 ay sonraki solunum fonksiyon testi parametreleri, 6 dakika yürüme testi, vücut yağsız kütlesi, vücut kitle indeksi ve St. George Solunum Anketi sonuçları kaydedildi.

Çalışmanın sonunda iki grup arasında solunum fonksiyon testleri açısından anlamlı farklılık ($p>0.05$) izlenmedi. 6 dakika yürüme testine göre yürüme mesafesinin grup 2'de grup 1'e göre anlamlı olarak ($p=0.018$) arttığı ve yine grup 2'de grup 1'e göre SGRQ anket skorlarında olumlu yönde anlamlı değişiklikler olduğu gözlemlendi (semptom skoru: $p=0.009$, impact, aktivite ve total skor için $p=0.001$).

Sonuç olarak mevcut bronkodilatör tedaviye inhaler steroid eklenmesinin solunum fonksiyonları üzerine anlamlı değişikliklere yol açmadığı, yaşam kalitesi ve egzersiz performansı üzerine ise anlamlı etkilerinin olduğu gözlemlendi.

Anahtar kelimeler: KOAH, solunum fonksiyon testleri, tiotropium, budesonide, St. George solunum anketi

ABSTRACT

THE EFFECTS OF INHALED STEROIDS ON HEALTH RELATED QUALITY OF LIFE, EXERCISE CAPACITY AND PULMONARY FUNCTIONS IN COPD PATIENTS

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

The aim of this study was to evaluate the effects of adding inhaled steroids to the current bronchodilator treatment on the pulmonary function tests, health-related quality of life and exercise capacity of patients with COPD.

Forty study subjects with COPD (stage III or stage IV according to the GOLD guidelines) were randomized to two groups. The first group was treated with 1x1 18 mcg of Tiotropium and the second group was treated with the combination of tiotropium (18 mcg 1x1) and miflonide (400 mcg 2x1) for three months. Pulmonary function tests, six minute walk test, fat free mass, body mass index and Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) scores were recorded both at the beginning and 3 months later.

At the end of the study, no statistically significant differences were obtained between two groups in terms of pulmonary function tests ($p>0.05$). Significant improvements were observed on the parametres of walking distance ($p=0.018$) and SGRQ scores (symptom scores $p=0.009$, total, activity and impact scores $p = 0.001$) in Group 2 when compared with Group 1.

In conclusion, adding inhaled steroids to the current bronchodilator treatment was related to an improved health-related quality of life and exercise performance but has no significant effect on the pulmonary functions.

Key words: COPD, pulmonary function tests, tiotropium, budesonide, SGRQ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET	vi
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. TANIM	1
1.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	1
1.3. KOAH'DA RİSK FAKTÖRLERİ	2
1.4.KOAH PATOGENEZİ.....	3
1.5. KOAH'DA PATOLOJİ.....	3
1.6. KOAH'DA KLİNİK BULGULAR.....	5
1.7. KOAH'DA TANI YÖNTEMLERİ.....	5
1.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri	5
1.7.1.1. Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm (FEV1).....	5
1.7.1.2. Zorlu Vital Kapasite (FVC).....	6
1.7.1.3. Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı (FEF%25-75).....	6
1.7.1.4. Vital Kapasite (VC)	6
1.7.1.5. Tidal Volüm (VT).....	6
1.7.1.6. Statik Akciğer Volümleri ve Komplians.....	7
1.7.2. Reversibilite Testi.....	7
1.7.3. Hava Yolu Rezistansı (Raw)	8
1.7.4. Solunum Kas Gücü.....	8
1.7.5. Arter Kan Gazları (AKG)	9
1.7.6. Yaşam Kalitesi Anketi.....	9
1.7.7. Egzersiz Testleri	9
1.7.8. Postero-Anterior Akciğer Grafisi	10
1.7.9. Bilgisayarlı Tomografi.....	10
1.7.10. Elektrokardiyografi (EKG) ve Ekokardiyografi (EKO)	11

1.8. KOAH'IN EVRELENDİRİLMESİ	11
1.9. KOAH'DA TEDAVİ	12
1.9.1. Sigaranın Bıraktırılması.....	12
1.9.2. Çevresel ve Mesleki Maruziyetin Önlenmesi	13
1.9.3. Uzun Süreli Tedavi.....	13
1.9.3.1. Farmakolojik Tedavi.....	13
1.9.3.1.1. Antikolinerjik İlaçlar	14
1.9.3.1.2. β 2 Agonistler	15
1.9.3.1.3. İnhaler Kortikosteroidler	16
1.9.3.1.4. Metilksantinler	16
1.9.3.1.5. Diğer Farmakolojik Tedaviler	17
1.9.3.2. Pulmoner Rehabilitasyon	18
1.9.4. Akut Atakların Tedavisi.....	21
1.9.4.1. Evde Atak Tedavisi.....	22
1.9.4.2. Hastanede Atak Tedavisi.....	23
1.9.5. KOAH'da Cerrahi Tedavi.....	24
1.9.5.1. Büllektomi.....	24
1.9.5.2. Akciğer Hacim Küçültme Cerrahisi (AHKC):.....	25
1.9.5.3. Akciğer Transplantasyonu.....	25
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3. BULGULAR.....	28
4. TARTIŞMA.....	35
5. KAYNAKLAR	41
6. ÖZGEÇMİŞ	51

TABLÖLAR LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Şiddetine göre KOAH evrelemesi	11
Tablo 2. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve başlangıç spirometrik değerleri	28
Tablo 3. Çalışma gruplarının başlangıç yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve VKİ ile YVK değerleri	29
Tablo 4. Çalışma gruplarının 3. ayın sonundaki spirometrik değerleri	29
Tablo 5. Çalışma gruplarının 3. ayın sonunda yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve VKİ ile YVK değerleri	30
Tablo 6 . Grup-1’de çalışmanın başlangıcı ve sonunda elde edilen spirometrik değerler	31
Tablo 7. Grup-1’de çalışmanın başlangıcı ve sonunda elde edilen yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve VKİ ile YVK değerleri	31
Tablo 8. Grup-2’de çalışmanın başlangıcı ve sonunda elde edilen spirometrik değerler	32
Tablo 9. Grup-2’de çalışmanın başlangıcı ve sonunda elde edilen yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve VKİ ile YVK değerleri	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 1. KOAH'da volüm-zaman eğrisi	6
Şekil 2. KOAH'ta akım volüm halkası	7
Şekil 3. GOLD evrelendirmesine göre KOAH'da tedavi	13
Şekil-4. Grup-2'de çalışmanın başlangıç ve 3. ayında hastalarda uygulanan SGRQ anketinin ortalama skorlarının dağılımı	33
Şekil-5. Her iki çalışma grubunda SGRQ anketi skorlarında meydana gelen değişiklikler	34
Şekil-6. Her iki çalışma grubunda 6dyt sonucu elde edilen mesafelerde meydana gelen değişiklikler (Δ metre)	34

KISALTMALAR LİSTESİ

KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
ATS	: American Thoracic Society
ERS	: European Respiratory Society
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör- alfa
IL-8	: İnterlökin- 8
LTB4	: Lökotrien B4
NE	: Nötrofil elastaz
FVC	: Zorlu expiratuvar volüm
FEV₁	: 1. saniye zorlu expirasyon volümü
FEF₂₅₋₇₅	: Maksimum ekspiryum ortası akım hızı
VC	: Vital kapasite
V_T	: Tidal volüm
FRC	: Fonksiyonel rezidüel kapasite
RV	: Rezidüel volüm
TAK	: Total akciğer kapasitesi
Raw	: Hava yolu rezistansı
Gaw	: Hava yolu iletkenliği
MIP (Pimax)	: Maksimal inspiratuvar basınç
MEP (Pemax)	: Maksimal ekspiratuvar basınç
AKG	: Arter kan gazları
SaO₂	: Arteriyel oksijen saturasyon değeri
PaCO₂	: Parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı
V/Q	: Ventilasyon perfüzyon oranı
SGRQ	: St. George Solunum Anketi
PA	: Postero-anterior
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
PaO₂	: Parsiyel arteriyel oksijen basıncı

ÖDİ:	: Ölçülü doz inhaler
RQ	: Respiratory Quotient
AHKC	: Akciğer hacim küçültme cerrahisi
mcg	: Microgram
MI	: Myokard enfarktüsü
SFT	: Solunum fonksiyon testi
TGV	: Torasik gaz volümü
YVK	: Yağsız vücut kütlesi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
6dyt	: 6 dakika yürüme testi

1.GİRİŞ

1.1. TANIM

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH); tam reverzibilite göstermeyen hava akımı kısıtlamasıyla karakterize bir hastalıktır. Bu kısıtlanma genellikle ilerleyicidir ve akciğerlerin zararlı partikül ve gazlara karşı geliştirdiği anormal inflamatuvar cevapla ilişkilidir. Kronik inflamasyon hava yollarında “remodelling” ve daralmaya yol açar. İnflamatuvar süreç sonunda gelişen akciğer parankim harabiyeti, küçük hava yolları ve alveollerde yıkıma yol açarak akciğerin “elastik recoil”ini azaltır. KOAH’daki kronik hava akımı kısıtlamasının sebebi, küçük hava yolu hastalığı (obstrüktif bronşiolit) ile parankim yıkımının (amfizem) bir karışımı olup hangisinin daha baskın olduğu kişiden kişiye değişmektedir (1).

KOAH daha önce “kronik bronşit ve amfizeme bağlı olarak gelişen hava akımı obstrüksiyonu” olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle kronik bronşit ve amfizem tanımlarının da burada tekrarlanması uygun olacaktır. Kronik bronşit, diğer kronik öksürük nedenlerinin bulunmadığı bir hastada ard arda iki yıl boyunca her yıl en az üçer ay arayla devam eden, kronik, prodüktif öksürüğün varlığı şeklinde tanımlanır. Amfizem ise, terminal bronşiollerin distalindeki hava yollarının belirgin fibrozis olmaksızın anormal ve kalıcı genişlemesidir (2).

1.2. EPİDEMİYOLOJİ

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

Amerikan Toraks Derneği’nin (American Thoracic Society; ATS) KOAH tarifine (hava yolu obstrüksiyonu, amfizem ve kronik bronşit) göre yaptığı çalışmada Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) 4,8 milyon erişkinin KOAH’lı olduğu (erişkin nüfusun %2,9’u) hesap edilmiştir. Sadece havayolu obstrüksiyonuna dayalı çalışmalarda ise ABD’de, Avrupa Toraks Derneği (European Respiratory Society; ERS) kriterlerine göre 24,2 milyon (%14,3) ve KOAH İçin Küresel Girişim’e (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; GOLD) göre 23,6 milyon (%13,9) KOAH’lı hasta bulunduğu ifade edilmektedir (4).

Ülkemizdeki KOAH'lı hasta sayısı hakkında kesin bilgiler yoktur. Orta Anadolu kırsalında yaşayan 20 yaş üzeri toplulukta yapılan bir araştırmada anamnez ile %10.1, solunum fonksiyon testleri (SFT) ile %7.2 oranında KOAH olduğu bildirilmektedir (5).

KOAH daha ziyade orta ve ileri yaş hastalığıdır. Yaş ilerledikçe ölüm oranı artar. Erkeklerde daha fazla görülür. Bu durum erkeklerin kadınlara oranla KOAH'a neden olan faktörlere daha fazla maruz kalmalarıyla izah edilmektedir. Günümüzde sigara içme alışkanlığının kadınlarda da giderek artmasına paralel olarak morbidite ve mortalitede cinsiyete bağlı bu farkın gelecekte ortadan kalkacağı düşünülebilir (6).

1.3. KOAH'DA RİSK FAKTÖRLERİ

Sigara içimi tüm dünya genelinde KOAH için en sık raslanan risk faktörüdür. Diğer risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (1).

- Genler
- Partiküllere maruziyet
 - Tütün kullanımı
 - Organik ve inorganik mesleksi tozlar
 - Havalandırması kötü olan iç ortamlarda biomassın ısınma ve yakıt amaçlı kullanılması
 - Hava kirliliği
- Düşük doğum ağırlığı
- Oksidatif stres
- Cinsiyet
- Yaş
- Tüberküloz öyküsü
- Solunum yolu enfeksiyonları
- Sosyoekonomik durum
- Beslenme
- Komorbiditeler

1.4.KOAH PATOGENEZİ

KOAH son yıllarda yayımlanan hemen tüm yayınlarda inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İnflamasyon ve sonuçları akciğerin tüm dokularında yer aldığı gibi aynı zamanda sistemik özellikte göstermektedir (7). KOAH'da sigaranın ve diğer partiküllerin etkisi ile inflamasyon periferik solunum yollarında başlamakta ve santral solunum yollarının katılımı ile sürmektedir (8). Akciğerlerdeki inflamasyon oksidatif stres gelişimine ve aşırı miktarda proteinaz birikimine neden olur ki buda KOAH'daki patolojik değişikliklerin gelişiminden sorumlu olur (1).

KOAH'daki inflamatuvar süreç; başta nötrofiller, makrofajlar, sitotoksik (CD8) T lenfositleri gibi inflamatuvar hücrelerin sayı ve aktivasyonlarındaki artış ile karakterizedir. Aktive olan makrofajlardan tümör nekrozis faktör α (TNF α), interlökin 8 (IL8) ve lökotrien B4 (LB4) gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörler ve reaktif oksijen radikalleri serbestleşmektedir (6).

Öncelikli olarak aktif nötrofiller ve diğer inflamatuvar hücreler yoğun bir şekilde akciğer dokusunda birikerek, salgıladıkları nötrofil elastaz (NE) ve diğer proteazlarla hem parankim harabiyetine katkıda bulunurlar hem de mukus hipersekresyonuna sebep olurlar (9).

1.5. KOAH'DA PATOLOJİ

KOAH ile ilgili patolojik değişiklikler, büyük hava yollarında, küçük hava yollarında ve akciğer parankiminde görülür. Buna ek olarak, ağır KOAH'da pulmoner dolaşım, sağ ventrikül, diyafragma ve diğer solunum kasları da etkilenmektedir (3).

Büyük hava yolları: Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı ve diğer irritanlara kronik olarak maruz kalma, submukozal bez kütesinde (bez hücrelerinin sayı ve büyüklüğünde) ve yüzey epitelindeki mukus salgılayan hücrelerin (goblet hücreleri) sayısında artışa yol açmaktadır. Buna ek olarak, epitel hücrelerinde atrofi, yerel skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma görülür. Son yapılan çalışmalarda, hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir inflamasyon bulunduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda, CD8+ T

lenfositlerin egemen T lenfosit alt grubu olarak inflamasyonda rol oynadığı, hava yolu inflamasyonu ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın bir ilişki bulunduğu gösterilmiştir. İnflamasyon, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümende ilerleyici daralmaya yol açabilmektedir (3).

