

KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALARINDA FARKLI BRONKODİLATÖRLERİN REVERSİBİLİTE ÜZERİNE ETKİLERİ

THE EFFECT OF BRONCHODILATORS ON THE REVERSIBILITY OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE PATIENTS

Gülşay DAŞDEMİR **Gülru POLAT** **Sabri KALENCİ** **Gülşay UTKANER**
Selçuk ACAR **Ali KÖMÜRCÜOĞLU** **Gültekin TİBET**

Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Anahtar sözcükler: KOAH, reversibilite

Key words: COPD, reversibility

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, stabil KOAH'lı hastalarda inhale salbutamol ve ipratropium bromürün (IB) tek başlarına ve kombine uygulamasının 15. ve 120. dakikalarda solunum fonksiyon testleri üzerine etkilerini görmek ve karşılaştırmaktır. Çalışma; Ocak 2002-Eylül 2002 tarihleri arasında kliniğimizde KOAH tanısı ile yatan 40 yaş üzeri, FEV1 değeri beklenenin %70'inden düşük, FEV1/FVC <%75 olan, 200 mcg salbutamol inhalasyonu ile FEV1'de en az %12'lik artış görülen 45 kadın olguyu kapsayan prospektif bir çalışmadır. Olgulara 1. gün 200 mcg salbutamol, 2. gün 40 mcg IB, 3. gün 200 mcg salbutamol+40 mcg IB uygulandı. İnhalasyon öncesi ve sonrası 15 ve 120. dakikalarda SFT ölçümleri yapıldı. 15. dakikadaki FEV1 değişimi üç ilaç arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak IB ile IB+salbutamol arasındaki fark, Bonferroni testine göre IB+salbutamol lehine istatistiksel olarak anlamlıydı. 120. dakikada üç ilaç arasında FEV1 değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı, en fazla FEV1 değişimi IB+salbutamol ile daha sonra IB ile en az salbutamol ile saptandı. 15. dakikada FEF25-75 değişimi açısından üç ilaç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak en fazla değişim IB+salbutamol kombinasyonu ile görüldü. 120. dakikada üç ilaç arasında FEF25-75 değişimi istatistiksel olarak anlamlıydı. En fazla FEF25-75 değişimi IB+salbutamol ile görüldü, IB

SUMMARY

The aim of this study is to see and compare the effect of inhaled salbutamol and ipratropium bromure (IB) alone and together on the respiratory function tests of COPD patients at 15th and 120th minutes. This study was performed on 45 female COPD patients which were above 40 years, FEV1 below 70% of predicted value, FEV1/FVC <%75 and who showed 12% improvement with 200mcg salbutamol inhalation between january 2002-september 2002 prospectively. 200 mcg salbutamol at first day, 40 mcg IB at 2nd day, 200 mcg salbutamol and 40 mcg IB at 3rd day performed to the cases. Respiratory function tests made before inhalation, 15 and 120 minutes after inhalation. When the change in FEV1 at 15th minute for three drugs compared, there was no statistical difference. But, the difference between IB and IB+salbutamol was statistically significant in favor of IB+salbutamol according to Bonferroni test. The change in FEV1 at 120th minute for three drugs was statistically significant, maximum change in FEV1 obtained with IB+salbutamol, secondly with IB and the least with salbutamol. The change in FEF25-75 at 15th minute for three drugs was not statistically significant. But the maximum change observed with IB+salbutamol. The change in FEF25-75 at 120th minute for three drugs was statistically significant. The maximum change in

ve salbutamol ile alınan sonuçlar birbirine oldukça yakındı. Sonuç olarak; KOAH'da reversibilite testi yapılırken IB+salbutamol kombinasyonunun en iyi erken reversibiliteyi sağladığını, etkisinin daha uzun sürdüğünü ve KOAH'da reversibilite incelemesi yapılırken, IB ve IB+salbutamol kombinasyonunun kullanılacağı ve değerlendirmenin salbutamol ile olduğu gibi 15. dakikada yapılabileceği sonucuna varıldı.

