

Reversibilite Testi ve Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığındaki Yeri

Özen Kaçmaz Başoğlu, Ertürk Erdoğru

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İzmir

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAİ), bronkodilatör tedavi ile sınırlı reversibilite gösteren ve ilerleyici hava yolu obstrüksiyonu ile tanımlanan bir hastalıktır. Reversibilite testi, KOAİ-astım ayırıcı tanısında çok önemli olan "reversibl" ile "irreversibl" hava yolu obstrüksiyonu ayırımında en sık kullanılan yöntemdir. KOAİ'li hastaların yalnızca %10-30 kadarında bronkodilatör yanıt saptanmaktadır. Reversibilite testi için çok farklı uygulama ve değerlendirme yöntemleri ileri sürülmüş de, genellikle önerilen hava odacığı aracılığıyla ölçülü doz inhaleri ile 400 µg veya nebulizer ile 5 mg salbutamol inhalasyonundan önce ve 20 dakika sonra spirometrik ölçümlerin yapılmasıdır. Bronkodilatör yanıtı değerlendirmede, beklenen birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün (FEV₁) yüzdesi olarak hesaplanan reversibilitenin %12 ve her iki FEV₁ arasındaki mutlak değişiminin 200 ml'nin üzerinde olması esas alınmaktadır. İki hafta 30-40 mg/gün oral prednizolon veya 4-6 hafta süreyle en az 1000 µg beklometazon dipropionat verilerek yapılan geç reversibilite testi ise genellikle tedaviye inhale kortikosteroid eklenmesinin yararlı olup olmayacağını araştırmak için kullanılmaktadır. Reversibilite testi, KOAİ'nde prognozun belirlenmesinde de yararlı bir yöntemdir. Reversibl hastalarda yıllık FEV₁ düşüşünün daha az olduğu ve reversibilite pozitifliğinin olumlu prognoz göstergesi sayıldığı gösterilmiştir. Ayrıca, yıllık FEV₁ düşüşünü hesaplamak için hastaların bronkodilatör öncesi yerine, bronkodilatör sonrası FEV₁ ile izlenmesi gerektiği ileri sürülmektedir. Sonuç olarak, reversibilite testi KOAİ'nde tanı, tedavi, prognoz ve izlem amacıyla kullanılabilen pratik ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Anahtar sözcükler: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, reversibilite testi, bronkodilatör yanıt

Toraks Dergisi, 2002; 3(3): 321-328

ABSTRACT

Reversibility Test and Its Value in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by limited reversibility to bronchodilator therapy and progressive airway obstruction. Reversibility test is widely used to assess the "reversible" and "irreversible" airway obstruction, which is very important in the differential diagnosis of COPD and asthma. Bronchodilator response is found in 10% to 30% of patients with COPD. Although many different methods for performing and evaluating the reversibility have been used, it is usually suggested to obtain spirometry before and 20 minutes after inhalation of salbutamol 400 µg by a metered dose inhaler connected to a spacer or 5 mg via a nebuliser. The best way to define the bronchodilator response is to find a change in forced expiratory volume in one second (FEV₁) of more than 12% of the predicted level and of 200 ml increase as an absolute difference. Assessment of the late reversibility by oral prednisolone 30-40 mg per day for two weeks or at least 1000 µg beclomethasone dipropionate for four to six weeks is used for evaluating the effectiveness of adding inhaled steroids to the treatment. Reversibility test is also useful in defining the prognosis in COPD. Patients with a higher bronchodilator response were shown to have a decreased annual rate of FEV₁ decline and positive reversibility is a predictor of good prognosis. Besides, instead of prebronchodilator, it is proposed to use postbronchodilator FEV₁ for calculating the annual rate of decline in FEV₁. In conclusion, reversibility test is a practical and easily performed method in the diagnosis, treatment, prognosis and follow-up of the patients with COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, reversibility test, bronchodilator response

Yazılma adresi: Uzm. Dr. Özen Kaçmaz Baflo=lu
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD
35100 Bornova, İzmir
Tel: (0232) 388 14 23
Faks: (0232) 388 71 92
e-posta: okacmaz@med.ege.edu.tr

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), zaman içinde ve tedaviyle çok az değişim gösteren akım hızı kısıtlılığı ile karakterize bir hastalıktır. Hava yolu obstrüksiyonunu ve derecesini belirlemek amacıyla hastaya solunum fonksiyon testi yaptırılır, obstrüksiyonun "reversibl" veya "irreversibl" olduğunu saptamak için ise inhale bronkodilatör öncesi ve sonrası spirometrik ölçümlerin yinelenmesi gereklidir. Bronkodilatör yanıt, diğer bir deyişle reversibilite testi, klinik uygulamalar sırasında KOAH ve astım hastalarını ayırt etmede, tedaviye yanıtı değerlendirmede, prognozu belirlemede ve araştırmalar sırasında hastaları çalışmaya alma ve dışlama ölçütü olarak göğüs hastalıkları uzmanları tarafından çok sık kullanılan, pratik bir ölçüm yöntemidir. Bu denli sık kullanılmasına karşın uygulama tekniği ve elde edilen sonuçların değerlendirilmesi konusunda tam bir görüş birliği yoktur [1-4]. Bronkodilatör yanıt pozitifliğini değerlendirmek için en sık kullanılan yöntem, bronkodilatör uygulandıktan sonra başlangıç birinci saniye zorlu ekspiratuar volümünde (FEV₁) %12-15'lik bir artış olmasıdır. Ancak başlangıç FEV₁'i düşük olan hastalarda reversibilitenin daha yüksek bulunması nedeniyle KOAH ve astımlı hastaları ayırmada iyi bir yöntem olmadığı bilinmektedir [5, 6].

