

KOAH'DA BRONKODİLATÖR TEDAVİ VE DESTEK TEDAVİLERİ

Gökhan ÇELİK, Akın KAYA, Aydın ÇİLEDAĞ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

e-mail: kayaakin@gmail.com

KOAH'ın karakteristik özellikleri havayollarında kronik inflamasyon ve remodelling sonucunda gelişen hava akım kısıtlanması, yaygın alveolar harabiyet ve küçük havayolu destek (elastik rekoil) kaybı sonucu havayolu kollapsı, hava hapsi, hiperinflasyon ve solunum işinde artışıdır.

Günümüze dek hastalığın progresyonunu azaltacak ya da seyrini değiştirecek bir tıbbi farmakolojik tedavi geliştirilememiştir. Yakınmaları kontrol ve önlemek için, alevlenme sıklığını ve şiddetini azaltmak için sağlık durumunu ve egzersiz kapasitesini düzeltmek için farmakolojik tedavi kullanılmaktadır. Halen kullanımda olan farmakolojik tedavilerin hiçbiri hastalığın karakteristiği olan progresif fonksiyon kaybında değişiklik oluşturmamaktadır. Ancak yakınmaları azaltmak ve egzersiz kapasitesini düzeltmek için KOAH ana tedavisi olarak bronkodilatör ilaçlar kullanılmaktadır. KOAH'ta bronkodilatörlere yanıt günden güne değişiklik göstermektedir. Bronkodilatör etkinliğin ölçülmesinde klinik yanıt ve spirometrik değerlendirme kullanılmaktadır. Bronkodilatörler KOAH'ın doğal seyrini değiştirmezler. KOAH'ta bronkodilatörler stabil dönemde kronik ve ihtiyaç hissedildiğinde kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Özellikle ataklarda hızlı ve kısa etkili bronkodilatörler kurtarma tedavisi amacıyla kullanılmaktadır. Kronik kullanım amacıyla da uzun etkili bronkodilatörler günümüzde en uygun ve etkili tedavilerdir.

Bronkodilatör grubundaki ilaçlar KOAH'ta bronş düz kaslarında gevşeme, hava akımında artış, fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma sonucu hava hapsinde, hiperinflasyonda (fonksiyonel rezidüel kapasite ve total akciğer kapasitesinde azalma) ve solunum işinde azalma, inspiratuar kapasitede artma sonucunda egzersiz kapasitesi artışı ve nefes darlığı hissinde azalma, direkt ya da egzersizde dispne ölçüm skalaları olan visual analog ve Borg dispne indekslerinde düzelme sağlamaktadırlar.

Günümüzde en etkili bronkodilatör tedavi kullanım şekli olarak düşünüldüklerinden, KOAH tedavisinde ilk seçenek olarak bronkodilatörlerin ihaler formları kullanılmaktadır (tablo 1). Nebulizasyon tedavisinin ölçülü doz inhaler ya da kuru toz inhaler kullanımına üstünlüğü yoktur. Farklı sınıf kombine bronkodilatör kullanımı etkinliği artırabilir ve yan etkileri azaltabilir. Uzun etkili bronkodilatörler etkinliği ve tedavi uyumunu artırabilir.

Hastalık ağırlaştıkça ilaç sayısı artırılır ve çok ilaç tedavisi kullanılır. Hastalık stabil kaldıkça ya da yan etkilerle karşılaşmadıkça düzenli tedavi aynı düzeyde sürdürülmelidir. Hastaların tedavilere yanıtları ve yan etkileri farklı olduğundan belli aralıklarla bu yönlerden hastaların takibi gerekir. KOAH'ta bronkodilatör etki önceden bilinenin aksine bronkodilatör tedavi uygulanmasından kısa süre sonra ortaya çıkmaktadır.

Tedavide kullanılan bronkodilatör ilaçların dozları hastalığın ve yakınmaların ağırlığına göre dozları ayarlanmaktadır (şekil 1). Çok az ya da aralıklı yakınmaları (Evre I, hafif KOAH) olan hastalarda dispneyi kontrol edebilmek için gerektiğinde ya da ihtiyaç duyulduğunda kısa etkili bronkodilatörler (beta-2 agonist ya da antikolinergik) yeterli olmaktadır. Bu evrede kısa etkili inhale bronkodilatörler bulunamazsa yavaş salınan oral teofilin kullanılması düşünülür. Yakınmaların sürekli olduğu ve egzersizin kısıtlandığı ileri evrelerde (Evre II – IV, orta evreden çok ağır evreye) günlük aktiviteler sırasında dispneyi gidermede ihtiyaç duyulduğunda aralıklı kısa etkili inhaler bronkodilatör kullanılması dispneyi kontrol altına alamadığından sürekli ve uzun etkili tek ya da kombine bronkodilatörler kullanılması önerilmektedir (kanıt düzeyi A). Bu ağırlıktaki hastalarda daha az tercih edilen bir alternatif de günde 4 kez düzenli ve ihtiyaç duyulduğunda ek doz inhaler kısa etkili bronkodilatör kullanılmasıdır. Bu düzeydeki hasta-

Tablo 1. KOAH tedavisinde kullanılan bronkodilatör ilaç formları ve kombinasyonları					
İlaç	İnhaler(µg)	Nebul	Oral	İnjesiyon(mg)	Etki süresi(saat)
β₂ agonist					
*Kısa etkili					
Salbutamol	100, 200 (ÖDİ,KTİ) günde 4-6 kez	2.5 mg / 2.5 ml	2,4,8 mg tablet 2mg / 5 ml sirop	0.5 mg / ml ampul 1mg/ 5 ml ampul	4-6
Terbutalin	250, 500 (ÖDİ, KTİ) günde 4-6 kez	-	2.5-5 mg tablet, 0.3mg /ml sirop	-	4-6
*Uzun etkili					
Formoterol	4.5, 9, 12 (ÖDİ, KTİ) günde 2 kez				12+
Salmeterol	25, 50 (ÖDİ,KTİ) günde 2 kez				12+
Antikolinerjik					
*Kısa etkili					
İpratropium bromid	20 ÖDİ günde 3- 4 kez	250, 500 µg / 2 ml			6-8
*Uzun etkili					
Tiotropium	18 KTİ günde 1 kez				24+
Metil Ksantin					
Aminofilin			100 mg tablet, 200, mg kapsül	240 mg intravenöz	Değişken, 24 saate kadar uzayabilir
Teofilin			100, 200, 300, 350 mg kapsül ve tablet	80, 200 mg intravenöz	Değişken, 24 saate kadar uzayabilir
Kombine inhaler uzun etkili β₂ agonist + glikokortikoid					
Formeterol+Budesonide	4.5/160, 9/320 KTİ				
Salmeterol+Flutikason	50/100, 250,500 KTİ, 25/59, 125, 250 (ÖDİ)				

larda önerilen tedaviden yarar beklenildiği kadar olmazsa bronkodilatör grup dışı ilaçlar olarak inhaler kortikosteroidler tedaviye eklenebilir. Çok ağır hastalarda kombine uzun etkili bronkodilatör tedaviye oral teofilin eklenmesi yakınmalarda ek kontrol sağlayabilir (kanıt düzeyi B). Çok ağır hastalarda gerektiğinde kombine uzun etkili bronkodilatör tedaviye kısa etkili inhaler bronkodilatör de eklenebilir. Bazı hastalarda, özellikle akut alevleme sırasında bu tedaviden subjektif yarar gören hastalarda sürekli, yüksek doz nebulize bronkodilatör gerekebilir. Bu tedavi şeklinin açık bilimsel kanıtları yoktur, ancak bir görüşe göre önerilen evde iki hafta süreyle günlük ortalama pik ekspiratuar akım hız (Peak expiratory flow rate: PEFR) takibinde önemli değişiklik saptanırsa tedaviye devam edilebilir. Genel kural olarak stabil hastalar için

nebulizer tedavinin konvansiyonel dozda tedavilerden daha etkili olduğu gösterilmedikçe kullanılması uygun değildir. Tedaviden en fazla yararı sağlamak için aerosolin doğru formülasyonunun ve havayollarına etkin ulaştırabilecek uygun teknik kullanılması şarttır. KOAH'lıların önemli bir çoğunluğu basınçlı ölçülü doz inhalerleri (ÖDİ) etkin olarak kullanamazlar. ÖDİ kullanım başarısızlığının temel nedeni el -solunum (inspirasyon) koordinasyon eksikliği ya da olmamasıdır. İleri yaşlarda özellikle kognitif bozuklukları olan, el kaslarında zayıflık olanlarda bu sorun çok daha fazladır. Özellikle inhaler tedaviye kooperasyonu olmayan yaşlı hastalarda ve ağır durumdaki hastane, acil servisler ve yoğun bakım hastalarında da nebulizer tedavi kullanılmaktadır.

