

**T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ORTA EVRE KRONİK OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞINDA
UZUN ETKİLİ ANTİKOLİNERJİK İLE İNHALE STEROİD-UZUN
ETKİLİ BETA AGONİST'LERİN ETKİNLİK VE
GÜVENLİLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**HAZIRLAYAN
Dr. Pınar TAŞKIRANLAR SARAÇ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Abdullah SAYINER**

**İZMİR
2013**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tüm tez çalışmam sırasında her konuda yol gösterici olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Abdullah SAYINER'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasındaengin bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, yetişmemde büyük katkıları olan tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan ve aynı ortamı paylaşmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi çalışanlarına ilgi ve destekleri için teşekkür ederim.

Yoğun çalışma sürecim boyunca her zaman yanımda olan ve sonsuz desteklerini esirgemeyen sevgili eşime ve aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Pınar TAŞKIRANLAR SARAÇ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

1.	GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER	1
1.1.	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı.....	1
1.1.1.	Tanım ve Genel Bilgiler	1
1.1.2.	Epidemiyoloji	1
1.1.3.	Patoloji.....	2
1.1.4.	Patogenez	4
1.1.5.	Tanı	7
1.1.6.	Evreleme	8
1.1.7.	Tedavi.....	10
1.1.7.1.	Tedavinin Amaçları	10
1.1.7.2.	Evrelere Göre Tedavi.....	10
1.1.7.3.	KOAH tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar.....	11
1.1.7.3.1.	Beta-2 Agonistler	11
1.1.7.3.2.	Antikolinergikler.....	12
1.1.7.3.3.	İnhale Steroidler.....	13
1.1.7.3.4.	İnhale Steroidlere Uzun Etkili Beta-2 Agonistlerin Eklenmesi.....	14
2.	AMAÇ.....	16
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	17
3.1.	Çalışma Populasyonu	17
3.2.	Çalışma Protokolü	18
3.3.	Tedavi başarısızlığı	18
3.4.	Yapılan ölçümler.....	19
3.5.	İstatistiksel Değerlendirme	23
4.	BULGULAR.....	24
4.1.	Çalışma Populasyonu	24
4.2.	Tedavi Etkinliği	27
4.2.1.	İzlem Süresince Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	27
4.2.1.1.	Alevlenmelerin Değerlendirilmesi	27
4.2.1.2.	KOAH Değerlendirme Testi Skorlarının Değerlendirilmesi .	30

4.2.1.3. BODE indekslerinin Değerlendirilmesi.....	32
4.2.1.4. BORG Skorlarının Değerlendirilmesi.....	33
4.2.1.5. Altı Dakika Yürüme Testi ölçümlerinin değerlendirilmesi....	33
4.2.1.6. Arter Kan Gazlarının Değerlendirilmesi	35
4.2.1.7. Solunum Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi.....	38
4.2.1.8. Akciğer Hacimlerinin Değerlendirilmesi	43
5. TARTIŞMA.....	46
6. ÖZET	55
7. KAYNAKLAR	57

KISALTMALAR DİZİNİ

AKG	: Arteriyel Kan Gazı
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
BOLD	: Burden of Obstructive Lung Disease
CAT	: KOAH Değerlendirme Anketi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ERS	: Avrupa Solunum Derneği
GOLD	: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
IL-8	: Interlökin 8
IC	: İnspiratuar kapasite
IC/TLC	: İnspiratuar kapasite / toplam akciğer kapasitesi
İKS	: İn hale kortikosteroid
İKS/LABA:	İn hale kortikosteroid/ Long- acting beta-2 adrenergic agonist
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LABA	: Long- acting beta-2 adrenergic agonist
LAMA	: Long- acting muscorinic antagonist
LLN	: Lower limit of normal
LTB4	: Lökotrien B4
M	: Muskarinik Reseptörü
mMRC	: Modifiye Medical Research Council
MDI	: Metered- dose inhaler
ÖDİ	: Ölçülü doz inhaler
PD4-inh	: Fosfodiesteraz -4 inhibitörü
SABA	: Short- acting beta-2 adrenergic agonist
SAMA	: Short- acting muscorinic antagonist
SFC	: Salmeterol flutikazon propionat kombinasyonu
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TIO	: Tiotropium
TNF- α	: Tümör nekroz faktör alfa
USOT	: Uzun süreli oksijen tedavisi

TABLolar DİZİNİ

Tablo No:

Sayfa No:

Tablo 1. GOLD rehberine göre KOAH'ın evrelemesi.....	8
Tablo 2. GOLD 2011 rehberine göre KOAH' ta hasta grupları	9
Tablo 3. GOLD 2011 rehberine göre KOAH' ta farmakolojik tedavi yaklaşımı	15
Tablo 4. CAT skorlaması.....	20
Tablo 5. BODE indexi.....	21
Tablo 6. mMRC Dispne Skalası	22
Tablo 7. BORG Skalası	22
Tablo 8. Olguların demografik özellikleri.....	25
Tablo 9. Olguların son bir yıl içindeki KOAH alevlenme oranları	26
Tablo 10. Olguların ek hastalık dağılımı	27
Tablo 11. Olguların 12 aylık izlemde görülen alevlenme sayıları	28
Tablo 12. Olguların 12 aylık izlem süresinde görülen alevlenmeleri nedeni ile sağlık hizmetine başvuru sayıları	29
Tablo 13. Olguların 12 aylık izlem süresinde görülen alevlenmeleri sırasında antibiyotik ve steroid kullanma sayıları	30
Tablo 14. Olguların başlangıç ve 12.ayda değerlendirilen CAT skorları	30
Tablo 15. Olguların başlangıç ve 12.ayda değerlendirilen BODE indeksleri	32
Tablo 16. Olguların başlangıç, 6.ay ve 12.ayda değerlendirilen BORG dispne skorları	33
Tablo 17. Olguların başlangıç, 6.ay ve 12.ayda değerlendirilen Altı DYT değerleri	34
Tablo 18. Olguların başlangıç, 6.ay ve 12.ayda değerlendirilen parsiyel oksijen basıncı değerleri.....	35
Tablo 19. Olguların başlangıç, 6.ay ve 12.ayda değerlendirilen parsiyel karbondioksit basıncı değerleri	36
Tablo 20. Olguların başlangıç, 6.ay ve 12.ayda değerlendirilen oksijen saturasyonu değerleri....	37
Tablo 21. Olguların başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda değerlendirilen solunum fonksiyon testi değerleri	39
Tablo 22. Olguların başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda değerlendirilen akciğer volümleri değerleri.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:

Sayfa No:

Şekil 1.	KOAH'taki yangıda yer alan hücre, mediyatör ve enzimler	3
Şekil 2.	KOAH patogenezi (Çalıkoğlu M. KOAH patogenezi: KOAH Bülteni 2009.).....	5
Şekil 3.	İzlem süresinde alevlenme geçirmeyen olguların aylara göre dağılımı	28
Şekil 4A.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde CAT skorlarının değişimi.....	31
Şekil 4B.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde CAT skorlarının değişimi.....	31
Şekil 5.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde BODE indekslerinin değişimi.....	32
Şekil 6.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde Altı DYT değerlerinin değişimi	34
Şekil 7.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde parsiyel oksijen basıncı değişimi.....	36
Şekil 8.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde parsiyel karbondioksit basıncı değişimi.....	37
Şekil 9.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde oksijen saturasyonu değişimi	38
Şekil 10.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde FVC (ml) değerlerinin değişimi	40
Şekil 11.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde FVC (%) değerlerinin değişimi.....	40
Şekil 12.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde FEV ₁ (ml) değerlerinin değişimi.....	41
Şekil 13A.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde FEV ₁ (%) değerlerinin değişimi	41
Şekil 13B.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde FEV ₁ (%) değerlerinin değişimi	42
Şekil 14.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde FEV ₁ /FVC (%) değerlerinin değişimi	42
Şekil 15A.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde IC (lt) değerlerinin değişimi.....	44
Şekil 15B.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde IC (lt) değerlerinin değişimi.....	44
Şekil 16.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde FRC (lt) değerlerinin değişimi	45
Şekil 17.	Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde IC / TLC (%) değerlerinin değişim	45

1. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

1.1. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

1.1.1. Tanım ve Genel Bilgiler

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), tam olarak geri dönüşümlü olmayan hava yolu obstrüksiyonu ile karakterli, önlenabilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Hava yolu obstrüksiyonu temel olarak, akciğerlerin maruz kaldıkları zararlı gaz ve partiküllere, özellikle sigara dumanına karşı oluşan anormal yanıt sonucu gelişir ve ilerleyicidir (1). Son olarak güncellenen Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011 raporunda KOAH ; genellikle progresif kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterize akciğer ve havayollarında artmış kronik inflamatuvar yanıt ile ilişkili önlenabilir ve tedavi edilebilir yaygın bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Alevlenmeler ve komorbiditelerin hastalığın ağırlığına katkıda bulunduğu belirtilmiştir (2).

Son yıllarda KOAH'taki yangının akciğerlerde sınırlı kalmadığı, diğer organları da etkilediği sistemik bir hastalığa neden olduğu görüşüne varılmıştır. Bu bağlamda, sıklıkla farklı sistemleri tutan hastalıklar KOAH'a eşlik etmektedir: Kardiyovasküler hastalıklar, diyabetes mellitus, osteoporoz, depresyon, anemi, akciğer kanseri, iskelet kas disfonksiyonu, beslenme bozukluğu, kaşeksi vb. Bu multisistemik tutuluş, KOAH'ın şiddetini ve prognozunu olumsuz yönde etkilemekte, hastaneye yatış sıklığını, sağlık harcamalarını ve mortaliteyi arttırmaktadır (3, 4).

1.1.2. Epidemiyoloji

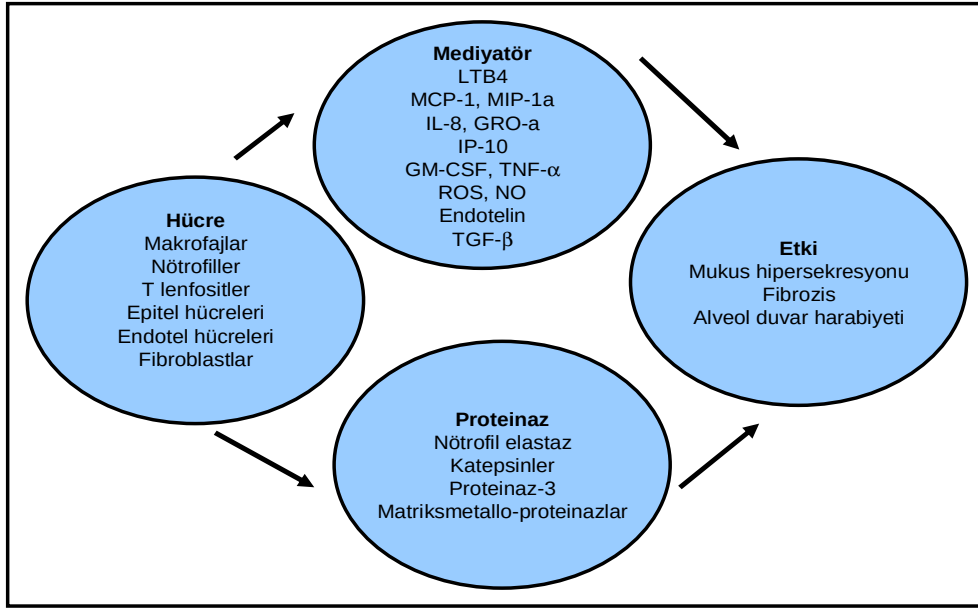
Tüm dünya ülkelerinde giderek artan bir morbidite ve mortalite nedeni haline gelen KOAH, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2004 yılı istatistiklerine göre, tüm yaşlarda ölüme neden olan hastalıklar arasında 2002 yılında 5. sırada yer almaktadır ve 2030 yılında 4. sıraya yükselmesi beklenmektedir (5).

Ülkemizde ise KOAH'ın, halen yüksek mortaliteli hastalıklar arasında 3. sırada olduğu bilinmektedir (6). KOAH'ın neden olduğu ölüm oranlarındaki bu çarpıcı artışın, dünya genelinde sigara kullanılmasının özellikle gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde artmasına paralel olduğu düşünülmektedir. Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) çalışmasında, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansı dünyada %20 ve ülkemizde ise (Adana ilinde) %19.1 olarak bulunmuştur (7, 8).

1.1.3. Patoloji

KOAH, sigara dumanı ve diğer zararlı partikül ile gazlara karşı akciğerde oluşan anormal yangısal yanıt sonucu gelişmektedir. Akciğerdeki yangı oksidan-antioksidan ve proteaz-antiproteaz dengesindeki bozulma sonucu oluşmaktadır. Bu yangısal süreç Şekil 1'de özetlenmiştir. KOAH'taki patolojik değişiklikler büyük hava yolları, küçük hava yolları, akciğer parankimi ve pulmoner damarlarda gelişir.

Büyük hava yolları: Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarından kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı ve diğer irritanlara kronik olarak maruz kalma, submukozal bezlerin sayı ve büyüklüğünde ve yüzey epitelindeki mukus salgılayan hücrelerin (goblet hücresi) sayısında artışa yol açmaktadır. Epitel hücrelerinde atrofi, yerel skuamöz metaplazi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliya uzunluğunda azalma gözlenmektedir. Hava yolu epiteli ve submukozal bezlerde T lenfosit ve nötrofillerin, submukozada ise T lenfosit ve makrofajların egemen olduğu bir yangı söz konusudur. CD8+ T lenfositlerin egemen olduğu hava yolu yangısı ile hava yolu obstrüksiyonu arasında yakın ilişki vardır. Yangı, hava yolu duvarında kalınlaşmaya ve lümende ilerleyici daralmaya neden olur.



Şekil 1. KOAH'taki yangıda yer alan hücre, mediyatör ve enzimler

Küçük hava yolları: Periferik yani çapı 2 mm'nin altında olan hava yollarında muköz tıkaçlar, goblet hücre metaplazisi, hava yolu duvarında yangı, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi görülür. Bu değişiklikler hava yolu duvarında kalınlaşmaya neden olarak lümenin daralmasına ve hava yolu obstrüksiyonuna yol açar. Hava yolu duvarındaki yangı, çevresindeki alveollerin duvarında hasara neden olarak, alveoler tutamaktaki kayıba ve hava yollarında obliterasyona yol açar. Bronşiyollerin temel sekretuar hücresi olan Clara hücreleri sigara içenlerde azalmakta ve goblet hücrelerin sayısı artmaktadır. Bu durum, küçük hava yollarında mukus birikimine, antiproteaz savunmanın kaybına ve hava yollarının stabilitesinin bozulmasına neden olmaktadır.

Kronik yangısal hastalıklarda erken dönemlerden itibaren tamir süreci de başlar. Bunun sonucunda bazı yapısal değişiklikler meydana gelir. Submukoza ve adventisyada kalınlaşma, müköz bezlerde artış, bronşiyal mikrodamarlarda ve düz kas kütlelerinde artış gözlenir. Kronik yangı ve tamir süreci boyunca gelişen yapısal değişiklikler, yeniden yapılanma (remodelling) olarak adlandırılır (9). KOAH'ta küçük hava yolu yangısı ve onu takiben gelişen remodelling, fonksiyonel bozukluğun temelini oluşturan değişikliklerdir. Astımda

hava akımının kısıtlandığı primer alan büyük ve orta çaplı hava yolları iken, KOAH'ta ilk etkilenen periferik hava yollarıdır.

KOAH'ın progresyonu lenfoid follikül oluşturan doğal ve adaptif immün inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu sonucunda bronş duvarının hacminde artış ve küçük hava yollarının lümeni içinde inflamatuvar müköz eksuda birikimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. KOAH'ın GOLD evrelerine göre ağırlığının artması ile ilişkili olarak solunum yollarının içerdiği polimorfonükleer lökosit, makrofaj, CD4 hücre, CD8 hücre, lenfoid agregat içeren follikül içerme yüzdesi, CD4 hücre ve CD8 hücrelerin mutlak hacmi de artmıştır. Ağır (Evre 3) ve çok ağır (Evre 4) KOAH olgularında havayolu duvarının epitel, lamina propria, düz kas ve adventisya tabakalarının kalınlığının ve lenfoid follikül içeriğinin arttığı gösterilmiştir. (10)

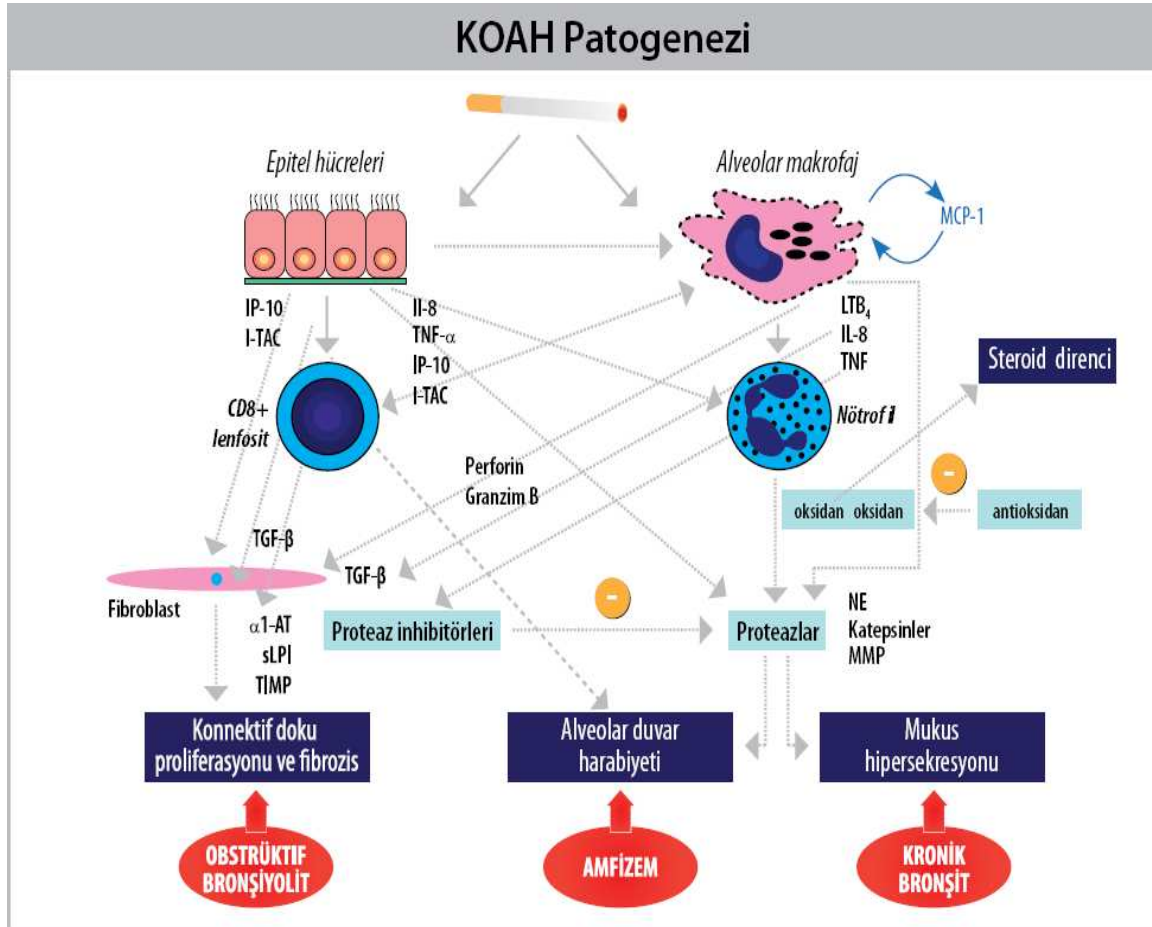
Akciğer parankimi: KOAH'ta akciğer parankimindeki temel değişiklik amfizemdir. Amfizem, terminal bronşiyollerin distalindeki hava boşluklarında, belirgin fibrozis olmaksızın, duvar hasarı ile birlikte anormal ve kalıcı genişleme olarak tanımlanır.

