

T1291



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

STABİL KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞI OLAN HASTALARDA İNHALE SALBUTAMOL VE İPRATROPIUM BROMİDİN ARTERYEL KAN GAZLARI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

T1291 / 1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. Esra GEÇKİN YİĞİT

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Tülay ÖZDEMİR

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi

Antalya, 2001

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince eğitime emeği geçen Anabilim Dalı Başkanımız ve tez hocam Sayın Doç.Dr.Tülay ÖZDEMİR ile hocalarım Sayın Yrd.Doç.Dr.Candan ÖĞÜŐ ve Yrd.Doç.Dr.Aykut ÇİLLİ'ye,

İhtisasım boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarım ile anabilim dalımız personeline teşekkür ederim.

Dr.Esra GEÇKİN YİĞİT
Antalya, 2001

İÇİNDEKİLER

Sayfa No :

Giriş ve Amaç	1 - 5
Materyal ve Metod	6 - 8
Sonuçlar	9 - 16
Tartışma	17 - 20
Özet	21 - 22
Kaynaklar	23 - 25

GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) en az akciğer kanseri ve miyokard enfarktüsü kadar ölümlere yol açan bir hastalıktır. İstatistik verileri 1997 yılı için ABD’de 14 milyon KOAH’lı insan bulunduğu ve bu sayının 1982’ye göre %41.4 oranında arttığı gerçeğini ortaya koymaktadır (1). 1993 yılı istatistikleri incelendiğinde, kalp ve serebrovasküler hastalıklardan ölüm oranı azalmakta, buna karşın KOAH 100.000 ölüm sayısı ile %4.5 oranında tüm ölüm sebepleri arasında dördüncü sırayı almaktadır (1,2). Ülkemizde ise bu konuda yeterli istatistiksel veriler bulunmamakla beraber 4 milyona yakın KOAH’lı olduğu tahmin edilmektedir (3).

Beyaz ırktan erkeklerin %4-6 kadarında ve kadınların %1-3 kadarında amfizem ve kronik hava yolu obstrüksiyonu olduğu tahmin edilmektedir (4). KOAH aynı zamanda önemli bir işgünü ve işgücü kaybına da neden olmaktadır (1,2,4).

KOAH’ın American Thoracic Society (ATS) tarafından yapılan son tanımlamasına göre “KOAH, kronik bronşit veya amfizeme bağlı hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize bir hastalık tablosu olup, hava akımı

obstrüksiyonu genellikle progressiftir ve buna kısmen reversibl olabilen hava yolu reaktivitesi eşlik edebilmektedir” (5).

KOAH epidemiyolojisinin kesin olarak ortaya koyduğu risk faktörleri arasında tütün ürünlerinin alışkanlığı, alfa-1 antitripsin yetersizliği, meslek olarak maruziyet koşulları yer alırken, genetik faktörler, cinsiyet, hava kirliliği, adenovirüs enfeksiyonları, vitamin C eksikliği, düşük doğum ağırlığı, çocuklukta geçirilen solunum yolları enfeksiyonları, kronik mukus hipersekresyonu, gelir düzeyinin düşük olması, hava yollarının aşırı duyarlılığı, atopi, kan grubu A olanlar ve yüksek serum IgE düzeyi gibi henüz tartışmalı olan etkenler de yer almaktadır (2, 6).

KOAH epidemiyolojisinde ülkemiz açısından da önemli yeri olan bir başka etken de “biomass” terimi altında toplanan petrol ve ürünleri, kömür, odun, bitki artıkları ve hayvan dışkılarından yapılan tezek gibi organik yakıt maddeleridir. Bu maddelerin yanması ile çevreye nitrojen oksit, amonyum, siyanid, aldehit, keton ve akreloin gibi gazlar ve partiküller yayılır. Bu maddelerin uzun yıllar inhalasyonu sonrasında KOAH geliştiği bilinmektedir (6).

KOAH hastalarında pulmoner fonksiyonlarda birçok anormallikler ortaya çıkmaktadır, fakat bunlar içinde en tipik olan zorlu ekspiratuar akım hızlarındaki düşmedir. Rezidüel volüm (RV) ve rezidüel volümün / total

akciğer kapasitesine oranında (RV/TLC) artış, ventilasyonun uniform olmayan dağılımı ve ventilasyon/perfüzyon oranının bozulması da tipiktir. Tidal volüm düzeyinde solunum yapılırken toraksın hiperinflasyonu hava yolu obstrüksiyonunu kompanse ederken bir yandan da solunum işini arttırdığı için dispneye neden olmaktadır (1,2,5,6).

KOAH'da bronkodilatör tedavide beta agonistler, antikolinerjikler ve metil ksantinler bronkodilatör olarak kullanılmaktadır. β_2 agonist ajanlar, hücre içinde cAMP düzeyini arttırarak hücre içi kalsiyum iyon konsantrasyonunu azaltır ve böylece hava yolu düz kaslarında bronkodilatasyon sağlarlar. Bunun yanında β_2 agonist ajanların deneysel olarak plasma eksüdasyonu ve kolinerjik refleksleri azalttığı, mukosilier klirensi artırdığı gösterilmiştir (2,5,7).