Küçük hava yolları: İç çapı 2 mm'den küçük bronş ve bronşiolardan oluşur. Solunum fonksiyonlarındaki erken bozulmalardan küçük hava yollarındaki patolojik değişiklikler sorumludur. Bu bölgede muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında inflamasyon, peribronşial fibrozis ve düz kas hipertrofisi ortaya çıkar. Böylece hava yollarında daralma görülür.

Sigara dumanı ve zararlı gazlar akciğerde hasara neden olup yeniden tamir mekanizmaları devreye girerek oluşan hasar-tamir siklusları nedeniyle ortaya çıkan fibrozis kalıcı havayolu obstrüksiyonun en önemli nedenidir (10).

Akciğer parankimi: Gaz değişiminin neden olduğu respiratuar bronşioler alveoller ve pulmoner kapiller sistemden oluşur. Bu bölgedeki en önemli değişiklik amfizemdir. Genellikle sentrilobüler tipte görülür. Hafif ve orta ağırlıktaki olgularda genellikle akciğerin üst bölgelerinde görülürken, ilerlemiş olgularda pulmoner kapiller yatağı da bozacak şekilde yaygındır. Panasiner amfizem ise alfa-1 antitripsin eksikliğinde karakteristik olarak görülmektedir. Bu olgularda ise özellikle akciğerin alt kısımları daha çok etkilenir. Amfizem gelişmesinde temel mekanizma proteinaz-antiproteinaz dengenin bozulmasıdır. Ayrıca oksidatif stres ve inflamasyon da olaya katkıda bulunur (10).

Pulmoner vasküler yapı: Temel bozukluk damar duvarında kalınlaşmadır. Bu kalınlaşma intimada kalınlaşma ve media tabakasındaki düz kasların distal damarlara doğru ilerlemesi ile olur. Ayrıca pulmoner arterlerde endotelial disfonksiyon hem sigara içimine bağlı olarak hem de KOAH'daki inflamatuvar mediatörlere bağlı olarak gelişir (11). Bu yapısal değişiklikler nedeniyle pulmoner basınç artar. Sonuçta sağ ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu ile birlikte kor pulmonale gelişir. Ayrıca alveolar hipoksi gelişimi ile pulmoner arteriollerin media tabakasındaki düz kasları, normalde kas içermeyen distaldeki damarlara doğru yayılır. Amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağındaki kayıp da pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine yol açabilir (3).

1.6. KOAH'DA KLİNİK BULGULAR

KOAH'lı hastaların en yoğun olarak şikayet ettikleri ve hastalık sürecinde genellikle ilk başlayan semptom öksürüktür. Öksürük refleksine yol açan değişikliklerin başında havayollarındaki mukus bezlerinin KOAH'ta sayıca artış göstermeleri ve hipertrofiye uğramaları sonucunda aşırı mukus salgılaması bulunur. Bunlara ek olarak bronş epitelyumunda meydana gelen kronik hasar ile afferent sinir uçlarının ortaya çıkışı da öksürük refleks döngüsünü kolaylaştırır. Sigara dumanı ve iritan gaz ve tozların mukus bezleri üzerinde uyarıcı etki yapması sonucunda KOAH'lı hastalarda aşırı balgam çıkarma durumu gözlenir (12). Bu durum amfizemden ziyade kronik bronşit komponentinin daha belirgin olduğu KOAH'lılarda ön plandadır. KOAH ataklarının bakteriyel kökenli olanlarında balgam miktarı viral kökenlilere göre artarken mukoid karakteri yerini pürülan balgama bırakır (13). KOAH'lı hastalarda başlangıçta ağır eforla daha sonraları günlük hayatta nefes darlığı vardır ve 50 yaş üzerinde belirginleşir. Akut alevlenme döneminde sigara dumanı, soğuk hava, mesleki gazlar ve tozlara maruziyet sonrası dispne gelişmektedir (14).

1.7. KOAH'DA TANI YÖNTEMLERİ

Kronik öksürük, balgam çıkarma ve dispne hastada KOAH'ı düşündürmeli, tanı spirometre ile doğrulanmalıdır. Spirometrenin olmadığı yerlerde nefes darlığı, öksürük, balgam ve ekspiryumda uzama bulguları gibi klinik özellikler önem kazanmaktadır (15).

1.7.1. Solunum Fonksiyon Testleri

KOAH expiratuvar akımı kısıtlandırıcı bir hastalıktır. Bu nedenle spirometri ile zorlu vital kapasite (FVC), 1. saniye zorlu expirasyon volümü (FEV1) zorlu expiratuvar akım hızlarında (PEFR, FEF25, FEF50, FEF25-75, FEF75) azalmalar saptanır (2).

1.7.1.1. Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm (FEV1)

Yukarıdaki ölçümler içinde en sık kullanılan ve en güvenilir parametre FEV1'dir (16). Zorlu expirasyonun birinci saniyesi içinde akciğerlerden atılan gaz hacmidir. Hava yolu obstrüksiyonunun derecesi FEV1 ile belirlenir. FEV1 ölçümü hastalık gelişiminin izlenmesini sağlar. Yılda 50 ml'den fazla azalması, akciğer

fonksiyonlarında hızlı bozulmanın göstergesidir. FEV1'in yıllık azalma hızını saptamak için en az 4 yıllık seri ölçümlere gerek vardır (2).

1.7.1.2. Zorlu Vital Kapasite (FVC)

Efor kullanılarak derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben zorlu, hızlı ve derin bir expiryumla akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir. Vital kapasiteden farkı kişinin en kısa sürede en fazla volümü atmaya zorlanmasıdır. Sağlıklı kişiler FVC'yi 4-6 saniyede expire ederken, bu süre ağır derecede bronş obstrüksiyonu olan hastalarda 20 saniyeye kadar uzayabilir. Bu nedenle FVC ölçümü esnasında expirasyonun 6 saniyeden daha uzun olması ve plato oluşturması gerekmektedir (17).

1.7.1.3. Maksimum Ekspiryum Ortası Akım Hızı (FEF%25-75)

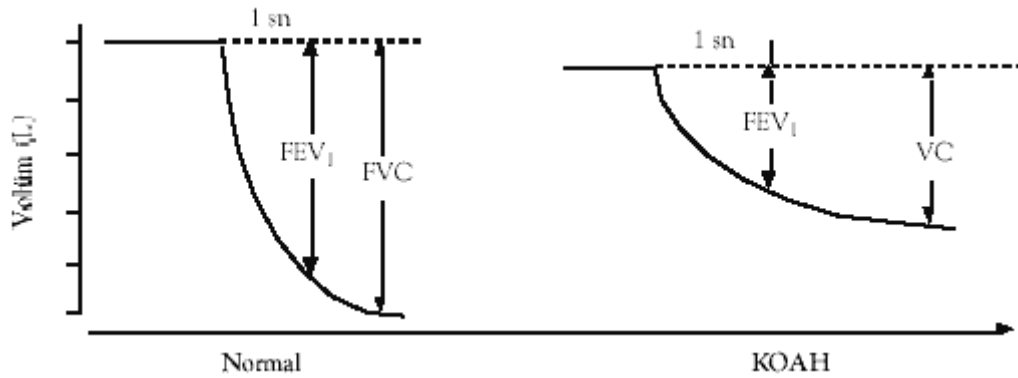
Zorlu expiryum manevrasının ortasındaki (FVC'nin %25 ile %75'i arasındaki) akım hızıdır. Orta ve küçük havayollarının göstergesi olduğu kabul edilir. Obstrüktif akciğer hastalıklarının erken dönemlerinde bu parametre azalır (17).

1.7.1.4. Vital Kapasite (VC)

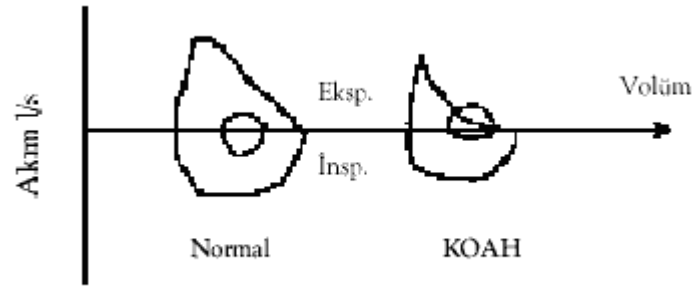
Derin bir inspiryum sonrasında derin ve yavaş bir ekspirasyonla dışarı atılan gaz hacmidir. İnspiratuar kapasite ile ekspiratuar rezerv volümünün toplamıdır (17).

1.7.1.5. Tidal Volüm (VT)

Sakin solunum sırasında akciğerlere giren ve çıkan gaz hacmidir. Normalde 400-500 ml'dir (17).



Şekil-1: KOAH'da volüm-zaman eğrisi (KOAH'ta ekspirasyon akım hızı azalır, normale göre daha uzun bir sürede tamamlanır) (18).



Şekil 2: KOAH'ta akım volüm halkasının ekspirasyon kısmı, akım hızı sınırlanması nedeniyle iç bükey hale gelir (18).

KOAH düşünülen olgularda FEV_1/FVC mutlaka hesaplanmalıdır. Genç sağlıklı kişilerde bu oran %75'in üzerindedir. Ayrıca akciğerlerin elastik yapısındaki değişikliklerden ötürü yaşlılarda bu oran %65-70'e kadar düşebilir. FEV_1/FVC obstrüktif akciğer hastalıklarında düşer. Ancak erken dönemde küçük havayollarındaki obstrüksiyonu yansıtmaz (17).

1.7.1.6. Statik Akciğer Volümleri ve Komplians

KOAH hastalarında fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), rezidüel volüm (RV) ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı (RV/TLC) karakteristik olarak artmıştır. RV artışına bağlı olarak VC azalmış olabilir. Ağır amfizemde elastik recoil gücünün ön plana çıkması ile TLC'de belirgin artış saptanır. Statik akciğer kompliansında artma, akciğerin elastik geri çekilme basıncında azalma ve statik basınç-volüm eğrisinin şeklinde değişiklik amfizemin karakteristik özellikleridir. Erken evrede RV ve FRC artar, ileri vakalarda bunu TLC de artma izler (19).

1.7.2. Reversibilite Testi

Reversibilite ölçümü; KOAH'ı astımdan ayırt etmekte, reversibilenin derecesini saptamakta, hastanın kortikosteroid tedavisinden yarar görüp görmeyeceğini tahmin etmekte ve prognoz tayininde kullanılır (20). KOAH'ın tanımından da anlaşılacağı gibi, hava akımı obstrüksiyonu kısmen reversibldir. Bu nedenle reversibilite ölçümü KOAH'ı astımdan ayırt etmekte, reversibilenin derecesini saptamakta, hastaların kortikosteroid tedavisinden yarar görüp görmeyeceklerini tahmin etmekte ve prognoz tayininde kullanılır.

Reversibilite testi, semptomimetik veya antikolinergik ilaçların inhalasyonundan sonra FEV₁'deki değişikliği saptar. Bu amaçla bazal FEV₁ ölçümünden sonra hastaya kısa etkili β_2 agonist (örneğin; 2 püskürtme [puf] =200 μ g salbutamol) inhale ettirilir. 15-20 dakika sonra FEV₁'de bazal değere göre %12 ve mutlak değer olarak 200 ml artış pozitif kabul edilir. KOAH hastalarının %10-30'unda reversibilite testi pozitif bulunmaktadır. Bir tek testle bronkodilatör yanıtın elde edilememiş olması, bronkodilatör tedavisinin yararlı olmayacağı anlamına gelmediği gibi, FEV₁'de önemli artış olmaksızın da semptomatik düzelme görülebilir.

Stabil KOAH'ta 2-4 haftalık oral (0.4–0.8 mg/kg prednizolon) veya 6-8 haftalık inhaler (1000 μ g veya daha fazla) kortikosteroid tedavisinden sonra FEV₁'de bazal değere göre %12'lik ve mutlak değer olarak 200 ml'lik artış pozitif steroid yanıtı olarak kabul edilir. İnhal steroid deneme tedavisine pozitif yanıt, bu ilacın uzun süre kullanımı için endikasyon oluşturmaktadır (3).

1.7.3. Hava Yolu Rezistansı (Raw)

Hava yolu rezistansı (Raw) havayollarında her bir birim akıma karşı oluşan basınç farkı olup vücut pletismografi aracılığıyla alveol ve ağız içi basınçları arasındaki farklar hesaplanmak suretiyle ölçülmektedir. Hava yolu iletkenliği (Gaw) ise havayollarında her birim basınç azalmasına karşılık gelen akımdır. Raw doğrudan havayolu çapını yansıtan bir parametredir (21).

KOAH'ta havayolu lümeninin sekresyonlarla, mukoza hiperplazisi, düz kas hipertrofisi veya konstrüksiyonu ya da amfizemde olduğu gibi elastik recoil azalması sonrası gelişen kollaps ile daralması sonucunda Raw artar, Gaw azalır (22).

1.7.4. Solunum Kas Gücü

İleri derecede obstrüksiyonu bulunan KOAH'lı olgularda hava akım hızlarının azalması, havayolu rezistansının artması ve hiperinflasyon zaman içinde solunum kas yorgunluğuna neden olur. Yapılan çalışmalar diyafragmaların yüksek inspiratuar yüke karşı çalışması ve inspiratuar kas güçsüzlüğü gelişmesinin KOAH'lı hastalarda kronik alveolar hipoventilasyon ve hiperkapniye neden olduğunu göstermiştir.

Solunum kas gücü laboratuarda maksimal ağız oklüzyon basınçları ölçülerek gösterilebilir. Maksimal inspiratuar basınç (MIP, Pimax) kapalı havayoluna karşı inspirasyon yapılırken elde edilen en yüksek subatmosferik basınçtır. Diyafragma,

interkostal ve yardımcı solunum kaslarının fonksiyonlarını yansıtır. KOAH'lı hastalarda belirgin düşme gösterir. Maksimal ekspiratuar basınç (MEP, Pemax) ise kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu ekspirasyon sırasında elde edilen en yüksek basınçtır. Ekspiratuar kasların fonksiyonları yanı sıra akciğer ve toraksın elastik recoil özelliklerini yansıtır (21).

1.7.5. Arter Kan Gazları (AKG)

Hafif KOAH'ta pulse oksimetri ile ölçülen oksijen satürasyonu (SaO₂) oksijenasyon konusunda yeterli bilgi verir. Ancak SaO₂ ≤ %92 olduğunda arteriyel kan gazı (AKG) ölçümüne başvurulur. AKG orta şiddette ve ağır KOAH hastalarının değerlendirilmesinde gereklidir. KOAH'ta başlangıçta hiperkapni olmaksızın hafif veya orta şiddette bir hipoksemi vardır. Hastalık ilerledikçe hipoksemi şiddetlenir, hiperkapni gelişir. Kan gazı anormalliği akut ataklarda, efor, uyku sırasında daha da ağırlaşır (23). Arter kanındaki karbondioksit düzeyi doğrudan alveolar ventilasyonla ilişkilidir. KOAH'lı hastalarda alveolar ventilasyonun metabolizma sonucu meydana gelen karbondioksit üretimini karşılayamayacak şekilde azaldığı durumlarda ve V/Q oranında bozulmayla hiperkapni ve ileri dönemde respiratuar asidozis gelişmektedir. Bu da prognozu etkilemektedir (24).