Stabil KOAH'da Basamaklı Tedavi				
Evre	Evre I Hafif	Evre II Orta	Evre III İleri	Evre IV Çok İleri
Özellikler	FEV1/FVC < %70 FEV1 ≥ %80 Semptomlu ya da semptomsuz	FEV1/FVC < %70 %50 ≤ FEV1 < %80 Semptomlu ya da semptomsuz	FEV1/FVC < %70 %30 ≤ FEV1 < %50 Semptomlu ya da semptomsuz	FEV1/FVC < %70 FEV1 < %30 veya kronik solunum yetmezliği ya da sağ kalp yetmezliği bulunması
Tedavi	Risk faktörlerinden kaçınma; influenza aşısı			
	+ Gereklikçe kısa etkili bronkodilatör eklenmesi			
	+ Bir veya birden fazla uzun etkili bronkodilatör ile düzenli tedavi eklenmesi + Rehabilitasyon			
	+ Sık alevlenmeler görülüyorsa inhale glukokortikosteroid eklenmesi			
	+ Uzun süreli oksijen tedavisi eklenmesi (Kronik solunum yetmezliği varsa) + Cerrahi girişim düşünülebilir			

Şekil 1. Stabil KOAH'ta farmakolojik yaklaşımı

ÖDİ'lerde günümüzde ozon tabakasına zarar veren kloroflorokarbon (KFK) gazı yerine hidrofloroalkan (HFA) itici gazı (30 m/saniye) kullanılmaktadır. KFK içeren ÖDİ'lere göre HFK'lı ÖDİ'ler inhale edilen partikülleri havayollarına daha fazla ulaştırıp tedavinin etkinliğini artırır. Volüm genişleticilerle (spacer chamber) el-solunum koordinasyonuzluk sorununu aşılabılır ya da kuru toz inhaler form (KTİ) inhalerler kullanılabilir. Spacerların önemli dezavantajları belli sıklıkta temizlenerek kullanımlarının gerekmesi ve hastanın yanında kolay taşınamayacak boyutta olmasıdır. Bir çalışmada KOAH'lıların en az %85'inin reçete edilen inhaler dozunun ancak %70'ni aldığını raporlanmıştır. Bu uyum oranları hastaların niçin sürekli semptomatik olduklarını açıklayan gerçeklerden sadece birisidir.

Günümüzde yaygın olarak KTİ inhalerler kullanılmaktadır. Bu kullanım şeklinin etkinliğini belirleyen hastanın inspiratuar akım hızıdır. İlacın havayollarına ulaşmasında inspirasyon akım hızı etkili olmaktadır. Inspiratuar akım hızı <30 L / dakika olduğunda havayolunda depolanma değişkendir. Partikül büyüklüğü 4-5 µm olan partiküller iletilen havayollarında ve 1µm olanlar alveollerde depolanır.

KOAH'lı hastalarda havayolu çapı obstrüksiyon ağırlaş-tıkça azalmakta ve inhaler partiküllerinin proksimal hava-yollarında impaksiyonuna neden olmaktadır. Amfizemde ekspirasyonda olan havayolu kollapsıda inspirasyonda inhale edilen, distale giden partikül miktarını azaltmaktadır. Bölgesel ventilasyon farklılıkları da distal havayollarında diğer bir ilaç partikül depolanma farklılığının nedenidir.

Tedavi ağırlığını ya da yoğunluğunu belirlemede yakınma-ların ağırlığı ve hava akım kısıtlanmasının derecesine ek olarak alevlenmelerin ağırlığı ve sıklığı, komplikasyon(ların) varlığı, solunum yetmezliğinin varlığı ve kalp damar hasta-lığı, tıkaçıcı uyku apnesi gibi komorbid hastalıkların eşlik etmesi ve genel sağlık durumu da göz önüne alınmaktadır. İnhalasyon yolu ile tedavi uygulamasında dikkat edilecek temel iki nokta havayollarına etkili dozun ulaşması ve inhaler tekniği eğitimidir. İnhaler cihazı seçimi cihazın bulunmasına, fiyatına, hekim reçetesine, hastanın cihazı kullanım yeteneği ya da becerisine bağlıdır. KOAH'lı has-talarda özellikle koordinasyon problemi nedeniyle ölçülü doz inhaler (ÖDİ) kullanımı genç astmatik ve sağlıklı gönüllülere göre çok daha zordur. KOAH'ta inhaler teda-

Tablo 2. Stabil KOAH'ta bronkodilatörler

- KOAH'ta bronkodilatörler yakınmalar için kullanılan ana ilaçlardır.
- Mortaliteyi değıştirmeıler.
- Yaşam kalitesini düzeltebilirler.
- İnhaler tedavi tercih edilmektedir.
- β_2 agonist, antikolinerjik, teofilin ya da kombinasyon tedavisi arasındaki seçimi ilaçların sağlanabilmesine ve yakınmaların giderilmesinde bireysel yanıtı ve ilaçların yan etkisine bağılıdır.
- Bronkodilatörler solunumsal yakınmaları azaltmak ya da önlemek için sürekli ya da ihtiyaç hissedildiğinde kullanılacak şekilde reçete edilir.
- Uzun etkili inhale bronkodilatör tedavi kısa etkili bronkodilatörlere göre tedaviye uyum açısından daha uygun ve etkili ilaçlardır.
- Kombine bronkodilatörlerin, kontrolü sağlamak için gittikçe dozu artırılan tek başına kullanılan bronkodilatörden etkinliği daha iyidir ve yan etkileri daha azdır.

vide inhaler tekniğinin doğru eğitimi ve her vizitte inhaler tekniğinin doğruluğunun kontrolü tedavinin temel kurallarındandır. Bronkodilatörlerin çoğunun kullanımı için ÖDİ'e alternatif uygulama olarak solukla ilacın inhale edildiği (breath-activated) ya da volüm genişletici cihazlar (spacer devices) bulunmaktadır. KOAH'ta gösterilmemekle birlikte, kuru toz inhalerler (KTİ) çok uygun teknik olabilir ve muhtemelen ilaç depozisyonunu düzeltebilir. KOAH'ta sabit hava akım kısıtlaması ve düşük inspiratuar akım hızlarında partikül depozisyonu merkezi havayollarında olmaktadır. Nebulizerlerin tedavi maliyetinin çok olması yanında bakım, temizlik gibi idamesinin de zor olduğu için stabil hasta tedavisinde önerilmemektedir (tablo 2).

Outcome olarak FEV₁ (Forced expiratory volume in one second: 1. saniyede ekspire edilen zorlu vital kapasite hacmi) kullanılarak doz -yanıt ilişki eğrisi tüm bronkodilatör gruplarında benzer şekilde kısmen düz olmaktadır. Toksikite de doz ilişkilidir. Akut ataklarda özellikle nebulizasyonla tedavide artırılan dozlarda β_2 agonist veya antikolinerjiklerle subjektif yararlar sağlanabilir (kanıt düzeyi B). Stabil hastalıkta ise bronkodilatörlerin bu tarzdaki kullanımı etkisizdir (kanıt düzeyi C).

Bronkodilatörler KOAH'ta belirgin FEV₁ değışikliği oluşturmaksızın egzersiz kapasitesinde artış sağlarlar (kanıt düzeyi A). Uzun etkili bronkodilatörlerle düzenli tedavi kısa etkili bronkodilatörlerle tedaviye göre çok etkilidir ve tedavi uyumu çok daha kolaydır (kanıt düzeyi A).

Uzun ya da kısa etkili bronkodilatörler düzenli ya da sürekli kullanıldığında sağlık durumunu düzeltir. Uzun etkili inhale antikolinerjik ilaçlar KOAH atak sıklığını azaltır ve pulmoner rehabilitasyonun etkinliğini düzeltir. Teofilin KOAH'ta etkilidir, ancak toksisite riskinin yüksek olması nedeniyle teofiline, inhale bronkodilatörler tercih edilmektedir. KOAH'ta teofilinin etkinliğini gösteren tüm çalışmalar yavaş salınan teofilin preperatlarıyla yapılmıştır.

β_2 Agonistler

Bu grup ilaçların ana etkisi havayolları düz kasları yüzey membranlarındaki β_2 adrenerjik reseptörleri uyarmasıyla,

sıklık AMP'de artış ve bronkokonstriksiyona fonksiyonel antagonizma oluşturarak havayolu düz kasında gevşeme ya da bronkodilatasyondur.

β_2 agonist ilaçların etki başlangıç zamanını lipofilik ya da hidrofilik olma özellikleri belirlemektedir. Etkisi birkaç dakika da başlayan lipofilik salbutamolün aksine salmeterolde etki başlangıcı için geçen süre lipofilik olduğundan artmaktadır. Formeterolün ise kısmen lipofilik özelliğinden bronkodilatasyon başlangıç zamanı salbutamole yakındır.