β_2 agonist ilaçların yan etkileri beta-1 reseptörlerin aktivasyonundan kaynaklanmaktadır. Bu yan etkiler arasında yaşlılarda daha sık olmak üzere kas tremoru, periferik vazodilatasyonun artması ile refleks etki sonucu taşikardi, titreme, uykusuzluk ve hipokalemi sayılabilir. Oral β_2 agonistler yerine inhaler formun tedavide tercih edilmesi ile bu yan etkiler en aza indirilmektedir (2,5,6,7).

KOAH'lı hastalarda β_2 agonist kullanımı sırasında sıklıkla konkomitant bronkodilatasyona rağmen PO_2 düzeyinde geçici bir düşme

meydana gelmektedir. Bu ajanların pulmoner vazodilatör etkilerine bağı olarak zayıf ventile olan akciğer alanlarında kan akımının artmasına ve ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğu ile “shunt” benzeri etki bu olaydan sorumlu tutulmaktadır. Böylece stabil KOAH’lı ve KOAH akut eksazerbasyonda olan hastalarda β_2 agonist kullanımı sonrasında arteryel oksijen basıncı değerlerinde geçici bir düşme meydana gelmektedir (8-15).

Bronkodilatör tedavide yer alan diğeri bir grup ise antikolinergik ilaçlardır; zengin kolinerjik innervasyona sahip hava yollarında asetilkolin ve diğeri muskarinik agonistlerin kompetitif agonistleridir (2,6,7,9). Son yıllarda hava yollarının otonomik kontrolünün daha iyi anlaşılması ve minimal yan etkilere sahip, sentetik antikolinergik ilaçların geliştirilmesi ile antikolinergiklerin yaygın klinik kullanımı tekrar gündeme gelmiştir. Bunun yanı sıra inhale antikolinergik ajanlar kolinerjik refleks bronkokonstrüksiyonu inhibe ederek KOAH’da tek reversibl komponent olan, vagal kolinerjik tonusu da azaltmaktadırlar. Muskarinik reseptör antagonistleri olan antikolinergik ajanlar pulmoner damarlar üzerine etkili olmadıkları için β_2 mimetiklerin yol açabildiği arteryel oksijen basıncında düşmeye de yol açmamaktadırlar (8,9,14).

β_2 agonist tedavi sırasında görülen vazodilatasyon, taşikardi ve tremor antikolinergik ajanlarda görülmezken, hastaların az bir kısmında

ağızda acı tat hissi ve kuruma, çok seyrek olarak üriner retansiyon ve konstipasyon gibi yan etkiler gözlenmiştir (2,6,7).

Bu çalışmada, 25 KOAH'lı hastada inhale salbutamol ile inhale ipratropium bromide'nin arteryel kan gazları üzerine olan akut etkileri değerlendirildi.

MATERYAL VE METOD

Olgular

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Göğüs Hastalıkları Polikliniği'ne ayaktan başvuran, KOAH öyküsü (5) ve en az 10 paket/yıl sigara içimi öyküsü olan 50 yaş üzeri hastalardan, 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümü (FEV_1) beklenenin %70'inin altında, 1. saniyedeki zorlu ekspirasyon volümünün zorlu vital kapasiteye oranının (FEV_1/FVC) %70'in altında olan ve düzenli olarak en az bir bronkodilatör ilaç kullanan 25 hasta çalışmaya alındı. KOAH ile beraber konjestif kalp yetmezliği, ciddi hipertansiyon ya da astım özellikleri taşıyan, son bir ay içinde KOAH atağı geçirmiş olan, istirahatte oda havası solurken arteriyel oksijen parsiyel basıncı (PaO_2) 55 mmHg'nın altında olan veya uzun süreli oksijen tedavisi almakta olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma protokolü

Her hasta ile en az 2 gün ara verilme şartı ile toplam 2 gün çalışıldı. Hastalardan her çalışma gününden en az 24 saat önce uzun etkili teofilin ve uzun etkili β_2 agonist bronkodilatörleri, 12 saat önce ise diğer kısa etkili β_2 agonist ve antikolinergik tedavileri bırakmaları istendi. Bütün çalışmalar saat 09.00-11.00 arasında yapıldı. Çalışma sabahı olgular laboratuvara hafif kafeinsiz bir kahvaltı yaparak, sigara içmeden ve herhangi bir bronkodilatör ilaç almadan geldiler. Çalışma öncesi solunum fonksiyon testi (FEV_{10} , FVC) yapıldı. Daha sonra 15 dakikalık oturur pozisyonda istirahati takiben, lokal anestezi altında brakial veya radial artere arteryel kateter (Ohmeda, 20G) yerleştirildi. Çalışma öncesi arteryel kan alınarak PaO_2 ve $PaCO_2$ değerlerine bakıldı. Daha sonra hastalara Ventolin (Salbutamol, Glaxo) 2 puf (200 μ g) veya Atrovent (Ipratropium Bromide, Boehringer-Ingelheim) 2 puf (36 μ g) ölçülü doz inhalerleri bir spacer (Volumatic, Glaxo) aracılığı ile verildi. İlaç inhalasyonundan sonra 5, 10, 20, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda arteryel kan örnekleri alındı. Çalışmanın 60. dakikasında solunum fonksiyon testi tekrarlandı.