1.7.6. Yaşam Kalitesi Anketi

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi, kişinin sağlık açısından, özgül fiziksel, psikolojik ve sosyal durumunu ifade eder. Yaşam kalitesi anketleri hastalığın günlük yaşam ve iyilik hali üzerindeki etkilerini belirlemekte yardımcıdır. Bu amaçla geliştirilmiş birçok anket vardır. KOAH'ta kullanılan en ayrıntılı ve standardizasyonu sağlanmış anket St. George Solunum Anketi'dir (25). Yetmişaltı sorudan oluşan anket aynı doktor tarafından karşılıklı görüşme yoluyla uygulanır, 0- 100 arasında puanlandırılarak değerlendirilir (26).

1.7.7. Egzersiz Testleri

KOAH'ta egzersiz testleri egzersiz kapasitesinin belirlenmesi, egzersiz kısıtlanmasına yol açan patolojilerin ortaya konulması, pulmoner rehabilitasyon çerçevesi içinde egzersiz eğitiminin planlanması, egzersiz toleransını artırmaya yönelik spesifik tedavilerin belirlenmesi ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi gibi amaçlarla yapılabilir (21).

Koridor yürüme testleri kolay testlerdir. Günlük aktivitenin değerlendirilmesinde yararlı bilgiler verebilir. 6 dakika yürüme testinin (6dyt) daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle bu test tercih edilmektedir. Yürüme mesafeleri ile sağ kalım arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır. Özellikle pulmoner rehabilitasyonun etkilerinin değerlendirilmesinde 6dyt yaygın olarak kullanılmaktadır (27).

1.7.8. Postero-Anterior Akciğer Grafisi

Postero-Anterior (PA) akciğer grafisi KOAH tanısı için duyarlı olmasa da ilk değerlendirmede yararlıdır. Amfizem anatomik bir tanı olduğu için tanıda radyolojik bulgular önemlidir. Kronik bronşit tanısı radyolojik olarak konulamaz. PA akciğer grafisinde diyafragmaların aşağıda ve düzleşmiş olması, kalp gölgesinin uzun ve dar olması, her iki akciğerde havalanma artışı ile birlikte vasküler gölgelerin azalması, özellikle apekslerde büllerin varlığı ve lateral grafide retrosternal havalı bölgenin artmış olması aşırı havalanma bulguları olup amfizeme özgüdür. Amfizemli hastaların radyografilerinde akciğerlerin periferinde damar gölgelerinin azalması ile oligemi görülür. Kronik bronşit hastalarının çoğunda akciğer grafisi normaldir. Lineer ve nodüler dansitelerde artma peribronşial kalınlaşma görülebilir. Bronşların kalınlaşması ve pulmoner damarların belirginleşmesi bronkovasküler izlerin artışına neden olur. Bu görünüme kirli akciğer adı verilir (28).

KOAH'da göğüs radyografileri pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonale ile ilgili bilgiler de verir. Pulmoner hipertansiyon hilus damar gölgelerinin belirginleşmesine yol açar. Sağ desenden pulmoner arterin maksimum çapının 18 mm'den fazla olması pulmoner hipertansiyonun işareti kabul edilir. Kor pulmonale gelişmesi ile sağ ventrikül hipertrofisine bağlı olarak kalp gölgesi genişler ve retrosternal aralığı doldurur. KOAH'ta göğüs radyografileri akciğer kanseri gibi birlikte olabilecek diğer hastalıkların ve akut ataklarda pnömoni ve pnömotoraks gibi komplikasyonların tanısında yararlıdır (29).

1.7.9. Bilgisayarlı Tomografi

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

1.7.10. Elektrokardiyografi (EKG) ve Ekokardiyografi (EKO)

Özellikle ileri evre KOAH'lı olgularda değerli tetkik metodları olup, kor pulmonaleli veya sağ kalp yetmezlikli hastaların saptanmasında ve takibinde önemlidir. Bu tip hastaların EKG'lerinde yüksek P dalgaları, sağ aks deviasyonu ve sağ dal bloğu bulguları saptanabilir. Özellikle kor pulmonaleli olgularda V1'de S dalgasından daha yüksek amplitüdlü R dalgaları ile V6'da R dalgasından daha yüksek amplitüdlü S dalgası saptanması tipiktir. Ekokardiyografi teknikleri ise indirekt ve noninvaziv olarak sistolik pulmoner arter basıncının ölçülmesi ile sağ kalp fonksiyonları hakkında detaylı bilgi edinmemizi sağlar. Stabil dönemde iken sağ ventrikül iç çapı 4 cm'nin üzerinde olan ve ejeksiyon sonundan itibaren gecikmiş sağ ventrikül dolum paterni (>80 ms) saptanan KOAH'lılar ile sistolik pulmoner arter basıncı istirahat halinde iken 35 mmHg'nin üzerinde ölçülen hastalar kor pulmonaleli kabul edilerek gerekli tedavi düzenlemeleri yapılmalıdır (30).

1.8. KOAH'IN EVRELENDİRİLMESİ

KOAH'lı hastalar birbirlerinden farklı özellikler gösterirler. Bu nedenle hastaları standart bir şekilde sınıflandıracak bir evreleme sisteminin kullanılması hastalığın izlenmesini ve tedavisini büyük ölçüde kolaylaştıracaktır (3).

Aşağıdaki tabloda GOLD'a göre KOAH'ın evrelendirilmesi gösterilmektedir (1).

Tablo 1. Şiddetine göre KOAH evrelemesi

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

1.9. KOAH'DA TEDAVİ

KOAH kronik, büyük oranda geri dönüşsüz ve ilerleyici özellikte bir hastalıktır. KOAH tanısı konulduktan sonra hasta, hastalığı konusunda bilgilendirilip eğitilmeli; tedaviye aktif olarak katılması sağlanmalı ve olabildiğince aktif bir yaşam sürmeye teşvik edilmelidir. Aşağıda KOAH tedavisinin amaçları ve tedavi programı maddeler halinde belirtilmiştir (3).

KOAH Tedavisinin Amaçları

- Hastalığın ilerlemesini önlemek
- Semptomları iyileştirmek
- Egzersiz toleransını artırmak
- Akut atakları önlemek ve tedavi etmek
- Komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek
- Yaşam süresini uzatmak ve yaşam kalitesini yükseltmek

Tedavi Programı

- Sigaranın Bıraktırılması
- Çevresel ve Mesleksi Maruziyetin Önlenmesi
- Uzun Süreli Tedavi
- Akut Atakların Tedavisi

1.9.1. Sigaranın Bıraktırılması

KOAH'ın oluşması ve doğal seyrini belirleyen en önemli faktör sigara kullanmadır. Bu nedenle, KOAH tedavisinde ilk ve en önemli adım sigara içen hastaların bu alışkanlığı terk etmesini sağlamaktır. KOAH'da sigaranın bırakılması ile akciğer fonksiyonlarındaki yıllık kayıplar azalmakta ve yıllık FEV₁ kaybı hiç sigara içmeyenlerin düzeyine düşmektedir. KOAH'da sigara içiminin bırakılması dışında hiçbir tedavi girişimi, akciğer fonksiyonlarındaki hızlı yıllık azalmayı ve hastalığın doğal seyrini önleyememektedir. Nikotin, sigara dumanında bulunan maddeler arasında sigara alışkanlığının başlıca sorumlusudur. Nikotinin metabolize edildiği başlıca organ karaciğerdir. Primer metaboliti olan kotinin, hastanın sigara içip içmediğinin veya başkalarının içtiği sigara dumanını soluyup solumadığının nesnel olarak gösterilmesine olanak sağlar. Sigara içiminin bırakılmasından sonra nikotin yerine koyma tedavisi uygulaması, bağımlılık gelişmiş olanlarda görülen

nikotin yoksunluğu semptomlarını azaltır ve sigaranın bırakılmasını, doza bağımlı olmak üzere büyük ölçüde kolaylaştırır. Nikotin yerine koyma tedavisinde nikotin sakızları, nikotin bantları, nikotin nazal spreyleri ve nikotin inhaleleri kullanılmaktadır (3).

1.9.2. Çevresel ve Mesleki Maruziyetin Önlenmesi

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

1.9.3. Uzun Süreli Tedavi

1.9.3.1. Farmakolojik Tedavi

Farmakolojik tedavi semptomları önlemek ve kontrol altına almak, alevlenmelerin sıklığını ve şiddetini azaltmak, sağlık durumunu iyileştirmek ve egzersiz toleransını artırmak amacıyla uygulanır. Aşağıda tabloda KOAH'da evreye göre tedavi basamakları gösterilmiştir (1).

Evre 1	Evre 2	Evre 3	Evre 4
Gerektiği zaman kısa etkili β_2 agonist inhalasyonu Risk faktörlerinden kaçınılması , İnfluenza aşısı			
	Düzenli uzun etkili bir yada birden çok bronkodilatör tedavi (öncelikle inhaler) Pulmoner rehabilitasyon		
		Tekrarlanan alevlenmeler varsa inhale glukokortikosteroid	
			Kronik solunum yetmezliği geliştirse Uzun süreli oksijen tedavisi

Şekil 3: GOLD evrelendirmesine göre KOAH'da tedavi.

1.9.3.1.1. Antikolinerjik İlaçlar

Büyük havayollarında küçük havayollarından daha fazla sayıda bulunan muskarinik reseptörler M1, M2, M3 olmak üzere 3 tiptir. M1 reseptörler, peribronşial parasempatik gangliyonlarda bulunur ve bronkokonstrüksiyona sebep olur. Havayolu düz kası ve submukozal bezlerde lokalize olan M3 reseptörleri bronkokonstrüksiyon ve hipersekresyona neden olur. M2 otoreseptördür; asetilkolin salınımının feedback inhibisyonu ile sınırlanmasını sağlar.

Muskarinik reseptörleri bloke ederek etkisini gösteren antikolinerjik ilaçlar quaterner ve tersiyer amonyum bileşikleri olmak üzere 2 gruptur. Doğal antikolinerjik ajanlardan atropin ve skopolamin tersiyer amonyum bileşikleridir. Tüm vücutta parasempatik aktiviteyi artırdıkları için sistemik yan etkileri fazladır. Quaterner amonyum bileşikleri ipratropium bromür, oxitropium ve tiotropium bromürdür. Mukozal yüzeyden az emildikleri ve kan beyin bariyerini geçemedikleri için yan etkileri azdır. Mukosiliyer fonksiyonları ve sekresyonları azaltmazlar (31).

Kısa etkili ilaçlar M3 reseptörünün yanı sıra M2 reseptörünü de bloke eder ve preganglionik bağlantı bölgesinde uyarı iletimini etkileyebilirken uzun etkili antikolinerjik olan tiotropiumun M3 ve M1 reseptörleri üzerinde farmakokinetik selektivitesi vardır. Kısa etkili inhaler antikolinerjik ilaçların bronkodilatör etkisi kısa etkili β_2 agonistlere göre daha uzundur ve uygulamadan itibaren 8 saate kadar bronkodilatör etki gösterebilir antikolinerjik ilaç kullanımında bazı prostatik semptomlar bildirilmesine rağmen bunu ispatlayan nedensel bir ilişki gösterilememiştir. Yine birkaç hastada ağızda acı-metalik tat şikayeti veya ıslak nebulizer solusyonu şeklindeki uygulamalarda gelişen akut glokom yan etkileri arasındadır (1).

Tiotropium bromid: Uzamış M3 reseptör blokajı ile etkisini gösteren quaterner amonyum bileşenidir. Yapılan invitro çalışmalarda M3 ve M1 reseptörlerinden ipratropiuma göre 100 kat daha yavaş ayrıldığı gösterilmiştir. Etkisi birkaç saatte başlar; bronkodilatör etkisi 24 saatten, kolinerjik tonusa etkisi ise 72 saatten uzun sürer. Maksimal bronkodilatör etki ilk hafta içinde gerçekleşir. Günlük doz 18 μg 'dır, günde 1 kez kullanılır. Kalp atım sayısını ve kan basıncını etkilemez. İpratropiumdan daha fazla ağız kuruluğuna sebep olur. Plasebo ve ipratropiumla karşılaştırıldığında tiotropium atakları azaltarak yaşam kalitesini artırmaktadır (32,

33). Celli ve arkadaşları 4 haftalık tiotropium kullanımından sonra fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma ile uyumlu olarak inspiratuar kapasitede artış saptamıştır. O'Donnel ve arkadaşları ise yaptığı çalışmalarda tiotropiumu, akciğer volümlerini etkileyerek egzersiz toleransı ve yaşam kalitesini artırması nedeniyle farmakolojik volüm azaltıcı olarak tanımlamışlardır (34, 35).

İpratropium Bromür: Ülkemizde ilk kullanılan inhale antikolinergik ajan kısa etkili ipratropiyum bromürdür. Ölçülü doz inhalerlerin (ÖDİ) her püskürtmesi 20 µg ipratropiyum bromür içerir. Önerilen günlük doz 4x2 püskürtme olup gerektiğinde ilave doz alınabilir. Etkisi 5-30 dakikada başlar, 60-120 dakikada en yüksek düzeye ulaşır, 4-8 saat sürer. Etkisi, kısa etkili β_2 -agonistlere göre daha yavaş başlayıp daha uzun sürdüğünden, düzenli kullanılması önerilmektedir. Bu ilaç "gerektiğinde" kullanılmak açısından β_2 -agonistlerden daha az elverişlidir. Antikolinergik tedavinin KOAH'da bronkodilatör etkisi kısa etkili β_2 -agonistlerinkine kadar veya biraz daha fazladır (3).

Oksitropium Bromür: Farmakolojik etkileri ve kullanılışı bakımından ipratropiuma benzer. Aerosolü günde 2-3 kez 200 µg uygulanır (36).

1.9.3.1.2. β_2 Agonistler

β_2 agonistler hava yollarındaki β_2 adrenerjik reseptörleri uyararak cAMP sentezini artırır ve miyozin kinaz zincirinde inaktivasyona ve havayolu düz kasında gevşemeye neden olur (1). Uzun etkili β_2 agonistler KOAH alevlenme oranlarını azaltmakla birlikte bu yöndeki etki mekanizmaları henüz tam olarak bilinmemektedir. Kısa etkili β_2 agonistler için ise benzer veri bulunmamaktadır β_2 reseptörlerin uyarılması istirahatte sinüs taşikardisine ve şüpheli hastalarda kardiyak ritim bozukluklarına sebep olabilir. Yüksek doz β_2 ile tedavi edilen yaşlı hastalarda somatik tremor gelişebilir. Özellikle tiazid diüretikleri ile kombine edildiğinde hastalarda hipokalemi gelişebilir. PaO₂ düzeylerinde hafif düşme hem kısa hem uzun etkili β_2 agonistlerin uygulanmasından sonra gelişebilir (1).