β_2 agonist ilaçların hücre membran proteini olan sitimülator G proteinine bağlanması adenil siklaz aktivasyonunu neden olur. Adenil siklaz hücre içi sıklık 3', 5' monofosfatı (c AMP) artırması ile hücre içindeki hedef proteinleri fosforilleyerek releksasyon ya da bronkodilatasyona neden olan protein kinaz A'yı (PKA) aktiveştirir. PKA aktifleşmesi sonucu gelişen süreç içinde yer alan önemli basamaklar:

- Hücre içi aktif Ca⁺⁺²⁺un hücre içi endoplazmik retikulum gibi depolara gönderilmesi ya da dışarı alınmasıyla hücre içi Ca⁺⁺ konsantrasyonunda düşme
- Fosfoinositid hidrolizinde inhibisyon
- Miyozin hafif zincir kinaz inhibisyonu ve fosfataz aktivasyonu
- cAMP artışından bağımsız bronkodilatasyon mekanizması olarak düz kas hücrelerinde repolarizasyona ve hücre içinde Ca⁺⁺ depolanmasına neden olan Ca⁺⁺ ile uyarılan ya da bağımlı geniş ileti K⁺ (K_{Ca}) kanallarının açılması ile bronkodilatasyon etki oluşumu

β agonistler özellikle astımda baskın olan nörotransmitter ve mediatörler gibi kontraktıl etkilerden bağımsız olarak fonksiyonel antagonistik etki ile bronkokonstriksiyonu önlerler. β agonistlerler proksimal ve distal havayollarındaki bronkodilatasyon etkisi dışında farklı etkiler de oluşturabilirler:

- Mast hücreleri ve diğer inflamatuvar hücrelerden mediatör salınımında inhibisyon
- Plazma eksüdasyonu veya mikrovasküler kaçağın azalması ya da önlenmesi ve histamin ve lökotrienler D4'e temas sonrası havayolu ödeminde inhibisyon
- Mukosilier klirens artışı -

- ❑ Mukus sekresyonunda artış
- ❑ Kolinerjik nöral iletide azalma-kolinerjik refleks bronkokonstriksiyonda azalma-kavşak öncesi β_2 reseptörler asetil kolin salınımını inhibe eder
- ❑ Öksürükte azalma
- ❑ Kronik inflamasyona etkisi yoktur

Kanıtı olan bu etkilerin klinik yararları tam olarak bilinmemektedir. KOAH rehberlerinde kısa etkili inhaler β_2 agonistler uzun etkili bronkodilatörlere ihtiyaç hissedildiğinde eklenirken, aralıklı yakınmaları olan hafif ağırlıktaki KOAH'lılarda sadece ihtiyaç hissedildiğinde kullanılmaktadır. Stabil KOAH tedavisinde bronkodilatör tedavilerin klinik etkileri karşılaştırmalı olarak tablo halinde verilmiştir (tablo 3).

β_2 agonistlerin merkezi solunum dürtüsünü azaltarak nefes darlığını azalttığı bildirilmiştir. Ratlarda diafragma kontraktilesini artırdığı gösterilmiş, ancak bu etkinin KOAH'lı hastalarda gözlenmediği raporlanmıştır. Albuterol mukosilier klirensi düzelttiği için özellikle mukosilier klirensi bozuk KOAH'lıların tedavisinde önemli olabilir.

Kısa etkili β_2 agonistlerin özellikle akut yakınmaların kontrolünde ve alevlenmelerin tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bu kullanıma temel olan özellikleri etkilerinin uygulandıktan sonra kısa süre içinde başlamalarıdır. Kısa etkili β_2 agonistler KOAH'ın kronik tedavisinde ya da stabil KOAH tedavisinde önerilmemektedirler (tablo 3). Stabil KOAH'ta kısa etkili antikolinerjik ilaç olan ipratropium'a düzenli ya da sürekli kısa etkili β_2 agonist (albuterol) eklenmesi additif etki sağlamıştır. Kombinasyon tedavisiyle hem merkezi, hemde uç havayollarında bronkodilatasyon oluşmaktadır. Farklı mekanizma ve farklı etki süresine sahip bronkodilatörlerin aynı form içinde kombine kullanılması bronkodilatasyon derecesini artırırken, yan etkileri azaltabilir. Kısa etkili inhale β_2 agonist ile antikolinerjik kombinasyonu tedavisinde ilaçların tek başına kullanılmasına göre FEV₁'de daha fazla düzelme gözlenirken, tedavinin 90 günü doluncaya kadar izlemde taşiflaksiye rastlanmamıştır (kanıt düzeyi A).

Ağır KOAH'lı 1399 hastada kısa etkili β_2 agonist ve kısa etkili antikolinerjik kombinasyonu ile 3 aydan uzun tedaviyle kısa etkili β_2 agonist monoterapisine göre alevlenme sıklığında %32 azalma sağlandığı bildirilmiştir. Bu çalışmada solunum fonksiyonlarında düzelme bulunmasına rağmen yakınma derecelendirmesinde değişiklik gösterilememiştir.

Ülkemizde kısa etkili β_2 agonistlerden salbutamol ve terbutalin bulunmaktadır. Kısa etkili beta-2 agonistler Beta-2 reseptörleri downregüle ederek taşiflaksiye neden olabilir. Taşiflaksi nedeniyle kısa etkili bu ilaçların günde 6 kezden fazla kullanılması önerilmemektedir. Kısa etkili beta-2 agonistlerin toksisitesi sistemik absorbe edildikleri için ipratropium bromid'den daha fazladır. Yan etkileri sinüs takikardisi, çarpıntı, QT aralığında uzama, aritmiler, hiperglisemi, çarpıntı, sinirlilik, baş ağrısı, huzursuzluk, uykusuzluk, tremor, gastrointestinal bozukluklar, reflü indüksiyonu ve hipokalemi. Paradoksal hipoksemi itici gazlara veya vazodilatasyon sonucu gelişen ventilasyon perfüzyon dengesizliğinde artışa bağlı gelişebilmektedir.

Uzun etkili beta agonistler KOAH'ta idame tedavisinde ya da stabil KOAH'da kronik tedavide kullanılırlar. Akut alevlenmelerde ya da yakınmaların kontrolü amacıyla kullanılmaları önerilmemektedir. Uzun etkili beta-2 agonistler solunum fonksiyonlarında, yaşam kalitesinde, solunumsal yakınmalarda düzelme ve alevlenmeler arası sürede artış sağlamaktadırlar (tablo 3).

KOAH'ta 12 satte bir uygulanırlar ve çok çeşitli yararları vardır. Salmeterol(25 ve 50 µg) ve formoterol (4.5, 9,12 µg) kısa etkili inhale β_2 agonistlere göre solunum fonksiyonlarında daha uzun ve daha fazla düzelme sağlarlar. Plesebo kontrollü 4198 hastayı içeren 9 çalışmanın değerlendirilmesinde 3 aydan uzun süreli takipte uzun etkili inhaler beta-2 agonistlerin alevlenme sıklığında %21 azalma sağlandığı gösterilmiştir. Bu çalışmada uzun etkili beta-2 agonistlerin sağlık durumunda ya da yaşam kalitesinde düzelme sağladığı ve bu düzelmenin düzenli ipratropium kullananlardan daha fazla olduğu da raporlanmıştır.

Uzun etkili beta-2 inhalerlerden salmeterol beta reseptörün lipofilik alanlarına bağlanır. Bronkodilatör etki 15-20 dakikada başlar, zirve bronkodilatasyon etkiye ulaşma süresi 30-60 dakikadır ve etki 12 saatten fazla sürer. Formoterol ise amfililiktir ve beta reseptörün hidrofilik ve lipofilik alanlarına eşit miktarda bağlanır. Bu bağlanma özelliği bronkodilatasyon etkisinin 5 dakikadan daha kısa süre içinde hızlı başlamasını sağlamaktadır ve salmeterol gibi etkisi 12 saatten fazla sürmektedir. Salmeterol, tam agonist olan formeterole göre daha az etkinlik gösteren bir kısmi agonisttir. Tam agonist terapötik üstünlük sağlar, ancak yan etki ve tolerans artışı gibi sorunlara da eşlik edebilir.

Tablo 3. KOAH'ta kullanılan bronkodilatörlerin etkileri

İlaç grubu	FEV ₁	Volumler	Dispne	Yaşam kalitesi HRQoL	Alevlenme	Egzersiz enduransı/toleransı	Mortalite
Kısa etkili β_2	Evet (A)	Evet (B)	Evet (A)	Kanıt yok	Kanıt yok	Evet (B)	Kanıt yok
Uzun etkili β_2	Evet (A)	Evet (A)	Evet (A)	Evet (A)	Evet (A)	Evet (B)	Kanıt yok
Ipratropium	Evet (A)	Evet (B)	Evet (A)	Hayır (B)	Evet (B)	Evet (B)	Kanıt yok
Tiotropium	Evet (A)	Evet (A)	Evet (A)	Evet (A)	Evet (A)	Evet (B)	Kanıt yok
Teofilin	Evet (A)	Evet (B)	Evet (A)	Evet (B)	Kanıt yok	Evet (B)	Kanıt yok

Kanıt düzeyi: A: Randomize çalışmalar ve yeterli bollukta kanıtlar, B: Randomize çalışmalar fakat kısıtlı kanıtlar, C: randomize olmayan çalışmalar, D: Panel konsensus

Uzun etkili beta-2 agonist ilaçlar solunumsal yakınmaları azaltması yanında kurtarma tedavisi olarak (rescue medication) kullanılan kısa etkili beta-2 agonist inhalerlerin kullanım sıklıklarını azaltırlar, alevlenmeler arası süreyi uzatırlar. Kronik, uzun süreli tedavide uzun etkili inhaler beta-2 agonistler, kısa etkililerden daha uygun ve etkili ilaçlardır, ancak dezavantajları tedavi maliyetinin daha fazla olmasıdır. Uzun etkili inhaler beta-2 agonistler, salmeterol, formoterol, astımda kontrol antiinflatuar ilaçlar olan steroidlerle kombine kullanılırken, KOAH'ta tek başlarına monoterapi olarak yaygın kullanılmaktadırlar. Astımda olduğu gibi bronkodilatör ilaçlarla, inhaler kortikosterooidlerin özellikle ağır KOAH'ta kullanımında monoterapiye göre daha iyi solunumsal yakınma kontrolü sağlanmaktadır.

