

REVERZİBİLİTE KAVRAMI VE TANIDAKİ YERİ

Mustafa Hikmet ÖZHAN*

Havayolu obstrüksiyonu bulunan olgularda kısa etkili bronkodilatatör ilaçlarla ortaya çıkan bronkodilatasyonun spirometrik yöntemler ile gösterilmesine dayalı olan reverzibilite testi klinik pratikte veya deneysel amaçlarla sıkça kullanılmaktadır (1,2). Bronkodilatatör cevap genellikle 1. saniye zorlu ekspiratuar volümde (FEV₁) meydana gelen artış ile ölçülmektedir ve değişik ilaçlar bu cevabı oluşturabilir. Spirometri kısa etkili salbutamol kullanıldığı takdirde 15. dakikada; ipratropium bromide kullanıldığı zaman ise 30. dakikada tekrarlanır. Bronkodilatatör cevabın derecesi havayolu hastalığının astım ile kronik bronşit arasındaki ayrımını yapmada yararlı bilgiler sağlar. Ayrıca bu test, kullanılması planlanan bronkodilatatör tedavi ajanlarının etkinliğini belirlemede ve son olarak da deneysel çalışmalarda kabul kriteri oluşturmak amacı ile kullanılmaktadır.

Teknik ve yorumlama: Reverzibilite testi öncesi hastanın kısa etkili bronkodilatatörleri 6 saat, uzun etkili bronkodilatatörleri ise 12 saat öncesinden kesmesi sağlanır (3). Hastaya zorlu ekspirasyon manevrası yaptırılarak test öncesi FEV₁ değeri (preFEV₁) saptanır. Daha sonra ölçülü doz inhalasyon cihazları kullanılarak ve büyük volümlü spacer aracılığı ile bronkodilatatör ilaç inhale ettirilir. Ölçülü doz inhalatör sistemlerini kullanamayan olgularda nebülizatörler de kullanılabilir. En sık kullanılan preparat salbutamol'dür ve uygulanan doz 200 µgr'dır. Bronkodilatatör etkisi 5. dakikadan itibaren başlar. İnhalasyondan 15 dakika sonra zorlu ekspirasyon manevrası tekrarlanarak ikinci FEV₁ değeri (postFEV₁) belirlenir. Reverzibilitenin hesaplanması literatürde altı değişik şekilde belirtilmektedir. Bunlar:

1- Absolü değişkenlik (4):

$$\frac{FEV_{1post} - FEV_{1pre}}{FEV_{1pre}} \times 100$$

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

2- Prebronkodilatatör değer yüzdesinin değişkenliği (% başlangıç) (5):

$$\frac{FEV_{1post} - FEV_{1pre}}{FEV_{1pre}} \times 100$$

3- Beklenen (pred) değer yüzdesinin değişkenliği (% beklenen) (6):

$$\frac{FEV_{1post} - FEV_{1pre}}{FEV_{1pred}} \times 100$$

4- İki yıl süre ile kaydedilmiş en yüksek maksimal absolü cevap yüzdesinin değişkenliği (% maksimal) (7):

$$\frac{FEV_{1post} - FEV_{1pre}}{\Delta FEV_{1max}} \times 100$$

5- Beklenen değer ile predilatatör değer farkının yüzdesinin değişkenliği (% mümkün) (8):

$$\frac{FEV_{1post} - FEV_{1pre}}{FEV_{1pred} - FEV_{1pre}} \times 100$$

6- İki yıl süre ile kaydedilmiş en yüksek postbronkodilatatör değer ile prebronkodilatatör değer farkının yüzdesinin değişkenliği (% ulaşılabilir) (7):

$$\frac{FEV_{1post} - FEV_{1pre}}{FEV_{1max} - FEV_{1pre}} \times 100$$

Bu ölçüm şekilleri içinde en fazla kullanılan olanı prebronkodilatatör değer yüzdesinin değişkenliğidir (% başlangıç). Bu değerdeki %12-15 oranındaki artış hafif ve orta derecede obstrüksiyonu olan olgularda reverzibilitenin varlığını gösterdiği kabul edilmektedir. Daha şiddetli obstrüksiyonu olan olgularda bu kritere ilave olarak absolü değerde 200 ml'lik bir artışın da eklenmesi duyarlılığı arttırmaktadır (1).