Kısa Etkili β_2 Agonistler

Terbutalin: Farmakolojik profili bakımından salbutamol benzer. İnhalasyon için ölçülü inhalatör içindeki basınçlı aerosolü kullanılır veya %1'lik solüsyonu nebulizör içinde uygulanabilir. Oral yolla 2.5 mg dozunda günde 3 kez (yaklaşık 8

saat arayla) verilir. Bir kerelik doz giderek 5 mg'a kadar çıkartılabilir. Oral yoldan alındığında 8 saate kadar süren bir bronkodilatör etki yapar. İnhalasyon yoluyla uygulandığında ise etkisi 4-8 saat kadar devam eder (36).

Salbutamol (Albuterol): Dispne yakınmasını azaltan etkili bir kısa etkili bronkodilatördür ve bu etkisi hiperinflasyonu azaltmasına bağlıdır. Ortalama etki süresi 4-6 saattir (37).

Uzun Etkili β_2 Agonistler

Formoterol: Formoterol; etkisi hızlı başlangıçlı (ortalama 5 dakika) ve bronkodilatör etkisi en az 12 saat süren bronkodilatör ajandır. Diğer bronkodilatörlere kıyasla KOAH'daki dispne ve egzersiz intoleransından sorumlu olan dinamik hiperinflasyonu daha iyi azalttığı gösterilmiştir. Sonuçta formoterolün alevlenmeleri azalttığı, kurtarıcı ilaç kullanımı gerekmeyen gün sayısında artmaya ve yaşam kalitesi ve hastalık semptomlarında düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (38).

Salmeterol Ksinofat: Günlük önerilen doz ölçülü doz inhaler veya diskusla günde 2 kez 50µg salmeterolün akciğer fonksiyonları üzerindeki pik etkisi ortalama 2 saattir ve etki süresi 12 saatten daha uzundur. Dispne indeksinde azalmaya neden olduğu, FRC ve RV' de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (37).

1.9.3.1.3. İnhaler Kortikosteroidler

KOAH'lı hastalarda inhaler kortikosteroidlerle düzenli tedavinin FEV₁ kaybını değiştirmediği ancak düzenli tedavinin atak sıklığını azalttığı ve FEV₁ değeri %50'den düşük olan, tekrarlayan alevlenmelerle seyreden KOAH'lı hastalarda sağlık durumunda düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (1). İnhaler steroidlerin farmakokinetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda inhaler kortikosteroidlerin dolaşıma emildiği ve yüksek dozlarda kullanıldığında osteoporoz, adrenal supresyon, katarakt ve glokom gibi önemli klinik yan etkilerinin ortaya çıktığı gösterilmiştir (39).

1.9.3.1.4. Metilksantinler

Ksantin deriveleri fosfodiesteraz izoenzimlerinde nonselektif inhibisyon ve adenosin reseptörlerinde nonselektif antagonizme neden olarak KOAH'lı hastalarda farmakolojik etkilerini gösterirler. Teofilinin başlangıç dozu düşük olmalıdır ve ilacın yan etkilerinden korunmak ve optimal klinik cevabı alabilmek için 10-20 µg/ml'lik plazma düzeyleri sağlanmalıdır. Teofilinin KOAH'lılarda dispne yakınmasında azalmaya, egzersiz kapasitesinde artma ve sağlık durumunda düzelmeye neden

olduğu aynı zamanda respiratuar kas gücünü artırdığı, mukosiliyer klirensi artırdığı, pulmoner arter basıncını azalttığı, kardiyovasküler fonksiyonlarda düzelmeye neden olduğu bilinmektedir. Düşük toksisite indeksi olduğundan terapötik dozla lethal doz arasındaki fark çok küçüktür. Toksisite semptomları bulantı, kusma, baş ağrısı, uykusuzluk, sinirlilik, tremor, diyare gibi hafif semptomlardan hayatı tehdit edici nöbet ve kardiyak aritmi gibi ciddi semptomlara kadar değişen çeşitliliktedir. Karaciğer enzim sistemi ile metabolize olduğundan klirensini etkileyen faktörler bulunmaktadır. Ethanol, kalsiyum kanal blokerleri, simetidin, karbamazepin, siprofloksasin, kortikosteroidler, klaritromisin, propranol, metotreksat, eritromisin, izoniazid gibi ilaçlar ve konjestif kalp yetmezliği, karaciğer hastalığı, pnömoni, viral enfeksiyonlar, aşılama, yüksek karbonhidratlı diyet ve ileri yaş metabolizmasını inhibe ederek teofilinin kan düzeyini yükselttikleri, rifampisin, fenobarbital, fenitoin, ketokonazol, isoprotorenol, loop diüretikleri gibi ilaçların ve sigara içimi, yüksek proteinli düşük karbonhidratlı diyet alımının ilacın metabolizmasını indükleyerek ilaç kan düzeyini düşürdükleri bilinmektedir (40).

1.9.3.1.5. Diğer Farmakolojik Tedaviler

Antibiyotikler: Birçok etken KOAH atağına yol açmakla birlikte, atakların yaklaşık olarak %80'inden enfeksiyonların sorumlu olduğu (%40-50'sinden bakteriler, %30'undan virüsler ve %5-10'undan atipik bakteriler) tahmin edilmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlara bağlı ataklarda en sık saptanan mikroorganizmalar *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* 'tir. Akut ataklarda en az iki semptom (dispnede artış, balgam miktarında artış, balgam pürülansında artış) varlığında ampirik antibiyotik tedavisi düşünülebilir. Ampirik antibiyotik seçiminde yerel direnç durumunun bilinmesi önemlidir.

Ampirik antibiyotik tedavisinde seçilebilecek antibiyotikler amoksisilin, ko-amoksiklav, tetrasiklin ve makrolidlerdir. Ancak, ek risk faktörlerine (60 yaş üstü, son bir yılda 4'ten fazla atak, ek hastalık [örneğin, konjestif kalp yetmezliği], ileri derecede obstrüksiyona ($FEV_1 < \text{beklenenin } \%50\text{'si}$) sahip KOAH hastalarında Gram-negatif mikroorganizmalar, stafilokok, dirençli *H. influenzae* ve dirençli streptokok enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Bu durumda ko-amoksiklav, 2. kuşak makrolidler, 2.-3. kuşak sefalosporinler ve kinolonlar kullanılabilir. Ampirik

antibiyotik tedavisine yanıt iyi olmadığında, balgamın Gram incelemesi ve balgam kültürü antibiyotik seçiminde yararlı olabilir (3).

Aşılar: KOAH'da akut atak oluşmasını önlemek veya atağın şiddetini azaltmak amacıyla son yıllarda influenza aşısı uygulanmaktadır.

Her yıl sonbaharda (Eylül ve Kasım ayları arasında) parenteral ölü influenza aşısı uygulanmalıdır. Genellikle aşılar iki tip A, bir tip B influenza altgrubunu içerir. Antijenik özelliklerinden dolayı aşının kompozisyonu her yıl değişmektedir. Aşının başlıca kontrendikasyonu yumurta alerjisidir. Ciddi yan etkileri oldukça nadirdir.

Enfeksiyonların sıklığı ve ağırlığına göre, seçilmiş olgularda pnömokok aşısı uygulanması düşünülebilir (3).

Mukolitik ve Ekspektoranlar: Mukolitik ve ekspektoran ajanlarla ilgili yapılmış pek çok çalışma olmakla birlikte KOAH'da kullanımıyla ilgili sonuçlar tam açık değildir. Ancak asetilsisteinin balgam yapımı ve vizkozitesi üzerine etkisi var gibi görünmektedir. Balgamın kolay çıkması gibi öksürük paterninde değişiklik, balgam miktarının artması, balgam vizkozite ve pürülansında azalma gibi semptomatik düzelmeler ve uzun süreli kullanımda atak sayısını azalttığı bilinmektedir (41).

1.9.3.2. Pulmoner Rehabilitasyon

KOAH tedavisindeki amaçlardan biri de semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmektir. Hastaların çoğunun nefes darlığı nedeniyle hareketleri kısıtlıdır. Küçük bir efor semptomları provoke edebilir. Akciğer rehabilitasyonu, hastaların yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla multidisipliner tedavi olanaklarının planlanıp uygulanması demektir. Rehabilitasyon programlarına başlamadan önce kalp hastalıkları dışlanmalıdır.

İdeal koşullarda, akciğer rehabilitasyonu programları KOAH hakkında bilgili ve deneyimli profesyonel sağlık görevlileri tarafından uygulanır. Rehabilitasyon programlarını uygulayacak ekipte hekim, diyetisyen, yoğun bakım elemanı, hemşire, fizyoterapist, kardiyorespiratuar teknisyen, meslek terapisti, eczacı, egzersiz terapisti, psikososyal eleman vb. görevliler bulunur. Seçilen programa göre bu görevlilerden biri veya birkaçı programda yer alır.

Akciğer rehabilitasyonu genellikle ayaktan izlenebilen hastalara uygulanır. Uygulama yeri hastanelerdeki rehabilitasyon birimleridir. Fiziksel etkinlik

kapasiteleri çok düşük olan hastalar rehabilitasyon merkezlerine gidemeyecekleri için bu tür programlardan yararlanamazlar. Bu hastalara ev ortamında uygulanabilecek bazı programlar vardır (3).

Eğitim: Rehabilitasyon programlarının temel ögesidir. Hastaya evde devam etmek üzere, seçilen programı tamamlayan yazılı ve sözlü rehberler verilmelidir. Düzenli aralıklarla evde veya hastanede yapılan kontroller hastayı motive eder. Hastalar özellikle ilaç ve oksijen tedavisi konusunda düzenli olarak eğitilmelidir. Tedavide kullanılan araçlar (inhalasyon veya egzersiz araçları) konusunda hasta ayrıntılı şekilde eğitilmelidir. KOAH'ın alevlenme nedenleri, beslenme şekli, hava yolu hijyeni gibi birçok konu eğitim programında yer almalıdır. Ailenin eğitimi de çok önemlidir. Hastalığın seyrini, prognozunu, hastaya nasıl yardımcı olunacağını aileye öğretmek yararlıdır (3).

Fizyoterapi: Akciğer rehabilitasyonunun vazgeçilmez elemanlarındanır. Nefes darlığı, artmış solunum işi ve artmış oksijen tüketiminin fizyoterapi yöntemleriyle düzeltildiği saptanmıştır (3).

Solunum egzersizleri gevşeme egzersizleri, solunumun kontrolü, sekresyonların mobilizasyonu gibi yöntemleri içerir. Nefes darlığının azaltılması, iyi ventile olmayan akciğer ünitelerinin ventilasyona katılmasının sağlanması ve solunum kaslarının daha etkin bir biçimde kullanılmasını sağlamakta yararlıdır. Solunum kaslarının gevşetilmesi için hastanın baş, boyun, gövde ve ekstremitelerinin fleksiyon durumunda bulunmasını sağlayan pozisyonlar öğretilir (örneğin; öne eğilerek oturma veya arkaya yaslanarak ayakta durma gibi) (3).

Kontrollü solunum teknikleri (büyük dudak solunumu ve diyafragma solunumu), KOAH'lı hastanın genelde yaptığı yüzeysel ve hızlı solunum yerine, daha etkin bir ventilasyon sağlayan derin ve düşük frekanslı bir solunum yapmayı amaçlar. Büyük dudak solunumu için, burundan derin bir soluk alınır ve daha uzun bir sürede, ısıklı çalar gibi verilir. Hastaların hemen hepsi, büyük dudak solunumunu kendi kendine keşfetmiş durumdadır. Özellikle eforla dudaklarını büzerek ekspire ederler. Diyafragma solunumunun amacı da ventilasyonu daha etkin kılmaktır. Balgamın mobilizasyonu vibrasyon, perküsyon, postüral drenaj gibi tekniklerle sağlanır ve genellikle bir fizyoterapistin yardımına gerek vardır (3).

Öksürme veya zorlu ekspirasyon teknikleri, balgam çıkarma semptomu fazla olan hastalarda bronş drenajını kolaylaştırmak için önemlidir. Hasta oturur durumda önce derin bir nefes alır, tercihen hafif öne eğilmiş durumda, karın kaslarını kasarak, 2-3 kez kısa ancak güçlü bir şekilde veya bir borunun içine öksürür (3).

Egzersiz eğitimi: KOAH rehabilitasyon programlarında yer alması gereken yöntemlerden biridir. Hastalar var olan fizyolojik bozukluğa bağlı olarak, özellikle ileri evrelerde, dispne-hareketsizlik-depresyon-sosyal izolasyon kısır döngüsüne girerler. Hastanın durumuna göre seçilen ve düzenli yapılan egzersizler hastanın fiziksel dayanıklılığını ve kas kondüsyonunu artırır, aerobik kapasiteyi (VO_{2max}) iyileştirir. Egzersiz programlarının ağırlık derecesi ve sıklığı değişken olabilir, ancak devamlı yapılması yarar açısından çok önemlidir. Egzersiz programları inspirasyon kası egzersizleri, alt ve üst ekstremitte egzersizleri olmak üzere üç gruptur (3).

Beslenme desteği: KOAH rehabilitasyon programlarında yer alması gereken bir yaklaşımdır. KOAH'ta kötü beslenme ve kilo kaybı sık rastlanan bir durumdur. Özellikle ağır obstrüksiyonu bulunan amfizemli hastalarda bu durum belirgindir. Kötü beslenmenin nedenlerinden biri yemekle oluşan nefes darlığı hissidir. Kilo kaybı kas erimesine ve solunum kası güçsüzlüğüne yol açar. Bu da hiperkapnik solunum yetmezliğini hazırlayan nedenlerden birisidir. Bu nedenlerle hastaların beslenme şekilleri incelenmeli ve gerekirse bir diyetisyen tarafından düzenlenmelidir. Hastalar ideal kiloları civarında tutulmalıdır. İdeal kiloya göre %10'dan fazla kayıp malnütrisyon olarak değerlendirilmelidir. Egzersiz eğitimi yapan hastalarda ek kaloriye gereksinim vardır. KOAH hastalarının protein gereksinimi herhangi bir erişkininki kadardır; yüksek lipid ve düşük karbonhidrat içeren beslenme şekli uygundur. Fazla karbonhidrat veya metabolik gereksinimden fazla kalori alınır, lipogenezise ve RQ'da (Respiratory Quotient: belirli bir süreçte vücudun belli bir dokusu tarafından salınan karbondioksit volümünün tüketilen oksijen volümüne oranı) artışa ve dolayısıyla CO_2 yapımının artmasına yol açılmış olur (3).

Psikososyal destek: Sanıldığından çok daha önemlidir. KOAH kronik, ilerleyici ve iş görmezliğe yol açan bir hastalık olduğundan anksiyete, depresyon, sosyal ve cinsel yaşamın bozulması gibi sorunlar sık görülür. Diğer tedavi yaklaşımları ile birlikte hastanın bu sorunlarına da eğilmek ve yardımcı olmak gerekir (3).