GİRİŞ

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) morbidite ve mortalitesi son yıllarda gittikçe artan önemli bir halk sağlığı sorunudur. İstatistiksel rakamlar ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın önemli nedenleri, KOAH'ın geniş bir spektrum oluşturmamasından kaynaklanan, hastalık tanımındaki ayrıntılar ve ülkeler arası farklılık gösteren sigara içim oranları ile mesleki çevresel maruziyetlerdir.

KOAH, kronik bronşit ve amfizeme bağlı, genellikle geri dönüşsüz hava akımı kısıtlaması ile karakterize bir hastalık durumudur. Hava akımı obstrüksiyonu çoğu olguda ilerleyicidir. Hastaların üçte birinde solunum fonksiyon testleri reversibl bulunabilir ve bronş hiperreaktivitesi ile birlikte olabilir. KOAH'lı olgularda reversibilitenin saptanması astımla ayırıcı tanının yanında, hastanın en iyi fonksiyonel durumunu görmek ve potansiyel tedavi cevabını saptamak için de önemlidir (1).

Reversibilite testinde bronkodilatör olarak beta-2 mimetik ve antikolinergik ayrı ayrı ve kombine olarak kullanılabilir. Erken reversibilitede FEV1 üzerinden hesaplama en sık kullanılan yöntemdir. Başlangıç değeri üzerinden %12-15'lik değer reversibilite kriteri olarak yaygın olarak kabul edilmektedir. Test sırasında verilecek ilaç dozu önemlidir. Maksimum etkinin sağlandığı doz kullanılmalıdır. KOAH hastalarının %10-30'unda reversibilite testi pozitif kabul edilmektedir. Bir tek testle bronkodilatör cevabın elde edilememiş olması, bronkodilatör tedavisinin yararlı olmayacağı anlamına gelmediği gibi FEV1'de önemli artış olmaksızın da semptomatik düzelmeye görülebilir (2).

FEF25-75 at 120th minute obtained with IB+salbutamol, the change for IB and salbutamol was similar to each other. In conclusion; the best reversibility obtained with IB+salbutamol combination in COPD patients, it lasts longer, IB and IB+salbutamol combination can be used in the reversibility tests of COPD patients and evaluation can be made at 15th minute like salbutamol.

Çalışmamız 45 KOAH'lı olguda salbutamol, ipratropiyum bromür (İB) ve salbutamol+İB kombinasyonunun erken reversibilite üzerine 15. ve 120. dakikalardaki etkilerini görmek ve kıyaslamak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Ocak 2002-Eylül 2002 tarihleri arasında kliniğimizde KOAH tanısı ile yatarak tedavi gören 45 kadın olguyu kapsayan prospektif bir çalışmadır. Çalışma hastanemiz etik kurulundan izin alınarak ve Helsinki deklarasyonuna uyularak yapıldı. Olgulara öykü, fizik muayene, akciğer grafisi, spirometrik testler, elektrokardiyografi (EKG) bulguları ve arteriyel kan gazları değerlendirilerek tanı konuldu. Çalışmaya 40 yaş üzeri stabil KOAH'lı, FEV1 değeri beklenenin %70'inden düşük olan, 200 mcg salbutamol inhalasyonu ile FEV1'de en az %12'lik artış görülen olgular alındı. Ağır derecede KOAH'lı olgular medikal tedavi sonrası stabilize olduktan sonra çalışmaya alındı.

Astım, allerjik rinit, atopi geçmişleri varsa veya total kan eozinofil sayısı $>500/\text{mm}^3$ üzerinde olanlar, çalışmaya alınmadan önceki bir ay içerisinde KOAH semptomlarını baskılamak için günde 10 mg'dan fazla prednizolon alan olgular, uzun süreli oksijen kullanım gereksinimi olan olgular, 8 saat ilaçsız izlemi tolere edemeyen olgular, SFT sırasında kooperasyon kuramayan olgular, myokardial enfarktüs (1 yıl veya daha az süre önce), kalp yetmezliği (3 yıl veya daha az süre önce) veya ilaç terapisi gerektiren kardiyak aritmi geçirmiş olan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Çalışmaya alınma koşullarına uyan olgularda iki farklı bronkodilatör ilaç ile bunların kombinasyonu

nunun 2 saat boyunca SFT üzerine etkileri araştırıldı. 24 saat öncesinden teofilin, 8 saat öncesinden beta-2 agonist ya da antikolinerjik bronkodilatörler kesildi. Solunum fonksiyon testleri tüm olgularda aynı saatlerde 8.30-9.30 arasında yapıldı.