Arteryel kan örnekleri günlük olarak ve iki saatte bir kez otomatik olarak kalibre edilen ve çalışmadan önce kalibrasyonu yapılmış olan alette

(Stad Profile M; Model 19667, USA) incelendi. Solunum fonksiyon testi ölçümleri bir spirometri cihazı (Microlab 3300, England) ile yapıldı. Her üç denemeden en iyisi hastanın solunum fonksiyon değeri olarak kabul edildi. Çalışmanın istatistiksel tanımı tek kör olarak yapıldı. Bütün hastalar çalışmadan önce bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

Veri Analizleri

Her tedavi sonrası PaO₂, PaCO₂ ve $\Delta(A-a)DO_2$ değişimleri, çalışmadan hemen önce alınan arteryel kandaki PaO₂ ve PaCO₂ düzeylerine göre değerlendirildi ve analiz zamanlarındaki değişikliğin büyüklüğü tedaviler arasında karşılaştırıldı.

Çalışmanın başlangıcında ve birinci saatinde tekrarlanan solunum fonksiyon testleri ile hastanın o gün kullanılan bronkodilatör ilaca olan cevabı değerlendirildi.

Analiz için SPSS 9.0 komputer istatistik programı kullanıldı. İlaçlar arasındaki farkın anlamlılığını test etmek için "Varians Analizi" (ANOVA) kullanıldı. İstatistiksel farkın saptanmasında p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Veriler ortalama \pm standart deviasyon olarak belirtildi.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 25 KOAH'lı hastanın tümü de 2 çalışma gününü tamamladı. Olguların 23'ü erkek, 2'si kadın olup, ortalama yaşları 68.5 ± 7.2 (ortalama \pm 1SD) ve yaş aralıkları 53-81 yıl idi. Erkeklerin hepsinde uzun süreli sigara içimi, kadın hastalarda ise biomass maruziyeti öyküsü mevcuttu. Tüm hastalar önceden bronkodilatör tedavi alıyorlardı. Tablo 1'de olgulara ait demografik özellikler görülmektedir.

Tablo 1. Olguların demografik özellikleri.

	Ortalama \pm SD (Aralık)	% Beklenen (Aralık)
Yaş (yıl)	68.5 ± 7.2 (53-81)	
Sigara içimi (paket/yıl)	41.1 ± 10.6 (20-60)	
FEV ₁ (L)	1.1 ± 0.4 (0.3-1.9)	40.0 ± 11.7
FVC (L)	1.7 ± 0.7 (0.4-3.2)	61.9 ± 10.4
pH	7.40 ± 0.0 (7.37-7.44)	
PaCO ₂ (mmHg)	41.3 ± 3.2 (37-49)	
PaO ₂ (mmHg)	72.6 ± 1.0 (51-82)	
$\Delta(A-a) Do_2$ (mmHg)*	24.1 ± 7.0 (15.4-41.6)	

* $\Delta(A-a) Do_2$: Alveolar ve arteriyel oksijen basıncındaki farkın değişimi

Çalışmanın başlangıcında olguların ortalama FEV₁ değerleri 1.06 ± 0.38 L (0.30-1.90 arası), ve FVC 1.7 ± 0.68 L (0.40-3.20 arası) olarak saptanmış olup, tümü ciddi havayolu obstrüksiyonu göstermekte idi. Çalışma öncesi alınan kan gazlarında hafif hipoksemi (PaO₂: 79±10.3 mmHg) izlendi. Ancak PaCO₂ değerleri normal sınırlar içerisindeydi.

Her iki çalışma gününde bütün hastalara ilaçlar verilmeden hemen önce solunum fonksiyon testi yapılarak FEV₁, FVC değerleri ve arteriyel kan örnekleri alınarak PaO₂ ve PaCO₂ düzeyleri ölçüldü (Tablo 2). Çalışmanın ilk gününde kullanılan salbutamol ve ikinci gün kullanılan ipratropium bromide inhalasyonundan hemen önce alınan bazal kan gazı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 2. İlaç inhalasyonu öncesi arteriyel kan gazları ve solunum fonksiyon testi değerleri

	Salbutamol	İpratropium bromide
PaO ₂ (mmHg)	79.4 ± 10.3	65.8 ± 8.8
Aralık	57 -- 82	51 -- 79
PaCO ₂ (mmHg)	41.9 ± 3.2	40.7 ± 3.05
Aralık	—	—
FEV ₁ (L)	1.03 ± 0.38	1.09 ± 0.36
FVC (L)	1.78 ± 0.68	1.62 ± 0.69

Arteryel kan gazı örnekleri bütün hastalarda, her iki çalışma gününde ilaç inhalasyonundan sonra 5., 10., 20., 30., 60., 90., 120. dakikalarda alınarak, toplam iki saatte çalışma tamamlandı. Solunum fonksiyon testi ise her iki gün için çalışmanın 60. dakikasında tekrarlandı.

İlaç inhalasyonları sonrasında ölçülen PaO₂ değerlerinin zamana göre değişkenliği Grafik 1'de gösterilmiştir. Salbutamol inhalasyonu sonrasında PaO₂'deki en belirgin düşüş 20. dakikada saptandı. Çalışmadan hemen önce ölçülen PaO₂ 77 mmHg iken çalışmanın 20. dakikasında 67 mmHg'ya düştü (en düşük PaO₂ 51 mmHg idi). İpratropium bromide inhalasyonundan sonra 10. dakikada en belirgin düşüş olduğu, PaO₂'nin 73 mmHg'dan 67 mmHg'ya düştüğü gözlemlendi ve en düşük PaO₂ 30. dakikada saptanan 56 mmHg idi. Her iki tedavide de PaO₂ değeri 51 mmHg'nın altına düşmedi.