Formoterolün 1 yıl kullanıldığı 242 KOAH'lıda FEV₁'de %33.7 (1.90'dan 2.54L'ye) düzelme raporlanmıştır. Bu çalışmada ilaca mükemmel tolerabilite olduğu gösterilmiştir. Reçete edilen ilaçların hastaya ilk vizitte kullanımının gösterilmesi ve sonraki vizitlerde kullanımının kontrolünün tedavide kiritik önemi vardır. Oral tedavide etki geç başlar ve inhaler tedaviye göre çok fazla yan etki gelişir (kanıt düzeyi A).

İnhale β_2 agonistler bronkodilatör etkileri KOAH'ta, astıma göre daha geç başlamakla birlikte kısmen hızlı başlangıçlıdır. Kısa etkili inhale β_2 agonistlerin bronkodilatör etkileri 4-6 saat sürmektedir (kanıt düzeyi A). KOAH'ta ihtiyaç olduğunda kullanılan tek doz inhale levalbuterolün nebulizasyonla uygulanan konvansiyonel bronkodilatörlerle üstünlüğü yoktur. Formoterol, Salmeterol gibi uzun etkili β_2 agonistlerin gece boyunca etkinlik kaybı olmaksızın ya da KOAH'lı hastalarda düzenli kullanımda bronkodilatasyon süresi en az 12 saat olmaktadır (kanıt düzeyi A).

Yan etkiler: β_2 adrenerek reseptörlerin uyarılmasıyla istirahette sinüs takikardisi gelişebilir ve bu durum çok hassas hastalarda aritmilere sebep olabilir. İnhale β_2 agonistlerle tedavide oldukça seyrek olarak ritm bozukluklarına rastlanmaktadır. Abartılmış ya da artırılmış somatik tremor yüksek doz inhale β_2 agonistle tedavi edilen bazı yaşlı hastalarda sorundur. Bu yan etki hastanın tolere edebileceği inhale β_2 agonist dozunda tedaviyi sürdürmeye mecbur bırakır ya da tedavide kullanılan dozu sınırlar. Tad bozukluğu, boğaz irritasyonu, baş ağrısı, kas krampları, sinirlilik, QT uzaması, öksürük yan etkileri de gelişebilir. Hipokalemi özellikle tedavide tiazid diüretikler kullanılan hastalarda gelişebilir. İstirahat oksijen tüketimini artırabilmektedir. Bu metabolik etkilere bronkodilatör etkinin aksine taşiflaksi gelişir, ancak bu değişikliklerin klinik önemi belirsizdir. β_2 agonist kullanımı ile solunum fonksiyon kaybında ya da KOAH mortalitesinde artış arasında ilişki bulunamamıştır.

Antikolinerjikler

KOAH'ta özellikle ağır formunda havayolu obstrüksiyonundan kolinerjik mekanizma ya da artmış kolinerjik tonus sorumlu tutulmaktadır. Günümüzde kullanılan kısa etkili ipratropium ile uzun etkili tiotropium, atropinin yapısal

benzerleridir. Lipofilik quarterner amonyum yapısında olduklarından inhaler kullanımlarında bu antikolinerjiklerin sistemik emilimleri çok azdır. Koliinerjik sinir lifleri vagus sinirinin dorsal motor nükleusu ve nükleus ambiguusdan köken almaktadır. Uyarılar vagus sinirinden havayolları duvarlarındaki parasempatik ganglionlara ulaşır. Bu parasempatik ganglionlardan postganglionik liflere ulaşan uyarılar havayolu düz kasları, submukozal bezleri ve akciğerleri innerve eder. Bu sinirlerin aktivasyonu ile postsinaptik reseptörlere bağlandığı yerdeki nöral efektör junction'lerden ya da kavşaklardan asetil kolin salınması neticesinde bronkokonstriksiyon ve sekresyon artışı olur. İnhaler antikolinerjikler havayolundaki muskarinik reseptörlerindeki asetil kolinin kompetitif inhibitörleridir.

Akciğerlerde vagal uyarılmanın etkileri birkaç tip ya da alt tipi olan muskarinik reseptörlerle olmaktadır. Muskarinik reseptörler 5 tiptir. Havayolu düz kaslarındaki muskarinik reseptör alt tipleri M1, M2 ve M3'dür. M2 reseptörleri oto-reseptörler olarak ta bilinmektedir. Presinaptik yerleşimli M2 reseptörlerin aktivasyonu asetil kolin (Ach) salınımını inhibe eder. M2 blokajı ise Ach salınımını artırarak bronkokonstriksiyon ve hipersekresyona sebep olduğundan tedavide M2 reseptörü blokajı ya da M2'ye bağlanan ilaçlar tedavide tercih edilmemektedir. M1 reseptörlerin uyarılması bronkokonstriksiyona sebep olur, blokajı ise bu reseptöre bağlı bronkokonstriksiyonu ortadan kaldırır. Tiotropium M3 muskarinik reseptörleri selektif bloke ederek bronkodilatasyon ve sekresyonlarda azalma sağlar. Tiotropiumun M3 reseptörlerine bağlanma yarılanma süresi 36 saatken, ipratropiumda 3 saattir. Tiotropium, ipratropiuma göre M1 ve M3 reseptörlerden ayrılması 100 kat daha yavaş olmaktadır. M2 reseptörlerden ise ayrılma tiotropiumda kısmen daha hızlı olmaktadır. Tiotropium bromid'in bronkodilatasyon etkisine tolerans gelişmemektedir, etki zamanla azalmamaktadır ya da bu ilacın terapötik etkisine taşiflaksi yoktur.

KOAH'lı hastalarda ipratropium, oksitropium ve tiotropium bromide gibi antikolinerjik ilaçların en önemli etki mekanizması havayollarında bulunan M3 reseptörlerindeki asetil kolin etkisinin blokajıdır. İpratropium gibi kısa etkili antikolinerjik ilaçlar kolinerjik sinir uçlarındaki M2 reseptörlerini de bloke ederek preganglionik kavşaktaki geçişi modifiye etmektedirler. Bu etki KOAH'ta daha az önemlidir. Uzun etkili antikolinerjik tiotropium ise M1 ve M3 reseptörlerine bağlanır ya da bu reseptörlere farmakokinetik seçiciliği vardır. Kısa etkili antikolinerjiklerin bronkodilatör etki süresi kısa etkili β_2 agonistlere göre daha uzundur, bronkodilatasyon etki süresi tedaviyi takiben 8 saat kadar sürmektedir (kanıt düzeyi A). Tiotropiumun ise bronkodilatasyon süresi en az 24 saat olmaktadır (kanıt düzeyi A). Etki başlangıç süresi ipratropiumda 3-5 dakikayken, tiotropiumda 5 dakikadır.

Antikolinerjik ilaçlar KOAH'ta, astıma göre çok daha fazla etkilidir. KOAH tedavisinde kullanılan dozlarda antikolinerjikler, kısa etkili beta-2 agonistlerden çok daha fazla

etkilidirler. Antikolinerjikler, kısa etkili beta -2 gonistlere göre eğri altında kalan alan (area under the curve= AUC) FEV₁'de çok daha fazla artışlar oluşturmaktadır. FEV₁'de zirve artış ve tedaviye yanıt veren hasta sayısı yönünden ise antikolinerjikler ve beta-2 agonistler arasında fark bulunmamıştır. Calverly ve arkadaşları salbutamol, ipratropium ve salbutamol+ipratropium kombinasyonunu akut yanıt yönünden değerlendirdiklerinde: FEV₁'deki düzelme ya da bronkodilatasyon etkisi ipratropiumda hafif fazla olmakla birlikte benzer artışlar bulmuşlar.

Stabil KOAH'ta farklı etki mekanizması olan kısa etkili antikolinerjik olan ipratropium ile kısa etkili beta-2 agonist kombinasyonu ile tedavi önemli yan etkiler (additif yan etki) olmaksızın bu iki farklı grup ilacın tek başına kullanılmasıyla daha fazla bronkodilatasyon (additif bronkodilatasyon etki) sağlar.

KOAİ'ta ipratropiumun bir avantajı doz yanıt ilişkisi değerlendirildiğinde artan dozlarla FEV₁'deki artıştır. Beta-2 agonistlerin aksine, tiotropiumun sistemik emilimi az olduğundan doz artırılmasıyla yan etkilerde çok az artış olması da önemli bir avantajdır.

İpratropium ve tiotropiumun bronkodilatör etkileri nefes darlığında ve sağlık durumunda klinik olarak önemli düzeltilmeler ile birliktedir.

Karşılaştırmalı çalışmalarda ipratropium gibi kısa etkili antikolinerjiklerin bronkodilatör etkisi formoterol ve salmeterol gibi uzun etkili beta-2 agonistlerden ve tiotropium gibi uzun etkili antikolinerjiklerden daha azdır. KOAH'ta antikolinerjikler özellikle uzun, kısa etkili beta-2 agonist ve/veya teofilinle kombine kullanımda çok yararlı ilaçlardır. KOAH ve astımın akut alevlenmelerinde antikolinerjikler nebulizer veya spacer ile ÖDİ formunda her 4 saatte 4 puff gibi yüksek dozlarda kullanımda çok etkilidirler.