Bu derlemede reversibilite testinin;

1. uygulama yöntemi,
2. değerlendirilmesi,
3. testi etkileyen faktörler,
4. KOAH tanısı ve tedavisindeki yeri,
5. KOAH prognoz ve izlemindeki rolü üzerinde durulacak ve literatür bilgileri ışığında tartışılmalı konulara açıklık getirilmeye çalışılacaktır.

Reversibilite testini uygulama yöntemi

Spirometrik ölçüm, hastanın klinik olarak stabil olduğu ve en az dört-altı haftadır solunum yolu enfeksiyonunun bulunmadığı bir dönemde gerçekleştirilmelidir. Seri reversibilite ölçümleri gerekiyorsa günün aynı saatlerinde yapılmalı ve testten en az dört-altı saat önce sigara, kafein ve ağır yemeklerden kaçınılmalıdır. Ölçüm yapılacağı gün alkol alınmamalı ve ağır fiziksel egzersiz yapılmamalıdır. Hastanın kullanmakta olduğu bronkodilatör ilaçlar, reversibiliteyi etkileyeceğinden testin yapılmasından altı-sekiz saat önce kısa etkili bronkodilatörlerin, 12 saat önce uzun etkili β_2 -agonistlerin, 24-48 saat önce teofilin preparatlarının, iki-dört hafta önce inhale veya oral kortikosteroidlerin ve bir ay önce ketotifen, antihistaminik, sodyum kromoglikat, nedokromil sodyumun kesilmesi önerilmektedir. Bazı araştırmacılar ise, tüm ilaçların testten 12 saat önce kesilmesinin yeterli olduğunu ileri sürmektedir [1,2,7-11].

Reversibilite testi, iki grup ilaçla yapılabilir. Bunlardan biri bronkodilatörler, diğeri ise kortikosteroidlerdir:

Tablo I. Reversibilite testinde kullanılan ilaçların doz, uygulama yolu ve bekleme süresi

Kullanılan ilaç	Doz	Bekleme süresi
Salbutamol ÖDİ+hava odacığı* Nebülizer	200-400 µg 2.5-10 mg	15-30 dk 15-30 dk
Terbutalin ÖDİ+hava odacığı* Nebülizer	500-1000 µg 5-10 mg	15-30 dk 15-30 dk
İpratropium bromür ÖDİ+hava odacığı* Nebülizer	40-80 µg 500 µg	30-45 dk 30-45 dk
İpratropium bromür+salbutamol ÖDİ+hava odacığı* Nebülizer	40+200 µg 500 µg+2.5 mg	30-45 dk 30-45 dk
Beklometazon dipropionat	750-1500 µg/gün	6 hafta
Budesonid	800 µg/gün	6 hafta
Oral prednizolon	30-40 mg/gün	2 hafta
* ÖDİ: Ölçülü doz inhaleri		

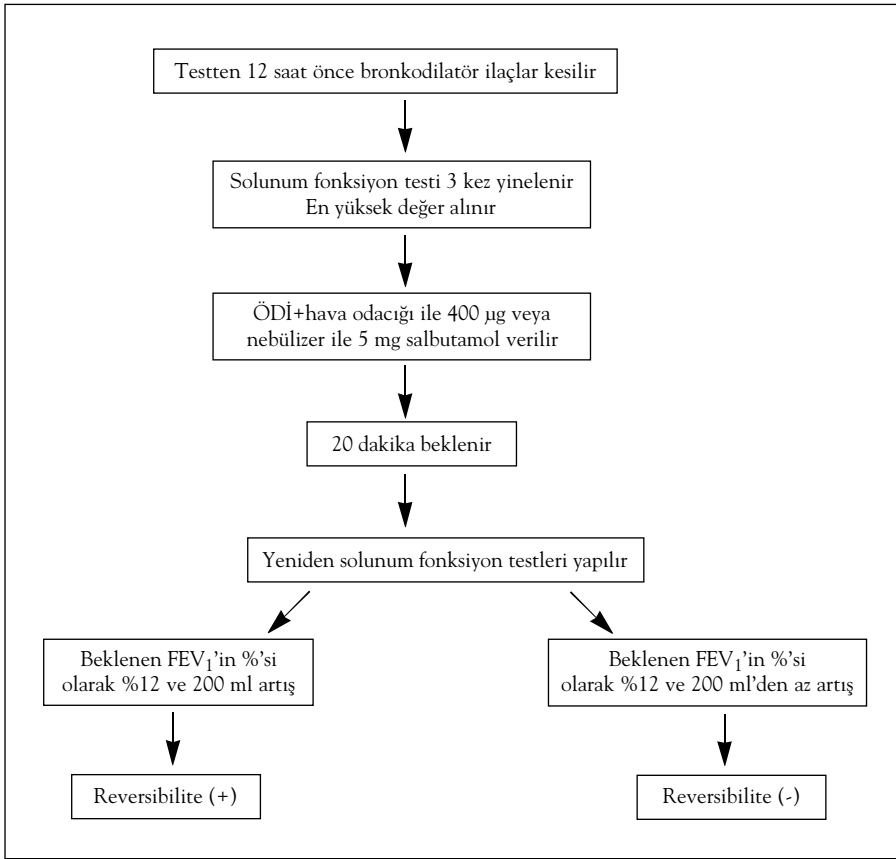
1. Bronkodilatör reversibilite testi (erken reversibilite):

Bu test için, yeterli dozda inhale bronkodilatör ilaç uygulamasından önce ve sonra üç kez yinelenen spirometrik ölçümler yapılmalı ve en yüksek bulunan değer alınmalıdır. Hangi bronkodilatör ilacın kullanılacağı ve hangi yolla verileceği konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Bronkodilatörün ölçülü doz inhaleri (ÖDİ), kuru toz inhaleri, hava odacığı aracılığıyla ÖDİ veya nebülizer kullanılarak uygulanmasıyla reversibilite ölçümü yapılabilir [7-12].