Diğer değişiklikler: KOAH'ta alveoler hipoksi gelişimi ile pulmoner arteriollerin medial düz kasları, normalde kas içermeyen distalindeki damarlara doğru yayılır ve intimada kalınlaşma görülür. Amfizem nedeniyle pulmoner damar yatağında kayıp gelişir. Oluşan pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikülde dilatasyon ve hipertrofi gelişimine (kor pulmonale) yol açabilir. Diyafragma kas liflerinde yapısal ve fonksiyonel değişiklikler görülebilir.

1.1.4. Patogenez

KOAH'ta kronik yangıda başlıca sorumlu olan yangısal hücreler, akciğerin farklı bölgelerinde farklı oranlarda bulunmaktadır. Makrofajlar, KOAH'ta temel yangısal hücrelerdir. Sayıları hava yolu lümeninde, akciğer parankiminde ve balgamda artmıştır. Salgıladıkları tümör nekroz faktör alfa

(TNF- α), interlökin 8 (IL-8) ve lökotrien B4 (LTB4) gibi mediyatörler nötrofilik yangının artmasına neden olurlar. Nötrofiller, KOAH'ta hava yolu lümeninde ve balgamda artmıştır. Parankimde, periferik ve santral hava yollarında artan sayıdaki T lenfositlerin, çoğunluğunu CD8 sitotoksik T lenfositleri oluşturur. T lenfositler; perforin, granzim B, TNF- α salgılayarak sitoliz ve alveoler epitelyal hücrelerin apoptozisine neden olurlar (11, 12). (Şekil 2)



Şekil 2. KOAH patogenezi (Çalikoğlu M. KOAH patogenezi: KOAH Bülteni 2009.)

İnhale edilen sigara dumanı ve diğer iritanlar, epitel hücrelerini ve makrofajları uyarır. Bu uyarım sonrası makrofajlar çeşitli kemotaktik faktörler salgılar. Ortama toplanan yangısal hücrelerden nötrofil elastaz ya da matriks metalloproteaz 9 gibi proteazlar salgılanır. Bu moleküller elastin degradasyonu ve alveoler duvar destrüksiyonu ile amfizeme, goblet hücrelerinde ve submukozal bezlerde salgı artışı ile kronik bronşite neden olur. Epitelden

salgılanan büyüme hormonları fibroblastları uyarır ve hava yollarında fibrozise ve hava yolu duvarlarında kalınlaşmaya neden olur.

KOAH'ta oksidan-antioksidan dengesi oksidanlar lehine bozulmuştur. Oksidanlar; akciğer hücrelerini doğrudan hasara uğratarak, mukus hipersekresyonu yaparak, antiproteazları inaktive ederek, proteazların etkinliğini arttırarak, plazma eksudasyonuna neden olarak KOAH patogenezinde katkıda bulunurlar (13).

KOAH'ta proteaz-antiproteaz dengesizliği; antiproteaz aktivitenin azalmasına ya da inaktivasyonuna ve proteaz aşırı üretimine ya da aktivasyonun artmasına neden olur. Proteazlar, alveol duvarı elastisitesini ve kollajeni yıkıma uğratır ve ayrıca mukus sekresyonunu artırır (13).

KOAH'ta lökotrienler, proteazlar ve nöropeptitler gibi yangısal belirteçlerin etkisi ile mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış olur (14).

KOAH'ın en belirgin fizyopatolojik bulgusu, eforla daha da belirginleşen ekspiratuvar hava akımı kısıtlanmasıdır (14-16). Ekspiratuvar hava akımı kısıtlılığı; mukozal yangı ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda hava yollarını açık tutan alveoler tutamaların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar (15).

KOAH'ta hava yolu obstrüksiyonu genellikle geri dönüşümsüz olup, elastin-kollagen ağının parçalanması sonucunda gelişen elastik geri dönüş gücündeki kayba ve periferik hava yollarında gelişen fibrozis, distorsiyon ve obliterasyona bağlıdır. Obstrüksiyonun geri dönüşümlü bölümü; hava yolu düz kas kontraksiyonu, aşırı mukus sekresyonu ve yangıya bağlıdır (17-19).

Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveol duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında

pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur.

KOAH'ta akciğerlerde gözlenen temel patolojik değişiklikler, alveol duvarlarının hasarı ile gelişen amfizem, bağ dokusu proliferasyonu ve fibrozis ile oluşan obstrüktif bronşiyolit ve hastalığın doğal gelişiminin erken dönemlerinde başlayan damar duvarı kalınlaşması olarak özetlenebilir. Bu patolojik değişikliklere bağlı olarak ekspiratuar hava akım hızlarında azalma, ventilasyonun dağılımı ve gaz değişiminde bozulma ve akciğerlerde aşırı havalanma ile karakterize KOAH gelişmektedir.

1.1.5. Tanı

Dispne, kronik öksürük ya da balgam çıkarma ve/veya KOAH risk faktörlerine maruz kalma öyküsü olan her hastada klinik olarak KOAH tanısı düşünülmelidir. Tanı spirometri ile doğrulanmalıdır. Bronkodilatatör sonrası FEV_1/FVC 'nin $< \%70$ olması, bütünüyle geri dönüşlü olmayan hava akımı kısıtlanmasının varlığını doğrular (1).

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) tarafından 2001 yılında pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün ($FEV_1/FVC < \%70$), FEV_1/FVC 'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (20, 21). Bu nedenle, 2005'de ATS/ERS tarafından, hava akımı obstrüksiyonu için eşik değer olarak sabit oran yerine beklenen değer $\%5$ persantil altında bulunan değer (Lower limit of normal = LLN) kullanımı önerilmiş ve bu öneri birçok çalışma tarafından da desteklenmiştir (22, 23). 2006 yılında yayınlanan GOLD rehberinde ise, post-bronkodilatatör FEV_1 'i kullanan referans denklemlerine ve LLN kullanımının geçerliliğini araştırarak longitudinal çalışmalara acil gereksinim olduğu belirtilmiş ve bu yapılarına kadar sabit oran ölçütünün kullanımı önerilmiştir (1).

1.1.6. Evreleme

GOLD rehberine göre KOAH evrelemesi Tablo-1'de gösterildiği gibi yapılmaktadır (1). Bu evrelemede sadece FEV₁ değerlendirilmektedir, dispne ağırlığını, egzersiz kısıtlamasını veya sağlık durumunu göstermemektedir (2).

Tablo 1: GOLD rehberine göre KOAH'ın evrelemesi

Evre	Bronkodilatatör sonrası FEV ₁ /FVC	Bronkodilatatör sonrası FEV ₁ (beklenenin)
Evre 1: Hafif	<%70	FEV ₁ ≥ %80
Evre 2: Orta	<%70	%50 ≤ FEV ₁ < %80
Evre 3: Ağır	<%70	%30 ≤ FEV ₁ < %50
Evre 4: Çok ağır	<%70	FEV ₁ < %30 ya da FEV ₁ < %50 + Kronik solunum yetmezliği*
*Solunum yetmezliği: PaO ₂ < 60 mmHg ve/veya PaCO ₂ > 50 mmHg		

GOLD 2011 rehberine göre KOAH hasta gruplarının değerlendirilmesi; semptom düzeyi, alevlenme sıklığı, spirometrik bozukluğun ağırlığı ve komorbiditeler göz önüne alınarak yapılmıştır. Bu sınıflandırmada semptomların değerlendirilmesi modifiye Medical Research Council (mMRC) ve COPD Assesment Test (CAT) kullanılarak yapılmıştır. Alevlenme sıklığı, hastaların yılda 0-1 yada ≥ 2 alevlenme geçirmelerine göre derecelendirilir. Spirometrik değerlendirmeye göre de GOLD evresi belirlenir. Tüm verilerin ışığında hastalar dört grupta değerlendirilebilir (2).

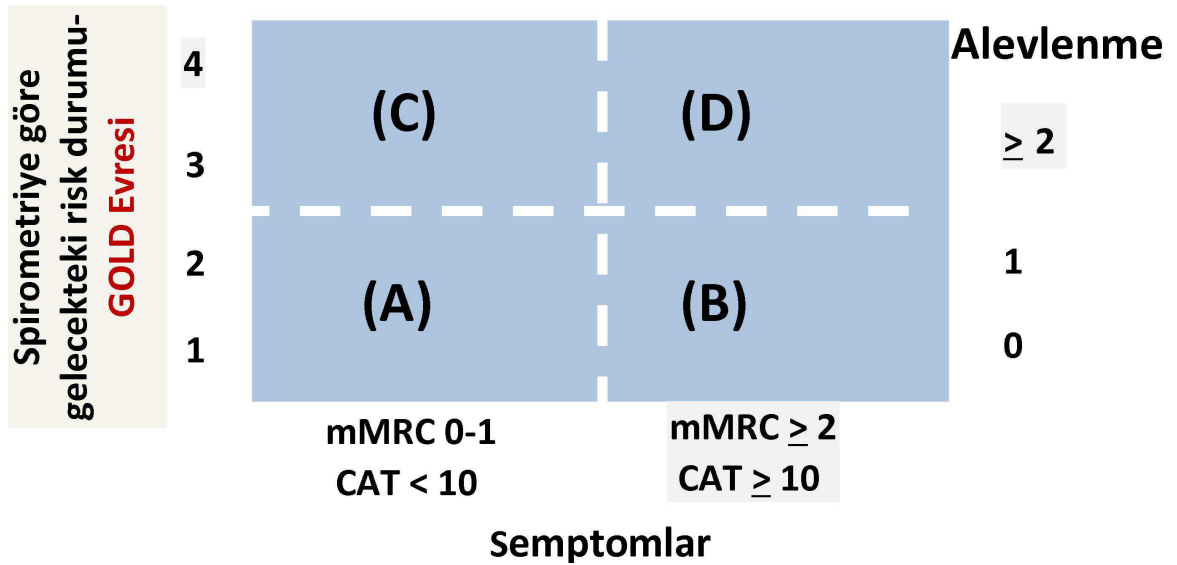
Grup A: Az semptom, düşük risk; GOLD 1 veya 2 (hafif/orta hava akım kısıtlaması) ve/veya ≤ 1 alevlenme/yıl ve mMRC < 2 veya CAT skoru < 10

Grup B: Daha fazla semptom, düşük risk; GOLD 1 veya 2 (hafif/orta hava akım kısıtlaması) ve/veya ≤ 1 alevlenme/yıl ve mMRC ≥ 2 veya CAT skoru ≥ 10

Grup C: Düşük semptom, yüksek risk; GOLD 3 veya 4 (ağır/çok ağır hava akım kısıtlaması) ve/veya ≥ 2 alevlenme/yıl ve mMRC < 2 veya CAT skoru < 10

Grup D: Daha fazla semptom, yüksek risk; GOLD 3 veya 4 (ağır/çok ağır hava akım kısıtlaması) ve/veya ≥ 2 alevlenme/yıl ve mMRC ≥ 2 veya CAT skoru ≥ 10

Tablo 2: GOLD 2011 rehberine göre KOAH' ta hasta grupları



1.1.7. Tedavi

1.1.7.1. Tedavinin Amaçları

KOAH tedavisinin ana hedefleri hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, egzersiz toleransının arttırılması, sağlık durumunun iyileştirilmesi, yaşam süresinin uzatılması, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi, alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi ve mortalitenin azaltılmasıdır. Bu hedeflerin gerçekleştirilmesinde; basamaklı bir tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Tedavi planı hastalığın derecesi ve eşlik eden hastalıklar ile bireysel yanıtlara göre düzenlenir (1).

1.1.7.2. Evrelere Göre Tedavi

GOLD 2009 rehberinde evrelere göre tedavi yaklaşımı tanımlanmış olmasına karşılık , bu yaklaşım günümüzde geçerli değildir. GOLD rehberinde belirtilen evrelere göre tedavi yaklaşımları şu şekilde düzenlenmiştir.

Evre I KOAH tedavisinde : Risk faktörlerinden kaçınma çok önemlidir. Sigaranın bırakılması, havayollarına zarar veren irritan madde ve gazlara maruziyetin sonlandırılması ile hastalığın seyrinde gerçek bir değişim sağlanabilmektedir (24). Profilaktik yıllık influenza aşısı hastalığın komplikasyonlarını %50 oranında önleyebilmektedir. 65 yaşüstü ve /veya FEV₁ değeri beklenenin %40'ın altında olan hastalara yaklaşık 5 yılda bir 23 valanlı pnömokok aşısı önerilmektedir. İhtiyaç halinde kısa etkili antikolinerjikler veya kısa etkili beta-2 agonistler kullanılır (25).

Evre II KOAH tedavisinde : Bu evreden itibaren hastaların bir veya daha fazla uzun etkili bronkodilatatörü düzenli almaları ve hastalığın şiddetine göre kademeli artış önerilir. Günde tek doz alınan antikolinerjik tiotropium bromür veya günde iki kere sabah ve akşam alınan uzun etkili beta-2 agonistler ilk seçenek olabilir. Hangi ilacın ilk seçenek olması gerektiğine dair GOLD herhangi birisini işaret etmemiştir (1).

Evre III KOAH tedavisinde : Semptomları sürekli olan fakat yılda birden fazla alevlenme geçirmeyen hastalarda; maksimum bronkodilatasyon sağlanması ve hiperinflasyonun azaltılması için , uzun etkili antikolinergik ve uzun etkili beta-2 agonistler tek başlarına veya birlikte kullanılmalıdır. Bu kombinasyona rağmen kalıcı dispnesi olan veya yılda birden fazla atak geçiren hastalarda, tedaviye inhaler kortikosteroid eklenmelidir. Gerektiğinde kısa etkili beta-2 agonistler kullanılabilir. Uzun etkili beta-2 agonist, uzun etkili antikolinergik ve inhale steroid kullanımına rağmen semptomları devam eden hastalarda tedaviye oral teofilin preparatları eklenebilir (1) .

Evre IV KOAH tedavisinde : Evre III KOAH tedavisinde uygulanan yaklaşımlara ek olarak kronik solunum yetmezliği bulunan olgularda uzun süreli oksijen tedavisi (USOT) endikasyonu vardır (1). Ataktan en az 4 tercihen 6 hafta sonra stabil dönemde ve optimal tedavi altında hipoksi devam ediyor ise evde oksijen tedavisi düzenlenmelidir (27). Bu evrede ek olarak gerekli durumlarda cerrahi tedavi de düşünülebilir (1).

1.1.7.3. KOAH tedavisinde Kullanılan Farmakolojik Ajanlar

1.1.7.3.1. Beta-2 Agonistler

Adenil siklaz aktivasyonunu arttırarak ATP'nin c-AMP'ye dönüşümünde ko-faktör olarak görev yaparlar.

Bronş düz kasları üzerinden sağladıkları bronkodilatasyonun yanında yangı hücrelerinden mediyatör salınımının engellenmesi, kapiller permeabiliteyi azaltma, submukozadaki bezlerden mukus sekresyonunu arttırma, hava yolları parasempatik sinir uçlarından nörotransmitter salınımını azaltma, bronkokonstriktör ve yangısal peptit salınımını inhibe etme gibi etkileri mevcuttur (28, 29).

Havayolu düz kas tonusunu ve dinamik hiperinflasyonu azaltırlar ve bu nedenle semptomlarda hızlı bir azalma, ezgersiz toleransında artış sağlarlar. Ayrıca, mukosilyer klirensi arttırarak, bakteriyel adezyonda ve yangıda dolaylı

azalma sağlayabildikleri ve potansiyel olarak infeksiyon gelişim riskini azaltabildikleri bildirilmiştir (30, 31, 32).

İnhalasyon yoluyla kullanıldıklarında, kısa etkili beta-2 agonistlerin etkileri dakikalar içinde başlamakta, 15-30 dakikada maksimuma ulaştıktan sonra 4-6 saat sürmektedir. Doz-yanıt ilişkisi 800 mikrograma kadar devam etmektedir. Düzenli kullanımdan çok, gereğinde kurtarıcı ilaç olarak kullanılmaktadır (33). Kısa etkili beta-2 agonistlerle egzersiz sırasında nefes darlığında iyileşme ve dinamik hiperinflasyonda azalma gösterilmiştir (34).

Uzun etkili beta-2 agonistlerden salmeterol parsiyel agonist, formoterol tam agonist olup, etkileri en az 12 saat sürmektedir. Salmeterol lipofilik özelliği nedeni ile hücre membranlarındaki beta-2 reseptörlere uzun süreli olarak bağlanır. KOAH'lı olgularda dispneyi azaltır, akciğer fonksiyonlarını iyileştirir, egzersiz kapasitesini artırır (35). Salmeterol günde iki kez 50 µg doz ile kullanıldığında sağlık durumu üzerinde anlamlı etkiler gösterir (36).

1.1.7.3.2. Antikolinerjikler

KOAH'da hava yolu obstrüksiyonunun reverzibl bileşenlerinden en önemlisi vagal tonustur. Antikolinerjikler, muskarinik reseptörleri bloke ederek bronkodilatasyon sağlar. Tedavide kullanılan antikolinerjikler etki sürelerine göre, kısa ve uzun etkili olarak ikiye ayrılır. Kısa etkili antikolinerjik ajan olan ipratropium bromür M1, M2 ve M3 reseptörlerinin seçici olmayan bir antagonistidir. Etkisi 30-60 dakikada başlar, 1-2 saat içinde maksimum düzeye ulaşır ve 6-8 saatte sonlanır. Doz-yanıt ilişkisi 120 mikrograma kadar devam eder (36). Yapılan çalışmalarda ipratropium bromür içeren tedavi rejimlerinin KOAH'da yararlı olduğu; hem spirometrik değerleri, hem de yaşam kalitesini anlamlı olarak arttırdığı bildirilmiştir (38).