Salbutamol ile ipratropium bromide inhalasyonu sonrası zaman ile ortalama $\Delta(A-a)DO_2$ değişimleri Grafik 2'de gösterilmiştir. Salbutamol inhalasyonu sonrasında en belirgin $\Delta(A-a)DO_2$ artışı 30.dakikada 4.6 mmHg, ipratropium bromide inhalasyonu sonrası ise 1.9 mmHg olarak tesbit edildi. Her iki ilaç sonrası zaman içinde meydana gelen $\Delta(A-a)DO_2$ değişimleri kendi içinde istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p>0.05$).

Çalışmamızda İpratropium bromide'nin PaO₂ değerlerinde, tüm zaman birimlerinde bazal değere göre anlamlı düşüşe yol açmadığı,

salbutamolün ise ilk 20.dakikada PaO₂'de erken bir düşüşe neden olduğu, ancak bu etkinin 60.dakikada düzeldiği ve daha ileri zaman dilimlerinde kan gazlarında PaO₂ değerinde bazal değere göre artış olduğu saptandı.0 ve 60.dakikalar arasında PaO₂ eğrisi ile 0 eksenini arasında kalan alanın salbutamol için ipratropium bromide'den daha belirgin, daha büyük olduğu izlendi (p<0.05). Bu kriter göz önüne alındığında, salbutamolün ipratropium bromide'e göre PaO₂ değerinde daha büyük bir düşüşe yol açtığı görüldü.

PaCO₂ verileri her ajan için 0.3 ve 0.1 mmHg düşüşler gösterdi ve ajanlar arasında ve tedavi öncesi değerle aralarında anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05). Salbutamol ve ipratropium bromide inhalasyonu sonrası zaman ile ortalama PaCO₂ değişimleri Grafik 3'de gösterilmiştir. Arteriyel pH değişimleri de PaCO₂ değerleri gibi oldukça küçük ve istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

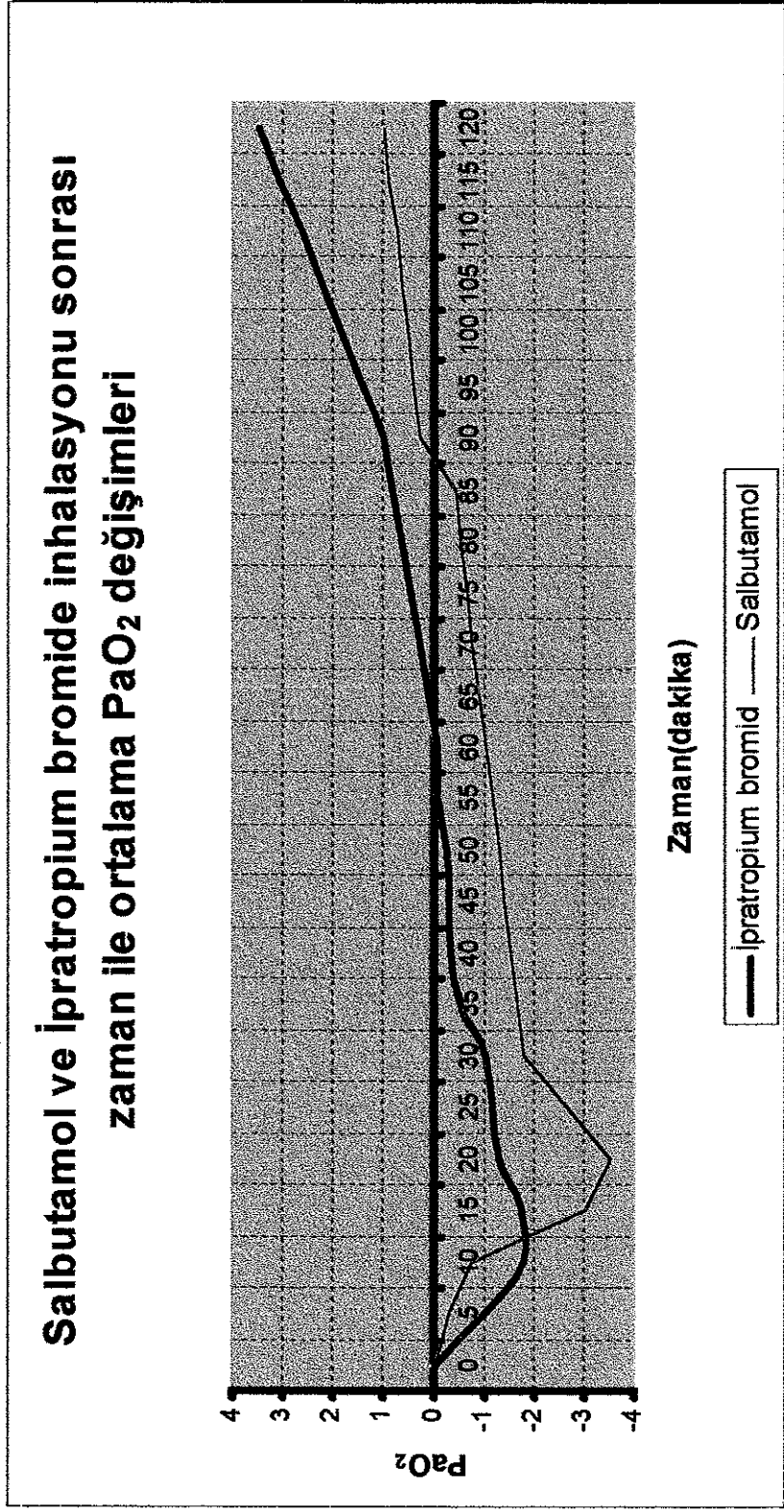
Tablo 3'te ilaç inhalasyonundan önce ve sonra ölçülen solunum fonksiyon testi değerleri görülmektedir. Buna göre FEV₁'de salbutamol inhalasyonu sonrası 1. saatte 0.1 ± 0.04 L ve FVC'de 0.08 ± 0.02 L artış meydana geldiği, ancak bu artışların ajanlar arasında anlamlı farklılık göstermediği saptandı (p>0.05).