Bir yıl süren KOAH'lı 535 hastayı içeren benzer randomize çift kör iki çalışmada; günlük 18 µg tiotropiumla çalışmanın sonunda FEV₁'de 120 ml artış sağlanmış, oysaki 40 µg günde 4 kez ipratropium ile aynı sürede 30 ml FEV₁ artışı sağlandığı (p<0.001) raporlanmıştır. Çalışmaların analizinde tiotropium steady -state (sabit düzey) ilaç düzeylerine tedavinin 8 günü içinde ulaşmaktadır. FEV₁'de 8 günden 344. güne-12.ml/yıl değişiklik gözlenirken, plaseboda aynı sürede -58ml/yıl değişiklik (p=0.005) saptanmıştır. Benzer sonuçlar önceden sigara içmiş ve halen sigara içenler arasında da benzer bulunmuş. Önceki sigara içenlerde 8'den 34. güne tiotropium kullanan grupta -17 ml değişiklik izlenirken, plasebo grubunda -67.9 ml değişiklik izlenmiş (p=0.011). Halen sigara içenlerde tiotropium alan grupta FEV₁'de -3.8 ml değişiklik izlenirken, plasebo grubunda -40.5 ml değişiklik (p=0.19) izlenmiş. Sigara içenlerde FEV₁ değişimine tiotropium etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmaması bu çalışmaya alınan vaka sayısının azlığına bağlanabileceği ileri sürülmüştür. Önceden sigara içenlerde bazal fonksiyonların halen içenlere göre daha kötü olması bu kişilerin artık sigara içimini tolere edemeyecek kadar kötü solunum fonksiyonlarına sahip olmaları ile açıklanmıştır.

Ventilatördeki hastalarda koordinasyon, mental durum sorunu ve genellikle akut alevlenmesi olan hastalar olmaları nedeniyle kısa etkili bronkodilatörlerin (ipratropium ya da ipratropium+salbutamol) nebul ya da ÖDİ formları kullanılmaktadır.

Tiotropium gibi uzun etkili antikolinerjikler stabil KOAH tedavisinde en az 24 saat süreyle etkilidir ve etkilerinde süreyle azalma olmadığından tedaviye kısa etkili ipratropium gibi antikolinerjikler eklenmemelidir. Ayrıca uzun ve kısa etkili inhaler antikolinerjik ilaçların birlikte kullanımları ile ilgili bilimsel veri yoktur. Düzenli antikolinerjik bronkodilatörlerin kullanımı sigara içmeye devam eden KOAH'lılarda solunum fonksiyonlarını korumada etkilidir. Stabil KOAH tedavisinde İpratropium gibi kısa etkili antikolinerjik kullanımının bir dez avantajı 4-6 saatte bir kullanımının tedavi uyumunu azaltması ve düzenli tedavinin sürdürülmesinin zorluğudur. Bu zorluk 24 saat etkili tiotropiumla aşılmaktadır.

GOLD'a göre hafif, orta ve ağır derecedeki KOAH'lılarda tiotropium ile FEV₁'de 117ml / yıl artış sağlandığı bildirilmektedir. Bu çalışmada FEV₁ artışının önemli kısmının ilk birkaç günü içinde olduğu ve artışın 8-344 günler arasında da sürdüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada plasebo grubunda FEV₁'de 86.5 ml/yıl azalma (p<.001) gösterilmiştir. Bir yıl sonunda tiotropiumun FEV₁'de bazale göre sağladığı net kazanç ise 200ml'dir. KOAH ağırlığına göre alt gruplarda plaseboya göre FEV₁ değişimi ya da net FEV₁ kazancı değerlendirildiğinde hafif KOAH'lılarda 210±40 ml/yıl iken, orta ağırlıktaki KOAH'lılarda 270±30 ml/yıl, ağır KOAH'lılarda ise 180±30 ml /yıl bulunmuş (p<0.001).

Çift kör, kontrollü bir çalışmada tiotropium tedavisinde 8 günlük FEV₁ takibinde bazale göre 190 ml (%18) artış gösterilmiştir. İlk günde, ilk dozun 24 saatinde bu artışın %90'ı olan 170ml (%16) ya ulaşılmıştır. Zorlu vital kapasitede (FVC) 8. gün sonunda 670 ml (%27) artış bildirildi. FVC'deki bu artışın %70'i olan 470ml (%19) lik artışa ikinci tiotropium dozundan sonra ulaşılmıştır. Casaburi ve arkadaşları plaseboya tek günlük tiotropium kullanımını karşılaştırdıklarında tiotropiumu emniyetli ve etkili bulmuşlardır. Tedavinin 8. gününde bazale göre FEV₁ ve FVC artışını %12 olarak raporlamışlardır. Tedavinin 50. ve 92 günlerinde etki ya da düzelmenin sürdüğünü göstermişlerdir. Tiotropium tek dozu sonrası 1. ve 92. günlerde bazale göre ortalama FEV₁ sırasıyla %16 ve %20 daha yüksek bulunduğu bildirildi. FVC'de ise aynı günlerdeki bazale göre artışlar sırasıyla %17 ve %19'du.

Tiotropium plasebo ve düzenli ipratropium kullanımıyla karşılaştırıldığında sağlık durumunu düzeltir, alevlenmeleri ve hastaneye yatışları azaltır ve altı aydan daha fazla sürede salmeterol kullanımından daha üstün olduğu gösterilmiştir. Tiotropium, salmeterol ve plasebo karşılaştırmasının yapıldığı 1207 KOAH'lıyı kapsayan, 6 aydan daha uzun süreli, 2 çalışmada tiotropiumun sağlık durumunu düzelttiği, hastane yatışlarını azalttığı, nefes darlığını ve alevleme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Tiotropium sal-

meterole göre FEV₁'de 37 ml daha fazla artış sağladığı ve FEV₁ artışındaki farkın zamanla arttığı bildirildi. Bu çalışmada her iki ilacın yaşam kalitesi ve nefes darlığındaki sağladığı düzelme benzer bulunmuştur.

Tiotropiumun bronkodilatör etkisi ve bronkodilatasyon süresi ipratropium ve mevcut uzun etkili beta-2 agonistlerden daha fazladır.

Barr ve arkadaşlarının stabil KOAH'ta tiotropiumla ilgili 8002 hastayı içeren 8 çalışmanın metaanalizinde tiotropiumun KOAH alevlenmeleri ve alevlenmelere bağlı hastane yatışlarını azalttığı, yaşam kalitesini ve solunumsal yakınmaları düzelttiği, FEV₁'deki düşme hızını azalttığı raporlanmıştır.

Tiotropiumun yeni yayımlanan çalışmalarla uyku kalitesinde değişiklik yapmaksızın uykuda oksijen satürasyonunda düzelme sağladığı da gösterilmiştir. Tiotropium istirahat ve egzersizde hiperinflasyonda azalma oluşturur, inspiratuar kapasiteyi ve tidal volümü artırır. Dinamik hiperinflasyonu azaltması, solunum mekaniklerindeki bu düzeltilmeler nefes darlığı hissinde azalma ve egzersiz toleransında ya da endurans artışıyla birlikte olur.

Pulmoner rehabilitasyon ile uzun etkili bronkodilatörlerin birlikte kullanılması her birinin tek başına uygulanmasına göre egzersiz toleransında, nefes darlığında ve sağlık durumunda daha fazla ve daha uzun süren düzeltilmeler sağlayabilir ya da pulmoner rehabilitasyonun etkilerinin daha uzun sürmesine yardım edebilir. Bu konuda uzun süren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Üçbinbeşyüzyetmişdört kişiyi kapsayan plasebo kontrollü tiotropium ile yapılan 5 çalışmada alevlenme sıklığında azalma gösterilmiştir. Rölatif riskler karşılaştırıldığında sırasıyla plasebo, ipratropium ve uzun etkili beta-2 agonist için 0.74, 0.78, 0.93 olarak bulunmuş. Yaşam süresi üzerine süren çalışmaların sonuçları beklenmektedir.

Yan etkiler

Antikolinergiklerin absorpsiyonu az olduğundan, atropinle karşılaşılan sistemik etkilerle oldukça az karşılaşılır. Bu grup ilaçların inhaler formları yüksek dozlarda ve yoğun şekilde bile emniyetle kullanılabilir. İn hale antikolinergiklerin en sık yan etkisi ağız kuruluğudur. İpratropiuma göre tiotropium daha sık (%6-16) ağız kuruluğuna neden olmaktadır. Ağız kuruluğu dışındaki emniyet profili bu iki ilacın benzerdir. Üç hafta süreyle 18ug tek doz kuru toz inhaler tiotropium tedavisi alan hastaların mukosilier klirensinde değişiklik gösterilememiştir. İpratropium bromür kullanımında bazı hastalarda acı, metalik tad yan etkisi bildirilmiştir. Seyrek yan etki olarak prostatik yakınmalar; üriner obstrüksiyon gelişebilir. Ayrıca baş ağrısı, sinirlilik, irritasyon, sersemlik, öksürük, bulantı, konstipasyon, taşikardi ve döküntüler diğer karşılaşılan yan etkilerdendir. Düzenli, sürekli ipratropium bromid kullanan hastalarda beklenmeyen kalp ilişkili yan etkilerde az miktarda artışlar bildirilmekle birlikte bu konuda yeni araştırmalar beklenmektedir.