Bronkodilatör ilaç olarak en sık kısa etkili β_2 agonistlerden salbutamol veya terbutalin kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar, KOAH'lı hastalarda antikolinerjik ajanların, β_2 agonistlerden daha fazla bronkodilatasyon yaptığını savunarak reversibilite testi için ipratropium bromür veya ipratropium bromür+salbutamol kombinasyonunu tercih etmektedirler. Nisar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada [7], salbutamol ve ipratropium bromür ile yapılan reversibilite testinden hangisinin kortikosteroidlere yanıt veren KOAH'lıları saptamada yararlı olduğu araştırılmış ve iki ilaç arasında fark olmadığı gözlenmiştir.

Reversibilite testi için salbutamol, ÖDİ ile verilecekse 200-800 µg, nebülizer ile kullanılacaksa 2.5-10 mg dozları seçilmelidir (1,5-8,11-15). Terbutalin için bu değerler sırasıyla 500-1000 µg ve 5-10 mg'dır [2,5,8]. İpratropium bromür ise, ÖDİ ile 40-80 µg, nebülizer ile 500 µg dozlarında uygulanmaktadır (6-9,15).

Bronkodilatör ilaç sonrası spirometrik ölçümlerin yinelenme zamanı için 5 ile 60 dakika arasında değişen süreler verilmekte-



Şekil 1. Reversibilite testinin uygulanması ve değerlendirilmesi (ÖDİ: Ölçülü doz inhaleri).

dir [1-15]. Casaburi ve arkadaşları [12], reversibilite testi için nebulizer ile bronkodilatör uyguladıktan 5 ve 10 dakika sonra spirometrik ölçüm yaptıkları çalışmada 5 dakika beklemenin yeterli olduğunu bulsalar da, genellikle β_2 agonist sonrası 20-30 dakika, ipratropium bromür sonrası 30-45 dakika beklenmesi önerilmektedir [1,2,5,6,8,13-15]. Tüm bu değişik uygulamalar içinde en sık kullanılan yöntem, salbutamolün ÖDİ+hava odacığı ile 400 µg veya nebulizer ile 5 mg verilmesi ve 20 dakika beledikten sonra solunum fonksiyon testinin yinelenmesidir. Şekil 1'de reversibilite testini uygulama ve değerlendirme yöntemi, Tablo I'de ise reversibilite testinde kullanılan ilaçların doz, uygulama yolu ve bekleme süreleri gösterilmiştir.

2. Kortikosteroid reversibilite testi (geç reversibilite):

Astımlı hastalarda oral veya inhale kortikosteroidlerin tedavideki yeri çok iyi bilinmesine karşın stabil dönemdeki KOAH'lı hastalarda kısa ve uzun süreli kullanımı konusu halen tartışmalıdır. Astım ve KOAH'taki inflamasyonun immünopatogenezleri farklıdır. KOAH'ta başlıca küçük hava yollarında ve nötrofilik bir inflamasyon bulunurken, astımda inflamasyonda eozinofiller egemendir ve temel olarak büyük ve orta çaptaki hava yolları tutulmaktadır. KOAH alevlen-

melerinde ise, astımdakine benzer şekilde, eozinofil sayısı arttığından kortikosteroidlerin yararı kanıtlanmıştır ve yaygın olarak kullanılmaktadır. Oysa stabil dönemdeki KOAH'lıların yalnızca %10-30'unda kortikosteroidlerle anlamlı spirometrik yanıt elde edilmektedir. Sağkalımı daha iyi olan bu hastalarda düzenli inhale kortikosteroid kullanılabileceği belirtilmektedir [7,8,16-19].

Kortikosteroidlere yanıt verebilecek KOAH'lı hastaları belirlemede bronkodilatörler ile yapılan reversibilite testi kullanılabilir. Ancak bronkodilatör yanıt günden güne veya zaman içinde değişebilmektedir. Bu nedenle, özellikle kısmi reversibilitesi olan hastalarda tedaviye inhale steroid eklenmesi düşünülüyorsa kortikosteroid verilerek yapılan geç reversibilite testine bakılmalıdır.

Kortikosteroid reversibilite testi için oral veya inhale kortikosteroid verilebilir. Hastanın testten iki-dört hafta öncesine kadar oral veya inhale steroid kullanmaması önerilmektedir, bu süreyi altı aya kadar uzatan araştır-

macılar bulunmaktadır. Geç reversibilite testi sırasında oral form uygulanacaksa genellikle iki hafta 30-40 mg/gün prednizolon, inhale kortikosteroid verilecekse en az 1000 µg/gün beklometazon dipropionat veya eşdeğeri şeklinde altı hafta boyunca verilmektedir. Yapılan çalışmalarda genellikle inhale kortikosteroid olarak 750-1500 µg/gün beklometazon dipropionat veya 800 µg/gün budesonid tercih edilmektedir. Kortikosteroid tedavisine başlamadan önce ve iki hafta oral veya altı hafta inhale kortikosteroid kullanımı sonrasında solunum fonksiyon testi yapılmalı ve FEV₁ yanıtının olup olmadığı bronkodilatör reversibilite testindeki gibi hesaplanmalıdır [16-21] (Tablo I).