1.9.4. Akut Atakların Tedavisi

KOAH alevlenmesi KOAH'lı bir hastada hastalığın doğal seyri esnasında başlangıçtaki dispne, öksürük ve/veya balgam düzeyinde normal günlük farklılıkların ötesinde bir değişimle karakterize, akut başlangıçlı ve olağan ilaç tedavisinde değişiklik gerektirebilen bir olay şeklinde tanımlanır. En yaygın alevlenme nedenleri trakeobronşial sistem enfeksiyonları ve hava kirliliğidir; ancak şiddetli alevlenmelerin üçte birinde neden saptanamamaktadır (1). Alevlenmeye neden olan diğer faktörler aşağıda belirtilmiştir (3).

Akut atak nedenleri

- Trakeobronşial sistem enfeksiyonu (genellikle viral)
- Pnömoni
- Sağ veya sol kalp yetmezliği veya aritmiler
- Pulmoner emboli
- Spontan pnömotoraks
- Oksijenin uygunsuz kullanılması
- İlaçlar (hipnotikler, trankilizanlar, diüretikler, vb)
- Metabolik hastalıklar (diyabet, elektrolit bozukluğu, vb)
- Beslenme bozukluğu
- Son dönem (end-stage) solunum hastalığı (solunum kasları yorgunluğu, vb)
- Diğer hastalıklar (gastrointestinal kanama, vb)

KOAH alevlenmelerinde ölüm riski respiratuar asidoz gelişmesiyle, ek hastalıkların bulunmasıyla ve ventilasyon desteği gereksinimiyle yakından ilişkilidir. Bu özelliklerin bulunmadığı hastalarda ölüm riski yüksek değildir, ancak genellikle ağır KOAH hastalarının alevlenmeler sırasında zaten hastaneye yatırılması gerekmektedir. ATS'nin belirlediği KOAH'ta hastaneye yatış ölçütleri aşağıda belirtilmiştir (15).

1) Hasta akut atakta ve aşağıdakilerden bir veya daha fazla durumun bulunması halinde:

- Hastane dışı tedavide semptomlara yanıtın yetersiz olması
- Daha önce hareket kısıtlılığı olmayan hastanın odalar arasında yürümede zorlanması

- Nefes darlığına bağlı olarak yemek yerken ve uykuda sıkıntı olması
 - Evde bakım olanağı verecek ilave kaynakların hemen sağlanamayacağı bir hastada, ailenin veya doktorun, evinde tedavi edilemeyeceğini kararlaştırması
 - Akciğerde veya akciğer dışında, riskin yüksek olduğu başka hastalıkların da bulunması (örneğin pnömoni)
 - Acile gelmeden önce uzun süre devam eden, ilerleyici semptomların varlığı
 - Mental durum değişiklikleri
 - Kötüleşen hipoksemi
 - Yeni gelişen veya kötüleşen hiperkarbi
- 2) Hastada ayaktan tedaviye cevap vermeyen kor pulmonale gelişmesi veya mevcut kor pulmonalenin şiddetlenmesi
- 3) Akciğer fonksiyonunun kötüleşmesine yol açacak analjeziklerin veya sedatiflerin kullanılmasını gerektiren, planlanmış invaziv cerrahi ve tanı girişimleri
- 4) Akciğer fonksiyonunun kötüleşmesine yol açan şiddetli steroid miyopatisi veya akut vertebra kompresyon kırığı gibi başka sağlık sorunlarının bulunması

1.9.4.1. Evde Atak Tedavisi

a) İlaç Tedavisi

1. Antibiyotik tedavisi (dispne, balgam miktarı ve/veya pürülansı artmışsa)
2. Bronkodilatör tedavi: Bir bronkodilatör ilaçla (inhale β_2 agonist veya antikolinergik) tedaviye başlanılır. Daha önce kullanıyorsa dozu ve sıklığı artırılır. Tedaviye yeterince yanıt alınamadığında iki bronkodilatör ilaç kombine edilir.
3. Kortikosteroid tedavi: Hastada belirgin wheezing varsa veya tedaviye yeterince yanıt alınamadığında kısa süreli (1-2 hafta) 0.4 - 0.6 mg/kg/gün prednizolon tedavisi verilebilir.
4. Sedatif ve hipnotiklerden kaçınılır.

b) Destek Tedavisi

1. Hastalara balgam çıkarmaları önerilir. Bu amaçla etkin öksürmeye teşvik edilir. Yeterli sıvı almaları tavsiye edilir.
2. Yukarıda uygulanan tedaviden 48 saat sonunda yanıt alınamazsa veya hasta bu süre içinde kötüleşirse hastanın bir hekime veya sağlık kuruluşuna başvurması gerekir.

3. Semptom ve bulgular iyileşirse tedaviye aynen veya dozu azaltılarak devam edilir.(3).

1.9.4.2. Hastanede Atak Tedavisi

Oksijen Tedavisi: Oksijen tedavisi KOAH alevlenmelerinde hastanede tedavinin temel taşıını oluşturmaktadır. Oksijen desteği hastadaki hipoksemiye giderecek şekilde ayarlanmalıdır. Komplikasyonsuz alevlenmelerde yeterli oksijenasyon düzeyine ($\text{PaO}_2 > 8.0$ kPa, 60 mmHg ya da $\text{SaO}_2 > \%90$) ulaşmak kolaydır ancak semptomlarda pek değişiklik olmaksızın sinsice CO_2 retansiyonu gelişebilir. Oksijen tedavisi başlatıldıktan 30-60 dakika sonra AKG ölçülerek CO_2 retansiyonu ya da asidoz gelişmeksizin yeterli oksijenasyon sağlandığından emin olmak gerekir. Venturi maskeleriyle (yüksek akım gereçleri) kontrollü oksijen uygulanması nazal kanüllerden daha başarılıdır ancak hastalar bunu daha zor tolere etmektedirler (15).

Bronkodilatörler: Ataklar sırasında nefes darlığı yakınmasını azaltmak için bronkodilatör ilaçların dozu ve/veya sıklığı artırılmalıdır. İnhaler kısa etkili β_2 agonistler ile antikolinerjikler KOAH ataklarında birbirine eşit düzeyde bronkodilatasyon sağlar ve bu ilaçlar metilksantinlerden ve eski sempatomimetiklerden çok daha kuvvetlidir (42).

Yüksek doz inhaler β_2 agonist ve antikolinerjik tedavisinden yanıt alınamayan hastalarda veya şiddetli bronkospazm durumunda teofilin tedaviye eklenebilir. Ancak ciddi yan etkilerden kaçınmak için dozu dikkatli bir şekilde ayarlanmalı ve serum teofilin seviyesi monitörize edilmelidir.

Uzun etkili β_2 agonistler günde iki kez kullanımları nedeniyle tercih edilebilir. Uzun etkili β_2 agonist kullanan bir hastada, kısa etkili β_2 agonistler akut bronkospazmı çözmek amacıyla tedaviye eklenebilir.

KOAH atak tedavisinde bronkospazmı çözmek için, ölçülü doz inhalatörler ile nebulizatör kullanımı arasında etkinlik açısından bir fark yoktur. Ölçülü doz inhalatör ve “spacer” kullanamayacak kadar dispneik olan hastalarda nebulizatör kullanımı daha yararlı olmaktadır (43). Nebulizatör kullanan hastalarda iyileşme başladığı zaman tekrar ölçülü doz inhalere dönülmelidir.

Kortikosteroidler: KOAH ataklarında steroid tedavisinin etkinliğini araştıran yeterli çalışma yoktur. Yapılan çalışmalarda genellikle olumlu etkiler bildirilmiştir.

KOAH ataklarında oral veya intravenöz kortikosteroidlerin tedaviye eklenmesi ile FEV₁ değerinde hızla düzelme, semptomlarda hızla azalma, hastanede daha az yatma ve tedavi yetersizlik riskinde azalma elde edilebilir (44). Ağır atakta 0.5-1 mg/kg/gün dozunda prednizon (veya eş değeri) uygulanır. 1-2 haftada azaltılarak kesilir (3).

Antibiyotik tedavisi: KOAH alevlenmesinde enfeksiyon etkenleri viral ya da bakteriyel olabilir ve alevlenmelerde alt hava yollarında en çok rastlanan bakteriler *H. İnfluenza*, *S. Pneumoniae* ve *M. Catarhalis*'tir. Aşağıda belirtilen hastalara antibiyotik tedavisi başlanmalıdır (1).

- KOAH alevlenmesinde şu üç kardinal semptomu olan hastalarda: dispnede artış, balgam hacminde artış ve balgam pürülansında artış
- KOAH alevlenmesinde iki kardinal semptomu olan hastalarda; bu semptomlardan biri balgam pürülansında artış ise
- Mekanik ventilasyon (invaziv ya da noninvaziv) gerektiren ağır KOAH alevlenmesi olan hastalarda

Ventilasyon Tedavisi: KOAH alevlenmeleri olan hastalarda mekanik ventilasyon desteğinin başlıca amaçları mortalite ve morbiditeyi azaltmak ve semptomları gidermektir. Ventilasyon desteği hem negatif ya da pozitif basınçlı cihazlarla invaziv olmayan aralıklı ventilasyonu, hem de orotrakeal tüp ya da trakeostomi yoluyla uygulanan invaziv mekanik ventilasyonu kapsar. Noninvaziv mekanik ventilasyonun akut solunum yetersizliğinde respiratuar asidozu giderdiği, solunum hızını yavaşlattığı, nefes darlığının şiddetini azalttığı ve hastanede yatış süresini kısalttığı gözlenmiştir. Bu tedavinin başarısız olduğu olgularda invaziv mekanik ventilasyon denenmelidir (1).

1.9.5. KOAH'da Cerrahi Tedavi

1.9.5.1. Büllektomi

Büller genellikle 2 cm'den büyük, normal akciğer dokusu komşuluğunda ya da yaygın amfizemle görülen lezyonlardır. Büyüdüklerinde çevredeki normal akciğer dokusuna baskı yapabilirler. Büllerin ameliyat endikasyonları, non dispneik hastalarda; pnömotoraks, hemoptizi, bülün enfekte olması, göğüs ağrısı ve malignite kuşkusudur. Dispneik hastalarda büllektomi yapılarak yer kaplayan ve sağlam akciğeri komprese eden lezyonun çıkarılması, ekspiratuar havayolu basıncının ve ölü

boşluk ventilasyonun azaltılması amaçlanır. Bir hemitoraksın 1/3'ünden fazlasını dolduran, normal akciğeri komprese eden, zaman içinde büyüme gösteren tüm büllelerin semptomatik olsun ya da olmasın çıkarılması gerektiği bildirilmektedir (45).

1.9.5.2. Akciğer Hacim Küçültme Cerrahisi (AHKC):

Akciğerdeki hiperinflasyonu azaltmak amacıyla, bası yapan amfizemli alanların rezeksiyonunu sağlayan cerrahi işlemdir. AHKC ile VC, FEV₁ ve akciğerlerin elastik recoil gücü artmakta, solunum kas fonksiyonları düzelmekte, gaz değişimi, V/Q dengesizliği ve hemodinamik bozukluklar düzelmektedir (6).

1.9.5.3. Akciğer Transplantasyonu

Uygun şekilde seçilmiş bazı çok ileri KOAH hastalarında akciğer transplantasyonunun yaşam kalitesini ve fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir. FEV₁ değeri <%35, PaO₂ < 7.3-8.0 kPa (55-60 mmHg), PaCO₂ > 6.7 kPa (50 mmHg) ve sekonder pulmoner hipertansiyon gelişmesi transplantasyon kriterleridir. Ancak verici sorunu nedeniyle çok sınırlı uygulanan bir yöntemdir (1).

Yukarıdaki bilgiler ışığında bu çalışmamızda KOAH'lı olgularda uzun etkili bir antikolinergik olan tiotropium tedavisine eklenen inhale kortikosteroid kullanımının yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve solunum fonksiyonları üzerine olan etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi:

Şubat 2008-Ağustos 2009 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği tarafından GOLD kılavuzuna göre (1) semptomlar, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve SFT parametreleri göz önüne alınarak KOAH tanısı ile izlenen, son 6 haftadır stabil durumda olan ve bu süre içerisinde solunum yolu enfeksiyonu veya KOAH akut atağı geçirmemiş , yine GOLD Kılavuzu'na göre evre III veya IV olan 40 hasta çalışmaya alındı. Geçmişinde astım tanısı konulmuş, atopi ve periferik kan eozinofilisi ($\geq 600/\text{mm}^3$) olan hastalar ile çalışma sırasında KOAH dışında ek bir hastalık gelişen, yakın tarihte myokardial enfarktüs (MI) geçirmiş olan, kalp yetmezliği, bilinen semptomatik prostat hipertrofisi olan ve dar açılı glokomu saptanan hastalar çalışma dışı tutuldu.

Başlangıçta hastaların demografik verileri, sigara öyküleri, hastalık süreleri ve daha önceden kullandığı ilaçlar not edildi. Teofilin, inhaler antikolinergik ve/veya uzun etkili β_2 agonistler çalışmadan 48 saat önce, kısa etkili inhaler β_2 agonistler 12 saat önce, inhaler steroidler ise 2 hafta önce kesildi.

İnhaler ilaçların kesilmesini tolere edemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma süresi boyunca hastaların kurtarıcı ilaç kullanmasına izin verildi. Çalışmaya alınan olgular rastgele iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup 1) günde bir kez tiotropium inhaler kapsül 18 mcg (Spiriva İnhaler Kapsül, Boehringer Ingelheim, Almanya) ikinci gruba ise (Grup 2) günde bir kez tiotropium inhaler kapsül 18 mcg'a ek olarak sabah ve akşam 400 mcg budesonid inhaler kapsül (Miflonide 400 mcg inhaler kapsül, Novartis, İsviçre) verildi. Çalışmadaki her hasta 3 ay süreyle takip edildi.

Tüm olgulara başlangıçta ve 3. ayın sonunda ayrıntılı SFT yapıldı, MIP ve MEP değerleri ölçüldü. Ayrıca kas kitlesini yansıtan yağsız vücut kütlesi (YVK), vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı, yaşam kalitesi anketi uygulandı ve egzersiz kapasiteleri değerlendirildi.

Solunum Fonksiyon Testlerinin Ölçümü:

SFT kliniğimizde bulunan Medgraphics “Ultima series CPX 790705-209” cihazı ile oda ısısında, oturur pozisyonda, burun mandalı kullanılarak yapıldı. Rutin

testlerden FEV₁, FVC değerleri ve FEV₁/FVC oranı, ölçölerek kaydedildi. En az üç ölçüm yapılarak en iyi sonuçlar değerlendirilmeye alındı. Veriler Avrupa Solunum Derneği'nin tahmini değerlerine göre yorumlandı (46).

Akciğer volümleri body pletismograf (Medgraphics, Elite Series™ Pletismograph) ile ölçöldü. Residüel volüm (RV), torasik gaz volümü (TGV), hava yolu direnci (Raw), MIP ve MEP değerleri kaydedildi. MIP değeri RV düzeyinde en az 5 kez ölçöldü ve en iyi 3 değer kaydedildi (47-49).