Uzun etkili antikolinerjik ajan olan tiotropium: her üç muskarinik reseptör üzerine selektivite ve afinitesinin daha yüksek olması ile ipratropiumdan farklılık gösterir. M2 reseptörden hızla ayrıldığı için, M1 ve M3 reseptörlerde daha selektif bir antagonizma oluşturur. Bu reseptörlerden yavaşça ayrılması

sayesinde 36 saate kadar uzun süreli bronkodilatasyon sağlar. Etki başlangıcı ortalama 30 dakika olup, zirve etkisi yaklaşık 3 saat sürer. Sürekli alındığında etkisi 7 günde maksimuma ulaşır (39). Yapılan çalışmalar; tiotropiumun FEV₁ ve yaşam kalitesinde anlamlı bir artışla birlikte, alevlenme ve hastane yatışlarında azalma sağladığını göstermektedir (40). Orta, ağır ve çok ağır KOAH'da; dinamik hiperinflasyonu azalttığı, buna bağlı olarak egzersiz kapasitesini arttırdığı ve uzun etkili olması nedeniyle de bu yararlı etkilerinin daha uzun sürdüğü belirtilmektedir.

1.1.7.3.3. İnhaler kortikosteroidler

İnhaler kortikosteroidlerin (İKS) KOAH'da antiinflamatuvar etkinliği, astımdaki kadar belirgin değildir. KOAH'da tek başına kullanımları önerilmemektedir. Üç yıl süreli çok sayıda hastayı içeren, randomize-kontrollü, prospektif dört çalışma, tek başına İKS tedavisinin KOAH'ın doğal seyrini değiştirmedeğini göstermiştir (41,42). FEV₁'de az miktarda iyileşmeler görülmekle birlikte, hastalığın evresinden bağımsız olarak FEV₁ kaybını anlamlı derecede etkilememiştir. Heterojen bir hastalık olan KOAH'ın hangi alt grubunun İKS tedavisinden yarar göreceği tam olarak bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda, erken veya geç reverzibilite yanıtları olanların, kadınların ve sigarayı bırakmış olanların İKS' den daha çok yararlanabileceği bildirilmiştir. Günümüzde, ağır ve çok ağır KOAH'da ve/veya yılda birden fazla alevlenme geçirenlerde ya da astım-KOAH ayrımının yapılamadığı veya astımın eşlik ettiği olgularda, İKS tedavisi önerilmektedir (2).

Ağır ve çok ağır KOAH'lı hastaları kapsayan ISOLDE çalışmasında ortalama alevlenme sayısında %25 azalma ve yaşam kalitesinde artış saptanmıştır (43). Toplam 8390 katılımcıyı içeren, bir yıl ve daha uzun süreli, plasebo-kontrollü inhaler steroid çalışmalarının metaanalizinde; İKS kullanımı ile alevlenme sayısının plaseboya göre yılda %26 azaldığı, yaşam kalitesinin arttığı, ancak mortalitenin ve FEV₁ kaybının anlamlı olarak değişmediği bildirilmiştir (43). Ancak bu meta-analiz, 6000 kişiyi içeren TORCH çalışmasını kapsamamaktadır. TORCH çalışmasında tek başına flutikazon grubuna randomize edilen hastalarda plasebo grubuna oranla mortalite üzerinde anlamlı

etki saptanmazken; akciğer fonksiyonları, alevlenme sıklığı ve yaşam kalitesinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler görülmüştür (44).

1.1.7.3.4. Uzun Etkili Bronkodilatörler ile İnhaler

Kortikosteroidlerin Birlikte Kullanımı

Ağır-çok ağır KOAH'lı 4118 olguyu içeren 6 randomize kontrollü çalışmanın sistematik incelenmesinde; KOAH'lı hastalarda tek cihazda inhaler kortikosteroid ve uzun etkili beta-2 agonist (İKS/LABA) kombinasyonunun tek tek komponentleri ve plasebo verilmesi ile elde edilen sonuçlar karşılaştırılmıştır (45). Kombinasyon tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında; semptomlar, yaşam kalitesi ve akciğer fonksiyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme, alevlenmelerde azalma sağlanmıştır. Ancak farklı kombinasyon tedavileri monoterapi ile karşılaştırıldığında değişken sonuçlar görülmüştür. TORCH çalışması ile Kardos ve arkadaşlarının çalışmasından elde edilen sonuçlar; salmeterol/flutikazon kombinasyonunun alevlenmeleri azalttığını ve yaşam kalitesini arttırdığını göstermiş, bu kombinasyon tedavisinin plasebo ve monoterapiye üstünlüğünü doğrulamıştır (44,46). TORCH çalışmasında istatistiksel anlamlılık saptanmasa da ($p=0.052$), yalnızca kombinasyon tedavisiyle üç yıllık mortalitede azalma eğilimi gözlenmiştir (44). Ek olarak yapılan subgrup analizinde, FEV₁ değeri %50-60 arasında olan orta KOAH'da, alevlenme sıklığını azaltma, yaşam kalitesini artırma etkileri yanında, FEV₁ kaybını anlamlı derecede yavaşlattığı gösterilmiştir (47). Flutikazon/salmeterol (500/50 mcg) ile tiotropiumu karşılaştıran çift kör randomize kontrollü 2 yıllık INSPIRE çalışmasında; toplam alevlenme sıklığında benzer düzeyde azalma gözlenmekle birlikte tiotropium grubunda, çalışmadan daha çok hasta ayrılmış ve İKS/LABA grubunda yaşam kalitesinde az da olsa istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür. Mortalite oranları da, İKS/LABA kombinasyon grubunda %3, tiotropium grubunda %6 olarak bildirilmiştir (26). Orta-çok ağır KOAH'lı olgularda tiotropiuma salmeterol veya salmeterol/flutikazon kombinasyonunun eklendiği bir çalışmada; akciğer fonksiyonlarında, yaşam kalitesinde ve hastaneye yatış oranlarında iyileşme sağlandığı ancak alevlenmelerin azalmadığı bildirilmiştir (48). Ağır-çok ağır KOAH'lı hastaların (FEV₁ < %50)

katıldığı 12 haftalık randomize, çift-kör, paralel grup çalışmada; tiotropiuma eklenen budesonid/formoterol (360/9 mcg) tedavisi ile akciğer fonksiyonları ve yaşam kalitesinde iyileşme, semptomlarda ve kurtarıcı ilaç kullanımında azalma sağlanmıştır (49).

GOLD 2011 rehberinde KOAH tedavisinin ana hedefi semptomları ve riski azaltmak olarak belirlenmiştir. Farmakolojik tedavi yaklaşımı da semptom ve riskler değerlendirilerek sınıflandırılan hasta gruplarına göre Tablo-3' de belirtildiği şekilde düzenlenmiştir (2).

Tablo 3: GOLD 2011 rehberine göre KOAH' ta farmakolojik tedavi yaklaşımı

		Alevlenmeler	
	Semptomlar	Alevlenmeler	
		≥ 2	1
GOLD 4	Grup C	LABA+İKS veya LAMA Teofilin PDE4-inhibitörü	LABA+İKS veya LAMA İKS+LABA + LAMA LABA/İKS+PDE4-inh LAMA+PDE4-inh
			Teofilin Karbosistein
GOLD 3	Grup D		
GOLD 2	Grup A	SABA veya SAMA LAMA veya LABA	LAMA veya LABA LAMA ve LABA
		Teofilin	Teofilin
GOLD 1	Grup B		
Semptomlar		Alevlenmeler	
mMRC 0-1 CAT <10		mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	

LABA : Long- acting beta-2 adrenergic agonist

İKS : İn hale kortikosteroid

SABA : Short- acting beta2 adrenergic agonist

LAMA : Long- acting muscarinic antagonist

PD4-inh : Fosfodiesteraz -4 inhibitörü

SAMA : Short- acting muscarinic antagonist

2. AMAÇ

Bu çalışma 2010 yılında tasarlanmış ve başlatılmıştır. O dönemde geçerli olan KOAH tanı ve tedavisi rehberleri orta KOAH' ta (FEV_1 : %50-80) tek veya kombine bronkodilatör kullanılmasını, inhale steroidlerin sadece ağır KOAH' ta ve/veya sık alevlenme geçiren hastalarda kullanılmasını önermektedirler (1). Gerçekten de, hem antikolinerjik, hem de beta-2 agonistler, bu hasta grubunda anlamlı düzeyde bronkodilatasyon sağlamakta ve semptomları hafifletmektedir. Diğer yandan, son yıllarda yayınlanan pek çok çalışmada, uzun etkili beta agonistlere inhale steroid eklenmesinin hem bronkodilatasyon hem de alevlenme sıklığı üzerindeki olumlu etkilerin daha da belirginleşmesini sağladığı gözlenmiştir. Buna paralel olarak, gerçek yaşamda ilaç satış verileri de, tüm KOAH' lı hastaların yaklaşık 3/4'üne inhale steroid / uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu verildiğini, yalnızca 1/4'ünün tek başına uzun etkili beta-2 agonist kullandığını göstermektedir.

Bu nedenlerle, bu çalışmada FEV_1 düzeyi %50-80 arasında olan orta KOAH' lı hastalarda en sık tercih edilen iki ilaç olan uzun etkili antikolinerjik ile bir inhale steroid / uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonunun etkinlik ve güvenliliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışma yürürken, 2011 yılında güncellenen GOLD rehberinde tedavi önerileri yeniden gözden geçirilmiş ve olumsuz bir olay gelişme riskinin yüksek olduğu (ağır KOAH' lı ve/veya sık alevlenme geçiren) hastalarda (Grup C ve D) ilk iki seçenek olarak İKS-LABA kombinasyonu ile uzun etkili antikolinerjik (LAMA) önerilmiştir.

Günümüze dek KOAH' lılarda uzun etkili beta agonist +/- inhale steroidler ile uzun etkili antikolinerjiklerin etkinliğini karşılaştıran iki önemli çalışma yayınlanmıştır. INSPIRE çalışmasında (26), ağır ve çok ağır KOAH' lılarda salemeterol-flutikazon kombinasyonu ile tiotropiumu karşılaştırılmış, POET çalışmasında (50) ise orta-ağır KOAH' lılarda salmeterol ile tiotropiumun karşılaştırması yapılmıştır. Halen, orta KOAH' a özgül olarak yapılmış, inhale steroid + beta-2 agonist kombinasyonunun, bu evrede diğer temel seçenek olan uzun etkili antikolinerjiklerle karşılaştırmalı çalışması bulunmamaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu:

Çalışmaya; Mayıs 2010 ile Haziran 2011 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Göğüs Hastalıkları KOAH polikliniğine başvuran ve spirometrik incelemelerinde orta evre KOAH olarak değerlendirilen 44 hasta alınmıştır. Bu çalışmada orta evre KOAH; GOLD 2009 da önerildiği gibi, postbronkodilatör olarak yapılan solunum fonksiyon testlerinde FEV_1/FVC değeri $<70\%$, FEV_1 değeri $50-80\%$ olan hastaların oluşturduğu grup olarak tanımlanmıştır (1).

Çalışmaya alınma ve dışlama kriterleri aşağıda listelenmiştir:

Alınma kriterleri:

1. 35 - 80 yaş grubu,
2. En az 10 paket-yıl sigara öyküsü bulunması,
3. Orta KOAH varlığı (FEV_1 : $50-80\%$),
4. Reversibilite testinin negatif olması,
5. Son bir yıl içinde en az bir alevlenme geçirmiş olması .

Dışlama kriterleri:

1. Astım öyküsü olması,
2. Bronş hiperreaktivitesi saptanmış olması,
3. Allerji ve/veya atopi öyküsü bulunması,
4. İzlemde sorun oluşturabilecek düzeyde konjestif kalp yetmezliği, regüle olmayan diabetes mellitus ya da hipertansiyon öyküsü.

3.2. Çalışma Protokolü:

Çalışma prospektif, randomize, paralel gruplu olarak tasarlanmış ve yürütülmüştür.

Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun hastaların taraması yapılmış, çalışmaya alınan hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alınmıştır.

Onam formu alınan hastalara iki haftalık bir wash-out dönemi uygulanmıştır. Bu dönemde, tüm inhalasyon tedavilerini kesmeleri, yalnızca ihtiyaç duyduklarında kısa etkili inhale beta agonist - antikolinergik kombinasyonunu kullanmaları istenmiştir.

Wash-out döneminin sonunda, hastalar hastaneye çağırılarak, çalışma protokolüne uygun olarak gerekli bilgiler alınmış, ölçümleri yapılmıştır (Bkz. “3.4. Yapılan Ölçümler” bölümü). Ardından hastalar, önceden belirlenmiş bir randomizasyon listesine göre flutikazon-salmeterol kombinasyonu (SFC - Grup 1) ya da tiotropium (TIO – Grup 2) gruplarına randomize edilmiştir. Bu ilaçların yanısıra, hastalara, ihtiyaç duyduklarında, salbutamol - ipratropium ölçülü doz inhaler (MDI) kullanabilecekleri belirtilmiştir.

Toplam bir yıl süreyle hastalar randomize edildikleri çalışma ilacını kullanmışlardır. Bu süre içinde, çalışma ilacı dışında başka bir bronkodilatör (LABA, teofilin) ya da İKS kullanmalarına izin verilmemiştir. Alevlenme geçirmeleri durumunda, çalışma ilaçları dışında antibiyotik, sistemik steroid ya da mukolitik/ekspektoran kullanmalarına izin verilmiştir, ancak bu ilaçlar çalışma ekibi tarafından kaydedilmiştir.

3.3. Tedavi Başarısızlığı:

Hastalar ne zaman isterlerse ya da çalışma ekibi gerekli gördüğünde (örneğin hastanın klinik tablosu yeterince kontrol altında olmadığında), farmakolojik tedavide değişiklik yapılması gerektiğine karar verildiğinde

Çalışmadan ayrılabilmişlerdir ve tedavi başarışlığı olarak değerlendirilmiştir. Bu durumlar da kayda geçirilmiş, hasta “alışma dışı (withdrawal)” kalmış sayılmış, ardından hastalara izleyen hekimin uygun gördüğü tedavi başlanmıştır.

3.4. Yapılan lmler:

Çalışmaya alınan hastaların iki haftalık wash-out dönemi sonunda demografik verileri kaydedilmiş, KOAH risk faktörleri, sigara anamnezi, meslek öyküsü, mesleksenel maruziyet ve biomas maruziyeti sorgulanmıştır. KOAH alevlenme süresi ve sıklığı, hastaneye yatış sıklığı, kullandıkları ilaçlar, pnömokok ve influenza aşıları, oksijen ve nebülizatör kullanımı ve sıklığı not edilmiştir. Eşlik eden hastalıkları sorgulanmıştır. Dört parametreden oluşan (Vücut kütle indeksi, FEV₁ değerı, Modifiye Medical Research Council dispne skoru, egzersiz kapasitesini değerlendiren altı dakika yürüme testi) BODE skorları ve beden kütle indeksleri belirlenmiş, bazal post-bronkodilatatör solunum fonksiyon testleri, arteriyel kan gazları analizi yapılmış, CAT (COPD assessment test) anketi doldurulmuştur.

Randomizasyondan sonra, uygulanan tedavinin etkinliğinin ve güvenliliğinin değerlendirilmesi için, hastalar üçüncü, altıncı, dokuzuncu ve onikinci aylarda poliklinik vizitleri ile izlenmiştir. Bir yıllık izlem süresince aşağıdaki parametreler belirtilen periyotlarda değerlendirilmiş ve ölçümler kaydedilmiştir:

- Alevlenme sıklığı (başlangıç, 3. , 6. , 9. , 12. ay): Hastalar, evde tedavi edilebilen, acil servis ya da polikliniğe başvuru, hastaneye ya da yoğun bakım ünitesine yatış gerektiren alevlenmeler açısından sorgulanmış ve tüm alevlenmeler kaydedilmiştir. Ayrıca, alevlenme dönemlerinde antibiyotik ve/veya sistemik steroid kullanımları da kayda geçirilmiştir.

- CAT (COPD assessment test) (başlangıç, 3. , 6. , 9. , 12. ay): Sekiz sorudan oluşan ve 1-5 arası puan verilerek uygulanan KOAH değerlendirme anketi ile toplam puan kayıt edilmiştir. (Toplam puana göre > 5 ünite : sigara içmeyen normal kişilerin üst sınırı ; > 10 ünite : kötü yaşam kalitesi; > 25 ünite : 1 yıl içinde artmış ölüm riski; > 25 ünite : artmış yeniden hastaneye yatma riski olarak değerlendirilir (51). CAT skorlaması Tablo-4'de gösterildiği gibi yapılmaktadır.

Tablo 4: CAT skorlaması

Hiç öksürmüyorum	0 1 2 3 4 5	Hep öksürüyorum	<u>Skor</u>
Göğsümde hiç balgam yok	0 1 2 3 4 5	Göğsüm tümüyle balgamla dolu	
Göğsümde hiç sıkışıklık yok	0 1 2 3 4 5	Göğsüm çok sıkışık	
Bir kat çıktığımda nefessiz kalmıyorum	0 1 2 3 4 5	Bir kat çıktığımda çok nefessiz kalıyorum	
Ev işleri yaparken kısıtlılık duymuyorum	0 1 2 3 4 5	Ev işleri yaparken çok kısıtlılık duyuyorum	
Akciğer sorunuma rağmen dışarı güvenle çıkıyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğer sorunum nedeniyle dışarı güvenle çıkamıyorum	
Çok rahat uyuyorum	0 1 2 3 4 5	Akciğer sorunum nedeniyle rahat uyuyamıyorum	
Kendimi çok enerjik hissediyorum	0 1 2 3 4 5	Hiç enerjim yok	
		<u>TOPLAM</u>	

- Solunum fonksiyon testleri ve akciğer volümleri (başlangıç, 3. , 6. , 9. , 12. ay): Pulmoner fonksiyonları, bir yıllık izlemde FEV₁ kaybını, hiperinflasyonu değerlendirmek amacı ile pre ve post-bronkodilatatör akciğer volümleri ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ölçümleri Vmax Sensormedics ve Jager body box cihazları kullanılarak yapılmıştır.
- Arter kan gazları (başlangıç, 6. , 12. ay): Kan örnekleri radyal arterden alınmıştır. NOVA biomedical CCX cihazı ile değerlendirilmiştir.
- BODE indeksi (başlangıç, 12. ay): Dört parametreden oluşan (Vücut kütle indeksi, FEV₁ değeri, Modifiye Medical Research Council dispne skoru, egzersiz kapasitesini değerlendiren altı dakika yürüme testi) indeks başlangıçta ve 1 yıllık izlem sonrası değerlendirilmiştir. BODE indeksi 1-3 yıl içindeki mortalite oranlarını belirlemede yardımcı olmaktadır. FEV₁ değeri $\leq$ % 35 ciddi hastalık olarak tanımlanmaktadır ve bu hastaların %25'i ilk iki yıl içinde ölürken, %55' i ilk 4 yıl içinde ölürleri (52). BODE indeksi Tablo-5' de, mMRC dispne skalası Tablo-6' da gösterilmektedir.