Tablo 3. İlaç inhalasyonundan önce ve sonraki solunum fonksiyon testi değerleri

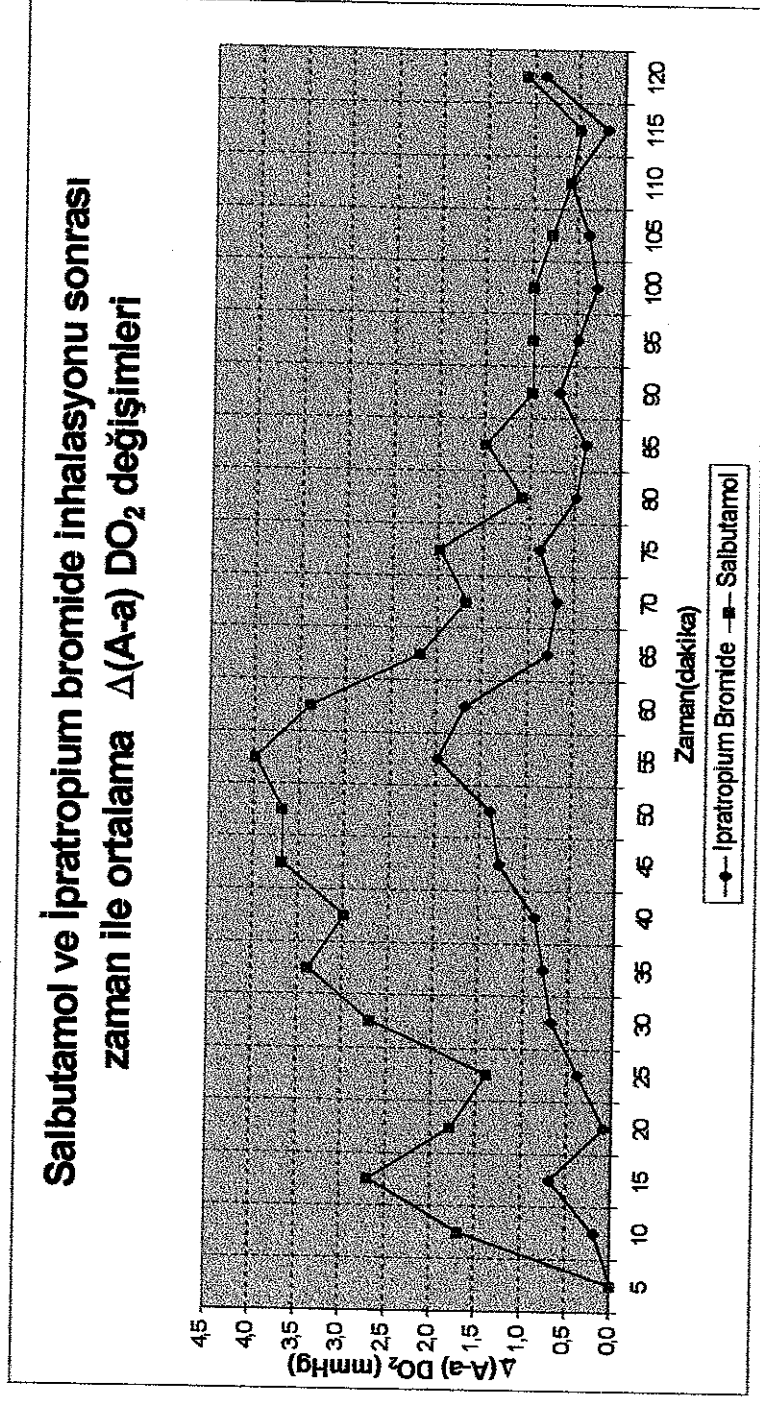
	Salbutamol (Ortalama \pm SD)		İpratropium bromide (Ortalama \pm SD)	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra
FEV ₁ (L)	1.05 \pm 0.8	1.06 \pm 0.1	1.05 \pm 0.3	1.05 \pm 0.9
FVC (L)	1.6 \pm 0.6	1.7 \pm 0.8	1.7 \pm 0.6	1.8 \pm 0.1

Çalışma sırasında her iki ilaca da bağlanabilecek yan etki izlenmedi.