Reversibilite testinin değerlendirilmesi

Reversibilite testi, aynı hastaya farklı zamanlarda yapıldığında farklı sonuçlar elde edilebileceği gibi testin yaş ve boydan etkilenebileceği de belirtilmektedir. Yine de, obstrüktif akciğer hastalığını "reversibl" veya "irreversibl" olarak ayırmada kullanılan en pratik yöntem, bronkodilatör yanıtın ölçülmesidir [1,7,22-24]. Reversibilite testinin değerlendirilmesinde en çok FEV₁ kullanılmaktadır (Şekil 1). Bu, FEV₁'in efordan bağımsız, hava yolu kalibresini gösteren di-

ğer parametrelerle uyumlu, kolay ve hızlı ölçülebilir, yinelenbilir, yaş, cinsiyet ve ırka göre normal değerleri belirlenmiş bir parametre olmasından kaynaklanmaktadır [7,8]. Bronkodilatör yanıt için FEV₁'den sonra en sık zorlu vital kapasiteye (FVC) bakılmaktadır. Değişik çalışmalarda tek başına FEV₁'de veya FVC'de ya da her ikisinde birden artış olmasına göre değerlendirmeler yapılmıştır [3,5,14,18].

Bronkodilatör öncesi ve sonrası ölçülen FEV₁ değerlerine göre reversibilitiyi hesaplamada pek çok farklı yöntem bulunmaktadır [1,2,4,6,10,23,25]:

1. Başlangıç bronkodilatör öncesi FEV₁'in yüzdesi olarak ($\Delta\%$ başlangıç):

$$\frac{\text{Bronkodilatör sonrası FEV}_1 - \text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1}{\text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1} \times 100 (\%)$$

2. Mutlak değişiklik (Δ mutlak):

$$\text{Bronkodilatör sonrası FEV}_1 - \text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1 \text{ (ml)}$$

3. Beklenen FEV₁'in yüzdesi olarak ($\Delta\%$ beklenen):

$$\frac{\text{Bronkodilatör sonrası FEV}_1 - \text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1}{\text{Beklenen FEV}_1} \times 100 (\%)$$

4. "Olası" reversibilite yanıtının yüzdesi olarak ($\Delta\%$ olası):

$$\frac{\text{Bronkodilatör sonrası FEV}_1 - \text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1}{\text{Beklenen FEV}_1 - \text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1} \times 100 (\%)$$

5. Standart rezidüel reversibilite (Δ SR-FEV₁):

$$\frac{\text{Beklenen FEV}_1 - \text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1}{\text{Standart rezidüel derivasyon}}$$

6. Çalışma süresince kaydedilmiş en yüksek maksimum mutlak yanıt yüzdesinin değişkenliği olarak ($\Delta\%$ maksimum):

$$\frac{\text{Bronkodilatör sonrası FEV}_1 - \text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1}{\Delta\text{FEV}_{1\text{max}}} \times 100 (\%)$$

7. Çalışma süresince kaydedilmiş en yüksek bronkodilatör sonrası ve bronkodilatör öncesi değer farkının yüzdesinin değişkenliği olarak ($\Delta\%$ ulaşılabilir):

$$\frac{\text{Bronkodilatör sonrası FEV}_1 - \text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1}{\Delta\text{FEV}_{1\text{max}} - \text{Bronkodilatör öncesi FEV}_1} \times 100 (\%)$$

Tablo II. Literatürde reversibilitiyi değerlendirme ölçütleri [14]*		
Yazar	FEV ₁	VC
Başlangıç FEV₁'i		
Lorber	%8	%10
Dales	%9	-
Dawson	%10	%10
Reis	-	%10
Pennock	%12	%12
Morris	%12	%15
Berger, Snider, Chang	%15	%15
Rozas	%17	%15
Dull	%25	-
Mutlak değişiklik olarak		
Tweeddale	160 ml	330 ml
Başlangıç FEV₁'i+ mutlak değişiklik		
Sourk	%15 ve 200 ml	%15 ve 340 ml
ATS, ERS	%12 ve 200 ml	%12 ve 200 ml
Reis, BTS	%15 ve 200 ml	-
GOLD	%15 ve 200 ml	-
Beklenen FEV₁'i+ mutlak değişiklik		
Eliasson	%4 ve 130 ml	-
Quadrelli	%6 ve 160 ml	-
Dekker	%9 ve 190 ml	-
* 14 numaralı literatürden modifiye edilmiştir.		