Boy ve vücut ağırlıkları tespit edildikten sonra solunum fonksiyon testleri kuru spirometre (Vimax 20C) cihazı ile yapılarak SFT değerleri ve akım volüm eğrileri kaydedildi. Ardından bir ölçülü doz inhalatörden "spacer" aracılığı ile 200 mcg (2 puff) salbutamol uygulandı. İnhalasyondan 15 dakika sonra ölçüm tekrarlandı. KOAH'lı hastalarda bronkodilatör cevap bazal değerlere kıyasla %12'lik artış olarak değerlendirildi. 200 mcg salbutamol ile FEV1'de %12'lik artış görülen hastalar çalışmaya dahil edildi. Olgulara 1. gün 200 mcg (2 puff) salbutamol, 2. gün 40 mcg (2 puff) ipratropium bromür ve 3. gün 200 mcg salbutamol + 40 mcg ipratropium bromür birlikte uygulandı. İnhalasyon sonrasında 15 ve 120. dakikalarda SFT tekrarlandı ve kaydedildi.

Çalışmanın istatistiksel analizi yapılırken ortalama standart sapma, frekans ve % değerleri hesaplandı. Repeated Measures ANOVA (Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi) ve Bonferroni testi kullanıldı. Veriler değerlendirilirken SPSS 10.0 for Windows paket programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 45 kadın olgunun yaş ortalaması 59.1 ± 10.9 , hastalık süresi ortalama 10.3 ± 9 yıl idi. Olguların %40'ında sigara öyküsü mevcuttu ve ortalama sigara yükü 15.4 ± 14.2 paket-yıl idi. Olguların çalışma öncesi SFT parametreleri ortalamaları Tablo 1'de verilmiştir.

Salbutamol, ipratropium bromür ve kombine tedavi verildiğinde 15 ve 120. dakikadaki FEV1 ve FEF25-75 değişimleri sırayla Tablo 2,3,4,5'de verilmiştir.

Salbutamol, ipratropium bromür ve kombine uygulama sonunda 15. dakikadaki FEV1 değişimi üç ilaç arasında karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ancak ipratropium

Tablo 1. Olguların bazal SFT değerleri

FVC (L)	1.27 ± 0.61
FVC (%)	51.0 ± 15.3
FEV1 (L)	0.79 ± 0.38
FEV1 (%)	40.1 ± 13.4
FEV1/FVC	62.3 ± 9.6
FEF25-75 (L/sn)	0.63 ± 0.40
FEF25-75 (%)	23.5 ± 13.4

bromür ile İB+salbutamol uygulama arasındaki fark bonferroni testine göre İB+salbutamol kombinasyonu lehine anlamlıydı ($p < 0.05$). 15. dakikada en fazla değişimin İB+salbutamol kombinasyonunda, daha sonra salbutamol ile gerçekleştiği görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların 15. dakikadaki FEV1 değişimleri

	Bazal (%)
Salbutamol	15.13 ± 3.81
İpratropium	14.42 ± 6.02
SB+İB	16.24 ± 7.04

Olguların 120. dakikadaki FEV1 değişimleri açısından salbutamol ile ipratropium bromür kombinasyonu karşılaştırıldığında ipratropium bromür lehine fark anlamlıydı. Salbutamol ile İB+salbutamol kombinasyonu karşılaştırıldığında ise İB+salbutamol kombinasyonu lehine fark anlamlıydı. İpratropium bromür ile İB+salbutamol kombinasyonu arasında ise istatistiksel olarak fark yoktu ancak İB+salbutamol kombinasyonunda artış daha fazlaydı. 15. dakikaya göre ipratropium bromür ve İB+salbutamol ile 120. dakikada FEV1'de artış saptanırken, salbutamolde değişiklik izlenmedi (Tablo 3).