ÖDİ formundaki ipratropium lesitine, soyafasulyesine ve fındığa aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir,

kullanılmamalıdır. Nebulizer ipratropium içindeki koruyuculara bağlı paradoksal bronkospazm gelişebilir.

Yüz maskesi ile nebulizer antikolinergik kullanımında muhtemelen ilacın göze direkt etkisi ile akut dar açılı glokom raporlanmıştır. Bu ilaçlar mukosilier klirensi etkilemez ve solunum infeksiyonlarını artırmaz.

Uzun etkili inhaler antikolinergiklere gerektiğinde ya da düzenli kısa etkili inhaler antikolinergik eklenmesi törapatik etkide artış sağlamazken, yan etki sıklığında ve ağırlığında artışa neden olmaktadır.

Metilksantinler: Fosfodiesteraz inhibitörleri

Bu grup ilaçlardan kullanımda teofilin ve aminofilinin oral ve intravenöz formları bulunmaktadır. Ucuz ve inhalerler gibi hasta uyum sorunu olmadığından yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Kullanımlarını sınırlayan en önemli nedenler bronkodilatör etkinliklerinin diğer bronkodilatör grup ilaçlardan kısmen daha az olması, törapatik kan düzeyinin dar olması, sık ve önemli yan etkilerinin olması, ve diğer ilaçlarla sık etkileşimleridir. Bu nedenlerle üçüncü basamak ilaçlar olarak kullanılmaktadırlar. KOAH'ta bronkodilatör kullanımı ile ilgili 10 çalışmanın değerlendirilmesinde inhaler steroid kullanımı %13'den 41'e artarken, teofilin kullanımının %63'ten 29'a düştüğü ortaya konmuştur. Sıklıkla ağır hastalarda bronkodilatasyon etkinliği artırmak için inhaler bronkodilatörlere ve steroidlere eklenmektedirler (şekil 1).

KOAH'lı hastalar empirik 1-2 aydan daha uzun süre kullanımda yarar sağlayabilir. Bugün önerilen dozlar geçmişte önerilen dozlardan daha düşüktür. Fosfodiesteraz inhibitörlerini düşük dozlarda antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkiler oluşturmaktadırlar. Özellikle gece yakınmalarını kontrol etmede yavaş salınımlı teofilin yararlıdır.

Geçmişte plazma düzeyi 10-20 mg/L'yi sağlayacak dozlar kullanılırken, son rehberlerde tedavi etkinliğini sağlayan dar plazma düzeyleri ve toksisiteleri nedeniyle 8-12 mg/L 'yi sağlayan dozlarda kullanımları önerilmektedir. Etkin tedavi için teofilin serum düzeyleri takibi ile doz ayarlanmalıdır. Önerilen düşük dozlarda başlayıp (100-200 mg) yavaş artışlarla doz yükseltilecek kronik kullanım dozu (400-600 mg) sabitlenir. Antiinflamatuvar etkileri düşük dozlarda ortaya çıkmaktadır.

Etki mekanizmaları hakkındaki tartışmalar sürmektedir. Bronkodilatasyon etki mekanizması kısmen fosfodiesteraz (PDE) inhibisyonu ile açıklanmaktadır. PDE-3 ve PDE-4 inhibisyonu cAMP'de ve PDE-5 inhibisyonu ise cGMP'de (guanozin monofosfat) artışla sonuçlanmaktadır. Fosfodiesteraz inhibisyonu teofilinin başta bulantı, baş ağrısı gibi çoğu yan etkilerinden de sorumlu tutulmaktadır. Teofilin aynı zamanda adenozin reseptör (A₁, A_{2A}, A_{2B}) antagonistidir. Özellikle astımlı hastalarda mast hücre aktivasyonu ile adenozin bronkokonstriksiyon oluşturmaktadır. Merkezi sinir sistemi uyarılması, aritmiler ve diürez gibi bazı yan etkilerin gelişiminden adenozin antagonizması sorumlu tutulmaktadır. Diğer etki mekanizmaları solunum

merkezi uyarılması, hücre içi kalsiyum salınımının inhibisyonu, mediatörlerin (prostaglandinler, TNF- α) inhibisyonu, Nukleer faktör κ B inhibisyonu, nötrofil ve eozinofil apoptoz artışı, katekolamin salınımının uyarılması ya da adrenal medulladan adrenalin salınmasında minimal artış ve düşük plazma teofilin düzeylerinde kortikosteroidlerin etkinliğini artıran, antiinflamatuvar etki oluşturan histon deasetilaz aktivitesinin artırılmasıdır. Muhtemelen teofilin ile kombine steroid kullanımında artmış histon deasetilaz aktivitesi NF- κ B, AP-1 gibi inflamatuvarlar sentezini artıran protein ve inflamatuvar gen transkripsiyonunu azaltarak kortikosteroidlerin etkinliğini artırır. Ayrıca beta-2 agonistlerin bronkodilatör etkinliğini artırabilir.

KOAH'lılarda teofilinin nötrofil sayısını, nötrofil kemotaksisini azalttığı, antiinflamatuvar etkili IL-10'u artırdığı, balgamda IL-8 ve miyeloperoksidaz düzeylerini azalttığı, nötrofil birikimini ya da recruitment'ini, TNF- α düzeylerini azalttığı gösterilmiştir. Henüz kullanımda olmayan, çalışmaları süren selektif PDE-4 inhibitörleri cilomilast ve roflumilast KOAH alevlenmelerinde azalma ve solunum fonksiyonların kaybında azalma sağlaması antiinflamatuvar etkilerle açıklanmaktadır.

Teofilin ayrıca T hücre, makrofaj fonksiyonlarını azaltır, solunum kas (diafragma) gücünü artırır, mukosilier klirensi artırır, plazma eksüdasyonunu azaltır, diüresizi ve kardiyopulmoner egzersiz performansını artırır, uyku ve noktürnal oksijen saturasyonunda düzelme sağlar ve yaşam kalitesini iyileştirir.

KOAH'lı 854 hastada yavaş salınan oral teofilin ile formoterol karşılaştıran çalışmada her iki ilaçta solunum formoterolü (AU FEV₁ 12-saat eğrisi) - düzelme sağladığı bildirildi. Formoterol solunumsal yakınmaları, kurtarıcı ilaçların kullanımını azaltmada ve zirve akım hızlarındaki (peak expiratory flow rate=PEFR) düşmeyi önlemede teofiline göre daha etkili bulundu. Yan etkilerin ve ilaç kesilme belirtilerinin çoğunluğu teofilinde görülmüş.

Teofilin, salbutamol ve ipratropium bromid ile de kombine edildiğinde additif bronkodilatasyon etki gösterir. Ağır KOAH'lı hastalara teofilin kesilmesi diğer bronkodilatörlerle tedaviye rağmen ağır derecede bozulmaya ya da kötüleşmeye (%72) yol açabilir. Teofilin dinamik hiperinflasyonu azaltabilir ve nefes darlığındaki düzelme FEV₁'den bağımsız olarak bu nedenle olabilir.

Salmeterol, salmeterol ile doz titrasyonu yapılarak oral teofilin, flutikazon 250 μ g ve flutikazon 500 μ g kombinasyonları 3 aylık tedavilerinde sırasıyla FEV₁'deki düzelme 163 ml, 157ml, 188ml, 239 ml bulunduğu bildirildi.

KOAH'lı 943 hastada oral teofilin ve salmeterol karşılaştırmalarında, salmeterolün solunum fonksiyonlarında daha fazla düzelme sağladığı ve daha az yan etkisi geliştiği gösterilmiştir. Kombine kullanımda nefes darlığında ve solunum fonksiyonlarında (FEV₁'de 180 ml düzelme) her iki ilacın tek başlarına kullanımlarına göre daha fazla düzelme (additif etki) sağlanmış ve yan etkilerde artış gözlenmemiş.

KOAH'ta diğer tedavilerle karşılaştırıldığında teofilinin etkisi daha az, toksisitesi daha fazla ve emniyeti daha azdır. Selektif olmayan fosfodiesteraz inhibisyonu ile etkilerini oluşturdıkları düşünülmektedir. Ayrıca bu grup ilaçların klinik önemi tartışmalı olan bronkodilatasyon dışı çok sayıda yararlı etkileri de bulunmaktadır. KOAH'ta metilksantinlerin çeşitli formlarının etki süreleri hakkında sağlıklı veriler yoktur. Teofilin inspiratuar kas fonksiyonunda değişiklik oluşturmaktadır, ancak bunun dinamik akciğer volümleri ya da kaslar üzerine etkileri açık değildir (kanıt düzeyi B). KOAH'ta teofilinin etkinliğini gösteren tüm çalışmalar yavaş salımlı preparatlarla yapılmıştır. KOAH'ta teofilinin etkili bir tedavi olmasına karşın, yüksek toksisite riski nedeniyle bronkodilatasyon amacıyla inhale bronkodilatörler tercih edilmektedir.