Bunlar arasında ilk üç tanesi en sık kullanılmaktadır. Tüm yöntemlerde olduğu gibi başlangıç (bronkodilatör öncesi) FEV₁'in yüzdesi olarak hesaplanan ilk yöntem için değişik çalışmalarda farklı eşik değerleri belirtilmiştir. Genellikle $\Delta\%$ başlangıç, %12 veya %15'in üzerinde bulunduğu hastada reversibl hava yolu obstrüksiyonu olduğu kabul edilmektedir. Başlangıç FEV₁ değeri ne kadar düşük ise oluşan reversibilite de o kadar fazla olacaktır. Buna karşın FEV₁'i normale yakın olan hastalarda reversibilite olsa bile saptanamayacaktır [1,2,4,6,11]. Bu nedenle, başlangıç FEV₁'inin yüzdesine göre bronkodilatör yanıt saptanan hastalarda, reversibilitenin olduğunu söyleyebilmek için aynı zamanda mutlak değişikliğe bakılması önerilmekte ve bu değer 200 ml'nin üzerinde olması gerekmektedir [7,11]. Başka bir deyişle, $\Delta\%$ başlangıç ve Δ mutlak birlikte kullanılmaktadır. Pek çok çalışmada ise, beklenen FEV₁'in yüzdesi olarak hesaplanan reversibilitenin, başlangıç FEV₁'ine göre hesaplanandan daha iyi bir yöntem olduğu gösterilmiştir. $\Delta\%$ beklenenin %12'in üzerinde olması anlamlı kabul edilmektedir [2,6,11]. Bu yöntemle birlikte mutlak değişikliğe bakılarak 200 ml'nin üzerinde bulunmasının duyarlılığı daha da artırdığı savunulmaktadır [1,4,26]. Yalnızca mutlak değişikliğe göre reversibilitiyi hesaplamının yeterli olduğunu ileri süreren araştırmacılar olsa da, FEV₁'i çok düşük olan hastalarda bu değerlere ulaşmak zor olduğundan teste yanıt verenlerin

Tablo III. Reversibilite testini etkileyen faktörler	
Hasta ile ilgili faktörler	Uygulama yöntemi ile ilgili faktörler
-Hastanın stabil dönemde olması	-Cihazın kalibrasyon ve standardizasyonu
-Hasta uyumu	-Teknisyen deneyimi ve eğitimi
-4-6 hafta içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmeme	-FEV ₁ ölçümünün 3 kez yinelenmesi
-Başlangıç ve beklenen FEV ₁ değerleri	-Bronkodilatör ilacın dozu
-Bronkodilatör ilaçları kesme zamanı	-Bronkodilatör ilacın uygulanma şekli
-Testten önce ağır yemek yememe	-Bronkodilatörden sonra bekleme süresi
-Testten önce ağır egzersizden kaçınma	-Bronkodilatör yanıtı hesaplama yöntemi
-Alkol, sigara ve kafein alımı	-Yineleyen testlerin aynı saatlerde yapılması

Tablo IV. FEV ₁ < %55 olan KOAH ve astımlı hastalarda değişik yöntemlere göre bronkodilatör yanıtın duyarlılığı ve özgüllüğü [1]*				
Yöntem	Eşik değeri	Yanıt verenler	Duyarlılık	Özgüllük
Δmutlak	200 ml	43	%70.4**	%70.6**
Δ%başlangıç	%15	52	%85.2	%50.0
Δmutlak+Δ%başlangıç	200 ml+%15	42	%68.8	%70.6
Δ%beklenen	%9	41	%67.2**	%70.6**
Δ%olası	%50	4	%6.5	%98.2

* 1 numaralı literatürden modifiye edilmiştir.
** İstatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.

oranı, olması gerekenden düşük bulunacaktır [1]. Olasılığın yüzdesi olarak hesaplanan reversibilite ise, başlangıç değerinden bağımsız ve kolay yinelenebilir bir yöntem olmasına karşın çok sık kullanılmamaktadır [1,6,7]. Tablo II'de bazı çalışmalarda, farklı hesaplama yöntemleri için belirtilen farklı eşik değerleri gösterilmiştir.

Çeşitli araştırmalarda bronkodilatör yanıtın değerlendirilmesi için FEV₁ ve FVC dışında, üçüncü saniyedeki zorlu ekspiruar volüm (FEV₃), maksimum istemli ventilasyon (MVV), zorlu vital kapasitenin yarısındaki zorlu ekspiruar akım (FEF_{%25-75}), tepe ekspiruar akım (PEF), inspiruar kapasite (IC), yavaş vital kapasite (SVC) ve negatif ekspiruar basınç (NEP) gibi pek çok farklı parametre kullanılmıştır [4,13-15,24,27]. Bunların içinde PEF, solunum fonksiyon cihazı olmayan yerlerde kullanımı kolay ve ucuz olduğu için tercih edilmektedir. PEF değerinde %15-20'lik artış veya 60 L/dk mutlak değişiklik olması anlamlı kabul edilmektedir [8,10,13,18]. Küçük hava yolu hastalığını en iyi gösteren FEF_{%25-75}, FEV₁ ile iyi korele olduğu için bazı araştırmacılar tarafından bronkodilatör yanıtı değerlendirmede kullanılmakta ve %15-25'lik artış olması reversibiliteyi göstermektedir [24,27]. Hava yolu direnci (Raw) ve hava yolu kondüktansı (Gaw) da reversibilite için bakılabilen ölçümlerdir. Bronkodilatör inhalasyonundan sonra hava yolu direncinde oluşacak azalma, bronkodilatör yanıtın saptanmasında obstrüksiyonu doğrudan yansıtan bir ölçüt olarak kullanılabilir.

mektedir. Zorlu osilasyon tekniği (FOT) ile ölçülen hava yolu kondüktansı da invaziv olmayan bir yöntem olarak bazı çalışmalarda kullanılmış ve FEV₁ değişiklikleri ile korelasyon gösterdiği, kondüktansta %10'luk artış olmasının KOAH-astım ayrımında yararlı olduğu bulunmuştur [4,27-29].