Tablo 3. Olguların 120. dakikadaki FEV1 değişimleri

	Bazal (%)
Salbutamol	15.34 ± 11.39
İpratropium	47.80 ± 17.59
SB+İB	48.70 ± 17.26

15.dakikada FEF25-75 değişimi yönünden üç ilaç arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi

Ancak en fazla değişimin İB+salbutamol kombinasyonu ile olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların 15. dakikadaki FEF25-75 değişimleri

	Bazal (%)
Salbutamol	14.91 ± 14.16
İpratropium	15.07 ± 13.86
SB+İB	17.20 ± 15.02

120. dakikadaki FEF25-75 değişimlerine baktığımızda ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Buna göre salbutamol ile ipratropium bromür arasında, ipratropium bromür lehine anlamlı fark saptandı. İB ile İB+salbutamol kombinasyonu karşılaştırıldığında gene ipratropium bromür lehine fark anlamlıydı. Salbutamol ve İB+salbutamol kombinasyonu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. 15. dakikaya göre salbutamol ve ipratropium bromürde 120. dakikada artış saptanırken, İB+Salbutamol kombinasyonunda hafif bir düşüklük izlendi (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların 120. dakikadaki FEF25-75 değişimleri

	Bazal(%)
Salbutamol	16.00 ± 12.84
İpratropium	24.68 ± 17.85
SB+İB	16.52 ± 12.83

TARTIŞMA

Bu çalışmada, reversibilite testinde FEV1 değişimi açısından salbutamol ve ipratropium bromür kombinasyonunun tek başına salbutamol ve ipratropium bromürden daha iyi olduğu görüldü. 120. dakikada FEF25-75 değişimi açısından ise ipratropium bromürün, salbutamol ve İB+salbutamol kombinasyonundan daha iyi olduğu görüldü.

Daha önceleri irreversibl hava yolu obstrüksiyonu olarak tanımlanan KOAH'ın son yıllarda kısmen reversibl olabileceği kabul edilmektedir. KOAH'lı olguların yaklaşık %10-30'unda reversibilitenin pozitif bulunabileceği ileri sürülmektedir. Son olarak GOLD raporunda da reversibilite testi-

nin KOAH'lılarda tanı sırasında yapılmasının yararlı olacağı bildirilmiştir (1).

Astımdaki kullanımına paralel olarak KOAH'da da reversibilite testinde sıklıkla beta-2 agonistleri kullanılmaktadır. 1995'deki ATS (American Thoracic Society)'nin KOAH kılavuzunda reversibilite testinde yalnızca beta-2 agonistlerden sözedilmektedir (3). ERS (European Respiratory Society)'nin KOAH konsensus raporunda reversibilite testi olarak hem beta-2 agonistlerin hem de antikolinergiklerin kullanılabileceği belirtilmektedir(4). 1997'de yayınlanan BTS (British Thoracic Society)'nin KOAH kılavuzunda salbutamol, ipratropium bromür ya da ikisinin kombinasyonu önerilmiştir. Bu kılavuzda ipratropium bromür kullanımında reversibilitenin salbutamolün aksine 15 dakika yerine 30. dakikada bakılması belirtilmiştir. Toraks Derneği'nin KOAH tanı ve tedavi rehberinde reversibilite tayini için sempatomimetik ve antikolinergik ilaçların inhalasyonu önerilmekte ancak, örnek olarak salbutamol anlatılmaktadır (5). GOLD raporunda da salbutamol, ipratropium bromür ya da ikisinin kombinasyonundan sözedilmektedir (1). Ancak yine de pratikte ve birçok çalışmada reversibilite testinde yalnızca salbutamol kullanıldığı görülmektedir.

Kolinerjik yol, hava yollarında bronkokonstriksiyonu sağlayan ana mekanizmadır. Parasempatik sinirler ağırlıklı olarak büyük hava yollarında daha az olarak küçük hava yollarında bulunurlar. Hava yollarındaki duyuşal sinirlerin stimülasyonu ile oluşan bronkokonstriksiyon da kolinerjik yolla olur (6). KOAH'daki hava yolu obstrüksiyonunda kolinerjik mekanizmaların astıma göre daha baskın olmasından dolayı antikolinergik ilaçlar KOAH'da daha etkin bronkodilatasyon sağlamaktadır. Antikolinergiklerde beta-agonistlerde görülen ventilasyon-perfüzyon uyumsuzluğuna bağlı hipoksemi görülmez. Bu nedenle akut ataklarda hipoksi belirgin olduğunda antikolinergikler öncelikli olarak tercih edilebilir (7).