Yağsız Vücut Kütlesinin (YVK) Ölçümü:

Yağsız vücut kütlesi, Single- frequency (50 kHz) biyoelektrik impedans analizatörü (Tanita Body Composition Analyzer, model TBF 300) ile ölçöldü.

Vücut Kitle İndeksinin (VKİ) Hesaplanması:

Vücut kitle indeksi (VKİ) ağırlık (kg)/Boy (m²) formölü ile hesaplandı.

Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi:

Yaşam kalitesi değerlendirilmesi St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)'in Türkçe versiyonu ile yapıldı. 76 sorudan oluşan anket karşılıklı görüşme yoluyla uygulandı ve testin açıklamasındaki formöllemlerle semptom, impakt, aktivite ve total skorlar hesaplandı (26).

Egzersiz Kapasitesinin Ölçümü:

Egzersiz kapasitesi 6dyt ile değerlendirildi. 6dyt kapalı bir alanda 30 m uzunluğunda (her 3 m işaretlenerek) düz zemin üzerinde her dakikada kalp hızı, borg skalasına göre dispne ve bacak yorgunluğu değerlendirilerek yapıldı. 6 dakika sonunda toplam yürödüğü mesafe metre cinsinden kaydedildi. Test için Amerikan Toraks Derneği'nin belirlediği kriterler dikkate alındı (50).

Tüm çalışma olgularına inhalasyon tekniklerini de içeren gerekli bilgiler verilerek, yazılı izinleri alındı. Çalışma için Üniversitemiz Etik Kurulu'ndan gerekli onay alındı.

İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiki değerlendirme için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 15.0 programı kullanıldı. Elde edilen veriler ortalama standart deviasyon olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmada Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmada ise yine nonparametrik bir test olan Wilcoxon testi uygulandı. p<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya her iki grupta toplam 40 hasta alınmakla birlikte, Grup 1'deki hastalardan 1'i kontrol dönemlerinde atakta olduğundan ve 3'ü ise kontrole gelmediğinden toplam 4 hasta çalışmadan çıkarıldı. Her iki gruptaki çalışmayı tamamlayan hastaların demografik özellikleri, başlangıç spirometrik ölçümleri ve solunum kas gücüne ait veriler tablo-2'de, yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve ortalama VKİ ile YVK değerlerine ait verileri ise tablo-3'de verilmiştir. Çalışmaya alınan her iki grup arasında tüm parametrelerde başlangıç değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 2: Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve başlangıç spirometrik değerleri

	Grup 1	Grup 2	p değeri
Hasta sayısı	16	20	
Hasta yaşı	62.62 ± 7.05	63.75 ± 10.13	>0.05
Cinsiyet (E/K)	14/2	16/4	>0.05
KOAH süresi (yıl)	4.8	5.1	>0.05
Mevcut/geçmiş sigara öyküsü	4/12	6/14	>0.05
Sigara (paket/yıl)	25.64 ± 6,54	26.55 ± 5.94	>0.05
FEV ₁ (L)	1.40 ± 0.23	1.21 ± 0.30	>0.05
FEV ₁ (%)	43.18 ± 4.83	41.90 ± 7.52	>0.05
FVC (%)	68.75 ± 7.83	61.70 ± 13.62	>0.05
FEV ₁ /FVC	55.87 ± 8.13	54.10 ± 8.33	>0.05
RV (%)	197.56 ± 49.75	226.00 ± 58.26	>0.05
TAK (%)	119.06 ± 16.92	128.10 ± 25.67	>0.05
Raw (%)	188.81 ± 102.21	224.25 ± 113.92	>0.05
MIP (cmH ₂ O)	-60.43 ± 20.60	-62.90 ± 17.80	>0.05
MEP (cmH ₂ O)	71.56 ± 20.18	67.65 ± 19.95	>0.05

FEV₁: 1. saniyedeki zorlu expiratuvar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, RV: Rezidüel volüm, TAK: Total akciğer kapasitesi, Raw: Havayolu rezistansı, MIP: Maksimal inspiratuvar basınç, MEP: Maksimal ekspiratuvar basınç.

Tablo 3: Çalışma gruplarının başlangıç yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve VKİ ile YVK değerleri.

	Grup 1	Grup 2	p değeri
SGRQ			
Semptom skoru	52.31 ± 16.20	59.75 ± 17.27	>0.05
Aktivite skoru	59.64 ± 18.62	71.46 ± 19.39	>0.05
İmpakt skoru	40.95 ± 9.78	50.43 ± 19.64	>0.05
Total skor	48.92 ± 9.00	58.27 ± 17.29	>0.05
6dyt (metre)	411.68 ± 79.92	406.35 ± 86.61	>0.05
VKİ (kg/ m ²)	25.88 ± 3.68	28.33 ± 6.91	>0.05
YVK (kg)	56.18 ± 5.69	53.19 ± 7.57	>0.05

SGRQ: Saint George respiratory questionnaire, 6dyt: 6 dakika yürüme testi VKİ: Vücut kitle indeksi, YVK: Yağsız vücut kütlesi.

Çalışmaya alınan her iki grup 3 ay izlendikten sonra solunum fonksiyonları ve diğer parametreler açısından tekrar değerlendirildiğinde, yine tüm parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (Tablo: 4 ve 5).

Tablo 4: Çalışma gruplarının 3. ayın sonundaki spirometrik değerleri

	Grup 1	Grup 2	p değeri
FEV ₁ (L)	1.49 ± 0.31	1.32 ± 0.37	>0.05
FEV ₁ (%)	48.43 ± 8.89	47.20 ± 13.14	>0.05
FVC (%)	67.12 ± 13.18	61.35 ± 15.19	>0.05
FEV ₁ /FVC	58.75 ± 7.97	56.00 ± 6.96	>0.05
RV (%)	191.81 ± 47.08	219.65 ± 40.86	>0.05
TAK (%)	118.06 ± 19.29	121.95 ± 19.25	>0.05
Raw (%)	137.75 ± 70.74	178.65 ± 97.46	>0.05
MIP (cmH ₂ O)	-58.31 ± 19.56	-55.50 ± 18.79	>0.05
MEP (cmH ₂ O)	69.93 ± 20.06	64.45 ± 19.11	>0.05

FEV₁: 1. saniyedeki zorlu expiratuvar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, RV: Rezidüel volüm, TAK: Total akciğer kapasitesi, Raw: Havayolu rezistansı, MIP: Maksimal inspiratuvar basınç, MEP: Maksimal ekspiratuvar basınç.

Tablo 5: Çalışma gruplarının 3. ayın sonunda yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve VKİ ile YVK değerleri.

	Grup 1	Grup 2	p değeri
SGRQ			
Semptom skoru	56.24 ± 18.24	54.46 ± 17.25	>0.05
Aktivite skoru	63.10 ± 18.77	64.36 ± 18.59	>0.05
İmpakt skoru	45.09 ± 10.49	42.89 ± 15.77	>0.05
Total skor	48.92 ± 9.00	58.27 ± 17.29	>0.05
6dyt (metre)	403.18 ± 69.73	429.45 ± 83.97	>0.05
VKİ (kg/ m ²)	25.68 ± 3.24	28.94 ± 6.99	>0.05
YVK (kg)	55.98 ± 6.00	53.53 ± 5.68	>0.05

SGRQ: Saint George respiratory questionnaire, 6dyt: 6 dakika yürüme testi VKİ: Vücut kitle indeksi, YVK: Yağsız vücut kütlesi.

Her bir grup kendi içinde, çalışmanın başlangıcı ile sonunda elde edilen değerlere göre karşılaştırıldığında;

Grup-1’de FEV₁ (hem litre hem de beklenen değer %’si olarak) ve FEV₁/FVC değerlerinin 3. ayın sonunda başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde arttığı tespit edildi (sırasıyla; p=0.010, p=0.006 ve p=0.024). Diğer parametrelerde ise anlamlı bir değişiklik görülmedi (Tablo-6 ve 7).

Grup-2’de spirometrik ölçümlerden sadece FEV₁’de hem litre hem de beklenen %’si olarak anlamlı bir yükselme bulunurken (sırasıyla p=0.040 ve p=0.015), diğer ölçümlerde herhangi bir değişiklik saptanmadı (Tablo-8 ve 9). Ayrıca grup-2’de grup-1 ‘den farklı olarak 6dyt mesafesinde (p=0.005) ve SGRQ anketi skorlarında anlamlı değişiklikler olduğu gözlemlendi (semtom skoru için: p=0.009, impakt skoru için: p=0.001, aktivite skoru için: p=0.002 ve total skor için: p=0.001) (Şekil-6).

Tablo 6: Grup-1’de çalışmanın başlangıcı ve sonunda elde edilen spirometrik değerler.

	Başlangıç	3. ay	p değeri
FEV ₁ (L)	1.40 ± 0.23	1.49 ± 0.31	0.010
FEV ₁ (%)	43.18 ± 4.83	48.43 ± 8.89	0.006
FVC (%)	68.75 ± 7.83	67.12 ± 13.18	>0.05
FEV ₁ /FVC	55.87 ± 8.13	58.75 ± 7.97	0.024
RV (%)	197.56 ± 49.75	191.81 ± 47.08	>0.05
TAK (%)	119.06 ± 16.92	118.06 ± 19.29	>0.05
Raw (%)	188.81 ± 102.21	137.75 ± 70.74	>0.05
MIP (cmH ₂ O)	-60.43 ± 20.60	-58.31 ± 19.56	>0.05
MEP (cmH ₂ O)	71.56 ± 20.18	69.93 ± 20.06	>0.05

FEV₁: 1. saniyedeki zorlu expiratuvar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, RV: Rezidüel volüm, TAK: Total akciğer kapasitesi, Raw: Havayolu rezistansı, MIP: Maksimal inspiratuvar basınç, MEP: Maksimal ekspiratuvar basınç.

Tablo 7: Grup-1’de çalışmanın başlangıcı ve sonunda elde edilen yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve VKİ ile YVK değerleri.

	Başlangıç	3. ay	p değeri
SGRQ			
Semptom skoru	52.31 ± 16.20	56.24 ± 18.24	>0.05
Aktivite skoru	59.64 ± 18.62	63.10 ± 18.77	>0.05
İmpakt skoru	40.95 ± 9.78	45.09 ± 10.49	>0.05
Total skor	48.92 ± 9.00	48.92 ± 9.00	>0.05
6dyt (metre)	411.68 ± 79.92	403.18 ± 69.73	>0.05
VKİ (kg/ m ²)	25.88 ± 3.68	25.68 ± 3.24	>0.05
YVK (kg)	56.18 ± 5.69	55.98 ± 6.00	>0.05

SGRQ: Saint George respiratory questionnaire, 6dyt: 6 dakika yürüme testi VKİ: Vücut kitle indeksi, YVK: Yağsız vücut kütlesi.

Tablo 8: Grup-2’de çalışmanın başlangıcı ve sonunda elde edilen spirometrik değerler.

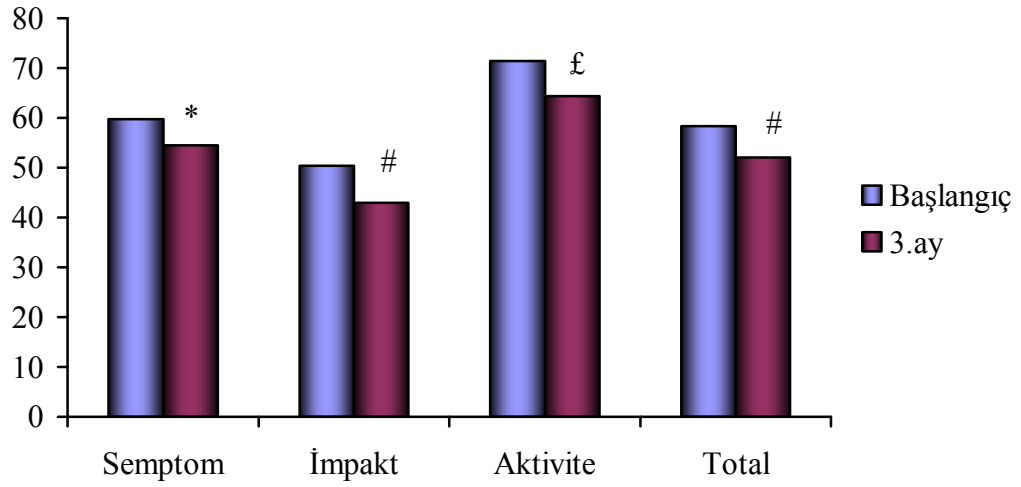
	Başlangıç	3. ay	p değeri
FEV ₁ (L)	1.21 ± 0.30	1.32 ± 0.37	0.040
FEV ₁ (%)	41.90 ± 7.52	47.20 ± 13.14	0.015
FVC (%)	61.70 ± 13.62	61.35 ± 15.19	>0.05
FEV ₁ /FVC	54.10 ± 8.33	56.00 ± 6.96	>0.05
RV (%)	226.00 ± 58.26	219.65 ± 40.86	>0.05
TAK (%)	128.10 ± 25.67	121.95 ± 19.25	>0.05
Raw (%)	224.25 ± 113.92	178.65 ± 97.46	>0.05
MIP (cmH ₂ O)	-62.90 ± 17.80	-55.50 ± 18.79	>0.05
MEP (cmH ₂ O)	67.65 ± 19.95	64.45 ± 19.11	>0.05

FEV₁: 1. saniyedeki zorlu expiratuvar volüm, FVC: Zorlu vital kapasite, RV: Rezidüel volüm, TAK: Total akciğer kapasitesi, Raw: Havayolu rezistansı, MIP: Maksimal inspiratuvar basınç, MEP: Maksimal ekspiratuvar basınç.

Tablo 9: Grup-2’de çalışmanın başlangıcı ve sonunda elde edilen yaşam kalitesi, egzersiz kapasitesi ve VKİ ile YVK değerleri.