Yan etkiler

Ksantin derivelerinde toksisite doz ilişkilidir. Terapötik oranı az ve yararlarının çoğu toksik doz sınırında ortaya çıkmaktadır (kanıt düzeyi A). Bazen terapötik aralıkta bile önemli yan etkilerin ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Özellikle yaşlılarda ilacın farmakokinetiğinde değişiklikler olmaktadır. Yaşlılarda toksisite kullanılan diğer ilaçlara (makrolid, florokinolon, simetidin) ve eşlik eden pnömoni, konjestif kalp yetmezliği ya da sağlık durumunda değişmeye bağlı metabolizma değişikliklerine bağlı ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle yan etkiler yönünden hasta çok sıkı takip edilmelidir (tablo 4).

Ksantin deriveleri %90 karaciğerden sitokrom P-450 ile metabolize edilmektedir, %10 kısmı ise idrarla olmaktadır. Metabolizma özellikleri nedeniyle böbrek ve karaciğer yetmezliği durumunda toksisteye çok daha fazla dikkat edilmelidir. Özellikle kronik korpulmonale, karaciğer konjesyon ve ödeminde artış ve akut, derin hipoksemili hastalarda da çok yakın takip gerekir.

Metilksantinler tüm fosfodiesteraz enzim subtiplerini non spesifik inhibe ederler. Bu etki mekanizması yan etkilerinin fazlalığını da açıklar. Atriyal (multifokal atriyal takikardi) ve ventriküler aritmiler (fetal olabilirler) ve grand mal konvülsiyonlar (epilepsi öyküsünden bağımsız, fetal olabilir) yan etkiler içinde sayılabilir. Çok sık ve daha az dramatik yan etkiler içinde baş ağrısı, uykusuzluk, anksiyete, huzursuzluk, tremor, öğrenme güçlüğü, bulantı, kusma, diyare,

Tablo 4. Serum teofilin düzeyleri ve yan etkiler

Teofilin serum düzeyleri μ g / ml	Yan etkiler
> 30	konvulziyon
>25	aritmiler
>20	bulantı, kusma
10-20	terapötik aralık
8-12	optimum aralık
<5	Bronkodilatör etki yok

abdominal rahatsızlık, hematemez, midede yanma, hipokalemi ve diürez sayılabilir. Bu yan etkiler serum teofilin düzeyi terapötik sınırlarda olduğu dönemde de oluşabilir. Diğer bronkodilatör grup ilaçların aksine ksantin grubu ilaçlarda kasten ya da bilmeyerek doz aşımı riski olabilir. Teofilin en sık kullanılan metil ksantindir. Karaciğerden sitokrom P450 oksidaz ile metabolize olur. İlacın klirensi yaş ile azalır. Çoğu diğer fizyolojik değişkenler ve ilaçlar teofilin metabolizmasını değiştirebilir (tablo 5). Diyetteki kafein ve theobromine gibi ksantin deriveleri de bu ilaçlara benzer etkiler oluştururlar. Yan etkileri benzerdir.

Kronik endikasyonlar (uzun süreli oksijen tedavi endikasyonları)

Uzun süreli oksijen tedavisi (USOT), kronik hipoksemi ile seyreden kronik solunum yetmezliğinde düşünülmesi gereken bir tedavi yöntemidir. Birçok hasta halen kronik hipoksemi nedeni ile USOT almaktadır. ABD'de 800.000'in üzerinde hastanın USOT aldığı bildirilmektedir. KOAH'lı hastalar en büyük grubu oluşturmaktadır ve USOT'nin etkinliği ile ilgili bilgilerin çoğu bu hasta grubunu içeren çalışmalardan elde edilmiştir. KOAH'lı hastalarda oksijen tedavisi ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda, 4-8 hafta süre ile uygulanan sürekli oksijen tedavisinin egzersiz toleransında düzelme, hematokritte ve pulmoner arter basıncında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. 1980'lerde yapılan NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial) ve British Medical Research Council Domiciliary (BMRC) çalışmalarında, USOT (>15 saat/gün) alan hastalarda almayanlara göre sağkalım süresinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Oksijen tedavisinin sağkalım üzerine olan etkilerinin pulmoner hemodinamik parametrelerde iyileşmeye bağlı olduğu düşünülmektedir. En çok yarar gören hastalar polistemi, pulmoner hipertansiyon veya hiperkapnisi olan hastalardır. USOT kronik hipoksemiye sekonder polistemiye düzeltir, pulmoner arter basıncını düşürür ve kalbin iş yükünü azaltır. Yapılan prospektif çalışmalarda, oksijen tedavisinin primer hemodinamik etkisinin pulmoner hipertansiyon progresyonunu önlemesi olduğu gösterilmiştir. KOAH dışında, kronik hipoksemiye neden olan pulmoner fibrozis, kistik fibrozis, bronşektazi ve kifoskolyoz gibi hastalıklarda da, her ne kadar yeterli çalışma olmasa da, USOT kullanımı yaygın kabul görmektedir.

USOT kararı verilmeden önce hastanın optimal tedavi altında en az üç-dört haftadır stabil olması gerekir. USOT endikasyonları tablo 6'da gösterilmiştir. Atak tedavisi sonrası oksijen ihtiyacı devam etse de, bu hastaların bir kısmında üç-dört hafta sonra USOT'ne ihtiyaç kalmadığı bilinmektedir. Hastalarda USOT'ne karar verirken, hipoksemi değerlendirmesinin oksimetre ile değil arter kan gazı incelemesiyle yapılması gerekir. Arter kanı, hasta istirahat halinde en az 30 dakika oda havası soluduktan sonra alınmalıdır. USOT'ne ihtiyacı olduğu belirlenen hastanın tedaviye olan gereksinimi ömür boyu sürecektir. Hastalar, mümkün olduğu kadar uzun süre oksijen kullanmalı ve

Tablo 5. KOAH'ta teofilin metabolizmasını değiştiren durumlar ve ilaçlar

Artıran:

Sigara
Epilepsi ilaçları: Fenitoin, karbamezapin
Rifampisin
Fenobarbital
Lityum
Kronik alkolizm
Çocukluk çağında
Yüksek proteinli, düşük karbohidratlı diyet
Mangalda et izgara

Azaltan:

İleri yaş
Hipoksemi (PaO₂ < 45 mmHg)
Solunum yetmezliği - solunumsal asidoz - pnömoni
Konjestif kalp yetmezliği
Karaciğer sirozu-yetmezliği-viral hepatitler
Eritromisin
Kinolon grubu antibiyotikler
Simetidin
Verapamil
Ketokonazol
Allopurinol
Zafirlukast
Viral infeksiyonlar
Herbal ilaçlar
Yüksek karbohidratlı diyet

Tablo 6. Uzun süreli oksijen tedavi endikasyonları

*PaO₂ ≤55mmHg veya SaO₂ ≤%88 (kanıt B)
*PaO₂ 55-60 mmHg veya SaO₂ = %88, pulmoner hipertansiyon bulguları, polistemi (hematokrit >%55) ve kor pulmonaleyi düşündüren periferik ödem bulunması (kanıt D)

uykuda da olmak üzere günde en az 15 saat oksijen almalıdır. Tedavide amaç, PaO₂'yi 60 mmHg'nın ve satürasyonu %90'ın üzerine çıkarmaktır. Bu değerleri sağlayan en düşük oksijen akım hızı belirlenmelidir. İstirahat halinde bu oksijenizasyonu sağlayacak oksijen akım hızı belirlendikten sonra, oksijen akım hızı uyku ve egzersiz sırasında 1 L/dakika artırılmalıdır.

USOT, sıkıştırılmış gaz (oksijen tüpleri), sıvı oksijen veya oksijen konsantratörleri aracılığıyla verilebilir. Oksijen tüpleri evde uzun süreli kullanım için çok pratik sistemler değildir. Çünkü bu tüpler kullanım miktarı ve tüpün büyüklüğüne göre değişmekle birlikte genellikle üç saat ile iki-üç gün (2L/dak akım hızı ile) içinde biterler. Sıvılaştırılmış oksijen sistemleri ise taşıma açısından pratik olmasına karşın, doldurmak için özel sistem gerektirmesi ve

dolum güçlükleri gibi nedenlerle yaygın kullanılmamaktadır. USOT için en pratik ve yaygın uygulama oksijen konsantratörleridir. Konsantratörler, elektrik enerjisi ile çalışır, oda havasından nitrojeni ayırıştırır ve oksijeni konsantre edip hastaya verirler. Sabit oksijen kaynağı ihtiyacı olan hastaların çoğu oksijen konsantratörleri kullanırlar. Hasta immobil veya yatağa bağlı değilse hem sabit hem de mobil oksijen sistemleri sağlanmalıdır. Hem sıkıştırılmış gaz hem de sıvı oksijen portabl sistemleri bulunmaktadır, ancak sıvı sistemlerin yeniden dolumu daha kolaydır.