İnhale bronkodilatörlerin düzenli olarak kullanımının KOAH vakalarında FEV1 azalma hızına etkisi tartışılmakla beraber, ipratropium ya da metaproterenol kullanan hastaların 3 ay boyunca

yapılan izlemlerinde FEV1, FVC ya da PEFR parametrelerinde anlamlı yükselme gözlenmiştir, yükselmelerin en fazla olduğu hastalar bronş hiperreaktivitesi yüksek olan KOAH vakalarıdır. Bronş hiperreaktivitesi artmış olan hastalar herhangi bir bronkodilatörle düzenli ve sistematik olarak tedavi edildiğinde, bunlardaki FEV1 azalma hızı, hava yollarındaki hiperreaktivitenin artmış olduğu hastalardakinden daha yavaş gözükmektedir (8).

Demir ve ark. (9)'nin yaptığı çalışmada salbutamol, ipratropium bromür ve salbutamol+ipratropium bromür kombinasyonun KOAH'da erken reversibilite üzerine etkileri karşılaştırılmış ve salbutamol +ipratropium bromür kombinasyonu ile sonuçların tek başına salbutamol ve ipratropium bromürden daha iyi olduğu görülmüştür. Polatlı ve ark. (10) KOAH'da ipratropium bromürün salbutamole oranla daha fazla ve daha uzun süreli bronkodilatör etki yaptığını göstermişlerdir. İkedo ve ark. (11)'nin çalışmasında ise 26 KOAH'lı olguda 40 mcg ipratropium dozunun iki katına çıkarılması ek bir etki sağlamazken, 200 mcg salbutamol eklenmesi bronkodilatör etkiyi arttırmıştır. En iyi cevap ise 80 mcg ipratropium ile birlikte 400 mcg salbutamol kullanımı ile elde edilmiştir. Dorinsky ve ark. (12)'nin çalışmasında ise KOAH'lı hastalardaki bronkodilatör cevabın salbutamol ve ipratropiumun birlikte kullanılmasında bu ajanların tek tek kullanılmasından daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada iki ajanın birlikte kullanımının bronkodilatör cevabın tekrarlanabilirliğini arttırdığı görülmüştür. Lightbody ve ark. (13) 40 mcg ipratropium ile 200 mcg salbutamol kombinasyonunun aditif etki oluşturduklarını belirtmişlerdir. Akihiko ve ark. (14), stabil KOAH'lı hastalara üç tedavi gününde ÖDİ ile plasebo, 40 mcg ipratropium, 80 mcg ipratropium, 40 mcg ipratropium+200 mcg salbutamol, 80 mcg ipratropium+400 mcg salbutamol vermişler, solunum fonksiyonlarında en yüksek düzelmeyi 80 mcg ipratropium+400 mcg salbutamol verildiği gün saptamışlardır. Ayrıca, Gulaire ve ark. (15)'nin yaptığı araştırmada da antikolinergiklerin aditif etki sağladığı saptanmıştır. Çalışmamızda 15. dakikada FEV1'de 200 mcg salbutamol ile %15, 40 mcg ipratropium bromür ile

%14, 200 mcg salbutamol+40 mcg İB ile %16'lık artışla en iyi sonuçların ipratropium+salbutamol kombinasyonu ile alınmış olması yukarıdaki literatür bulguları ile uyumludur. Çalışmamızda olguların yaşının (ortalama 59) ileri olması, obstrüksiyonun fazla olması (ortalama FEV1 0.79 L ile orta şiddette ve şiddetli KOAH), reversibilitenin bu kadar yüksek olmasının nedeni olabilir.

Harmancı ve ark. (16)'nin çalışmasında ise ipratropium ile salbutamolün erken bronkodilatör cevaba etkilerinin farklı olmadığı gösterilmiştir. Karpel ve ark. (17)'nin aynı hastalara stabilken ve akut atak sırasında 54 mcg ipratropium ve 1.95 mcg metaproteranol vererek yaptıkları çalışmasında, her iki ilacın da her iki durumda pulmoner fonksiyonları eşit oranda arttırdığı sonucunu elde etmişlerdir. Yine Easton ve ark. (18), maksimum dozda uygulanan ipratropiuma (120 mcg) 2 saat sonra albuterol ilave edilmesinin ek bir bronkodilatasyon oluşturmadığını göstermişlerdir. Bundan başka O'Driscal ve ark. (19) acil servise başvuran hava yolu obstrüksiyonu olan 47 KOAH'lı hastada ipratropium ve salbutamolün benzer etki gösterdiğini, ikisini birlikte kullanmanın ek bir gelişmeye yol açmadığını göstermişlerdir.