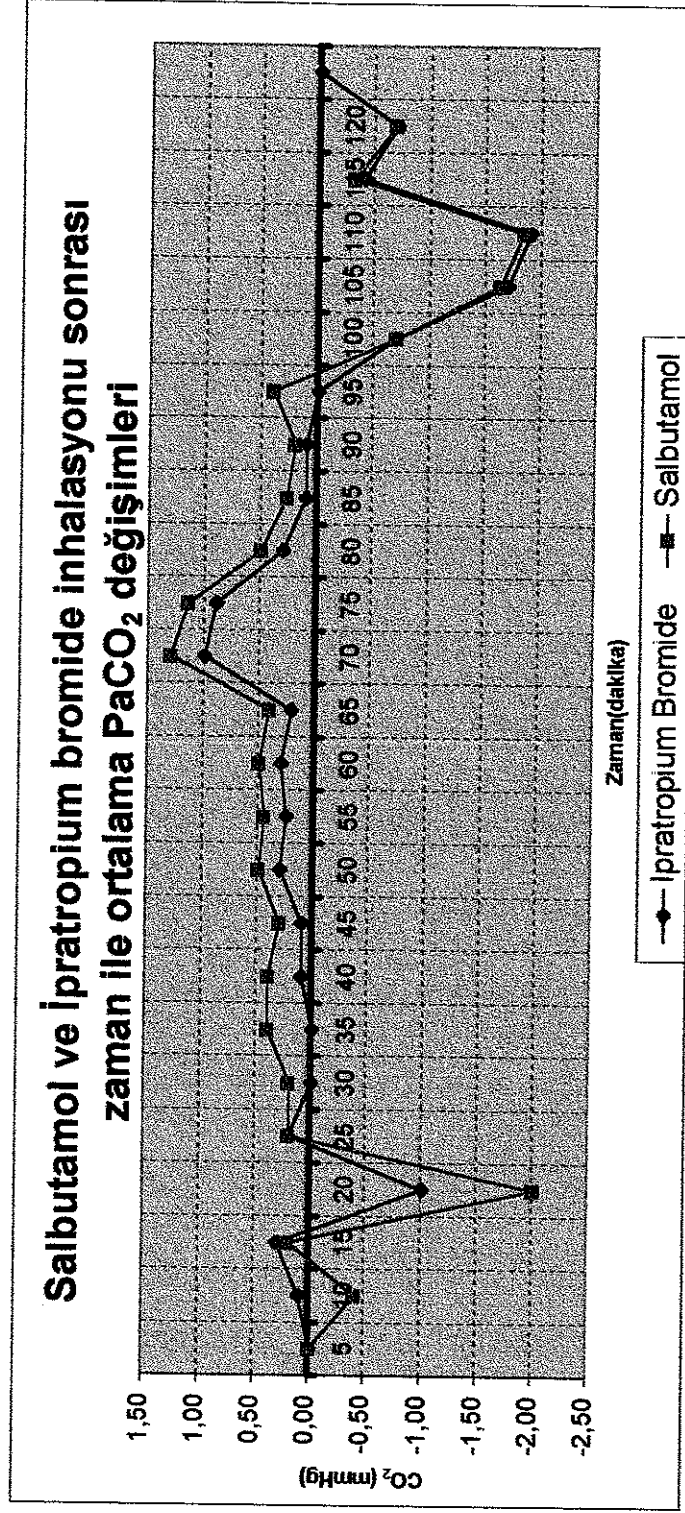
Grafik 1. Salbutamol ve ipratropium bromide inhalasyonu sonrası zaman ile ortalama PaO₂ değişimleri.



Grafik 2. Salbutamol ve İpratropium bromide inhalasyonu sonrası zaman ile ortalama $\Delta(A-a)DO_2$ değişimleri.



Grafik 3. Salbutamol ve ipratropium bromide inhalasyonu sonrası zaman ile ortalama PaCO₂ değişimleri.



TARTIŞMA

Obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde kullanılan bronkodilatör ilaçlar inhalasyon yolu ile uygulandıktan kısa bir süre sonra büyük ve küçük hava yollarında gevşemeye yol açmakla birlikte, PaO_2 'de azalmaya, $\Delta(A-a)DO_2$ düzeylerinde ise artışa neden olabilirler. Tai ve Read 1967'de isoprenaline aerosol ile aminofilinin intravenöz enjeksiyonunun astımlı hastalarda oluşturduğu kan gazı değişikliklerini araştırmışlar, her iki ilacın verilmesinden sonra PaO_2 'de azalma ve $\Delta(A-a)DO_2$ düzeylerinde artma saptadıklarını, ancak bu değişikliklerin hafif, kısa süreli ve geri dönüşlü olduğunu bildirmişler ve bunun her iki ilacın pulmoner vasodilatör etkisine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (14). Yine aynı yıl Knudson ve ark. astımlı hastalarda isoproterenol inhalasyonundan sonra, normal kontrol grubunda izlenmeyen $\Delta(A-a)DO_2$ de artış ve PaO_2 düzeylerinde düşüş bildirmişler ve bunu ilacın kısa dönemde yol açtığı ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğu ile açıklamışlardır (15).