Tablo 5: BODE indeksi

Parametreler	1	2	3	4	SKOR
Vücut kütle indeksi (VKİ)(kg/m ²)	< 21	$\geq$ 21			
FEV1 (% beklenen)	> % 65	% 50-64	% 36-49	$\leq$ % 35	
mMRC Dispne skalası	0 -1	2	3	4	
6 dakika yürüme testi (6DYT)(m)	$\geq$ 350 m	250-349	150-249	$\leq$ 149	
				TOPLAM	

Tablo 6: mMRC Dispne Skalası

	mMRC Dispne Skalası
Derece	Tanım
Evre 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefes darlığı olması
Evre 1	Sadece düz yolda hızlı yürümekle ya da hafif yokuş çıkarken nefes darlığı olması
Evre 2	Nefes darlığı nedeniyle düz yolda yaşlılarına göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalınması
Evre 3	Düz yolda 100m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefes darlığı olması ve durulması
Evre 4	Nefes darlığı yüzünden evden çıkamamak veya giyinip soyunurken nefes darlığı olması

- BORG dispne skalası (başlangıç, 6. , 12. ay): Borg tarafından geliştirilen on dereceli olan kategori - oran skalası belirli sayılara karşılık gelen tanımlamalardan oluşmaktadır. Derecelendirmenin 10 numarası kişinin daha önce hiç yaşamadığı kadar ağır dispneyi ifade eder (53). BORG Dispne Skalası Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: BORG Dispne Skalası

0	Hiç yok
0.5	Çok çok hafif
1	Çok hafif
2	Hafif
3	Orta
4	Biraz ağır
5	Ağır
6	
7	Çok ağır
8	
9	Çok çok ağır
10	Maksimum

- Altı dakika yürüme testi (başlangıç, 6. , 12. ay): 6 dakikalık bir dönem içinde düz, 30 metrelik bir koridorda, sert bir zemin üzerinde hastanın hızlı tempoda yürüyebildiği mesafeyi ölçen yürüme testidir (54). Test, pulmoner rehabilitasyon ünitesinde, hastaların test öncesi ve sonrasında BORG dispne skalası kullanılarak dispne hissi, kardiyak nabız ve oksijen saturasyonları kaydedilerek uygulanmıştır. Hastaların devam edemeyeceklerini düşündüklerinde durmalarına izin verilmiş, yeniden başlayabileceklerini hissettiklerinde tekrar başlamaları söylenmiştir. Yürünen mesafe metre olarak kaydedilmiştir.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel veriler SPSS 16.0 programı kullanılarak kaydedilmiştir. Kategorik değişkenler için ki-kare testi ve Fisher's Exact Test, normal dağılım özelliği gösteren değişkenler için parametrik testlerden Student's t –Test, normal dağılım özelliği göstermeyen değişkenler için nonparametrik testlerden Mann Whitney test kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin < 0.05 olması kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya, orta evre KOAH tanısı olan (GOLD - Evre 2) alınma ve dışlama kriterlerine uygun 44 ardışık hasta alınmıştır. Birinci gruba salmeterol flutikazon propionat 2 x 50/500 µg/gün kombinasyonu, ikinci gruba ise tiotropium 18 mµg/gün tedavisi uygulanmıştır. Çalışma süresinde mortalite gözlenmemiştir. Grup 1'den üç hasta, ikisi izlem süresinde, 6., 9., 12. ay poliklinik kontrollerine gelmediği için, biri 9. ve 12. ay poliklinik kontrollerine gelmediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Grup 2'den beş hasta, üçü 3. aydan, biri 6. aydan, biri de 9. aydan itibaren poliklinik kontrollerine gelmediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Grup 2'deki hastalardan birinin 3.ayda epilepsi tanısı alarak başka bir merkezde tedavisine devam edildiği, bir başkasının tüberküloz ön tanısı ile dış merkezde tetkik ve tedavi edildiği öğrenilmiştir. Çalışma dışı kalan diğer olgular da aranmış, ancak hiçbir bilgi edinilememiştir.

Grup 1 (22 olgu) ve Grup 2 (22 olgu)'nin demografik verileri Tablo 8'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında demografik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 8: Olguların demografik özellikleri

	Grup 1 (n= 22)	Grup 2 (n= 22)
Yaş(yıl)	65,7±10,6	67,4±9,7
Cinsiyet (erkek/kadın) (n)	20/2	22/0
Sigara öyküsü (paket-yıl)	45,1±33,7	67,6±47,4
Sigara öyküsü (aktif içici) (n)	4	5
BMI (kg/m²)	27,0±3,9	27,4±3,1
Odun-kömür dumanı maruziyeti (yıl)	39,5±20,6	34,0±22,9
KOAH süresi (yıl)	4,8±5,0	8,6±9,6
CAT skoru	8,7±5,5	9,6±7,2
BODE indeksi	6,5±1,3	6,7±1,6
BORG dispne skoru	0,8±1,5	1,0±1,8
Altı DYT (m)	353,1±63,4	361±70,2
FEV₁ / FVC (%)	58,9±7,4	61,1±6,2
FVC (ml) (post-bronkodilatör)	3127,2±755,5	3115,0±608,7
FVC (%) (post-bronkodilatör)	80,5±19,5	82,4±11,6
FEV₁ (ml) (post-bronkodilatör)	1820,4±413,8	2028,6±459,0
FEV₁ (%) (post-bronkodilatör)	63,5±9,5	67,2±9,1
IC (lt)	2,2±0,6	2,3±0,5
FRC (lt)	4,4±1,3	4,4±0,9
IC/TLC (%)	34,5±7,4	35,5±8,8
PaO₂ (mmHg)	70,0±13,6	71,6±11,7
PaCO₂ (mmHg)	31,2±4,5	33,1 ±3,8
SpO₂ (%)	93,1±5,0	94,3±2,9

Çalışma öncesinde, Grup 1'deki olguların 5'inin (%22,7) herhangi bir bronkodilatör tedavi almadığı, 11'inin (%50) uzun etkili beta-2 agonist + inhale kortikosteroid + tiotropium kombinasyonu, 4'ünün (%18) uzun etkili beta-2

agonist + inhale kortikosteroid, 1'inin (%4,5) tiotropium + uzun etkili beta-2 agonist, 1'inin (%4,5) kısa etkili beta-2 agonist + kısa etkili antikolinergik kombinasyon tedavisi kullandığı öğrenilmiştir.

Grup 2'deki olguların tümü çalışma öncesinde bronkodilatör tedavi kullandıklarını belirtmiştir. On bir olgu (%50) beta-2 agonist + inhale kortikosteroid + tiotropium kombinasyonu, 6'sı (%27,2) tiotropium + uzun etkili beta-2 agonist, 3'ü (%13,6) tiotropium, 2'si (%9) uzun etkili beta-2 agonist + inhale kortikosteroid kombinasyon tedavisi kullanımı tanımlamıştır.

Her iki grupta da olguların hiçbirisi evde nebulizatör ya da oksijen tedavisi kullanmamıştır.

Olguların son bir yıl içindeki alevlenme oranları değerlendirildiğinde, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Son bir yıl içindeki KOAH alevlenme sıklığı

	Grup 1 (n= 22)	Grup 2 (n= 22)	p değeri
KOAH alevlenme (n)	2,2±2,1	1,9±1,4	0,717

Olgular ek hastalık açısından değerlendirilmiş ve bulgular Tablo 10'da özetlenmiştir. Grup 2'deki olguların biri akciğer kanseri tanısı almış, opere edilmiş ve kür olarak değerlendirilip , izleme alınmış bir olgudur.

Tablo 10: Olguların ek hastalık dağılımı

Ek hastalık (n)	Grup 1 (n= 22)	Grup 2 (n= 22)
Yok	8	6
Hipertansiyon	7	12
Diyabetes mellitus	2	1
Koroner arter hastalığı	2	2
Kalp yetmezliği	1	0
Hiperlipidemi	1	0
Serebrovasküler hastalık	1	0
Akciğer kanseri	0	1

4.2. Tedavi etkinliği

4.2.1. İzlem Süresince Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi:

4.2.1.1. Alevlenmelerin Değerlendirilmesi:

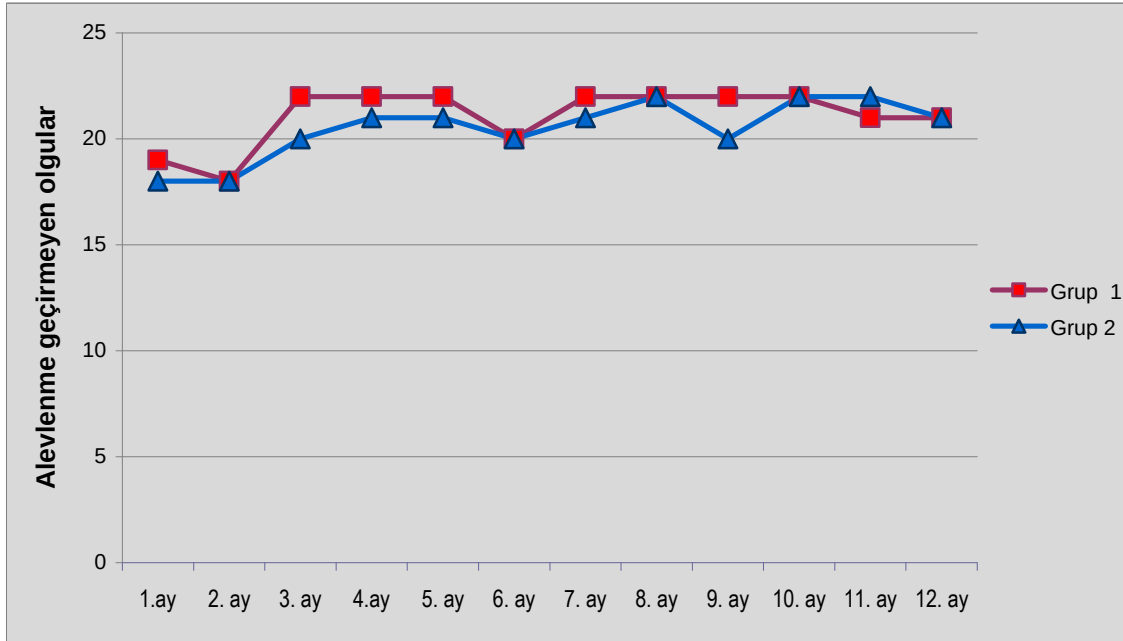
Grup 1 ve Grup 2 olgularda 12 aylık izlem süresinde aylara göre değerlendirilen alevlenme sayıları Tablo 11’de gösterilmiştir. İzlem süresinde alevlenme geçirmeyen olguların aylara göre dağılımı Şekil 3’de gösterilmiştir.

İlk alevlenmeye dek geçen süre Grup 1 ‘de $4,18 \pm 4,04$ ay, Grup 2’de $4,22 \pm 3,30$ ay olarak hesaplanmıştır ve iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,697$).

Tablo 11: Olguların 12 aylık izlemde ilk alevlenme geçirdikleri aylara göre dağılımı

	İlk Alevlenme Ayı												
*	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	11.ay	12.ay	Toplam
Grup 1	3	4	0	0	0	2	0	0	0	0	1	1	11
Grup 2	4	4	2	1	1	2	1	0	2	0	0	1	18

* Bazı hastalar birden çok alevlenme geçirmiştir. Bu tabloda, toplam alevlenme ve sağlık hizmetine başvuru sayılarından bağımsız olarak alevlenme geçiren hasta sayıları verilmiştir.



Şekil 3: İzlem süresinde alevlenme geçirmeyen olguların aylara göre dağılımı

Olgular izlem süresince alevlenme sayıları açısından değerlendirildiğinde Grup 1’de ortalama alevlenme sayısı $1,2 \pm 1,7$; Grup 2’de ortalama alevlenme sayısı $2,1 \pm 2,2$ olarak saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır ($p = 0,070$).

Olguların 12 aylık izlem süresinde alevlenme nedeni ile acil servise başvuru, polikliniğe başvuru, hastaneye yatış, yoğun bakım ünitesine yatış ve evde tedavi edilebildikleri alevlenme sayıları Tablo 12’de gösterilmiştir. Bu izlem parametrelerinde, iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Olgular bir yıllık izlem süresinde “ağır” olarak nitelendirilebilecek (acil servise başvuru, polikliniğe başvuru, ve hastaneye yatış gerektiren) alevlenme sayıları açısından da karşılaştırılmıştır. Grup 1’de izlem süresinde ağır alevlenme sayısı $0,6 \pm 1,0$, Grup 2’de $1,1 \pm 1,4$ olarak bulunmuştur. İki grup arasında ağır alevlenme sayıları açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.245$).

Tablo 12: Olguların 12 aylık izlem süresinde görülen alevlenmeleri nedeni ile sağlık hizmetine başvuru sayıları

Toplam Alevlenme *	Grup 1 (n= 22)	Grup 2 (n= 22)	p değeri
Acil servise başvuru	2	5	0,236
Polikliniğe başvuru	6	11	0,381
Hastaneye yatış	1	0	1,000
Yoğun bakım ünitesine yatış	1	0	1,000
Evde tedavi edilen	8	13	0,298

* Bazı hastalar birden çok alevlenme geçirmiştir. Bu tabloda, alevlenme sayısından bağımsız olarak sağlık hizmetine başvuruda bulunan hasta sayıları verilmiştir.

Olgular 12 aylık izlem süresinde alevlenme döneminde antibiyotik ve steroid kullanımı açısından değerlendirilmiş (Tablo 13) ve iki grup arasında antibiyotik ve steroid gereksinimleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 13: Olguların 12 aylık izlem süresinde alevlenme nedeniyle antibiyotik ve steroid kullanma sayıları

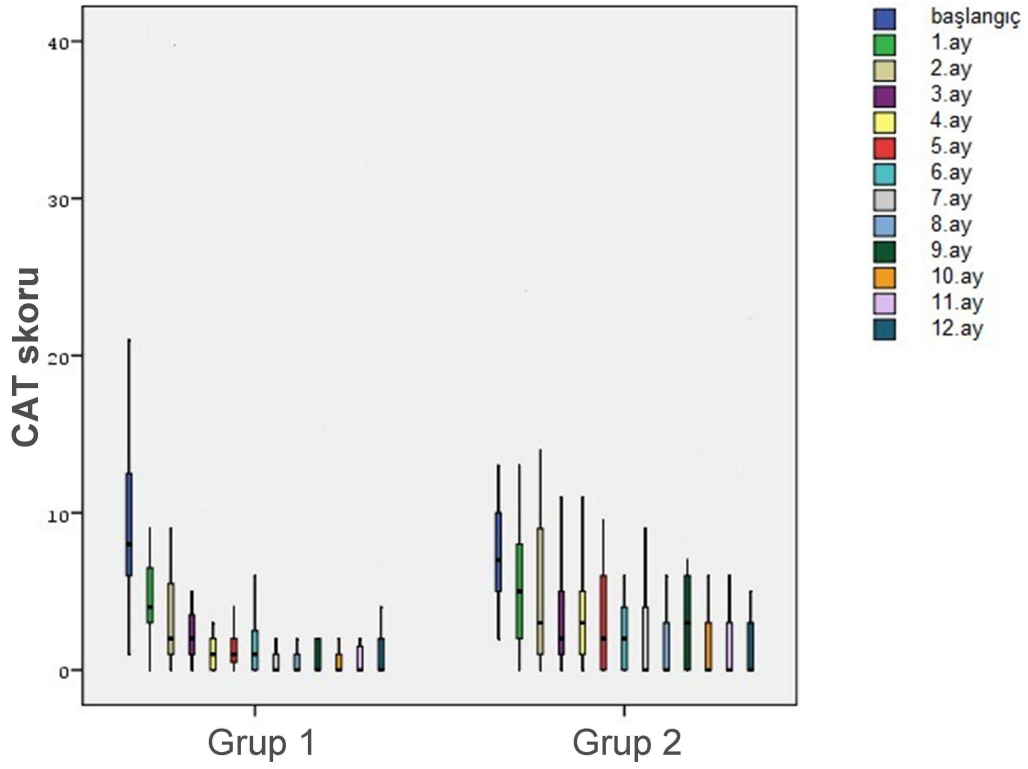
	Grup 1 (n= 22)	Grup 2 (n= 22)	p değeri
Alevlenmede antibiyotik kullanımı	10	11	1,000
Alevlenmede steroid kullanımı	1	1	1,000

4.2.1.2.KOAH Değerlendirme Testi (CAT) Skorlarının Değerlendirilmesi:

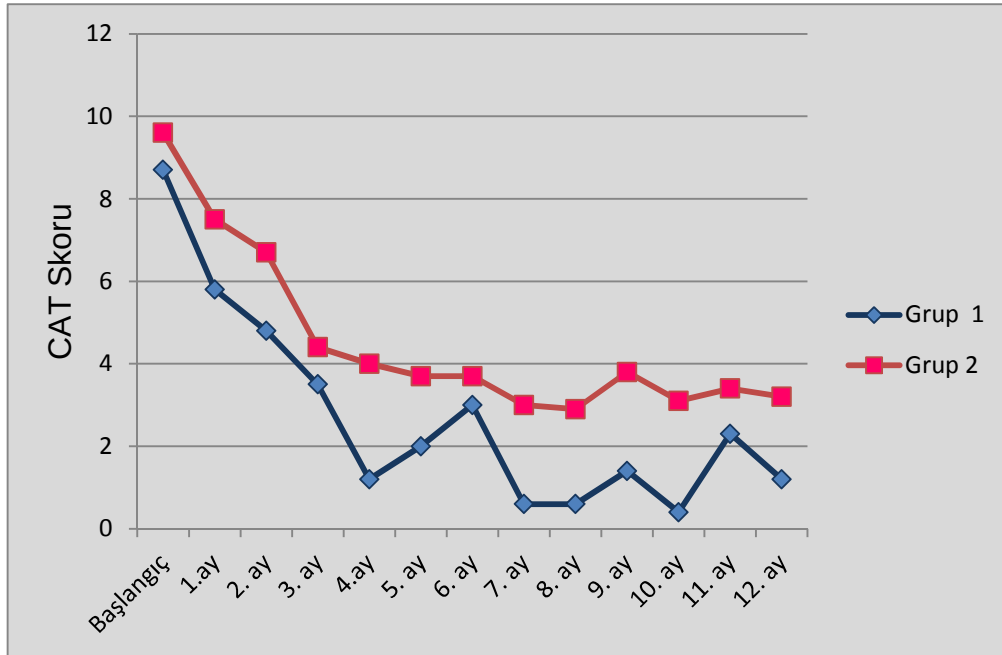
Grup 1 ve Grup 2 olguların başlangıç CAT skorları ve 12. aydaki kontrollerinde görülen değişiklik Tablo 14’de verilmiştir. İki grupta da izlem süresince, başlangıç ve 12. ay arasında saptanan azalma (düzeltme) anlamlı bulunmuştur; ancak iki grup arasında CAT skorlarında görülen azalma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4A ve 4B).

Tablo 14: Olguların başlangıç ve 12.ayda değerlendirilen CAT skorları

CAT skoru	Başlangıç	12.ay	Değişim	p değeri
Grup 1	8,7±5,5	1,2±1,9	7,5±3,6	<0,0001
Grup 2	9,6±7,2	3,2±5,8	6,4±1,4	<0,0001



Şekil 4A: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde CAT skorlarının değişimi. Dikey çizgiler güven aralıklarını yansıtmaktadır.