Bunlar dışında, reversibiliteyi değerlendirmede inspiratuar volümler de kullanılabilir. İnspiratuar volümler üzerinden reversibilite hesaplanırken bronkodilatör öncesi ve sonrası FIVC değerleri farkına veya bu farkın beklenen FIVC'ye oranına bakılmaktadır. Farkın 200 ml'nin üzerinde olması veya oranda %12'lik artış saptanması, FEV₁ ile ölçülen reversibiliteyle korelasyon göstermektedir [10]. Hadcroft ve Calverley'nin

KOAH'lılar üzerinde yaptıkları bir çalışmada [15], reversibilite testi için IC manevrasını kullanarak ölçülen ekspiryum sonu akciğer volümü (EELV) ve tidal akım kısıtlılığını gösteren NEP ölçümü kullanılmıştır. Akut bronkodilatör yanıtın değerlendirilmesinde NEP'in uygun bir yöntem olmadığı; buna karşın IC değişikliklerinin hem FEV₁ değişikliklerinden daha fazla düzeyde olduğu hem de kolayca saptanabildiği gösterilmiştir. Yine de, kullandıkları parametrelerle "reversibl" ve "irreversibl" grupları ayırmada başarılı olamamışlardır.

Reversibilite testini etkileyen faktörler

Reversibilite testini etkileyen pek çok faktör bulunmaktadır (Tablo III). Testten iyi bir sonuç alabilmek için solunum fonksiyon cihazının kalibrasyonu ve standardizasyonu yapılmalı, teknisyenin eğitimi ve deneyimi tam olmalıdır. Hastanın uyumu, almakta olduğu tedaviyi yeterli süre önce kesmiş olması ve test öncesi ağır egzersiz yapmaması da önemlidir. Ayrıca, hastanın stabil dönemde bulunması ve alevlenme ölçütlerine uymaması gerekmektedir. Hastanın beklenen ve başlangıç solunum fonksiyon testi değerleri de sonucu etkilemektedir. Çalışma veya izlem amacıyla farklı günlerde reversibilite testi yinelenen hastalarda, mümkünse, test günün aynı saatlerinde yapılmalıdır. İlaç verilmeden önce ve verildikten sonra solunum fonksiyon testi mutlaka üç kez yinelenmeli ve en yüksek bulunan değer dikkate alınmalıdır. Bunların dışında, reversibilite için verilen ilaç, ila-

Tablo V. Reversibilite testinin KOAH'ta kullanımı

Çalışmalar	Çalışmaya alma ve dışlama ölçütü olarak
Ayrıcı tanı	KOAH-astım ayırıcı tanısında
Tedaviye yanıt	Bronkodilatör ve kortikosteroid tedaviden yarar görece hastaları belirlemede
İzlem	Yıllık FEV ₁ düşüşünü izlemede
Prognoz	Prognozu belirlemede (reversibilite yüksek ise prognoz daha iyidir)

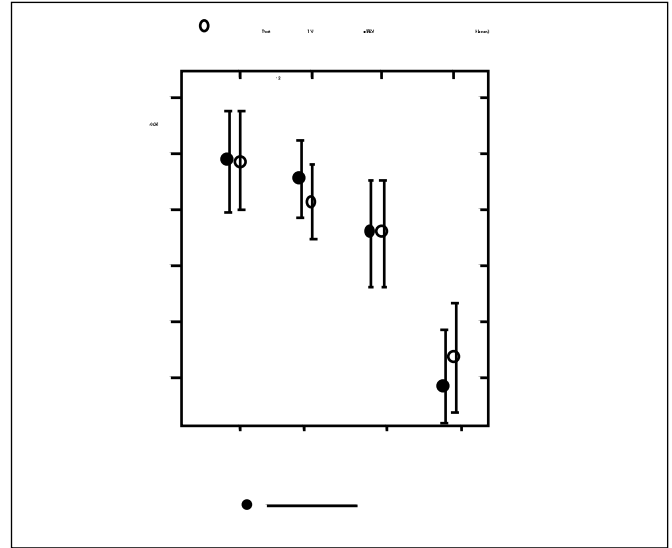
cın dozu, uygulama yolu ve ilaçtan sonra bekleme süresi de büyük önem taşımaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi reversibiliteyi hesaplamada pek çok değişik yöntem kullanılmaktadır. Hangi yöntemin seçildiği ve "reversibl" diyebilmek için hangi eşikdeğerin ele alındığı da sonuçları etkilemektedir [10].

Reversibilite testinin KOAH tanı ve tedavisindeki yeri

Astım, reversibl hava yolu obstrüksiyonu ile seyreden bir hastalıktır. KOAH'ta ise progresif hava yolu obstrüksiyonu ve sınırlı reversibilite bulunmakta ve hastaların yalnızca %10-30'unda bronkodilatör yanıt saptanmaktadır. Yine de, reversibilite testi "reversibl" ve "irreversibl" hava yolu hastalığını ayırmada en sık kullanılan, pratik bir yöntemdir. Aynı hastaya farklı zamanlarda yapılan reversibilite testi çok değişik sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle, tıpkı hipertansiyonu saptamak için kan basıncının yineleyen ölçümlerinin yapılması gerektiği gibi, her hastanın bronkodilatör yanıtını belirlemek için de reversibilite testi yinelenmelidir [23].