Farklı çalışmalarda beta-2 agonistlerle antikolinergik ilaçların kombine kullanımıyla değişik sonuçların çıkması çeşitli nedenlere bağlanmıştır. Newton ve ark. (20)'nin yaptığı çalışmada beta agonistler ile antikolinergik kombinasyonunun aditif etki oluşturmaması çalışma boyunca hastalardan kesilmeyen ve beta-2 agonistlere cevabı maskeleyecek teofiline bağlı olabileceği düşünülmüştür. Bunların dışında çalışmalarda değişik hasta popülasyonlarının seçilmiş olması sonuçlardaki farklılıkları doğurabilir (yaş arttıkça reversibilitenin artması ve erkeklerde reversibilitenin daha fazla olması gibi). Bronkodilatörlere cevap verme KOAH'lı hastalarda hastalığın şiddetinin bütün aşamalarında aynı değildir, obstrüksiyon ne kadar fazla ise reversibilite o kadar fazla saptanmaktadır. Obstrüksiyona neden olan unsur da reversibilite cevabını etkiler. Kronik bronşit zeminli KOAH'da vagal uyarı artışının olduğu durumlarda beta-2 mimetiğe cevap vermez iken antikolinergik tedaviye cevap verebilmektedir.

Küçük hava yolu hastalığında aynı akciğer hacimlerinde ölçülen akım değerleri reversibilite tayininde en hassas yöntemdir. Reversibilitesi olan obstrüktif hastalardan elde edilen değerlere göre FEF25-75'deki artış ile FEV1 artışı arasında ileri derecede korelasyon mevcuttur. Reversibilite tayininde kriter olarak alınabilir. Genellikle FEF25-75'de artış %20 ve üzerinde ise veya FEV1'de elde edilen değer iki misli değer reversibilite olarak kabul edilir (21).

FEF25-75'i reversibilite yöntemi olarak kullanan çalışmalar daha azdır. Polatlı ve arkadaşları orta şiddette 35 KOAH'lı hastanın SFT'leri yapılarak 1. gün salbutamol, 2. gün İB inhalasyonundan 15 dakika ve daha sonra 6 saat boyunca spirometrik izlemleri yapılmış. Bazal değere göre meydana gelen bronkodilatör etki salbutamol ile FEV1'de %14, FEF25-75'de %10 olarak bulunmuş. Bazal değere göre İB ile FEV1'de %14, FEF25-75'de ise %13 oranında artış saptanmış (10). Çalışmamızda 15. dakikada FEF 25-75'de 200 mcg salbutamol ile %14, 40 mcg ipratropium bromür ile %15, 200 mcg salbutamol+40 mcg İB ile %17'lik artışla en iyi sonuçlar ipratropium ve salbutamol kombinasyonu ile elde edilmiştir.

Yaptığımız çalışmanın verileri her iki ilacın ve kombinasyonunun uzun süreli kullanımıyla elde edilecek sonuçlar hakkında yorum yapmamıza imkan vermemektedir; ancak her iki ilacın ve kombinasyonunun FEV1 ve FEF25-75 üzerinde 15. dakikadaki etkileri benzer görünmekle birlikte 2. saatteki etkileri ipratropium bromür ve salbutamol+İB kombinasyonunda daha fazladır. Antikolinergik ajanlar, beta-2 agonistlere oranla maksimum etkilerini daha yavaş gösterirler.