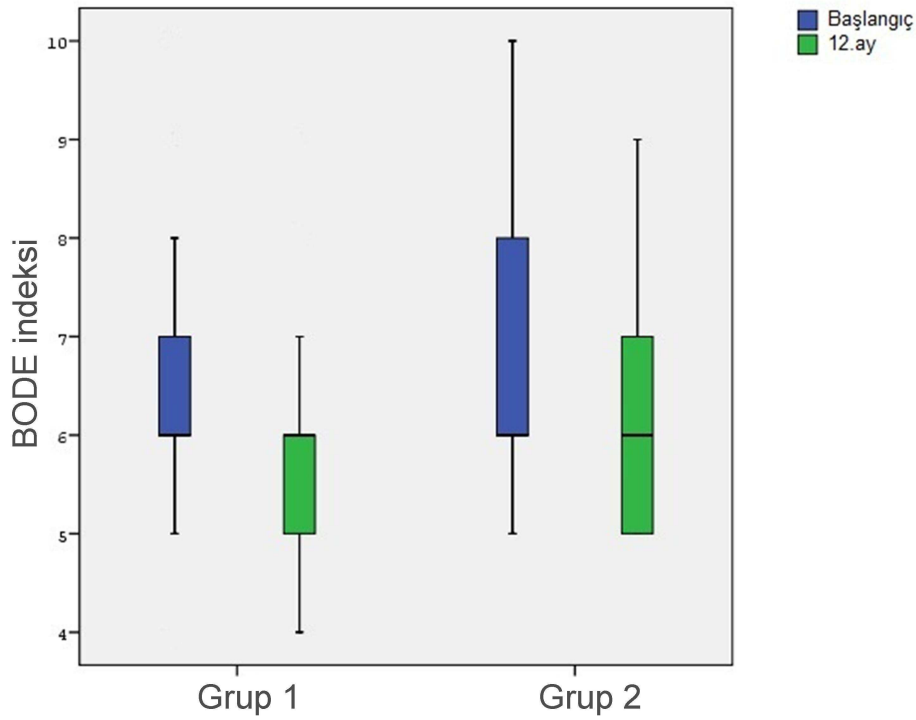
Şekil 4B: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde CAT skorlarının değişimi

4.2.1.3. BODE İndekslerinin Değerlendirilmesi :

Tüm olgular 12 aylık izlem süresinde BODE indeksleri açısından değerlendirilmiş; her iki grubun başlangıç ve 12. ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 15, Şekil 5).

Tablo 15: Olguların başlangıç ve 12.ayda değerlendirilen BODE indeksleri

BODE indeksi	Başlangıç	12. ay	p değeri
Grup 1	6,5±1,3	5,8±1,1	0,057
Grup 2	6,7±1,6	6,1±1,4	0,076



Şekil 5: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde BODE indekslerinin değişimi.

4.2.1.4. BORG Dispne Skorlarının Değerlendirilmesi :

Grup 1 ve Grup 2 olguların BORG dispne skorlarının başlangıç ve 12. ay izlem değerleri Tablo 16'da verilmiştir. Her iki grupta da BORG dispne skorlarında izlem periyodunda düzelmeler gözlenmiş olmakla birlikte bu düzelme değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 16: Olguların başlangıç ve 12.ayda değerlendirilen BORG dispne skorları

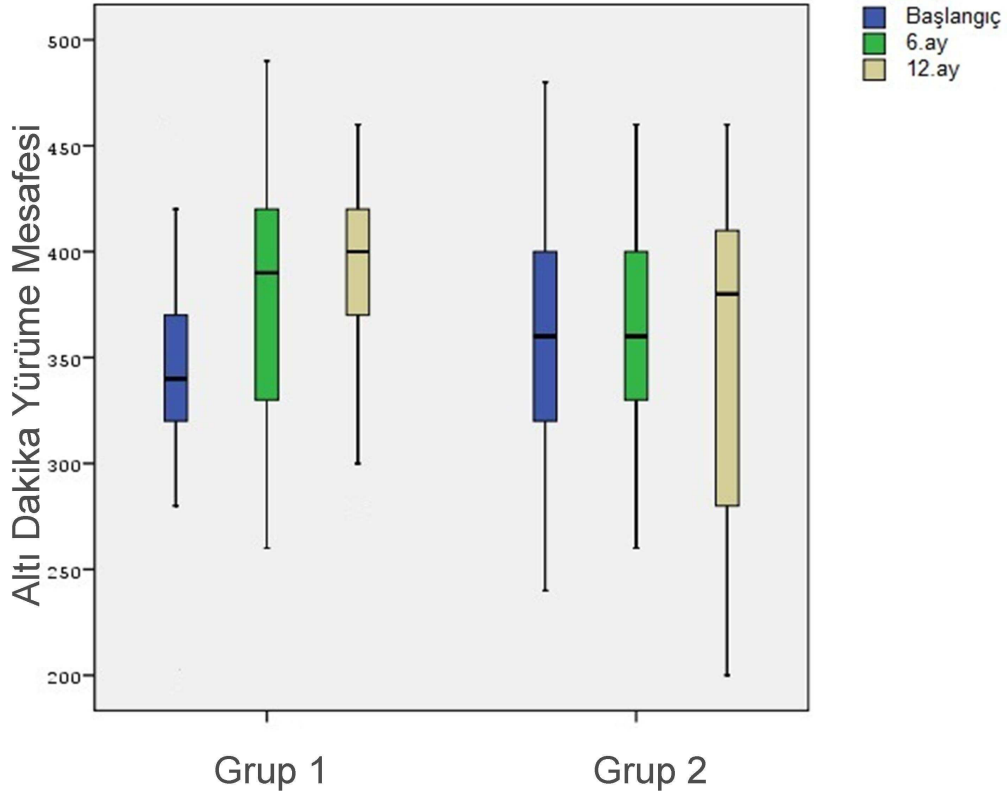
BORG Dispne Skoru	Başlangıç	12.ay	P değeri
Grup 1	0,8±1,5	0,3±0,6	0,262
Grup 2	1,0±1,8	0,5±1,0	0,169

4.2.1.5. Altı Dakika Yürüme Testi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi :

Grup 1 ve Grup 2 olguların 12 aylık izlemlerinde elde edilen Altı Dakika Yürüme Testi (6 DYT) değerleri Tablo 17 ve Şekil 6' da sunulmuştur. Yalnızca Grup 1' de yürüme mesafesinde artış saptanmıştır , ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşamamıştır (p = 0.084) (Tablo 17, Şekil 6).

Tablo 17: Olguların başlangıç ve 12.ayda değerlendirilen Altı DYT değerleri

Altı DYT	Başlangıç	12. ay	p değeri
Grup 1	353,1±63,4	386,3±55	0,084
Grup 2	361,3±70,2	358,8±76,2	0,915



Şekil 6: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde Altı DYT değerlerinin değişimi.

4.2.1.6. Arter Kan Gazlarının (AKG) Değerlendirilmesi:

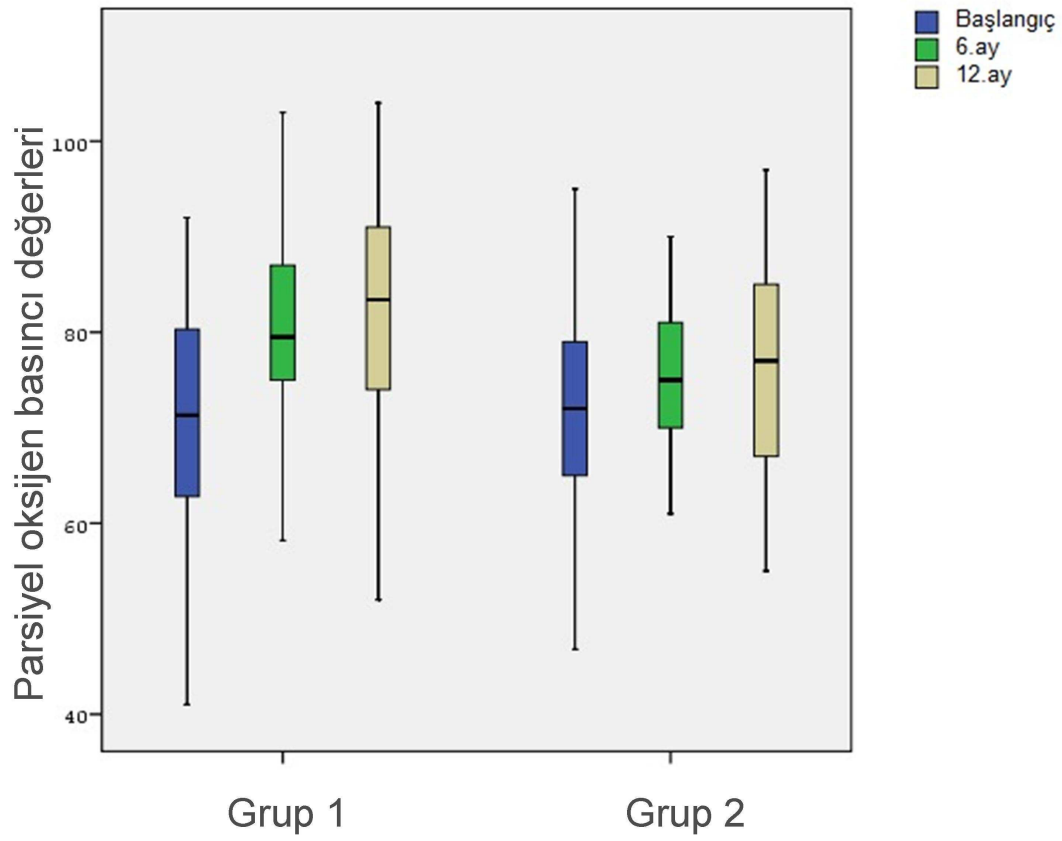
Grup 1 ve Grup 2 olgularda AKG bulguları Tablo 18, 19 ve Tablo 20’de gösterilmiştir.

Yalnızca Grup 1’de parsiyel oksijen basıncı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 18 , Şekil 7).

Hem Grup 1 hem de Grup 2’de oksijen saturasyonu değerlerinde izlem süresinde artış olduğu görülmüştür (Tablo 20, Şekil 10) . Buna karşılık sadece Grup 1’de saturasyon değerlerinde görülen artış istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın olarak bulunmuştur ($p=0.052$).

Tablo 18: Olguların başlangıç ve 12.ayda değerlendirilen parsiyel oksijen basıncı değerleri

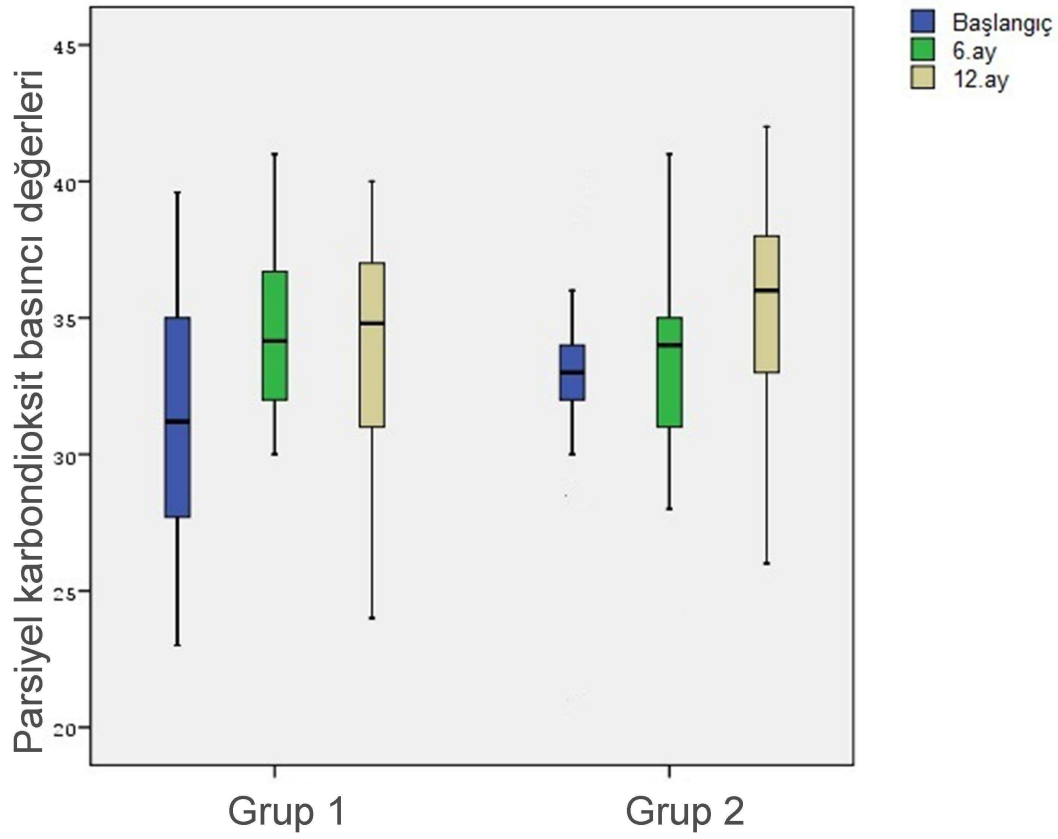
PaO₂ (mmHg)	Başlangıç	12. ay	p değeri
Grup 1	70±13,6	81±13,8	0,016
Grup 2	71,6±11,7	76,2±11,8	0,227



Şekil 7: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde parsiyel oksijen basıncı değişimi

Tablo 19: Olguların başlangıç ve 12.ayda değerlendirilen parsiyel karbondioksit basıncı değerleri

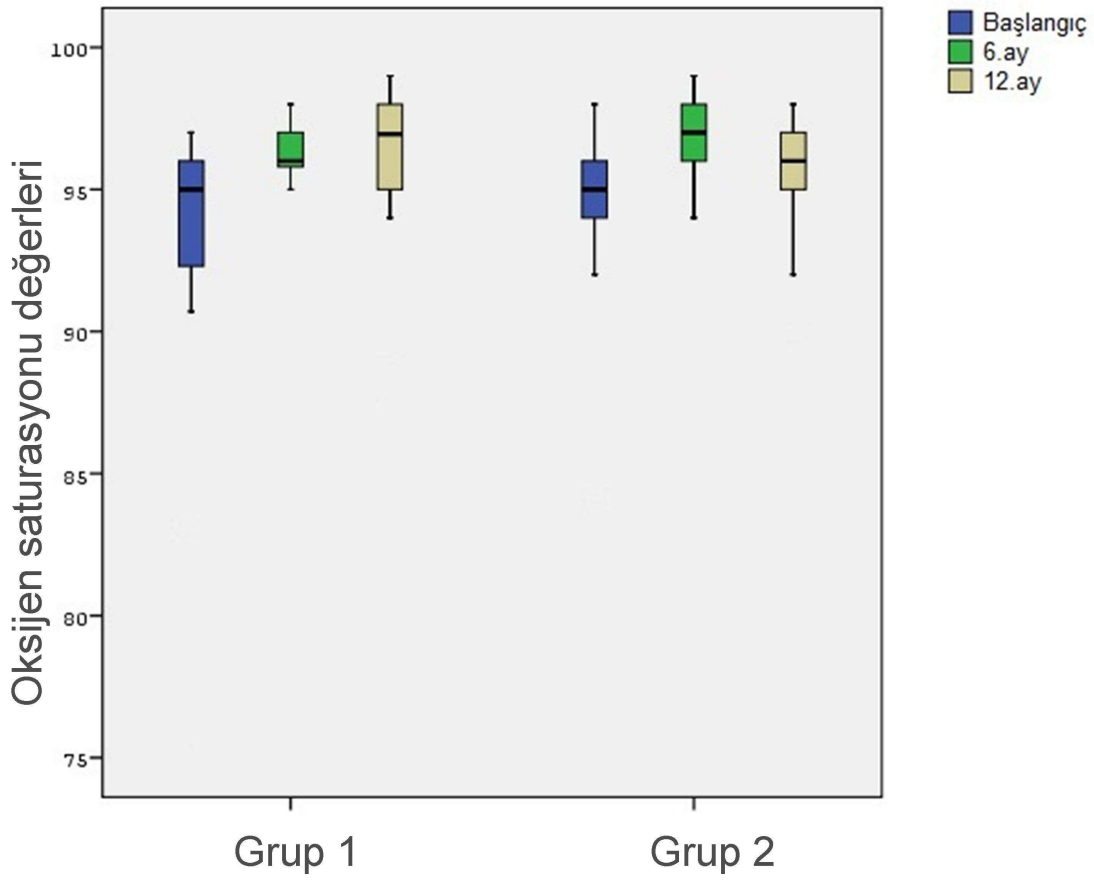
PaCO ₂ (mmHg)	Başlangıç	12. ay	p değeri
Grup 1	31,2±4,5	33,5±4,6	0,126
Grup 2	33,1±3,8	34,8±4,7	0,219



Şekil 8: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde parsiyel karbondioksit basıncı değişimi

Tablo 20: Olguların başlangıç ve 12.ayda değerlendirilen oksijen saturasyonu değerleri

SaO ₂ (%)	Başlangıç	12. ay	P değeri
Grup 1	93,1±5,0	95,9±3,0	0,052
Grup 2	94,3±2,9	95,2±2,4	0,227



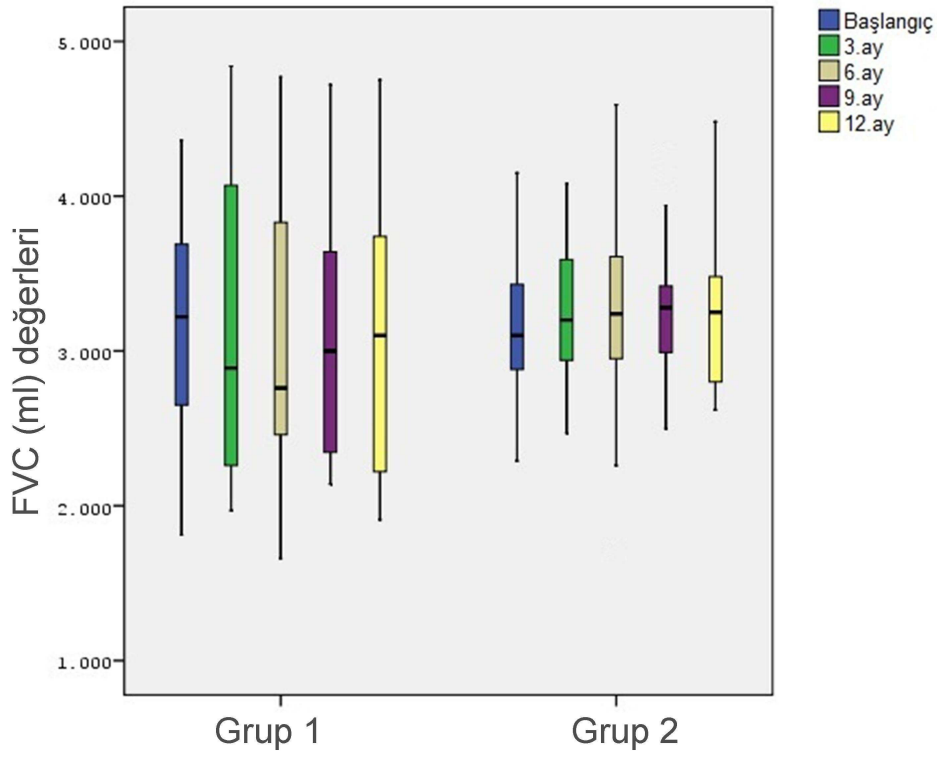
Şekil 9: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde oksijen saturasyonu değişimi