FEV₁'deki artışa ilave olarak zorlu vital kapasitede (FVC) de artış izlenmektedir. FEV₁'de yeterli bir artış olmaksızın FVC de %15 veya daha fazla bir artışın olması 1. saniye sonrasındaki akım hızlarındaki artış gösterebileceği gibi hastanın daha uzun süreli eforuna bağlı da olabilir. Havayolu darlığını göstermede en duyarlı parametre olarak kabul edilen FEV₁/FVC oranı ise her iki komponentindeki relatif değişiklikler nedeni

ile reverzibilite için kullanılmaz. FEF₂₅₋₇₅ ise test içi değişkenliğin fazla olduğu bir parametre olması nedeni ile anlamlı bir reverzibilite için %30-40 oranında artış gerektirmektedir. FEV₁ ve FVC de anlamlı bir artış olmasına rağmen FEF₂₅₋₇₅'de küçük değişiklikler veya azalma da izlenebilir. Bunun nedeni, bronkodilatatör ile ekspirasyonun daha düşük rezidüel volüme kadar devam edebilmesi ve daha düşük akciğer volümlerinde ve daha düşük akım hızlarında %25-75'lik artışın sağlanabilmesidir. Spesifik havayolu kondüktansı (sGaw) reverzibilite açısından değerlendirilen diğer bir parametredir. Ancak pletismografik ölçüm gerektirmesi nedeniyle rutinde kullanılmamaktadır. Anlamlı bir bronkodilatasyon için %30-40 düzeyinde bir artışın olması gereklidir (9).

Uluslararası uzlaşma raporlarında reverzibilite: Son yıllarda gerek astım gerekse KOAH tanı ve tedavisinde birçok ülke ve kuruluş uzlaşma raporları yayınlamıştır. Bu uzlaşma raporlarında reverzibilite kriteri olarak kabul edilen sınırlar şu şekildedir: Amerikan Toraks Derneği (2), FEV₁'de %12 ve absöü değerde en az 0,2 litre artışı kabul ederken İngiliz Solunum Derneği (3) ise FEV₁'de beklenen değerin (predicted) %15'i kadar artışı pozitif olarak kabul etmektedir. Avrupa Solunum Derneği kriterleri ise reverzibilite için %10 düzeyini öngörmektedir (10). Toraks derneğinin 2000 yılında yayınladığı KOAH uzlaşma raporunda ise reverzibilite FEV₁'deki başlangıç değere göre %15'lik ve mutlak değer olarak 200 ml'lik artış olarak tanımlanmıştır(11).

KOAH'da bronkodilatatör cevap : KOAH'da izlenen havayolu obstrüksiyonu daha çok akciğer ve havayollarındaki yapısal değişikliklere bağlıdır ve teorik olarak irreversibl'dir. Ancak, KOAH'lı olgularda klasik spirometrik reverzibilite kriterleri ile uzun sürede meydana çıkan bronkodilatatör cevap arasında zayıf bir korelasyon bulunmaktadır. FEV₁ düzeyi egzersiz kapasitesi ve dispne ile zayıf korelasyon göstermektedir ve bronkodilatatör sonrası FEV₁ değişkenliği semptom skalasındaki iyileşme ve egzersiz kapasitesindeki artışı belirleyememektedir. Bronkodilatatör tedavi sonrası FEV₁ ile birlikte FVC'deki artış rezidüel volüm azalmasını yansıtmaktadır. Ayrıca ölçümler arası değişkenliğin de ekspirasyon süresinin standardize edilememesinde dolayı fazla olması zorlu ekspirasyon manevrasına göre yavaş vital kapasite veya zamanlı vital kapasite manevrasının bu gibi olgularda daha güvenli bir test olabileceğini düşündürmektedir (12). Benzer şekilde pletismografik yöntemlerle belirlenen parametrelerle ölçülen (inspiratuvar kapasite ve inspiratuvar rezerv volüm gibi) reverzibilitenin duyarlılığının daha yüksek

olması mümkündür, ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KOAH'lı olgularda bronkodilatatörlere verilen spirometrik cevap olgular arasında büyük farklılık gösterebilir ve kullanılan ilaca ve dozuna bağlıdır. Dorinsky ve ark (13), 1067 stabil KOAH'lı olguda salbutamol ve ipratropium kombinasyonunun 30.dakikadaki FEV₁ değerinde %15'lik artışın olguların %80'ninden fazlasında izlendiğini ve bronkodilatasyonun izlendiği olgu sayısının her iki ilacın tek başına kullanıldığındaki olgu sayısından fazla olduğunu göstermiştir.

Astımda reverzibilite : Astım geleneksel olarak reverzibl havayolu darlığı ile seyreden inflamatuvar hastalıktır. Ancak, persistan, non-reverzibl havayolu darlığı ile seyreden astım olguları da tanımlanmaktadır. Bu gibi olgular ile oldukça nadir karşılaşılmakla birlikte Ulrik ve ark. (14), astımlı olguların %14'ünde non-reverzibl havayolu darlığının gelişebileceğini bildirmiştir. Bu gruptaki olguların, sigara kullanan ve havayolu hastalığının şiddetli olduğu olgulardan oluşması nedeniyle reverzibilite göstermeyen olguların amfizem benzeri değişikliklerin izlendiği hastalar olabileceği ve bilgisayarlı tomografik incelemelerin mutlaka yapılmasının gerekliliği belirtilmektedir.