Sonuç olarak, hem ipratropium bromür hem de salbutamol kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda obstrüksiyon göstergesi olan parametrelerde bazal değere göre anlamlı düzelme oluşturmakta, ancak normal dozlarda kullanılan ipratropium bromür ve salbutamolle kombinasyonu, beta agonist tedavisine kıyasla daha fazla ve uzun süreli etki üstünlüğü sağlamaktadır, bunda KOAH'da bronkokonstrüksiyonda kolinerjik stimülasyonun hakim olması etken olabilir. KOAH'da reversibilite incelemesi yapılırken ipratropium, salbutamol ve bu iki ilacın kombinasyonunun birlikte kullanılması ve değerlendirmenin salbutamolle olduğu gibi 15. dakikada yapılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Pauwels RA, Buist As, Calverley PM, et al. The Gold Scientific Committee: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLB/WHO Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
2. Herwaarden CLA. Treatment modules. Proposed management of mild to rate COPD in: COPD: diagnosis and treatment. Herwaarden CLA, Repine JE, wermeire P, Weel C, eds. Reed Elsevier Group, Amsterdam. *Excrepta Medica* 1996: 78-85.
3. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 77-120.
4. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assesment and management of COPD. *Eur Respir J* 1995; 1398-1420.
5. Toraks Derneği. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Rehberi. *Toraks Dergisi* 2000; 1 (Ek 2): 1-25.
6. Rees PJ. Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998; 7: 135-49.
7. Oğuzülgen İK, Tatlıcıoğlu T. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında antikolinergik tedavi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 1998; 46: 174-9.
8. Friedman M. A multicenter study of nebulized bronchodilator solutions in chronic obstructive pulmonary disease. *AJM* 1996; 100: 30-9.
9. Tunçalp D, Tansu C, Gonca V, Günseli K. KOAH'ta salbutamol, ipratropium bromür ve salbutamol+ ipratropium bromür kombinasyonunun erken reversibiliteye etkileri. *Solunum Dergisi* 2002; 1: 15-8.
10. Polatlı M, Karadağ F, Çildağ O. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında ipratropium bromür ve salbu

- tomolün bronkodilatör etkinliği. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 6-10.
11. İkedo A, Nishimura K, Koyama H, İzumi T. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD: comparison with ipratropium bromide alone. *Chest* 1995; 107: 401-5.
 12. Dorinsky PM, Reisner C, Ferguson GT, Menjoge SS, Serby CW, Witek TJ. The combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1999; 115: 966-71.
 13. Lightbody IM, Ingram CG, Legge JS, et al. Ipratropium bromide, salbutamol and prednisolone in bronchial asthma and chronic bronchitis. *Chest* 1978; 72: 181-6.
 14. Akihiko I, Koichi M, Hiroshi K, MD. Takateru İ. Bronchodilating effects of combined therapy with clinical dosages of ipratropium bromide and salbutamol for stable COPD. Marcel Dekker, New York 1990: 23-3.
 15. Gulaire R, Behera D, Jindal SK. Comparison of bronchodilatation produced by an anticholinergic, a beta-2-adrenergic and their combination in patients with COPD: an open trial. *J Asso Physicians India* 1991; 39: 680-2.
 16. Harmancı E, Erginel S, Elbek O, Alataş F, Metintaş M. Stabil KOAH'lı hastalarda ipratropium bromid ve salbutamolün konvansiyonel dozlarının erken bronkodilatasyona etkilerinin karşılaştırılması. *Solunum* 2001; 3: 14-8.
 17. Karpel JP. Bronchodilator responses to antikolinergic and beta adrenergic agents in acute and stable COPD. *Chest* 1991; 99: 871-6.
 18. Easton PA, Jadue C, Dhingra S, et al. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2-adrenergic agent (albuterol) and antikolinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 1986; 315: 735-9.
 19. O'driskal BR, Taylor RJ, Harsley MG, et al. Nebulized salbutamol with and without ipratropium bromide in acute airflow obstruction. *Lancet* 1989; 1: 1418-20.
 20. Newton DM, Grave A, Mc Devit DG, Lipworth BJ. Subsentivity of bronchodilator and systemic beta 2 adrenoceptor response after regular twice daily treatment with metered dry powder in asthmatic patients. *Thorax* 1995; 5: 497-504.
 21. Boushy A, Woestijnne KP. Respiratory mechanics and dust exposure in byssinosis. *J Clin Invest* 1970; 49-106.
-
- Yazışma Adresi:**
- Dr. Gülru POLAT
Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Yenişehir/İZMİR
Tel: 0232 433 33 33/378
E-mail: gulruebay@yahoo.com
-