4.2.1.7. Solunum Fonksiyon Testlerinin Değerlendirilmesi:

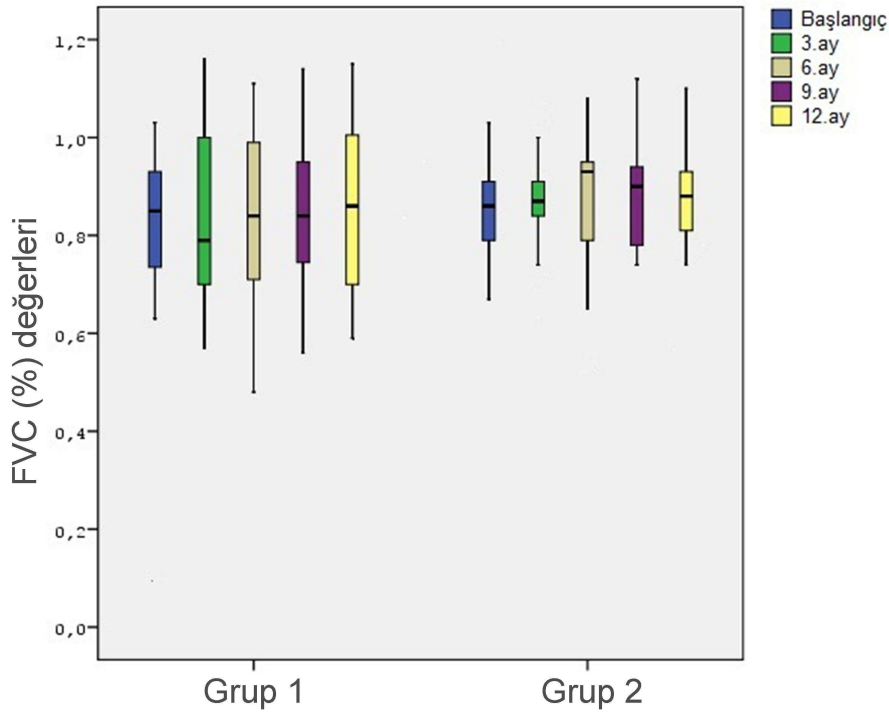
Grup 1 ve Grup 2 olgularda solunum fonksiyon testi parametreleri Tablo 21’de gösterilmiştir. Her iki grupta da FVC (ml), FVC (%), FEV1 (ml), FEV1 (%) ve FEV1/FVC (%) değerleri başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda değerlendirilmiş ve izlem süresinde solunum fonksiyon testi değerlerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (Şekil 10, 11, 12, 13, 14).

Tablo 21: Olguların başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda değerlendirilen solunum fonksiyon testi değerleri

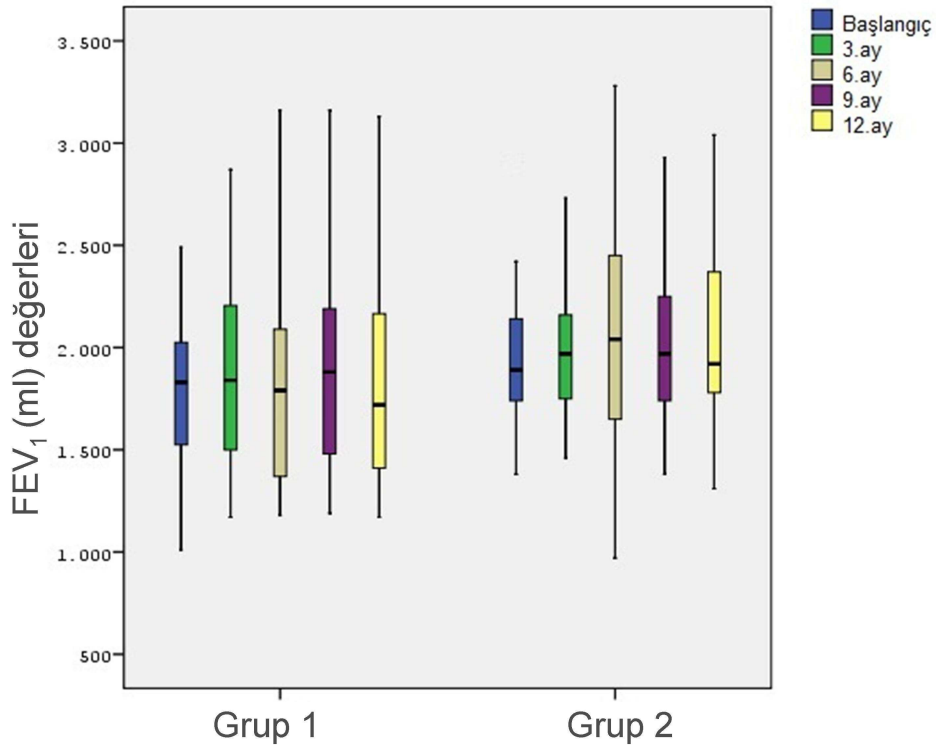
	Başlangıç	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	p
FVC (ml)						
Grup 1	3127,0±755,5	3086,3±922,0	3120,5±868,6	3121,0±813,0	3121,0±926,0	0,983
Grup 2	3115,0± 608,7	3275,0±531,4	3294,4±712,5	3318,0±546,7	3274,0±568,2	0,306
FVC (%)						
Grup 1	80,5±19,5	83,6±17,7	84,9±18,2	85,4±16,2	84,9±18,2	0,819
Grup 2	82,4±11,6	86,6±10,9	87,4±13,6	88,8±11,0	88,5±10,1	0,301
FEV₁ (ml)						
Grup 1	1820,4±413,8	1844,0±521,9	1842,5±545,7	1893,1±517,1	1855,2±552,4	0,707
Grup 2	2028,6±459,0	2079,4±397,9	2083,8±569,6	2072,3±449,0	2044,7±444,4	0,166
FEV₁ (%)						
Grup 1	63,5±9,5	63,9±12,6	62,6±14,6	65,5±12,7	65,0±13,4	0,637
Grup 2	67,2±9,1	71,0±9,7	71,1±14,1	71,4±11,5	73,4±12,2	0,105
FEV₁/FVC(%)						
Grup 1	58,9±7,4	60,4±8,7	59,4±9,4	60,7±7,2	60,1±8,4	0,193
Grup 2	61,1±6,2	62,9±5,1	63,1±5,7	62,2±5,6	62,1±6,6	0,687



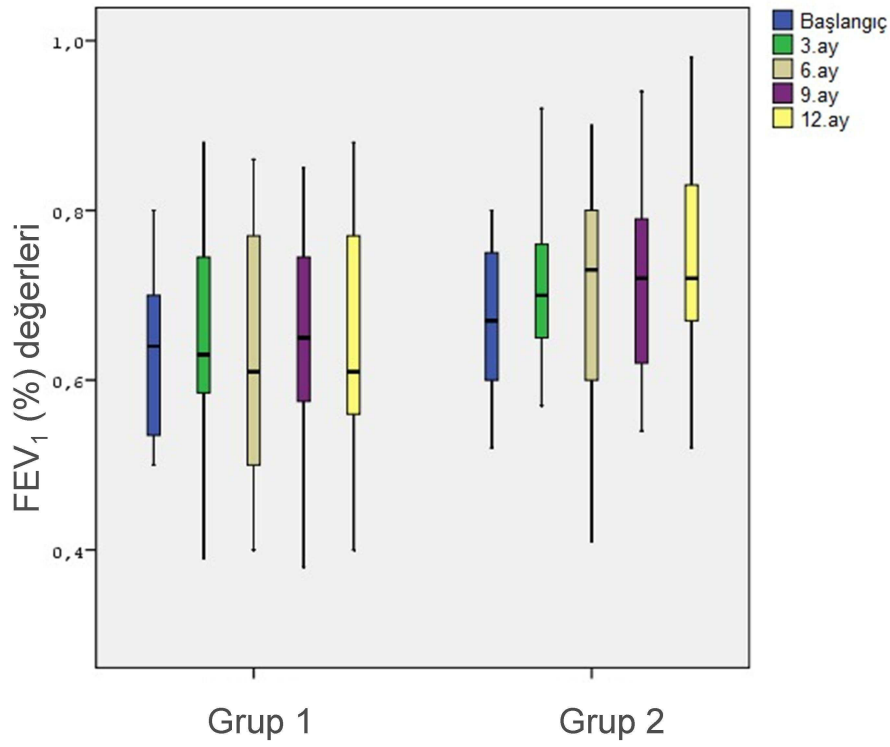
Şekil 10: Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde FVC (ml) değerlerinin değişimi



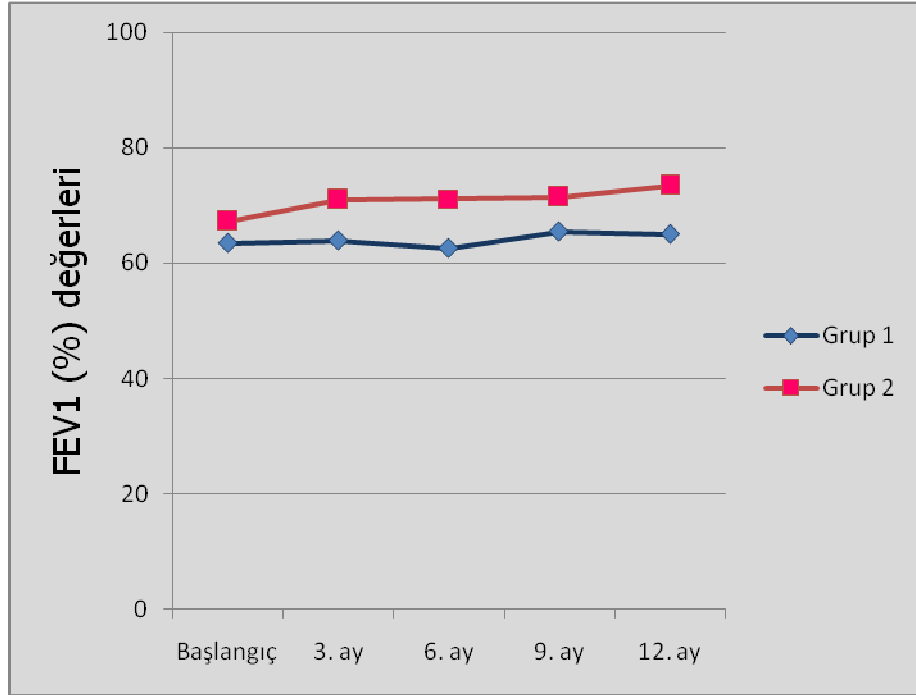
Şekil 11: Grup 1 ve Grup 2'de izlem süresinde FVC (%) değerlerinin değişimi



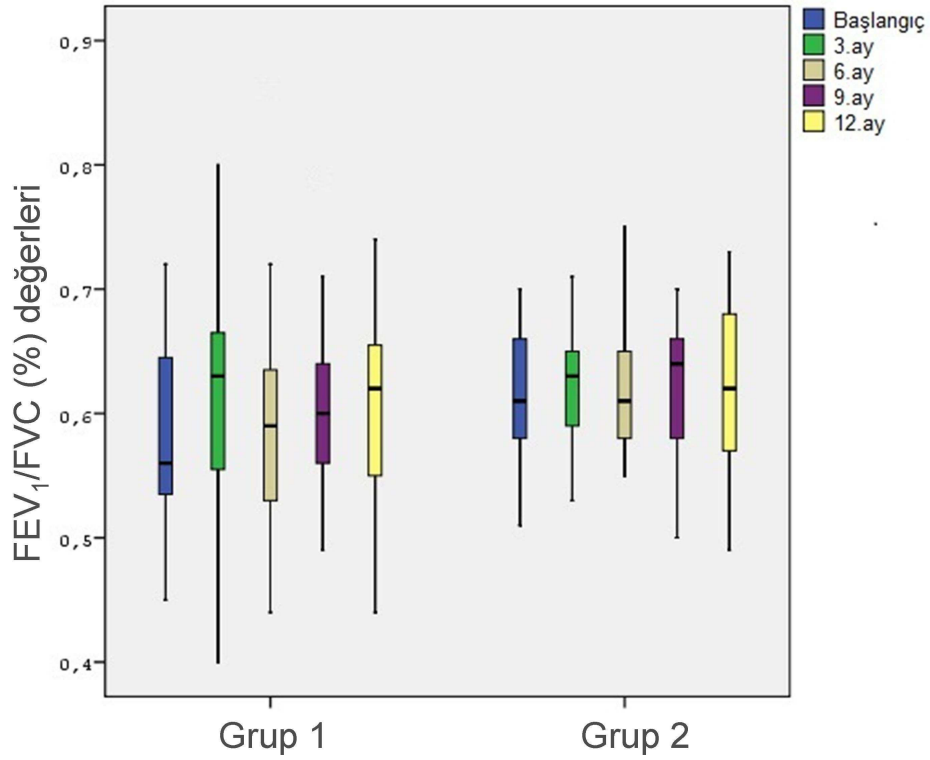
Şekil 12: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde FEV₁ (ml) değerlerinin değişimi



Şekil 13A: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde FEV₁ (%) değerlerinin değişimi



Şekil 13B: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde FEV₁ (%) değerlerinin değişimi



Şekil 14: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde FEV₁/FVC(%) değerlerinin değişimi

4.2.1.8. Akciğer Hacimlerinin Değerlendirilmesi:

Grup 1 ve Grup 2 olgularda akciğer hacimleri parametreleri {inspiratuar kapasite (IC), fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC), inspiratuar kapasite / total akciğer kapasitesi oranı (IC/TLC)} Tablo 22’de gösterilmiştir.

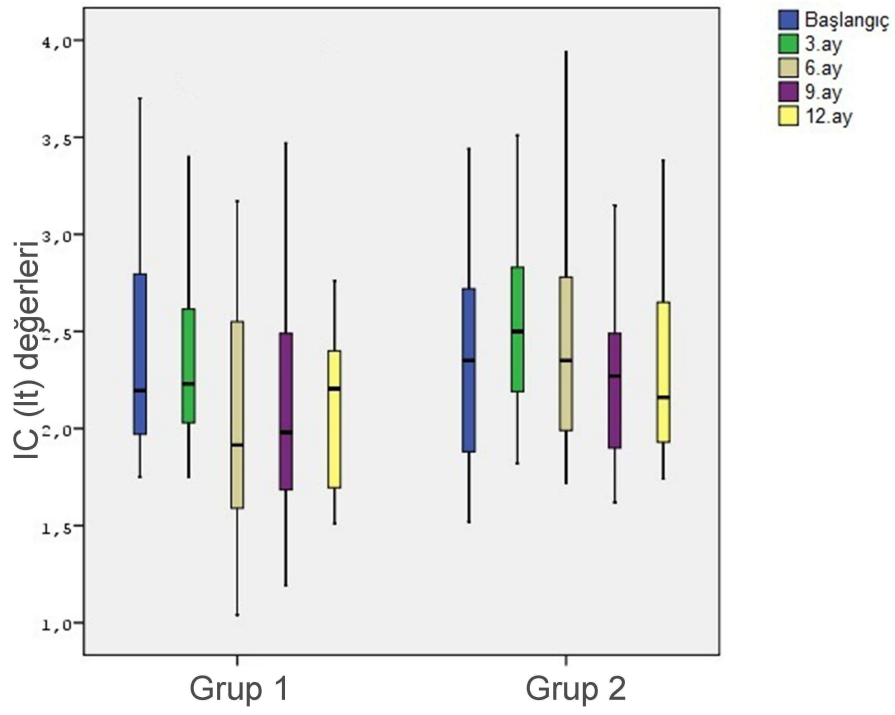
Grup 1’de IC değerlerinde izlem süresinde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 22, Şekil 15A ve 15B). Grup 2’de ise izlem süresinde IC değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. İki grup arasında başlangıç, 3. ay, 6. ay, 9. ay ve 12. ay IC değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır.

Her iki grupta da başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda FRC değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir (Tablo 22, Şekil 16).

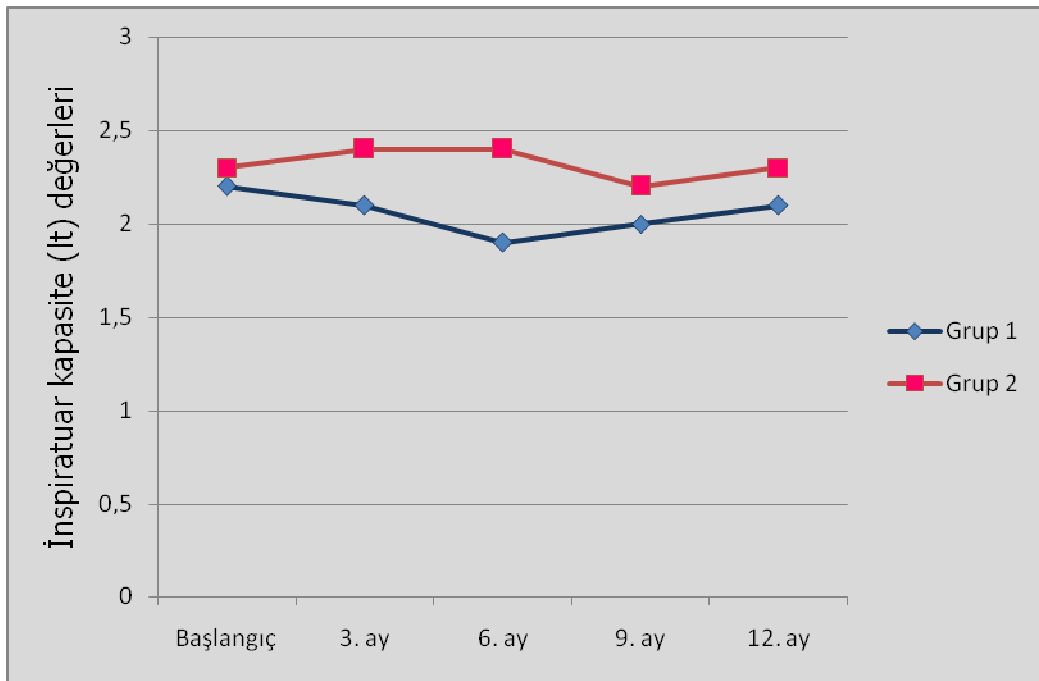
Grup 1’de IC / TLC değerlerinde izlem süresinde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 22, Şekil 17). Grup 2’de ise izlem süresinde IC / TLC değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır.