Kesten ve ark.(15), β_2 -agonist inhalasyonu ile elde edilen bronkodilatatör cevabın astım ve KOAH ayırımını belirlemede etkinliğini incelediği çalışmasında ılımlı havayolu darlığı olan olgularda FEV₁ değişkenliğinin %10 olarak kabul edildiğinde astım tanısında testin duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %61 ve %73 ; FEV₁ değişkenliği %15 olarak alındığında ise %47 ve %73; %20 olarak belirlendiğinde ise %39 ve %82 olarak saptamışlardır. Tablo-1 FEV₁ değişkenliğinin çeşitli derecelerde obstrüksiyonu olan olgulardaki tanısal değerini özetlemektedir.

Tablo 1: Postdilatatör FEV₁ değişkenliğinin çeşitli derecelerdeki havayolu obstrüksiyonu olan olgularda astım tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü.

| Δ FEV ₁ (%) | FEV ₁ % pred. | Duyarlılık % | Özgüllük % |
|-------------------------------|--------------------------|--------------|------------|
| >10 | >60 | 57 | 79 |
| >10 | 50-59 | 61 | 73 |
| >10 | <50 | 57 | 77 |
| >15 | >60 | 39 | 91 |
| >15 | 50-59 | 47 | 73 |
| >15 | <50 | 57 | 77 |
| >20 | >60 | 22 | 100 |
| >20 | 50-59 | 39 | 82 |
| >20 | <50 | 49 | 81 |

Bellia ve ark.(16), yaşlanmanın ve astıma maruziyet süresinin bronkodilatör cevaba etkisini incelediği çalışmada, 60 yaş grubu ile 35 yaş grubundaki astımlıların karşılaştırılmış ve FEV₁ değişkenliğini yaşlı grupta daha sınırlı sayıda olguda saptamıştır. Uzun süreli tedaviden sonra elde edilen FEV₁ değişkenliği ise hastalık süresi ile ters ilişkili olarak bulunmuştur.

Geç reverzibilite: Astımlı olgularda diğer bir reverzibilite şekli ise "geç reverzibilite" olarak tanımlanan steroid tedavisi sonucunda ortaya çıkan spirometrik düzelmedir (17). FEV₁ değeri iki hafta süre ile alınan oral steroid (30mg/gün metil prednizolon veya eşdeğeri) veya altı hafta süreyle alınan inhale steroid (500µgr/gün beklameton veya eşdeğeri) tedavisi öncesi ve sonrası belirlenir. Bronkodilatör cevap ise diğer ilaçlar ile alınan kriterler doğrultusunda belirlenir.

KAYNAKLAR

1. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis 1987;136:225-244.
2. American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991;144:1202-1228.
3. British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52:S7-S15.
4. Meslier N, Racineux JL, Six P, Lockhart A. Diagnostic value of reversibility of chronic airway obstruction to separate asthma from chronic bronchitis: a statistical approach. Eur Respir J 1989;2:497-505.
5. Boushy SF. The use of expiratory forced flows for determining response to bronchodilator therapy. Chest 1972; 62:534-541.
6. Dales RE, Spintzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Am Rev Respir Dis 1988; 138:317-320.
7. Lindgren S, Bake B, Larsson S. Day to day variation of bronchodilatory response to an inhaled beta2-stimulant in asthmatics. Clin Respir Physiol 1988; 23:607-611
8. Postma DS, Gimeno F, Van der Weele LT, Sluiter HJ. Assessment of ventilatory variables in survival prediction of patients with chronic airway obstruction: the importance of reversibility. Eur J Respir Dis 1985; 67:360-368.
9. Ruppel GL. Manual of pulmonary function testing 7th ed. Mosby,1998.
10. Siafikas NM, Vermeire P, Pride NB. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1995; 8:1398-1420.
11. Toraks Derneği KOAH çalışma grubu. Toraks Derneği yayınları, 2000 (baskıda).
12. O'Donnell ED. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD, is spirometry useful? Chest 2000; 117:S42-S47.
13. Dorinsky MP, Reisner C, Ferguson GT, Menjoge SS, Serby CW, Witek JT. The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. Chest 1999; 115:966-971.
14. Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. Eur Respir J 1999; 14:892-896.
15. Kesten S, Rebeck AS. Is short-term response to inhaled β-adrenergic agonist sensitive or specific for distinguishing between asthma and COPD? Chest 1994; 105:1042-1045.
16. Bellia V, Cibella F, Cuttitta G, Schichilone N, Mancuso G, Vignola AM, Bonsignore G. Effect of age upon airway obstruction and reversibility in adult patients with asthma. Chest 1998; 114:1336-1342.
17. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery PK, Bousquet J. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155:1529-1534.