Leahy ve arkadaşlarının belirgin hipoksemisi olan akut astımlı hastalarda yaptıkları bir çalışmada ise, ipratropium bromide inhalasyonunun PaO_2 'da hafif bir artışa, salbutamol inhalasyonunun ise orta derecede, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmayan bir düşüşe

yol açtığı bildirilmiştir (17). Sharp 1978 yılındaki çalışmasında isoproterenolün verilmesinin PaO_2 ve ekspiratuar hava yolu akımı üzerindeki belirgin paradoks değişikliğin açıklaması olarak; isoproterenolün daha az ventile olan akciğer alanlarında reversibl hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyon oluşturarak, pulmoner sirkülasyon üzerine primer etkisinin olduğunu belirtilmiştir (10). Ingram ve arkadaşları ise astımlı hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada saptadıkları benzer sonuçları düşük dirençli havayollarında ventilasyonun artışı ve akciğerin diğer alanlarındaki ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğunun artışına bağlamışlardır (18).

Khoukaz ve Nicholas 1999 yılında, stabil KOAH'lı hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada, inhale salmeterolün PaO_2 'de azalma ve $\Delta(A-a)DO_2$ 'de artmaya yol açtığını, ancak bu etkinin kısa süreli ve anlamlı olduğunu, ipratropium bromide inhalasyonunun ise aynı etkiyi gösterdiğini, fakat bu etkinin daha küçük ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada araştırmacılar bunu salmeterolün pulmoner damarlarda yapmış olduğu vazodilatasyona bağlamışlardır (8).

İpratropium bromide, günümüzde güçlü bronkodilatör etkisi nedeni beta agonistlere alternatif olarak gösterilen bir sentetik atropin analogudur. İpratropium bromide muskarinik reseptörler üzerinden etki

göstermesi, mukoza absorpsiyonunun yok denecek kadar az olması nedeni ile sistemik etkilerinin görülmemesi ve beta agonist ajanlarda gözlenen sistemik vazodilatasyon ve buna bağlı olduğu öne sürülen geçici arteryel PaO₂ düşüşlerine yol açmadığı için üstün olduğu düşünülmektedir (19).

Çalışmamızda KOAH'lı hastalara uygulanan salbutamol dozu stabil bir KOAH'lı hastada kısa süreli yeterli bronkodilatasyonu sağlayabilen 200 µg idi (11,20). Yine verilen ipratropium bromide dozu 36 µg idi ve bu dozda kısa etkili β₂ agonistleri konvansiyonel dozunun yarattığı maksimum etki kadar etkisi olduğu kabul edildi (20). Bu iki ilacın da bronkodilatasyon için optimal doz olduğu göz önüne alınarak yapılan ölçümlerde, 1 saatteki FEV₁ değerinin bazal FEV₁ değerine göre anlamlı artış gösterdiği saptandı (p<0.05). Bu sonuç her iki inhalerin de efektif kullanıldığını ve hava yolu üzerinde beklenen etkiyi sağladığını göstermektedir.

Daha önce yapılan çalışmalarda da belirtildiği gibi, β₂ agonistlerin konvansiyonel dozlarında olduğu gözlenen gaz değişimine olan etkisi, pulmoner vazodilatör etkilerine ve buna bağlı olduğu öne sürülen vasküler refleks etki ile ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğunun artışına, ayrıca olası kardiak outputta meydana gelen artışa bağlanmıştır

(14,21). Çalışmamızda salbutamol inhalasyonundan sonra oluşan $\Delta(A-a)$ DO_2 değerindeki artış da literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Daha önce KOAH'lı hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda (8,9,17) belirtildiği gibi, çalışmamızda da ipratropium bromide kan gazlarında küçük ve istatistiksel olarak anlamsız değişikliklere yol açmıştır. Bu sonuç antikolinergik ajanların mukozadan emilimlerinin yok denecek kadar düşük düzeyde olduğu ve pulmoner vasküler yatağa etkisinin olmadığı varsayılarak açıklanabilir (8,9,17,20).

Sonuç olarak; çalışmamızda salbutamolün KOAH tedavisi için önerilen dozlarda kullanılması ile PaO_2 değerinde belirgin, ancak küçük ve geçici bir düşüşe, $\Delta(A-a)DO_2$ değerlerinde ise artışa yol açtığını saptadık ve bu etkinin ilacın pulmoner vasodilatör etkisine bağlı olabileceğini düşünüyoruz. İpratropium bromide'nin ise salbutamole benzer sonuçlara yol açması, ancak istatistiksel olarak anlamlı olmaması, bu ilacın pulmoner dolaşıma etkisinin salbutamol kadar olmadığını göstermektedir.

İpratropium bromide'nin salbutamole göre kan gazları üzerine daha az etkisi olduğu görülmekle birlikte bu etkilerin hiç biri hastalar için klinik risk oluşturmamaktadır.

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), büyük ölçüde sigarayla bağlantılı olan, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gerçekten de bu hastalık günümüzde önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Mortalite rakamları, hava yollarındaki obstrüksiyonun derecesiyle orantılıdır ve akciğer fonksiyonlarındaki ilerleyici kaybın azaltılması, uzun dönemde hayatta kalan hasta oranını arttırmaktadır.

Bugün KOAH'da kullanabileceğimiz, her biri kendine özgü klinik faydalara sahip üç büyük bronkodilatör sınıfı vardır; β_2 agonistler, antikolinerjikler ve metilksantinler. Bronkodilatör tedavide tercih edilen uygulama yolu, ölçülü doz veren inhalatörlü aerosoller (MDI) kullanmaktır. Bu şekil bir uygulamada ilacın doğrudan doğruya akciğer dokularına ulaşması, sistemik yan etkileri minimal düzeye indirmektedir.