Tablo 22: Olguların başlangıç, 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ayda değerlendirilen akciğer volümleri değerleri

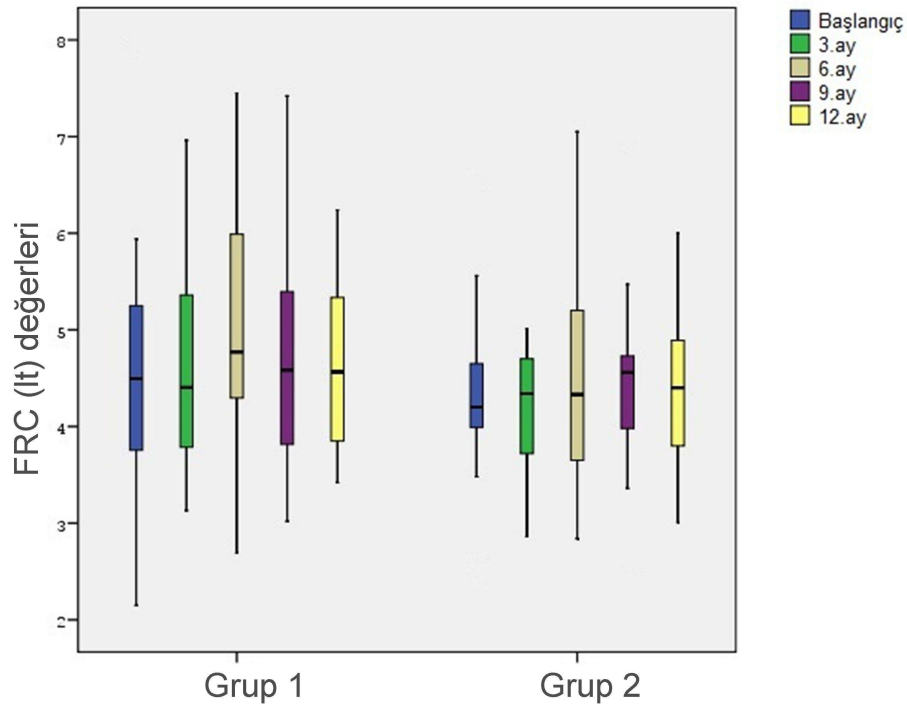
	Başlangıç	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay	p değeri
IC (lt)						
Grup 1	2,2±0,6	2,1±0,6	1,9±0,6	2,0±0,6	2,1±0,6	0,003
Grup 2	2,3± 0,5	2,4±0,4	2,4±0,5	2,2±0,4	2,3±0,5	0,113
FRC (lt)						
Grup 1	4,4±1,3	4,4±0,9	4,7±1,2	4,6±1,1	4,6±0,9	0,484
Grup 2	4,4±0,9	4,1±0,6	4,5±1,0	4,4±0,9	4,2±0,7	0,269
IC/TLC (%)						
Grup 1	34,5±7,4	33,2±8,3	29,1±8,8	30,0±9	31,8±7,1	0,002
Grup 2	33,2±8,8	37,5±5,8	35,4±9,0	33,8±7,1	35,6±7,6	0,112



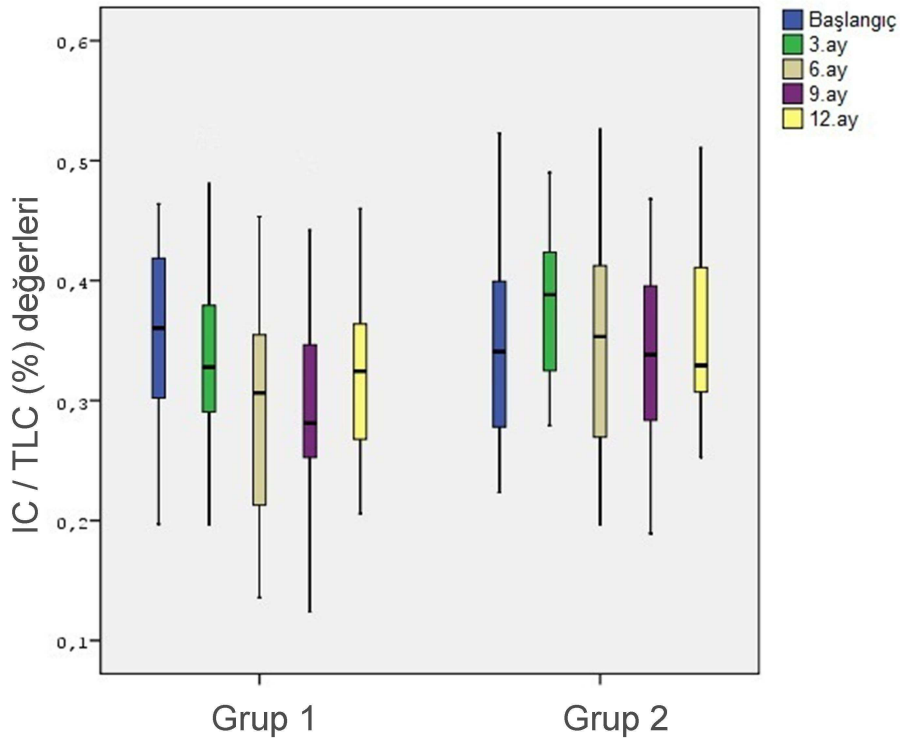
Şekil 15A: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde IC(lt) değerlerinin değişimi.



Şekil 15B: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde IC(lt) değerlerinin değişimi.



Şekil 16: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde FRC(lt) değerlerinin değişimi.



Şekil 17: Grup 1 ve Grup 2’de izlem süresinde IC / TLC(%) değerlerinin değişimi

5. TARTIŞMA

KOAH; genellikle progresif, kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterli akciğer ve havayollarında artmış kronik yangısal yanıt gözlenen, önlenabilir ve tedavi edilebilir, yaygın bir hastalıktır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın ağırlığına katkıda bulunmaktadır (2).

KOAH tedavisinin ana hedefleri hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, semptomların giderilmesi, egzersiz toleransının artırılması, sağlık durumunun iyileştirilmesi, yaşam süresinin uzatılması, komplikasyonların önlenmesi ve tedavisi, alevlenmelerin önlenmesi ve tedavisi ve mortalitenin azaltılmasıdır (2).

Son yıllarda, KOAH tedavisine ilişkin, büyük ve önemli çalışmalar yayınlanmıştır ve bu çalışmalar, KOAH tedavisinden beklentilerimizin yükselmesini sağlamıştır. İlk kez, sigara bırakılması dışında bir tedavi girişiminin, KOAH' taki olumsuz fonksiyonel seyri yavaşlatabileceği gösterilmiştir (44, 55)

2011 yılından önce yayınlanan tüm KOAH tanı ve tedavi rehberleri orta KOAH' ta (FEV_1 : %50-80) tek veya kombine bronkodilatör kullanılmasını, inhale steroidlerin sadece ağır KOAH' ta ve/veya sık alevlenme geçiren hastalarda kullanılmasını önermektedirler (1). Gerçekten de, hem antikolinerjik, hem de beta-2 agonistler, bu hasta grubunda anlamlı düzeyde bronkodilatasyon sağlamakta ve semptomları hafifletmektedir (57). Uzun etkili beta-2 agonistler ve antikolinerjikler tek başlarına kullanıldıklarında, KOAH tedavi beklentilerinin tümünü karşılamamıştır; uzun etkili beta-2 agonistler FEV_1 'i artırmış, yıllık FEV_1 düşüşünü yavaşlatmış, uzun etkili antikolinerjikler yaşam kalitesini iyileştirmiş, FEV_1 'i artırmıştır (56).

Son yıllarda yayınlanan pek çok çalışmada, uzun etkili beta agonistlere inhale steroid eklenmesinin hem bronkodilatasyon hem de alevlenme sıklığı üzerindeki olumlu etkilerin daha da belirginleşmesini sağladığı gözlenmiştir (26, 44, 48, 55, 57). Klinik parametrelerde görülen bu olumlu etkileşimin hücresel düzeyde de kanıtları vardır. Antiinflamatuvar olan inhale steroidler, beta-2

reseptör sayısını ve duyarlılığını arttırmakta, beta-2 agonistlerin beta-2 reseptörlere bağlanmasını güçlendirmekte ve beta-2 agonistlere karşı gelişen toleransı azaltmaktadır; beta-2 agonistler de steroidlerin, etkilerini gösterecekleri hücre nukleusuna daha etkin taşınmalarını sağlamaktadır (59, 60).

Önceki çalışmalar temel olarak ağır KOAH' lılarda yapılmış olmakla birlikte, hasta popülasyonunun yaklaşık %30-40' ı orta KOAH'lı hastaları da kapsamıştır. Çalışma verileri daha ayrıntılı değerlendirildiğinde, hem antikolinergik hem de inhale steroid + uzun etkili beta-2 agonist etkinliğinin tüm evrelerde benzer düzeylerde olduğu; hatta FEV₁' deki azalma hızı incelendiğinde, ilaç etkinliğinin orta KOAH' ta, çok ağır KOAH' a göre daha belirgin olduğu görülmüştür. Bunun nedeni, FEV₁' deki azalmanın orta KOAH' ta en yüksek düzeyde olması olarak yorumlanmıştır (47).

Bu çalışmanın protokolünün hazırlandığı dönemde geçerli olan önceki GOLD rehberleri orta - çok ağır KOAH olgularında yapılan çalışmalara dayanarak, orta KOAH olgularında uzun etkili bronkodilatörlerin tek başına veya diğer bronkodilatörlerle birlikte kullanılmasını önermektedir (1). Buna karşılık, bu araştırmada uzun etkili antikolinergik ile bir inhale steroid / uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonunun etkinlik ve güvenliliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu seçimin nedenleri, TORCH çalışmasında, orta KOAH' lılarda uzun etkili beta agonistlerin inhale steroidlerle kombinasyonunun tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek klinik etkinlik gösterdiğinin saptanması ve pratik yaşamda kombinasyon preparatlarının çok daha sık kullanılmalarıdır. Bu düşünceleri destekler şekilde, bu çalışmaya alınan hastaların da önceki tedavileri sorgulanıldığında, %63.6 sının (28/44) uzun etkili bronkodilatör – inhale steroid kombinasyonu, %22.7 sinin (10/44) yalnızca uzun etkili bronkodilatör kullandığı saptanmıştır.

2011 yılında güncellenen GOLD rehberinde tedavi önerileri yeniden gözden geçirilmiş ve olumsuz bir olay gelişme riskinin yüksek olduğu (ağır KOAH' lı ve/veya sık alevlenme geçiren) hastalarda (Grup C ve D) ilk iki seçenek olarak inhale steroid + uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu ile uzun etkili antikolinergikler önerilmiştir (2). Bu çalışmaya alınan hastaların 17'si

(Grup 1' de 9 , Grup 2' de 8 hasta) önceki yılda en az iki alevlenme geçirmiştir. Dolayısıyla, karşılaştırma ilaçları (salmeterol flutikazon propionat 2 x 50/500 µg/gün ve tiotropium 18 mcg/gün) büyük oranda yeni GOLD önerileriyle uyumludur ve çalışma protokolü klinik açıdan geçerlidir.

Salmeterol flutikazon propionat tedavi kombinasyonu protokolü uygulanan Grup 1 ile tiotropium tedavi protokolü uygulanan Grup 2 olgularda bir yıllık izlem süresinde yapılan ölçüm ve değerlendirmeler karşılaştırıldığında, her iki grupta da, KOAH değerlendirme Testi (CAT) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düzelmeler sağlandığı görülmüştür ($p < 0.05$). Ancak, her iki gruptaki bu düzelmeler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, parsiyel oksijen basıncı değerlerinde bir yıllık izlem süresinde yalnızca Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir. Hem Grup 1 hem de Grup 2'de oksijen saturasyonu değerlerinde izlem süresinde artış olduğu görülmüştür. Buna karşılık sadece Grup 1'de saturasyon değerlerinde görülen artış istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın olarak bulunmuştur ($p = 0.052$). Grup 1'de altı dakika yürüme mesafesinde saptanan artış istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte klinik açıdan anlamlılık sınırı (minimum clinically important difference) kabul edilen 54 m' ye çok yakın düzeydedir ($p = 0.084$).

Diğer yandan, Grup 1'de inspiratuar kapasite (IC) ve inspiratuar kapasite / toplam akciğer kapasitesi (IC/TLC) değerlerinde izlem periyodunda tedaviye rağmen istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. İnspiratuar kapasitedeki bu azalma temel olarak 6. ay ölçümüyle sınırlıdır. Ayrıca, iki grup arasında akciğer volümlerindeki değişim açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Bir yıllık izlem süresinde FEV₁ değerinde sağlanan ortalama artış Grup 1'de 44 ml, Grup 2'de 99 ml olmuştur; ancak bu artışlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, FVC düzeylerinde de anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.

Grup 1'de bir yıllık izlem süresinde toplam alevlenme sayısının daha az, ilk alevlenmeye dek geçen sürenin daha kısa olduğu gözlenmekle birlikte, iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir (Grup 1'de

toplam alevlenme sayısı $1,2 \pm 1,7$, Grup 2’de ise $2,1 \pm 2,2$; Grup 1’de ilk alevlenmeye dek geçen süre $4,1 \pm 4,0$ ay, Grup 2’de ise $4,2 \pm 3,3$ ay). Alevlenmelerin verileri incelendiğinde evde idare edilen, acil servise başvuran, polikliniğe başvuran ve hastaneye yatırılan olgu oranlarında da iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sadece Grup 1’de bir hastada izlemde gelişen pnömoni nedeni ile yoğun bakım ünitesine yatış gereksinimi olmuştur. İki grupta da antibiyotik kullanımı gerektiren alevlenme oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Her iki grupta sadece birer hastada steroid kullanımı gerektiren alevlenme gelişmiştir.

Literatürde halen orta KOAH’ a özgül olarak yapılmış, inhale steroid + beta-2 agonist kombinasyonunun, bu evrede diğer temel seçenek olan uzun etkili antikolinergiklerle karşılaştırmalı çalışması bulunmamaktadır. İzleyen bölümde, bu iki ilaç grubunun orta-ağır-çok ağır KOAH olgularındaki tedavi etkinliklerinin karşılaştırıldığı çalışmaların temel sonuçları özetlenmiştir.

Wedzicha ve arkadaşlarının (26) yaptığı INSPIRE çalışmasında, önceki yılda KOAH alevlenme öyküsü olan, postbronkodilatör $FEV_1 < \%50$ olan ağır-çok ağır KOAH hastalarına iki yıl süreyle günde 2 kez 50/500 mcg salmeterol + flutikazon propionat kombinasyonu ya da günde 1 kez 18 mcg tiotropium bromür uygulanmış, orta ve/veya şiddetli alevlenme oranları ve alevlenmelerle ilişkili olabilecek sağlık durumu, mortalite, yan etki ve çalışmadan ayrılma gibi sonuçlar karşılaştırılmıştır. Yıllık alevlenme oranı salmeterol + flutikazon propionat kombinasyon grubunda 1,28, tiotropium grubunda 1,32 olup, fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.656$). Salmeterol + flutikazon propionat kombinasyon tedavisi tiotropium tedavisine göre daha iyi sağlık durumu ($p=0.038$), daha düşük mortalite oranı ve daha az sayıda hastanın çalışmadan ayrılması ile ilişkili bulunmuştur. Toplam alevlenme sayıları iki grupta benzer düzeylerde olmakla birlikte, salmeterol + flutikazon propionat grubunda tiotropium grubuna göre, antibiyotik gerektiren alevlenme ve pnömoni daha fazla, sistemik steroid gerektiren alevlenme daha az düzeyde gözlenmiştir. Bu çalışmada salmeterol + flutikazon propionat sistemik steroidlere duyulan ihtiyacı azaltırken sağlık durumunu da iyileştirmiştir. SGRQ toplam skoru

salmeterol + flutikazon propionat grubunda tiotropium grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (fark 2,1 birim, $p=0.038$). Bizim çalışmamızda da yıllık alevlenme oranı salmeterol + flutikazon propionat kombinasyon grubunda 1,23 ve tiotropium grubunda 2,09 bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine erişmemiştir ($p=0.070$). Her iki grupta antibiyotik ve sistemik steroid gerektiren alevlenme oranları arasında fark saptanmamıştır. İki grupta da CAT skorlarında izlem süresinde anlamlı azalma saptanmakla birlikte, iki grup arasında azalma oranları açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuç olarak her iki tedavi farklı mekanizmalarla benzer alevlenme oranları ve CAT ile değerlendirilen yaşam kalitesinde benzer düzeyde iyileşme sağlamıştır.

Vogelmeier ve arkadaşlarının (50) yaptığı, son yıl içinde en az bir alevlenme öyküsü olan toplam 7376 orta, ağır ve çok ağır KOAH hastasının dahil edildiği bir yıllık, randomize, çift-kör, çift-dummy, paralel grup şeklinde tasarlanmış POET çalışmasında, günde bir kez 18µg dozunda tiotropium alan grup ile günde iki kez 50 µg salmeterol alan grup ilk alevlenme zamanı, orta veya ağır alevlenme insidansı, mortalite ve ciddi advers olaylar açısından değerlendirilmiştir. Tiotropium grubunda ilk alevlenmeye kadar geçen süre 187 gün, salmeterol grubunda 145 gün olarak saptanmıştır ($p<0.001$). Ayrıca tiotropium grubunda alevlenme gelişme riskinin salmeterol grubuna göre %17 oranında daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). Yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakma oranları her iki grupta benzer bulunmuştur. Mortalite oranları tiotropium grubunda %1.7, salmeterol grubunda %2.1 düzeyinde saptanmıştır. Sonuç olarak, orta-ağır-çok ağır evre KOAH olgularında alevlenmeleri önlemede tiotropium salmeterole göre daha etkili bulunmuştur. Bizim orta KOAH olgularını değerlendirdiğimiz çalışmamızda ilk alevlenmeye kadar geçen süre salmeterol + flutikazon propionat grubunda $4,1\pm4,0$ ay (yaklaşık 123 gün) , tiotropium grubunda ise $4,2\pm3,3$ ay (yaklaşık 126 gün) olarak saptanmıştır; iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna karşılık, alevlenme sayıları kombinasyon tedavisi alan grupta, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, daha düşüktür. İki çalışma arasında, alevlenme sayılarında görülen farklı sonuçların en olası açıklaması, POET çalışmasında tek başına

salmeterol, bizim çalışmamızda salmeterol-flutikazon kombinasyonu kullanılmasıdır. Bu tür çalışmaları derleyen meta-analizlerde de uzun etkili beta agonistlere inhale steroid eklenmesinin alevlenme sıklığını anlamlı düzeyde azalttığı gösterilmiştir (64). Bu açıklamayı destekler şekilde, INSPIRE çalışmasında, İKS-LABA kombinasyonu grubunda tiotropiuma benzer düzeyde alevlenme geliştiği gözlenmiştir.