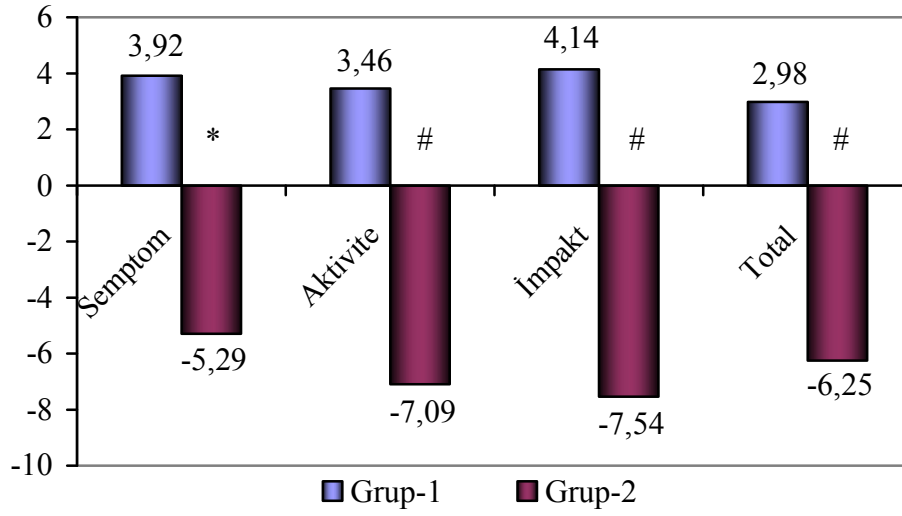
	Başlangıç	3. ay	p değeri
SGRQ			
Semptom skoru	59.75 ± 17.27	54.46 ± 17.25	0.009
Aktivite skoru	71.46 ± 19.39	64.36 ± 18.59	0.002
İmpakt skoru	50.43 ± 19.64	42.89 ± 15.77	0.001
Total skor	58.27 ± 17.29	58.27 ± 17.29	0.001
6dyt (metre)	406.35 ± 86.61	429.45 ± 83.97	0.005
VKİ (kg/ m ²)	28.33 ± 6.91	28.94 ± 6.99	>0.05
YVK (kg)	53.19 ± 7.57	53.53 ± 5.68	>0.05

SGRQ: Saint George respiratory questionnaire, 6dyt: 6 dakika yürüme testi VKİ: Vücut kitle indeksi, YVK: Yağsız vücut kütlesi.

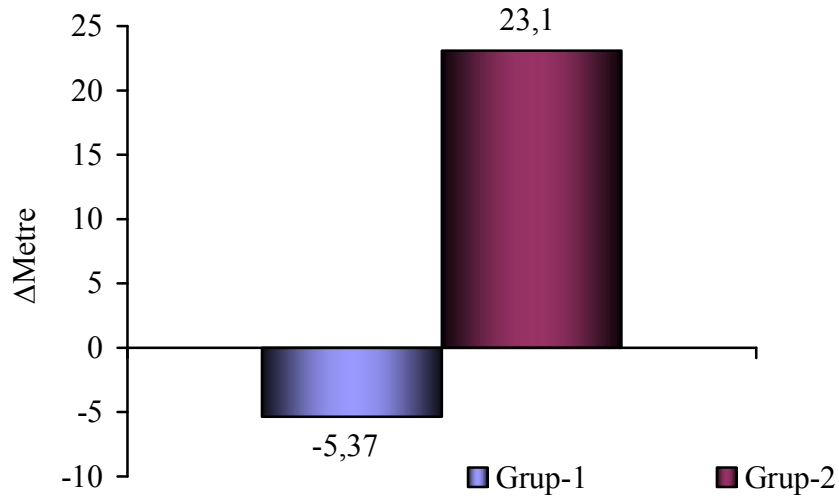


Şekil-4: Grup-2’de çalışmanın başlangıç ve 3. ayında hastalarda uygulanan SGRQ anketinin ortalama skorlarının dağılımı (*: $p = 0.009$, #: $p = 0.001$ ve £: $p = 0.002$).

Çalışmanın başlangıcı ile sonu arasında elde edilen değerlerdeki değişime bakıldığında ise yaşam kalitesi anketi skorlarının grup-2’de azalırken grup-1’de yükseldiği ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu (semptom skoru için $p=0.009$, aktivite, impakt ve total skorlar için $p=0.001$) görüldü (Şekil-5 ve 6). 6 dyt’de grup-1’de ortalama 5,37 metre azalma saptanırken grup-2’de ortalama 23.1 metre artış olduğu aradaki farkında istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0.018$) saptandı (Şekil-7 ve 8). Her iki grupta FEV₁ değerlerinde hem litre hem de beklenin yüzdesi olarak artma saptanmasına rağmen iki grup arasında ortalama artış miktarları açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil-5: Her iki çalışma grubunda SGRQ anketi skorlarında meydana gelen değişiklikler (*: $p = 0.009$, #: $p = 0.001$, veri etiketleri ortalama değişiklikleri yansıtmaktadır).



Şekil-6: Her iki çalışma grubunda 6dyt sonucu elde edilen mesafelerde meydana gelen değişiklikler (Δ metre) ($p = 0.018$, veri etiketleri ortalama değişiklikleri yansıtmaktadır).

4. TARTIŞMA

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı havayollarının inflamasyonu ile seyreden genellikle ilerleyici, kısmen reverzibl, ancak önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır (1). KOAH'ın patogenezinde havayolu inflamasyonunun rol oynadığı bilinmektedir. Bu nedenle erken dönemde havayollarında oluşan bu inflamasyonun antiinflamatuvar ajanlar ile tedavi edilerek hastalığın ilerlemesinin engellenmesi amaçlanmaktadır. Bugün stabil KOAH tedavisinde uzun etkili B₂ agonist ve/veya uzun etkili antikolinergik ajanlar kullanılmaktadır. Bu tedavi ile semptomatik iyileşme sağlanmakta ancak altta yatan esas patoloji olan inflamasyon tedavi edilememektedir. KOAH'da antiinflamatuvar olarak uygulanan oral kortikosteroidlerin semptomları azalttığı ve özellikle ataklarda olmak üzere prognozu iyileştirdiği bilinmektedir. Ancak bu ilaçların ciddi sistemik yan etkileri uzun süre kullanımını engellemektedir. Bu nedenle son yıllarda KOAH tedavisinde inhale steroidlerin yeri ile ilgili çalışmalarla konu aydınlatılmaya çalışılmaktadır (51). Bu amaçla yapılan çalışmamızda da rutin bronkodilatör tedaviye inhaler steroid eklenmesinin solunum fonksiyonları üzerine ek bir etkisinin olmadığı ancak egzersiz kapasitesi ve yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gözlenmiştir.

Inhale steroidlerin dolaşıma emildiği ve yüksek dozlarda kullanıldığında osteoporoz, adrenal supresyon, katarakt ve glokom gibi önemli klinik yan etkilerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir (52). Bu nedenle bu yan etkileri en az düzeye indirebilmek için hastanın gereksinimine göre doz ayarlaması yapılması önerilmektedir. Bugün için maliyeti de göz önüne alındığında yüksek dozda kullanılan inhaler kortikosteroid tedavi ağır ve çok ağır aynı zamanda yılda iki veya daha sık atak geçiren semptomatik olan KOAH'lı olgularda önerilmektedir (53).

KOAH'da inhale kortikosteroidlerin havayolu obstrüksiyonu üzerine etkilerini araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar çelişkilidir. Bazılarında solunum fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğu bulunurken bazılarında etkisiz olduğu gösterilmiştir. Watson ve ark.'nın (54) 9 ay boyunca günlük 1200 mcg budesonide kullandıkları tek körlü çalışmalarında akciğer fonksiyonları üzerine yararlı etkilerinin olmadığını gösterirken Kertjens ve ark. (55) 3 aylık tedaviden sonra SFT'lerinde cevap alınabileceğini söylemektedir. Dompeling ve ark. (56) çalışmalarında 800 µg beclametazone kullanan orta düzey

KOAH'ı olan 26 hastada ilk 6 ayda prebronkodilatör FEV₁ düzeyinde yükselme izlerken ikinci 6 ayda tekrar düşme olduğunu gözlemlemişlerdir. Her iki çalışmada da havayolu reversibilitesi ve alerji gibi astmatik özellikleri olan KOAH'lı hastaların çalışmaya alınmasının bu erken cevaba katkısının olabileceği düşünülmüştür (57). Daha yeni çalışmalarda inhale kortikosteroidlerle kısa dönemli tedavilerin akciğer fonksiyonlarını etkilediği belirtilmiştir. Örneğin Thompson ve ark.'nın (58) yaptığı çalışmada üç aylık tedavi sonrası flutikazone tedavisinin plaseboya kıyasla daha yüksek prebronkodilatör FEV₁ değeri ile sonuçlandığı ve yine benzer bir şekilde Paggiaro ve ark.'nın (59) yaptığı bir çalışmada plasebo grubunda FEV₁ değerinin 1.52 litreden 1.48 litreye düştüğü, flutikazone propiyonat grubunda ise 1.60 litreden 1.71 litreye yükseldiği ve 6 aylık tedavinin sonunda orta ciddi KOAH'ta flutikazone propiyonatın FEV₁ düzeyinde ortalama 0.15 litrelik değişiklik yaptığı gösterilmiştir.

Son yıllarda stabil KOAH tedavisinde inhaler steroidlerin kısa ve uzun dönem kullanımlarını araştıran büyük serileri içeren çalışmalar yapılmıştır. EUROSCOP çalışmasında dokuz Avrupa ülkesinde 65 yaş altında hafif-orta düzeyde KOAH'ı olan 1277 hasta çalışmaya alınmış ve günde 800 µg budesonide 3 yıl boyunca uygulanmıştır. Çalışma sonucunda 3 yıllık ortalama FEV₁ düşüşü plasebo grubunda 180 ml, inhale steroid grubunda ise 140 ml olarak saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir. Yaşam kalitesinin değerlendirilmesinde budesonid grubunda anlamlı bir üstünlük görülmüş ancak alevlenmeler açısından 2 grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir (60). Kopenhag çalışması 290 stabil KOAH'lı hastalarda yapılmış ve 6 ay boyunca 1200 µg/gün ardından 30 ay 800 µg/gün budesonid veya 36 ay plasebo verilen gruplardaki postbronkodilatör FEV₁ düşüşü alevlenme sıklığı süresi ve semptomlar açısından anlamlı fark saptanmamıştır (61).

İngilterede 18 merkezde yapılan ISOLDE çalışmasında orta –ciddi KOAH'ta inhale flutikazone propiyonatın solunum fonksiyonları, alevlenme ve yaşam kalitesi üzerine olan etkileri araştırıldığında FEV₁'deki düşmenin ilk 3 ayda daha fazla olmak üzere plasebo grubuna kıyasla %32 daha az olduğu gösterilmiştir. Daha ağır olan olgularda ve ilk yıl içinde belirgin olmak üzere alevlenmelerde %25 oranında ve hastaneye yatış sayısında azalma, yaşam kalitesinde ise artma saptanmıştır (62). Yine 42 ülkenin katılımıyla gerçekleşen 5343 hastanın verilerinin değerlendirildiği TORCH çalışmasında flutikazone propionatın tek başına veya salmeterolle kombine

kullanıldığı zaman yıllık FEV₁ kaybını azalttığı gösterilmiştir (63). Bizim çalışmamızda ise bronkodilatör tedaviye inhaler steroid eklenmesinin solunum fonksiyonları üzerine ek bir yarar sağlamadığı görülmüştür. Yukarıda da belirttiğimiz gibi inhaler steroidlerin KOAH'lı hastalarda solunum fonksiyonları üzerine ait etkilerinin incelendiği daha önceki çalışmalarda elde edilen sonuçlarda çelişkiler mevcuttur. Bunun nedeni seçilen hasta gruplarının benzer olmaması olabilir.

Yaptığımız literatür incelemelerinde, inhaler steroidlerin KOAH'lı hastalardaki RV ve TAK üzerine direkt etkilerini inceleyen çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak John ve ark. (64) yaptığı 12 haftalık çift körlü bir çalışmada beklometazonun KOAH'lı hastalarda FEV₁ düzeyini etkilenmezken hiperinflasyonun göstergesi olan RV/TAK yüzdesini %144'ten %131'e geriletmediği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise inhaler steroid kullanımının RV ve TAK üzerine anlamlı etkilerinin olmadığı gözlenmiştir.

Rochester ve ark. (65) KOAH'lı hastalarda normal insanlara göre daha düşük Pimax (MIP) ve Pemax (MEP) değerleri bulmuştur. Pimax'daki azalmanın hiperinflasyona bağlı olduğunu Pemax değerindeki azalmanın ise diffüz kas güçsüzlüğüne (düşük VKİ, hipokalemi, sistemik steroid kullanımı, hipoksemi) bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. KOAH'lı hastalarda solunum kas gücü üzerine inhaler kortikosteroidlerin etkilerini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Ancak Jardim ve ark.'nın (66) yaptığı bir çalışmada sağlıklı insanlar üzerinde inhaler flusonolide kullanımının periferik veya respiratuar kas gücü üzerine akut veya klinik bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda da benzer bir şekilde inhaler steroid kullanımının solunum kas gücü üzerine pozitif bir etkilerinin olmadığı gibi herhangi bir negatif etkilerinin de olmadığı gözlenmiştir.

KOAH'lı hastalarda Raw değeri artarken Gaw değerleri azalır (21). Literatür taramalarımızda inhaler steroidlerin KOAH'lı hastalardaki Raw değerleri üzerine etkilerini araştıran bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Ancak uzun vadeli bir çalışmada 3 yıl boyunca düşük doz (200 µg) budesonide kullanan astım bronşialeli hastalarda bronşial hiperreaktivite ve Raw değerlerinde anlamlı düşme olduğu, Gaw değerinin yükseldiği, böylece pulmoner fonksiyonları iyileştirme yoluyla akut ataktan koruduğu gösterilmiştir (67). Mevcut çalışmamızda bronkodilatör tedaviye inhaler

steroid eklenmesinin KOAH'lı hastalarda havayolu direnci üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlemlendi.

Literatürlerde inhaler steroidlerin KOAH'lı hastalardaki YVK üzerine etkilerini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Ancak steroid tedavisi kullanan astım bronşiale tanısı olan bayan hastalar üzerinde yapılan çalışmada sistemik steroid tedavisinin özellikle alt ekstremiteelerde YVK kaybına neden olurken inhaler steroidlerin vücut YVK içeriğindeki değişiklikleri ağırla etmediği gözlemlenmiştir (68). KOAH'lı 64 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise KOAH'lı hastalardaki YVK kaybının akciğer fonksiyonlarındaki bozulma, devam eden sigara tüketimi ve sık alevlenmelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir ve yine sistemik steroid kullanımına devam eden hastalarda YVK'da düşme olduğu gözlemlenmiştir (69). Bizim yaptığımız çalışmamızda ise 3 ay süreyle inhaler steroid kullanan hastalarda kontrol grubuna göre YVK ve VKİ açısından anlamlı farklılık izlenmemiştir ancak çalışmanın süresi kısa olduğundan belki plasebo kontrollü daha uzun vadeli bir çalışmada farklı sonuçlar elde edilebilir.

KOAH'lı hastalarda yaşam kalitesi zamanla bozulur. Inhaler kortikosteroidlerle düzenli tedavinin yaşam kalitesi üzerine etkileri tartışmalıdır. Bourbeau ve ark.'nın (70) yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada 2 hafta oral prednizolon tedavisi aldıktan sonra rastgele 2 gruba ayrılan hastalardan bir gruba 6 ay boyunca plasebo diğer gruba günlük 1600 µg budesonide kullandığında yaşam kalitesi açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Akciğer Sağlığı Çalışma II'de inhaler kortikosteroidlerin yaşam kalitesi ölçümleri üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (71).