EVDE NONINVAZİV MEKANİK VENTİLYASYON

KOAH, dünya genelinde önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Yapılan kontrollü çalışmalarda sadece USOT'nin (>15saat/gün) sağkalım süresini uzattığı gösterilmiş ve özellikle polistemik ve hiperkapnik hastalarda sağkalımın daha kısa olduğu bildirilmiştir. Bronkodilatör ve antiinflamatuvar tedavi temel olarak semptomatik düzelme amacıyla kullanılmakta olup uzun süreli sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalarda yararının olmadığı veya minör yararının olduğu gösterilmiştir. Yapılan kontrollü çalışmalarda pulmoner rehabilitasyon ile fonksiyonlarda ve semptomlarda düzelme saptanmasına rağmen uzun dönemdeki sonuçları ile ilgili veriler yetersizdir. Ağır KOAH'lı hastalarda pulmoner fonksiyonlarda ve morbiditede düzelmeler sağlayabilecek bir yöntem olarak akciğer volüm küçültücü cerrahisi de gündeme gelmiştir, ancak bu konuda henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Bu hastalarda bir diğer tedavi yöntemi de son 15 yıl içinde birçok çalışmada değerlendirilmiş olan NİMV'dur.

KOAH, NİMV'un en sık kullanıldığı hastalıklardan birisidir. Akut ataklarda etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen, kronik kullanımının yararı ile ilgili sınırlı sayıda prospektif çalışma olduğundan henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Buna rağmen KOAH'lı hastalarda kronik dönemde NİMV oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır. Eurovent çalışmasında EMV alan hastaların %34'ünün akciğer hastası olduğu (çoğu KOAH), Hong Kong çalışmasında yaklaşık

yarısının, İsviçre çalışmasında %27'sinin KOAH'lı hasta olduğu bildirilmiştir.

KOAH'lı hastalarda özellikle REM döneminde olmak üzere tidal volüm azalmasına bağlı olarak uykuda ventilasyon azalır. Uykuda gelişen hipoventilasyon hastalarda noktürnal hipoksemiye neden olur. Noktürnal hipoksemi oksijen tedavisi ile düzeltilebilse de solunumun baskılanması nedeniyle tabloya hiperkapni eklenir. Ağır KOAH'lı hastalarda yapılan uyku çalışmalarında bu hastalarda sadece obstrüktif apnelerin değil aynı zamanda oksijen desatürasyonu ile ilişkili hipoventilasyon epizodları ile karakterize uykuda solunum bozukluklarının sık görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca bu hastalarda normal kişilere göre daha az REM dönemi ve daha kısa total uyku süresi nedeniyle uyku kalitesi azalmıştır.

Kronik hiperkapnik hastalarda solunum merkezi zamanla hiperkapniye duyarsızlaşmaktadır. Noktürnal NİMV'un uykuda solunum bozukluklarını düzelttiği, arousalları azalttığı ve uyku kalitesini artırdığı düşünülmektedir. NİMV'un başlıca yararlı etkisi noktürnal hipoventilasyonu düzeltmesidir. NİMV, noktürnal hiperkapniyi düzelterek solunum merkezinin CO₂'ye duyarlılığını artırmakta ve dolayısıyla ventilasyon periyodu sonlandırıldığında da bu yararlı etki devam etmektedir. Bunun sonucu olarak gündüz gaz değişimi, uyku kalitesi düzelmekte ve yaşam kalitesi artmaktadır. NİMV ağır KOAH'lı hastalarda solunum kaslarını dinlendirerek de etki etmektedir. Aralıklı dinlenme periyodları, kas fonksiyonlarında düzelme, kas gücünde artma ve pulmoner fonksiyonlarda ve gaz değişimde düzelmeyi sağlamaktadır. NİMV ile göğüs duvarı ve akciğer kompliyansı ve solunum kas fonksiyonlarında düzelme, artmış solunum dürtüsü (drive) ve solunum işinde azalmaya bağlı olarak, noktürnal PaO₂'deki düzelmeler de diüurnal PaO₂'de artışa neden olmaktadır.

Stabil ağır KOAH'lı hastalarda NİMV ile ilgili yapılan çalışmaların çelişkili sonuçlarına ve yaşam süresine etkisinin net olarak bilinmemesine rağmen seçilmiş hastalarda ENİMV tedavisi önerilmektedir. Hafif hiperkapnik veya normokapnik hastaların, muhtemelen daha az noktürnal

Tablo 7. KOAH'da ENİMV endikasyonları ve hasta seçimi

1-Hastalığın tanımlanması

*KOAH'lı bir hastada NİMV kararından önce hastalığın, NİMV konusunda tecrübeli bir doktor tarafından öykü, fizik muayene ve tanısal testlerle NİMV için uygun bir hastalık olduğu belgelenmeli ve KOAH'ın optimal tedavisi (bronkodilatör, oksijen tedavisi gibi) ve altta yatan diğer hastalıkların optimal tedavisi sağlanmış olmalıdır (örn. klinik şüphe varlığında uyku apnenin ekarte edilmesi için uyku testi).

2-Endikasyonları

*Semptomlar (Yorgunluk, dispne, sabah baş ağrısı vb.) ve aşağıdakilerden biri

**Fizyolojik kriterler (herhangi biri)

a-PaCO₂ ≥55 mmHg

b-PaCO₂: 50-54 mmHg ve noktürnal desatürasyon (≥2L/dk oksijen alırken 5 dakika süre ile pulse oksimetride oksijen satürasyonunun %88'in altında olması

c- PaCO₂: 50-54 mmHg ve yılda en az iki kez hiperkapnik solunum yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış

hipoventilasyon ve uykuda solunum bozukluğu görülmesi nedeniyle havayolu obstrüksiyon ağırlığından bağımsız olarak NİMV'dan yarar görmeyecekleri düşünülmektedir. "American College of Chest Physicians"'ın 1999'da yayınladığı konsensus konferans bildirisinde KOAH'da ENİMV endikasyonları ve hasta seçimi ile ilgili önerileri Tablo 7' de gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Wader MM, Donohue JF. Role of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2005; 26: 221-34.
2. Balkissoon R, Make B. Chronic obstructive pulmonary disease: Management of chronic disease. In : *Clinical Respiratory Medicine*. Eds: Albert RK, Spiro SG, Jett JR. Second edition Mosby. Philadelphia. 2004: 445-56.
3. Barnes PJ. B-Agonists, anticholinergics, and other nonsteroid drugs. In: *Clinical Respiratory Medicine*. Eds: Albert RK, Spiro SG, Jett JR. Second edition Mosby. Philadelphia. 2004: 397-406.
4. GOLD report, 2006.
5. Hansel TT, Barnes PJ. Drug therapy for stable COPD. In: *An Atlas of Chronic Obstructive pulmonary disease*. The Parthenon Publishing Group Inc. New York. 2004: 135-200.
6. ZuWallack AR, ZuWallack RL. Anticholinergic bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease therapy. In: *Evidence-based respiratory medicine*. Ed: Gibson PG. Blackwell Publishing Ltd. Oxford. 2005: 245-56.
7. Anzueto A. Clinical course of chronic obstructive pulmonary disease: Review of therapeutic interventions. *The American Journal of Medicine* 2006; 119: S43-S53.
8. Howell GH, Salzman GA. Use of bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease. *Hospital Physician*. 2006: 27-34.
9. Currie GP, Lee DKC, Lipworth BJ. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacological management-oral treatment*. *BMJ*. 2006; 332: 1497-9.
10. Currie GP, Lipworth BJ. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacological management-inhaled treatment*. *BMJ*. 2006; 332: 1439-41.
11. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta analysis. *Thorax*. 2006; 61: 854-62.
12. Tashkin DP. Is long acting inhaled bronchodilator the first agent to use in stable chronic obstructive pulmonary disease? *Curr Opin Pulm Med*. 2005; 11: 121-8.
13. Celi BR, MacNee W, Agusti A, et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23: 932-46.
14. Kaya A. Solunum yetmezliği. Noninvaziv mekanik ventilasyon. Editörler: Kaya A, Karakurt S. 25-39. Poyraz Tıbbi Yayıncılık, Ankara 2006.
15. Beers MF. Oxygen Therapy and Pulmonary Oxygen Toxicity. In: *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw-Hill Companies; 2008. Chapter 149 p.2613-2629.
16. Bellini L. Oxygen therapy and pulmonary oxygen toxicity. In: *Fishman's Manual of Pulmonary Diseases and Disorders*. McGraw-Hill Companies; 2002 p.1049-58.
17. Bateman NT, Leach NM. ABC of oxygen: Acute oxygen therapy. *BMJ* 1998; 317: 798-801.
18. American College of Chest Physicians-National Heart, Lung and Blood Institute: National conference on O2 therapy. *Respir Care* 1984; 29: 922-35.
19. Oxygen Therapy for Adults in the Acute Care Facility- 2002 Revision and Update. AARC Clinical Practice Guideline. *Respir Care* 2002; 47: 717-20.
20. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8. pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118: 1582-90.
21. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax* 2003; 58: 867-71.
22. Gürkan ÖU, Çelik G, Kaya A, Kumbasar Ö, Acıcan T, Sarıyal S. Kronik Solunum Yetmezlikli Olgularda Nazal İntermittant Pozitif Basıncılı Ventilasyon (NIPPV) Etkinliği ve Takipte Karşılaşılan Sorunlar. *Tüberküloz ve Toraks* 2000; 48: 325-32.