Calverley ve arkadaşlarının (44) yaptığı TORCH çalışması, bronkodilatatör öncesi FEV₁ değeri beklenenin <%60'ı olan 6112 orta/ağır evre KOAH hastası ile yürütülmüş, üç yıl süreli, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. TORCH çalışmasının subgrup analizinde, salmeterol + flutikazon propionat kombinasyonu ile orta KOAH olgularında plaseboya göre, yaşam kalitesinde -3.7 ünite iyileşme, FEV₁'de 101 ml artış, alevlenmelerde %31 azalma, yıllık FEV₁ kaybında 16 mL azalma ve mortalitede %33 azalma saptanmıştır (47). TORCH çalışmasında salmeterol + flutikazon propionat kombinasyonu, bütün GOLD evrelerinde orta-ağır dereceli alevlenmeleri azaltmış, genel sağlık durumu ve FEV₁'de düzelleme sağlamıştır. Bu sonuçlar, genel olarak bizim çalışmamızda elde edilenlere (alevlenme sıklığında %44.8 azalma, FEV₁ de 44ml artış, CAT skorunda 7.5 puan düzelleme) benzer özelliktedir ve orta KOAH' lı hastalarda salmeterol + flutikazon propionat kombinasyonunun etkili bir tedavi seçeneği olduğunu düşündürmektedir (44).

Celli ve arkadaşlarının (61) yaptığı, TORCH çalışmasının post-hoc analizinde, 5343 orta ve ağır KOAH hastasında FEV₁ azalma hızları değerlendirilmiştir. FEV₁ değerinde düzeltilmiş azalma plasebo ile 55 mL/yıl, salmeterol ile 42 mL/yıl, flutikazon propionat ile 42 mL/yıl, salmeterol + flutikazon propionat ile 39 mL/yıl olarak bulunmuştur. Alevlenme oranı sık olan hastalarda FEV₁ azalması daha hızlı olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak, ilk kez, akciğer fonksiyonlarında hızlanmış azalma ile karakterli bir hastalık olan KOAH' ta salmeterol, flutikazon ya da bu iki ilacın kombinasyonunun FEV₁ azalma hızında görece yavaşlama sağlayabildiği gösterilmiştir.

Decramer ve arkadaşlarının (62) yaptığı UPLIFT çalışmasının 2739 orta KOAH' lı hastayı içeren subgrup analizinde FEV₁ azalma hızı değerlendirilmiş

ve tiotropium grubunda postbronkodilatatör FEV₁ azalma hızı 43 mL/yıl, plasebo grubunda 49 mL/yıl olarak saptanmıştır (p=0.024). Tiotropium da orta evre KOAH hastalarında postbronkodilatatör FEV₁ değerindeki azalma hızını düşürebilmektedir.

Calverley ve arkadaşları (63) TRISTAN çalışmasında benzer bir subgrup analizi yapmışlardır ve hastaları FEV₁'in beklenenin <%50'si ve >%50'si olmasına göre ayırarak, tedavinin etkinliğinde fark olup olmadığını araştırmışlardır. Akciğer fonksiyonunun, FEV₁'den bağımsız olarak, aktif tedavi ile iyileşme gösterdiği saptanmıştır; salmeterol, flutikazon ve salmeterol+flutikazon grupları arasında en fazla düzelme kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda gözlenmiştir. Yalnızca daha ağır evrede olanlarda alevlenmelerde azalma bildirilmiştir, ancak hem genel sağlık durumu hem de nefes darlığı FEV₁'den bağımsız olarak aktif tedavi ile düzelme göstermiştir. Bu bulgular, TORCH çalışmasına benzer şekilde, salmeterol + flutikazon propionatın orta KOAH' lı hastalarda da kullanılabileceği yönünde kanıt sağlamaktadır.

Bu olumlu etkilere karşılık, TORCH ve INSPIRE çalışmalarında salmeterol + flutikazon propionat grubunda tiotropium grubuna oranla daha fazla pnömoni bildirilmiştir. Pnömoni insidansındaki bu artış bu çalışmaların her ikisinde de salmeterol + flutikazon propionat ile tedavi edilen grubun sağlık durumunu ya da mortalitesini olumsuz etkilememiştir. Bizim çalışmamızda, olasılıkla hasta sayısının azlığı ile ilişkili olarak, her iki grupta istenmeyen olay oranı çok düşük ve benzer düzeylerde dir.

Aaron ve arkadaşlarının (48) yaptığı OPTIMAL çalışmasında, önceki yılda sistemik kortikosteroid veya antibiyotik kullanımını gerektiren en az iki alevlenme öyküsü olan, postbronkodilatatör FEV₁/FVC<%70 ve postbronkodilatatör FEV₁<%65 olan orta-ağır KOAH hastalarında tiotropiumun tek başına kullanımı ile salmeterol ya da salmeterol + flutikazon propionat kombinasyonlarına eklenmesinin klinik etkisi araştırılmıştır. Orta ve ağır KOAH' ı olan 449 hasta bir yıl süresince alevlenme oranları, toplam alevlenme sayısı, KOAH ve hospitalizasyon sayısı, yaşam kalitesi, nefes darlığı indeksi ve FEV₁

değerleri açısından değerlendirilmiştir. Salmeterol ve salmeterol + flutikazon propionat tedavilerinin tiotropiuma eklenmesi ile alevlenmelerde azalma saptanmamıştır. Ancak tiotropiuma kombinasyon tedavisi eklenmesi ile FEV₁ değerinde 86 mL , plasebo eklenmesi ile 27 mL artış olduğu görülmüştür (p =0.049). Ayrıca tiotropiuma kombinasyon tedavisinin eklenmesi ile (üçlü tedaviyle) hospitalizasyon sayısında azalma ve SGRQ ile ölçülen yaşam kalitesinde düzelme saptanmıştır. İlk alevlenmeye kadar geçen süre tiotropium+plasebo grubunda 130 gün, tiotropium+salmeterol grubunda 128 gün, tiotropium+kombinasyon tedavisi grubunda ise 217 gün olarak saptanmıştır. Ancak bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmanın sonuçları ağır KOAH'lı olgularda uzun etkili bronkodilatatlara inhale kortikosteroid eklenmesinin alevlenmeleri azaltılabileceğini göstermiştir. FEV₁ <%65 olan hastalarda sık alevlenme yaşıyor ise tiotropium tedavisine salmeterol + flutikazon propionat tedavisi eklenerek alevlenme sayılarının azaltılması ve yaşam kalitesinin yükseltilmesi sağlanabilmektedir. Bizim sadece orta KOAH olgularını dahil ettiğimiz çalışmamızda tiotropium ya da salmeterol-flutikazon tedavileri verilmiş, üçlü kombinasyon uygulanmamıştır. Orta KOAH' ta üçlü kombinasyon tedavisinin ilaçların tek başına kullanılmasına göre etkinliğine ilişkin başka veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın en temel zayıf yönü, alınan hasta sayısının görece düşük olmasıdır. Düşük olgu sayısı, bazı karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşılmamasına neden olmuş olabilir. Alınma ve dışlama kriterleri tanımlanmış ve sınırlı sürelerde tamamlanması gereken bu tür çalışmalarda olgu sayısının sınırlı olması beklenen bir durumdur.

Sonuç olarak, genel olarak bakıldığında, orta KOAH olgularında tedavide inhale steroid + uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu veya uzun etkili antikolinergik kullanımı solunum fonksiyonları ve yaşam kalitesinde benzer klinik etkinliklere sahiptir. Buna karşılık, yalnızca İKS-LABA kombinasyonu ile parsiyel oksijen basıncı düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış, oksijen saturasyonu değerlerinde ise anlamlı düzeye yakın olabilecek artış

saptanmıştır. Kombinasyon tedavisi alan grupta altı dakika yürüme mesafesinde artış saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Kombinasyon tedavisiyle alevlenme sıklığında da daha belirgin azalma eğilimi gözlenmiş, ancak iki ilacın etkileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuçlar genel olarak literatürdeki ağır KOAH' lı hastalarda yapılan çalışmalarda elde edilen verilerle uyumludur ve sık alevlenme geçiren orta KOAH' lıların tedavi yanıtlarına ilişkin katkı sağlamaktadır.

2011 yılında güncellenen GOLD rehberinde, olumsuz bir olay gelişme riskinin yüksek olduğu (ağır KOAH' lı ve/veya sık alevlenme geçiren) hastalarda (Grup C ve D) ilk iki seçenek olarak inhale steroid + uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu veya uzun etkili antikolinerjik önerilmektedir. Bu çalışmanın sonuçları bu öneriyi desteklemektedir; ancak daha geniş hasta popülasyonlarından elde edilecek veriler , iki ilaç grubunun karşılaştırmalı etkinliği hakkında daha doğru bilgi sağlayacaktır.

6. ÖZET

KOAH; genellikle progresif kalıcı hava akımı kısıtlaması ile karakterize, akciğer ve havayollarında artmış kronik yangısal yanıt ile ilişkili, önlenabilir ve tedavi edilebilir, yaygın bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın ağırlığını ve prognozunu olumsuz etkilemektedir (2).

KOAH tanı ve tedavisi rehberleri orta KOAH' ta (FEV_1 : %50-80) tek veya kombine bronkodilatör kullanılmasını, inhale steroidlerin sadece ağır KOAH' ta ve/veya sık alevlenme geçiren hastalarda kullanılmasını önermektedirler (1). Antikolinerjik ve beta-2 agonistler, bu hasta grubunda anlamlı düzeyde bronkodilatasyon sağlamak ve semptomları hafifletmektedir. Diğer yandan, son yıllarda yayınlanan pek çok çalışmada, uzun etkili beta agonistlere inhale steroid eklenmesinin hem bronkodilatasyon hem de alevlenme sıklığı üzerindeki olumlu etkilerin daha da belirginleşmesini sağladığı gözlenmiştir. 2011 yılında güncellenen GOLD rehberinde de olumsuz bir olay gelişme riskinin yüksek olduğu (ağır KOAH' lı ve/veya sık alevlenme geçiren) hastalarda (Grup C ve D) ilk iki seçenek olarak inhale steroid + uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu veya uzun etkili antikolinerjik önerilmiştir.

Bu nedenlerle, bu çalışmada FEV_1 düzeyi %50-80 arasında olan orta KOAH' lı hastalarda en sık tercih edilen iki ilaç olan uzun etkili antikolinerjik ile bir inhale steroid / uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonunun etkinlik ve güvenliliğinin karşılaştırılması hedeflenmiştir.

Bu amaçla, orta evre KOAH tanısı olan (GOLD - Evre 2), alınma ve dışlama kriterlerine uygun 44 ardışık hasta iki gruba randomize edilmiştir. Birinci gruba salmeterol flutikazon propionat 2 x 50/500 µg/gün kombinasyonu, ikinci gruba ise tiotropium 18 mcg/gün tedavisi uygulanmıştır. Grup 1 ve 2'ye 22'ser olgualınmış, her iki grup arasında yaş ortalamaları, vücut kütle indeksleri, KOAH süreleri, sigara öyküsü, odun-kömür maruziyeti, CAT skorları, BODE indeksleri, BORG dispne skalaları, altı dakika yürüme testi ölçümleri, solunum fonksiyon testleri, akciğer hacimleri ve arter kan gazları değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Bir yıllık izlem süresinde, CAT skorlarında her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı düzelme gözlenmiştir ($p<0.05$). Bu düzelme oranlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. İki grup arasında toplam alevlenme sayıları, ilk alevlenmeye kadar geçen süre, ağır alevlenme sayıları ve alevlenme döneminde antibiyotik ve/veya steroid kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bulgular, iki ilacın farklı mekanizmalarla alevlenme sıklığında benzer düzeyde azalmalar sağladığını göstermektedir. Birinci grupta izlem süresinde FEV₁ değerinde 44 mL, ikinci grupta 99 mL artış saptanmış, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Yalnızca birinci grupta parsiyel oksijen basıncında değerlerinde anlamlı artışlar elde edilmiştir ($p=0.016$). Oksijen saturasyonu değerlerinde izlem süresinde her iki grupta da artış olduğu görülmüştür (Buna karşılık sadece Grup 1’de saturasyon değerlerinde görülen artış istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın olarak bulunmuştur ($p=0.052$). Kombinasyon tedavisi alan grupta altı dakika yürüme mesafesinde artış saptanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır. Bir yıllık izlem döneminde her iki tedavi grubunda önemli bir yan etki ya da istenmeyen olay gözlenmemiştir.

KOAH hastalarında tedavi planlanırken hasta gruplarının değerlendirilmesi önemlidir; bunun da hastaların semptom düzeyi, alevlenme sıklığı, fonksiyonel bozukluğun ağırlığı ve komorbiditeler göz önüne alınarak yapılması gerekmektedir. Tedavinin ana hedefi semptomları ve riski azaltmaktır. Bu çalışma, orta KOAH olgularında tedavide inhale steroid + uzun etkili beta-2 agonist kombinasyonu veya uzun etkili antikolinergik kullanımının benzer klinik etkinliklere sahip olduğunu göstermiştir. Sonuçların değerlendirilmesinde, çalışmanın görece küçük bir popülasyonda yapıldığı ve izlem süresinin bir yıl ile sınırlı olduğu dikkate alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of choronic obstructive pulmonary disease: Executive summary 2006. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available from <http://www.goldcopd.org>. (Accessed December 14,2009).
2. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of choronic obstructive pulmonary disease : Revised 2011. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Available from <http://www.goldcopd.org>. (December 2011).
3. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. COPD 2006; 3: 211-218.
4. Barnes PJ, Celi BR. Systemic manifestations ans comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33: 1165-1185.
5. World Health Organization. World Health Report 2004; Changing History. Geneva, World Health Organization, 2004.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzısıhha Mektebi Müdürlüğü ve Başkent Üniversitesi. Ulusal Hastalık Yüğü ve Maliyet Etkinlik Projesi Hastalık Yüğü Final Raporu 2004. Ankara, Türkiye, 2006.
7. Buist AS, McBurnia MA, Vollmer WM, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): A population-based prevalence study. Lancet 2007; 370: 741-750.
8. Kocabaş A, Hancioğlu A, Turkyilmaz S, et al. Prevalence of COPD in Adana, Turkey (BOLD-Turkey Study). Proceedings of the American Thoracic Society 2006; 3 (Abstract Issue): A543.

9. Pare PD, Stanford AJ, Bai TR. Pathophysiological processes in COPD. Barnes PJ, Buist AS. The role of anticholinergics in COPD and chronic asthma. 1997. First edition; 19-30.
10. James C. Hogg, Fanny Chu, Soraya Utokaparch, et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645-53.
11. Turato G, Zuin R, Saetta M. Pathogenesis and pathology of COPD. *Respiration* 2001; 68: 117-128.
12. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, et al. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1277-1285.
13. Owen CA. Proteinases and Oxidants as Targets in the treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 373-385.
14. GOLD Updates 2008, chapter 4: 24-30.
15. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59: 992-996.
16. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-721.
17. O'Donnell DE. Ventilatory limitations in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exercise* 2001; 33 (7 Suppl): S647-655.
18. Paré PD, Bai TR. Airway wall remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1996; 6:259-263.

19. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770-777.
20. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *EUR Respir J* 2002; 20: 1117-1122.
21. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3: 95-100.
22. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, et al. FEV₁/FVC ratio of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. *Chest* 2006; 130: 200-206.
23. Vollmer WM, Gislason T, Burney P, et al. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009; 34: 588-597.
24. Gürgün A, Erdiñç E. Stabil KOAH tedavisi. *Solunum Sistemi ve Hastalıkları* 2010; 3.3.5; 701-715.
25. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. *Can Respir J* 2007; 14(suppl B): 5B-32B.
26. Wedzicha J, Calverley PMA, Seemungal TA, The Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations by Salmeterol/Fluticasone Propionate or Tiotropium Bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26
27. Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaled devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001; 5: 1-149.

28. Barnes PJ. Beta agonists, anticholinergic and other nonsteroid drugs. In: Albert R, Spiro S, Jett J. (eds). *Comprehensive Respiratory Medicine*. London: Mosby, 1999: 34.1-34.10.
29. Manaker S, Tietze KJ, Wittbrodt ET: Pulmonary pharmacotherapy. In: Fishman AP (ed). *Pulmonary Diseases and Disorders*. Third edition. New York: McGraw-Hill, 1998: 2643-2660.
30. Dowling RB, Johnson M, Cole PJ, Wilson R. Effect of salmeterol on *Haemophilus influenza* infection of respiratory mucosa in vitro. *Eur Respir J* 1998; 11: 86-90.
31. Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 967-75.
32. Cazzola M, Santangelo G, Piccol A, Salzillo A, Matera MG, D'Amtò G, Rossi F. Effect of salmeterol and formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmo Pharmacol* 1994; 7: 103-7.
33. Cook D, Guyatt G, Wong E, et al. Regular versus as-needed short-acting inhaled beta-agonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 85-90.
34. Mahler DA. The effect of inhaled β_2 -agonists on clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S298-S303.
35. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2011; 119: 1661-70.
36. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack RL, Broughton J, et al. Use of a long-acting inhaled beta-2 adrenergic agonist, salmeterol xinafoate in patients with CPOD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-92.

37. Restrepo RD. Use of inhaled anticholinergic agents in obstructive airway disease. *Respir Care* 2007; 52: 833-51.
38. Appleton S, Jones T, Poole P, et al. Ipratropium bromide versus long-acting beta-2 agonists for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3. Art No.: CD006101.
39. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136-42.
40. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002876.
41. Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 54: 287-8.
42. Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-90.
43. Yang IA, Fong KM, SimEH, Black PN, Lasserson TJ. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Apr18; 2: CD002991.
44. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
45. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003794.
46. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in

severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 144-9.

47. Jenkins CR, Jones PW, Calverley PM, et al. Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 2009; 10: 59-68.
48. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferguson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-55.
49. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, et al. Canadian Thoracic Society Recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease-2007 update. *Can Respir J* 2007; 14(suppl B): 5B-32B.
50. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364:1093-103.
51. Jones PW, Harding G, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648.
52. Demir T. KOAH'da Solunum Fonksiyon Testleri. *Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı*. Turgut Yayıncılık 2005; 74-82.
53. Borg GAV. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-381.
54. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 166. pp 111–117, 2002.
55. Donald P. Tashkin, Bartolome Celli, Stephen Senn, et al. 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.

56. Yıldırım N. Orta KOAH'da inhaler kortikosteroid / beta-2 agonist tedavisi. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2010; 58(2): 192-201.
57. Donohue JF, Jan A. van Noord, Eric D. Bateman and et al. A 6- Month, Placebo-Controlled Study Comparing Lung Function and Health Status Changes in COPD Patients Treated With Tiotropium or Salmeterol. *Chest* 2002;122;47-55.
58. Sobieraj DM, White CM, Coleman CI and et al. Benefits and risks of adjunctive inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Clin Ther.* 2008 Aug;30(8):1416-25.
59. Barnes PJ. Scientific rationale for using a single inhaler for asthma control. *Eur Respir J* 2007; 29 (3): 587-95.
60. Johnson M. Corticosteroids; potential beta-2 agonist and anticholinergic interactions in COPD. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 320-5.
61. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in COPD: results from TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:332-8.
62. Decramer M, Celli B, et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1171-78.
63. Calverley P, Pauwels RA, Jones PW, Anderson JA, Vestbo J: The severity of airways obstruction as a determinant of treatment response in COPD. *Int. J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006, 1(3):209-218.
64. Gartlehner G, Hansen RA, et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med.* 2006 May-Jun;4(3):253-62.