Obstrüksiyonu fazla ve FEV₁ değeri düşük olan hastalarda bronkodilatör yanıt, başlangıç FEV₁'ine göre hesaplandığında abartılı bir değer elde edilecektir. Böylece aslında irreversible olan kişi, reversibl sayılacak ve yanlışlıkla astım tanısı alabilecektir. KOAH-astım ayırıcı tanısında en iyi yöntem mutlak değişikliğe ve beklenen FEV₁'in yüzdesine göre hesaplama yapmaktır. Quadrelli ve arkadaşları [1], KOAH ile astımlı hastaları ayırmada yukarıda tanımlanan değişik hesaplama yöntemlerinden ilk dördünü kullanmışlar ve özellikle FEV₁ düzeyi düşük olgularda, mutlak değişiklik ve beklenen FEV₁'in yüzdesi olarak hesaplandığında duyarlılık ve özgüllüğün en yüksek düzeyde olduğunu bulmuşlardır (Tablo IV). Yine de KOAH'lı hastalar arasında reversibilitenin olduğu ve astımlı hastaların %15-25 kadarında reversibilite saptanmadığı akılda tutulmalıdır. Bu nedenle, iki hastalığın ayırımında bronkodilatör yanıtın yanı sıra, anamnez, sigara kullanımı, atopik özellikler, fizik muayene, akciğer grafisi, diffüzyon kapasitesi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi gibi diğer tanı yöntemleriyle birlikte karar verilmelidir.

Bronkodilatör yanıt, ayırıcı tanının yanı sıra, hastanın bronkodilatör tedaviden yarar görüp görmeyeceğini belirlemede de kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalarda,



Şekil 2. FEV₁ düzeyinde düşüş ile bronkodilatör yanıtın ilişkisi (Siyah daireler başlangıç FEV₁'inin yüzdesi olarak, beyaz daireler beklenen FEV₁'in yüzdesi olarak bronkodilatör yanıtı göstermektedir) 33 numaralı literatürden alınmıştır.

bronkodilatör tedavi ile hastaların başta dispne olmak üzere semptomlarında azalma, yürüme mesafesi ve egzersiz kapasitesinde artış olmasına karşın bu iyileşmenin spirometrik parametrelerle bağıntılı olmadığı gösterilmiştir. Bu da, reversibilite testi negatif olan hastaların da tedaviden yarar görebileceğini ve testin bronkodilatör tedaviye başlamak veya sürdürmek için ölçüt alınmaması gerektiğini göstermektedir. Nitekim, başlangıç reversibilite değeri, uzun süreli tedavide hastalarda reversibilite düzeyinin öngörülmesinde de yetersiz kalabilmektedir [3,8,9]. KOAH'lı hastalarda semptomların iyileştirilmesi önemli olduğundan, hastaların değerlendirilmesinde spirometre ve reversibilite testinin yanı sıra, egzersiz toleransı ve yaşam kalitesi ölçümleri de kullanılmalıdır [30].

Oral veya inhale kortikosteroid ile uygulanan geç reversibilite testi, gerektiğinde bronkodilatör kullanan hafif KOAH'lı olgularda yapılmamalıdır. Hava yolu ödem ve inflamasyonunun belirgin olduğu, uzun süre β_2 agonist kullanan ve erken reversibilitenin negatif bulunabileceği, özellikle de bu tanımlara uyan astımlı hastalarda kullanılmalıdır. Kortikosteroid uygulanmasından sonra hastada reversibilite saptanırsa, tedaviye düzenli inhale kortikosteroid eklenebilir [8]. Reversibilite saptanmayan bazı hastalar, kısa dönemde steroid ile iyileşme olduğunu belirtse bile bu durumda geç reversibilite testi negatif kabul edilmeli ve düzenli steroid tedavisi başlanmamalıdır.

Reversibilite testinin KOAH prognoz ve izlemindeki rolü

KOAH'lı hastalarda hastalığın doğal seyrini belirleyen en önemli faktör yıllık FEV₁ düşüşüdür. Bu nedenle, FEV₁ düşü-

şünü etkileyen faktörler hastada mortalite için de belirleyicidir. Yapılan çalışmalarda prognozu etkileyebilecek, kalp hızından karbonmonoksit difüzyon kapasitesine kadar pek çok değişik parametre incelenmiştir. Bunlar arasında yaş, sigara anamnezi, düşük FEV₁ düzeyi, hipoksemi, hiperkapni, pulmoner hipertansiyon ve bronş hiperreaktivitesi, prognozu olumsuz etkilediği kanıtlanmış faktörlerdir. Reversibilitenin KOAH'ın doğal seyirindeki yeri ise tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, bronkodilatör yanıtı fazla olan hastalarda yıllık FEV₁ düşüşünün daha hızlı olduğunu, bazıları ise bunun tam tersi olduğunu göstermişlerdir [31-36]. Hangi yöntemle reversibilitenin hesaplandığı burada da önem kazanmaktadır. Başlangıç FEV₁'ine göre reversibilite bakıldığında FEV₁'i düşük olanlarda bronkodilatör yanıt fazla olacaktır, oysa bu hastaların FEV₁'leri zaten düşük olduğu için prognozları daha kötü ve mortaliteleri daha yüksektir. Anthonisen ve arkadaşlarının KOAH'lı 985 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise, hem başlangıç, hem de beklenen FEV₁'e göre hesaplanan reversibilite düzeyi yüksek olan hastalarda daha az FEV₁ düşüşü saptanmış ve reversibilitenin olumlu prognoz göstergesi olduğu bulunmuştur [32-34] (Şekil 2).

Reversibilite testinin diğer bir kullanım alanı da KOAH'lı hastaların izlemidir. Önceleri yıllık FEV₁ düşüşünü izlemek için bronkodilatör öncesi FEV₁ ölçümü kullanılırken, son yıllarda bronkodilatör sonrası FEV₁'in sağkalım açısından daha iyi bir parametre olduğu ortaya konmuştur. Bunun nedeni bronkodilatör tedavi alan hastalarda, bronkodilatör sonrası FEV₁'in sabit hava yolu obstrüksiyonu düzeyini göstermesidir [32, 37].