Bunun tam tersi Calverley ve ark.'nın (72) 1022 hastayı kapsayan çalışmasında budesonid-formoterol kombinasyonunun hastalarda yaşam kalitesinde anlamlı oranda düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir. Başka birçok çalışmada da uzun etkili bir bronkodilatör bir ajana inhaler steroid eklenmesinin yaşam kalitesini bu ilaçların tek tek kullanılmalarına göre daha fazla düzelttiği bildirilmiştir (73-76). Yine yukarıda belirtilen büyük serili uzun vadeli çalışmalarda da inhaler steroid kullanımının KOAH'lı hastalarda yaşam kalitesi üzerine olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir (63, 64). Bizim çalışmamızda da uzun etkili bronkodilatör bir tedaviye inhaler steroid eklenmesinin yaşam kalitesi anketi skorlarını olumlu yönde etkilediği

görülmüştür. Solunum fonksiyonlarında ek bir yarar saptanmadan, yaşam kalitesinde iyileşmenin görülmesi, solunum anketinin hastalığın havayolu kısıtlılığından farklı özelliklerini de yansıtmaması olabilir.

KOAH'lı olgularda egzersiz kapasitesinin değerlendirilmesi de büyük önem taşımaktadır. Bunun için kullanılan en basit ve maliyeti olmayan testlerden biri 6dyt'dir. Diğer egzersiz testlerinde olduğu gibi hastanın medikal tedaviden ne kadar yarar sağlayacağını değerlendirmede önemli bir kriterdir (77).

Literatürde inhaler steroidlerin 6dyt üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. Ağır irreversibl hava yolu obstrüksiyonu olan bir grup hastada inhaler steroid kullanımı ile plasebo arasında 6dyt arasında fark bulunamamıştır (78). Yıldırım ve ark.'nın (79) yaptığı bir başka çalışmada ise uzun etkili bronkodilatör alan bir grup KOAH'lı hasta inhaler steroid + uzun etkili bronkodilatör tedavisi alan bir başka grup KOAH'lı hasta ile karşılaştırılmış ve inhaler steroid kullanan grupta 6 haftanın sonunda yürüme mesafesindeki artışın diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olduğu gözlenmiştir. Gene Paggiaro ve ark.'nın (59) yaptığı benzer bir çalışmada da flutikazone propiyonat alan hastalarda plaseboya göre yürüme mesafesinin daha uzun olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise yukarıda belirtilen son 2 çalışmaya benzer şekilde budesonide+tiotropium kullanan hasta grubunda tek tiotropium kullanan gruba göre yürüme mesafesinde istatistiksel olarak anlamlı artma izlendi ve bunun hastaların günlük semptomlarında ve subjektif yakınmalarındaki azalmayla ilişkili olabileceği düşünüldü.

Literatürlerde rastladığımız tiotropium ve budesonide kombinasyonunun kullanıldığı tek çalışmada ise 6 haftalık tedavi sonrası hastaların yaşam kalitelerinde ve egzersiz kapasitelerinde düzelme olduğu FEV₁'deki değişikliklerin ise tek tiotropium kullanan gruba kıyasla anlamlı olmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda düşük doz kullanıldığında budesonidin tiotropiumun etkinliğini artırabileceği düşünülmüştür (77).

Sonuç olarak çalışmamızda uzun etkili bir inhaler antikolinergik olan tiotropiuma inhaler steroid eklenmesinin solunum fonksiyonları üzerinde anlamlı değişikliklere yol açmadığı, ancak yaşam kalitesi ve egzersiz performansı üzerine anlamlı etkilerinin olduğu saptandı. Çalışmamız literatürde tiotropium ve inhale bir

steroid ajanın kullanıldığı sınırlı sayıdaki çalışmalardan biri olması açısından önemlidir. Ancak çalışma tek merkezde yapıldığından ve süresi kısa olduğundan bu çalışmanın sonuçları tüm KOAH'lı hasta popülasyonuna genelleştirilemez. Gelecekte inhaler kortikosteroidlerin KOAH'lı hastalarda özellikle yaşam kalitesi ve egzersiz kapasitesi üzerine olan etkilerini daha iyi anlayabilmemiz için daha geniş hasta popülasyonunun kullanıldığı, daha uzun süreli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

5. KAYNAKLAR

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. National Heart Lung and Blood Institute/World Health Organisation (Based on an April 1998 NHLBI/WHO Workshop). Updated 2008: 1-68.
2. American Thoracic Society. Standarts of the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 77-120.
3. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks dergisi 2000; 1(Ek-2) : 1-25.
4. Mannino DM. COPD: Epidemiology, Prevalance, Morbidity and Mortality, and Disease Heterogeneity. Chest 2002; 121(Suppl 5.) : 121-126.
5. Kocabaş A. KOAH epidemiyoloji ve doğal gelişim. Umut S Erdinç E (Eds.) . Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları sayı: 2 İstanbul Turgut Yayıncılık 2000: 8-25.
6. Tatlıcıoğlu T. Tanım. Türkiye Klinikleri KOAH Özel sayısı. Ankara: 2005; 1: 1-23.
7. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, GOLD Scientific Commitee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256-1276.
8. Yıldırım N. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Patogenezi Umut S. Erdinç E. (Eds.). Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları sayı: 6, İstanbul Galenos Yayıncılık 2008: 36-59.
9. Erk M. Göğüs Hastalıkları Cilt 2. 1. baskı Cerrahpaşa Tıp Faköltesi yayınları, İstanbul Nobel Tıp Kitabevi 2001: 661-689.

10. Repine JE, Bast A, Lankhorst I, The Oxidative Stres Study Group. Oxidative stres in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 341-357.
11. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, Bast A. İncresed exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-816.
12. Shapiro SD, Snider GL, Rennard SI. Obstructive diseases. Mason RJ, Broaddus VC, Murray JF, Nadel JA (Eds.). *Textbook of respiratory medicine*. 4. baskı, Philedelphia: Elsevier Saunders, 2005: 1115-1167.
13. Hansel TT, Barnes PJ. Clinical aspects of COPD. Hansel TT, Barnes PJ (Eds.) *An Atlas of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 1. baskı, London: The Patrhenon Publishing Group, 2004: 77-115.
14. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. *Eur Respir Mon* 1998; 8: 6-24.
15. Celli BR, MacNee W and commitee members. Standarts for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. ATS/ERS tasc force. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-946.
16. Amerikan thoracic society. Lung function testing: selection reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1201-1218.
17. Erturan S. Spirometrik İnceleme. N Yıldırım (Ed.). *Akciğer Fonksiyon Testleri* İstanbul Turgut Yayıncılık 2004: 35-40.
18. Erk Müzeyyen. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında yapısal değışikliklerin akciğer fonksiyonları ile ilişkisi. *Türk Toraks Dergisi* 2000 1; 3: 71- 82.
19. Saryal S. KOAH'da tanı yöntemleri. Umut S, Erdiñç E (Eds.). *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı*. 1. baskı, İstanbul Turgut Yayıncılık, 2000: 63-83.
20. BTS guidelines for the management of COPD. The COPD guidelines group of standarts of care committee of BTS. *Thorax* 1997; 52: 1-26.

21. Saryal S. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Solunum Fonksiyon Testleri Umut S, Erdinç E. (Eds.). Tanımdan Tedaviye KOAH İstanbul Galenos Yayıncılık 2008: 93-106.
22. Pride NB, Ingram RH, Lim TK. Interaction between parenchyma and airways in COPD and in asthma. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 1446-1449.
23. Wagner PD. Effects of COPD on gas Exchange. Cherniack NS (Ed.). Chronic obstructive pulmonary disease. 2. baskı, philedelphia: WB Saunders Co. 1991: 73-79.
24. Saryal S, Çelik G, Karabıyıkoglu G. Distinctive features and long term survival of reversible and chronic hypercapnic patients with COPD. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54: 212-216.
25. Ferrer M, Alonso J, Morera J, Marrades RM, Khalaf A, Aguar MC, et al. Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life. The quality of life of chronic obstructive pulmonary disease study group. Ann Intern Med 1997; 127: 1072-1079.
26. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 1992; 145: 1321-1327.
27. Calverley PMA, Pearson MG. Clinical and laboratuary assesment. Calverley PMA, Mac nee W, Pride NB, Rennard SI (Eds.). Chronic obstructive pulmonary disease 2nd.Ed. london, Arnold, 2003: 282-309.
28. Koçyiğit E. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Arseven O. (Ed.) . Akciğer hastalıkları. İstanbul, Nobel tıp kitabevi 2002: 145-158.
29. O'Brien C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Thorax 2000; 55: 635-642.
30. Günen H. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Klinik Bulgular ve Tanısal Yaklaşım. Umut S, Ertürk E. (Eds.). Tanımdan Tedaviye KOAH. 1. baskı İstanbul, Galenos Yayıncılık 2008: 83-92.

31. Belmonte KE. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Proc of ATS 2005; 2: 297-304.
32. van Noord JA, Bantje T A. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000; 55: 289-294.
33. Abramson MJ, Crocket AJ. COPDX: An update of guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease with a review of recent evidence. Med J Aust 2006; 184(Suppl 7): 342-345.
34. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. Chest 2003; 124(Supply 5):1743-8.
35. O'Donnel DE, Lam MIU, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 542-549.
36. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 2002: 699-719.
37. Mahler DA The effect of inhaled beta2-agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease J Allergy Clin Immunol. 2002; 110 (Suppl 6): 298-303.
38. Steiropoulos P, Tzouvelekis A, Bouros D. Formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2008; 3: 205-215.
39. Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, Mortimer K. Safety of inhaled corticosteroids. Proc Am Thorac Soc. 2004; 1: 171-175.
40. ZuWallack A, Zu Wallack R. Theophylline and phosphodiesterase inhibitors Celli B (Ed.). Pharmacotherapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease New York, Merkel Dekker, 2004: 240-258.
41. Özemsi M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında tedavi ve korunma. Türkiye Klinikleri Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Özel sayısı. 2003; 1: 25-30

42. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. Evidence bas efor management of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2001; 134: 595-599.
43. McCrory DC, Brown C, Gelfand S, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190-1209.
44. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 407-412.
45. Deslauriers J, Gregoire J, LeBlanc, P. Bullous and bleb diseases of the lung. Shields TW, LoCicero III J, Ponn RB, Rusch VW (Ed.). *General Thoracic Surgery*. Philedelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 1168-1186.
46. Standardized lung function testing European Community for Steel and Coal, Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1993; 6: 16.
47. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6 (Suppl. 16): 5-40.
48. American Thoracic Society, European Respiratory Society. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 518-624.
49. Windisch W, Hennings E, Soricther S, Hamm H, Crie CP. Peak or plateau maximal inspiratory mouth pressure: which is best? *Eur Respir J* 2004; 23: 708-713.
50. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the six minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 11-17.
51. Erdiñ E, Gürgün A. Kronik obstrüktif akciğer hastalıklarında inhale kortikosteroidler. Umut S, Erdiñ E (Eds.). *Toraks kitapları: Tanımdan*

tedaviye kronik obstrüktif akciğer hastalığı. Türk Toraks Derneği Yayınları, İstanbul Galenos Yayıncılık 2008: 168-176.

52. Tattersfield AE, Harrison TW, Hubbard RB, Mortimer K. Safety of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 171-175.
53. Burge S. Should inhaled corticosteroids be used in the long term treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Drugs* 2001; 61: 1535-1544.
54. Watson A, Lim TK, Joyce H, Pride NB. Failure of inhaled corticosteroids to modify bronchoconstrictor or bronchodilator responsiveness in middle-aged smokers with mild airflow obstruction. *Chest* 1992; 101: 350-355.
55. Kertjens HA, Brand PL, Hughes MD, Robinson NJ, Postma DS, Sluiter HJ, et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. Dutch chronic non-specific lung disease study group. *N Engl J Med*. 1992; 327: 1413-1419.
56. Dompeling E, Van schayck CP, Molema J, Folgering H, van Grunsven PM, van Weel C. Inhaled beclomethazone improves the course of asthma and COPD. *Eur Respir J* 1992; 5: 945-952.
57. Cazzola M, Matera MG, Pauwels R. Corticosteroids in COPD. Celli BR (Ed.). *Pharmacotherapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 1. baskı, New york: Merkel Dekker, 2004: 265-298.
58. Thompson WH, Carvalho P, Souza JP, Charan NB. Controlled trial of inhaled fluticasone propionate in moderate to severe COPD. *Lung* 2002; 180: 191-201.
59. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773-780.
60. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long term treatment with inhaled budesonide in persons with mild in chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J. Med* 1999; 340: 1948-1953.

61. Vestbo J, Sørensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353: 1819-1823.
62. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-1303.
63. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178 (suppl 4): 332-338.
64. John M, Bosse S, Oltmanns U, Schumacher A, Witt C. Effects of inhaled HFA beclomethasone on pulmonary function and symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1418-1424.
65. Rochester DF, Braun NM. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 42-47.
66. Jardim JR, Camelier A, Dal Corso S, Rodriques JE. Strength and endurance of the respiratory and handgrip muscles after the use of fluticasone in normal subjects. *Respir Med* 2007; 101: 1594-1599.
67. Weng JL, Zheng YS, Ma QF. The long term effect of small dose budesonide turbuhaler in mild bronchial asthma. *Zhonghua Jie He He Hu Xi ZA Zhi* 2005; 28: 88-92 (Abstract).
68. Targowski T, Frank-Piskorska A, Jahnz-Rozyk K, Plusa T. Influence of chronic glucocorticosteroid therapy on fat free mass in women with severe bronchial asthma. *Pol Merkuriusz Lekarski* 2004;17: 567-570 (Abstract).
69. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, Polkey MI. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2007; 13: 8-25.

70. Bourbeau J, Rouleau MY, Boucher S. Randomised controlled trial of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 477-482.
71. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-1909.
72. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-919.
73. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-456.
74. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
75. Hanania NA, Darken P, Horstman D, Reisner C, Lee B, Davis S, et al. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/ salmeterol (50 microg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-843.
76. Um SW, Yoo CG, Kim YW, Han SK, Shim YS. The combination of tiotropium and budesonide in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci.* 2007; 22: 839-845.
77. Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 744-757.
78. O'Brien A, Russo-Magno P, Karki A, Hiranniramol S, Hardin M, Kaszuba M, et al. Effects of withdrawal of inhaled steroids in men with severe irreversible airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 365-371.
79. Yıldırım N. Stabil KOAH'da uzun süreli inhaler kortikosteroid tedavi. *Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH).* Umut S, Yıldırım N (Eds.). İstanbul

üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim dalı Kitap
Dizisi-4. İstanbul, Turgut Yayıncılık 2005: 126-136.

6. ÖZGEÇMİŞ

17.05.1980 tarihinde Elazığ'da doğdum. İlkokulu Elazığ Evrenpaşa İlkokulunda, ortaokul ve liseyi ise Elazığ Anadolu Lisesinde okudum. 1998'de Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdim ve 2004 yılında mezun oldum.

28.11.2004 tarihinde Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evliyim.