β_2 agonist kullanımı sırasında sıklıkla bu ajanların pulmoner vazodilatör etkilerine bağlı olarak zayıf ventile olan akciğer alanlarında kan akımının artmasına ve ventilasyon / perfüzyon uyumsuzluğu ile "shunt" benzeri etki ile arteryel oksijen basıncında geçici ve kısa süreli

bir düşüş meydana geldiği öne sürülmektedir. Muskarinik reseptör antagonistleri olan antikolinergik ajanların, pulmoner damarlar üzerine etkili olmadıkları için β_2 agonistlerin yol açabildiği öne sürülen arteryel oksijen basıncında düşmeye de yol açmadıkları düşünülmektedir.

Bu çalışmada 25 stabil KOAH'lı hastada bahsedilen her iki bronkodilatör ilacın arteryel kan gazları üzerine olan akut etkileri değerlendirildi. İlaç inhalasyonları sonrasında 2 saat içerisinde belli aralıklarla alınan 7 kan gazı ölçümünde, bazal ölçüme göre PaO_2 , PaCO_2 ve $\Delta(\text{A-a})\text{DO}_2$ değerleri her iki ilaç arasında karşılaştırıldı. İpratropium bromide'in (antikolinergik) tüm zaman birimlerinde PaO_2 ve $\Delta(\text{A-a})\text{DO}_2$ değerlerinde bazal değere göre anlamlı düşüşe yol açmadığı, salbutamolün (β_2 agonist) ise erken dönemde PaO_2 değerinde istatistiksel olarak anlamlı, $\Delta(\text{A-a})\text{DO}_2$ değerinde ise istatistiksel olarak anlamsız bir artışa yol açtığını saptadık.

İpratropium bromide'nin salbutamole göre kan gazları üzerine daha az etkisi olduğu görülmekle birlikte bu etkilerin hiç biri hastalar için klinik risk oluşturmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ferguson GT. Management of chronic obstructive pulmonary disease. New England J Med; 328: 1017-1022.
2. Fishman PA, Elias JA, Fishman JA, Grippi M, Kaiser R, Senior R. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 3rd ed. 1998; Volume I: 683-695.
3. Gülbaran Z. TC Sağlık Bakanlığı, Araştırma, Planlama ve Koordinasyon Kurulu Başkanlığı. Hastalık İstatistikleri. 1964-1994 KOAH Epidemiyolojisi. 1998.
4. Enright P. Prevalence and correlates of respiratory symptoms and disease. In the Elderly. Chest 1994; 106: 827-834.
5. ATS : Standard for the diagnosis and care of the patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 577-580.
6. Numanoğlu N. Solunum Sistemi ve Hastalıkları. 1997; 379-382.
7. Murray JN. Textbook of Respiratory Medicine. WB Saunders Company 1997; 1361-1365.
8. Khoukaz G, Gross N. Effects of Salmeterol on Arterial Blood Gases in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1028-1030 (suppl).

9. Gross N, Bankwala Z. Effects of an anticholinergic bronchodilator on arterial blood gases of hypoxemic patients with COPD. *Chest* 1978; 73: 980 (suppl).
10. Sharp J. Bronchodilator therapy and arterial blood gases. *Chest* 1978; 73: 980 (suppl).
11. Patakas D, Andreadi D, Mavrofridis E. Comparison of the effects of Salmeterol and Ipratropium bromide on exercise performance and breathlessness in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92: 1116-1121.
12. Wagner PD, Dantzker D, Dueck R, Clausen L, West J. *The Journal of Clinical Investigation* 1977; 59: 203-216.
13. Thomas W, Cornelius D, Nicholson D, Johnson R. Effects of Isoproterenol on distribution of ventilation and perfusion in asthma. *American Review of Respiratory Disease* 1973; 107: 869-873.
14. Tai E, Read J. Response of blood gas tensions to aminophylline and Isoprenaline in patients with asthma. *Thorax* 1967; 77: 543-549.
15. Knudson J, Constantine H. An effect of Isoproterenol on ventilation-perfusion in asthmatic versus normal subjects. *J Appl Physiol* 1967; 22(3): 402-406.
16. Belman M, Botnick W, Shin J. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic

- obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 967-975.
17. Leahy BC, Gomm SA, Allen S. Comparison of nebulized Salbutamol with nebulized Ipratropium bromide in acute asthma. *Br J Dis Chest* 1983; 77: 159-163.
18. Ingrom R, Krumpke F, Duffell G. Ventilation perfusion changes after aerosolized Isoproterenol in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1978; 101: 364.
19. Whyte KF, Gould GA, Jeffrey AA, et al. Dose of nebulized Ipratropium bromide in acute severe asthma. *Respir Med* 1991; 85: 517-520.
20. Braun SR, McKenzie WN, Copeland C, Knight L, Ellersieck M. A comparison of the effect of Ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Intern Med* 1989; 149: 544-547.
21. Palmer KNV, Legge JS, Hamilton WFD, Diamant ML. Comparison of the effect of Isoprenaline and Salbutamol on spirometry and blood-gas tensions in bronchial asthma. *Br Med J* 1970; 2: 23-24.

AKUE...
Number 1-10 (January)