Sonuç olarak, reversibilite testi KOAH'lı hastaların tanı, tedavi, prognoz ve izleminde kullanılan, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (Tablo V).

KAYNAKLAR

1. Quadrelli SA, Roncoroni AJ, Montiel GC. Evaluation of bronchodilator response in patients with airway obstruction. *Respir Med* 1999; 93: 630-6.
2. Brand PLP, Quanjer PH, Postma DS, et al. Interpretation of bronchodilator response in patients with obstructive airway disease. *Thorax* 1992; 47: 429-36.
3. Hay JG, Stone P, Carter J, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5: 659-64.
4. Güçlü G, Sayiner A. En iyi reversibilite hesap yöntemi hangisidir? *Solunum* 1993; 18: 171-8.
5. Tweeddale PM, Alexander F, McHardy GJR. Short term variability in FEV₁ and bronchodilator responsiveness in patients with obstructive ventilatory defects. *Thorax* 1987; 42: 487-90.
6. Weir DC, Sherwood Burge P. Measures of reversibility in response to bronchodilators in chronic airflow obstruction: relation to airway calibre. *Thorax* 1991; 46: 43-5.
7. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, Calverley PMA. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 555-9.
8. British Thoracic Society guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (suppl 5): S7-S15.
9. O'Donnell DE, Lam M, Webb K. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542-9.
10. Erelel M. Reversibilite. Umut S, ed. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı seminer notları. 1st ed. İstanbul: Format Matbaacılık; 2001: 11-8.
11. Nisar M, Walshaw M, Earis JE, et al. Assessment of reversibility of airway obstruction in patients with chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1990; 45: 190-4.
12. Casaburi R, Adame D, Hong CK. Comparison of albuterol to isoproterenol as a bronchodilator for use in pulmonary function testing. *Chest* 1991; 100: 1597-600.
13. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47:162-6.
14. Hansen JE, Casaburi RC, Goldberg AS. A statistical approach for assessment of bronchodilator responsiveness in pulmonary function testing. *Chest* 1993; 104: 1119-26.
15. Hadcroft JH, Calverley PMA. Alternative methods for assessing bronchodilator reversibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001; 56: 713-20.
16. Wiggins J, Feher MD, Lant AF, Collins JV. Steroid trial in the assessment of reversibility of air flow limitation: a survey of current clinical practice of chest physicians. *Respir Med* 1991; 85: 295-9.
17. Senderovitz T, Vestbo J, Frandsen J, et al. Steroid reversibility test followed by inhaled budesonide or placebo in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1999; 93: 715-8.
18. Weir DC, Gove RI, Robertson AS, Sherwood Burge P. Corticosteroid trials in non-asthmatic chronic airflow obstruction: a comparison of oral prednisolone and inhaled beclomethasone dipropionate. *Thorax* 1990; 45: 112-7.
19. Weir DC, Burge PS. Effects of high dose inhaled beclomethasone dipropionate, 750 µg and 1500 Fg twice daily, and 40 mg per day oral prednisolone on lung function, symptoms, and bronchial hyperresponsiveness in patients with non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1993; 48: 309-16.
20. Weir DC, Robertson AS, Gove RI, Sherwood Burge P. Time course of response to oral and inhaled corticosteroids in non-asthmatic chronic airflow obstruction. *Thorax* 1990; 45: 118-21.
21. Auffarth B, Postma DS, de Monchy JGR, et al. Effects of inhaled budesonide on spirometric values, reversibility, airway responsiveness, and cough threshold in smokers with chronic obstructive lung disease. *Thorax*. 1991; 46: 372-7.
22. Guyatt GH, Townsend M, Nogradi S, et al. Acute response to bronchodilator: an imperfect guide for bronchodilator therapy in chronic airflow limitation. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1949-52.
23. Eliasson O, Degraff AC. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometry, and anthropometric variables. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 858-64.
24. Chang JT, Moran MB, Cugell DW, Webster JR. COPD in the elderly: a reversible cause of functional impairment. *Chest* 1995; 108: 736-40.
25. Özhan MH. Reversibilite kavramı ve tanıdaki yeri. *Solunum* 2000; 2:129-31.
26. Tweeddale PM, Merchant S, Leslie M, et al. Short term variability in FEV₁: relation to pretest activity, level of FEV₁, and smoking habits. *Thorax* 1984; 39: 928-32.
27. Smith HR, Irvin CG, Charniak RM. The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. *Chest* 1992; 101: 1577-81.
28. Zerah F, Lorino A, Lorino H, et al. Forced oscillation technique vs spirometry to assess bronchodilatation in patients with asthma and COPD. *Chest* 1995; 108: 41-7.
29. Van Noord JA, Smeets J, Clement J, et al. Assessment of reversibility of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 551-4.
30. Rees PJ. Bronchodilators in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM; eds. Management of chronic obstructive pulmonary disease. 1st ed. Sheffield: European Respiratory Society Journalr Ltd; 1998: 135-49.
31. Postma DS, Sluiter HJ. Prognosis of chronic obstructive pulmonary di-

- sease: the Dutch experience. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S100-S105.
32. Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S95-S99.
33. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE and the IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14-20.
34. Anthonisen NR, Wright EC and the IPPB Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 814-9.
35. Postma DS, De Vries K, Koeter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of air-flow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 276-80.
36. Postma DS, Vermeire P. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. In: Postma DS, Siafakas NM; eds. *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. 1st ed. Sheffield: European Respiratory Society Journal Ltd; 1998: 74-83.
37. Lenfant C, Khaltaev N. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLB/WHO workshop report (based on an April 1998 meeting) April 2001.